

Katarzyna Gmachowska, Katarzyna Makos, Agnieszka Brzozowska, Joanna Jerzyńska

Meningismus w przebiegu zapalenia naczyń związanego z IgA (plamicą Schönleina–Henocha)

Meningismus in IgA vasculitis (Henoch–Schönlein purpura)

Klinika Interny Dziecięcej i Alergologii, III Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska. Kierownik: dr hab. n. med. Joanna Jerzyńska
Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Joanna Jerzyńska, Klinika Interny Dziecięcej i Alergologii, WWCOiT im. M. Kopernika w Łodzi, Ośrodek Pediatryczny im. dr. J. Korczaka, al. Piłsudskiego 71, 90-329 Łódź, tel.: +48 42 207 47 26, e-mail: alergol@kopernik.lodz.pl

Streszczenie Zapalenie naczyń związane z IgA to najczęstsze ostre układowe zapalenie naczyń u dzieci. Charakterystycznymi objawami choroby są plamica skórna niezwiązana z trombocytopenią, bóle brzucha o ostrym początku, zapalenie stawów oraz objawy nerkowe, rzadziej objawy neurologiczne. Przebieg choroby jest zazwyczaj łagodny, samoograniczający. Etiologia zapalenia naczyń związanego z IgA pozostaje nieznana, schorzenie prawdopodobnie ma tło autoimmunologiczne. W trakcie choroby stosuje się głównie leczenie objawowe; nie jest znana metoda terapii, która wpływałaby na czas trwania choroby oraz zapobiegałaby nawrotom. W przypadku wystąpienia plamicy skórnej u dziecka zawsze należy wykluczyć sepsę meningokokową. W niniejszej pracy przedstawiono opis przypadku 4-letniego chłopca z zapaleniem naczyń związanym z IgA, w przebiegu którego wystąpiły objawy podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych.

Słowa kluczowe: zapalenie naczyń związane z IgA, *meningismus*, plamica skórna, dzieci

Abstract IgA vasculitis is the most common acute systemic vasculitis in children. Typical symptoms include cutaneous purpura not associated with thrombocytopenia, acute-onset abdominal pain, arthritis, renal symptoms and, less commonly, neurological symptoms. The disease is usually mild and self-limiting. Although the aetiology of IgA vasculitis is unknown, autoimmune involvement is suspected. Symptomatic treatment is mainly used; therapeutic method that would reduce disease duration and prevent recurrence is unknown. Meningococcal sepsis should always be ruled out in a child with cutaneous purpura. We present a case of a 4-year-old boy with IgA vasculitis who developed symptoms of meningeal irritation.

Keywords: IgA vasculitis, meningismus, skin purpura, children

WSTĘP

Zapalenie naczyń związane z immunoglobuliną A (dawniej plamica Schönleina–Henocha – *Henoch–Schönlein purpura*, HSP) to ostre zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (tętniczek i żyłek) z obecnością złogów IgA w skórze, jelitach, kłębuszkach nerkowych, któremu towarzyszą ból i zapalenie stawów⁽¹⁾. Do głównych objawów choroby należą plamica skórna niezwiązana z trombocytopenią, bóle stawów, ból brzucha oraz objawy nerkowe. Pierwszymi objawami są plamica skórna i bóle stawowe. Zapalenie naczyń związane z IgA to najczęstsze ostre układowe zapalenie naczyń u dzieci; występuje między 2. a 10. rokiem życia, ze szczytem zachorowania w 6. roku życia⁽²⁾. Częstość występowania w zależności od kraju to 6–70 przypadków na 100 000 osób, z przewagą u chłopców. Najwięcej zachorowań występuje w okresie jesienno-zimowym, co prawdopodobnie wiąże się ze zwiększoną liczbą zachorowań infekcyjnych⁽³⁾. Zapalenie naczyń związane z IgA ma charakter samoograniczający i zazwyczaj całkowite wyleczenie obserwowane jest w ciągu 2–4 tygodni. Nawroty choroby występują w około 30% przypadków, najczęściej w ciągu pierwszego roku od zachorowania, cechują się jednak łagodniejszym przebiegiem. Do tej pory nie jest znane leczenie, które wpływałoby na czas trwania choroby oraz zapobiegałoby nawrotom.

