

Bei Erwachsenen relativ selten, aber schwierig therapierbar

Die IgA-Vaskulitis, Schönlein-Henoch Purpura

Die Schönlein-Henoch Purpura ist eine Immunkomplex-Vaskulitis, die sich in kleinen Gefäßen der Haut manifestiert und hauptsächlich im Kindesalter auftritt (1). Häufig kommt es auch zu Manifestationen am Gastrointestinaltrakt, den Gelenken und gelegentlich in den Nieren. Sie wurde bereits 1802 von Heberer beschrieben. Später wurde auf Systemmanifestationen (Arthralgien, gastrointestinale Beteiligung) von Schönlein und Henoch hingewiesen. Die früher als Schönlein-Henoch Purpura bekannte Vaskulitis wurde an der Chapel-Hill-Konferenz 2012 in IgA-Vaskulitis umbenannt, da pathophysiologische Studien ergaben, dass es sich um eine Vaskulitis mit IgA1-Ablagerungen handelt, die kleine Gefäße betrifft.

Das klinische Bild manifestiert sich als kutane Purpura, welche fast immer als Erstsymptom auftritt. Es kommt zu Arthralgien und/oder Arthritis sowie einer akuten Enteritis (⅓ der kindlichen Fälle) und gelegentlich zu Glomerulonephritis, identisch zur IgA-Nephropathie. Die Ursache der Erkrankung ist immer noch unklar: Das IgA-System spielt eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie (2). IgA1-Spiegel im Serum sind meist erhöht – bedingt durch eine zu hohe Produktion und verminderte Clearance. Als Ursache der erhöhten IgA1-Produktion werden Antigene aus Mucosa-assoziierten Bakterien und Parasiten vermutet. Weitere Studien ergaben,



Prof. Dr. med.
Werner J. Pichler
Bern

dass betroffene Patienten eine veränderte Glykosylierung des IgA1 aufweisen sowie eine HLA-DRB1-Assoziation. Bei Erwachsenen ist eine gelegentliche Assoziation mit Malignomen beschrieben.

Epidemiologie, Klassifikation und Definition

Die IgA-Vaskulitis ist die häufigste System-Vaskulitis im Kindesalter mit einer jährlichen Inzidenz von 3 bis 26 per 100 000 Kinder, hauptsächlich zwischen dem 4. und 7. Lebensjahr (3), und etwas häufiger bei Jungen als bei Mädchen. Die Erkrankung tritt in allen Gebieten und allen ethnischen Gruppen auf, aber etwas seltener bei Schwarzen. Bei Erwachsenen ist die Inzidenz <3/100 000.

Die IgA-Vaskulitis wurde vom American College of Rheumatology klassifiziert und von anderen Vaskulitiden mittels vier Kriterien abgegrenzt (Tab. 1).

Bei Vorliegen von 2 oder mehr dieser Kriterien konnte die IgA-Vaskulitis mit einer Sensitivität und Spezifität von 87% von anderen Vaskulitisformen unterschieden werden. (4). Diese Klassifikation ist ausreichend für pädiatrische Fälle, hat jedoch ihre Limitationen bei Erwachsenen, wo andere Vaskulitisformen mit diesen Kriterien schwierig abzugrenzen sind (kryoglobulinämische Vaskulitis und mikroskopische Polyangiitis). Der histologische Nachweis von IgA1-Ablagerungen ist diesbezüglich hilfreich. Deshalb haben die European League Against Rheumatism (EULAR), die Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) und die Paediatric Rheumatology European Society (PRES) eine neue Klassifikation vorgeschlagen, die folgende Kriterien umfasst: Als IgA-Vaskulitis wurde eine Erkrankung klassifiziert, die zwingend eine Purpura oder Petechien aufwies, mit Befall der unteren Extremität und dazu eines der vier folgenden Kriterien (Tab. 2).

Klinik und Verlauf

Purpura, Arthralgien und Bauchschmerzen sind die „klassische Triade“ der IgA-Vaskulitis. Die Purpura ist vor allem an den Beinen um die Sprunggelenke lokalisiert. Bei Erwachsenen kann die Purpura nekrotisch und hämorrhagisch werden. Innerhalb von 2 Wochen kommt es meist zur Abheilung. Arthralgien treten bei ⅓ der Fälle auf und betreffen meist Sprunggelenke und Knie.

