



Profil clinico-biologique et histopathologique des atteintes rénales du purpura rhumatoïde au Centre Hospitalier Universitaire de Tunis

The clinicopathologic characteristics of Henoch Schönlein nephritis in Tunis University Hospital

Mouna Jerbi^{1,2}, Sonia Achouch^{1,2}, Amira Aloui^{1,2}, Hanene Gaied^{1,2}, Mariem Khadhar^{1,2}, Taieb Ben Abdallah^{1,2}

Correspondance

Mouna Jerbi, MD.

Courriel : mounaeleuch@outlook.fr

Summary

Context and objective. Hench Schönlein purpura (HSP) is a leukocytoclastic vasculitis with IgA deposits characterized by the association of cutaneous, articular and digestive involvements. Renal involvement worsens the pronostic of the disease. In Tunisia, kidney damage in HSP has not often been studied. The main objective of this work was to describe the epidemiological, clinical, biological and histological characteristics as well as to analyze the therapeutic modalities of renal involvement during IgA vasculitis in Tunisian population. **Methods.** Patients with HSP with nephritis from 1975 to 2017 were retrospectively studied. **Results.** 34 medical records of patients were compiled. Mean age at nephritis onset was 39 ± 17.6 years. Cutaneous purpura was present in 97 % of cases, gastrointestinal involvement in 68% of cases and joint involvement in 85 % of cases. Renal features were microscopic hematuria in 100% of cases, hypertension in 47% of cases, proteinuria in 85% of cases. Renal failure and nephrotic syndrome were encountered in 44 % and 41 % of cases, respectively. Average of proteinuria was 3.07 ± 2.83 g / 24 hours. Complete remission was achieved in 33% of patients and 43% of patients reached end stage renal disease requiring dialysis. Death was noted in 5 cases (17%). **Conclusion.** Renal involvement in adult HSP is marked by varied clinical features, mainly renal failure and progression to hemodialysis in almost 50% of cases.

Keywords: Henoch-schönlein purpura; IgA vasculitis; adult; nephritis; histology; treatment

Received: May 13th, 2020

Accepted: August 28th, 2020

1 Service de Médecine A, Hôpital Charles Nicolle, Tunis

2 Faculté de Médecine de Tunis, Université Tunis El Manar, Tunis, Tunisie

Résumé

Contexte et objectifs. Le purpura rhumatoïde (PR) est une atteinte systémique touchant les vaisseaux de petit calibre. L'atteinte rénale fait la gravité de la maladie assombrissant le pronostic. En Tunisie, l'atteinte rénale au cours du PR est peu documentée. La présente étude avait pour objectif de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, histologiques et thérapeutiques de l'atteinte rénale au cours du PR propres à la population tunisienne. **Méthodes.** Il s'agissait d'une étude documentaire réalisée dans le plus grand centre hospitalier universitaire de Néphrologie de Tunis de 1975 à 2017. Tous les patients avaient un PR avec une atteinte rénale. **Résultats.** Nous avons colligé 34 patients. L'âge moyen était de $39 \pm 17,6$ ans avec une prédominance masculine. Le purpura cutané était présent dans 97% des cas. L'atteinte gastro-intestinale et articulaire était respectivement dans 68% des cas et dans 85% des cas. L'hématurie microscopique était présente chez tous nos patients, la protéinurie et l'hypertension artérielle ont été retrouvées dans respectivement 85% et 47% des cas. Une insuffisance rénale a été retrouvée dans 44% des cas. Le syndrome néphrotique était présent chez 41% des patients avec une protéinurie moyenne de 3.07 ± 2.83 g daily. La rémission complète a été atteinte par 33% des patients et 43% ont atteint le stade d'hémodialyse. Le décès a été rapporté dans 5 cas (17%). **Conclusion.** L'atteinte rénale au cours du Purpura Rhumatoïde de l'adulte est caractérisée par un tableau clinique bruyant, une insuffisance rénale fréquente et une évolution vers le stade d'hémodialyse dans presque 50% des cas.

Mots-clés : purpura d'Henoch-Schönlein; vasculitis à IgA, nephrite, adulte, histologique, traitement

Reçu le 13 mai 2020

Accepté le 28 août 2020

Introduction

Le purpura rhumatoïde (PR) ou vascularite à IgA est une atteinte systémique touchant les vaisseaux de petit calibre. C'est la vascularite systémique la plus répandue de l'enfant. Sa prévalence n'est pas connue et son incidence est estimée à 1 par million incidence est plus faible chez l'adulte avec un sexe ratio de 1,5 (1). Son pronostic vital est avant tout lié à l'atteinte digestive, lorsque celle-ci se complique de perforation ou d'hémorragie gastro-intestinale non contrôlée mais également à l'atteinte pulmonaire (hémorragie intra-alvéolaire) qui est très rare mais souvent fatale (1).

La mortalité chez l'adulte est estimée à 25 % (2). Son pronostic fonctionnel est lié à l'atteinte rénale. Sa fréquence varie selon les séries de 45 à 85% des cas avec une évolution vers l'insuffisance rénale chronique (IRC) dans environ 30% des cas (1). Elle se manifeste par une hypertension artérielle (HTA), des anomalies du sédiment urinaire, une hématurie macroscopique et une altération de la fonction rénale. L'histologie rénale montre une glomérulonéphrite (GN) proliférative endocapillaire à dépôts d'IgA. Des formes sévères avec une GN proliférative endo et extracapillaire peuvent se voir avec un pronostic réservé. Le traitement du PR est le plus souvent symptomatique. En revanche, au cours des formes viscérales sévères (abdominale ou rénale), des traitements associant, le plus souvent des corticoïdes à des immunosuppresseurs ont été proposés. En Tunisie, l'atteinte rénale au cours du PR reste peu documentée. Il n'existe pas encore de consensus national sur le protocole thérapeutique de cette néphropathie. Ainsi donc, les objectifs de la présente étude étaient de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et histologiques des patients atteints de PR avec atteinte rénale. Les modalités et les ressources thérapeutiques utilisées ont été également analysées.

Méthodes

Nature, période et cadre de l'étude

Il s'agissait d'une étude documentaire descriptive ayant colligé, les dossiers médicaux des patients atteints d'un PR avec atteinte rénale, admis au Centre hospitalier universitaire de Néphrologie de Tunis, entre 1975 et 2017, soit sur une durée 43 ans. La ponction biopsie rénale (PBR) a été réalisée au laboratoire d'anatomopathologie du service, du prélèvement jusqu'à la lecture.

Population et échantillonnage

Etaient éligibles tous les sujets âgés de plus de 14 ans ayant une PR avec une atteinte rénale, hospitalisés et suivis dans le service. Tous les patients avaient bénéficié d'une PBR.

Les critères de non inclusion comprenaient avoir un purpura secondaire à une thrombopénie, une hémopathie ou une autre maladie systémique, une néphropathie secondaire au purpura rhumatoïde diagnostiquée au service mais suivis ailleurs, et une PR sans atteinte rénale.

