

# La porpora di Schönlein-Henoch

LORENZO CALLIGARIS, FEDERICO MARCHETTI, EGIDIO BARBI, EVA DA DALI, ELISA PANONTIN, LOREDANA LEPORE, ALESSANDRO VENTURA

*Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste*

*Cosa dire per commentare o introdurre un aggiornamento monografico? C'è, e ci deve essere, TUTTO. In più si tratta di un aggiornamento monografico su un problema corrente: il massimo.*

## CHI È IL BAMBINO CON PORPORA DI SCHÖNLEIN-HENOCH

La porpora di Schönlein-Henoch (HSP) è una vasculite e può avere pertanto un interessamento multisistemico. L'esordio della malattia è in genere acuto, con più manifestazioni concomitanti, ma può anche essere insidioso con comparsa progressiva dei sintomi. Le localizzazioni tipiche della HSP sono la cute, le articolazioni, il tratto gastrointestinale e il rene. La classica triade sintomatologica prevede la *porpora palpabile* (condizione obbligatoria), localizzata prevalentemente a carico degli arti inferiori e dei glutei, le *artriti/artralgie* e i *dolori addominali*, con possibile evoluzione severa (invaginazione, perforazione)<sup>1</sup>. I sintomi classici possono essere preceduti o essere concomitanti a un modesto rialzo termico. Nella stragrande maggioranza dei casi la comparsa della porpora è preceduta o è concomitante a un episodio infettivo (evento *trigger*) e per tale motivo è molto più frequente nei mesi invernali. Il *coinvolgimento renale* riguarda

## HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA (HSP)

*(Medico e Bambino 2009;28:19-26)*

### Key words

*Henoch-Schönlein purpura, Nephritis, Corticosteroids, Overview*

### Summary

*Henoch-Schönlein purpura (HSP) is the most common vasculitic disease of childhood. HSP is a multisystem immunoglobulin A-mediated vasculitis with a self-limited course usually affecting the skin, joints, gastrointestinal tract, and kidneys. HSP occurs most often in children before the age of 10 years, and classically presents with a unique distribution of the rash to the lower extremities and the buttocks. One third of these patients will have one or more recurrences of symptoms, usually within 6 weeks, but they may occur as late as 18 months later. The overall prognosis in HSP is excellent, but the long-term morbidity depends mainly on the renal involvement. In our opinion, actually, there are no data to recommend the routine use of corticosteroids in the management of uncomplicated HSP, in both the acute and chronic settings.*

circa la metà dei casi (*Tabella I*). Altri organi possono essere interessati dal processo vasculitico (sebbene molto più raramente) e in particolare il SNC, lo scroto, il cuore, i polmoni, la colecisti<sup>2,6</sup>.

Pur essendo la porpora il segno cardine della malattia, la sua presenza all'esordio non è sempre certa e i primi segni di malattia possono riguardare altri apparati (gastrointestinale, ar-

ticolare ecc.). Questo elemento rende a volte difficile una diagnosi immediata di HSP, che spesso viene formulata alla comparsa dei classici segni cutanei. Il coinvolgimento renale, pur determinante per l'outcome, quasi mai è la manifestazione d'esordio, anche se compare in genere fino dalle prime settimane.

In un recente studio retrospettivo condotto su una popolazione pediatri-

**MANIFESTAZIONI CLINICHE  
MAGGIORI IN HSP**

<b>Porpora</b>	100%
<b>Artrite</b>	75%
<b>Dolore addominale</b>	65%
<b>Sanguinamento gastrointestinale</b>	30%
Occulto	20%
Macroscopico	10%
<b>Nefrite</b>	40%
Microematuria	40%
Macroematuria	10%
Proteinuria	25%
Sindrome nefrosica	5%
Insufficienza renale terminale	1%

Da Lancet modificato<sup>11</sup>.

Tabella I

ca italiana<sup>7</sup> la porpora era presente nel 73% dei casi all'esordio, mentre le manifestazioni addominali e articolari avevano preceduto le lesioni cutanee rispettivamente nel 12% e 15% dei casi. Le manifestazioni cliniche possono assumere caratteristiche atipiche nelle età estreme e la severità tende a essere minore nei soggetti con età < 2 anni e maggiore mano mano che ci si avvicina all'età adulta.

Recentemente, nel corso della Consensus Conference che si è tenuta a Vienna, organizzata dalla Lega Europea contro il Reumatismo (EULAR) e dalla Società Europea di Reumatologia Pediatrica (PRES), con la collaborazione dell'American College of Rheumatology (ACR) e della Società Europea di Nefrologia Pediatrica (ESPN), sono stati rivisti i criteri diagnostici per la classificazione delle vasculiti in età pediatrica<sup>8</sup>. Nel corso di questa Consensus sono stati ridefiniti anche quelli della HSP (Tabella II),

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

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

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

Nota: Consensus Conference, Lega Europea contro il Reumatismo (EULAR), Società Europea di Reumatologia Pediatrica (PRES), con la collaborazione dell'American College of Rheumatology (ACR) e della Società Europea di Nefrologia Pediatrica (ESPN)<sup>8</sup>.

Tabella II

che rispetto ai precedenti hanno visto eliminare il criterio dell'età, rendere obbligatoria la presenza della porpora palpabile, valorizzare la presenza di un deposito a prevalenza di IgA nella biopsia e includere la presenza dell'artrite.