TAB. 1	Die Kriterien für IgA-Vaskulitis
(Klassifikation nach dem American College of Rheumatology)	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Alter ≤20 J bei Erkrankungsbeginn ▶ palpable Purpura ▶ akute Bauchschmerzen und ▶ Biopsie mit Granulozyten in der Wand der kleinen Arteriolen und Venolen 	

TAB. 2	Die Kriterien für IgA-Vaskulitis
(Klassifikation nach EULAR/PRINTO/PRES)	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ abdominale Schmerzen; ▶ Histopathologie der Vaskulitis mit prädominanter IgA-Ablagerung; ▶ Arthritis oder Arthralgien; und ▶ Nierenbeteiligung. 	



Abb. 1: 69-jähriger Patient mit IgA-Vaskulitis, seit 3 Monaten mit massiver Purpura und Arthralgien sowie Nierenfunktionseinschränkung (Mikrohämaturie, Proteinurie 0,5g/l). (freundlicherweise von Prof. A. Helbling, Allergologie Inselspital, Bern, zur Verfügung gestellt)

Myalgien sind selten. Der Gastrointestinaltrakt ist in $\frac{1}{3}$ der Fälle beteiligt: Kinder klagen über kolikartige Bauchschmerzen, gelegentlich kommt es zu Erbrechen, Meläna, und bei 10-12% wird Blut im Stuhl gefunden. Die Beschwerden sind durch Ischämie und Ödeme bedingt. Seltene Komplikationen sind Intussusception, Infarktion und Perforation. Im CT wird eine Wandverdickung gesehen.

Für den Verlauf entscheidend ist die Nierenbeteiligung. Sie wird bei 45-85% der Erkrankten beschrieben (5). Typisch ist eine mikroskopische Hämaturie und Proteinurie. Ca. $\frac{1}{3}$ der Fälle entwickeln einen Hochdruck. Es liegen keine Richtlinien vor, wann man eine Nierenbiopsie durchführen sollte. Sinnvoll erscheint sie bei akutem Nierenversagen (progressiver Glomerulonephritis), nephrotischem Syndrom, diagnostischer Unsicherheit oder andauernder Proteinurie (>1 g/Tag) für 3-6 Monate trotz Therapie mit ACE-Inhibitoren (ACE: Angiotensin-converting enzyme). Dennoch ist eine IgA-Vaskulitis eine seltene Ursache für Nierenversagen ($<2\%$).

Der Verlauf der IgA-Vaskulitis ist bei Kindern und Erwachsenen unterschiedlich: Er ist bei Kindern benigne, Kinder haben auch weniger Komplikationen. Erwachsene haben zwar weniger Bauchbeschwerden und Fieber, aber mehr Gelenkbeschwerden und häufiger eine Nierenbeteiligung. Ungefähr $\frac{1}{3}$ der Erwachsenen mit IgA-Vaskulitis entwickelten eine permanente Einschränkung der Nierenfunktion, $\frac{1}{3}$ davon mit Nierenversagen. Selten kommt es im Rahmen der IgA-Vaskulitis zu Myocarditis, Orchitis, alveolären Hämorrhagien, Episkleritis oder ZNS-Beteiligung mit Krämpfen, Sehstörungen, Sprachstörungen. Es ist auffällig, dass keine Korrelation zwischen initialen Symptomen und der Schwere des Verlaufs besteht.

Behandlung

Die Behandlung ist oft symptomatisch, da die Erkrankung meist selbstlimitierend ist. Man verordnet bei den als benigne eingestuft Symptomen wie nicht nekrotischer Purpura und Arthralgien Bettruhe, Paracetamol und Stützstrümpfe. Prostaglandin-Synthase-Hemmer sollten bei renalen oder gastrointestinalen Komplikationen vermieden werden. Bei Nierenbeteiligung werden zuerst

ACE-Hemmer eingesetzt. Da es allerdings zu Organschädigungen und Systemerkrankungen gerade bei Erwachsenen kommen kann, sollte man auf aggressivere Therapien vorbereitet sein.