Paramètres d'intérêts

Les paramètres d'intérêts englobaient les données épidémiologiques (âge, genre, saison de déclaration de la maladie), les facteurs déclenchant, les signes cliniques rénaux (pression artérielle, syndrome œdémateux) et extrarénaux (l'atteinte cutanée, digestive, articulaire et pulmonaire), les signes biologiques (la bandelette réactive urinaire, les taux moyens de créatinine sanguine et de protéinurie de 24h) et le bilan immunologique (dosage des IgA, les fractions C3, C4 et CH50 du complément, dosage des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles : ANCA), l'histologie rénale, les traitements et l'évolution des patients.

Définitions opérationnelles

Les définitions suivantes ont été utilisées dans la présente étude

- Le syndrome néphrotique a été défini par une protéinurie de 24 heures supérieure à 3g, une protidémie inférieure à 60g/L et albuminémie inférieure à 30g/L (3).
- La limite supérieure du taux de créatinine varie dans la littérature, nous avons choisi la valeur de 120 $\mu\text{mol/l}$ comme dans l'étude de Shrestha *et al* (4). Le dosage de la créatinine sanguine ainsi que la protéinurie ont été réalisés dans le même laboratoire et avec la même technique pendant toute la période de l'étude. La technique utilisée pour le dosage de la créatinine sanguine est la méthode colorimétrique (Jaffé corrigé) sur automate Architect CI8200 Abbott. Les valeurs seuils de la créatinine sanguine sont comprises entre 62 et 115 $\mu\text{mol/l}$. Le DFG a été estimé selon la formule de MDRD study et l'insuffisance rénale, comme $\text{DFGe} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.
- Le diagnostic du PR a été retenu différemment au fil des années :

- 1975 à 1989 : devant l'association d'un purpura vasculaire cutané à des manifestations articulaires, digestives et rénales décrite par Schönlein et Henoch (5)
- 1990 à 1992 : par les critères de l'ACR 1990 (6)
- 1993 à 2010 : par les critères de Michel *et al*, 1992 (6)
- 2011 à 2017 : par les critères de l'EULAR/PRINTO/PRES 2010 (7)

Etant donné que la classification de l'EULAR/PRINTO/PRES 2010 (tableau 1) est celle qui détaille le plus l'atteinte rénale, nous avons choisi de l'appliquer chez tous les malades.

Tableau 1. Critères diagnostiques d'EULAR/PRINTO/PRES 2010 pour le purpura rhumatoïde (7)

Criterion	Glossary
Purpura (mandatory criterion)	Purpura (commonly palpable and in crops) or petechiae, with lower limb predominance, *not related to thrombocytopenia
1. Abdominal pain	Diffuse abdominal colicky pain with acute onset assessed by history and physical examination. May include intussusception and gastrointestinal bleeding
2. Histopathology	Typically leucocytoclastic vasculitis with predominant IgA deposit or proliferative glomerulonephritis with predominant IgA deposit
3. Arthritis or arthralgias	Arthistis of acute onset defined as joint swelling or joint pain with limitation on motion Arthralgia of acute onset defined as joint pain without joint swelling or limitation on motion
4. Renal involvement	Proteinuria > 0.3 g/24 h or > 30 mmol/mg of urine albumin/creatinine ratio on a spot morning sample. Haematuria or red blood cell casts: > 5 red blood celles/high power field or red blood cells casts in the urinary sediment or ≥ 2+ on dipstick

Le diagnostic est retenu en présence du purpura + ≥1 des autres critères.

La PBR a été réalisée dans le laboratoire d'anatomo-pathologie du service du prélèvement jusqu'à la lecture. Au moins deux fragments ont été prélevés : l'un pour la lecture au microscope optique et l'autre pour une étude en immunofluorescence (IF). Vue la période étendue sur 43 ans et le caractère rétrospectif de l'étude, nous avons réalisé une relecture de toutes les biopsies et adapté les résultats à la classification proposée par Pillebout *et al* (2).

Dans la présente étude, l'attitude thérapeutique ci-après de cet hôpital avait été également considérée :

- les traitements médicamenteux reçus: antihypertenseurs, corticoïdes (proto-coles et indications), immuno-suppresseurs (molécule, protocoles et indications).
- les traitements non médicamenteux utilisés : les échanges plasmatiques (EP) (nombre de

séances et indications), l'épuration extra-rénale (EER) (début et modalités).

Concernant l'évolution, les malades ont été classés en cinq stades de la MRC (8).

Les différentes modalités évolutives (la rémission rénale complète, la rémission rénale partielle, la MRC stade 5, la rechute de la maladie, la récurrence sur le greffon, la mortalité) ont été précisées en fonction des traitements reçus.

- La rémission rénale complète étant la normalisation de la fonction rénale et la disparition des anomalies du sédiment urinaire (9).
- La rémission incomplète étant définie par une réduction de 50% de la protéinurie de base avec stabilisation (±25%) ou amélioration de la fonction rénale (10).
- La rechute de la maladie étant la réapparition de lésions cutanées ou autres manifestations systémiques après une rémission complète d'au moins un mois (11).

- La récurrence sur le greffon étant l'apparition de lésions anatomo-pathologiques sur le transplant identique à celles observées sur les reins natifs.

Analyse statistique

La saisie des informations a été effectuée après avoir créé un fichier de données à l'aide du logiciel de statistique SPSS 22 (Chicago, Inc). Une analyse préliminaire des résultats a permis la détection et la correction des erreurs de saisie. Les résultats ont été exprimés et présentés sous forme de :

- moyennes plus ou moins écart type et de médianes pour les variables quantitatives ;
- tableaux de croisement avec les deux modes d'expression, les effectifs et les fréquences quand il s'agissait de variables qualitatives ; tableaux récapitulatifs.

Considérations éthiques

Les règles de confidentialité et d'anonymat ont été respectées.

Résultats

Caractéristiques générales de la population d'étude

Durant la période allant de 1975 à 2017, nous avons colligé 41 patients adultes atteints de PR avec atteinte rénale. Trente-quatre dossiers médicaux seulement ont été retenus.

Concernant les caractéristiques épidémiologiques, une déclaration automno-hivernale de la néphropathie était fréquente (59%), l'âge moyen était de $39 \pm 17,6$ ans, lors de la découverte de la néphropathie. La prédominance masculine était nette avec un sex-ratio de 1,8.

Un facteur déclenchant a été identifié dans 47% des cas, il s'agissait d'une infection bactérienne dans 29% des cas (intéressant la sphère otorhino-pharyngée dans 60% des cas) et d'une prise médicamenteuse dans 18% des cas (un traitement diurétique thiazidique dans 2 cas, d'un traitement neuroleptique (Chlorpromazine) dans 2 cas et d'un traitement inhibiteur de l'enzyme de conversion (Enalapril) dans 2 cas.

L'incidence

La répartition de nos malades durant la période d'étude est la suivante : (1975-1994 : 11 cas/34 (32%), 1995-2004 : 12 cas/34 (36%), 2005-2017 : 11/34 cas (32%)).

