



ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
Γ' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Διευθυντής: Καθηγητής Εμμανουήλ Ροηλίδης

Πορφύρα HENOCHE-SCHONLEIN

Φοιτήτριες:

Κανσίζογλου Ευαγγελία
Κατσαρού Αναστασία

Υπεύθυνος Καθηγητής:

Κωνσταντίνος Κολλιός
Καθηγητής Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Νεφρολογίας
Δήμητρα Παπακυρίτση
Παιδίατρος-Επικουρική Επιμελήτρια
Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων Γ' Παιδιατρικής Κλινικής

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2022

Περιεχόμενα Εργασίας

- ▶ Παρουσίαση περιστατικού
- ▶ Ορισμός νοσήματος
- ▶ Επιδημιολογία
- ▶ Κλινική εικόνα
- ▶ Διαγνωστικά κριτήρια
- ▶ Διαφορική διάγνωση
- ▶ Πυροδοτικοί παράγοντες
- ▶ Παθοφυσιολογία
- ▶ Ιστολογικά ευρήματα
- ▶ Εργαστηριακός έλεγχος
- ▶ Νεφρική προσβολή
- ▶ Επιπλοκές
- ▶ Θεραπεία
- ▶ Πρόγνωση
- ▶ Συμπεράσματα
- ▶ Βιβλιογραφία

Παρουσίαση περιστατικού

- ▶ Έφηβη 12 ετών παραπέμφθηκε από το Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδίσιων Νοσημάτων (28/03/21) λόγω πορφυρικού-πετεχειώδους εξανθήματος με εμφάνιση προ 2 εβδομάδων στο κατώτερο τριτημόριο των κνημών και στις ποδοκνημικές άμφω. Αυτόματη ίαση.
- ▶ Υποτροπή εξανθήματος προ 3ημέρου με επέκταση στους μηρούς και την εκτατική επιφάνεια των αντιβραχίων άμφω.
- ▶ Χωρίς αρθραλγίες, χωρίς κοιλιακό άλγος ή άλλα συμπτώματα.



Νοσηλεία στη Γ' Παιδιατρική Κλινική

► Αντικειμενική εξέταση:

- ΒΣ:57kg, Υ:156 cm, ΑΠ:116/79 mmHg, HR:80/min, SpO2:99%

► Δέρμα: πορφυρικό-πετεχειώδες μη ψηλαφητό εξάνθημα στο κατώτερο τριτημόριο των κνημών και στις ποδοκνημικές άμφω, αραιότερο στους μηρούς και στην εκτατική επιφάνεια των αντιβραχίων άμφω.

► Λοιπή εξέταση: κφ

► Ατομικό αναμνηστικό: δεν αναφέρεται προηγθείσα λοίμωξη ή διενέργεια εμβολιασμού, έλλειψη G6PD

► Οικογενειακό ιστορικό : ελεύθερο

► Εργαστηριακός έλεγχος :Γ/Α, Β/Χ, Πηκτικός έλεγχος:κφ

► Ανοσολογικός έλεγχος (ανοσοσφαιρίνες και παράγοντες συμπληρώματος): IgA:3,33g/l (φτ:0,8-2,4)

► Γενική ούρων: λεύκωμα 100mg/dl, ερυθρά αιμοσφαίρια 16-25 κ.ο.π., πυοσφαίρια 6-10 κ.ο.π.

Ορισμός Νοσήματος

Πορφύρα Henoch-Schönlein ή IgA Αγγειίτιδα:

- ▶ Λευκοκυτταροκλαστικού τύπου, συστηματική αγγειίτιδα μικρών αγγείων
- ▶ Η συχνότερη αγγειίτιδα της παιδικής ηλικίας
- ▶ Κύριο ιστοπαθολογικό στοιχείο της διαταραχής ➡ εναπόθεση παθολογικής **IgA** στα αγγεία

Επιδημιολογία

- ▶ 3-26,7 περιπτώσεις / 100.000 παιδικού πληθυσμού
- ▶ 90% περιπτώσεων <10 ετών (συνήθως 6 ετών)
- ▶ Ενήλικες: 0,8-1,8 περιπτώσεις / 100.000 πληθυσμού
- ▶ Πιο συχνό στα αγόρια >3 ετών
- ▶ Φθινόπωρο/Χειμώνας
- ▶ Χειρότερη πρόγνωση οι ενήλικες

