

Joško Mitrović¹
Silva Pukšić¹
Ivica Horvatić²
Vesna Sredoja Tišma³
Stela Bulimbašić⁴
Jadranka Morović-Vergles¹

¹Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinička bolnica Dubrava
Zagreb • Hrvatska

²Zavod za nefrologiju i dijalizu
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinička bolnica Dubrava
Zagreb • Hrvatska

³Kabinet za dermatovenerologiju
Klinička bolnica Dubrava
Zagreb • Hrvatska

⁴Klinički zavod za patologiju
Klinička bolnica Dubrava
Zagreb • Hrvatska

Prikaz bolesnice s Henoch-Schönleinovom purpurom i kasnom pojavom nekrotizirajućeg glomerulonefritisa

Henoch-Schönlein purpura with late-onset necrotising glomerulonephritis - a case report

Zaprimljeno:
20. veljače 2014.
Prihvaćeno:
4. travnja 2014.

Adresa za dopisivanje:
dr. sc. Joško Mitrović, dr. med.
Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinička bolnica Dubrava
Avenija Gojka Šuška 6 • 10000 Zagreb • Hrvatska
josko.mitrovic@kdbd.hr

Sažetak

Henoch-Schönlein purpura (HSP) najučestaliji je oblik sistemskog vaskulitisa u djece, dok je u odraslih rijedak. Klinički se HSP očituje palpabilnom purpurom bez trombocitopenije i/ili koagulopatije, artritism/artralgijama, bolovima u trbuhu i/ili oštećenjem bubrega. U odraslih bolesnika u usporedbi s pedijatrijskim bubrežna

bolest općenito je težeg tijeka, a manifestacije bubrežnog oštećenja najčešće se javljaju u razdoblju od nekoliko dana do mjesec dana od pojave prvih znakova bolesti.

U radu smo prikazali 22-godišnju bolesnicu s kožnim vaskulitičnim promjenama i artralgijama u koje je nakon osam tjedana od prvih simptoma prvi put u nalazu urina

zabilježena eritrociturija i proteinurija, a biopsijom bubrega utvrđen je nekrotizirajući glomerulonefritis s IgA depozitima. Započeto je liječenje visokim dozama glukokortikoida uz postupno snižavanje doze i postignuta je potpuna remisija bubrežne bolesti.

Iz prikaza ove bolesnice zaključujemo da je u bolesnika s HSP-om potrebno praćenje funkcije unutarnjih organa zbog mogućnosti razvoja teškog bubrežnog oštećenja koje se može očitovati i nekoliko mjeseci nakon pojave prvih simptoma bolesti.

Ključne riječi

Henoch-Schönleinova purpura; vaskulitis; glomerulonefritis

Summary

Henoch-Schönlein purpura (HSP) is the most common systemic vasculitis in children, while it is rare in adults. Typical clinical manifestations include palpable purpura without thrombocytopenia and/or coagulopathy, arthritis/arthralgia, abdominal pain, and/or renal involvement. In adulthood the disease tends to be more serious than in children, with renal manifestations developing over a period of several days to one month after initial symptoms.

In this article we present a 22-year-old female patient with cutaneous vasculitis and arthralgia, in whom renal

disease developed 8 weeks after disease onset with microscopic hematuria and proteinuria in urinalysis. Renal biopsy subsequently performed revealed focal necrotizing glomerulonephritis with IgA deposits. The patient was treated with high dose methylprednisolone followed by gradual tapering, which induced complete remission of the disease.

In conclusion, patients with HSP should be carefully monitored for systemic involvement, since serious renal disease can develop even as late as two months after disease onset.

Keywords

Henoch-Schönlein purpura; vasculitis; glomerulonephritis

Uvod

Henoch-Schönlein purpura (HSP) ili IgA vaskulitis najučestaliji je oblik sistemskog vaskulitisa u djece (1). Oko 90 % HSP-a javlja se u djece, dok je u odraslih bolest rijetka (2). Klinički se HSP očituje palpabilnom purpurom bez trombocitopenije i/ili koagulopatije, artritisom/arthralgijama, bolovima u trbuhu i/ili oštećenjem bubrega (3, 4). Etiologija nije poznata, ali se smatra da važnu ulogu kod osoba s genetskom predispozicijom u stvaranju IgA-imunokompleksa i njihovom taloženju u stijenkama malih krvnih žila imaju i vanjski čimbenici (virusi i bakterije) koji aktiviraju imunost sustav (5).