Profil clinique de la population d'étude

Le purpura cutané était presque constant dans notre série retrouvé dans 94% des cas à côté de l'atteinte digestive et articulaire qui étaient retrouvées respectivement, dans 68% et 85% des cas. Deux de nos patients avaient une hémorragie intra-alvéolaire. Chez le premier patient, elle a été révélée par une hémoptysie de moyenne abondance. La TDM thoracique a révélé un aspect en verre dépoli des poumons et le lavage broncho-alvéolaire a montré un liquide brunâtre avec un profil cytologique d'hémorragie alvéolaire occulte, le score de Gold n'ayant pas été calculé. Le deuxième cas avait présenté une hémoptysie de moyenne abondance explorée par une radiographie du thorax. La TDM thoracique et le lavage broncho-alvéolaire n'ont pas été réalisés. En plus de l'hématurie microscopique qui était présente chez tous les patients, la protéinurie et l'hypertension artérielle constituaient les principales manifestations rénales, retrouvées dans respectivement, 85 et 47% des cas (tableau 2).

Tableau 2. Les signes rénaux et extrarénaux des patients atteints de PR

Signes	Effectifs (%)
1. Rénaux	
Hématurie microscopique	34 (100)
Protéinurie	29 (85)
Œdèmes des membres inférieurs	17 (50)
Hypertension artérielle	16 (47)
Hématurie macroscopique	13 (38)
Anasarque	7 (21)
Oligoanurie	6 (18)
2. Extrarénaux	
Purpura cutané	32 (94)
Signes articulaires	29 (85)
Signes digestifs	23 (85)
Signes pulmonaires (hémorragie intralvéolaires)	2 (5)
Signes neurologiques	11 (32)

Profil biologique de la population d'étude

En ce qui concerne, le bilan rénal de nos patients, une insuffisance rénale initiale a été retrouvée chez 15 patients soit 44% des cas avec une créatinine moyenne de $631,12 \pm 426,87$ $\mu\text{mol/l}$ (figure 1).

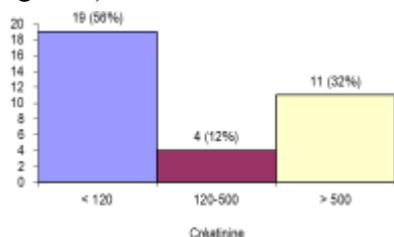


Figure 1. Répartition de nos malades selon leurs taux de créatinine sanguine (Créatinine en $\mu\text{mol/l}$)

Les patients restants au nombre de 19 (56%) avaient une créatinémie $< 120\mu\text{mol/l}$. La protéinurie moyenne était de $3,07 \pm 2,83$ g/24 heures. Un syndrome néphrotique a été retrouvé chez 14 cas (41%).

Concernant le bilan immunologique, 10 patients ont bénéficié d'un dosage des IgA sériques 3 avaient un taux élevé (30%). Les fractions C3 et C4 étaient basses dans respectivement 2 cas et 1 cas, ainsi que le CH50 qui était consommé dans 1 cas. Les ANCA ont été recherchés chez 14 patients et étaient positifs de type p-ANCA dans 1 cas et de type c-ANCA avec spécificité anti-PR3 dans 1 cas.

Profil histologique de la population d'étude

Sur le plan histologique, l'étude en microscopie optique a été pratiquée chez 33 patients. Le fragment destiné à la microscopie optique était minuscule ne comportant pas de glomérules dans un cas. La GN segmentaire et focale (classe II) retrouvée chez 11 patients et la GN proliférative endo et extracapillaire (classe IV) retrouvée également chez 11 patients étaient les principales classes histologiques observées sur les PBR. La GN mésangiopathique (classe I) a été notée chez 4 patients, la GN endocapillaire diffuse (classe III) chez 5 patients et le rein fibreux (classe V) chez 2 patients (figures 2-3).

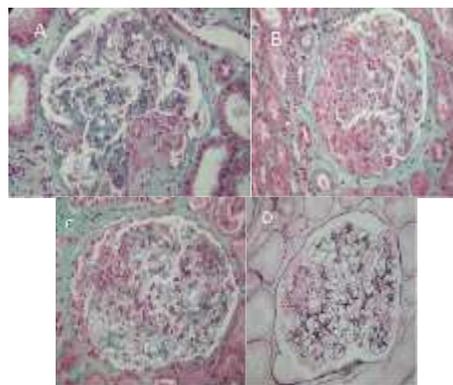


Figure 2. Purpura rhumatoïde, lésions élémentaires glomérulaires des classes II et IV: A: Epaissement mésangial avec lésion proliférative extracapillaire segmentaire d'un glomérule au Trichrome de Masson. B: Prolifération mésangiale, prolifération endo et extracapillaire segmentaire dans un glomérule au Trichrome de Masson (fort grossissement). C: Epaissement mésangial, prolifération mésangiale et prolifération endocapillaire (débris nucléaires) segmentaire dans un glomérule au Trichrome de Masson (fort grossissement). D: Lésion segmentaire proliférative à la Réticuline (fort grossissement)

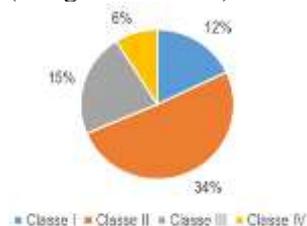


Figure 3. Distribution des patients en fonction de leurs classes histologiques

Parmi les 34 patients, seulement 15 patients (44%) avaient une insuffisance rénale initiale. Ils sont répartis comme suit : 4 cas de la classe II, 2 cas de la classe III, 7 cas de la classe IV et 2 cas de la classe V.

L'étude en IF étant devenue de pratique régulière dans notre service en 1984, 3 patients n'avaient pas eu d'IF. L'absence d'IF dans un autre cas était en rapport avec une technique défectueuse. En totalité, 30 patients (88%) ont eu une étude en IF. Les dépôts d'IgA ont été observés dans 100% des cas (figures 4).

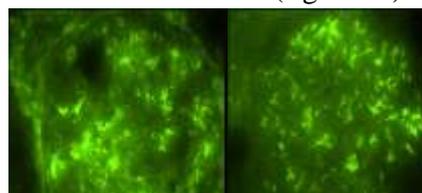


Figure 4. Dépôts mésangiaux d'IgA en immuofluorescence

Les particularités cliniques et biologiques de chaque classe histologique ont été précisées. Pour les deux classes prédominantes nous avons retrouvé :

- Pour la classe II : Onze cas (33%) de GN segmentaire et focale (classe 2) ont été notés.
- Sur le plan clinique, une HTA et une hématurie macroscopique ont été notées chacune dans 5 cas (45%). A la biologie, la protéinurie moyenne était de 2,32g/24h. Une insuffisance rénale a été observée dans 4 cas (36%). La créatininémie était supérieure à 500 µmol/l chez 2 patients (18%) dont les PBR avaient montré une nécrose tubulaire dans les 2 cas, l'un des deux patients avait en plus des lésions de microangiopathie thrombotique. Pour les 2 autres patients, la créatinine était aux alentours de 300 µmol/L.
- Pour la classe IV : Elle a été notée dans 11 cas (33%). Les manifestations rénales retrouvées étaient une HTA dans 7 cas (64%), une hématurie macroscopique dans 6

cas (54%). Sur le plan biologique, la protéinurie moyenne était de 4,23g/24h, elle était supérieure à 3g/24h dans 5 cas (45%). Sept patients (64%) ont présenté une insuffisance rénale avec une créatinine moyenne de 681 µmol/L.