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 4-letniego chłopca z zapaleniem naczyń związanym z IgA, w przebiegu którego wystąpiły objawy podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych.

OPIS PRZYPADKU

Chłopiec w wieku 3 lat i 10 miesięcy został przyjęty do szpitala w stanie ogólnym średnim z powodu obrzęków w okolicy łądźwiowej, lewego przedramienia i stóp, bólu kończyn dolnych, plamisto-grudkowej wysypki na skórze podudzia lewego oraz trwającej infekcji górnych dróg oddechowych. Z powodu rozpoznanego zapalenia gardła dziecko było leczone od 4 dni amoksycyliną z kwasem klawulanowym. W dniu poprzedzającym hospitalizację chłopiec intensywnie skakał na trampolinie. Pacjent pozostawał pod opieką poradni urologicznej – stan po operacji spodziectwa w 1. roku życia – oraz poradni kardiologicznej – szmer niewinny serca.

Przy przyjęciu w badaniu przedmiotowym zaobserwowano na skórze wyczuwalną palpacyjnie plamistą wysypkę na lewym podudziu, obrzęki w okolicy stawów skokowych z przewagą po stronie prawej, niewielkie obrzęki kolan, okolicy łądźwiowo-krzyżowej oraz przedramienia lewego z towarzyszącą bolesnością uciskową tych miejsc. Ponadto uwagę zwracały zaczerwienione gardło oraz ropne naloty na migdałkach podniebiennych. W badaniach laboratoryjnych wykazano wysokie stężenie całkowitej immunoglobuliny typu A (IgA) – 4,23 g/l (norma: 0,27–1,95), podwyższone stężenia markerów stanu zapalnego [białko C-reaktywne (*C-reactive protein*, CRP) 6,63 mg/l (norma: <5), odczyn Biernackiego (OB) 40 mm/h], odchylenia w koagulologii – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

(*activated partial thromboplastin time*, APTT) – 37,4 s (norma: 25,4–36,9 s) oraz podwyższone stężenie D-dimerów – 4,37 µg/ml FEU (*fibrinogen equivalent units*) (norma: <0,5). Oznaczone stężenia składowych układu dopełniacza C3 i C4 oraz inhibitora C1-esterazy były w normie. W badaniu ogólnym moczu opisano częściowo wyługowane pojedyncze erytrocyty w polu widzenia. W wykonanym badaniu ultrasonograficznym (USG) stawów uwidoczniło obrzęk w tkankach miękkich stawów skokowych, okolicy nadgarstka lewego, okolicy łądźwiowo-krzyżowej oraz obrzęk w dostępnym badaniu powierzchniach kostnych i chrzęstnych. W badaniu USG jamy brzusznej nie opisano odchyień od stanu prawidłowego. Wykluczono zakażenia cytomegalią, boreliozą, mykoplazmą oraz infekcją paciorkowcową. Na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych rozpoznano zapalenie naczyń związane z IgA. Od początku hospitalizacji chłopiec zgłaszał bóle kończyn i brzucha, nie gorączkował. W 2. dobie hospitalizacji stan ogólny pacjenta się pogorszył; dziecko było niespokojne, płaczące, pojawiła się przeczulica skóry, głównie prawej strony ciała, oraz nowe, pojedyncze wybroczyny na skórze podudzi oraz pośladkach. Ponadto stwierdzono dodatkowe objawy oponowe (sztywność karku oraz objaw Kerniga górny). W badaniu przedmiotowym brzuch był miękki, bolesny przy palpacji, głównie po stronie prawej. W przeprowadzonym ponownie badaniu USG jamy brzusznej nie odnotowano odchyień od stanu prawidłowego. Uzyskano także ujemny wynik w badaniu na krew utajoną w kale. Wykonano badanie tomografii komputerowej (TK) głowy z kontrastem, uzyskując wynik prawidłowy. Tuż po badaniu TK objawy oponowe ustąpiły. Podczas konsultacji neurologicznej stwierdzono podrażnienie opon mózgowo-rdzeniowych (*meningismus*) w przebiegu infekcji oraz zalecono nakłucie łądźwiowe w przypadku powtórnego wystąpienia dodatkowych objawów oponowych lub pojawienia się gorączki. W kolejnych dniach stan chłopca wyraźnie się poprawiał. W kolejnych badaniach laboratoryjnych odnotowywano stopniowy wzrost wartości APTT do 52,1 s w 9. dobie hospitalizacji oraz obniżające się wykładniki stanu zapalnego. W kontrolnym badaniu ogólnym moczu nie stwierdzono odchyień od normy. W wyniku zastosowanego leczenia stan ogólny dziecka się poprawił, ustąpił stan zapalny gardła i obserwowano stopniowo zanikające zmiany skórne na kończynach dolnych oraz pośladkach. Ze względu na utrzymującą się w badaniach laboratoryjnych zwiększoną wartość wskaźnika APTT zalecono kontrolę w poradni hematologicznej.