**La cute**

Le manifestazioni cutanee esordiscono in genere come *maculo-papule rosate*, che scompaiono alla pressione ed evolvono poi in una *porpora palpabile*, con caratteristiche infiltrative, composta da lesioni di 2-10 mm di diametro che possono evolvere in ecchimosi di grandi dimensioni. Le lesioni tendono a comparire in gruppi e possono insorgere in intervalli variabili di tempo (da qualche giorno a 3-4 mesi). La localizzazione più frequente è alle estremità inferiori: superficie estensoria di cosce e gambe (Figura 1a), glutei (Figura 1b) ma anche gli arti superiori (Figura 1c), mentre più di rado vengono coinvolti il volto, lo scroto, l'addome, la regione pubica, il tronco e la mucosa orale. Il danno ai vasi cutanei può risultare in un *angioedema localizzato* che può precedere la porpora. A volte l'angioedema ha una disposizione caratteristica che coinvolge il dorso delle mani e lo scalpo. I bambini di età inferiore ai 2 anni presentano più spesso delle lesioni estese, a medaglia o a coccarda, interessanti in genere il volto, le orecchie, le estremità e lo scroto, con aspetto che viene definito *edema emorragico acuto dell'infanzia* (AHED). Questa entità, che presenta nell'insieme alcune caratteristiche analoghe alla HSP, ha anche delle differenze significative co-

me l'assenza di coinvolgimento renale e gastrointestinale, la normalità dei dati di laboratorio e la rarità delle recidive, tanto che alcuni Autori la considerano come una entità a sé stante<sup>9,10</sup>.

**Le articolazioni**

Sono la seconda manifestazione clinica per frequenza e sono interessate in circa il 65% dei casi<sup>7,11</sup>. Le articolazioni maggiormente coinvolte sono le ginocchia e le caviglie. L'artrite è in genere oligoarticolare, con modesto versamento sieroso e non emorragico, transitoria e auto-limitantesi; in caso di coinvolgimento poliarticolare



**Figura 1.** Porpora palpabile, con caratteristiche infiltrative, composta da lesioni di 2-10 mm di diametro, localizzate alla superficie estensoria di cosce e gambe (a), ai glutei (b) e agli arti superiori (c).

l'andamento è tendenzialmente simmetrico. L'artralgia e/o l'artrite sono spesso accompagnate dalla tumefazione dei tessuti molli situati vicino o attorno alle articolazioni. In una percentuale variabile dal 15% al 25% dei casi il coinvolgimento articolare è la prima manifestazione della malattia<sup>7,11</sup>.

### Il coinvolgimento gastrointestinale

Il tratto gastrointestinale è coinvolto nel 50-75% dei casi<sup>7,11,12</sup>. Dolore addominale di tipo colico, vomito e sanguinamento gastrointestinale sono le manifestazioni più frequenti. Il sanguinamento, presente in circa 1/3 dei casi, è in genere occulto, anche se in circa un caso su tre con interessamento intestinale si verifica un sanguinamento macroscopico (a volte con franca melena). L'invaginazione intestinale, riportata nell'1-5% dei casi<sup>11</sup>, può essere la manifestazione d'esordio. Complicanze meno comuni sono il malassorbimento, l'ascite emorragica e la perforazione intestinale<sup>12</sup>.

Nel 10-20% dei casi le manifestazioni gastrointestinali possono precedere la comparsa della porpora, e in alcuni casi l'esordio può essere severo (importante melena, quadri occlusivi, perforazione intestinale). In questi casi mantenere un elevato indice di sospetto, soprattutto se concomitano ipoprotidemia e aumento delle IgA e se l'ecografia documenta un diffuso ispessimento della parete delle anse intestinali (Figura 2a), può aiutare per un orientamento diagnostico. Analogo discorso vale di fronte a un'invaginazione intestinale in età "atipica" (> 2 anni) (Figura 2b).

### L'interessamento renale

Il coinvolgimento renale, elemento chiave nel condizionare l'outcome a lungo termine, avviene in percentuali variabili dal 30% al 50% dei casi e non è mai il quadro di esordio della malattia (è sempre preceduto dalla comparsa della porpora). La malattia renale presenta delle caratteristiche decisamente simili alla malattia di Berger, in particolare per quel che riguarda il quadro istologico (lesioni proliferative focali con depositi diffusi mesangiali di IgA nelle forme meno gravi, fino a lesioni proliferative extracapillari - semilune).

Una ematuria microscopica è il reperto più comune (40%), ma una macroematuria non è un reperto infrequente (10%)<sup>11</sup>. Una proteinuria di modesta entità accompagna spesso l'ematuria, mentre di rado viene rilevata in maniera isolata. Nel 5% dei casi il coinvolgimento renale porta allo sviluppo di una sindrome nefrosica, mentre assai più raramente il quadro porta a una insufficienza renale acuta (glomerulonefrite rapidamente progressiva)<sup>11</sup>. L'incidenza e il grado del coinvolgimento renale tendono ad aumentare con l'avanzare dell'età. La nefrite è infatti più frequente e severa nei bambini più grandi e negli adulti<sup>13</sup>.

Uno degli aspetti che determina sempre delle perplessità nella gestione di una HSP è la decisione su quanto tempo vada seguito un bambino senza segni di malattia renale all'esordio, prima di considerare il "pericolo" scampato. A questa domanda, sebbene alcuni lavori abbiano riportato un esordio di segni renali anche a distan-

za di tempo maggiore<sup>14</sup>, sembra rispondere in maniera esaustiva un importante studio inglese<sup>15</sup> che ha coinvolto 1133 bambini con HSP. Di questi bambini il 34,2% aveva sviluppato una proteinuria e/o una ematuria, e 1/5 di questi aveva presentato una sindrome nefritica o nefrosica. Nell'85% dei casi i segni renali erano comparsi entro le prime 4 settimane dalla diagnosi di HSP, mentre il 91% li aveva sviluppati entro 6 settimane e il 97% entro 6 mesi. Questi risultati, come confermato in altri studi<sup>7,11</sup>, sembrano indicare che il coinvolgimento renale avviene in un periodo sufficientemente precoce della malattia nella quasi totalità dei casi. L'indicazione di un follow-up con controllo dello stix delle urine per i successivi 12 mesi dall'esordio della porpora<sup>16</sup> sembra essere pertanto attualmente più convenzionale che di reale utilità pratica.

### Gli altri organi interessati

Il coinvolgimento testicolare è stato riportato in percentuali variabili tra il 4% e il 13%<sup>9,12</sup>. In una percentuale di questi il reperto è stato quello di uno scroto acuto, non dissimile da quello di una torsione testicolare (che di rado può anche complicare il quadro). Sempre a livello genitale è possibile un coinvolgimento dell'asta peniena<sup>17</sup>. Raro e più tipicamente del paziente adulto è l'interessamento polmonare, con quadro prevalente di alveolite emorragica e più di rado di polmonite o fibrosi interstiziale<sup>5</sup>.

