

Intracerebrální krvácení jako komplikace Henoch-Schönleinovy purpury u starší ženy

MUDr. Martin Harazim^{1,2,3}, MUDr. Ivo Hofírek^{1,2}

¹I. interní kardiologická klinika FN u sv. Anny v Brně

²Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity

³Mezinárodní centrum klinického výzkumu (ICRC)

Autoři popisují případ intracerebrálního krvácení u 83leté pacientky s Henoch-Schönleinovou purpurou. Při hospitalizaci pro postupně progredující renální insuficienci na podkladě autoimunitní vaskulitidy s nutností opakované hemodialyzační léčby došlo k spontánnímu intrakraniálnímu krvácení. I přes velmi časný neurochirurgický výkon s evakuací subdurálního hematomu nedochází ke zlepšení klinického stavu a hospitalizace je ukončena smrtí pacientky. Dosud bylo publikováno pouze několik případů s touto závažnou, život ohrožující komplikací.

Klíčová slova: purpura Henoch-Schönleinova, vaskulitida, intracerebrální krvácení.

Intracerebral hemorrhage as a complication of Henoch-Schönlein Purpura in an Elderly Women: A case report

The authors describe a case of intracerebral hemorrhage in 83-year-old patient with Henoch-Schönlein purpura. During hospitalization for gradually progressive renal insufficiency on the basis of autoimmune vasculitis spontaneous intracranial hemorrhage occurred. Despite the very early neurosurgical intervention to evacuate the hematoma no clinical improvement came and patient expired. There has been presented only a few cases of this serious, life-threatening complication.

Key words: Henoch-Schönlein purpura, vasculitis, Intracerebral hemorrhage.

Interní Med. 2014; 16(2): 74–77

Úvod

Henoch-Schönleinova purpura (HSP) je vaskulitida malých cév s možnou multiorgánovou manifestací. Bývá uváděna jako vaskulitida dětského věku, v dospělosti diagnostikujeme HSP méně často, raritní je výskyt v seniorském věku. Správné určení diagnózy je u pacientů ve vyšším věku klíčové, vzhledem k často závažnějšímu průběhu a menší odezvě na zavedenou léčbu. Choroba se manifestuje především na kůži jako palpovatelná purpura, v oblasti kloubů artralgiemi až artritidami, v rámci zažívacího traktu nejčastěji abdominalgiemi či postižením ledvin se vznikem glomerulonefritidy. Vzácnějšími popsány komplikacemi mohou být plicní hemorhagie, cholecystitida, případně i pankreatitida (1, 2, 3). Intracerebrální krvácení patří mezi komplikace velmi vzácné (13, 14, 17).

Případ

83letá polymorbidní pacientka (ischemická choroba srdeční se syndromem anginy pectoris, hypertenze, diabetes mellitus 2. typu, hepatomegalie nejasné etiologie) přijata pro celkové zhoršení stavu, bolesti zad, snížení diurézy, týden trvající purpuru dolních končetin (DKK). Farmakologická medikace obsahovala ACE inhibitor (fosinopril), diuretika (furosemid, spironolakton) v malé dávce, pro nespavost rivotril. Klinicky s poslechovým nálezem bilaterálních

chrápků do poloviny plic, spíše nepřívzvučných, ascitem dle ultrazvukového vyšetření v množství do 500 ml, otoky DKK po kolena. Purpura DKK omezena na bérce převážně nad extenzory, morfy splývavé, bez svědění, částečně palpovatelné (obrázek 1). V laboratorním nálezu hyponatremie (Na 125 mmol/l), hypochloremie (Cl 90 mmol/l), známky renální insuficience (kre-

atinin 368 μmol/l – progrese + 300/14dní, urea 29,5 mmol/l), bez leukocytózy, mírně elevovaný zánětlivé markery (CRP 75 mg/l), chronická normocytární normochromní anémie (Hb 105 g/l), hodnota trombocytů ve fyziologickém rozmezí. Koagulační parametry bez výrazné patologie – APTT 32,8 s, INR 1,16. Hladina albuminu mírně snižena (31,5 g/l). Laboratorní hodnoty během

Obrázek 1. Henoch-Schönleinova purpura na dolních končetinách. Foto MUDr. Drozdová



hospitalizace zachyceny viz tabulka 1. V moči mírná proteinurie (2 arbitrární jednotky), erytrocyturie (4 arbitrární jednotky), leukocyturie (1 arbitrární jednotka). V močovém sedimentu ani kultivačně nezachyceny mikrobiální agens. Proteinurie kvantifikována (597 mg/l) a vyšetřena elektroforeticky – hodnoceno jako kombinovaná neselektivní glomerulární a tubulární proteinurie. Vstupní tlak 110/60 mmHg (i dále během celé hospitalizace stabilní bez velkých výkyvů), tepová frekvence 70/min, normosaturace.