Kod adolescenata i odraslih bolesnika, u usporedbi s pedijatrijskim, bubrežna bolest općenito je težeg tijeka, nerijetko je povezana s razvojem nefrotskog sindroma i

bubrežne insuficijencije, pa u većine bolesnika zahtijeva liječenje primjenom imunosupresiva (2, 6, 7, 8). Kliničko-laboratorijske manifestacije bubrežnog oštećenja najčešće se javljaju u razdoblju od nekoliko dana do mjesec dana od pojave prvih znakova bolesti (2, 9, 10).

Dijagnoza HSP glomerulonefritisa zasniva se na patohistološkom nalazu bioptata bubrega u kojem se na imunofluorescentnoj mikroskopiji utvrde IgA depoziti.

U liječenju HSP glomerulonefritisa primjenjuju se visoke doze glukokortikoida (11, 12), a u izostanku odgovora mogu se primijeniti imunosupresivi kao što je ciklofosamid, ciklosporin, azatioprin (13–16), čija učinkovitost nije do kraja dokazana. Povremeno se primjenjuje postupak plazmafereze (17) i/ili imunoglobulini intravenski (18).

Prikaz bolesnice

Dvadesetdvostrana bolesnica hospitalizirana je zbog purpura donjih ekstremiteta, praćene arthralgijama i nespecifičnim bolovima u trbuhu. Bolesnica do tada nije teže bolovala i nije uzimala lijekove. Anamnestički nije bilo nedavnih infekcija, febriliteta, proljeva ili hematurije. U statusu na donjim udovima bile su prisutne palpabilne purpurične morfe simetrične distribucije. Mali

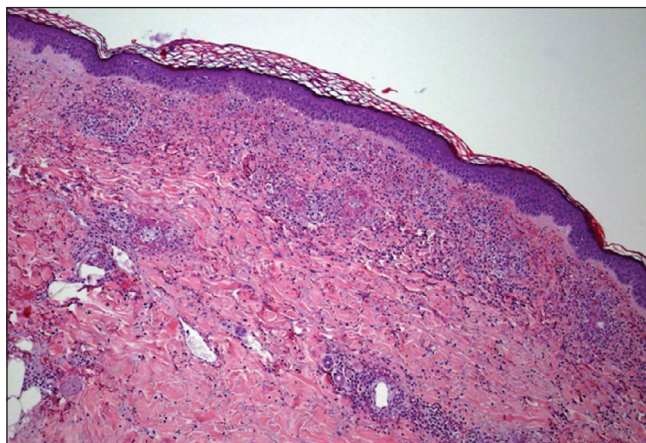
zglobovi šaka i koljena bili su bolni na palpaciju, koljena otečena, a trbuh bolan na duboku palpaciju. Ostali fizikalni status bio je uredan.

U laboratorijskim nalazima kompletna krvna slika, sedimentacija eritrocita, C-reaktivni protein, rutinski biokemijski nalazi, koagulogram, kompletni urin i proteini u 24-satnom urinu bili su uredni. Okultno krvarenje

u stolici, hormoni štitnjače, brisovi ždrijela, nosa, uretre i cerviksa bili su uredni, kao i serologija na bakterijske i virusne infekcije (*Chlamydia trachomatis*, *Borrelia burgdorferi*, Herpes virus 1 i 2, HIV, virusi hepatitisa A, B, C, Citomegalovirus, Epstein-Barrov virus, Parvovirus B 19). Imunološki parametri bili su također u referentnim vrijednostima (antinuklearni faktor, protutijela na dvolančanu dezoksiribonukleinsku kiselinu, protutijela na ekstraktibilne nuklearne antigene, serumski komplement, krioglobulini, reumatoidni faktori, antineutrofilna citoplazmatska protutijela, antikardiolipinska protutijela, serumski imunoglobulini IgM, IgG, IgA i IgE).