I sintomi neurologici sono rari sebbene un mal di testa non specifico, seguito da una lieve encefalopatia con piccole alterazioni dello stato mentale (umore instabile, apatia, irritabilità), possa essere più comune di quanto si pensi. In casi più rari vi può essere un interessamento più severo del SNC con alterazioni dello stato di coscienza, convulsioni e, occasionalmente, anche diplopia, atassia e neuropatie periferiche.

Ematomi subdurali, emorragie subaracnoidee, emorragie cerebellari, sanguinamenti intraparenchimali e infarti cerebrali sono gravi complicanze segnalate (Figura 3)<sup>3,4,18,19</sup>. Queste manifestazioni possono essere anche

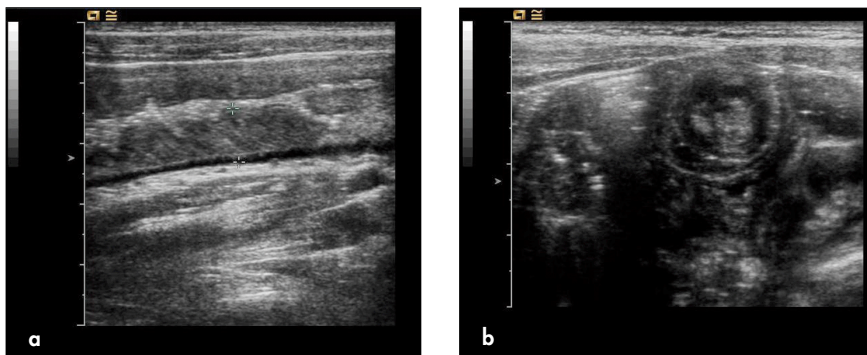


Figura 2. Diffuso ispessimento della parete delle anse intestinali (a); invaginazione con la classica immagine "a bersaglio" (b).



**Figura 3.** TC cerebrale con evidenza di una lesione iperdensa a livello dell'area occipitale destra circondata da edema, suggestiva di un ematoma.

quelle di esordio della HSP. Altre complicanze infrequenti sono le manifestazioni cardiache, pancreatiche, epatobiliari (in particolare idrope della colecisti)<sup>2,16,20</sup>.

#### **QUANTO È FREQUENTE E CHI RIGUARDA**

Dal punto di vista epidemiologico la HSP ha un'incidenza annuale riportata di circa 10-20 casi/100.000 bambini/anno<sup>8</sup>. Sebbene la malattia possa interessare soggetti dai 6 mesi fino all'età adulta, nel 75% dei casi circa l'insorgenza avviene prima degli 8 anni e nel 90% prima dei 10 anni<sup>21</sup>. La malattia sembra prevalere nel sesso maschile (rapporto 2:1).

#### **L'EZILOGIA E LA POSSIBILE PATOGENESI**

Numerosi patogeni sono stati sospettati come fattori scatenanti, tra cui lo streptococco  $\beta$ -emolitico di gruppo A (SBEA), herpes virus, parvovirus B19, virus coxsackie, adenovirus, *Bartonella*<sup>16,22</sup>.

In particolare colture positive per lo SBEA sono risultate positive dal 10% al 30% dei pazienti, una prevalenza quindi non molto lontana da quella della popolazione generale, mentre elevati titoli anti-streptolisina O sono stati segnalati nel 20-50% dei casi<sup>10</sup>. L'associazione che è stata riportata tra

la comparsa della HSP e l'utilizzo di alcuni farmaci risulta controversa.

Sebbene il meccanismo scatenante rimanga ancora da chiarire, sicuro è invece il ruolo delle immunoglobuline di tipo A nella patogenesi della malattia. Le manifestazioni cliniche della HSP sono risultate derivare dalla deposizione nella parete dei piccoli vasi e nel mesangio renale di IgA di tipo 1. Le ragioni del coinvolgimento esclusivo delle IgA1, prodotte sia dalle plasmacellule del tessuto linfatico submucosale che dalle plasmacellule del midollo e del tessuto linfatico non submucosale, rimangono ancora non del tutto chiare. L'elemento determinante potrebbe essere, rispetto alle IgA2, la maggiore glicosilazione. Alcuni studi<sup>23,24</sup> hanno evidenziato un difetto della glicosilazione a carico delle IgA1 in pazienti con HSP; le IgA1 con il deficit di glicosilazione potrebbero avere una maggiore tendenza ad aggregarsi in immunocomplessi, con attivazione del complemento. Questo evento sembra essere assai simile a quello che avviene nella nefropatia a IgA (malattia di Berger), patologia assai simile per numerosi aspetti alla HSP. Il fatto che alla base della malattia esista un difetto genetico nella glicosilazione della IgA1, predisponente alla formazione degli immunocomplessi, sembra un'ipotesi ragionevole.

Recentemente sono stati considerati diversi polimorfismi genetici possibilmente correlati alla HSP. Uno studio israeliano ha segnalato, in soggetti con HSP, una prevalenza del 10% di mutazioni nel gene (MEFV) della febbre mediterranea familiare<sup>25</sup>, malattia che ha una segnalata associazione con la HSP. Altri fattori genetici/polimorfismi sono stati segnalati per un possibile ruolo predisponente nel coinvolgimento renale. Segnaliamo, in particolare, il possibile coinvolgimento di polimorfismi riguardanti IL-1 $\beta$  e IL-1Ra<sup>26,27</sup>.

#### **IL LABORATORIO DELLA HSP**

Un incremento della VES si riscontra in circa la metà dei casi, mentre una leucocitosi e/o un'anemia si evi-

denziano in una percentuale decisamente inferiore; allo stesso modo una riduzione di C3 e C4 si verifica in una decisa minoranza dei casi<sup>7,15,28</sup>. Le stesse IgA, immunoglobuline coinvolte in prima battuta nel processo patologico, risultano elevate nel siero in una percentuale non superiore al 50% dei casi<sup>7,14</sup>. In realtà, un bambino con una diagnosi di certezza di HSP non ha bisogno di esami, se non appunto per la valutazione dell'eventuale coinvolgimento renale (stix urine). I casi dubbi (rari di fatto, se non all'esordio) possono richiedere un emocromo (per le piastrine) e la valutazione della coagulazione. Utile può essere l'esecuzione del tampone faringeo per lo SBEA.