Pro progresi renální insuficience vylučována možná prerenální i postrenální příčina. Sonografickým vyšetřením neprokázána zjevná patologie (dutý systém bez dilatace či viditelné lithiázy, ledviny normální velikosti i tvaru, parenchymová vrstva fyziologické šíře i echogenity). Pacientka se rovněž týden před hospitalizací podrobila echokardiografickému vyšetření s nálezem dobré systolické funkce levé komory, hemodynamicky nevýznamnou kombinovanou aortální vadou.

Vzhledem ke klinickému nálezu a výsledkům provedených vyšetření vysloveno podezření na vaskulitidu typu Henoch-Schönlein. Doplněny imunologické testy (ANCA negativní, mírný deficit C3 složky komplementu, hladiny imunoglobulinů bez signifikantní elevace), elektroforetické vyšetření séra s vyloučením přítomnosti paraproteinu, pod obrazem chronického zánětu (mírné snížení beta-globulinů a albuminu) a stanovení onkomarkerů (CEA, Ca-125, Ca15-3, Ca19-9, Ca72-4, CYFRA21-1, NSE) – hodnoty v rámci fyziologického rozmezí. Při normálních hodnotách jaterních funkcí hepatitidy nevyučovány. Cévní ultrasonografické vyšetření angiologem i dermatovenerologické konziliem podpořilo domněnku zvažované diagnózy. Biopsie neindikována vzhledem k celkovému klinickému stavu pacientky, charakteristickému vzhledu a lokalizaci kožních morf, splnění klasifikačních kritérií EULAR/PRES (European Congress of Rheumatology/Paediatric Rheumatology Europe Society) – hmatná purpura, nefropatie s proteinurií a erytrocyturií – viz tabulka 2. Započato s pulzní intravenózní kortikoterapií (Solumedrol 500 mg i. v. 3 dny – 7 mg/kg), ná-

Tabulka 1. Tabulka vývoje laboratorních hodnot během hospitalizace

den	Den 0	D+1	D+2	D+4	D+5	D+8	D+12	D+15
Na [mmol/l]	129	134	131	134	137	136	132	133
K [mmol/l]	4,1	3,7	4,5	5,7	5,7	5,3	5,4	5,4
Cl [mmol/l]	92	100	101	105	102	103	99	99
Hb [g/l]	111	103	107	87	96	101	110	80
Erc [10^{12} /l]	3,8	3,6	3,7	3,0	3,3	3,3	3,7	2,7
Leu [10^9 /l]	9,8	9,4	11,6	6,3	17,8	12,2	21,9	8,4
Tro [10^9 /l]	158	129	127	102	157	213	105	85
Alb [g/l]	31,5							
CB [g/l]	74,9							
Urea [mmol/l]	30,7	36	36	49,8	25,9	47,7	24,2	30,4
Kreatinin [μ mol/l]	392	494	532	691	382	654	356	582
CRP [mg/l]	90	80	78,9	22		10		16,4
INR	1,13				1,18			1,09
APTT [s]	0,91				0,8			1,76
AST [μ katl/l]	0,67			0,59				0,94
ALT [μ katl/l]	0,4			0,49				1,04
ALP [μ katl/l]	1,81			1,36				2,09
GGT [μ katl/l]	1,43			1,25				2,34
Bilirubin [μ mol/l]	23,1	12						21

sledně přechod na perorální formu (Prednison 30 mg – 10 mg – 0), dle doporučení nefrologa vysazen z medikace ACE inhibitor. I přes zavedenou terapii postupná progresie renální insuficience s rozvojem oligurie (3.–4. den hospitalizace). Opakovaně nutnost hemodialyzační léčby (v intervalu přibližně 48 hod.), substituována anémií podáním krevních derivátů (anémiie normocytární normochromní, laboratorně bez známek hemolýzy, kvantitativní stanovení hemoglobinu ve stolici bez signifikantní elevace, klinicky bez zjevného krvácení). Po 14 dnech léčby náhlý vznik kvalitativní a následně i kvantitativní poruchy vědomí, v úvodu manifestováno vertigem, nevolností, poruchou řeči charakteru dysartrie. Následně progresie do komatu s anizokorií, apnoickými pauzami. CT vyšetřením mozku prokázány oboustranné subdurální hematomy, více ložisek intracerebrálního krvácení, drobné krvácení subarachnoidálně (obrázek 2). U nemocné proveden urgentní neurochirurgický výkon – evakuace subdurálního hematomu (ložiska intracerebrálního krvácení vzhledem k rozsahu a lokalizaci neurochirurgicky neřešitelné) a následně pro přetrvávající poruchu vědomí a nutnost umělé plicní ventilace hospitalizována na lůžku anesteziologicko-resuscitační kliniky (ARK). Po výkonu přetrvání hlubokého bezvědomí (nejspíše vlivem progresie intracerebrálního krvácení a otoku mozku), známky závažného poškození CNS, provedena kategorizace pacientky do skupiny