Κλινική εικόνα

- ▶ Κηλιδοβλατιδοπορφυρικό εξάνθημα, κυρίως στα κάτω άκρα και στους γλουτούς, **συμμετρικά!**
- ▶ Οίδημα μαλακών μορίων
- ▶ Αρθρίτιδα μεγάλων αρθρώσεων (αρθραλγίες γονάτων, ποδοκνημικών, καρπού και αγκώνα), παροδική
- ▶ Προσβολή ΓΕΣ με κοιλιακό άλγος, έμετοι, διάρροιες και αιμορραγία (50% ασθενών)
- ▶ Προσβολή νεφρών με νεφρίτιδα και σπάνια νεφρωσικό σύνδρομο (30-50% ασθενών)

Typical symptoms and signs of Henoch-Schönlein purpura

Raised reddish-purple spots or bruised areas mainly on buttocks, legs, and feet. In some individuals, spots may appear on body trunk, arms, and hands.

Abdominal pain, nausea, vomiting, bloody diarrhea

Joint inflammation and pain

Foot and ankle edema (swelling)

C. Lynn

Henoch Schonlein Purpura

Typically a young boy. Often occurs following upper respiratory tract infection. A **systemic vasculitis** often with IgA dominant immune deposits. The prognosis is generally good, however, is worse in older patients.



Often occurs following viral upper respiratory infections.

Sub-cutaneous Oedema
Hands, Feet, Scalp & Ears

Vomiting

Kidney - Glomerulonephritis & Renal Failure
- microscopic haematuria.

Gastrointestinal tract - acute abdomen picture (intussusception) colicky pain & occult bleeding.

Oedema of the hands

Classically get purpuric rash over buttocks and extensor surfaces (however, this is not always present!).

Scrotal Oedema

Purpuric Rash
- does not disappear with pressure.

Arthritis affects 60-80% (esp knees & ankles).

Microscopic Haematuria.



Oedema of the feet



Διαγνωστικά Κριτήρια κατά EULAR/PReS

1. Πορφυρικό ή πετεχειώδες εξάνθημα κυρίως στα κάτω άκρα (συμμετρικά)
 2. Αρθρίτιδα ή αρθραλγίες
 3. Κοιλιακό άλγος
 4. Ιστοπαθολογικά ευρήματα που δείχνουν εναπόθεση IgA ανοσοσφαιρίνης στα προσβληθέντα όργανα
 5. Νεφρική προσβολή (αιματουρία ή πρωτεϊνουρία)
-
- ▶ Για την διάγνωση απαιτείται η παρουσία του χαρακτηριστικού εξανθήματος (**κριτήριο 1**) και **1 τουλάχιστον** από τα υπόλοιπα 4 ευρήματα.
 - ▶ **Ευαισθησία 100%** και **Ειδικότητα 87%** στη διαφορική διάγνωση από άλλες αγγειίτιδες.



- ▶ Άνοση θρομβοπενία
- ▶ Κακοποίηση
- ▶ Διαταραχές αιμοποίησης
- ▶ Αντίδραση σε φάρμακα
- ▶ Σήψη από μηνιγγιτιδόκοκκο
- ▶ Οικογενής μεσογειακός πυρετός
- ▶ Οξεία λευχαιμία
- ▶ Άλλες αγγειίτιδες

Γενετική προδιάθεση I

- ▶ Μεγαλύτερη συχνότητα σε Ασιάτες ➡ εμπλοκή γενετικών παραγόντων
- ▶ Σημαντικός ο ρόλος στην πρόγνωση της νόσου και την βαρύτητα της νεφρικής προσβολής

Γενετική προδιάθεση II

- ▶ Γονίδια σχετιζόμενα με αυτοανοσία, HLA αλλήλια
- ▶ Γονίδια ACE, IL8 και HLA-B35 ➡ χειρότερη νεφρική πρόγνωση

He et al. Rheum Int 2013, Gardner-Medwin et al. Lancet 2002, Oni & Sampath. Frontiers in Peds 2019

Γενετική προδιάθεση III

- ▶ Αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με Οικογενή Μεσογειακό Πυρετό και τη μετάλλαξη M694V

Πυροδοτικοί παράγοντες

- ▶ Λοιμογόννοι παράγοντες, κυρίως **στρεπτόκοκκος**, αδενοϊός, parainfluenza, parvo B19
 - (εποχιακή κατανομή νόσου και αυξημένη συχνότητα στα παιδιά)
- ▶ Εμβολιασμοί (Γρίπης, MMR, Covid-19)
- ▶ Δήγματα εντόμων
- ▶ Τροφικά αλλεργιογόνα
- ▶ Λήψη αντιβιοτικών (αμπικιλλίνη, πενικιλλίνη, ερυθρομυκίνη)

Παθοφυσιολογία

Παθολογική γαλακτοζυλίωση της IgA₁ ανοσοφαιρίνης.