#### **LA PROGNOSI**

La HSP viene generalmente considerata una malattia acuta benigna con buona prognosi a breve e lungo termine. La malattia ha la tendenza a spegnersi nella maggior parte dei casi nell'arco di 4-6 settimane<sup>11</sup>. In rari casi la durata dei sintomi è più lunga, con un andamento cronico/recidivante (*Box 1*). A malattia completamente spenta sono possibili episodi di ricaduta che si verificano sino a 1/3 dei casi<sup>16</sup> e che di solito hanno una durata più breve rispetto al primo episodio. Nella stragrande maggioranza dei casi i nuovi episodi, della cui possibilità deve essere sempre informata la famiglia, si verificano entro 6 mesi<sup>7,11,14</sup>. Nel 2% dei casi sono possibili ricadute entro un arco di tempo di 18 mesi<sup>16</sup>.

L'outcome a lungo termine è condizionato essenzialmente dall'interessamento renale. La severità del coinvolgimento renale all'esordio sembra essere l'elemento chiave nel condizionare l'andamento successivo. Alcuni lavori hanno evidenziato infatti come i soggetti con un coinvolgimento minimo o assente nel primo periodo tendano ad avere un'evoluzione più rapida e favorevole<sup>7,15,29</sup>. Nello studio di Narchi<sup>15</sup>, in nessuno dei casi con esame urine inizialmente normale si è documentato lo sviluppo di un danno renale permanente (inteso come sindrome nefrosica o nefritica, insuffi-

**Box 1 - CASO CLINICO**

A. ha 9 anni e mezzo. Presenta la comparsa in benessere di eruzione cutanea caratterizzata da piccole chiazze purpuriche palpabili a livello di arti inferiori e natiche. A distanza di tre giorni viene visto in Pronto Soccorso (PS) per l'insorgenza di algie addominali diffuse intermittenti, associate ad alcuni episodi di vomito. Viene formalizzata la diagnosi di HSP. Viste le condizioni generali buone, l'esame obiettivo addominale negativo e l'esame urine senza evidenza di ematuria e proteinuria, si decide per una valutazione protetta a domicilio in terapia con antidolorifici al bisogno.

Il giorno successivo ha però un nuovo accesso in PS per la persistenza del vomito e il peggioramento del dolore addominale. Per il riscontro all'esame obiettivo di una resistenza alla palpazione in zona mesogastrica viene eseguita un'ecografia addominale nel sospetto di un'invaginazione intestinale. L'ecografia risulta negativa; l'esame delle urine mostra questa volta la presenza di modica proteinuria e di microematuria. Vista la presenza del dolore addominale disturbante, anche notturno, pur in assenza di complicanze maggiori, si decide di iniziare la terapia con prednisone alla dose di 1 mg/kg/die. Durante lo scalo del cortisone, a distanza di 15 giorni, il ragazzo viene rivisto per una recrudescenza delle lesioni cutanee in corrispondenza delle cui gittate si intensifica il dolore addominale, peraltro mai scomparso. L'ecografia addome mostra in questa occasione un ispessimento a livello dell'ultima ansa ileale. Gli esami di laboratorio non evidenziano una anemia. La VES è di 40, la PCR è negativa. A distanza di 6 settimane dall'esordio della malattia continua a presentare gittate purpuriche che si associano a dolore addominale riferito come intenso, con un andamento tuttavia capriccioso, una obiettività addominale negativa. Il dolore non appare influenzato favorevolmente dalla terapia steroidea. L'ecografia addominale è negativa.

Siamo a 8 settimane dall'esordio della sintomatologia. Le lesioni purpuriche hanno un andamento cronico/recidivante. Vi è la persistenza dei dolori addominali e della microematuria con proteinuria. Si avvia pertanto un trattamento con immunoglobuline (2 g/kg), che in alcune segnalazioni aneddotiche si sono dimostrate utili nel migliorare la porpora cutanea e l'interessamento addominale da vasculite (in questo caso non preoccupante, ma disturbante per la sintomatologia dolorosa, anche a volte notturna). Gli effetti si sono resi immediatamente evidenti sulle lesioni cutanee e apparentemente anche sulla sintomatologia dolorosa addominale, al momento senza recidive.

cienza renale o ipertensione), mentre questo si è evidenziato nell'1,6% di quelli con alterazioni isolate delle urine e nel 19,5% dei casi con sindrome nefritica o nefrosica all'esordio.

In un recente studio turco<sup>29</sup>, tra i soggetti che all'esordio presentavano una ematuria isolata o un'ematuria associata a modesta proteinuria, avevano ottenuto una remissione completa a 6 mesi e alla fine del follow-up (media 52 mesi) rispettivamente il 94,5% e il 75,6%; al contrario, tra i soggetti che avevano esordito con una sindrome nefritica e/o nefrosica, le percentuali di recupero scendevano rispettivamente al 37,2% a 6 mesi e al 62,2% alla fine del follow-up. Un andamento costantemente benigno in termini di funzionalità renale, che sembra negare questa apparente correlazione con la manifestazione d'esordio, si è invece evidenziata nello studio retrospettivo italiano<sup>7</sup>. Tutti gli 81 bambini (su 150) che avevano evidenziato dei segni di danno renale, di cui il 7% con

sindrome nefritica/nefrosica all'esordio, avevano normalizzato il reperto urinario alla fine del follow-up (2,5 anni di media).

