

Zbigniew Heleniak¹, Alicja Dębska-Ślizień¹, Agnieszka Ptasieńska-Perkowska², Bolestaw Rutkowski¹¹Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny²Pracownia Histopatologii Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii, Instytut Transplantologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Zapalenie naczyń związane z IgA (plamica Henocha-Schönleina) a nerki

Vasculitis associated with IgA (Henoch-Schönlein purpura) and kidney

ABSTRACT

Vasculitis associated with IgA (HSP, Henoch-Schönlein purpura) is the inflammation of the small vessels of varying symptomatology with quite often glomerulonephritis. Renal involvement is manifested by hematuria and/or proteinuria, and sometimes an increase in serum creatinine level. This disease can lead to the development of end-stage renal failure

and the need for implementation of renal replacement therapy, including kidney transplantation. This paper presents the broad clinical picture of the disease, with particular emphasis on the diagnosis and treatment of patients with renal disease, including patients with recurrent HSP in the kidney transplant.

Forum Nefrologiczne 2014, vol 7, no 3, 159–168

Key words: vasculitis IgA, chronic kidney disease, kidney transplantation

WSTĘP

Zgodnie z przyjętą definicją zapalenie naczyń związane z immunoglobuliną A (IgA) (plamica Henocha-Schönleina; HSP, Henoch-Schönlein purpura) to zapalenie drobnych naczyń przebiegające z dominującą obecnością złogów IgA, zlokalizowanych w skórze, jelicie i kłębuszkach nerkowych, któremu towarzyszy ból i zapalenie stawów [1]. Historia opisu tego zespołu sięga XIX wieku — w 1886 roku Henoch jako pierwszy opisał taki przypadek chorobowy. Do objawów pozanerkowych HSP zalicza się krwotoczną wysypkę głównie na tylnych powierzchniach ciała, bóle i zapalenie stawów (kolanowych, skokowych, nadgarstka i palców, rzadziej stawów kręgosłupa lub barkowych), obrzęki, napadowe bóle brzucha niekiedy z towarzyszącym krwawieniem z przewodu pokarmowego. Nefropatia może się manifestować niewielkim krwinkomoczem lub białkomoczem, a także ostrą, a następnie przewlekłą niewydol-

nością nerek z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym [2].

EPIDEMIOLOGIA

Ogólna częstość występowania (*incidence*) nowych przypadków HSP w populacji dziecięcej wynosi 13–18/100 000, przy czym około 3 przypadków ujawnia się poniżej 10. roku życia i częściej u chłopców. Do 60% populacji dziecięcej demonstruje objawy nerkowe [3]. Częstość występowania zapalenia nerek u osób dorosłych (potwierdzonego w biopsji) w przebiegu HSP wynosi około 5–10 nowych przypadków/100 000 populacji rocznie [4]. Częściej HSP ujawnia się w porze jesiennej, zimowej lub wiosennej niż w miesiącach letnich. Zjawisko to najprawdopodobniej jest związane z większym narażeniem na infekcje we wspomnianym okresie. Około 50% przypadków HSP jest poprzedzone infekcją górnych dróg oddechowych, zwłaszcza spowodowaną zaka-

▶▶Zapalenie naczyń związane z immunoglobuliną A to zapalenie drobnych naczyń przebiegające z dominującą obecnością złogów IgA, zlokalizowanych w skórze, jelicie i kłębuszkach nerkowych, któremu towarzyszy ból i zapalenie stawów◀◀

Adres do korespondencji:
lek. Zbigniew Heleniak
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
e-mail: zth1@gumed.edu.pl

żeniem paciorkowcowym. Inne infekcje, leki, szczepionki, jady owadów mogą także być potencjalnymi czynnikami predysponującymi do rozwoju HSP [5].

PATOGENEZA

Podłożem patologicznym objawów pozanerkowych w HPS jest leukoklastyczne zapalenie naczyń z naciekiem złożonym z granulocytów obojętnochłonnych i monocytów. W ścianie naczyń i nacieku stwierdza się dużą liczbę złogów IgA i składowej dopełniacza C3. Zmiany dotyczą zwykle małych naczyń. Zmiany naczyniowe w skórze mogą występować również w miejscach, w których nie ma widocznej wysypki. W nefropatii dominującym zaburzeniem jest odkładanie się IgA1 i C3 w mezangium i komórkach śród-błonka. Ponadto u chorych stwierdza się w surowicy zwiększenie stężeń: ubogiego w galaktozę IgA, przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgA, TGF β oraz obecność krążących kompleksów immunologicznych zawierających immunoglobulinę IgA [6, 7]. Powód, dlaczego tylko IgA1, a nie także IgA2, bierze udział w patogenezie choroby nadal pozostaje niejasny. Podejrzewa się również, że mutacja genu MEFV (gen odpowiedzialny za rozwój rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej) może predysponować do rozwoju do HSP [8].

OBJAWY KLINICZNE

▶▶Podstawowymi objawami choroby są: plamica niezwiązana z trombocytopenią ani koagulopatią, bóle stawów, ból brzucha i objawy wskazujące na chorobę nerek◀◀

Podstawowymi objawami choroby są: plamica niezwiązana z trombocytopenią ani koagulopatią, bóle stawów, ból brzucha i objawy wskazujące na chorobę nerek. Objawy te mogą rozwinąć się w ciągu kilku dni, a nawet tygodni. Najczęściej pierwszymi objawami są plamica i dolegliwości stawowe. Natomiast zdarzają się sytuacje, gdy choroba rozwija się bez obecności plamicy. Wówczas najczęściej manifestuje się bólami brzucha i/lub bólami stawowymi. Nierzadko w tych przypadkach diagnoza HSP jest postawiona z opóźnieniem. Początkowo u tego rodzaju pacjentów poszukuje się infekcyjnych przyczyn dolegliwości lub nawet, zwłaszcza przy nasilonych bólach brzucha, rozważa się interwencję chirurgiczną [9].

Według Pillebout i wsp. [10] u chorych dorosłych częstość występowania takich objawów, jak plamica, zapalenie stawów, zajęcie przewodu pokarmowego, wynosi odpowiednio: 96, 61 i 48%.



Rycina 1. Zmiany skórne w przebiegu zapalenia naczyń związanego z IgA (plamica Henocha-Schönleina)

OBJAWY SKÓRNE

Początkowo często występują pojedyncze zmiany o charakterze rumienia lub pokrzywki, które zmieniają się w typowe, rozlane zmiany plamicze. Zmiany te zwykle lokalizują się na kończynach dolnych, pośladkach, a następnie na powłokach brzucha, klatki piersiowej, kończynach górnych oraz twarzy. Wykwitom może towarzyszyć obrzęk tkanki podskórnej, zwłaszcza okolic grzbietu rąk, lub rzadziej okolic oczodołów (ryc. 1).