Παθολογική IgA₁ που έχει την τάση να συσσωρεύεται, να δημιουργεί πολυμερή και να οδηγεί στην παραγωγή αυτο-αντισωμάτων και ανοσοσυμπλεγμάτων που εναποτίθενται στο μεσάγγειο.

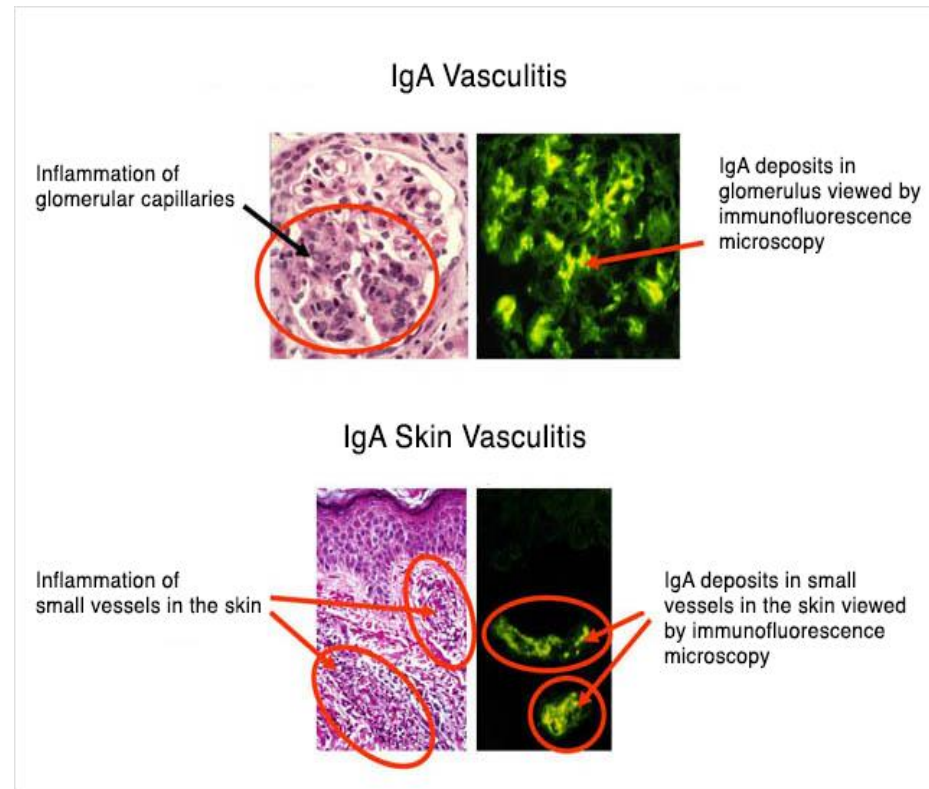
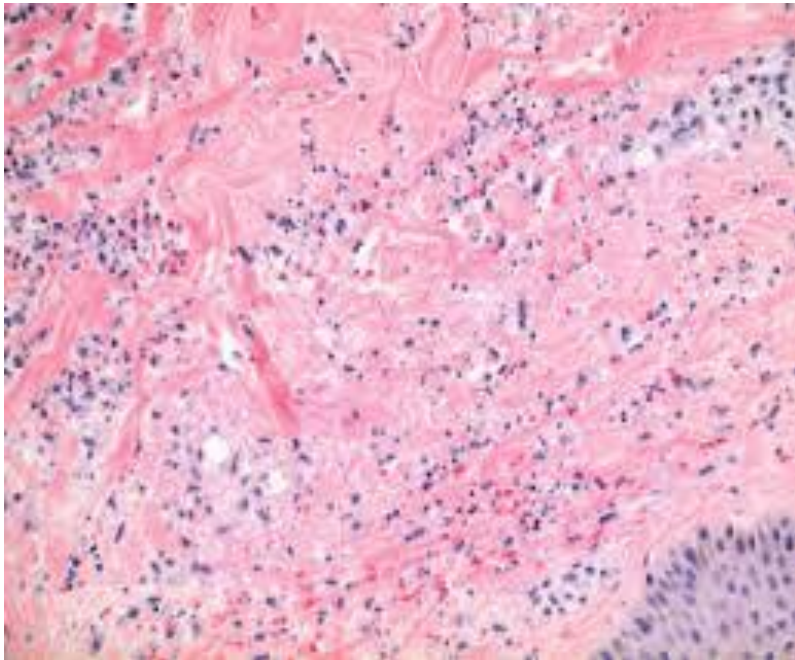