A conferma invece dell'importanza della manifestazione d'esordio c'è uno studio finlandese, rilevante per la durata del follow-up, che ha studiato 52 adulti con diagnosi di HSP in età pediatrica e che sono stati rivalutati a una media di 24 anni di distanza<sup>30</sup>. Il 35% dei soggetti che avevano presentato segni di una glomerulonefrite all'esordio, contro il 7% di quelli con coinvolgimento renale assente o minimo, presentavano dei segni di danno renale moderato/severo (ipertensione, proteinuria persistente, insufficienza renale terminale).

Pur tenendo conto del limite dello studio in merito alla numerosità dei casi osservati, va sottolineato che le donne in stato gravidico con pregressa storia di coinvolgimento renale in corso di HSP nel 70% dei casi hanno avuto la comparsa di proteinuria, iper-

tensione o pre-eclampsia. Le complicanze hanno riguardato non solo le donne con coinvolgimento renale severo all'esordio dell'HSP, ma anche una percentuale significativa (40%) di donne che avevano avuto manifestazioni renali iniziali minime successivamente normalizzate.

Un altro dei fattori che è stato considerato, anche se in modo controverso, come un possibile indicatore di evoluzione non favorevole è il quadro istologico renale all'esordio. Alcuni lavori hanno documentato che un quadro istologico peggiore si associa a un più elevato rischio di evoluzione in insufficienza renale e come il rischio sia maggiore in quei bambini con semilune in più della metà dei glomeruli<sup>31</sup>. Questa predittività sull'outcome a breve e lungo termine non è stata però confermata in altri studi<sup>29</sup>.

Un elemento che è invece risultato correlabile all'outcome di malattia è l'età all'esordio, come confermato anche da due recenti studi. Nel primo dei due lavori, effettuato su 58 bambini con nefrite in HSP, l'età all'esordio inferiore ai 9 anni è risultata essere un fattore predittivo positivo di normalizzazione dei reperti urinari nell'arco di un anno<sup>32</sup>. Nel secondo dei due lavori, effettuato su 206 bambini con HSP, l'età superiore ai 10 anni è risultata significativamente associata al rischio di sviluppare una nefrite<sup>33</sup>.

**IL TRATTAMENTO**

È essenzialmente sintomatico, rivolto al controllo della sintomatologia dolorosa articolare (paracetamolo, ibuprofene). La maggior parte dei pazienti potrà essere gestita a domicilio, in particolare per un monitoraggio dei segni del coinvolgimento renale. La necessità di un ricovero sarà quindi riservata a quei casi con segni di coinvolgimento renale importante, con manifestazioni gastrointestinali severe o con manifestazioni atipiche o di lunga durata.

**Il cortisone**

L'utilizzo della terapia steroidea è molto discusso e non ha chiare evi-

denze di efficacia rispetto agli outcome che sono stati valutati nei 3 studi clinici controllati e randomizzati (RCT) pubblicati in letteratura<sup>34-36</sup>. Questi lavori sono stati inclusi nella revisione sistematica pubblicata su *Pediatrics*<sup>37</sup>. In particolare, in merito all'efficacia del farmaco nel *trattamento della malattia renale*, i quesiti clinici sono i seguenti: a) se utilizzata all'esordio della malattia può ridurre la comparsa della malattia renale?; b) se utilizzata alla comparsa dell'interessamento renale, può influenzare favorevolmente la sua durata e la prognosi a distanza?

Il primo quesito è stato affrontato in due RCT<sup>35,36</sup> che evidenziano che l'uso all'esordio della porpora del prednisone vs placebo non previene lo sviluppo dei sintomi renali. Le stesse conclusioni vengono riportate in due lavori non controllati<sup>38,39</sup>. Nel lavoro di Mollica<sup>34</sup> il trattamento con steroide nei bambini che non presentavano all'inizio un coinvolgimento renale risulterebbe efficace nel ridurre l'incidenza di nefropatia entro sei settimane (11,9% nel gruppo trattato con placebo vs nessuno nel gruppo trattato con steroide).

In merito alla possibilità che l'uso del cortisone possa migliorare la durata e la prognosi a distanza di chi ha manifestato un iniziale interessamento renale, il primo RCT di Huber<sup>35</sup> non evidenzia alcuna efficacia dello steroide, mentre nel lavoro di Ronkainen e collaboratori<sup>36</sup> il prednisone (1 mg/kg/die per 2 settimane, con scalo fino a interruzione nelle successive due settimane), pur non prevenendo la comparsa dell'interessamento renale, risulterebbe efficace nell'abbreviarne la durata: a 6 mesi il coinvolgimento renale (ematuria/ proteinuria) non era più presente nel 61% dei pazienti trattati verso il 34% dei controlli. Sette pazienti (4 nel gruppo prednisone e 3 in quello placebo) hanno sviluppato una nefrite severa con necessità di biopsia.

La citata revisione sistematica<sup>37</sup> sull'uso dello steroide nella nefropatia da HSP conclude, sulla base dei tre lavori di Mollica<sup>34</sup>, Huber<sup>35</sup> e Ronkainen<sup>36</sup>, che la terapia steroidea, rispetto al

placebo, sarebbe in grado di ridurre la persistenza della malattia renale (OR: 0,43; IC 95%: 0,19-0,96). Tuttavia, come sottolineano gli stessi Autori della metanalisi, gli studi considerati risultano essere molto eterogenei per la tipologia della popolazione inclusa nei trial. In particolare, il lavoro di Mollica<sup>34</sup>, come detto, include pazienti che non avevano all'esordio una malattia renale, e nel lavoro di Ronkainen<sup>36</sup> il follow-up è di soli 6 mesi.