OBJAWY STAWOWE

Dolegliwości stawowe występują u 15–84% pacjentów [9]. Zapalenie stawów ma zazwyczaj charakter przemijający lub wędrujący i dotyczy kilku stawów (od jednego do czterech). Najczęściej dotyczy stawów kończyn dolnych (stawy skokowe, kolanowe czy biodrowe). Rzadziej dolegliwości dotyczą stawów barkowych, łokciowych lub stawów nadgarstka. Zwykle zajęte stawy są obrzęknięte i tkliwe w badaniu. Rzadko obserwuje się wysięk, zaczerwienienie okolicy lub wzmoczone ocieplenie stawu. Zazwyczaj zmiany stawowe nie prowadzą do deformacji stawów. Ponadto objawy te pojawiają się jeden do dwóch dni przed wystąpieniem wysypki plamistej [11].

OBJAWY Z PRZEWODU POKARMOWEGO

Objawy ze strony przewodu pokarmowego zwykle występują u około 50% pacjentów. Zazwyczaj są one miernie nasilone. Zalicza

się do nich: nudności, wymioty, bóle brzucha i przemijające cechy niedrożności porażonej. Zdarzyć się mogą także objawy zagrażające życiu chorego. Może to być krwawienie z przewodu pokarmowego, niedokrwienie jelit wraz ich martwicą, wgłobienie jelita czy perforacja przewodu pokarmowego. Masywne krwawienie z przewodu pokarmowego zdarza się rzadko, ale utajone krwawienie (dodatni test na krew utajoną w kale) występuje nawet u 56% chorych [12]. Objawy te zwykle występują po około ośmiu dniach od pojawienia się wysypki. Okres ten może także być dłuższy i wynosić od kilku tygodni do nawet kilku miesięcy. Opisano również przypadki, gdzie objawy z przewodu pokarmowego w przebiegu HSP wyprzedzają pojawienie się wysypki [13].

Bóle brzucha są zwykle związane z podśluzówkowym krwawieniem i obrzękiem. W badaniu endoskopowym widoczna jest plamica na błonie śluzowej przewodu pokarmowego. Zmiany zwykle dotyczą części zstępującej dwunastnicy, żołądka lub jelita grubego. Innymi objawami mogą być także ostre zapalenie trzustki, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie pęcherzyka żółciowego, a u dzieci enteropatia i związana z nią utrata białka [14].

Wśród chłopców i młodych mężczyzn pierwszymi objawami choroby mogą być dolegliwości bólowe worka mosznowego z towarzyszącym obrzękiem i tkliwością w badaniu. Należy w takich przypadkach niezwłocznie wykluczyć skręt jądra, który jest wskazaniem do leczenia operacyjnego [15]. Objawy te według danych z literatury występują nawet u 38% pacjentów z tej grupy.

OBJAWY ZE STRONY UKŁADU NERWOWEGO

Istnieją również doniesienia, że w przebiegu HSP może dojść do zajęcia ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Zwykle objawia się to bólami głowy, drgawkami (rzadziej ataksją), ogniskowym uszkodzeniem mózgu, krwawieniem do ośrodkowego układu nerwowego. Natomiast neuropatia obwodowa ma zazwyczaj charakter przemijający samoistnie [16].

OBJAWY ZE STRONY UKŁADU ODDECHOWEGO

Zajęcie płuc w przebiegu choroby jest rzadkie, ale może manifestować się krwawieniem z dróg oddechowych. Częściej dotyczy to chorych dorosłych niż dzieci. Opisuje się także, że przy braku objawów z dróg oddechowych możliwe są zmiany w śródmiąszku płuc stwierdzone w badaniu tomokomputerowym klatki piersiowej [17].

OBJAWY NERKOWE

Zajęcie nerek może się manifestować między innymi bezobjawowym krwinkomoczem w badaniu ogólnym moczu. W populacji dziecięcej z HSP stwierdza się te zmiany nawet u 71% chorych. Białkomocz nienerczycowy obserwuje się u 48% pacjentów, natomiast zespół nercycowy u 2–21% chorych [18]. Według badań Halling i wsp. u dzieci nasilenie objawów zmian stwierdzanych w badaniu ogólnym moczu koreluje z zaawansowaniem zmian wykazanych w biopsji nerki. W przypadku częstych nawrotów płamicy lub jawnego krwiomoczu często dochodzi do nasilenia zmian nerkowych i narastania niewydolności nerek. Również w wykonywanych z tego powodu kolejnych biopsjach stwierdza się włóknienie śródmiąszku i stwardnienie kłębuszków. Według Blanco i wsp. [19] w populacji dziecięcej stopień nasilenia objawów pozanerkowych raczej nie ma wpływu na przebieg uszkodzenia nerek. Natomiast w prospektywnym badaniu Jauhola i wsp. [20] u 223 dzieci poniżej 16. roku życia obecność bólów brzucha wiązała się ze znaczącym wzrostem ryzyka zajęcia nerek w przebiegu HSP.

Zajęcie nerek u dorosłych jest znacznie częstsze niż w populacji pediatrycznej. Objawy zajęcia nerek są podobne, jednak znacznie częściej obserwuje się upośledzenie funkcji nerek, zespół nercycowy i nadciśnienie tętnicze [21]. W badaniu Pillebout i wsp. [18] u prawie 1/3 pacjentów stwierdzono upośledzoną funkcję nerek (klirens kreatyniny $< 50 \text{ ml/min/m}^2$), a po prawie 15-letnim okresie obserwacji u 10% chorych doszło do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek. U 93% chorych z upośledzoną funkcją nerek obserwowano krwinkomocz, a u 99% białkomocz. Do zajęcia nerek w przebiegu HSP dochodzi najczęściej po kilku dniach, maksymalnie po miesiącu od wystąpienia objawów pozanerkowych. Poza nasileniem objawów nerkowych istnieje kilka dodatkowych czynników wpływających na gorsze rokowanie u osób dorosłych z zajęciem nerek. Należą do nich czynniki uszkadzające nerki istniejące przed pojawieniem się choroby, na przykład wieloletnie nadciśnienie tętnicze. Innymi czynnikami niekorzystnego przebiegu choroby w przypadku zajęcia nerek są: podwyższone stężenie kreatyniny ($> 1,35 \text{ mg/dl}$), białkomocz powyżej 1 g/dobę , a w biopsji nerki obecność martwicy włóknikowej, cech uszkodzenia śródmiąszku ($> 10\%$ zwłóknienia śródmiąszku) i/lub stwardnienia kłębuszków

