

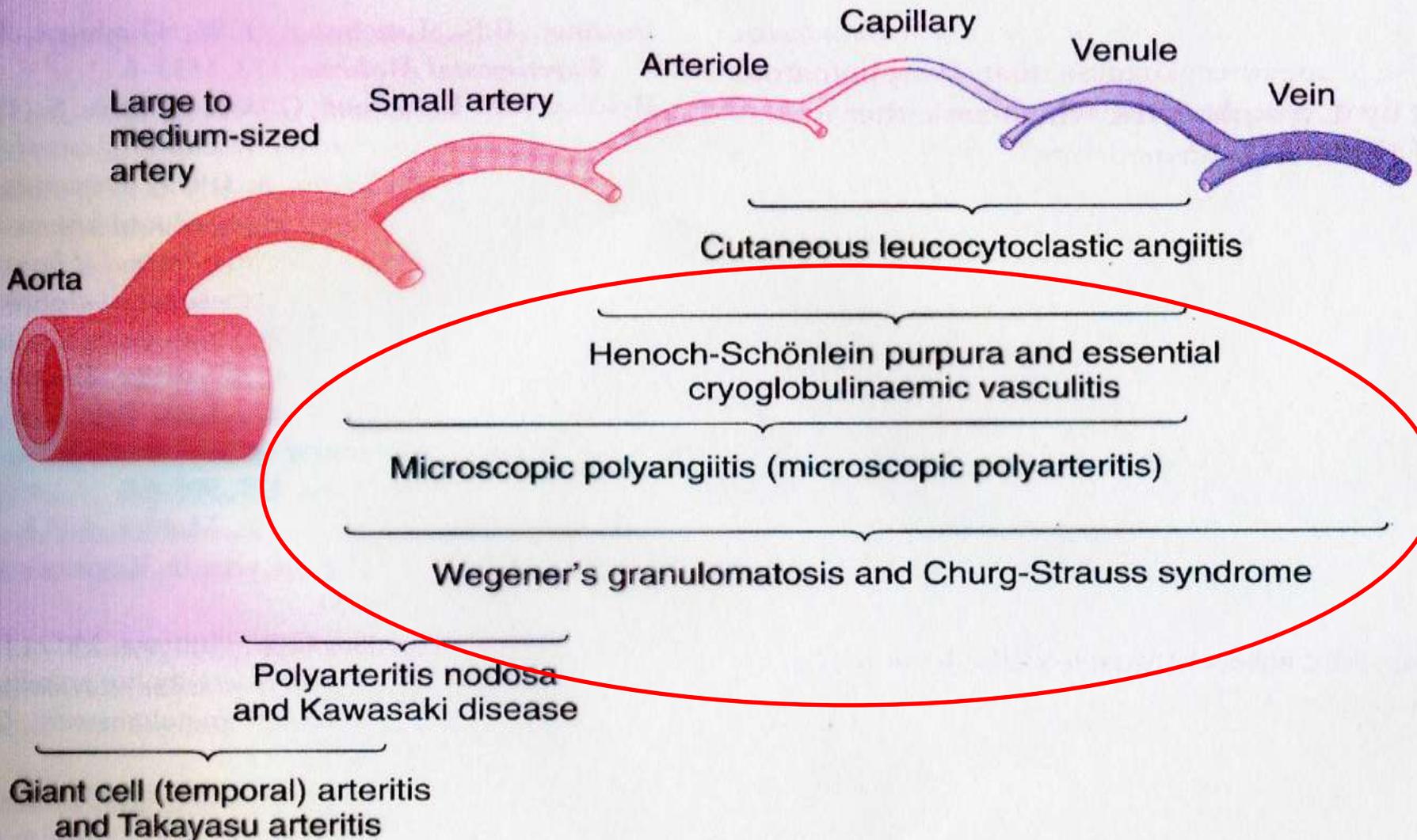


VITTORIA  
25/2/2017

***Il bambino con manifestazioni  
vasculitiche***

**GIOVANNI CONTI  
AOU G MARTINO- MESSINA  
UO NEFROLOGIA E REUMATOLOGIA  
PEDIATRICA CON DIALISI**

# Classificazione delle vasculiti, sulla base del calibro dei vasi prevalentemente interessati (Consensus Conference di Chapel Hill, 1994)



# Porpora di Schönlein-Henoch

- Vasculite più comune in età pediatrica
- Incidenza max 2-7 anni
- M/F 2:1
- Multisistemica



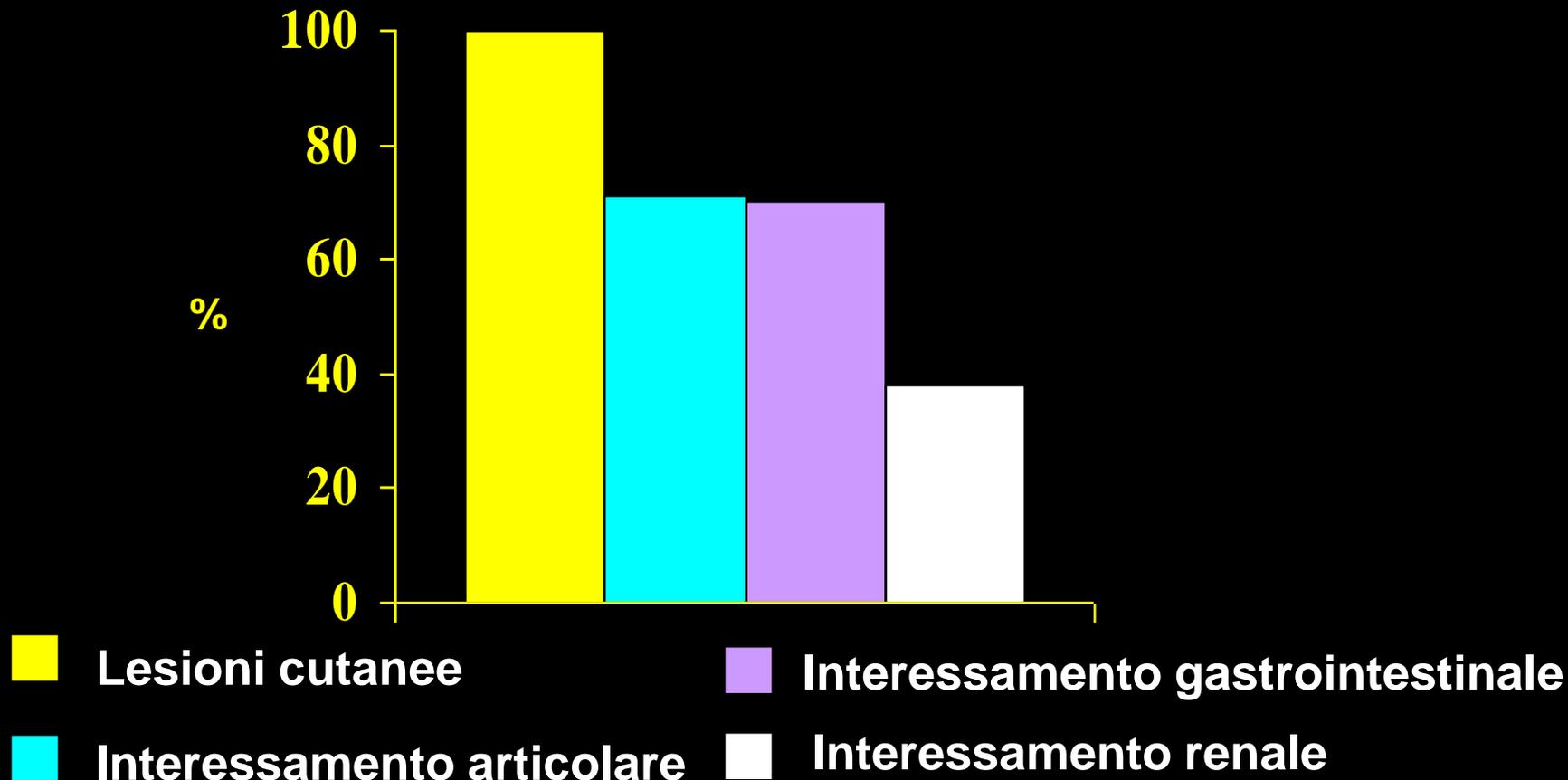
## **CRITERI DIAGNOSTICI PER LA DIAGNOSI DI PORPORA DI SCHÖNLEIN-HENOCH**

*Almeno uno dei seguenti segni in presenza di porpora palpabile (obbligatoria):*

- Dolore addominale diffuso
- Biopsia evidenziante un deposito a prevalenza di IgA
- Artriti/artralgie
- Segni di coinvolgimento renale (ematuria +/- proteinuria)

