

ETIOPATOGENIA MULTIFACTORIALĂ A PURPUREI HENÖCH-SCHÖNLEIN LA VÂRSTA PEDIATRICĂ

Adriana Mocanu^{1,3}, Ingrith Miron^{1,3}, Smaranda Diaconescu^{2,3}, Nicoleta Gimiga²,
Claudia Olaru^{2,3}, Marin Burlea^{2,3}

¹Clinica IV Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria“, Iași

²Clinica V Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria“, Iași

³Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași

REZUMAT

Purpura Henöch-Schönlein (PHS) este o afecțiune a vaselor mici caracterizată printr-un răspuns anormal al sistemului imun: imunoglobulina A (IgA), fracțiunea a 3-a a complementului și depunerea de complexe imune circulante în pereții arteriolelor, venulelor și a capilarelor. Sunt afectați predominant copiii, dar simptomatologia poate apărea și la vârsta adultă. Boala este mai frecventă la pacienții de sex masculin. Etiologia purpurei nu este deocamdată cunoscută, însă se pare ca există anumiți factori de risc pentru apariția acesteia: agenți infecțioși (Streptococ, parvovirusuri), înțepături de insecte, alimente sau medicamente (antibiotice, antihistaminice). Susceptibilitatea la PHS poate avea origine genetică. Numeroase rapoarte sugerează că deficiența complementului (C4) datorată deleției genelor ce codează sinteza acestei fracțiuni determină predispoziția la nefropatie IgA și la nefrita Henöch-Schönlein.

Cuvinte cheie: purpura Henöch Schönlein, vasculită, copil

PHS reprezintă cea mai frecventă vasculită sistemică primară întâlnită în copilărie și se caracterizează prin inflamația vaselor mici. Consecința acestei inflamații este injuria tisulară care poate varia de la stenoze vasculare, ocluzii, anevrisme până la rupturi ale pereților vasculari.

PHS face parte din marea a clasă a vasculitelor sistemice, fiind o vasculită a vaselor mici non-granulomatoasă. European League against Rheumatism (EULAR) și Paediatric Rheumatology European Society (PReS) au stabilit în 2005 o nouă clasificare a acestora. (1)

EPIDEMIOLOGIE

Studiile epidemiologice au arătat că incidența anuală a PHS variază între 125-180 de cazuri la 1.000.000 de copiii (2,3). Deși această afecțiune poate să survină începând de la vârsta de 6 luni până la vârsta adultă, 50% dintre cazuri apar la copiii sub 5 ani și 75% până la vârsta de 10 ani.

Boala este mai frecventă la pacienții de sex masculin (4). S-a remarcat o creștere a incidenței bolii iarna și primăvara, sugerând existența unor triggeri infecțioși și/sau a unei susceptibilități genetice (2).

În cel puțin 50% dintre cazurile cu PHS la copil, boala a fost precedată de o infecție a tractului respirator superior, streptococul hemolitic de grup A fiind cel mai frecvent germene izolat (5). A fost raportată și intervenția infecțiilor cu adenovirus, parvovirus și *Mycoplasma pneumoniae* în declanșarea PHS. *Helicobacter pylori* a fost implicat în manifestările gastro-intestinale și extradigestive ale PHS și ai nefritei Henöch-Schönlein (6).