Tabela 1. Klasyfikacja zmian obserwowanych w biopsji nerki w przebiegu zapalenia naczyń związanego z IgA (plamica Henocha-Schönleina) według Lee (modyfikacja klasyfikacji wg Meadow) [22, 23]

Nasilenie	Zmiany kłębuszkowe	Zmiany cewkowo-śródmiąższowe
I	Bez zmian Niewielki segmentalny przybytek macierzy mezangium z proliferacją komórek mezangium lub bez niej	Nie ma
II	Poniżej połowy kłębuszków wykazuje zlokalizowaną proliferację mezangium i niewielkie stwardnienie	Nie ma
III	Rozlana proliferacja mezangium o zmiennym nasileniu W nielicznych kłębuszkach obecność tworzących się niewielkich półksiężyców	Ogniskowy obrzęk tkanki śródmiąższowej i niewielkie nacieki komórkowe w śródmiąższu nerki Rzadko widoczny zanik cewek
IV	Nasilona i rozlana proliferacja mezangium Półksiężyce występujące w < 45% kłębuszków Widoczne kłębuszki z częściowym lub całkowitym ogniskowym stwardnieniem (FSGS)	Zanik cewek, zapalenie tkanki śródmiąższowej, nieliczne komórki piankowe w śródmiąższu nerki
V	Zmiany jak w kategorii IV, ale o większym nasileniu Półksiężyce występujące w > 45% kłębuszków	Zmiany jak w kategorii IV, ale o większym nasileniu

FSGS (*focal segmental glomerulosclerosis*) — ogniskowe stwardnienie kłębuszków nerkowych

Tabela 2. Różnice nefropatii IgA i nefropatii w przebiegu choroby Henocha-Schönleina (HSP, *Henoch-Schönlein purpura*) [24]

	Nefropatia IgA	HSP
Objawy kliniczne:		
— objawy pozanerkowe	–	+
— wiek w momencie rozpoznania choroby (najczęściej)	> 15 lat	< 15 lat
— zespół nefrytyczny/nerczycowy	+/-	++
— ryzyko przewlekłej choroby nerek	+	+++
— postaci wtórne do innych schorzeń	++	+/-
Patomorfologia:		
— rozplam wewnątrzwołnowy	+/-	++
— półksiężyce nabłonkowe	+/-	++
— okołonaczyniowe złogi IgA	+/-	++
— gęste złogi podnabłonkowe/śród-nabłonkowe	+/-	++
— złogi włókniaka	+/-	++
Krążące IgA:		
— wielkość kompleksów zawierających IgA	7S–19S	> 19 S
Inne zaburzenia immunologiczne:		
— wysokie stężenie IgE	+	++
— wysokie stężenie ECP	–	+

ECP (*eosinophil cationic protein*) — eozynofilowe białko kationowe; IgA — immunoglobuliny A; IgE — immunoglobuliny E

DIAGNOSTYKA

U dorosłych HSP rozpoznaje się na podstawie kryteriów *American College of Rheumatology* z 1990 roku. Na te kryteria składają się: typowa plamica na skórze, wiek poniżej 20. roku życia w chwili wystąpienia objawów, objawy brzuszne, zwłaszcza krwawienie z przewodu pokarmowego, potwierdzony biopsyjnie naciek zapalny w ścianie małych naczyń [24]. Różnicowanie w populacji chorych dorosłych obejmuje wiele schorzeń, w tym choroby autoimmunologiczne (np. toczeń układowy), guzkowe zapalenie tętnic, septyczne zapalenie naczyń, krieglobulinemię, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (*granulomatosis with polyangiitis*), zespół Goodpastura. Diagnozę HSP najczęściej stawia się na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego. W przypadku niejasnych objawów choroby można wykonać biopsję skóry, zwłaszcza w grupie osób młodszych. Badania laboratoryjne są mało charakterystyczne: u 50–70% chorych stwierdza się podwyższone miano immunoglobuliny A, w morfologii krwi można zaobserwować wzrost leukocytozy, podwyższone stężenie białka C-reaktywnego i OB (np. gdy HSP pojawiła się po infekcji bakteryjnej), niedokrwistość (np. przewlekłe utajone krwawienie z przewodu pokarmowego) [25]. Aktywne zmiany w badaniu moczu (np. krwinkomocz, białkomocz), wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, pojawienie się zespołu nerczycowego są wskazaniem do wykonania biopsji nerki. Na podstawie biopsji ocenia się również efektywność leczenia (za pomocą powtarzania biopsji nerki) i rokowanie.

Badania obrazowe (rentgen przeglądowy jamy brzusznej, ultrasonografia czy badanie tomokomputerowe) wykonuje się najczęściej u chorych z objawami brzuszными, zwłaszcza z podejrzeniem niedrożności czy perforacji przewodu pokarmowego. Jednym z ważniejszych elementów różnicowania rozpoznania jest odróżnienie HSP od nefropatii IgA. Podobieństwa i różnice w tym zakresie przedstawiono w tabeli 2.

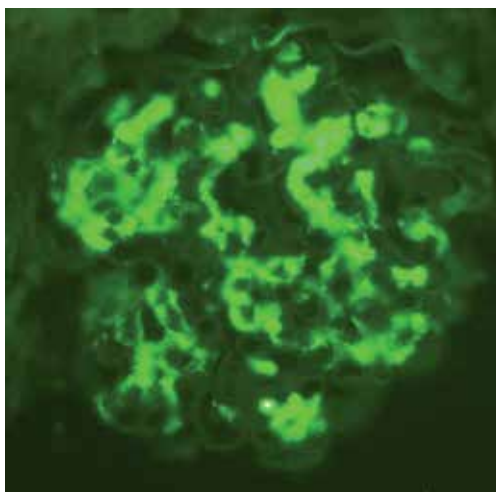
OCENA HISTOPATOLOGICZNA

Nefropatia w przebiegu HSP ma charakter zapalny, spektrum możliwych uszkodzeń jest zróżnicowane, zarówno pod względem typu występujących uszkodzeń, jak i stopnia ich nasilenia i aktywności. Zakres zmian uchwytanych w mikroskopii świetlnej i elektro-

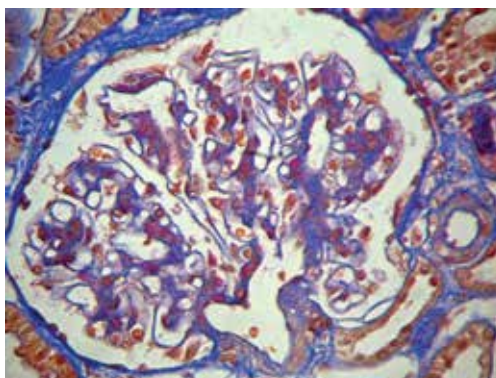
(> 20% ocenianych w biopsji). Klasyfikację zmian histopatologicznych obserwowanych w biopsji tkanki nerkowej w przebiegu HSP według klasyfikacji Lee [22] (modyfikacja według Meadow [23]) przedstawiono w tabeli 1.

nowej i badaniu immunomorfologicznym jest taki sam jak w nefropatii IgA (IgA-N) [26, 27].