# SSH: Manifestazioni cliniche all'esordio

Percentuale di manifestazioni cliniche all'esordio in una popolazione pediatrica (6 studi: 2929 casi, età esordio 4 mesi-18aa, M/F 1.5)



## **PORPORA PALPABILE**

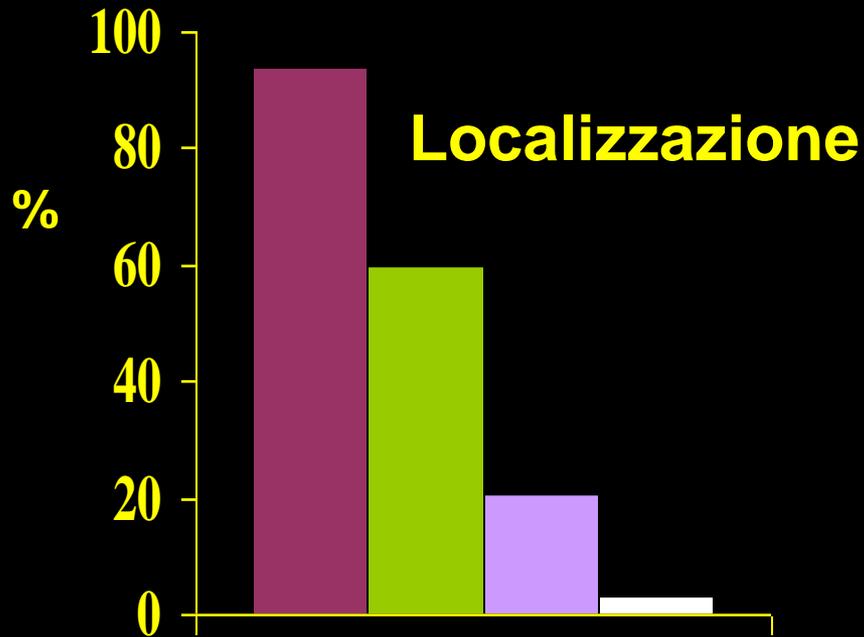
- petecchie purpuriche lievemente rilevabili rispetto alla cute
- quindi palpabili
- non scompaiono alla digitopressione
- non sono correlate a trombocitopenia
- simmetricamente distribuite nelle natiche , superficie estensoria degli arti inferiori e piedi



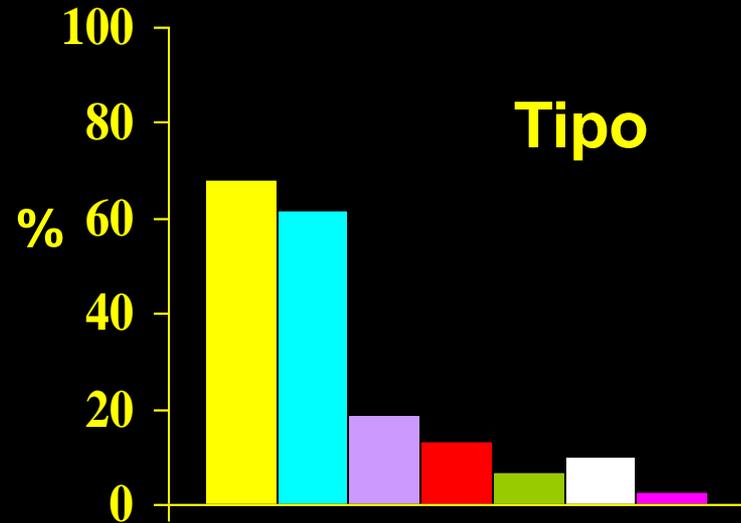
- spesso confluyente in macule ed ematomi,
- all'esordio è difficilmente distinguibile dalla porpora infettiva o reazioni allergiche
- durata normale di pochi giorni, ricadute frequenti (30% dei casi, da 1 a 10 volte)



# Lesioni cutanee nella SSH in bambini (2929 casi, 1-18 anni)



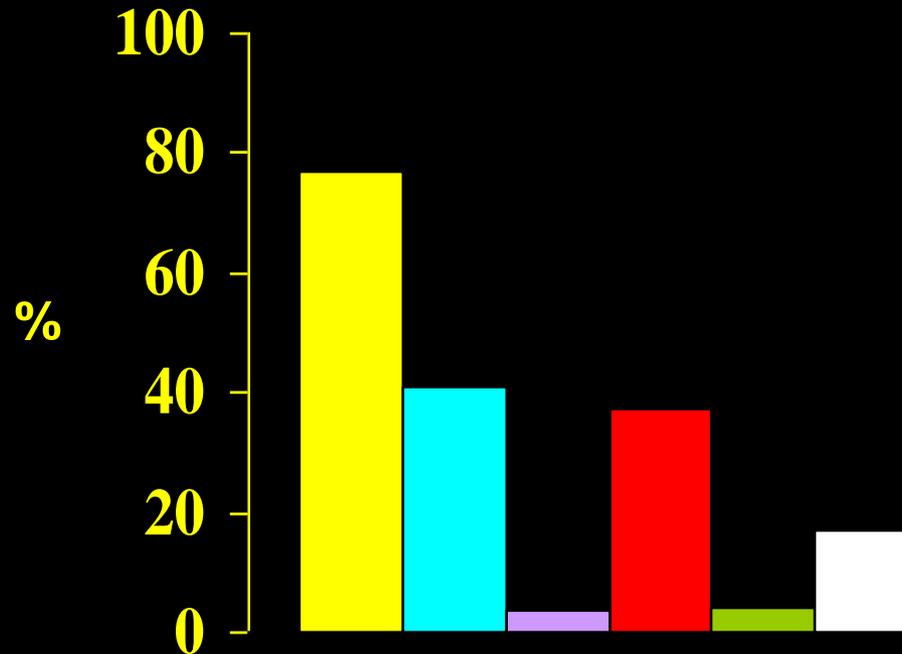
- Cosce/Natiche
- Gambe
- Tronco
- Viso



- Petecchie-porpora
- Papule purpuriche
- Macule eritematose orticarioidi
- Lesioni emorragiche e necrotiche
- Ecchimosi
- Pustole/Vescicole
- Noduli

# Manifestazioni del tratto gastrointestinale nella SSH

in bambini ( 6 studi, 2929 casi , 1-18 anni)



- Dolore addominale
- Sintomi Gastrointestinali
- Ematemesi
- Melena/rettoraggia/sangue occulto