Gli Autori della revisione suggeriscono un largo studio prospettico per dare una risposta definitiva a questo rilevante quesito clinico. Lo studio prospettico è stato recentemente realizzato in Inghilterra e Galles con il reclutamento di 353 bambini che hanno ricevuto cortisone o placebo per 2 settimane. I risultati preliminari pubblicati sotto forma di abstract<sup>40</sup> non mostrerebbero alcun beneficio della terapia steroidea nella prevenzione della malattia renale a un anno (OR: 1,32; IC 95%: 0,59-2,94). Attendiamo la pubblicazione del lavoro per esteso, in merito in particolare all'analisi per sottogruppi dei pazienti. Tuttavia gli Autori della nuova recentissima metanalisi<sup>41</sup> che ha incluso il trial citato<sup>40</sup>

(anche se non ancora disponibile come articolo originale) è molto categorica nel definire la terapia steroidea come inefficace: "sulla base dei risultati della metanalisi dei 4 RCT non ci sono significativi benefici di un ciclo breve di prednisone nella prevenzione della malattia renale" (a 12 mesi, 498 bambini; RR: 1,02; IC 95%: 0,4-2,62)"

Anche l'uso del cortisone nel *trattamento dei dolori addominali* risulta essere controverso. La revisione sistematica del 2005, pur sottolineando la mancanza di studi controllati e la cautela per il rischio di effetti avversi (ad esempio mascheramento di una perforazione), ne ha riportato un effetto positivo<sup>42</sup>. Questo dato è stato confermato da un successivo RCT<sup>36</sup> in cui lo steroide è risultato efficace nel ridurre significativamente l'intensità e la durata del dolore addominale, oltre che quello articolare. Negata invece l'efficacia del prednisone, somministrato precocemente, nel ridurre il rischio di complicanze gastrointestinali acute<sup>35</sup>. La metanalisi citata pubblicata su *Pediatrics*<sup>37</sup> riporterebbe una certa efficacia del cortisone nel ridurre l'intensità del dolore addominale e, sebbene con evidenze deboli (non è rag-

### UTILIZZO DEL CORTISONE NELLA HSP: MOLTE OMBRE, POCHE LUCI

#### Malattia renale

- Il cortisone somministrato all'insorgenza della porpora *non previene l'insorgenza dell'interessamento renale* e non è quindi in grado di ridurre l'incidenza di nefrite nei bambini con HSP; anche rispetto alla nefrite grave (necessità di biopsia) non ci sono differenze tra trattati e non trattati (**raccomandazione forte**).
- I risultati di una recente metanalisi che ha considerato i 4 RCT pubblicati in letteratura *sull'uso del cortisone somministrato per un breve periodo nei pazienti con iniziale interessamento renale*, sembrano negare la sua efficacia, rispetto ai bambini non trattati, nel favorire una minore durata dei sintomi (ematuria e proteinuria) anche se il breve follow up non consente di valutare i danni persistenti o insorti a distanza.
- Gli RCT pubblicati presentano evidenti limiti metodologici che impongono ulteriori studi prospettici randomizzati in grado di definire se il cortisone somministrato precocemente alla comparsa dei sintomi renali (più ragionevolmente nei casi con nefrite severa) possa condizionare positivamente la prognosi di quel piccolo sottogruppo destinato ad avere un esito non favorevole.

#### Coinvolgimento intestinale

- Le evidenze sull'efficacia dello steroide nel ridurre l'intensità e la durata dei sintomi sono contrastanti (i due RCT pubblicati giungono a conclusioni diverse).
- Non vi è la sicura dimostrazione dell'efficacia del cortisone nella riduzione delle complicanze intestinali.
- Il prednisone potrebbe avere un ruolo terapeutico sintomatico (come di fatto già accade nella pratica) solo nei pazienti che sviluppano un intenso dolore addominale (ed anche articolare non controllato dai FANS) e non su tutti i pazienti con HSP con lievi dolori addominali e/o articolari (**raccomandazione debole**).

Tabella III

### MESSAGGI CHIAVE

□ La HSP è la più comune vasculite ed è sostanzialmente caratteristica dell'età dello sviluppo. È di regola innocente e autolimitata.

□ Le due complicanze principali sono quella gastrointestinale (con possibile esito in occlusione e perforazione, ma usualmente invece autolimitata e auto-reversibile, per lo più sensibile al trattamento corticosteroidico) e quella renale (anche questa nella maggior parte dei casi autolimitata e reversibile, ma in una piccola quota con esito in cronicità e insufficienza renale).

□ Entrambe le complicanze hanno un'insorgenza precoce: quella intestinale può precedere le manifestazioni cutanee e presentarsi come isolata e di difficile interpretazione prima dell'esordio della porpora; la seconda è più tardiva, ma quasi sempre insorge nelle prime settimane, eccezionalmente più tardi, mai dopo il 6° mese: protrarre oltre questo limite il sospetto e la ricerca di nefropatia è inutile e altamente disturbante per la famiglia.

□ Il trattamento corticosteroidico è l'unico sperimentato e proposto. Appare probabilmente utile, in sostanza obbligatorio nei casi gravi, per la localizzazione intestinale; molto controversa è la sua efficacia nel trattamento precoce della nefropatia, con l'obiettivo di evitare la cronicizzazione nei pochi casi con evoluzione non favorevole: una recente metanalisi dei 4 RCT pubblicati in letteratura ne negherebbe l'efficacia.

□ Le immunoglobuline endovena possono essere utili in casi di particolare gravità (lesione cerebrale, gravi e recidivanti episodi intestinali).

giunta la significatività statistica e sono stati considerati 3 studi di cui due retrospettivi), apparentemente anche nel ridurre il rischio di intervento chirurgico per complicanze e la percentuale di ricadute. Tuttavia, nell'unico RCT pubblicato<sup>35</sup>, non è dimostrata l'efficacia del cortisone nel ridurre le complicanze. In caso di forme gastrointestinali severe associate a enteropatia proteino-disperdente è stata

segnalata in *case report* l'efficacia dell'uso di boli di metilprednisolone, associati a una dieta elementare<sup>43</sup>.

Una sintesi sull'efficacia e il possibile utilizzo dello steroide nei casi di interessamento renale e/o addominale nella HSP è riportata in *Tabella III*.

### Altre opzioni terapeutiche

L'ipotesi di un trattamento immunosoppressivo diverso dal cortisone si pone solo di fronte a quelle rare forme con manifestazioni renali o gastrointestinali severe non responsive al trattamento con gli steroidi.