OMÓWIENIE

Zapalenie naczyń związane z IgA jest zaliczane do leukoklastycznych zapaleń małych naczyń o charakterze niezarazniczym⁽³⁾. W ścianach tętniczek i żyłek skóry, jelit, mezangium i komórkach śródbłonna nerek stwierdza się dużą liczbę złogów IgA oraz składowych dopełniacza C3⁽⁴⁾. Charakterystyczna dla zapalenia naczyń związanego z IgA jest obecność podklasy IgA1 o zaburzonej glikozylacji⁽⁵⁾.

Etiologia choroby pozostaje nieznaną, podkreśla się jednak istotną rolę immunoglobuliny A w jej patogeniezie. Podłoże zapalenia naczyń związanego z IgA ma prawdopodobnie tło autoimmunologiczne. Możliwa jest także predyspozycja genetyczna do rozwoju objawów choroby u osób z HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*14 i HLA-B35⁽⁶⁾. W niektórych przypadkach zachorowań u dzieci rozwój objawów typowych dla HSP poprzedza infekcja górnych dróg oddechowych spowodowana przez paciorkowiec beta-hemolizujący grupy A, mykoplazmę, parwovirus B19, adenowirus lub herpeswirus⁽⁷⁾.

Rozpoznanie zapalenia naczyń z odkładaniem się złogów IgA opiera się głównie na obrazie klinicznym. W 2010 roku Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem (European League Against Rheumatism, EULAR), Międzynarodowa Organizacja Badawcza Reumatologów Dziecięcych (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, PRINTO) i Europejskie Stowarzyszenie Reumatologów Dziecięcych (Paediatric Rheumatology European Society, PRES) uaktualniły wcześniejsze kryteria rozpoznania zapalenia naczyń związanego z IgA [Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (American College of Rheumatology, ACR) z 1990 roku]. Nowsze kryteria klasyfikacyjne cechują się wyższą czułością (100% vs 87%), swoistość zaś jest porównywalna, na poziomie 87%^(8,9). Według EULAR/PRINTO/PRES kryterium koniecznym do ustalenia rozpoznania zapalenia naczyń związanego z IgA jest wyczuwalna palpacyjnie plamista wysypka niezwiązana z trombocytopenią, występująca zazwyczaj na kończynach dolnych. Zmiany skórne pojawiają się jednorazowo lub w kilku rzutach, ustępują samoistnie w ciągu kilku tygodni od początku choroby⁽²⁾. Aby można było postawić diagnozę zapalenia naczyń związanego z IgA, oprócz plamistej wysypki u pacjenta musi wystąpić jeden spośród poniższych objawów: rozlany, kolkowy ból brzucha o nagłym początku, zapalenie stawów (najczęściej skokowych i kolanowych), objawy zajęcia nerek w postaci białkomoczu, krwinkomoczu lub potwierdzone histopatologicznie rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek ze złogami IgA bądź leukoklastyczne zapalenie naczyń ze złogami IgA w badaniu histopatologicznym skóry. Innym przydatnym badaniem może być oznaczenie stężenia IgA, które u połowy pacjentów jest podwyższone. U części pacjentów można stwierdzić obecność czynnika reumatoidalnego⁽³⁾. W morfologii krwi obwodowej nie stwierdza się trombocytopenii, może być obecna niedokrwistość, np. spowodowana krwawieniem do przewodu pokarmowego. Opisywany przypadek spełnia kryterium podstawowe rozpoznania zapalenia naczyń związanego z IgA, czyli obecność plamistej wysypki, oraz dwa z pozostałych kryteriów: obecność rozlanego bólu brzucha i objawy zapalenia stawów.