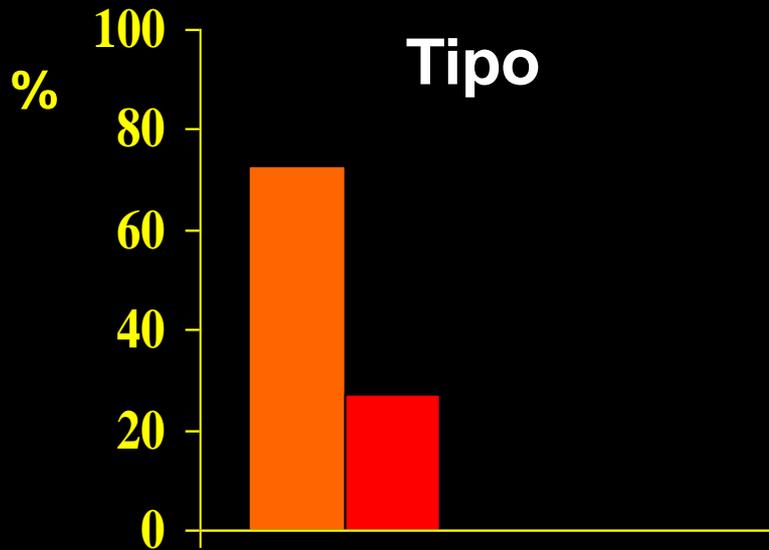
- Diarrea
- Nausea/vomito

## **Possibili complicanze intestinali in corso di sindrome di Schoenlein Henoch**

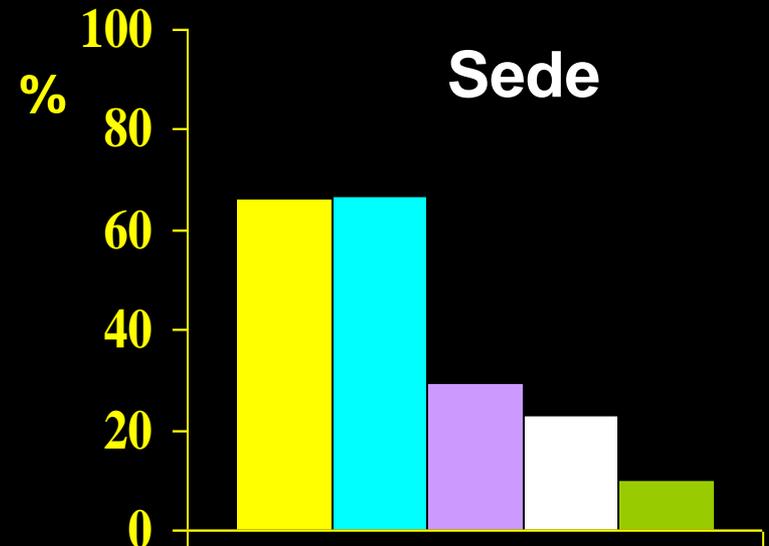
- **invaginazione**
- **infarto**
- **perforazione**

# Sintomi articolari nella SSH

in bambini ( 6 studi, 2929 casi , 1-18 anni)



Artralgie  
Artriti



Caviglie  
Ginocchia  
Polsi  
Gomiti  
Mani

## **Altre manifestazioni:**

**Vasculite cerebrale**

**(convulsioni, encefalopatia, chorea, disturbi della vista)**

**Sindrome cardio-polmonare**

**Coinvolgimento delle gonadi (testicoli, simil-torsione)**

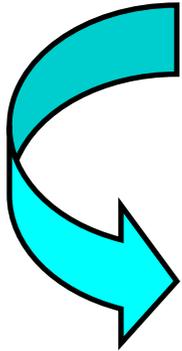


**Ureteriti emorragiche (conducenti ad ostruzione ureterale)**

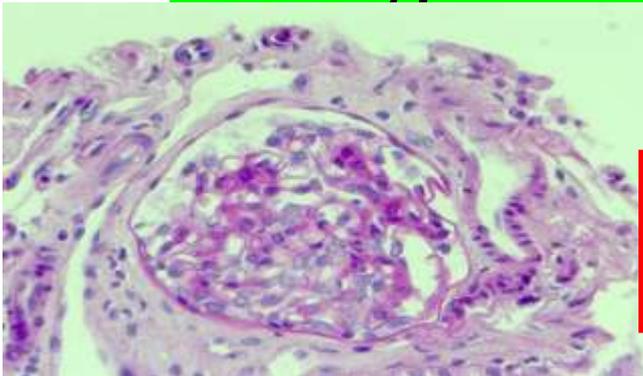
Complicanza più temibile a breve e lungo termine



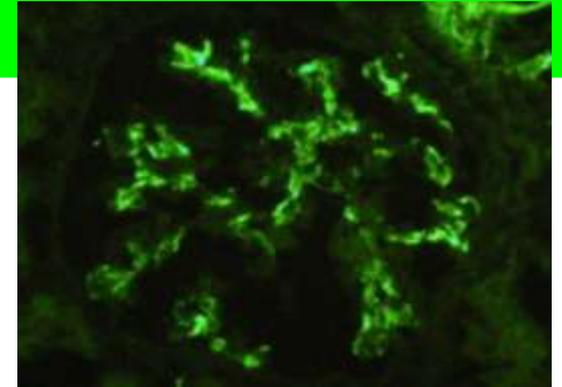
## **INTERESSAMENTO RENALE (2% evoluzione in IRC)**



- **Non costante (20-54%);**
- **Entità variabile;**
- **Tipo e gravità dei sintomi extrarenali non predittivi della severità o progressione dei segni clinici ed istologici della GN da SSH**



*Depositi mesangiali di IgA*



**La Porpora è coincidente con i sintomi renali nel 65% dei casi**

**- precede nel 27%**

**- nell'8% segue i sintomi renali da 1 settimana a 4 anni**



**FOLLOW UP PER 2 ANNI**

**Le recidive cutanee, soprattutto fino a 24 mesi dall'esordio,  
possono essere spia di riattivazione renale!**

# Incidenza della GN secondaria a SSH

## Renal manifestations of Henoch–Schönlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children

Outi Jauhola,<sup>1</sup> Jaana Ronkainen,<sup>2</sup> Olli Koskimies,<sup>3</sup> Marja Ala-Houhala,<sup>4</sup> Pekka Arikoski,<sup>5</sup> Tuula Hölttä,<sup>3</sup> Timo Jahnukainen,<sup>3</sup> Jukka Rajantie,<sup>6</sup> Timo Örmälä,<sup>7</sup> Juha Turtinen,<sup>1</sup> Matti Nuutinen<sup>1</sup>

**Table 2** Occurrence of Henoch–Schönlein purpura nephritis by age at onset

Age group (years)	All	Nephritis	No nephritis
0–3	19	5 (26%)	14 (74%)
3–6	88	32 (36%)	56 (64%)
6–10	70	34 (49%)	36 (51%)
10–16	46	31 (67%)	15 (33%)
All	223	102 (46%)	121 (54%)

$p < 0.001$  for  $\chi^2$  test for linear trend.

# Fattori di rischio della GN secondaria a SSH

**Table 3** Multivariate analysis (n=223) and univariate analysis (n=87–176) of aetiological factors and clinical symptoms as prognostic factors for the development of nephritis in Henoch–Schönlein purpura

Prognostic factor	Nephritis (n=102)	No nephritis (n=121)	p Value	OR (95% CI)
Multivariate analysis				
Male sex	55 (54%)	67 (55%)	0.828	
Age >8 years at onset	47 (46%)	24 (20%)	0.002	2.7 (1.4 to 5.1)
Joint symptoms	95 (93%)	105 (87%)	0.139	
Abdominal pain	70 (69%)	56 (46%)	0.017	2.1 (1.1 to 3.7)
Melena	8 (8%)	10 (8%)	0.908	
Recurrences	40 (39%)	15 (12%)	0.002	3.1 (1.5 to 6.3)
Univariate analysis				
Orchitis in boys (n=122)	6/55 (11%)	11/67 (16%)	0.601	
Blood pressure (n=160)	8/74 (11%)	12/86 (14%)	0.635	
Previous upper respiratory tract infection (n=143)	32/63 (51%)	54/80 (68%)	0.058	
Streptococcus positive (n=199)	40/95 (42%)	31/104 (30%)	0.077	

# Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review

H Narchi



*Arch Dis Child* 2005;**90**:916–920. doi: 10.1136/adc.2005.074641

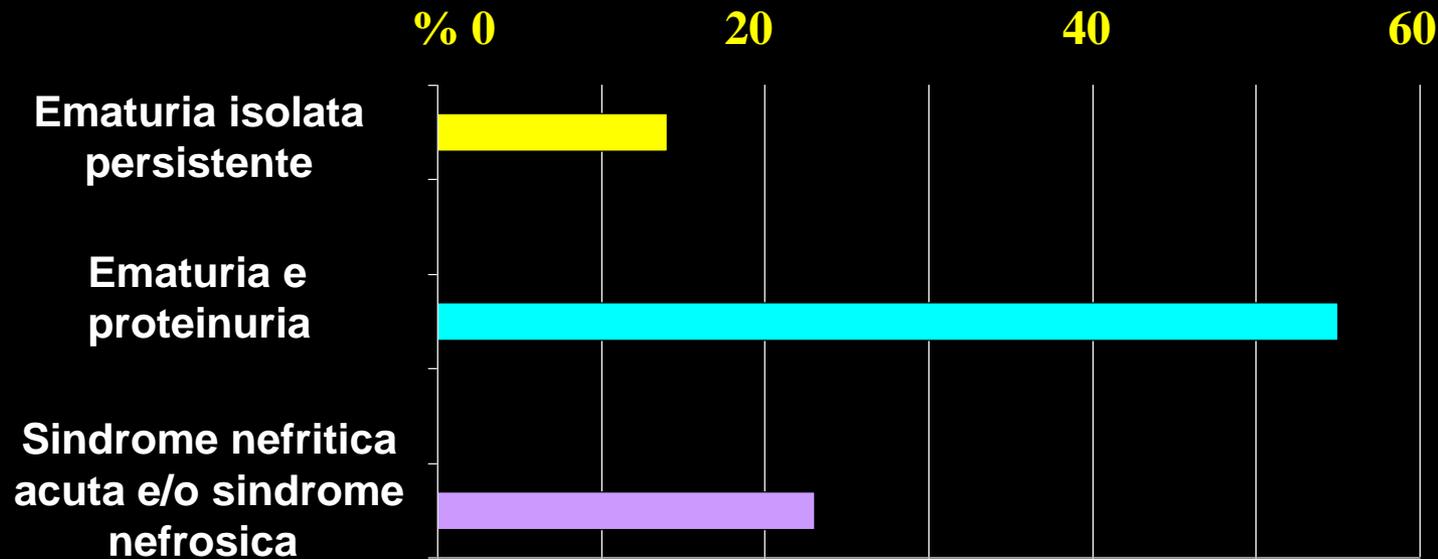
**Table 3** Time of onset of urinary abnormalities after the diagnosis of HSP: cumulative percentage of abnormalities with 95% confidence intervals (CI)

	Weeks after HSP diagnosis					
	1	2	4	6	8	24
Cumulative percentage	37	54	84	91	90	97
95% CI	18–67	33–85	68–100	62–100	71–100	68–100

**In caso di segni clinici di complicanza renale il follow-up dipende dal grado di coinvolgimento, ma in ogni caso non dovrebbe mai essere inferiore ai 5 anni**

# Interessamento renale nella SSH non costante, di entità variabile ...

## Segni e sintomi renali in pazienti con nefrite in corso di SSH

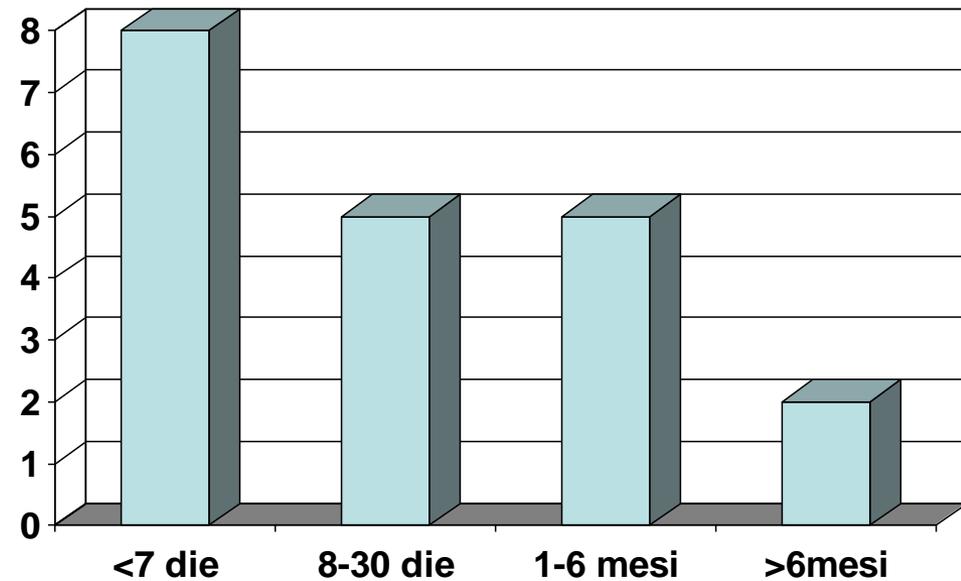
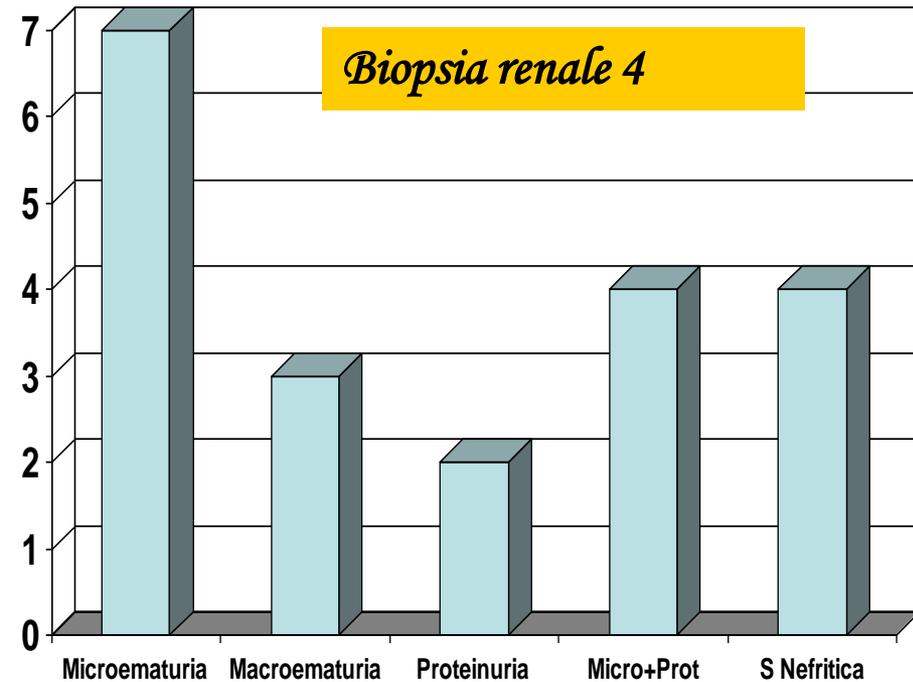