Alcuni *case report* hanno considerato, riportando risultati controversi, altri approcci terapeutici nella nefrite severa non responsiva agli steroidi: metilprednisolone e urokinasi<sup>44</sup>, plasmaferesi<sup>45</sup>, ciclosporina A<sup>46-48</sup>, azatioprina<sup>49</sup>, ciclofosfamida<sup>50</sup> e micofenolato mofetil<sup>51</sup>. In un recente studio è stato dimostrato che, nonostante il trattamento immunosoppressivo protratto nel tempo (con steroide, ciclofosfamida e azatioprina, come terapia di mantenimento), la maggior parte dei bambini con istologia severa (grado 3b o superiore) ha anomalie renali persistenti nel follow-up a lungo termine<sup>52</sup>.

Singole segnalazioni riguardano l'utilizzo delle immunoglobuline endovena<sup>53,54</sup> e del micofenolato mofetil<sup>55</sup> in casi con coinvolgimento intestinale, e della plasmaferesi in un caso a interessamento cerebrale<sup>56</sup>.

Nella nostra esperienza le immunoglobuline ad alte dosi (2 g/kg) sono state recentemente utilizzate con successo in una paziente adolescente con manifestazioni cutanee severe croniche/recidivanti e in un bambino con dolori addominali fastidiosi e con un quadro di porpora presenti da 8 settimane (*vedi Box 1*). Entrambi i casi non avevano avuto una risposta con l'uso dello steroide.

### VOLENDO RIASSUMERE

La HSP è una malattia conosciuta da tempo, la cui diagnosi è a colpo d'occhio e la cui gestione (di solito domiciliare) nella stragrande maggioranza dei casi non richiede alcun

provvedimento terapeutico. La classica porpora è l'elemento diagnostico irrinunciabile e consente di effettuare una diagnosi tempestiva nella quasi totalità dei casi (in 3 casi su 4 è la manifestazione di esordio). Il problema diagnostico può emergere quando la comparsa della porpora è preceduta da altri sintomi (edema scrotale, artrite, dolore addominale). In questi casi è opportuno mantenere un elevato indice di sospetto, cercando e valorizzando la comparsa della porpora per la diagnosi.

L'eventuale interessamento renale compare molto precocemente ed è inutile sottoporre il bambino e la famiglia a lunghissimi controlli, come avveniva a volte nel recente passato. Nel caso in cui vi sia un interessamento renale, il nostro atteggiamento dipenderà dalla gravità. Se il coinvolgimento sarà minimo (ematuria isolata o ematuria con lieve proteinuria), avremo una ragionevole certezza che la malattia andrà in remissione. Se, al contrario (molto raramente), avremo una malattia renale più "severa" (sindrome nefritica o nefrosica), il bambino andrà seguito nel tempo con una consulenza di secondo livello.

Dal punto di vista della terapia non vi è chiara evidenza che il cortisone, dato all'esordio della porpora, serva a prevenire le manifestazioni renali. Può essere riservato al trattamento dei casi con un severo coinvolgimento intestinale (o di altre sedi come quella cerebrale, ad esempio).

### Indirizzo per corrispondenza:

Lorenzo Calligaris

e-mail: [lorenzo.calligaris@inwind.it](mailto:lorenzo.calligaris@inwind.it)

### Bibliografia

1. Peru H, Soyomezoglu O, Bakkaloglu SA, et al. Henoch-Schönlein purpura in childhood: clinical analysis of 254 cases over a 3-year period. *Clin Rheumatol* 2008;27:1087-92.
2. Tizard EJ. Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child* 1999;80:380-3.
3. Ha T-S, Cha SH. Cerebral vasculitis in Henoch-Schönlein purpura: a case report with sequential magnetic resonance imaging. *Pediatr Nephrol* 1996;10:634-6.
4. Østegaard JR, Storm K. Neurologic manife-