Ενεργοποίηση συμπληρώματος και έναρξη φλεγμονώδους αντίδρασης με παραγωγή κυτταροκινών (IL-1β, IL-6, IL-8) και αυξητικών παραγόντων (PDGF, TGF-β).

Ιστολογικά ευρήματα

- ▶ Εναπόθεση IgA ανοσοσφαιρίνης στη βιοψία προσβεβλημένων οργάνων (δέρμα, νεφροί)
- ▶ Υπερπλασία μεσαγγειακών κυττάρων
- ▶ Αύξηση θεμέλιας ουσίας μεσαγγείου

Ιστολογικά ευρήματα



ε/ε

- ▶ ΤΚΕ και CRP κφ ή αυξημένες
- ▶ Αιματοουρία ή πρωτεϊνουρία ή κυλινδρουρία
- ▶ Αύξηση της IgA
- ▶ Υπόλοιπα ανοσορολογικά ευρήματα κφ
- ▶ Αιματολογικές παράμετροι κφ

Νεφρική προσβολή

- ▶ Η πιο σοβαρή εκδήλωση με μακροχρόνια νοσηρότητα
- ▶ Εκδηλώσεις
 - Μικροσκοπική αιματουρία (το πιο συχνό)
 - Ήπια νεφρίτιδα, αυτοϊώμενη
 - Νεφρίτιδα με νεφρωσική τροπή
 - Μακροσκοπική αιματουρία
 - Υποτροπιάζοντα επεισόδια μακροσκοπικής αιματουρίας

Διάγνωση νεφρικής προσβολής

- ▶ Γενική ούρων
- ▶ Λεύκωμα/Κρεατινίνη ούρων (πρωινό δείγμα)
- ▶ GFR
- ▶ Μέτρηση ΑΠ
- ▶ Βιοψία νεφρού

Πότε πραγματοποιούμε βιοψία νεφρού;

- ▶ Σε σοβαρή πρωτεϊνουρία ($>250\text{mg}/\text{mmol}$) που διαρκεί ≥ 4 εβδομάδες
 - ▶ Σε σοβαρή πρωτεϊνουρία ($>250\text{mg}/\text{mmol}$) που διαρκεί < 4 εβδομάδες (σχετική ένδειξη)
 - ▶ Επίμονη μέτρια πρωτεϊνουρία ($100\text{-}250\text{mg}/\text{mmol}$)
 - ▶ Μειωμένο GFR
- Αναγκαία κρίνεται η παρακολούθηση των ασθενών για 6 μήνες μετά το οξύ επεισόδιο

Παράγοντες κινδύνου για IgAV-νεφρίτιδα:

- ▶ Άρρεν φύλο
- ▶ Ηλικία >10 ετών
- ▶ Σοβαρές γαστρεντερικές επιπλοκές
- ▶ Επίμονη πορφύρα
- ▶ Υποτροπές
- ▶ Αρθρίτιδα / Αρθραλγία
- ▶ Εργαστηριακά:
 - i. Λευκοκυττάρωση $>15 \cdot 10^9/L$
 - ii. Θρομβοκυττάρωση $>500 \cdot 10^9/L$
 - iii. Αυξημένη αντιστρεπτολυσίνη O (ASO) ορού
 - iv. Μειωμένη συγκέντρωση συμπληρώματος C3 ορού