**Bambini in 6 studi (666 pazienti)**

**(Koskimes, Niaudet, Stewart, Mollica, Michel, Blanco )**

Casistica nostra UO (2008-2012) con follow-up di almeno 24 mesi,

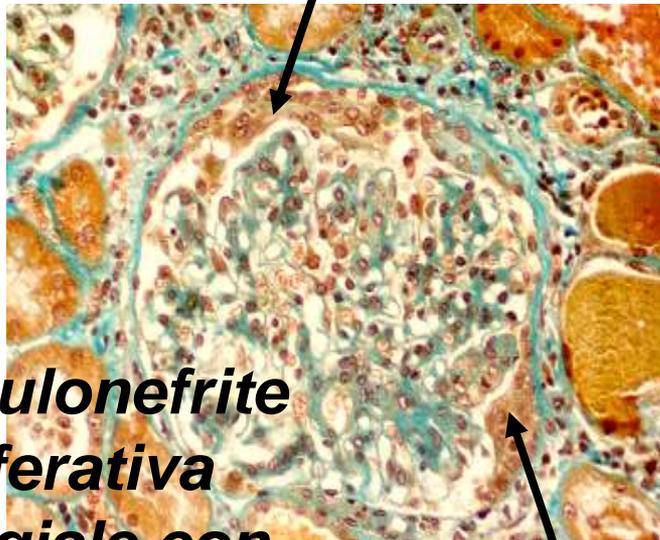
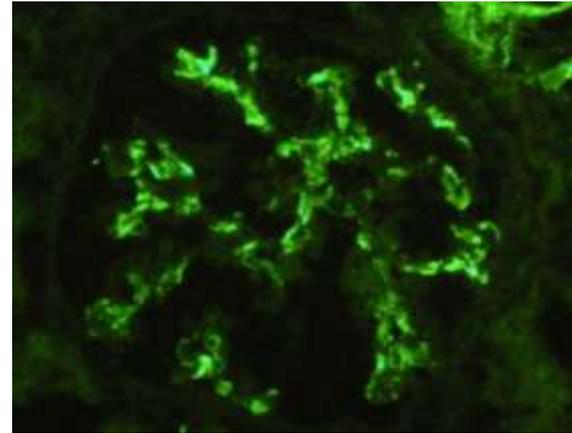
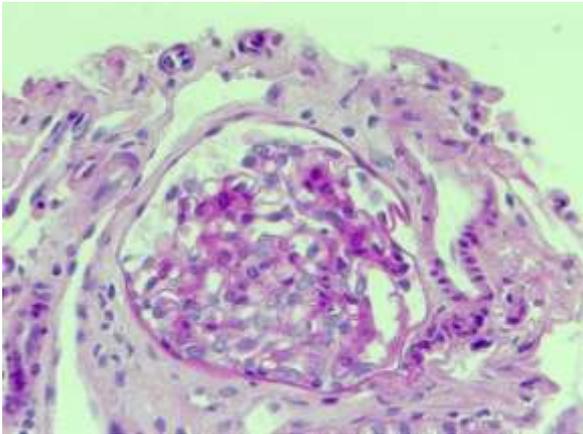
*20/78 (26%) hanno presentato complicanze renali*  
*18/20 (90%) presentavano la complicanza renale entro 6*  
*mesi dall'esordio della SSH:*



**UO Nefrologia e Reumatologia Pediatrica con Dialisi**

**AOU G Martino, Messina**

**T,G, 8 anni esordio di SSH**  
**Macroematurie ricorrenti con microematuria persistente**



***Glomerulonefrite  
proliferativa  
mesangiale con  
crescents***

**P.D. 9 anni esordio di SSH**  
**Dopo 3 mesi microematuria**  
**e proteinuria 3 g/24h**

# **Interessamento renale nella SSH non costante, di entità variabile ...**

## **LESIONI ISTOLOGICHE IN NEFRITE DA SSH**

### **Emancipator 6 classi:**

- I: Lesioni minime, no semilune**
- II: No semilune      proliferazione mesangiale  
                         proliferazione endocapillare focale o diffusa**
- III: Semilune < 50%  
                         proliferazione endocapillare focale o diffusa**
- IV: Semilune >50%<75%  
                         proliferazione endocapillare focale o diffusa**
- V: Semilune > 75%  
                         proliferazione endocapillare focale o diffusa**
- VI: No semilune, pseudomembrano-proliferativa**

# **Interessamento renale nella SSH non costante, di entità variabile e potenzialmente reversibile**

**Am J Kidney Dis 2006; 47: 993-1003**

## **Predictors of outcome in Henoch-Schoenlein Nephritis in Children and Adults**

**Coppo R, Andrulli S, Amore A, Gianoglio B, Conti G, Peruzzi L,  
Locatelli F, Cagnoli L per il Gruppo Italiano di Immunopatologia  
Renale**

**219 pazienti [136 adulti e 83 bambini]**

**arruolati da 43 Centri Italiani dal 1973 al 1993**

**che hanno eseguito biopsia renale e**

**follow-up terminato nel 2002.**

# Valore predittivo della proteinuria all'esordio sulla prognosi a lungo termine della nefrite da SSH

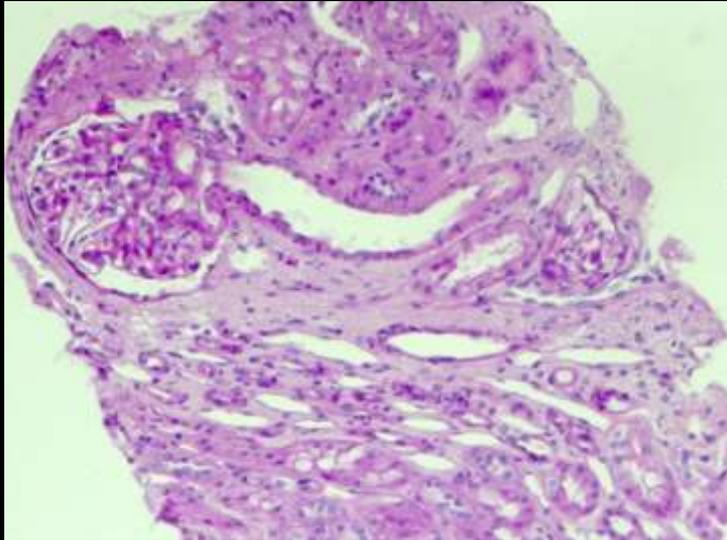
- remissione/proteinuria lieve
- IRC moderata/severa
- proteinuria moderata/ nefrosica
- dialisi



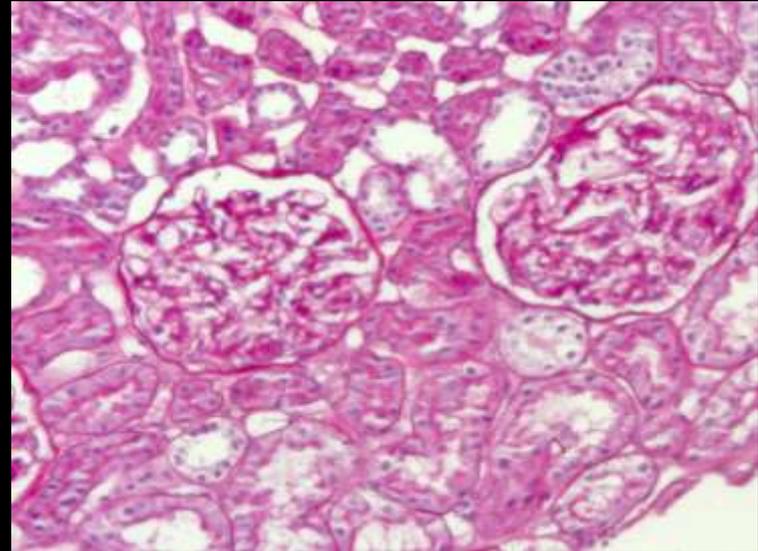
# Similitudini GN da SSH e nefropatia primitiva IgA (IgAN)