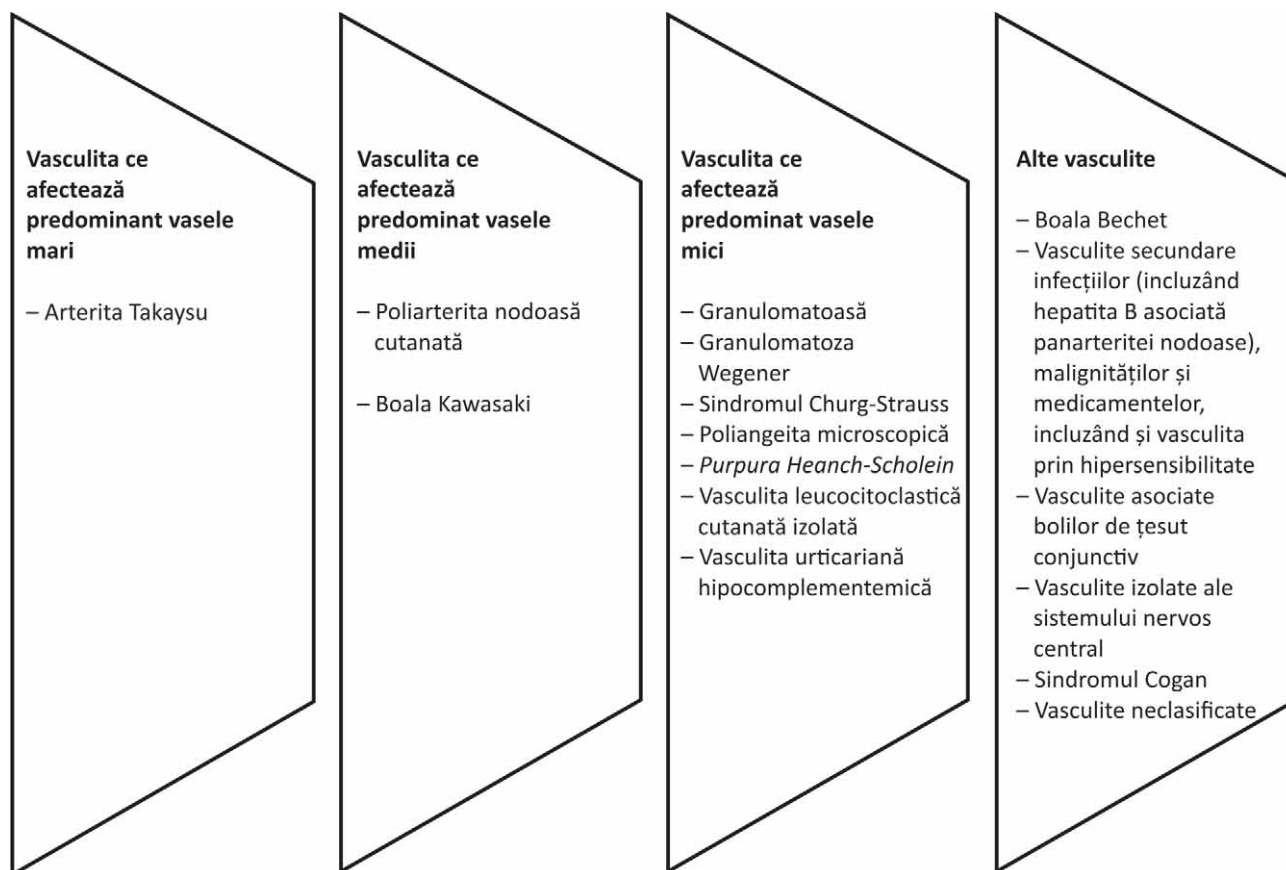
Alți factori care pot precipita PHS sunt medicamentele ca: penicilina, ampicilina, eritromicina, paracetamolul și antiinflamatoarele nesteroidiene așa cum au raportat diverse studii (7, 8).

Alergenii alimentari, anumite tipuri de vaccinuri, înțepăturile de insecte și expunerea la frig au fost considerați factori declanșatori ai PHS (9).

Adresa de corespondență:

Dr. Smaranda Diaconescu, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria“, Str. Vasile Lupu nr. 62, Iași

e-mail: turti23@yahoo.com



FIZIOPATOLOGIE

Mecanismele patogenice din PHS nu sunt foarte bine înțelese. Această vasculită mediată Ig A determină inflamația vaselor mici. Depozitele imune cu IgA dominant sunt observate în pereții vaselor mici și în capilarele glomerulare.

Au fost descrise anomalii ale IgA, manifestate prin creșteri ale concentrațiilor serice ale acestora, ale complexelor imune ce conțin IgA, ale factorului reumatoid IgA (RF), IgA ANCA (anticorpi anticitoplasmă de neutrofil) și IgA AECA (anticorpi anti-celulă endotelială) (10).