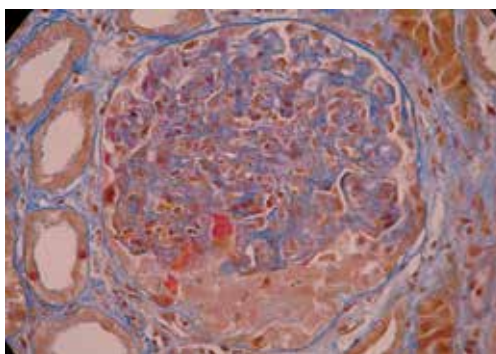
Immunomorfologicznym kryterium rozpoznania obu tych nefropatii jest obecność w kłębuszkach złogów immunologicznych z dominacją lub współdominowaniem immunoglobuliny IgA (ryc. 2). Poza obecnością IgA, w znaczącej większości przypadków w złogach kłębuszkowych występuje także składowa C3 dopełniacza. W mikroskopii świetlnej i elektronowej typowa kłębuszkowa manifestacja choroby obejmuje: rozplem (od minimalnego do znacznego) mezangium, rozplem i zapalenie wewnątrzkapilarne, występowanie martwicy pętli naczyniowej, rozplemu zewnątrzkapilarnego (półksiężyców), a także twardnienia (ogniskowe, segmentalne i globalne) pęczków naczyniowych (ryc. 3, 4). Uszkodzeniu kłębuszków często towarzyszą zmiany zapalne lub zapalno-włókniste w śródmiaższu i w cewkach, niekiedy także przewlekłe zmiany w naczyniach tętniczych (sklerotyzacja tętnic, szkliwienie arterioli). Wymienione formy uszkodzenia tkanki nerkowej mogą występować w różnych konfiguracjach i natężeniu: od minimalnego poszerzenia mezangium aż do nasilonego rozlanego zapalenia proliferacyjnego z martwicą, półksiężycami i masywnym zapaleniem śródmiaższowo-cewkowym. Stopnie: nasilenia (zapalenie) i zaawansowania (bliznowacenie zrębu, zanik cewek) zmian śródmiaższowo-cewkowych odzwierciedlają zwykle aktywność i zaawansowanie glomerulopatii. Choć zakres możliwych zmian jest taki sam jak w IgA-N, pewne formy uszkodzenia kłębuszków (takie jak obecność globalnych półksiężyców, martwica pętli naczyniowej, zapalenie wewnątrzkapilarne) występują wyraźnie częściej w nefropatii w przebiegu HSP [25]. Złogi kompleksów immunologicznych są zlokalizowane przede wszystkim w mezangium kłębuszków. W porównaniu z IgA-N częściej stwierdza się obecność złogów w lokalizacji błonowej: w rejonie podśródbłonkowym, niekiedy jednak także w rejonie podnabłonkowym [28–30]. Podobnie jak w IgA-N w nefropatii w przebiegu HSP typowe jest występowanie zmian strukturalnych w obrębie błony podstawnej kłębuszków pod postacią odcinkowych ścięć oraz rozwarstwień błony [24, 31]. Ze względu na różnorodność zmian w nerkach w HSP, podobnie jak w IgA-N, od lat stosuje się kilka systemów oceny jakościowej i ilościowej obrazu morfologicznego. Są one wykorzystywane do określania rokowania, a także przewidywanej odpowie-



Rycina 2. Immunofluorescencja. Złogi IgA zlokalizowane w mezangium kłębuszka



Rycina 3. Barwienie metodą AFOG — globalny przybytek komórek i macierzy mezangium w miernym stopniu



Rycina 4. Barwienie metodą AFOG — globalne zapalenie wewnątrzkapilarne z widocznymi w świetle kapilar neutrofilami, zauważalny również półksiężyc komórkowy

dzi na leczenie immunosupresyjne. Do częściściej stosowanych systemów definiujących obraz mikroskopowy nerek u chorych z HSP należą klasyfikacje: *International Study of Kidney Disease in Childhood (ISKDC)* i klasyfikacja Lee (modyfikacja Meadow) (tab. 1) [22, 31]. W ostatnich latach dyskutowana jest tak-

▶▶ HSP należy różnicować z innymi typami martwiczych zapaleń kłębuszków nerkowych ◀◀

że użyteczność kwalifikacji oxfordzkiej stosowanej do oceny zmian nerkowych w przebiegu IgA-N [32].

Ze względu na relatywnie częstą obecność półksiężyców nefropatię w przebiegu HSP należy różnicować z innymi typami martwiczych zapaleń kłębuszków nerkowych, przede wszystkim z glomerulopatią na tle obecności przeciwciał ANCA oraz z chorobą na tle obecności przeciwciał anti-GBM. Podstawą różnicowania jest obraz immunomorfologiczny: nieobecność lub występowanie jedynie śladowych złogów kompleksów immunologicznych w kłębuszkach w zapaleniu związanym z przeciwciałami ANCA (zapalenie *pauca immune*), obecność liniowych złogów IgG zlokalizowanych wzdłuż GBM w chorobie z obecnością przeciwciał anti-GBM. W mikroskopii świetlnej istotnym parametrem różnicującym jest obecność zmian proliferacyjnych (mezangialnych i/lub endokapilarnych) w kłębuszkach, typowo obecnych w HSP, a niewystępujących w pozostałych dwóch jednostkach chorobowych. Trudności diagnostyczne może sprawiać różnicowanie nefropatii w przebiegu HSP i poinfekcyjnego zapalenia kłębuszków nerkowych z dominacją złogów IgA (w piśmiennictwie opisywane są przypadki tego typu zapalenia w przebiegu zakażeń gronkowcowych i paciorkowcowych) [33, 34]. W ostrej fazie zapalenie poinfekcyjne charakteryzuje się typowym układem kapilarnych złogów podnabłonkowych, tzw. garbików (*humps*) (widoczne w badaniu w mikroskopii elektronowej), i odpowiadających im ziarnistych złogów kompleksów immunologicznych obfitujących w IgA. W fazie ustępowania procesu zapalnego różnicowanie zapalenia poinfekcyjnego i kłębuszkowego zapalenia nerek w przebiegu HSP staje się bardzo trudne (jeśli nie niemożliwe) ze względu na podobieństwo obrazu mikroskopowego, w którym dochodzi do resorpcji większości złogów podnabłonkowych.