- lesioni renali indistinguibili

**GN da SSH**

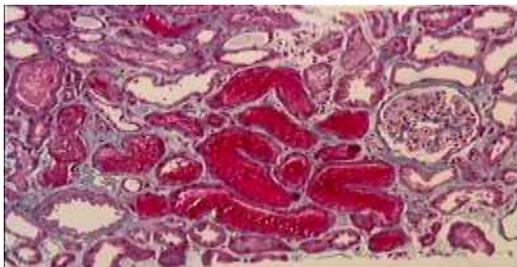
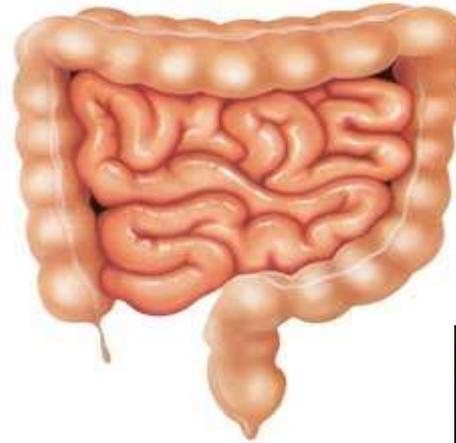


**IgAN**



- IgA nel derma simile
- sindrome extrarenale più o meno intensa
- associazioni familiari SSH e IgAN
- recidiva IgAN in trapianto per GN da SSH
- SSH e IgAN in gemelli omozigoti

# Immunità mucosale e IgAN

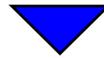


Nei depositi mesangiali della IgAN  
IgA polimeriche = origine mucosale

# PATOGENESI DELLA SSH

**Predisposizione  
genetica  
(HLA-DR)**

Fattori acquisiti di induzione  
(Infezioni, Farmaci, Alimenti, Vaccini)



Squilibrio Th1/Th2  
(Difetto di  $\beta$  1,3 Galattosiltransferasi)



**IgA ad alterata glicosilazione**



**Attivazione  
complemento**



**Alterazione alle cellule endoteliali**



**Vasculite sistemica**

**Attivazione  
coagulazione**



**Liberazione di  
mediatori  
(PAF, ROS,  
TNF, VEGF)**



**Henoch-Schönlein syndrome associated with human Parvovirus B19 primary infection**

European Journal of Dermatology, Volume 9, Number 3, 232-3, April- May 1999, Cas clinique

INTERNAL  MEDICINE 48: 847-851, 2009)

□ CASE REPORT □

**Adult Onset Schönlein-Henoch Purpura Associated with *Helicobacter pylori* Infection**

The Journal of Rheumatology December 1, 2010 vol. 37 no. 12 2587-2594

**Temporal Association of *Streptococcus*, *Staphylococcus*, and Parainfluenza Pediatric Hospitalizations and Hospitalized Cases of Henoch-Schönlein Purpura**

PAMELA F. WEISS, ANDREW J. KLINK, XIANQUN LUAN and CHRIS FEUDTNER

**Associazione temporale tra infezioni da Streptococco beta-emolitico di gruppo A, S. aureus, e parainfluenza e ospedalizzazione da SSH**

# Infezione e immunità innata

**Recognition of  
Pathogen-associated Molecular Patterns**

**PAMPs**

**Carbohydrates**

**Polyanions**

LPS, peptidoglycan, glycolipids,  
Double or single strand RNA (virus)  
CpG DNA (bacteria)

**Recognition of  
endogenous ligands produced  
during stress and cell damage**

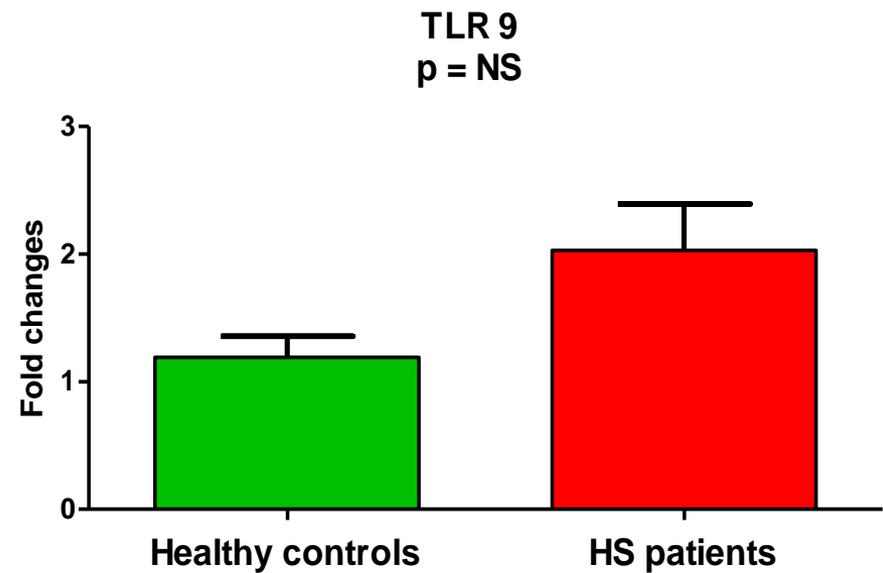
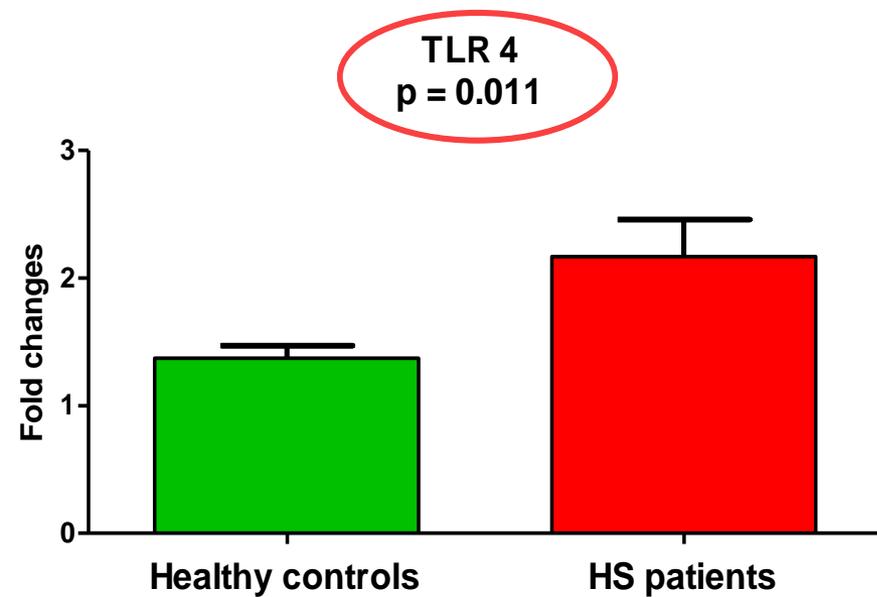
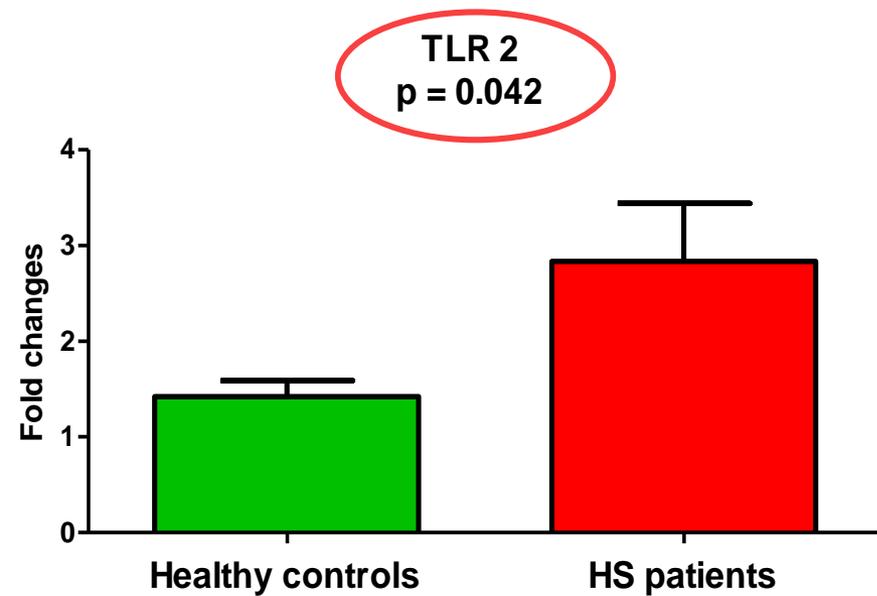
HSP60, HSP70, EDA-fibronectin,  
hyaluronan, biglycan,  
heparan sulfate  
defensin

serum  
or cell surface  
scavenger receptors  
(polyanions)  
C-type lectins  
(carbohydrates)