Ταξινόμηση HSPN

Βαθμός I	Ελάχιστες σπειραματικές ανωμαλίες
Βαθμός II	Μεσαγγειακός πολλαπλασιασμός χωρίς ημισέληνα ή σκληρυντικές αλλοιώσεις
Βαθμός IIIa	Εστιακός τμηματικός μεσαγγειακός πολλαπλασιασμός με <50% ημισέληνα ή σκληρυντικές αλλοιώσεις
Βαθμός IIIb	Διάχυτος μεσαγγειακός πολλαπλασιασμός με <50% ημισέληνα ή σκληρυντικές αλλοιώσεις
Βαθμός IV	Μεσαγγειακός πολλαπλασιασμός με 50-75% ημισέληνα ή σκληρυντικές αλλοιώσεις
Βαθμός V	Μεσαγγειακός πολλαπλασιασμός με >75% ημισέληνα ή σκληρυντικές αλλοιώσεις
Βαθμός VI	Μεμβρανοπολλαπλασιαστικές βλάβες

Επιπλοκές

- ▶ **Γαστρεντερικό:** αιμορραγία, εγκολεασμός, διάτρηση, ειλεός
- ▶ **Κυκλοφορικό:** μυοκαρδιακή νόσος, ανωμαλίες αγωγιμότητας, συμφορητική ΚΑ, βαλβιδοπάθεια
- ▶ **Οφθαλμοί:** απόφραξη κεντρικής αρτηρίας και φλέβας
αμφιβληστροειδούς, επισκληρίτιδα, σκληρίτιδα, κερατίτιδα, πρόσθια
ραγοειδίτιδα

Σπάνιες εκδηλώσεις

- ▶ Ορχίτιδα
- ▶ Προσβολή ΚΝΣ με αδυναμία, διαταραχές όρασης και έκπτωση του επιπέδου συνείδησης.
- ▶ Προσβολή των πνευμόνων με δυσλειτουργία της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης λόγω εναπόθεσεως IgA ανοσοσυμπλεγμάτων στα αγγεία και μείωση της TLCO που οδηγεί σε διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία.
 - (βήχας, αιμόπτυση, δύσπνοια, ταχύπνοια, θωρακικό άλγος έως οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια)