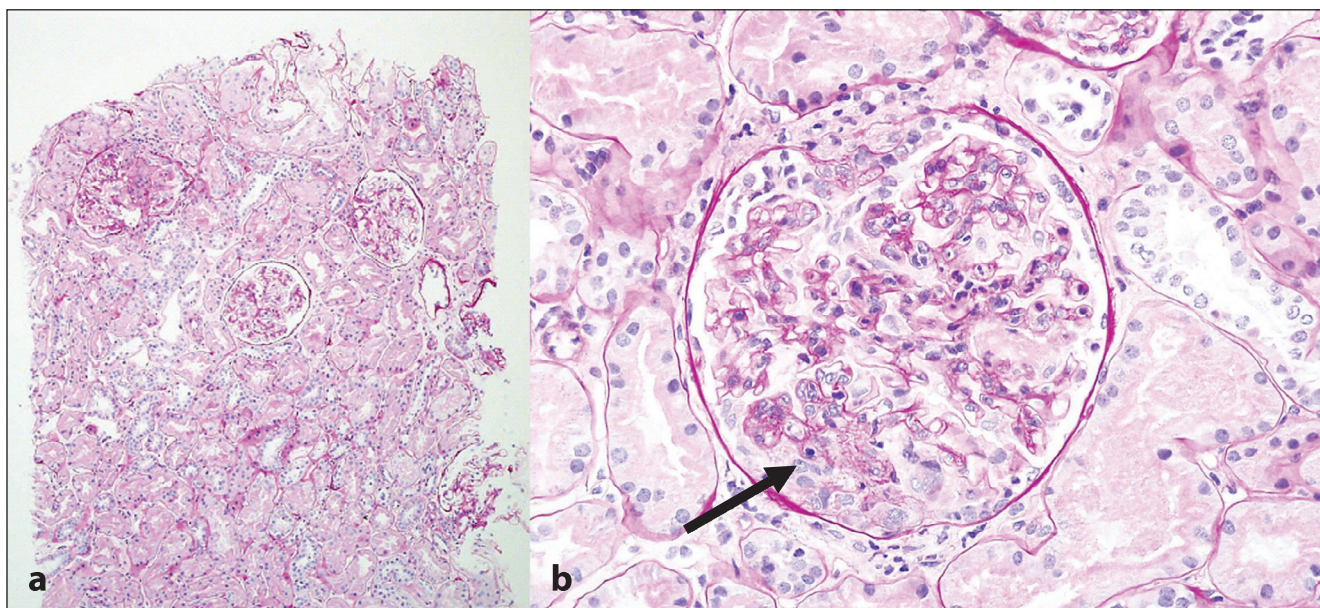
Slika 1. **Svjetlosna mikroskopija: leukocitoklastični vaskulitis s fibrinoidnom nekrozom malih krvnih žila površinskog i dubokog dijela dermisa (hematoksilin i eozin bojenje, × 200)**

Figure 1. **Light microscopy: leukocytoclastic vasculitis with fibrinoid necrosis of small blood vessels of superficial and deep dermal plexus (hematoxylin/eosin stain, × 200)**



Slika 2. **Svjetlosna mikroskopija (PAS bojenje, × 200): a) fokalno segmentalni nekrotizirajući glomerulonefritis sa segmentalnim nekrozama i segmentalnim celularnim polumjesecima u 4 od 30 (13%) glomerula; b) segmentalna endokapilarna proliferacija i segmentalna nekroza i celularni polumjesec (strelica)**

Figure 2. **Light microscopy (PAS stain, × 200): a) focal segmental necrotising glomerulonephritis with segmental necroses and segmental cellular crescents in 4/30 (13%) glomeruli; b) segmental endocapillary proliferation, segmental necrosis, and a cellular crescent (arrow)**



EKG nalaz, radiološka snimka srca i pluća te ultrazvuk abdomena bili su uredni.

Učinjena je biopsija kožnih promjena kojom su se u koriumu i potkožnom masnom tkivu prikazale veće nakupine eritrocita izvan krvožilnih prostora. Pored toga, stijenke manjih krvnih žila obilno su bile prožete upalnim stanicama, pretežno granulocitima, mjestimice s potpunom opstrukcijom lumena, a vidjele su se i nakupine amorfnog eozinofilnog materijala. U bazalnom dijelu bile su prisutne veće nakupine raspalih granulocita i eritrocita (nekroza) te je patohistološki nalaz odgovarao leukocitoklastičnom vaskulitisu otvorene etiologije (slika 1).

Započeta je terapija metilprednizolonom u dozi od 32 mg dnevno uz redukciju doze za 4 mg svakih 5 dana do doze održavanja od 16 mg dnevno.