Attitude thérapeutique

Dans la présente étude, 24 patients (70%) ont reçu un traitement glucocorticoïde. Ce traitement a été prescrit à la dose de 0,5 à 1,5 mg/kg/j par voie orale, précédé d'une pulstherapie (bolus intraveineux) de Méthylprednisolone à la dose de 1g/j durant 3 jours dans 5 cas. Ces doses ont été maintenues pendant 1 à 2 mois suivis d'une baisse progressive sur 6 à 8 mois.

Tableau 3. Les Indications thérapeutiques au cours de la néphropathie du purpura rhumatoïde selon Audemard-Verger *et al.* 2015

Classe	PROT < 1g/24h	PROT [1- 3g/24h]	PROT > 3g/24h
Classe I	IEC/ARAI	IEC/ARAI	Corticoïdes
Classe II	IEC/ARAI	+/- Protocole de "Locatelli"	Corticoïdes
Classe III	IEC/ARAI	Protocole de "Locatelli"	Corticoïdes
Classe IV	Corticoïdes	Corticoïdes +/- CYC	Corticoïdes + CYC
Classe V	Conservateur	Conservateur	Conservateur

ARAI/IEC : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, CYC : cyclophosphamide, PROT : protéinurie

Les indications étaient les suivantes : une classe IV chez 10 patients, une classe II chez 9 patients, une classe IIIb dans 3 cas, une classe I dans un 1 cas et une protéinurie de 1,5g/24h chez une patiente dont la ponction biopsie rénale n'a pas permis de classer les lésions histologiques dans 1 cas. Le renforcement de la corticothérapie par le Cyclophosphamide a été indiqué chez 3 patients. Il a été prescrit d'emblée chez les deux premiers patients et lors d'une rechute chez le dernier patient. Deux autres patients ont été traités par des échanges plasmatiques. Les indications étaient une insuffisance rénale avancée associée à un syndrome néphrotique en rapport avec une GN classe IV dans 1 cas et la récurrence sur le greffon sous forme d'une GN classe II dans le second cas. Deux patients ont bénéficié d'une greffe rénale.

Evolution

Quatre patients étaient perdus de vue, le suivi évolutif a donc concerné 30 patients. La durée moyenne de suivi était de $16,6 \pm 11$ années. La rémission complète a été atteinte par 33% des patients et 43% ont atteint le stade 5 de la MRC requérant d'hémodialyse. L'évolution est résumée dans (figure 5).

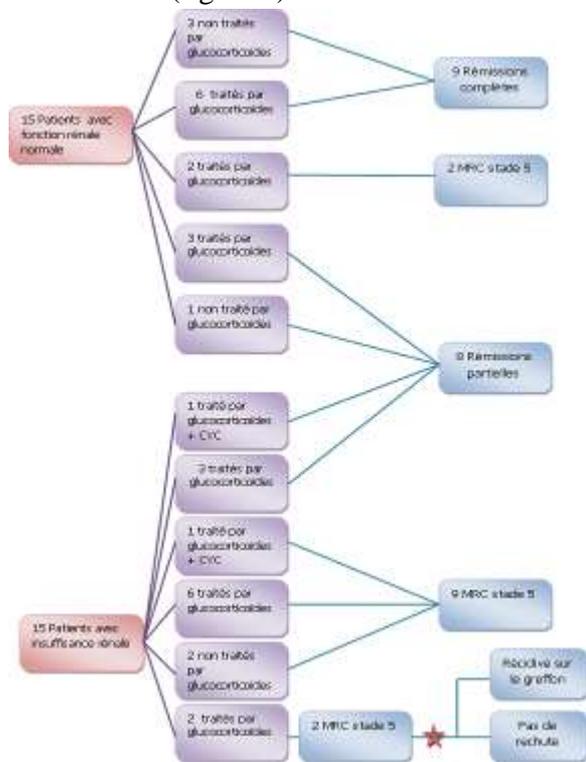


Figure 5. Evolution des malades en fonction du traitement reçu

Cinq cas de décès (17%) ont été déplorés, deux patients de suite d'un état de choc hémorragique ; de sepsis, et d'un AVC hémorragique. La cause de décès était inconnue chez deux autres patients.

Discussion

Le PR est la première vascularite de l'enfant avec une incidence annuelle entre 10 et 24 pour 100 000 enfants (12-14). Chez l'adulte, le PR est beaucoup plus rare et son incidence serait plutôt de 0,1 à 1,8 pour 100 000 adultes (15-17). Dans la présente étude, nous avons assisté à une augmentation de l'incidence de la néphropathie du PR au cours de ces dernières années. Ceci est en partie expliqué par l'élargissement des indications des PBR et la systématisation de l'étude en IF. L'effectif de la présente étude se

rapproche des différentes séries publiées (4, 18-19). Le PR peut se déclarer à tout âge (de 5 mois à 89 ans) mais atteint principalement l'enfant entre 3 et 15 ans (1). Chez l'adulte, la moyenne d'âge est de 40 ans (2,18, 20-21). Dans cette étude, l'âge moyen des patients concorde avec les données de la littérature, il était de $38,9 \pm 17,9$ ans. La néphropathie du PR semble être plus fréquente chez l'homme (4,22). Dans notre série, 65% des patients étaient des hommes. Il existe une recrudescence de la néphropathie du PR au cours de la saison automne-hivernale (1, 19, 23). Dans notre série, il existe une prédominance saisonnière hivernale puisque la néphropathie a été découverte en hiver dans 44% des cas.

Selon la littérature, un facteur déclenchant précédant la survenue de la maladie est retrouvé dans 30% des cas (19,21). Il peut s'agir d'un facteur infectieux ou d'un facteur iatrogène. Dans notre série, nous avons objectivé un facteur déclenchant dans 47% des cas. Pillebout *et al.* (2) ont rapporté l'infection dans 32,4% des cas. Il s'agissait le plus souvent d'une infection des voies aériennes supérieures. Dans notre série, une infection précédant le diagnostic du PR a été notée dans 29% des cas principalement, une infection de la sphère ORL. La présence fréquente d'une infection de la sphère ORL pourrait expliquer la recrudescence automne-hivernale de la néphropathie. Certains médicaments peuvent précipiter la survenue du PR. Les principaux médicaments incriminés sont les Pénicillines, l'Erythromycine, les Quinines, la Chlorpromazine, les Fluoroquinolones, la Ranitidine, l'Enalapril, les Diurétiques thiazidiques, certains analgésiques et certains anti-inflammatoires non stéroïdiens et la Vancomycine (1, 21-25). Dans notre série, la notion de prise médicamenteuse a été rapportée par 6 patients (18%). Toutefois, la relation de cause à effet n'a pas pu être établie. Certains toxiques notamment la cocaïne peuvent favoriser la survenue de la maladie (1). Dans la présente étude, nous n'avons pas noté de consommation de toxiques.

L'atteinte cutanée est quasiment constante et inaugure le tableau clinique dans plus des 2/3

des cas (1, 26-27). Il s'agit le plus souvent d'un purpura vasculaire. Dans notre série, Le purpura était inaugural chez 32 patients (94%). La douleur abdominale constitue la deuxième manifestation clinique du PR après le purpura cutané (27). C'est également la manifestation digestive la plus fréquente au cours du PR (28). Une hémorragie digestive complique 20 à 59% des PR (28-30). Dans la présente étude, l'atteinte digestive a été retrouvée chez 23 patients (68%). L'atteinte articulaire au cours du PR est présente dans 21 à 84% des cas (2, 4, 18,21). Elle est généralement transitoire et les déformations articulaires permanentes sont rarement observées (27). L'atteinte articulaire dans notre série était présente dans 85% des cas. Les manifestations neurologiques au cours du PR sont rares. Leur fréquence est estimée à moins de 2% (31). Elles sont secondaires à une vascularite cérébrale ou à une hémorragie intracérébrale (31-32). Dans la présente étude, 11 patients avaient des manifestations neurologiques.