LECZENIE

Postacie łagodne HSP (bez zmian w moczu i/lub wzrostu kreatyniny w surowicy oraz bez ciężkich objawów z przewodu pokarmowego) nie wymagają leczenia. Zwykle stosuje się jedynie nawodnienie, odpoczynek i niesteroidowe leki przeciwzapalne. W postaciach o cięższym przebiegu, przy nasilonych objawach stawowych czy brzusznych, zwłaszcza z zajęciem nerek stosuje się leki steroidowe.

W codziennej praktyce klinicznej podaje się początkowo metyloprednizolon w bolusach w dawce 250–1000 mg/dobę przez trzy dni. Następnie kontynuuje się leczenie prednizonem w dawce 1 mg/kg masy ciała przez trzy miesiące. Ten schemat leczenia zastosowano w prospektywnym badaniu u 38 dzieci z zespołem nerczycowym i/lub z obecnością w ponad 50% półksiężyców w bioptacie nerki. W badanej grupie u 10% dzieci doszło do progresji choroby nerek do stadium schyłkowej niewydolności. Według opinii ekspertów wskazane jest wydłużenie do sześciu miesięcy leczenia steroidami u chorych z zespołem nerczycowym, obniżonym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) czy znacznym uszkodzeniem nerki w badaniu histopatologicznym (np. obecność półksiężyców) [35].

Kolejnym stosowanym lekiem jest cyklofosfamid. W badaniu Tarshisha i wsp. [36] u 28 dzieci ze znacznym białkomoczem [nerczycowym i subnerczycowym i/lub obniżonym szacunkowym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated GFR*) < 80 ml/min] zastosowano cyklofosfamid w dawce 90 mg/m²/dobę przez 42 dni w połączeniu z lekami steroidowymi. Grupa kontrolna była leczona wyłącznie lekami steroidowymi. Po ponad 6-letniej obserwacji nie stwierdzono przewagi stosowania cyklofosfamidu. Podobnie Pillebout i wsp. [10] w badaniach w grupie 54 dorosłych również nie zaobserwował różnic pomiędzy grupą leczoną lekami steroidowymi a grupą leczoną dodatkowo cyklofosfamidem.

Danych dotyczących leczenia cyklosporyną jest niewiele. Wydaje się jednak, że może mieć ona korzystny wpływ na zmniejszenie białkomoczu u chorych z HSP. Przykładem jest badanie obserwacyjne u 29 dzieci z utrzymującym się zespołem nerczycowym mimo leczenia doustnymi lekami steroidowymi. Po zastosowaniu cyklosporyny w dawce 5 mg/kg/dobę (stężenia leku w surowicy 50–150 mg/ml) oraz jednoczesnym podaniu inhibitora konwertazy angiotensyny u 90% chorych uzyskano całkowitą remisję. Podczas tego leczenia wycofano się całkowicie ze stosowanych leków steroidowych. Dwie osoby osiągnęły częściową remisję, a jedna rozwinęła schyłkową niewydolność nerek [37].

Istnieją również próby leczenia azatiopryną głównie u dzieci z objawami nerkowymi i obecnością półksiężyców w biopsji nerki. Według Bergsteina i wsp. [38] zastosowanie steroidów z azatiopryną doprowadziło do poprawy funkcji nerek. Inni autorzy tego nie potwierdzili [36].

W literaturze znajdujemy także pojedyncze doniesienia o zastosowaniu mykofenolanu mofetilu w leczeniu chorych z HSP z zajęciem nerek. Pochodzą one głównie z analiz niewielkich grup pacjentów lub opisów przypadków. Przykładem są wyniki badania Ren i wsp. [39], którzy wykazali skuteczność mykofenolanu mofetilu w indukcji i podtrzymaniu remisji HSP z zajęciem nerek u dorosłych pacjentów. Zastosowanie tego leku pozwoliło zredukować dawkę glikokortykosteroidów, co wiązało się z mniejszymi działaniami niepożądanymi tych ostatnich.

Plazmaferezy są zalecane u dorosłych i dzieci z ostrym przebiegiem choroby, gdy dochodzi do znacznego, zwłaszcza gwałtownego, pogorszenia funkcji nerek i/lub stwierdza się półksiężyc w biopsji nerki. Dodatkowo istnieją pojedyncze doniesienia o zastosowaniu plazmaferezy w populacji dziecięcej przy znacznym zajęciu przewodu pokarmowego oraz w nawrotach HSP w nerce przeszczepionej [40].

W leczeniu nefropatii w przebiegu HSP stosowano także immunoglobuliny podawane w różnych dawkach, zarówno wysokich (2 g/kg), jak i niskich (0,058 g/kg) [41]. Nie potwierdzono korzyści ze stosowania warfaryny, urokinazy, heparyny i dipirydamolu [10]. Istnieją doniesienia o protekcyjnym wpływie inhibitorów konwertazy angiotensyny w leczeniu wspomagającym ze względu na ich nefroprotekcyjny wpływ u chorych z białkomoczem [42].

ROKOWANIE

Rokowanie w większości przypadków HSP o małym lub średnim nasileniu jest dobre. Wiąże się to z tym, że proces chorobowy ma samoograniczający przebieg lub reaguje na właściwe leczenie. W przypadku nefropatii ryzyko wystąpienia przewlekłej niewydolności nerek, w tym schyłkowej niewydolności, jest większe przy współistnieniu nadciśnienia tętniczego, podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy (> 1,35 mg/dl) i występowaniu białkomoczu (> 1 g/d.) w momencie rozpoznania choroby oraz zaawansowanych zmian w biopsji nerki.