bazální léčba, podpora či náhrada orgánových funkcí dále neindikována, kontrolní CT mozku již neprovedeno. 16. den hospitalizace (2. den pobytu na ARK) konstatován exitus letalis. Sekcí stanovena příčina úmrtí – maligní otok mozku. Přítomen pravostranný hemocefalus se sekundárním intrakraniálním krvácením do temporálního, parietálního i okcipitálního laloku vpravo. Jaterní parenchym se známkami mikronodulární cirhózy (fokální glykogenizace jader hepatocytů), dále srpkovitá glomerulonefritida, blíže nespecifikovaná (pro kadaverózně-autolytické změny speciální imunofluorescenční a elektron-mikroskopické metody neaplikovány, rovněž histologický vzorek bohužel neprůkazný).

Henoch-Schönleinova purpura

Henoch-Schönleinova purpura patří do skupiny vaskulitid vyvolaných depozity imunokomplexů do stěny malých cév (postiženy mohou být arterioly, venuly i kapiláry, raritně i cévy středního). U HSP je charakteristický nález leukocytoklastické vaskulitidy s depozity IgA (imunoglobulin) ve stěně cév či jejich okolí. Onemocnění bylo popsáno začátkem 19. století anglickým lékařem Williamem Heberdenem a Robertem Willanem (dřívější název Heberden-Willanova choroba se nepoužívá). Choroba je pojmenována po německém pediatrovi E. H. Henochovi a jeho učiteli J. L. Schönleinovi, William Osler by první, kdo v roce 1860 popsal imunologickou povahu onemocnění.

Tabulka 2. Diagnostická kritéria HSP (EULAR/PRES) (9)

Hmatná purpura + nejméně jedno další kritérium
1. Difúzní bolesti břicha
2. Průkaz IgA depozit v biopsii
3. Artralgie/artritida
4. Nefropatie (hematurie a/nebo proteinurie)

Obrázek 2. CT nález intrakraniálního krvácení. Zdroj: PACS/Nemocniční informační systém FN USA. Počínající edém obou hemisfér, oboustranně subdurální hematomy s odbarvující se hladinou sedimentu krevních částic. Vpravo temporo-parietálně intracerebrální kulovitá léze vyplněná mokem a hladinou krevního sedimentu. Vpravo occipitálně drobné subarachnoidální krvácení.



Nejčastěji bývá diagnostikováno u dětí ve věku mezi 4 až 11 lety (incidence 14/100 000 obyvatel), dvakrát častěji u mužského pohlaví. Prokázán je rovněž sezónní výskyt, obvykle na jaře a podzim (4, 5). Patogeneze onemocnění není dosud dostatečně objasněna, předpokládá se abnormální glykosylace molekul IgA vedoucí k nadměrné agregaci imunoglobulinů či imunokomplexů s komplementem v cílových orgánech, následně lokální zvýšení mediátorů zánětu, poškození cévní stěny. Orgánové příznaky jsou důsledkem zánětu a fokální ischemie v oblasti zásobované postiženou cévou. Dle současných znalostí jsou hlavní vyvolávající příčinou u dětí respirační infekce. V dospělosti je popisované spektrum potenciálních vyvolávajících antigenů podstatně širší. Z infekcí to mohou být kampylobakterií, další infekční agens jako yersinie spp., shigelly, salmonely, mykoplasmata, legionely, hemophilus, viry hepatitid A, B, cytomegalovirus, virus EBV, parvovirus B19. Z léků byly dokumentovány reakce na clarithromycin, ampicilin, kyselinu acetylsalicylovou, erythromycin. HSP může být rovněž paraneoplastickým

projevem při karcinomu plic, prostaty, případně hematologických malignitách (6).