Jako że zapalenie naczyń związane z IgA jest chorobą o przebiegu samoograniczającym, w leczeniu stosuje się postępowanie głównie objawowe – odpowiednie nawodnienie, leki przeciwbólowe (szczególnie w przypadku artropatii, bólów brzucha) i odpoczynek. Wczesne wdrożenie glikokortykosteroidów systemowych wciąż pozostaje przedmiotem

dyskusji – nie wykazano jego wpływu na zapobieganie rozwojowi zmian nerkowych czy nawrotom choroby^(7,10,11). Nie wywiera też wpływu na objawy skórne i okres trwania choroby⁽³⁾. Zazwyczaj glikokortykosteroidy stosuje się w przypadku zapalenia jąder, naczyń mózgowych, krwawienia z dróg oddechowych lub w innych ciężkich postaciach plamicy Schönleina–Henocha. Standardowo podaje się prednizon lub prednizon w dawce 1–2 mg/kg/dobę, czasami – w cięższych przypadkach – w połączeniu z pulsami metyloprednizolonu (10–30 mg/kg, maks. 1 g/dobę przez 3 dni). Steroidoterapia w skojarzeniu z dożylnym cyklofosfamidem lub azatiopryną może być skuteczna w przypadku kłębuszkowego zapalenia nerek^(3,11). U chorych z przetrwałym białkomoczem można włączyć inhibitory konwertazy angiotensyny w celu ograniczenia uszkodzenia kłębuszków⁽¹¹⁾. U pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby korzystne może być także zastosowanie immunoglobulin lub plazmaferezy⁽³⁾. Opisywany pacjent w trakcie hospitalizacji otrzymywał leki przeciwbólowe (ibuprofen, paracetamol) oraz nawadnianie dożylnie. Włączono również preparaty uszczelniające ścianę naczyń (etamsylat). Nie było konieczności stosowania steroidów.

W prezentowanym przypadku, ze względu na pogorszenie stanu ogólnego dziecka w 2. dobie hospitalizacji oraz stwierdzenie obecności dodatnich objawów oponowych, po wykonanym badaniu TK głowy z kontrastem (wynik prawidłowy) poproszono o konsultację neurologiczną, podczas której rozpoznano podrażnienie opon mózgowo-rdzeniowych (*meningismus*) w przebiegu zapalenia naczyń związanego z IgA. Objawy oponowe ustąpiły po kilku godzinach, odstąpiono od wykonania punkcji lędźwiowej. *Meningismus* charakteryzuje się obecnością triady objawów: sztywność karku, światłowstręt oraz ból głowy, bez innych objawów zapalenia lub niezapalnych zmian opon mózgowo-rdzeniowych. Występuje zwłaszcza u dzieci, często ma związek z wysoką gorączką w trakcie infekcji, niespowodowaną chorobą ośrodkowego układu nerwowego. W przebiegu zapalenia naczyń związanego z IgA może dojść do wystąpienia objawów neurologicznych, takich jak: bóle głowy, drgawki, ogniskowe uszkodzenie mózgu, krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego. Objawy neuropatii obwodowej zazwyczaj ustępują samoistnie⁽¹²⁾.