Biologia Ig A

La pacienții sănătoși, IgA se regăsesc din abundență în fluidele mucoaselor, dar concentrația lor serică este scăzută. IgA sunt reprezentate la primate de două izotipuri: IgA1 și IgA2. 6% din IgA din secreții aparțin subclasei IgA2, sunt polimerice și au o componentă secretorie sintetizată de celulele epiteliale glandulare. IgA serice sunt în general IgA1 și în proporție de 90% sunt monomerică. În nefrita Henoch-Schönlein depozitele mezangiale conțin predominant IgA1 polimerice, iar componenta secretorie este absentă (10, 11).

Sediul producției IgA și rolul sintezei și clearance-ului inadecvat al IgA

Atât creșterea sintezei IgA, cât și scăderea clearance-ului acestora au fost implicate în patogeneza depunerii de complexe imune IgA. Creșterea producției de IgA polimerice de către sistemul imun de la nivelul mucoaselor, ca răspuns la un antigen prezentat pe aceasta, poate reprezenta un potențial mecanism în producerea PHS (11,12). Hiperreactivitatea in vitro a limfocitelor B și T în răspunsul la stimulii antigenici specifici a fost raportată la pacienții cu nefropatie IgA și PHS (11-13). Observațiile clinice in vivo au demonstrat implicarea antigenelor infecțioase ca imunomodulatori, existând asocieri clinice între infecțiile de la nivelul mucoaselor și PHS (13). Creșterea secreției de IgA poate fi explicată atât prin creșterea producției, dar și prin scăderea clearance-ului acesteia. Anomaliile ale glicozilării regiunii de legătură a Ig A1 pot fi responsabile de alterarea clearance-ului și depozitarea de Ig A, determinând modificările clinice și histopatologice din PHS (12,13).

Unele studii au demonstrat creșterea producției IgA polimerice în celulele mucoase și în cele din amigdalele palatine, iar alte studii susțin o scădere a producției acestora la nivelul mucoaselor și o

creștere la nivelul măduvei osoase (1,14). Aceste modificări favorizează pătrunderea antigenelor și stimularea răspunsului medular exagerat (4). S-a sugerat că depozitele de IgA reprezintă de fapt factorul reumatoid (11). Nivelul seric total al IgA este crescut la 40-50% dintre pacienții cu PHS, observându-se creșteri atât ale IgA monomerice, cât și ale celor polimerice. Este prezentă și o tulburare în legarea IgA1 la sialoproteinele hepatice receptoare (care facilitează în mod normal eliminarea IgA din circulație) la pacienții cu nefropatie IgA remarcându-se un clearance anormal (1,13,14).

Un alt antigen necunoscut poate stimula producția de IgA, activând căi care determină vasculita necrozantă: complexe imune de IgA sau autoantigeni izotip de IgA (FR, ANCA, AECA) (10,14).

Anomaliile complementului și sistemul MAC

Anomaliile complementului au fost descrise în PHS: deficitul de C₂, fenotipul homozigot nul C₄ și deficitul de C4B. Alte anomalii ce includ depunerea glomerulară de C3 și properdina, scăderea CH50 și a properdinei și creșterea concentrației C3d în faza acută a bolii sugerează activarea complementului. Oricum, studiile de activare a trei complexe proteice multimoleculare ale complementului nu au putut demonstra rolul activării acestuia în PHS (1,15).

Complexele imune de IgA determină activarea complementului, rezultând formarea de factori chemotactici ca C5a, care în schimb recrutează polimorfonuclearele neutrofile la locul depozitării. Eliberarea enzimelor lizozomale datorită încorporării de complexe imune de către polimorfonucleare are ca rezultat distrugerea vaselor. Concentrația serică a C5b-9 s-a demonstrat a fi semnificativ crescută la mulți pacienți cu PHS în timpul recăderilor (1,16). Complexul membranar de atac (MAC) este, de asemenea, implicat în distrugerea endoteliului. MAC a fost găsit alături de IgA și C3 în pereții vaselor din piele, în pereții capilarelor și în mezangiul glomerular (15).