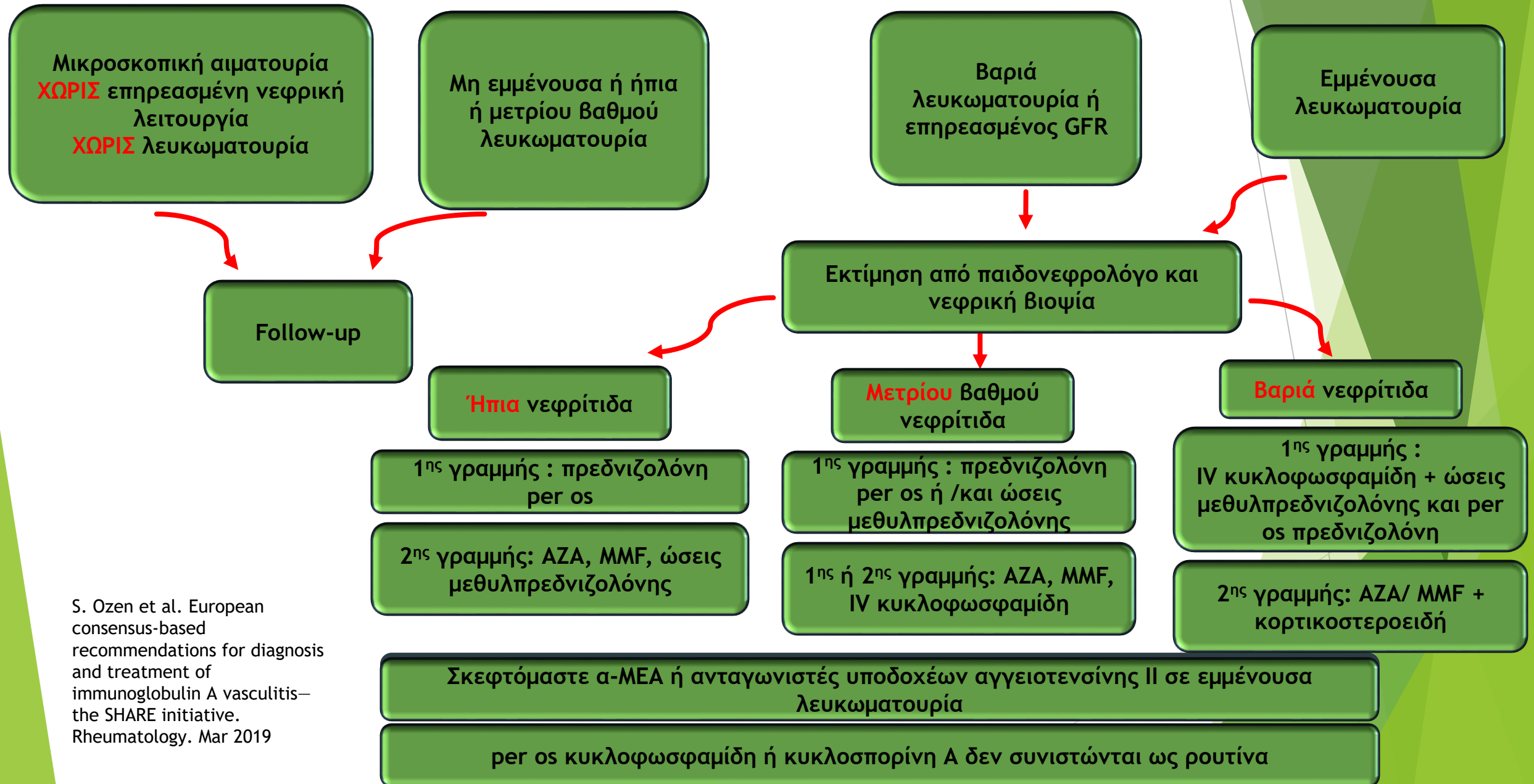
Θεραπεία I

- ▶ Συμπτωματική θεραπεία:
 - Ενυδάτωση
 - ΜΣΑΦ για την αρθρίτιδα-αρθραλγία
 - Αντιπυρετικά/Αναλγητικά στον πυρετό και την κακουχία.
- ▶ Σε σοβαρές επιπλοκές από το γαστρεντερικό/ΚΝΣ/νεφρούς:
 - Κορτικοστεροειδή (πρεδνιζόνη ή μεθυλπρεδνιζολόνη):
(1-2mg/kg/H μέχρι πλήρους ύφεσης)

Θεραπεία II (σοβαρότατες επιπλοκές)

- ▶ **Κορτικοστεροειδή** αρχικά ως θεραπεία ώσης **30mg/kg/H για 3 ημέρες** και έπειτα per os
- ▶ **Ανοσοκατασταλτικά/Ανοσοτροποποιητικά** (κολχικίνη, αζαθειοπρίνη, δαψόνη, rituximab, tacrolimus, κυκλοφωσφαμίδη, ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη, μυκοφеноλόλη μοφετίλ)
- ▶ **Πλασμαφαίρεση**
- ▶ **Μεταμόσχευση νεφρού**

Θεραπευτικός αλγόριθμος



S. Ozen et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis—the SHARE initiative. Rheumatology. Mar 2019

Πρόγνωση

- ▶ Υποτροπή που κυρίως περιλαμβάνει δερματικές εκδηλώσεις παρατηρείται στο 2-30% των παιδιών και μπορεί να παρατηρηθεί έως και 10 χρόνια μετά το αρχικό επεισόδιο.
- ▶ 91% των περιπτώσεων νεφρικής προσβολής συμβαίνει εντός 6 εβδομάδων και το 97% εντός 6 μηνών.
- ▶ Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες είναι το νεφρωσικό σύνδρομο και η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάγνωση.
- ▶ Ιστορικό νεφρικής νόσου πριν από τη νεφρίτιδα IgA αυξάνει τον κίνδυνο εξέλιξης σε νόσο τελικού σταδίου.
- ▶ Υποτροπή μετά από μεταμόσχευση 33-50%.
- ▶ Ο κίνδυνος απόρριψης μοσχεύματος κατά τη 10ετία παρακολούθησης 7,5%.

Follow-up

- ▶ Σε νεφρική συμμετοχή ➡ γενική ούρων, μέτρηση κρεατινίνης και ΑΠ κάθε μήνα έως 6 μήνες.
- ▶ Σε ενήλικες > 60 ετών έχει συσχετιστεί με καρκίνο πνεύμονα, νεφρού και προστάτη αδένα.