Klinicky se HSP obvykle projeví až v 96 % kožním exantémem (nesvědčícími splývajícími palpovatelnými kožními erupcemi, mnohdy nad extenzorovými svalovými skupinami), v 60 % artralgiemi až artritidami (kloubní projevy jsou obvykle symetrické, nejčastěji postihující kolena a kotníky), 50 % bolestmi břicha (kolikovitěho charakteru), 30 % postižením ledvin různého rozsahu (mikroskopická hematurie, proteinurie, nefritický syndrom, nefritický syndrom). U dospělých je manifestace HSP odlišná od dětských pacientů. Starší osoby mívají častěji renální postižení, v mládí dominuje spíše kloubní symptomatologie (7, 8).

Současná diagnostika vychází z revidovaných kritérií americké revmatologické společnosti z roku 2006. Pro diagnózu HSP je nezbytná přítomnost hmatné purpury + alespoň jedno z následujících kritérií:

- artritida či bolesti kloubů
- bolesti břicha (difúzní bolesti či ischemie střeva)

- diagnostická biopsie s průkazem IgA depozit
- porucha funkce ledvin (hematurie či proteinurie) (9).

Tato klasifikační kritéria byla vytvořena sledováním pediatrické populace, diagnosticky je možné využít také původní kritéria z roku 1990 (10). Při stanovení diagnózy HSP mohou být užitečná další laboratorní vyšetření. Obvyklý je nález elevace zánětlivých parametrů, normální nebo zvýšený počet trombocytů (na rozdíl od trombocytopenických purpur). Hladina komplementu může být bez poklesu, rovněž koagulační parametry obvykle nevybočují z normy. U řady nemocných je přítomna elevace sérové hladiny IgA (až 40 %) (11), obvyklá je negativita nespecifických protilátek, hlavně protilátek proti cytoplasmě neutrofilních leukocytů (ANCA), která nám umožní diferenciatně diagnosticky rozlišit HSP od některých jiných druhů vaskulitid.

Terapie HSP (pokud není přítomno orgánové postižení, zvláště postižení ledvin) obvykle zahrnuje symptomatickou péči (hydratace, úprava elektrolytové rovnováhy). Důvodem k farmakoterapii bývá snaha o rychlejší zmírnění potíží, omezení rizika vzniku komplikací.

Podávání nesteroidních antiflogistik má pouze symptomatický efekt. V případě těžšího průběhu, nefritického postižení ledvin je indikována kortikoterapie. Jednotný názor na přesnou indikaci kortikoidů však dosud neexistuje. Popisuje se rovněž užití cyklosporinu A, azathioprinu, intravenózních imunoglobulinů, plazmaferézy. Účinnost této terapie nebyla dosud klinickými studiemi jednoznačně potvrzena.

Neurologické komplikace HSP obvykle zahrnují cefalgie (12), dosud zaznamenané případy neurologických manifestací HSP popisují i tonicko-klonické záchvaty, parézy, ataxie, afázické postižení, amaurózu, kóma včetně intracerebrálního krvácení (13, 14). Výskyt neurologických komplikací u HSP není častý, ale pokud se objeví, jsou příčinou závažné morbidit a mortality, proto je třeba na ně pomýšlet.

Patofyziologie nejspíše souvisí stejně jako u poškození jiných orgánů s vaskulitickým postižením CNS. Diagnostika cerebrální vaskulitidy může být v akutní fázi onemocnění velmi složitá. Magnetická rezonance se jeví jako nejvhodnější pro vysokou senzitivitu při diagnostice strukturních změn CNS (15, 16).

Diagnostika HSP u naší pacientky byla postavena především na výskytu charakteristických

kožních morf a renálním postižení. Zhoršení renálních funkcí bylo k vaskulitidě vztaženo z důvodu vyšetřeními neprokázané prerenální či postrenální příčiny, nepřítomnosti bakteriálního agens v moči (bakterie nebyly zjištěny ani kultivačními vyšetřeními výtěrů z nosu, krku i stolice, hladina prokalcitoninu bez elevace) odpovídajícímu nálezu v močovém sedimentu (proteinurie, erytrocyturie), diagnózu podpořilo také elektroforetické vyšetření moči i kvantifikace proteinurie. Nepřítomnost ANCA protilátek napomohla v odlišení typicky ANCA asociovaných vaskulitid (Wegenerova granulomatóza, mikroskopická polyarteritida, Churg-Straussův syndrom) i při chybějící elevaci IgA protilátek. Pacientce rovněž před hospitalizací nebyla změněna chronická medikace, proto poléková etiologie obtíží nepravděpodobná, stejně jako trombotická trombocytopenická purpura při absenci trombocytopenie. Nejasný zůstává výskyt subdurálního hematomu, přičemž nelze vyloučit jeho již přednemocniční výskyt, ačkoli anamnesticky pacientka údaj o možném předchozím kraniotraumatu negovala a za hospitalizace rovněž nebylo zaznamenáno. Dosavadních prací popisujících intrakraniální krvácení u HSP (téměř výhradně u dětských pacientů) je jen velmi málo. U většiny těchto pacientů nebylo reportováno stejně jako v našem případě signifikantní zvýšení krevního tlaku či abnormalita v koagulačních parametrech (13, 17), ačkoli se úloha hypertenze provázející selhání ledvin kromě samotného zánětlivého postižení cévních stěn nabízí. Opakovaně je v literatuře zmiňována možná úloha získaného nedostatku koagulačního faktoru XIII (18). V našem případě v rychlosti progresu onemocnění sehrála svou neoddiskutovatelnou roli i přidružená pacientči-