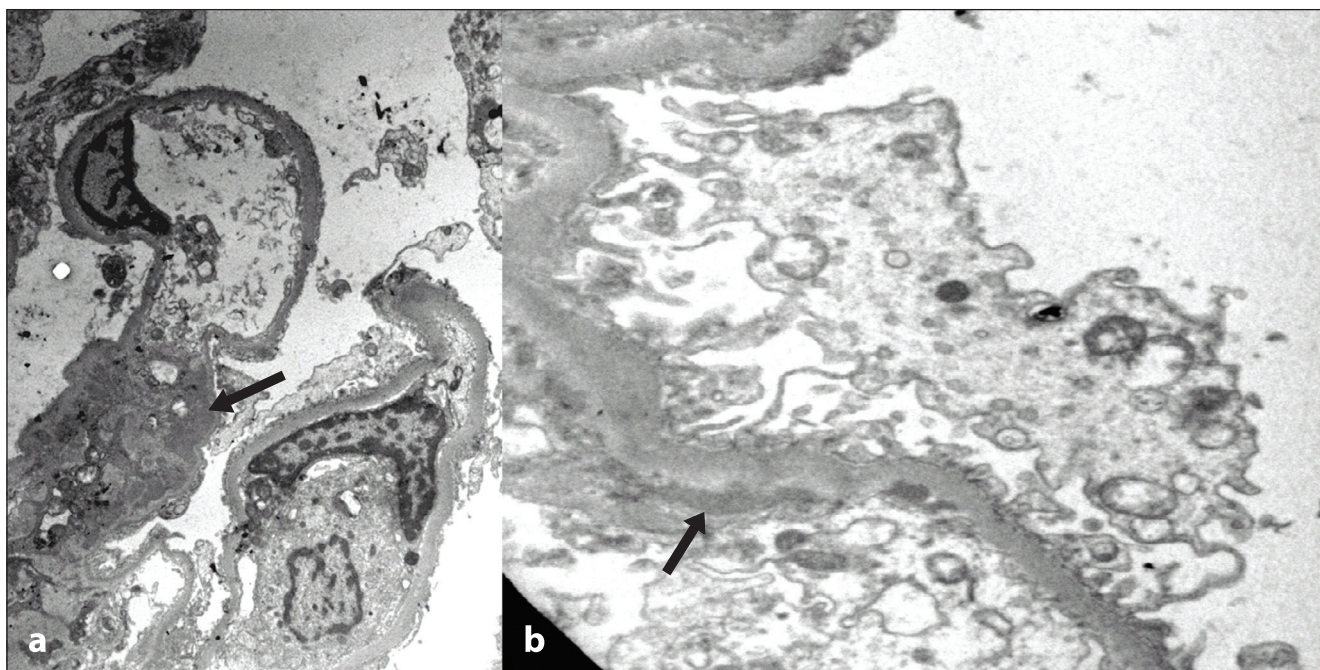
Na ambulantnim kontrolama nakon dva odnosno četiri tjedna po otpustu iz bolnice (četiri odnosno šest tjedana od početka prvih simptoma), bolesnica je bila bez subjektivnih tegoba, došlo je do regresije kožnih promjena, laboratorijski nalazi i dalje su bili uredni, kao i nalaz kompletnog urina. Bolesnica je uzimala metilprednizolon u dozi od 16 mg.

Na ambulantnoj kontroli osam tjedana od početka simptoma, kožne promjene potpuno su regredirale, a laboratorijski nalazi bili su uredni, osim nalaza urina u kojem je zabilježena blaža eritrociturija (5 do 6 eritrocita u vidnom polju) i proteinurija 1+.

Na pregledu nakon tjedan dana (odnosno 9 tjedana od početka simptoma) u kontrolnom nalazu urina zabilježena je progresija proteinurije (proteini su bili 2+), a u

Slika 3. Elektronska mikroskopija ($\times 5000$): kora bubrega s jednim glomerulom: a) paramezangijski imuni depoziti (strelica); b) subendotelni imuni depoziti (strelica)

Figure 3. Electron microscopy ($\times 5000$): renal cortex with one glomerulus: a) paramesangial immune deposits (arrow); b) subendothelial immune deposits (arrow)



sedimentu urina bilo je 6 do 8 eritrocita po vidnom polju, dok je urinokultura bila sterilna.