L'atteinte pulmonaire au cours du PR est rare et peu reconnue (33). L'hémorragie intra-alvéolaire reste une complication inhabituelle du PR (27,34). Dans la présente étude, 2 cas d'hémorragie intra-alvéolaire ont été observés. Un cas était confirmé par l'imagerie. Le deuxième avait des manifestations cliniques évocatrices à type d'hémoptysie mais n'a pas eu de confirmation scannographique ou endoscopique.

Concernant l'atteinte rénale, la protéinurie était présente chez tous les patients. Sa valeur moyenne était de $3,07 \pm 2,83$ g/24H. Par comparaison, Kim *et al.* (9) ont retrouvé dans une série de 61 adultes atteints de PR avec atteinte rénale une protéinurie de 24h moyenne de $1,69 \pm 0,27$ g/24h et une protéinurie supérieure à 3g/24h dans 15% des cas. L'hématurie était présente dans 100% des cas. Il s'agit d'un résultat attendu puisque la néphropathie est proliférative dans la majorité des cas.

Une insuffisance rénale initiale a été retrouvée chez 15 patients (44%). Dix-neuf patients avaient une créatinémie < 120 μ mol/l malgré la présence de signes histologiques à la PBR. Dans

une série française multicentrique et rétrospective de Pillebout *et al* ayant recensé 250 patients adultes atteints de PR avec atteinte rénale, une insuffisance rénale initiale était présente chez 81 patients (32%). La fréquence plus importante d'insuffisance rénale initiale dans cette série est expliquée entre autres par notre biais de recrutement. En effet, notre service est un centre référent en néphrologie ou les cas les plus graves y sont transférés.

Un taux d'IgA élevé s'observe dans 15 à 46% des cas (9,11,21,35). Des fréquences plus élevées ont été observées dans une série de Pillebout *et al.* avec une prévalence de 60% (2). Les résultats de notre série sont concordants avec la littérature puisque sur les 10 patients chez qui le dosage a été pratiqué, 3 patients avaient un taux élevé (30%). Le dosage du complément sérique est généralement normal au cours du PR (7,36). Toutefois, un C3 et un C4 consommés ont été retrouvés respectivement, dans 1,75% et 25% des cas dans une série de Hung *et al.* qui a inclus 22 adultes atteints de PR (37). Dans notre série, les fractions C3 et C4 étaient basses dans respectivement 2 cas et 1 cas, ainsi que le CH50 qui était consommé dans 1 cas.

Au cours du PR, les ANCA n'ont pas de spécificité PR3 et rarement une spécificité MPO, ce qui est en faveur d'une réaction non pas de type antigène-anticorps mais de type lectine (38). Toutefois, des cas de PR associés à des c-ANCA et p-ANCA ont été rapportés mais leur rôle dans la pathogénie de la maladie est toujours mal élucidé (39-43). Dans une série de Pillebout *et al.*, les ANCA étaient positifs dans 3,8% des cas (2). Dans la même perspective, Ozaltin *et al.* (44) ont mené en 2004 une étude prospective incluant 35 patients atteints de PR et a détecté des ANCA type IgA dans 82% des cas au cours de la phase aiguë de la maladie. Dans la présente étude, ils ont été recherchés chez 14 patients et étaient positifs de type p-ANCA dans 1 cas et de type c-ANCA avec spécificité anti-PR3 dans 1 cas.

La lésion la plus fréquemment rencontrée est la GN proliférative endocapillaire diffuse (classe III). Elle a été retrouvée dans 73,8% des cas dans

une étude de Coppo *et al.* (45). La GN segmentaire et focale (classe II) vient en seconde position rapportée dans 22% des biopsies par Rauta *et al.* (18) et dans 36,4% des cas par Pillebout *et al.* (2). La prolifération endo et extracapillaire (classe IV) est généralement rarement observée. Dans notre série, la GN segmentaire et focale (classe II) et la GN proliférative endo et extracapillaire (classe IV) étaient les classes histologiques prédominantes observées dans 33% des cas chacune. La fréquence élevée de la classe IV qui est la classe la plus grave et pourvoyeuse d'insuffisance rénale est expliquée par le fait que l'étude soit réalisée dans un centre de néphrologie de référence où on adresse généralement les néphropathies avec les présentations les plus graves.

L'étude en immunofluorescence a été réalisée dans 30 cas (88%). Les dépôts d'IgA ont été observés dans 100% des cas. Les 4 patients n'ayant pas eu une immunofluorescence ont été diagnostiqués avant 1989. Avant cette date, nous ne disposions pas d'IF dans notre laboratoire.

Chez les patients ayant une classe II, le tableau n'était pas sévère : l'hématurie macroscopique était retrouvée dans 45% des cas et la protéinurie moyenne était de 2,32 g/24h. Pourtant et malgré l'absence de sévérité histologique, l'insuffisance rénale était présente dans 4 cas (36%). Elle était supérieure à 500 μ mol/l chez deux patients. Cette insuffisance rénale était expliquée par des lésions de nécrose tubulaire chez un patient et par des lésions de nécrose tubulaire associées à des lésions de microangiopathie thrombotique chez un autre patient.

Par comparaison, Pillebout *et al.* (1) ont rapporté une hématurie macroscopique chez 6,9% des patients avec une classe II. Les données biologiques se rapprochent de nos résultats puisque la protéinurie moyenne était de 2,15 g/24h et l'insuffisance rénale avancée était présente dans 21,7% des cas.

Chez nos 11 malades avec une classe IV, le tableau clinique était sévère avec une hématurie macroscopique dans 54% des cas, une insuffisance rénale dans 64% et une créatinine moyenne de 681 μ mol/l. La protéinurie moyenne

était de 4,73g/24h. Le tableau sévère est expliqué par la particularité de cette classe qui est la prolifération extracapillaire pourvoyeuse d'insuffisance rénale.

Par ailleurs, nous avons noté une fonction rénale normale chez 4 malades ayant une classe IV malgré la sévérité des lésions histologiques. Cette absence de parallélisme anatomo-biologique pourrait être expliquée par la prise en charge précoce de ces malades. D'où l'intérêt d'un dépistage précoce de la néphropathie au cours du PR.

Pour retenir le diagnostic final de la maladie plusieurs auteurs ont proposé des critères clinico-histologiques.

Les critères diagnostiques proposés par Michel *et al.* (46) sont couramment utilisés chez l'adulte, ils permettent de différencier le PR des vascularites d'hypersensibilité. Cependant, ces critères ne tiennent pas compte de l'atteinte rénale ni de la présence d'IgA à l'IF au niveau cutané et/ou rénal (7).

Les critères les plus récents sont ceux de l'EULAR/PRINTO/PRES 2010 (8) qui sont proposés pour le diagnostic du PR l'enfant (tableau 1). Ces critères sont les plus adaptés pour le diagnostic de la néphropathie du PR.