- stations of Schönlein-Henoch purpura. *Acta Paediatr Scand* 2001;80:339-42.
5. Matsubayashi R, Matsubayashi T, Fujita N, Yokota T, Ohro Y, Enoki H. Pulmonary hemorrhage associated with Henoch-Schönlein purpura in a child. *Clin Rheumatol* 2008;27:803-5.
  6. Tae-Sun H, Jin-Seok L. Scrotal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatr* 2007;96:552-5.
  7. Trapani S, Micheli A, Grisolia F et al. Henoch-Schönlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:143-53.
  8. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculites. *Ann Rheum Dis* 2006;65:936-41.
  9. Rabach I, Badina L, Lizzzerini M, Longo G. Edema e rash. *Medico e Bambino* 2008;27:325-6.
  10. Miorin E, Meneghini A, Don B, Romanello C, Tenore A. Edema emorragico acuto del lattante: descrizione di un caso clinico e revisione della letteratura. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2002;5 [http://www.medicoebambino.com/?id=CL0203\\_10.html](http://www.medicoebambino.com/?id=CL0203_10.html).
  11. Salsbury FT. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura. *Lancet* 2007;369:976-8.
  12. Chang WL, Yang YH, Lin YT, Chang BL. Gastrointestinal manifestation in Henoch-Schönlein purpura: a review of 261 patients. *Acta Paediatr* 2004;93:1427-31.
  13. Sano H, Izumida M, Shimizu M, Ogawa Y. Risk factors on renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr* 2002;161:193-201.
  14. Salsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children: report of 100 patients and review of the literature. *Medicine* 1999;78:395-409.
  15. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow-up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005;90:916-20.
  16. Tizard EJ, Halilton-Ayres MJJ. Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child Ed Pract* 2008;91:1-8.
  17. Pennesi M, Biasotto E, Saccari A. Schönlein-Henoch purpura involving the penis. *Arch Dis Child* 2006;91:603.
  18. Bonora G, Malorgio C. Una porpora di Schönlein-Henoch plurisintomatica. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2002;5 [http://www.medicoebambino.com/?id=CL0204\\_10.html](http://www.medicoebambino.com/?id=CL0204_10.html).
  19. Misra AK, Biswas A, Das SK, Gharai PK, Roy T. Henoch-Schönlein Purpura with Intracerebral Haemorrhage. *Japi* 2004;52:833-4.
  20. Chao HC, Kong MS, Lin SJ. Hepatobiliary involvement of Henoch-Schönlein purpura in children. *Acta Paediatr Taiwan* 2000;41:63-8.
  21. Dillon MJ. Henoch-Schönlein purpura: recent advances. *Clin Exp Rheum* 2007;25:S66-8.
  22. Ayoub EM, McBride J, Schmiederer M, Anderson B. Role of *Bartonella henselae* in the etiology of Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:28-31.
  23. Salsbury FT. Alteration in O-linked glycosylation of IgA1 in children with Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 1997;24:2246-9.
  24. Allen AC, Willis FR, Beattie TJ, Feehally J. Abnormal IgA glycosylation in Henoch-Schönlein purpura restricted to patients with clinical nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:930-4.
  25. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr* 2003;143:658-61.
  26. Amoli MM, Calvino MC, Garcia-Prrua C, Llorca J, Ollier WE, Gonzalez-Gay MA. Interleukin 1 beta gene polymorphism association with severe renal manifestation and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 2004;31:295-8.
  27. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, et al. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism is associated with severe renal involvement and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 2002;29:1404-7.
  28. Calvino MC, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Fernandez-Iglesias JL, Rodriguez-Ledo P, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in childhood from northwestern Spain. *Medicine* 2001;80:279-90.
  29. Mir S, Yavascan O, Mutlubas F, Yeniay B. Clinical outcome in children with Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol* 2007;22:64-70.
  30. Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet* 2002;360:666-70.
  31. Pieu P, Noel LH. Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. Morphological features and clinicopathological correlations. *Ann Med Intern* 1999;150:151-9.
  32. Hung SH, Yang YH, Lee CC, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Clinical predictors of self-limited urinalysis abnormality in childhood Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Acta Paediatr* 2006;95:306-11.
  33. Shin JI, Park JM, Shin YH, Hwang DH, Kim JH, Lee JS. Predictive factors for nephritis, relapse and significant proteinuria in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Scand J Rheumatol* 2006;35:56-60.
  34. Mollica F, Li Volti S, Garrozzo R, Russo G. Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr* 1992;151:140-4.
  35. Huber AM, King J, McLaine P, Klassen T, Pothos M. A randomized, placebo controlled trial of prednisone in early Henoch-Schönlein purpura. *BMC Med* 2004;2:7.
  36. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houalala M, et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2006;149:241-7.
  37. Wiss PF, Feinstein JA, Luan X, Burnham JM, Feudtner C. Effects of corticosteroids on Henoch-Schönlein purpura: a systemic review. *Pediatrics* 2007;120:1079-87.
  38. Buchanec J, Galanda V, Belakova S, Miunarik M, Zibolen M. Incidence of renal complications in Henoch-Schönlein purpura syndrome independence of early administrations of steroids. *Int J Nephrol* 1988;20:409-12.
  39. Salsbury FT. Corticosteroid therapy does not prevent nephritis in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 1993;7:69-71.
  40. Dudley J, Smith G, Llewellyn A, Tizard J. Randomised placebo controlled trial to assess the role of early prednisolone on the development of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:47A.
  41. Chartapisak W, Opastiraku SL, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Prevention and treatment of renal disease in Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Arch Dis Child* 2009;94:132-137.
  42. Haroon M. Should children with Henoch-Schönlein purpura and abdominal pain be treated with steroids? *Arch Dis Child* 2005;90:1196-8.
  43. Reif S, Jain A, Santiago J, Rossi T. Protein losing enteropathy as a manifestation of Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:482-5.
  44. Kawasaki Y, Suzuki J, Nozawa R, Suzuki S, Suzuki H. Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy for severe Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatrics* 2003;111:785-9.
  45. Kawasaki Y, Suzuki J, Murai M, et al. Plasmapheresis therapy for rapidly progressive Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol* 2004;19:920-3.
  46. Shin JI, Park JM, Lee JS, Kim JH, Kim PK, Jeong HJ. Successful use of cyclosporine A in severe Schönlein-Henoch nephritis resistant to both methylprednisolone pulse and azathioprine. *Clin Rheumatol* 2006;25:759-60.
  47. Shin JI, Park JM, Shin YH, Kim JH, Lee JS, Jeong HJ. Henoch-Schönlein purpura nephritis with nephrotic-range proteinuria: histological regression possibly associated with cyclosporin A and steroid treatment. *Scand J Rheumatol* 2005;34:392-5.
  48. Ronkainen J, Ala-Houhala M, Antikainen M, et al. Cyclosporine A (CyA) versus MP pulses (MP) in the treatment of severe Henoch-Schönlein Nephritis (HSN). *Pediatr Nephrol* 2006;21:1531.
  49. Shin JI, Park JM, Shin YH, et al. Can azathioprine and steroids alter the progression of severe nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1087-92.
  50. Tarshish P, Bernstein J, Edelman CM. Henoch-Schönlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol* 2004;19:51-6.
  51. Dede F, Onec B, Ayl D, Gonul II, Onec K. Mycophenolate mofetil treatment of crescentic Henoch-Schönlein nephritis with IgA depositions. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42:178-80.
  52. Shenoy M, Bradbury MG, Lewis MA, Webb NJA. Outcome of Henoch-Schönlein purpura nephritis treated with long-term immunosuppression. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1717-22.
  53. Lamireau T, Rebouissoux L, Hehunstre JP. Intravenous immunoglobulin therapy for severe digestive manifestations of Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatr* 2001;90:1081-2.
  54. Fagbemi AA, Torrente F, Hilsen AJ, Thomson MA, Heuschkel RB, Murch SH. Massive gastrointestinal haemorrhage in isolated intestinal Henoch-Schönlein purpura with response to intravenous immunoglobulin infusion. *Eur J Pediatr* 2007;166:915-9.
  55. Martin S, Cramer CH, Heikenen J, Gitoimer JJ. Gastrointestinal symptoms of Henoch-Schönlein purpura treated with mycophenolate mofetil. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:245-7.
  56. Wen YK, Yang Y, Chang CC. Cerebral vasculitis and intracerebral hemorrhage in Henoch-Schönlein purpura treated with plasmapheresis. *Pediatr Nephrol* 2005;20:223-5.