**Toll-like  
receptors**

**Intracellular receptors  
NLR (NOD-like rec)  
RLR (RIG-I: MDA5).**

# Valutazione dell'espressione di TLR in pazienti SSH vs Controlli sani





# Terapia

## **l'uso all'esordio della porpora del prednisone vs placebo non previene lo sviluppo dei sintomi renali**

- Huber AM et al. A randomized, placebo controlled trial of prednisone in early Henoch-Schönlein purpura. BMC Med 2004;2:7.
- Ronkainen et al. Early prednisone therapy in Henoch- Schönlein purpura: a randomized doubleblind, placebo-controlled trial. J Pediatr 2006; 149:241-7.

### **EARLY PREDNISONE THERAPY IN HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL**

JAANA RONKAINEN, MD, OLLI KOSKIMIES, MD, MARIA ALA-HOUHALA, MD, MARIJATTA ANTKAINEN, MD, JUSSI MERENMIES, MD, JUKKA RAJANTIE, MD, TIMO ÖRMÄLÄ, MD, JUHA TUURTINEN, MSc, AND MATTI NUUTINEN, MD

## Non chiare Evidenze

**BMC Medicine**



Research article

**Open Access**

### **A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch Schönlein Purpura [ISRCTN85109383]**

Adam M Huber\*<sup>1</sup>, Jim King<sup>2</sup>, Peter McLaine<sup>2</sup>, Terry Klassen<sup>3</sup> and Mary Pothos<sup>2</sup>

Address: <sup>1</sup>IWK Health Centre and Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada, <sup>2</sup>Children's Hospital of Eastern Ontario and University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada and <sup>3</sup>Stollery Children's Health Centre and University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

Email: Adam M Huber\* - adamtheresa@hfx.eastlink.ca; Jim King - King@exchange.cheo.on.ca; Peter McLaine - McLaine@cheo.on.ca; Terry Klassen - terry.klassen@ualberta.ca; Mary Pothos - pothos@cheo.on.ca

# Effects of Corticosteroid on Henoch-Schönlein Purpura: A Systematic Review

Pamela F. Weiss, MD<sup>1,2,3</sup>, James A. Feinstein, MD<sup>4</sup>, Xianqun Luan, MS<sup>4</sup>, Jon M. Bumham, MD, MSCE<sup>1,2,3</sup>, Chris Feudtner, MD, PhD, MPH<sup>1,2,3</sup>

- 1) Abbreviano la durata dei sintomi addominali
- 2) Diminuiscono l'incidenza degli interventi chirurgici
- 3) Diminuiscono il rischio di recidive
- 4) Riducono la possibilità di sviluppare persistenti anomalie urinarie

**Ma...**

- Pochi sono gli studi prospettici
- Non è ben valutabile il dosaggio di cortisone necessario

**Pertanto ancora oggi non si può affermare con certezza quanto i corticosteroidi prevengano la possibile insorgenza di recidive o complicanze.**

**Di sicuro sono utili in caso di complicanza renale conclamata...**

# Trattamento della nefrite da SSH

N° di studi	Liv evidenza	obiettivi	Raccomandazioni
4	3 a 6 (media 4)	↓ proteinuria ↓ ematuria	nessuna

## TIPI DI TRATTAMENTO

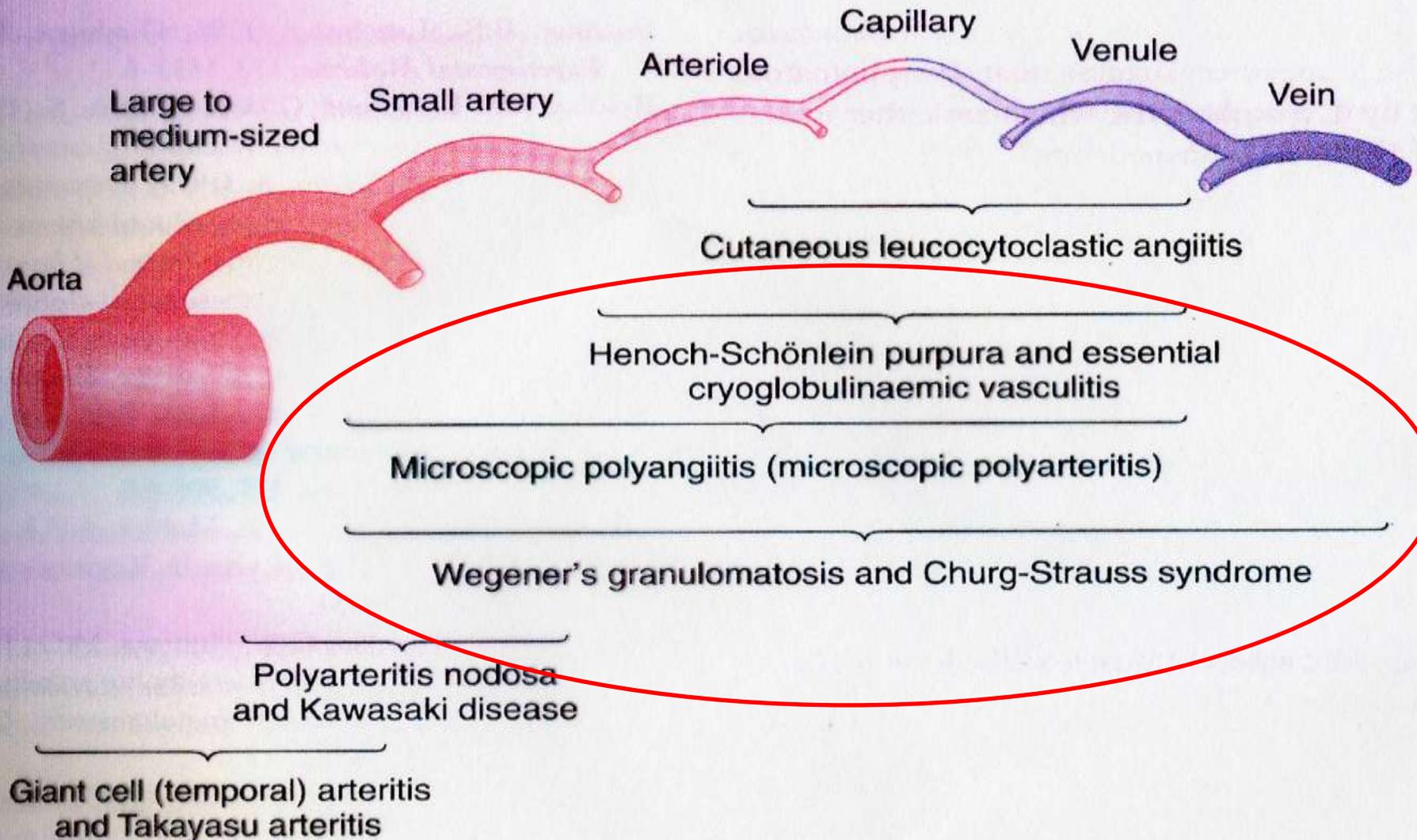
**PDN o MPDN + AZA o CTX o MMF(durata variabile)**

*benefici sia istologici che di prognosi*

- **IgEV e tonsillectomia**

*scarsi risultati (recidive frequenti)*

# Classificazione delle vasculiti, sulla base del calibro dei vasi prevalentemente interessati (Consensus Conference di Chapel Hill, 1994)