Hisano et al. au confirmat prezența activării complementului pe ambele căi (calea alternativă și calea lectinei) la pacienții cu PHS. Acești autori au demonstrat că activarea complementului este inițiată in situ în glomeruli. Activarea complementului pe calea lectinei poate juca un rol important în dezvoltarea injuriei glomerulare avansate și în persistența anomaliilor urinare (17).

Factorii proinflamatori în patogeneza PHS

Mediatorii inflamatori tradiționali sunt implicați în leziunea glomerulară. Depunerea de C3 și pro-

perdină, fără implicarea C1q și C4 este tipică, sugerând activarea căii alterne a complementului. În ciuda demonstrării prezenței componentelor complementului în biopsia cutanată și renală, există controverse în legătură cu rolul pe care îl joacă acesta în patogeneza PHS. Unii autori consideră că depunerea de IgG co-Ig poate fi implicată în acest proces și poate modula activarea complementului și activitatea bolii (1,17).

Rolul citokinelor, al factorilor de creștere, chemokinelor și moleculelor de adeziune în producerea proliferării mezangiale constituie subiectul cercetării fundamentale. Interleukina 1 (IL-1), IL-6, factorul de creștere derivat din plachete (PDGF), factorul de necroză tumorală (TNF), radicalii liberi de oxigen, prostanoizii, leucotrienele, molecula 1 de adeziune la celulele vasculare (VCAM-1) și proteina imunostimulatoare circulantă (90 K) sunt implicate (2,18). Citokinele proinflamatorii pot avea un rol în patogeneza nefritei.

În faza acută a bolii, nivelurile serice de TNF α au fost semnificativ crescute la pacienții cu PHS și proteinurie față de pacienții fără afectare renală. Această observație sugerează că niveluri crescute de TNF α induc o serie de modificări funcționale și morfologice în celulele glomerulare în faza acută a bolii. Astfel, pot fi utilizați ca markeri ai activității PHS la pacienții cu afectare renală severă (18).

Susceptibilitatea genetică

Susceptibilitatea la PHS are origine genetică. Numeroase rapoarte sugerează că deficiența de C₄, datorată deleției genelor ce codează sinteza acestei fracțiuni determină predispoziția la nefropatie IgA și la nefrita Henöch-Schönlein. Pacienții japonezi cu HSP au o prevalență crescută a deleției genei pentru C₄, dar acest lucru nu se observă la populația din Italia, Spania, Kentucky sau din zona centrală și sudică a Statelor Unite (19,20). Susceptibilitatea genetică a PHS poate fi influențată de interacțiunea unui anumit număr de locusuri, incluzând sistemul major de histocompatibilitate (MHC).

Gena DQA1*301 pare implicată, așa cum demonstrează un studiu, dar și DRB1*01 sau DRB1*11 care facilitează debutul bolii. Gena DRB1*07 pare să genereze rezistența la boală. Gena alelă antagonistului receptorului IL-1 (IL1RN*2) poate reprezenta un marker genetic la pacienții cu nefrită PHS, precum și la pacienții cu nefropatie IgA cu hematurie macroscopică recurentă (19,20, 21).

Studii genetice recente din regiunea Lugo, din nord-vestul Spaniei, au subliniat rolul genelor non

MHC în susceptibilitatea și creșterea riscului de a dezvolta manifestări gastro-intestinale (22). De asemenea, aceste gene non-MHC par a favoriza dezvoltarea nefritei și a sindromului nefrotic. (19,22).

CONCLUZII

Purpura Henöch-Schönlein este una dintre cele mai frecvent întâlnite vasculite la copii. Etiologia

nu este pe deplin cunoscută, fiind incriminați atât factori infecțioși, înțepături de insecte, alimente sau medicamente (antibiotice, antihistaminice), cât și cauze genetice. Etiopatogenia multifactorială sugerează complexitatea investigațiilor necesare încadrării diagnostice și a abordului terapeutic.