Do oceny rokowania konieczne są dane kliniczne, a także informacje z badania histopatologicznego, w tym wartość indeksu zmian ostrych i przewlekłych. W badaniu Pillebout i wsp. [18] wykazano, że najbardziej obciążającymi czynnikami rokowniczymi w HSP są: stężenie kreatyniny powyżej

1,4 mg/dl, białkomocz większy niż 1 g, włóknienie tkanki śródmiąższowej powyżej 10% biopsji nerki, stwardnienie powyżej 20% kłębuszków oraz martwica powyżej 10% kłębuszków. W wieloletniej obserwacji chorych dorosłych z wywiadem przebycia HSP w dzieciństwie potwierdzono, że rokowanie wykazuje związek z nasileniem objawów początkowych choroby. Po 24 latach 89% pacjentów wyjściowo bez objawów nefropatii było zdrowych, a u 11% stwierdzono niewielkie zmiany w osadzie moczu. Spośród chorych z krwinkomoczem i białkomoczem w wywiadzie po 24 latach 72% było zdrowych, u 17% stwierdzono zmiany w osadzie moczu, u 11% obserwowano aktywną chorobę nerek (utrzymujący się białkomocz, wzrost kreatyniny). W grupie chorych demonstrujących zespół nefrytyczny i/lub nerczycowy na początku choroby 45% było zdrowych po okresie obserwacji, 25% miało aktywną chorobę nerek, a 10% było dializowanych [3].

Coppo i wsp. [43] w swojej pracy potwierdzili rokownicze znaczenie wymienionych czynników, a także wskazali na inne czynniki mające znaczenie dla rokowania, czyli wiek (rokowanie gorsze u dorosłych), płeć (gorsze u kobiet) i przede wszystkim stałe utrzymywanie się białkomoczu. Nasilenie zmian w biopsji nerki wykazywało korelację nie tylko z objawami klinicznymi, ale także z nasileniem wydalania z moczem podocytów [44]. Dlatego też podocyturia jest bardziej czułym parametrem niż białkomocz w ocenie uszkodzenia kłębuszka i ryzyka progresji nefropatii w przebiegu HSP i IgA-N. Dzięki nieinwazyjności metoda ta może się stać użytecznym klinicznym narzędziem w praktyce nefrologicznej służącym nie tylko do diagnostyki (wzrost podocyturii), ale także monitorowania skuteczności terapii (zmniejszenie podocyturii). Według Hara i wsp. [45] systematyczna ocena podocyturii w tej grupie chorych pozwala także na wcześniejsze wykrycie nawrotu choroby i ocenę ryzyka progresji do schyłkowej niewydolności nerek.

Podsumowując, rokowanie w HSP o małym i średnim nasileniu jest dobre. W przypadku pojawienia się objawów nerkowych, takich jak krwinkomocz, białkomocz czy upośledzenie funkcji nerek (wzrost kreatyniny > 1,35 mg/dl), wskazane jest wykonanie biopsji nerki, która pozwala na ocenę zaawansowania i aktywności zmian nerkowych. Być może w niedalekiej przyszłości będzie można oceniać rutynowo wydalanie podocytów w moczu. Objaw ten może wyprzedzać pojawienie się białkomoczu czy szybkiej progresji zmian

w nerkach, a dzięki temu pozwoli na szybsze zdiagnozowanie zajęcia nerek w przebiegu HSP i wdrożenie odpowiedniej terapii.

ZAPALENIA NACZYŃ ZWIĄZANE Z IGA (PLAMICA HENOCHA-SCHÖNLEINA) A PRZESZCZEPIENIE NERKI

Około 11% pacjentów z HSP rozwija schyłkową niewydolność nerek. Chorzy ze schyłkową niewydolnością nerek w przebiegu HSP mogą być kwalifikowani do przeszczepienia nerki. Proces kwalifikacji nie odbiega od ogólnie przyjętego schematu postępowania. Przeżycie nerki przeszczepionej u chorych z HSP jest statystycznie podobne jak u innych biorców. Po transplantacji może jednak dojść do nawrotu choroby w nerce przeszczepionej. Jawny nawrót choroby występuje u 35% chorych w trakcie 5-letniej obserwacji. U 11% dochodzi zaś do utraty nerki przeszczepionej w wyniku nawrotu [46]. Według innych danych nawrót HSP w nerce przeszczepionej występuje u 2,5–11,5% chorych odpowiednio podczas 5- i 10-letniej obserwacji [47]. Rozplem mezangium czy pojawienie się złogów IgA w przeszczepie może przebiegać także bezobjawowo. Zaobserwowano, że nawrót HSP w nerce przeszczepionej następuje szybciej, jeżeli czas trwania choroby przed transplantacją był krótki (choroba gwałtownie postępująca) i jest częstszy u pacjentów z nasilonymi objawami pozanerkowymi. Stąd też w niektórych przypadkach postuluje się, aby odroczyć transplantację o 12, a nawet 24 miesiące po całkowitym ustąpieniu plamicy. Jakkolwiek według Meulders i wsp. [46] takie podejście nie zabezpiecza przed nawrotem choroby w nerce przeszczepionej. Na podstawie niektórych doniesień stwierdza się, że częściej dochodzi do nawrotów u chorych po transplantacji nerki od dawcy żywego [48]. Inni autorzy tego nie potwierdzają [49]. Nie ma zalecanego określonego schematu immunosupresji u pacjentów z HSP po przeszczepieniu nerki. Stosowane leki, takie jak takrolimus, cyklosporyna, mykofenolan mofetilu, rapamycyna czy steroidy, nie zmniejszają ryzyka nawrotu HSP w nerce przeszczepionej. Jakkolwiek kilku autorów uważa, że ryzyko nawrotu jest mniejsze po zastosowaniu w schemacie immunosupresji mykofenolanu mofetilu [50]. Berthoux i wsp. [51] uważają, że zastosowanie w indukcji surowicy antytymocytarnej (ATG, *antyty-mocitic globuline*) przeciwdziała nawrotowi HSP w nerce przeszczepionej. W badaniu

opisanym w pracy Kanaan i wsp. [47] obejmującym 43 chorych z 6 największych ośrodków europejskich nie udowodniono wpływu jakiegokolwiek schematu immunosupresji na częstość nawrotu HSP.

Ibrahim i wsp. [52] donosi w publikacji, że zastosowanie protokołu immunosupresji niezawierającego steroidów podczas 4-letniej obserwacji pacjentów z kłębuszkowym zapaleniem nerek, w tym z IgA-N i HSP, nie miało wpływu na funkcję przeszczepu. Brak danych w tym zakresie dotyczących obserwacji wieloletnich.