na onemocnění (včetně již známého postižení renálního parenchymu), ovlivnění koagulační kaskády užitím kortikosteroidů a hemodialyzační léčbou s aplikací heparinu. Teprve vzájemné působení všech těchto faktorů může narušit křehkou koagulační rovnováhu a způsobit závažná krvácení. Rovněž odezva na podávanou kortikoterapii není vždy adekvátní a vyžaduje individuální úpravu dle klinického a laboratorního korelátu.

Závěr

Diagnóza HSP u pacientů staršího věku může být komplikovaná pro netypický průběh onemocnění a možné přehlednutí etiologické souvislosti současného postižení několika orgánových systémů. Přesto toto onemocnění do diferenciální diagnostiky nemocí seniorů jistě patří a včasné rozpoznání HSP spolu s léčbou může zabránit řadě potenciálně až fatálních komplikací.

Literatura

1. Hofmann JC, a kol. Gallbladder involvement of Henoch-Schönlein purpura mimicking acute acalculous cholecystitis. *Digestion* 2004; 1/70: 45–48.
2. Soyer T, Egritas O, Atmaca E, a kol. Acute pancreatitis: a rare presenting feature of Henoch Schönlein purpura. *J Paediatr Child Health* 2008; 3/44: 152–153.
3. Vats KR, Kalyani R, a kol. Henoch-Schönlein purpura and pulmonary hemorrhage: a report and literature review. *Pediatric Nephrology* 1999; 6/13: 530–534.
4. Daripally VK, Shah NS. Henoch-Schönlein purpura: a rare vasculitis in older adults. *J R Coll Physicians Edinb* 2012; 42: 124–127.
5. Tizard EJ, Hamilton-Ayres MJ. Henoch-Schönlein purpura. *Archives of disease in childhood-Education & practice* edition 2008; 93, 1: 1–8.
6. Trapani S, a kol. Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2005; 3/35: 143–153.

7. Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002; 5/13: 1271–1278.
8. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, a kol. Henoch Schönlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthr Rheum* 1997; 5/40: 859–864.
9. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, a kol. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010; 5/69: 798–806.
10. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, a kol. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis and Rheumatism* 1990; 33, 8: 1114–1121.
11. Lau KK, a kol. Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatric nephrology* 2010; 1/25: 19–26.
12. Østergaard JR, Storm K. Neurologic Manifestations of Schönlein-Henoch Purpura. *Acta Paediatrica* 1991; 3/80: 339–342.
13. Imai T, a kol. Henoch-Schönlein purpura with intracerebral hemorrhage. *Brain and Development* 2002; 2/24: 115–117.
14. Misra AK, a kol. Henoch-Schönlein purpura with intracerebral haemorrhage. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 833–834.
15. Woolfen AR, Hukin J, Poskitt KJ, Connolly MB. Encephalopathy complicating Henoch-Schönlein purpura: reversible MRI changes. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 74–78.
16. Perez C, Maravi E, Olier J. MRI imaging of encephalopathy in adult Henoch-Schönlein purpura. *Am J Rheumatol* 2000; 175: 922–923.
17. Wen, a kol. Cerebral vasculitis and intracerebral hemorrhage in Henoch-Schönlein purpura treated with plasmapheresis. *Pediatric Nephrology* 2005; 20, 2: 223–225.
18. Henriksson P, Hender U, Nilsson IM. Factor XIII (fibrin stabilizing factor) in Henoch-Schönlein's purpura. *Acta Paediatr Scand* 1977; 66: 273–277.

Článek přijat redakcí: 30. 8. 2013
Článek přijat k publikaci: 6. 3. 2014

MUDr. Martin Harazim

I. interní kardiologická klinika
FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
harazim.martin@fnusa.cz