Es liegen einige Studien – meist bei Kindern durchgeführt – zum Einsatz von Corticosteroiden (CS) und anderer immunsuppressiver Medikamente zur Therapie bzw. Prophylaxe von Nierenschädigungen vor. Insgesamt ergibt sich daraus,

dass der Einsatz von Steroiden nur bei schwerem Verlauf (gastrointestinale und renale Komplikationen) gerechtfertigt ist.

Hingegen sollte man bei Patienten, die sich mit Purpura und milden Arthralgien ohne Nierenbeteiligung oder nur mikroskopischer Hämaturie, milder Proteinurie und normaler Nierenfunktion präsentieren, auf Corticosteroide verzichten. Bei Erwachsenen mit schwerem Verlauf liegen keine Daten zur Vermeidung des Progresses zu Nephritis vor.

Corticosteroide sind bei Arthralgien und Bauchschmerzen wirksam, aber ineffektiv auf die Purpura. Es besteht immer noch eine Unsicherheit, ob man Kinder mit Nierenbeteiligung mit CS behandeln soll. Der Einsatz von CS (Prednison 1-2 mg/kg/KG/Tag) wurde für 2-4 Wochen in randomisierten Studien evaluiert und die Rate renaler und gastrointestinaler Komplikationen nach einem Jahr gemessen (Details in Ref. 1). Nach einem Jahr konnte kein Unterschied bei renalen oder gastrointestinalen Komplikationen festgestellt werden. Hingegen wurde bei Patienten mit IgA-Nephropathie – welche ja identische Nierenveränderungen aufweist zur IgA-Vaskulitis – ein Effekt der Applikation von Methylprednisolon (1 g für 3 Tage, wiederholte Pulstherapie nach 2 und 4 Monaten), gefolgt von oralem Prednison (0,5 mg/kg/KG/d) für 6 Monate, als erfolgreich eingestuft: das 10-Jahres-Nierenüberleben war besser in der behandelten als in der nicht behandelten Gruppe («Locatelli»-Schema). Diese Schema wird bei IgA-Vaskulitis mit persistierenden Nierenproblemen (Proteinurie >1 g/d) empfohlen. Zu betonen ist, dass diese Studien bei Kindern durchgeführt wurden und nicht automatisch auf Erwachsene übertragbar sind; der Effekt der CS auf Verlauf und Entwicklung renaler Komplikationen bei Erwachsenen ist unklar.

Azathioprim wurde bei Erwachsenen mit IgA-Vaskulitis bisher nicht evaluiert. Bei Kindern mit schweren renalen Komplikationen könnte die Kombination mit CS sinnvoll sein.

Colchicine ist ein Alkaloid, welches die Migration der neutrophilen Granulozyten hemmt. 1mg/d war in einer kleinen Studie innerhalb 1 Woche erfolgreich bzgl. Vaskulitis-Zeichen, allerdings ist der Verlauf der IgA-Vaskulitis auch spontan ondulierend (6).

Dapsone ist ein bakteriostatisches Sulfonamid, welches für eine Reihe von neutrophilen Dermatosen eingesetzt wird. Der Wirkmechanismus ist unklar, eine Hemmung der CD11b/CD18-Interaktion wird vermutet. Fallberichte bei langwieriger Purpura zeigen eine gewisse Wirkung auf Hautsymptome, aber auch auf Arthralgien und Bauchsymptome, allerdings war der Effekt transient, und die Symptome traten wieder auf, wenn die Therapie gestoppt wurde.

Der Leukotrien-Rezeptor-Antagonist *Montelukast* hat einen antientzündlichen Effekt und konnte die Symptome der IgA-Vaskulitis bei Kindern mit Purpura, Bauchschmerzen, Blut im Stuhl, Arthritis, Proteinurie und Hämaturie in der 3-monatigen Therapie reduzieren, hatte aber keinen Effekt auf die Nephritis bzw. das Nierenversagen. Es liegen keine Daten für Erwachsene vor.

Mycophenolat hatte in einer Studie einen Steroid-einsparenden Effekt, aber keine zusätzliche Wirkung.