Pierwszym objawem nawrotu HSP w przeszczepionej nerce jest pojawienie się krwinkomoczu i białkomoczu, następnie dochodzi do pogorszenia funkcji przeszczepu. Dodatkowo mogą się pojawić wszystkie typowe objawy pozanerkowe: na przykład artralgia, bóle brzucha czy plamista wysypka. Te ostatnie mogą też nie występować (działanie przeciwzapalne leków immunosupresyjnych). Biopsja nerki może potwierdzić rozpoznanie. W biopsji w przypadku nawrotu HSP najczęściej są widoczne rozplem mezangium i/lub złogi IgA. Wskazaniami do leczenia nawrotu w nerce przeszczepionej są wymienione już objawy nerkowe oraz inne objawy ogólne u chorego z wcześniejszym rozpoznaniem HSP. U chorego bez objawów ogólnych potwierdzenie nawrotu stanowi wynik biopsji graftu. Według niektórych autorów wzmocnienie immunosupresji poprzez dodatkowe podanie bolusów metyloprednizolonu czy cyklofosfamidem pozwala czasami osiągnąć remisję, ale nie ma wpływu na prewencję kolejnych nawrotów [53]. Proponowanym postępowaniem jest również zastosowanie mykofenolanu mofetilu w schemacie immunosupresji u pacjenta z HSP bezpośrednio po przeszczepieniu nerki. Sugerowana jest także konwersja z azatiopryny na mykofenolan mofetilu w tej grupie chorych, nawet kilka lat po przeszczepieniu narządu. Taką korzyść osiągnięto w przypadku nawrotu HSP w przeszczepionej nerce po 11 latach od transplantacji u pacjentki opisanej w tym samym wydaniu „Forum Nefrologicznego” [54]. Ponadto dodatkową opcją terapeutyczną, zwłaszcza w przypadku braku odpowiedzi na zmianę schematu immunosupresji czy w momencie znacznie nasilonych objawów HSP, jest plazmafereza. Jednak ze względu na brak dokładnych zaleceń co do stosowania tej metody ostateczna decyzja należy do zespołu leczącego w zależności od sytuacji klinicznej chorego [47, 55]. Można również wspomnieć o możliwości zastosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny czy antagonistów receptora AT1, zwłaszcza

▶▶ Chorzy ze schyłkową niewydolnością nerek w przebiegu HSP mogą być kwalifikowani do przeszczepienia nerki ◀◀

▶▶ Przeżycie nerki przeszczepionej u chorych z HSP jest statystycznie podobne jak u innych biorców ◀◀

w momencie wystąpienia białkomoczu i przy zadowalającej funkcji nerki, jako wspomagającej terapii nefroprotekcyjnej [42].

PODSUMOWANIE

Do nawrotu HSP może dojść wiele lat po transplantacji. Nawrót HSP może być skąpoobjawowy i ograniczyć się do objawów nerko-

wych (krwinkomocz, białkomocz), a w części przypadków mogą dołączyć się objawy pozanerkowe. W leczeniu nawrotu stosuje się bolusy metyloprednizolonu czy cyklofosfamid. Korzystna może być również konwersja leczenia immunosupresyjnego z azatiopryny na mykofenolan mofetilu. Wczesne rozpoznanie nawrotu HSP w nerce przeszczepionej może przedłużyć przeżywalność nerki.

STRESZCZENIE

Zapalenie naczyń związane z IgA (plamica Henocha-Schönleina; HSP, *Henoch-Schönlein purpura*) to zapalenie drobnych naczyń o zmiennej symptomatologii z częstym zapaleniem kłębuszków nerkowych. Z zajęcie nerek przejawia się stwierdzanymi w badaniu moczu: krwinkomoczem i/lub białkomoczem, a czasem również wzrostem stężenia kreatyniny. Choroba ta może prowadzić do rozwoju schyłko-

wej niewydolności nerek i konieczności wdrożenia leczenia nerkozastępczego, w tym transplantacji nerki. W niniejszej pracy przedstawiono obszernie obraz kliniczny choroby, ze szczególnym uwzględnieniem diagnostyki i leczenia chorych z zajęciem nerek, w tym pacjentów z nawrotem HSP w nerce przeszczepionej.

Forum Nefrologiczne 2014, tom 7, nr 3, 159–168

Słowa kluczowe: zapalenie naczyń związane z IgA, przewlekła choroba nerek, transplantacja nerki

- Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. i wsp. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 187–192.
- Grenda R. Nefropatia w przebiegu plamicy Henocha-Schoenleina. *Nefrol. Dial. Pol.* 2008; 12: 186–192.
- Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet* 2002; 360: 666–670.
- Singh S.D., Kumar L. Joshi K., Minz R.W., Datta U. Severe Henoch-Schönlein nephritis: resolution with azathioprine and steroids. *Rheumatol. Int.* 2002; 22: 133–137.
- Hirayama K., Kobayashi M., Kondoh M. i wsp. Henoch-Schönlein purpura nephritis associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 2703–2704.
- Lau K.K., Wyatt R.J., Moldoveanu Z. i wsp. Serum levels of galactose-deficient IgA in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22: 2067–2072.
- Lau K.K., Suzuki H., Novak J., Wyatt R.J. Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 19–26.
- Booty M.G., Chae J.J., Masters S.L. i wsp. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 1851–1861.
- Trapani S., Micheli A., Grisolia F. i wsp. Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin. Arthritis Rheum.* 2005; 35(3): 143–153.
- Pillebout E., Alberti C., Guillevin L. i wsp. Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schönlein Purpura. *Kidney Int.* 2010; 78: 495–502.
- Calviño M.C., Llorca J., García-Porrúa C. i wsp. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 279–290.
- Chang W.L., Lin Y.T., Chiang B.L. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a review of 261 patients. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 1427–1431.
- Tung S.Y., Wu C.S., Chen P.C. i wsp. Clinical observation of Henoch-Schonlein purpura focus on gastrointestinal manifestation and endoscopic findings. *Changcheng Yi Xue Za Zhi* 1994; 17: 347–351.
- Wu C.S., Tung S.Y. Henoch-Schönlein purpura complicated by upper gastrointestinal bleeding with an unusual endoscopic picture. *J. Clin. Gastroenterol.* 1994; 19: 128–131.
- Soreide K. Surgical management of nonrenal genitourinary manifestations in children with. *J. Pediatr. Surg.* 2005; 40: 1243–1247.
- Bulun A., Topaloglu R., Duzova A. i wsp. Ataxia and peripheral neuropathy: rare manifestations in Henoch-Schonlein. *Pediatr. Nephrol.* 2001; 16: 1139–1141.
- Chaussain M., de Boissieu D., Kalifa G. i wsp. Impairment of lung diffusion capacity in Schonlein-Henoch purpura. *J. Pediatr.* 1992; 121: 12–16.
- Pillebout E., Thervet E., Hill G. i wsp. Henoch-Schonlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 1271–1278.
- Blanco R., Martinez-Taboada V.M., Rodriguez-Valverde V. i wsp. Henoch-Schonlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 859–864.
- Jauhola O., Ronkainen J., Koskimies O. i wsp. Renal manifestations of Henoch-Schonlein purpura in a 6-month prospective study. *Arch. Dis. Child.* 2010; 95: 877–882.
- Uppal S.S., Hussain M.A., Al-Raqum H.A. i wsp. Henoch-Schonlein's purpura in adults versus children/adolescents: a comparative. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2006; 24 (2 suppl. 41): S26–30.
- Lee H.S., Koh H.I., Kim M.J. i wsp. Henoch-Schoenlein nephritis in adults: a clinical and morphological study. *Clin. Nephrol.* 1986; 26: 125–130.