Dans la présente étude, nous avons retenu le diagnostic de PR selon ces critères chez les 32 malades ayant un purpura cutané soit dans 94% des cas. Pour les deux patients qui n'ont pas présenté de purpura cutané, le diagnostic de PR a été retenu sur les critères de Michel *et al.* (46).

Concernant le traitement, l'efficacité des différentes thérapeutiques utilisées n'a jusqu'à ce jour pas été prouvée chez l'adulte ; la plupart des études ont été menées chez l'enfant puis extrapolées chez l'adulte.

Il est prouvé que les corticoïdes sont efficaces sur les arthralgies et les douleurs abdominales, cependant, leur intérêt dans la prévention et le traitement de l'atteinte rénale ainsi que la prévention de l'évolution vers la MRC stade 5 est jusqu'à ce jour un sujet de grande controverse. En effet, les études s'intéressant à ce sujet chez l'adulte sont contradictoires et difficiles à interpréter car la plupart sont faites en l'absence de groupe contrôle et/ou sont

rétrospectives. Par contre, chez l'enfant trois études prospectives, randomisées et contrôlées par placebo ont été conduites afin d'évaluer l'efficacité des corticoïdes dans la prévention et le traitement de la néphropathie du PR (47-50).

Dans la présente étude, 24 patients (70%) ont reçu un traitement glucocorticoïde. Les indications étaient : une classe IV chez 10 patients, une classe II chez 9 patients, une classe IIIb dans 3 cas, une classe I dans un 1 cas et une protéinurie de 1,5 g/24h chez une patiente dont la PBR n'a pas permis de classer les lésions histologiques.

Le renforcement des corticoïdes par le Cyclophosphamide a été évoqué en 2002 dans le protocole CESAR de Pillebout *et al.* (50) qui ont comparé l'effet des corticoïdes seuls par rapport à l'association corticoïdes-Cyclophosphamide. A 12 mois, aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes en ce qui concerne l'évolution de la protéinurie et de la fonction rénale, les effets secondaires et le décès (50).

Dans la présente étude, le renforcement de la corticothérapie par le CYC a été prescrit chez 3 patients ayant une classe histologique IV sur leurs PBR. Il a été prescrit d'emblée chez les deux premiers patients et lors d'une rechute chez le dernier patient. Peu de patients ont été traités par du CYC malgré la présence de l'indication. Ceci était dû à la non disponibilité de la molécule. En effet le CYC était disponible en Tunisie vers la fin des années 90.

Peu d'études ont évalué l'efficacité du Mycophénolate mofetil (MMF) au cours de la néphropathie du PR. Ren *et al.* (51) ont montré qu'à côté de son intérêt dans l'épargne cortisonique, le MMF peut être utile pour induire la rémission rénale.

Le Rituximab (RTX) est un anticorps monoclonal anti-CD20 qui aurait la capacité de réduire les complexes immuns contenant des IgA durant la vascularite à IgA réduisant ainsi l'activité de la maladie (23). Huit cas de PR avec atteinte rénale efficacement traités par le RTX ont été rapportés dans la littérature (52-54) et les données actuelles attestent que le RTX est non seulement un traitement qui a prouvé son efficacité dans les formes sévères et réfractaires

de la néphropathie du PR mais aussi un traitement de première intention entraînant une rémission rénale complète soutenue (52).

Dans la présente étude, c'est à la fois la classe histologique et la protéinurie qui ont guidé le choix thérapeutique, mais aussi la disponibilité des molécules qui était parfois retardée dans notre pays par rapport aux recommandations des sociétés savantes et surtout les habitudes de notre service. Plusieurs protocoles sont proposés par les auteurs pour le traitement du PR avec atteinte rénale et ceci en se basant sur aussi bien la clinique que l'histologie. Dans cette même optique, Audemard-Verger *et al.* (23) ont établi un autre protocole thérapeutique en prenant en considération la protéinurie et la classe histologique selon la classification de Pillebout *et al.* (2). Les indications thérapeutiques sont résumées dans le tableau 3.

Le pronostic à long terme de la maladie dépend essentiellement de l'évolution de l'atteinte rénale. Comme au cours de la maladie de Berger, les dépôts d'IgA persistent même lorsque le rein est fibreux, le patient n'est donc pas à l'abri de nouvelles poussées rénales (1). Ceci souligne l'intérêt d'un suivi prolongé de cette maladie chronique.

Selon la littérature, la rémission complète s'observe dans 6 à 72% des cas. Dans notre série, la rémission complète a été obtenue dans 10 cas (33%). A la fin du suivi, une protéinurie persistante s'observe dans moins de 50% des cas. Une hématurie isolée est notée dans 40 à 55% des cas (18,56) et l'IRC s'observe dans 8 à 54% des cas ce qui définit les cas de rémission partielle.

Les résultats de cette étude rejoignent ceux de la littérature puisque la persistance d'une protéinurie a été observée dans 6 des cas (20%) et d'une insuffisance rénale dans 3 cas (10%).

Le risque d'évoluer vers le stade 5 de la MRC varie de 5 à 27%.

Les différentes modalités évolutives sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4. Evolution rénale à long terme des patients atteints de purpura rhumatoïde

Auteurs	Nb de cas	suivi (mois)	% de PROT persistante	Nb de RC (%)	% d' IRC	% de MRC 5
Coppo <i>et al.</i> (11)	95	59	33	33	16	16
Garcia-Porrúa <i>et al.</i> (16)	18	60	ND	61	17	7
Rauta <i>et al.</i> (9)	38	73	ND	21	11	11
Pillebout <i>et al.</i> (8)	250	62	47	20	54	11
Shrestha <i>et al.</i> (12)	37	84	16	43	8	27
Kim <i>et al.</i> (28)	61	49	ND	33	ND	5
Notre série	34	96	20	33	10	43

IRC : insuffisance rénale chronique, MRC 5 : maladie rénale chronique stade 5, ND : non déterminé, NB : nombre, PROT : protéinurie, RC : rémission complète

Les rechutes au cours du PR ne sont pas rares, elles s'observent dans 2,7 à 51,7 % des cas (57). La rechute du purpura cutané est la plus fréquente, observée dans 89 à 100% des cas. Une poussée digestive s'observe dans 27 à 86% des cas et une poussée articulaire dans 16 à 37% des cas (58-59).

Dans la présente série, les rechutes extra rénales étaient rapportées chez 4 patients sous formes cutanée et articulaire. La triade clinique a été observée dans 3 cas.

La poussée rénale s'observe dans 25 à 87% des cas (57-59). Elle est exceptionnellement isolée et s'associe le plus souvent à des signes cutanés et digestifs (57). Dans notre série, une poussée rénale était observée dans 4 cas (12%). La récurrence sur le transplant rénal est possible d'autant plus que la transplantation est intrafamiliale (26). Généralement la récurrence est restreinte au rein et les patients ne présentent pas de signes extra rénaux. Dans notre série, la récurrence sur le transplant a été observée chez un patient parmi les deux transplantés. Ce dernier a été transplanté 7 mois après la déclaration du PR. La récurrence n'était pas restreinte au rein puisqu'il a présenté un purpura associé à des arthralgies.