Συμπεράσματα

- ▶ Η αλλεργική πορφύρα είναι αγγειίτιδα **μικρών αγγείων**.
- ▶ Χαρακτηριστική η εναπόθεση **IgA** ανοσοσυμπλεγμάτων σε διάφορα όργανα.
- ▶ Follow-up έως και **6 μήνες** μετά την διάγνωση.
- ▶ Η νεφρική προσβολή μπορεί να έχει χρόνια πορεία.
- ▶ Κατά βάση αυτοϊώμενη νόσος με καλή πρόγνωση.
- ▶ Σε **νεφρική προσβολή**: θεραπεία με στεροειδή ή σε σοβαρές περιπτώσεις προσθήκη ανοσοκατασταλτικών.

Βιβλιογραφία

- ▶ Dyga K, Szczepańska M. IgA vasculitis with nephritis in children. *Adv Clin Exp Med*. 2020 Apr;29(4):513-519. doi: 10.17219/acem/112566. PMID: 32356414.
- ▶ Chen, JY., Mao, JH. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management. *World J Pediatr* 11, 29-34 (2015).
- ▶ Du, L., Wang, P., Liu, C. *et al.* Multisystemic manifestations of IgA vasculitis. *Clin Rheumatol* 40, 43-52 (2021).
- ▶ Κανακούδη-Τσακαλίδου, Φ. & Κάτζος, Γ. & Παπαχρήστου, Φ. & Δρόσου- Αγακίδου, Β. (2017) Βασική παιδιατρική. Θεσσαλονίκη: University Studio Press (Γ' αναθεωρημένη έκδοση)
- ▶ Reamy BV, Servey JT, Williams PM. Henoch-Schönlein Purpura (IgA Vasculitis): Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2020 Aug 15;102(4):229-233. PMID: 32803924.
- ▶ Song Y, Huang X, Yu G, Qiao J, Cheng J, Wu J, Chen J. Pathogenesis of IgA Vasculitis: An Up-To-Date Review. *Front Immunol*. 2021 Nov 9;12:771619. doi: 10.3389/fimmu.2021.771619. PMID: 34858429; PMCID: PMC8630619.
- ▶ Altug U, Ensari C, Sayin DB, Ensari A. MEFV gene mutations in Henoch-Schönlein purpura. *Int J Rheum Dis*. 2013 Jun;16(3):347-51. doi: 10.1111/1756-185X.12072. Epub 2013 May 23. PMID: 23981758.
- ▶ Demir S, Sag E, Dedeoglu F, Ozen S. Vasculitis in Systemic Autoinflammatory Diseases. *Front Pediatr*. 2018 Dec 3;6:377. doi: 10.3389/fped.2018.00377. PMID: 30560109; PMCID: PMC6287042.

Βιβλιογραφία

- ▶ A.M. Hines, N. Murphy, C. Mullin et al, Vaccine 39 (2021) 4571-4572
- ▶ Marieke H. Heineke, Aranka V. Ballering, Agnès Jamin, Sanae Ben Mkaddem, Renato C. Monteiro, Marjolein Van Egmond, New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura), The Authors 2017
- ▶ Jean-Claude Davin, Henoch-Schonlein Purpura Nephritis: Pathophysiology, Treatment, and Future Strategy, Clin J Am Soc Nephrol 6: 679 - 689, 2011.
- ▶ Giada Maria Di Pietro, Massimo Luca Castellazzi, Antonio Mastrangelo, Giovanni Montini, Paola Marchisio and Claudia Tagliabue, Henoch-Schönlein Purpura in children: not only kidney but also lung, Di Pietro et al. Pediatric Rheumatology (2019)
- ▶ Brian V. Reamy, MD; Jessica T. Servey, MD, MHPE; and Pamela M. Williams, MD, Henoch-Schönlein Purpura (IgA Vasculitis): Rapid Evidence Review, American Family Physician, August 15, 2020
- ▶ Παθολογική φυσιολογία, δεύτερη έκδοση, University Studio Press
- ▶ Aksu K, Keser G. Coexistence of vasculitides with familial Mediterranean fever. Rheumatol Int. 2011 Oct;31(10):1263-74. doi: 10.1007/s00296-011-1840-z. Epub 2011
- ▶ S. Ozen et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis—the SHARE initiative. Rheumatology. Mar 2019