## **Vasculiti piccoli vasi - forme primitive**

**- Granulomatosi di Wegener**

**Granulomi infiammatori del tratto respiratorio, vasculite necrotizzante di piccoli-medi vasi.**

**- Churg- Strauss**

**Infiltrazione eosinofila e granulomatosa del tratto respiratorio con asma ed eosinofilia**

**- Micro-poliangiite**

**Vasculite necrotizzante pauci-immune. Medie arterie.**

# Vasculiti dei piccoli vasi di tipo primitivo

Interessamento organi/sistemi (%)	Micro-poliangiote	Granulomatosi di Wegener	Malattia di Churg e Strauss
Cute	40	40	60
Polmoni	50	90	70
Naso, orecchio, gola	35	90	50
Muscoloschelet.	60	60	50
Neurologico	30	50	70
Gastrointestinale	50	50	50
Rene	90	80	45

# Vasculiti

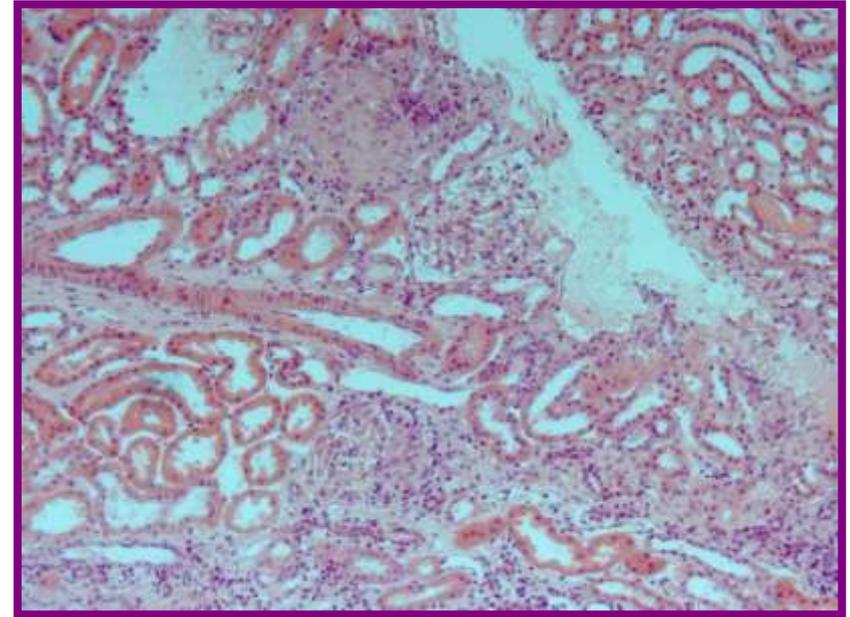
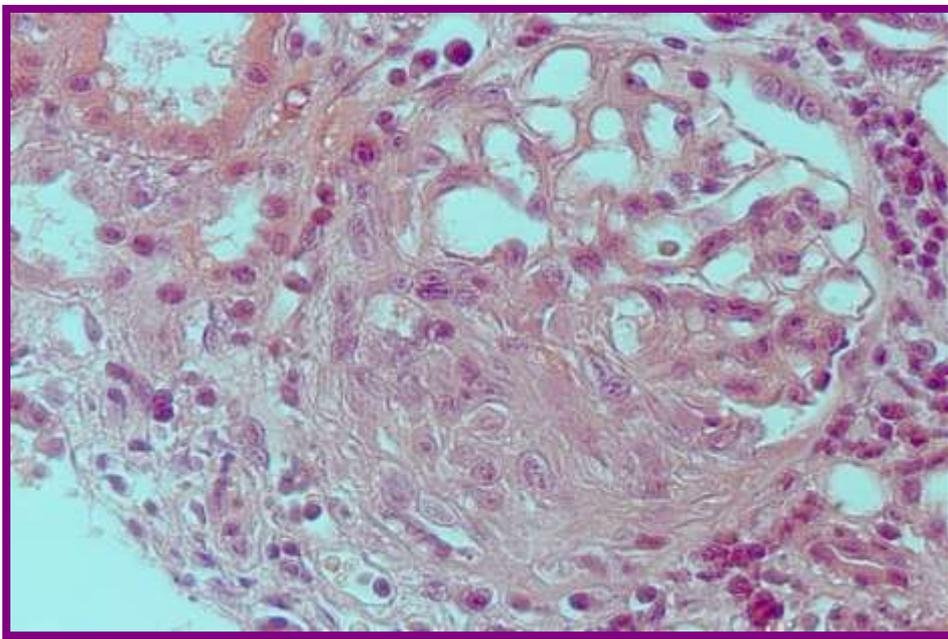
## Positività per ANCA (%) nelle diverse condizioni

	c-ANCA	P-ANCA	negativo
Micro-poliangioite	<b>35-45%</b>	<b>45-55%</b>	<b>10-20%</b>
Granulomatosi di Wegener	<b>70-80%</b>	<b>15-25%</b>	<b>5-10%</b>
Malattia di Churg e Strauss	<b>20-30%</b>	<b>50-60%</b>	<b>20-30%</b>

# M.M.G. 16 anni



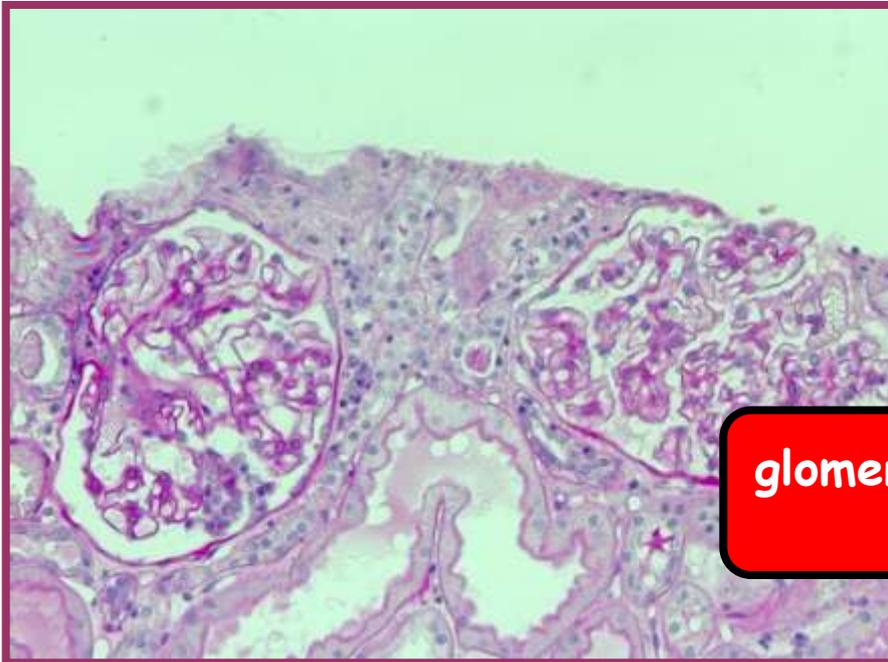
<b>Azotemia</b>	<b>66mg/dl (v.n. 0-50)</b>
LDH	473 U/L (v.n. 150-460)
VES	21 (v.n. 0-15)
Coombs diretto	Positivo
ANA	1:320
Proteinuria urine 24h	1.22gr/24h
Es. sedimento	40-50 emazie, 4-6 leucociti, lieve batteriuria, rari cilindri ialini, rari cilindri ial.-granulosi
nDNA	Negativo



IF negativa

pANCA elevati

glomerulonefrite proliferativa extracapillare  
pauciimmune pANCA positiva





## EPICRISI

1. Mialgie
2. Febbre
3. Artralgie
4. Astenia
5. GN proliferativa extracapillare pauciimmune
6. pANCA positivi

...Micropoliangiotie con GN  
proliferativa extracapillare  
pauciimmune