Bolesnica je ponovno hospitalizirana. Zbog patološkog nalaza urina određeni su proteini u 24-satnom urinu koji su se kretali u rasponu od 0,6 do 1 g u 24 sata, klirens kreatinina bio je uredan, a u sedimentu urina eritrocita je bilo do 10 po vidnom polju. To je bio razlog za biopsiju bubrega. Patohistološki nalaz biopsije bubrega na razini svjetlosne i imunofluorescentne mikroskopije upućivao je na fokalno segmentalni nekrotizirajući glomerulonefritis sa segmentalnim nekrozama i segmentalnim celularnim polumjesecima u 4 od 30 (13 %) glomerula (slika 2) te izrazitim pozitivitetom na IgA u imunofluorescentnoj mikroskopiji.

Naknadno pristigao nalaz elektronske mikroskopije kore bubrega s jednim glomerulom pokazao je na ultratankim prerezima u glomerulu nešto širi mezangij koji je sadržavao brojne većim dijelom paramezangijski smještene

imune depozite. Glomerularne bazalne membrane mjestimice su bile nabrane, u područjima s otvorenim kapilarama u lumenu se vidio nabubreni endotel te rijetke upalne stanice. Žarišno su bili vidljivi sitni subendotelni imuni depoziti (slika 3).

Bolesnica je liječena pulsevima metilprednizolona u dozi od 500 mg dnevno tijekom tri dana, potom je nastavljeno liječenje u dozi od 1 mg /kg tjelesne težine kroz dva mjeseca, a nakon toga je postupno snižavana doza lijeka. Ukupno trajanje liječenja metilprednizolonom bilo je 5 mjeseci.

Nakon trodnevne pulsne terapije prati se smanjenje 24-satne proteinurije za 50 %, a nalaz sedimenta urina bio je uredan. Nakon 4 mjeseca liječenja, 24-satna proteinurija, sediment urina i bubrežna funkcija bili su potpuno uredni – postignuta je remisija bubrežne bolesti.

Tijekom sljedeća 24 mjeseca ambulantnog praćenja bolesnica nije imala subjektivnih tegoba ni elemenata egzacerbacija kožne ili bubrežne bolesti.

Rasprava

HSP jedan je od oblika kožnog vaskulitisa koji prema patohistološkim obilježjima najčešće odgovara leukocitoklastičnom vaskulitisu. Kao i ostali oblici leukocitoklastičnog vaskulitisa, HSP najčešće zahvaća male krvne žile površinskog dijela dermisa, ali može zahvatiti i veće muskularne krvne žile koje se nalaze u dubokim dijelovima dermisa i u subkutanom tkivu (19). Kožne promjene u korelaciji su s veličinom zahvaćenih krvnih žila, odnosno s ekstenzijom krvnih žila u dermisu. Vaskulitis malih krvnih žila koje se nalaze u površinskim dije-

lovima dermisa klinički se očituje petehijama i manjim eritematoznim infiltratima, dok kod pandermalnog vaskulitisa malih krvnih žila mogu biti prisutne hemoragične bule, a kod zahvaćenosti muskularnih krvnih žila dubokog dermisa i subkutanog tkiva moguća je i pojava nodusa, livedo racemosa i gangrenoznih promjena (19). U naše bolesnice klinički je dominirala palpabilna purpura koja bi prema svojim kliničkim obilježjima ponajprije upućivala na vaskulitis malih površinskih krvnih žila dermisa.

U patohistološkom nalazu bioptata kože, međutim, uz elemente površinskog vaskulitisa, prikazane su i vaskulitične promjene u subkutanom tkivu, što je upućivalo i na moguću zahvaćenost većih krvnih žila. Široka laboratorijska obrada, radiološka i ultrazvučna dijagnostika učinjena na početku bolesti, nije pokazala znakove oštećenja unutarnjih organa.

Započeto je liječenje glukokortikoidima u niskim dozama. Prema podacima iz literature, bubrežno oštećenje zbog HSP-a najčešće nastaje nakon nekoliko dana do jednog mjeseca od pojave bolesti (2, 9, 10). U naše bolesnice u početku nije bilo znakova bubrežnog oštećenja (nalazi ureje, kreatinina, kompletnog urina, klirensa kreatinina i proteina u 24-satnom urinu bili su uredni).