Cyclosporin A hatte in einer Fallserie von 5 erwachsenen Patienten, die zusätzlich mit CS behandelt wurden, einen teilweisen oder kompletten Effekt auf das nephrotische Syndrom mit konstanter Nierenfunktion über 5 Jahre. In einer weiteren Studie mit Erwachsenen und Kindern mit schwerer IgA-Vaskulitis und „crescentic nephritis“ erzielten alle Patienten unter Cyclosporin A eine Remission der Proteinurie innerhalb von 3 Monaten, während die nur mit Methylprednisolon behandelten Patienten langsamer reagierten und weiterer Immunsuppression bedurften (7).

Cyclophosphamid wurde alleine oder zusammen mit CS bei Erwachsenen mit schwerer IgA-Vaskulitis in einer 12-monatigen multizentrischen und prospektiven Studie evaluiert. Nach 12 Monaten konnte kein Unterschied der beiden behandelten Gruppen festgestellt werden (Remission, Nierenfunktion, Tod oder Nebenwirkungen). Allerdings konnten nur 54 statt der geplanten 200 Patienten eingeschlossen werden, wodurch die statistische Aussagekraft limitiert war.

Rituximab wurde bisher nur in 4 Fallberichten dokumentiert, wobei alle Patienten vorbehandelt waren. Rituximab führte in allen berichteten Fällen zu einer wesentlichen Verbesserung und zum Rückgang der renalen sowie der Hautbeschwerden. Eine Studie wäre nötig, um diese vielversprechenden Resultate zu untermauern.

Schlussfolgerung

Die IgA-Vaskulitis ist die häufigste Vaskulitis im Kindesalter. Die Behandlung der IgA-Vaskulitis ist hauptsächlich symptomatisch bei Patienten mit nur kutanen oder arthralgischen Beschwerden. Bei schwereren Verläufen, welche sich meist mit Nierenbeteiligung manifestieren, ist die Behandlung immer noch kontrovers, da kein Beleg vorliegt, dass CS oder andere Immunsuppressiva einen wesentlichen Effekt auf den Langzeiterlauf haben. Entsprechende Studien sind nötig.

Prof. Dr. med. Werner J. Pichler

ADR-AC GmbH
Holligenstrasse 91
3008 Bern
werner.pichler@adr-ac.ch

Interessenkonflikt: Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Audemard-Verger A, Pillebout E, Guillevin L, Thervet E, Terrier B. IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) in adults: Diagnostic and therapeutic aspects. *Autoimmun Rev.* 2015 Feb 14. pii: S1568-9972(15)00036-1. doi: 10.1016/j.autrev.2015.02.003.
2. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2013 Jun 20;368(25):2402-14. doi: 10.1056/NEJMr1206793. Review.
3. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet.* 2002 Oct 19;360(9341):1197-202.
4. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1114-21.
5. Pillebout E. (Adult Henoch-Schönlein purpura). *Presse Med.* 2008 Dec; 37(12):1773-8. doi: 10.1016/j.lpm.2008.05.002.
6. Callen JP. Colchicine is effective in controlling chronic cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1985 Aug;13(2 Pt 1):193-200.
7. Jauhola O, Ronkainen J, Autio-Harmainen H, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Hölttä T, Jahnukainen T, Rajantie J, Ormälä T, Nuutinen M. Cyclosporine A vs. methylprednisolone for Henoch-Schönlein nephritis: a randomized trial. *Pediatr Nephrol.* 2011 Dec;26(12):2159-66.

Take-Home Message

- ◆ Die IgA-Vaskulitis ist eine systemisch auftretende Vaskulitis, welche durch Purpura, Arthralgien und/oder Arthritis, gastrointestinale und renale Beteiligung (Glomerulonephritis) charakterisiert ist
- ◆ Die IgA-Vaskulitis ist eine relativ seltene Vaskulitisform bei Erwachsenen, nimmt indes häufig einen schwereren Verlauf als bei Kindern
- ◆ Die Behandlung der IgA-Vaskulitis bei Erwachsenen ist schwierig, da die Initialsymptome nicht auf einen eventuell schweren Verlauf hinweisen (Nierenbeteiligung) und keine Evidenz dafür vorliegt, dass immunsuppressive Therapien den Langzeitverlauf begünstigen