Le pronostic vital est avant tout lié à l'atteinte digestive, lorsque celle-ci se complique de perforation ou d'hémorragie gastro-intestinale non contrôlée (1).

Dans une étude de Pillebout *et al.* (2), la mortalité était estimée à 25,6%. La principale cause de décès de ces patients était l'existence de néoplasies chez 18 patients (28,1%), suivie des infections dans 17,2% des cas suivie par le décès par les atteintes systémiques du PR était survenu dans 12,5% des cas.

Dans notre série, le décès est survenu dans 4 cas (12%). Les causes de décès étaient en rapport avec un sepsis à point de départ ORL dans 1 cas, un état de choc hémorragique dans 1 cas, un accident vasculaire cérébral dans 1 cas et elle est restée inconnue dans le dernier cas.

Forces et faiblesses de l'étude

- Malgré la faible incidence du PR chez l'adulte et le caractère monocentrique de l'étude en plus des critères d'inclusion, le nombre de cas colligés (34 cas) rejoint les différentes séries monocentriques retrouvées dans la littérature.
- La présente étude s'est étalée sur 43 ans ce qui a permis aux auteurs d'assister à l'évolution à la fois diagnostique et thérapeutique de cette pathologie.
- Les indications de la PBR, l'interprétation des biopsies et des différents résultats étaient homogènes.

Cependant, l'étude avait plusieurs points faibles. En effet, le travail a été réalisé dans un centre référent en néphrologie où les cas les plus graves sont recensés ce qui constitue un biais de recrutement. Le suivi évolutif des patients se basant sur les signes extra-rénaux, la créatinine et la protéinurie de 24h n'a pas été recherché systématiquement. Ces données n'ont pas toujours été disponibles ou mentionnées sur les dossiers lors des consultations à titre externe. Le faible effectif relatif de notre étude a également imposé des limites méthodologiques d'ordre statistique.

Conclusion

L'atteinte rénale au cours du Purpura Rhumatoïde de l'adulte se présente avec un tableau clinique bruyant, une insuffisance rénale fréquente et une évolution vers le stade d'hémodialyse dans presque 50% des cas.

A cause de cette éventuelle évolution, l'atteinte rénale du PR conditionne le pronostic à long terme. Sa recherche doit être systématique afin de prévenir ou de ralentir l'évolution vers la maladie rénale chronique (MRC) stade 5. Le bilan de control du malade comportant la recherche d'une hématurie, protéinurie et d'une insuffisance rénale doit être réalisé de façon régulière et rapprochée afin de détecter la néphropathie le plus précocement possible. La prise régulière de la PA doit également faire partie de l'examen de routine puisqu'une élévation des chiffres tensionnels pourrait orienter vers une atteinte rénale sous-jacente.

Le traitement du PR est le plus souvent symptomatique. En revanche, au cours des formes viscérales sévères (abdominale ou rénale), des traitements associant, le plus souvent des corticoïdes à des immunosuppresseurs ont été proposés. Leur efficacité n'est pas établie.

Toutefois, devant l'émergence de nouvelles molécules notamment le Rituximab, nous attendons les résultats d'études randomisées, prospectives et à grande échelle confirmant la supériorité de ses agents thérapeutiques dans le traitement de la néphropathie du PR dont le pronostic rénal reste à ce jour réservé.

Conflit d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Contribution des auteurs

M. Jerbi : rédaction du texte intégral ;

M. Jerbi, S. Achouch, A. Aloui : collecte des données ;

R. Goucha, R. Aoudia : pathologiste rénale, lecture des lames ;

M. Khadhar, H. Gaied : appréciations et contributions. La correction du texte ;

T. Ben Abdallah, R. Goucha : les corrections finales.

Tous les auteurs ont contribué à la conduite de ce travail. Tous les auteurs déclarent également avoir lu et approuvé la version finale du manuscrit.

Références

1. Pillebout É, Verine J. Purpura rhumatoïde de l'adulte. *Rev Med Interne* 2014; **35** (6):372-381.
2. 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; **13** (5): 1271-1278.
3. Bruno B. Nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*. 2013; **455** (13): 51-56.
4. Shrestha S, Sumingan N, Tan J, Alhous H, Mcwilliam L. Henoch schönlein purpura with nephritis in adults: adverse prognostic indicators in a uk population. *QJM* 2006; **99** (4): 253-265.
5. White RH. Henoch schönlein nephritis: a disease with significant late sequelae. *Nephron* 1994; **68**(1): 1-9.
6. Davin JC. Henoch schönlein purpura nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; **6** (3): 679-689.
7. Yang YH, Yu HH, Chiang BL. The diagnosis and classification of henoch schönlein purpura: an updated review. *Autoimmun Rev* 2014; **13** (4-5): 355-358.
8. Haute Autorité de Santé. Maladie rénale chronique de l'adulte. Guide du parcours de soins. Paris : HAS ; 2012.
9. Kim CH, Lim BJ, Bae YS, Kwon YE, Kim YL, Nam KH, *et al*. Using the oxford classification of iga nephropathy to predict long term outcomes of henoch schönlein purpura nephritis in adults. *Mod Pathol*. 2014; **27** (7): 972-982.
10. Radhakrishnan J, Cattran DC. The kdigo practice guideline on glomerulonephritis: reading between the guidelines application to the individual patient. *Kidney Int*. 2012; **82** (8): 840-856.
11. Byun JW, Song HJ, Kim L, Shin JH, Choi GS. Predictive factors of relapse in adult with henoch schönlein purpura. *Am J Dermatopathol*. 2012; **34** (2): 139-144.
12. Delos Santos NM, Wyatt RJ. Néphropathies à dépôts d'IgA en pédiatrie : aspects cliniques et approches thérapeutiques. *EMC-Néphrologie* 2005 ; **2** (1) : 12-30.
13. Calviño MC, Llorca J, García PC, Fernández JL, Rodríguez LP, González MA. Henoch schönlein purpura in children from northwestern spain: a 20 years epidemiologic and clinical study. *Medicine* 2001; **80** (5): 279-290.
14. Gardner JMM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of henoch schönlein purpura, kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002; **360** (9341): 1197-1202.
15. Watts RA, Lane S, Scott DGI. What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; **19** (2):191-207.
16. Rieu P, Noël LH. Henoch schönlein nephritis in children and adults: morphological features and