Tijekom daljnjeg praćenja bolesnice, u osmom tjednu od prvih simptoma bolesti prvi put je zabilježena u nalazu urina eritrociturija i proteinurija. U to vrijeme u bolesnice je došlo do potpune regresije kožnih promjena. Valja naglasiti da je cijelo vrijeme bolesnica bila na glukokortikoidima u niskim dozama. Međutim, prema podacima iz literature niske doze glukokortikoida bitno ne utječu na razvoj bubrežnog oštećenja (9, 13, 14). Stoga možemo zaključiti da je bubrežno oštećenje u naše bolesnice bila kasna manifestacija HSP-a. Klinička slika kožnih promjena nije uvijek u izravnoj korelaciji s težinom bubrežnog

oštećenja (19), kao što je to slučaj i kod naše bolesnice. Valja istaći da je nalaz biopsije kože u naše bolesnice pokazao teži oblik leukocitoklastičnog vaskulitisa sa zahvaćenim cijelim slojem dermisa, ali i subkutanog tkiva, što je upućivalo na teži oblik bolesti. U liječenju glomerulonefritisa primijenili smo visoku pulsnu dozu metilprednizolona, nakon čega smo pratili regresiju bubrežnog oštećenja uz redukciju proteinurije za 50% te normalizaciju sedimenta urina. Dodatna citotoksična i imunosupresivna terapija kod naše bolesnice nije bila potrebna, a prema podacima iz literature glukokortikoidi predstavljaju terapijski izbor, a učinkovitost drugih imunosupresivnih lijekova nije potpuno dokazana (11 - 16).

Liječenje metilprednizolonom nastavljeno je u dozi od 1 mg/kg tjelesne težine tijekom dva mjeseca. S obzirom na postignutu remisiju bubrežne bolesti, dozu smo postupno snižavali do potpunog isključenja lijeka. Liječenje je ukupno trajalo pet mjeseci.

Zaključno, valja istaknuti da je u bolesnika s HSP-om potrebno redovito pratiti funkciju unutarnjih organa (posebice bubrega) zbog mogućeg razvoja teškog bubrežnog oštećenja, kao što je bio slučaj u naše bolesnice, a koje se može očitovati i nekoliko mjeseci nakon početka bolesti, odnosno regresije kožnih i zglobnih manifestacija.

Izjava o sukobu interesa

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

Literatura

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, i sur. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1-11.
2. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum.* 1997;40:859-64.
3. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, i sur. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1114-21.
4. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, i sur. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:798-806.
5. Davin JC. Henoch-Schönlein purpura nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:679-89.
6. Kellerman PS. Henoch-Schönlein purpura in adults. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:1009-16.
7. Uppal SS, Hussain MA, Al-Raquam HA, i sur. Henoch-Schönlein's purpura in adults versus children/adolescents: A comparative study. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(2 Supl 41):S26-30.
8. Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1271-8.
9. Cameron JS. Henoch-Schönlein pupura: clinical presentation. *Contrib Nephrol.* 1984;40:246-9.
10. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1999;78:395-409.
11. Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr Nephrol.* 1998;12:238-43.
12. Balow JE. Renal vasculitis. *Kidney Int.* 1985;27:954-64.
13. Tarshish P, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Henoch-Schönlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:51-6.
14. Pillebout E, Alberti C, Guillevin L, Ouslimani A, Thervet E; CESAR study group. Addition of cyclophosp-

- hamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch-Schönlein Purpura. *Kidney Int.* 2010;78:495-502.
15. Park JM, Won SC, Shin JI, Yim H, Pai KS. Cyclosporin A therapy for Henoch-Schönlein nephritis with nephrotic-range proteinuria. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:411-7.
16. Bergstein J, Leiser J, Andreoli SP. Response of crescentic Henoch-Schönlein purpura nephritis to corticosteroid and azathioprine therapy. *Clin Nephrol.* 1998;49:9-14.
17. Kauffmann RH, Houwert DA. Plasmapheresis in rapidly progressive Henoch-Schönlein glomerulonephritis and the effect on circulating IgA immune complexes. *Clin Nephrol.* 1981;16:155-60.
18. Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, et al. High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Ann Intern Med.* 1994;120:476-84.
19. Carlson JA. The histological assessment of cutaneous vasculitis. *Histopathology.* 2010;56:3-23.