Piśmiennictwo

23. Meadow S.R., Glasgow E.F., White R.H. i wsp. Schönlein Henoch nephritis. *Q. J. Med.* 1972; 41: 241–258.
24. Yoshikawa N., Yoshiara S., Yoshiya K., Matsuo T., Okada S. Lysis of the glomerular basement membrane in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *J. Pathol.* 1986; 150: 119–126.
25. Davin J.C., Ten Berge I.J., Weening J.J. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Kidney Int.* 2001; 59: 823–834.
26. Ferrario F., Rastaldi M.P. Henoch-Schönlein nephritis. *J. Nephrol.* 2005; 18: 637–641.
27. Nast C., Adler S. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 2637–2644.
28. Sinniah R., Feng P.H., Chen B.T. Henoch-Schoenlein syndrome: a clinical and morphological study of renal biopsies. *Clin. Nephrol.* 1978; 9: 219–228.
29. Heaton J.M., Turner D.R., Cameron J.S. Histopathology localization of glomerular “deposits” in Henoch-Schönlein nephritis. *Histopathology* 1977; 1: 93–104.
30. Tomino Y., Endoh M., Miura M., Nomoto Y., Sakai H. Immunopathological similarities between IgA nephropathy and Henoch-Schoenlein purpura (HSP) nephritis. *Acta Pathol. Jpn.* 1983; 33: 113–122.
31. Vogler C., Eliason S.C., Wood E.G. Glomerular membranopathy in children with IgA nephropathy and Henoch Schönlein purpura. *Pediatr. Dev. Pathol.* 1999; 2: 227–235.
32. Ho Kim C., Jin Lim B., Sung Bae Y. i wsp. Using of the Oxford classification of IgA nephropathy to predict long-term outcomes of Henoch-Schönlein purpura nephritis in adults. *Mod. Pathol.* 2014; 27: 972–982.
33. Urizar R.E., Singh J.K., Muhammad T., Hines O. Henoch-Schönlein anaphylactoid purpura nephropathy: electron microscopic lesions mimicking acute poststreptococcal nephritis. *Hum. Pathol.* 1978; 9: 223–229.
34. Satoskar A.A., Molenda M., Scipio P. i wsp. Henoch-Schönlein purpura-like presentation in IgA-dominant Staphylococcus infection-associated glomerulonephritis — diagnostic pitfall. *Clin. Nephrol.* 2013; 79: 302–312.
35. Niaudet P., Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr. Nephrol.* 1998; 12: 238–243.
36. Tarshish P., Bernstein J., Edelman C.M., Jr. Henoch-Schönlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19: 51–56.
37. Park J.M., Won S.C., Shin J.I., Yim H., Pai K.S. Cyclosporin A therapy for Henoch-Schönlein nephritis with nephrotic-range proteinuria. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 411.
38. Bergstein J., Leiser J., Andreoli S.P. Response of crescentic Henoch-Schoenlein purpura nephritis to corticosteroid and azathioprine therapy. *Clin. Nephrol.* 1998; 49: 9–14.
39. Ren P., Han F., Chen L. i wsp. The combination of mycophenolate mofetil with corticosteroids induces remission of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Am. J. Nephrol.* 2012; 36: 271–277.
40. Hattori M., Ito K., Konomoto T. i wsp. Plasmapheresis as the sole therapy for rapidly progressive Henoch-Schönlein. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33: 427–433.
41. Rostoker G., Desvieux-Belghiti D., Pilatte Y. i wsp. Immunomodulation with low-dose immunoglobulins for moderate IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Nephron* 1995; 69: 327–334.
42. Oka K., Imai E., Moriyama T. i wsp. Clonocopathological study of IgA nephropathy in renal transplant recipient: beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 689.
43. Coppo R., Andrulli S., Amore A. i wsp. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 47: 993–1003.
44. Lemley K.V., Lafayette R.A., Safai M. i wsp. Podocytopenia and disease severity in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2002; 61: 1475–1485.
45. Hara M., Yanagihara T., Kihara I. Cumulative excretion of urinary podocytes reflects disease progression in IgA. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2: 231–238.
46. Meulders Q., Pirson Y., Cosyns J.P. i wsp. Course of Henoch-Schönlein nephritis after renal transplantation. Report on ten. *Transplantation* 1994; 58: 1179–1186.
47. Kanaan N., Mourad G., Thervert E. i wsp. Recurrence and graft loss after kidney transplantation for henoch-schonlein. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 1768–1772.
48. Ramos E.L. Recurrent diseases in the renal allograft. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1991; 2: 109–121.
49. Samuel J.P., Bell C.S., Molony D.A. i wsp. Long-term outcome of renal transplantation patients with Henoch-Schönlein. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 2034–2040.
50. Soler M.J., Mir M., Rodriguez E. i wsp. Recurrence of IgA Nephropathy and Henoch-Schönlein Purpura after kidney transplantation: risk factors and graft survival. *Transplantation Proceedings* 2005; 37: 3705–3709.
51. Berthoux F., Deeb E., Mariat S. i wsp. Antithymocyte globulin (ATG) induction therapy and disease recurrence in renal transplant recipients with primary IgA nephropathy. *Transplantation* 2008; 85: 1505–1507.
52. Ibrahim H., Rogers T., Casingal V. i wsp. Graft loss from recurrent glomerulonephritis is not increased with a rapid steroid discontinuation protocol transplantation. *Transplantation* 2006; 81: 214–219.
53. Moroni G., Gallelli B., Diana A. i wsp. Renal transplantation in adults with Henoch Schönlein Purpura: long term outcome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 3010–3016.
54. Heleniak Z., Dębska-Ślizień A., Rutkowski B. Nawrót zapalenia związanego z IgA (plamicy Henocha-Schönleina) u pacjentki po transplantacji nerki — opis przypadku. *Forum Nefrologiczne* 2014; 7: 169–173.
55. Thervert E., Aouizerate J., Noel L.H., Brocheriou I. i wsp. Histologic recurrence on Henoch Schönlein Purpura Nephropathy after renal transplantation on routine allograft biopsy. *Transplantation* 2011; 92: 907–912.