Rokowanie pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z IgA jest zazwyczaj dobre, jednak długo utrzymująca się wysypka, starszy wiek (>10. roku życia), ciężkie objawy brzuszne oraz nawroty zwiększają ryzyko zapalenia kłębuszków nerkowych w przebiegu choroby⁽¹³⁾. Pacjenci wymagają dalszej kontroli ambulatoryjnej, szczególnie w kierunku nefropatii (pomiar ciśnienia tętniczego, wykonywanie badań ogólnych moczu). U dzieci, które prezentują objawy stawowe na początku choroby, symptomy ze strony przewodu pokarmowego i wymagają steroidoterapii w trakcie pierwszego epizodu choroby, występuje wyższe ryzyko nawrotu⁽¹⁴⁾. Ciężkie powikłania ze strony przewodu pokarmowego, takie jak perforacje, wgłobienia, martwice jelit, występują u około 5% dzieci. W przypadku częstych nawrotów zapaleń naczyń powinno się wykluczyć obecność nowotworu⁽¹⁰⁾.

Zapalenie naczyń związane z IgA może zajmować wiele układów, dlatego też diagnostyka różnicowa powinna być dość szeroka. W przypadku podejrzenia choroby należy wykluczyć przede wszystkim stan zagrożenia życia, jakim jest sepsa meningokokowa, ale również zespół hemolityczno-mocznicowy, septyczne zapalenie stawów, odczynny polekowe, bakteryjne zapalenie wsierdzia, guzkowe zapalenie naczyń i inne przyczyny.

WNIOSKI

Podsumowując, mimo ciągle rosnącej wiedzy na temat zapalenia naczyń związanego z IgA jego etiologia i współwystępowanie z innymi jednostkami chorobowymi pozostają w dużej mierze nieznane. Do podstawowych elementów procesu diagnostyczno-terapeutycznego można zaliczyć indywidualne podejście do diagnostyki i leczenia pacjenta z objawami zapalenia naczyń związanego z IgA oraz objawami współwystępującymi.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Heleniak Z, Dębska-Ślizień A, Ptasieńska-Perkowska A et al.: Zapalenie naczyń związane z IgA (plamica Henocha-Schönleina) a nerki. *Forum Nefrol* 2014; 7: 159–168.
2. McCarthy HJ, Tizard EJ: Clinical practice: diagnosis and management of Henoch–Schönlein purpura. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 643–650.
3. Jamrozik A, Sybilski A, Pohorecka M et al.: Zespół Schönleina–Henocha – nowe wyzwania diagnostyczne w starej chorobie. *Pediatr Med Rodz* 2012; 8: 214–221.
4. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ et al.: EULAR/PRES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 936–941.
5. Saulsbury FT: Epidemiology of Henoch–Schönlein purpura. *Cleve Clin J Med* 2002; 69 Suppl 2: II87–II89.
6. Saulsbury FT: Henoch–Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 598–602.
7. Saulsbury FT: Henoch–Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 395–409.
8. Ruperto N, Ozen S, Pistorio A et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO): EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch–Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 790–797.
9. Mills JA, Michel BA, Bloch DA et al.: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch–Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1114–1121.
10. Mehrholz D, Karpinsky G, Flis P et al.: Świeże spojrzenie na plamicę Henocha–Schönleina. Porównanie przebiegu choroby, powikłań u dzieci i dorosłych w świetle najnowszych doniesień. *Pediatr Med Rodz* 2014; 10: 405–410.
11. Buda P: Podsumowanie europejskich reumatologicznych wytycznych postępowania w rozpoznawaniu i leczeniu zapalenia naczyń związanego z immunoglobuliną A. *Stand Med Pediatr* 2019; 16: 427–432.
12. Bulun A, Topaloglu R, Duzova A et al.: Ataxia and peripheral neuropathy: rare manifestations in Henoch–Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1139–1141.
13. Batu ED, Sarı A, Erden A et al.: Comparing immunoglobulin A vasculitis (Henoch–Schönlein purpura) in children and adults: a single-centre study from Turkey. *Scand J Rheumatol* 2018; 47: 481–486.
14. Palmou N, Calvo-Río V, Loricera J et al.: FRI0246. Relapses and predictive factors in Henoch–Schönlein purpura. Study of 417 patients. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (Suppl 2): 513–514.