- clinicopathological correlations. *Ann Med Interne* 1999; **150** (2): 151-159.
17. Yang YH, Hung CF, Hsu CR, Wang LC, Chuang YH, Lin YT, *et al.* A nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood henoch schönlein purpura in Taiwan. *Rheumatology* 2005; **44** (5): 618-622.
 18. Rauta V, Törnroth T, Grönhagen RC. Henoch schönlein nephritis in adults: clinical features and outcomes in finish patients. *Clin Nephrol* 2002; **58** (1): 1-8.
 19. García PC, González LC, Llorca J, González GMA. Predictive factors for renal sequelae in adults with henoch schönlein purpura. *J Rheumatol.* 2001; **28** (5): 1019-1024.
 20. Uppal SS, Hussain MAS, Alraqum HA, Nampoory MRN, Alsaied K, Alassousi A, *et al.* Henoch schönlein's purpura in adults versus children adolescents: a comparative study. *Clin Exp Rheumatol* 2006; **24**: 26-30.
 21. García PC, Calviño MC, Llorca J, Couselo JM, González MA. Henoch schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum* 2002; **32** (3): 149-156.
 22. Mohey H, Laurent B, Mariat C, Berthoux F. Validation of the absolute renal risk of dialysis death in adults with iga nephropathy secondary to henoch schönlein purpura: a monocentric cohort study. *BMC Nephrol* 2013; **14**: 169.
 23. Audemard VA, Pillebout E, Guillevin L, Thervet E, Terrier B. Iga vasculitis henoch schönlein purpura in adults: diagnostic and therapeutic aspects. *Autoimmun Rev.* 2015; **14** (7): 579-585.
 24. Kellerman PS. Henoch schönlein purpura in adults. *Am J Kidney Dis.* 2006; **48** (6): 1009-1016.
 25. Min Z, Garcia RR, Murillo M, Uchin JM, Bhanot N. Vancomycin associated henoch schönlein purpura. *J Infect Chemother.* 2017; **23** (3): 180-184.
 26. Pillebout É, Nochy D, Thervet É. Purpura rhumatoïde. *Nephro Ther.* 2009; **5** (7): 663-675.
 27. Justin C. Masson, Charles D. Pusey. The kidney in systemic autoimmune diseases. Elsevier Science, Amsterdam, 2007.
 28. Trouillier S, André M, Delèvaux I, Mahamedi H, Affo C, Kintossou R, *et al.* Abdominal manifestations of henoch schönlein purpura in adults: a retrospective study of 23 cases. *Rev Med Interne* 2009; **30** (8):661-670.
 29. García PC, González MA. Comparative clinical and epidemiological study of hypersensitivity vasculitis versus henoch schönlein purpura in adults. *Semin Arthritis Rheum* 1999; **28** (6): 404-412.
 30. Blanco R, Martínez VM, Rodríguez VV, García FM, González MA. Henoch schönlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997; **40** (5): 859-864.
 31. Bakkaloğlu SA, Ekim M, Tümer N, Deda G, Erden İ, Erdem T. Cerebral vasculitis in henoch schönlein purpura. *Nephrol Dial Transplant* 2000; **15** (2) : 246-248.
 32. Imai T, Okada H, Nanba M, Kawada K, Kusaka T, Itoh S. Henoch schönlein purpura with intracerebral hemorrhage. *Brain Dev.* 2002; **24** (2): 115-117.
 33. Agraharkar M, Gokhale S, Le L, Rajaraman S, Campbell GA. Cardiopulmonary manifestations of henoch schönlein purpura. *Am J Kidney Dis.* 2000; **35** (2): 319-322.
 34. Rajagopala S, Shobha V, Devaraj U, Dsouza G, Garg I. Pulmonary hemorrhage in henoch schönlein purpura: case report and systematic review of the english literature. *Semin Arthritis Rheum* 2013; **42** (4): 391-400.
 35. Hung SP, Yang YH, Lin YT, Wang LC, Lee JH, Chiang BL. Clinical manifestations and outcomes of henoch schönlein purpura: comparison between adults and children. *Pediatr Neonatol* 2009; **50** (4): 162-168.
 36. Sarzi-Puttini P. The skin in systemic autoimmune diseases. Elsevier, Amsterdam, 2006.
 37. Hung SP, Yang YH, Lin YT, Wang LC, Lee JH, Chiang BL. Clinical manifestations and outcomes of henoch schönlein purpura: comparison between adults and children. *Pediatr Neonatol.* 2009; **50** (4):162-168.
 38. Counahan R, Winterborn MH, White RH, Heaton JM, Meadow SR, Bluett NH, *et al.* Prognosis of henoch schönlein nephritis in children. *Br Med J.* 1977; **2** (6078):11-14.
 39. Depaoli MC, Moretti D, Scolari PCM, Buncuga MG. Henoch schönlein purpura in a cocaine consumer man with HIV infection and ancap positivity. *Medicina* 2016; **76** (4): 245-248.
 40. Torraca PFS, Castro BC, Hans G. Henoch schönlein purpura with canca antibody in an adult. *An Bras Dermatol.* 2016; **91**(5):667-669.
 41. Kim JE, Shin JI. Positive canca in henoch schönlein purpura: what is the mechanism? *Rheumatol Int.* 2014; **34** (7): 1017.
 42. Boulis E, Majithia V, McMurray R. Adult onset henoch schönlein purpura with positive canca antiproteinase 3: case report and review of literature. *Rheumatol Int.* 2013; **33** (2): 493-496.
 43. Yu JH, Lee KB, Lee JE, Kim H, Kim K, Jang KS, *et al.* A case of elderly onset crescentic henoch schönlein purpura nephritis with hypocomplementemia and positive mpo-anca. *J Korean Med Sci.* 2012; **27** (8): 957-960.
 44. Ozaltın F, Bakkaloglu A, Ozen S, Topaloglu R, Kavak U, Kalyoncu M, *et al.* The significance of iga class of antineutrophil cytoplasmic antibodies anca in childhood henoch schönlein purpura. *Clin Rheumatol.* 2004; **23**(5): 426-429.

45. Coppo R, Amore A, Gianoglio B. Clinical features of henoch schönlein purpura: Italian group of renal immunopathology. *Ann Med Interne* 1999; **150** (2): 143-150.
46. Michel BA, Hunder CG, Blods DA, Calabrese LH. Hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schonlein purpura: a comparison between the 2 disorders. *J Rheumatol* 1992; **19**: 721-728.
47. 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.
48. Ronkainen J, Koskimies O, Alahouhala M, Antikainen M, Merenmies J, Rajantie J, *et al.* Early prednisone therapy in henoch schönlein purpura: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Pediatr* 2006; **149** (2): 241-247.
49. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Alahouhala M, Arikoski P, Hölttä T, *et al.* Clinical course of extrarenal symptoms in henoch schönlein purpura: a 6 months prospective study. *Arch Dis Child* 2010; **95** (11): 871-876.
50. Pillebout E, Alberti C, Guillevin L, Ouslimani A, Thervet E. Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe henoch schönlein purpura. *Kidney Int.* 2010; **78** (5): 495-502.
51. Ren P, Han F, Chen L, Xu Y, Wang Y, Chen J. The combination of mycophenolate mofetil with corticosteroids induces remission of henoch schönlein purpura nephritis. *Am J Nephrol* 2012; **36** (3): 271-277.
52. Fenoglio R, Naretto C, Basolo B, Quattrocchio G, Ferro M, Mesiano P, *et al.* Rituximab therapy for iga vasculitis with nephritis: a case series and review of the literature. *Immunol Res.* 2017; **65** (1): 186-192.
53. Ishiguro H, Hashimoto T, Akata M, Suzuki S, Azushima K, Kobayashi Y, *et al.* Rituximab treatment for adult purpura nephritis with nephrotic syndrome. *Intern Med.* 2013; **52** (10): 1079-1083.
54. Pindi ST, Michot JM, Snanoudj R, Dollat M, Estève E, Marie B, *et al.* Successful outcome of a corticoid-dependent henoch schönlein purpura adult with rituximab. *Case Rep Med.* 2014; **14**: 218.
55. Robson WL, Leung AK. Henoch schönlein purpura. *Adv Pediatr* 1994; **41**: 163-194.
56. Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, Lupo A, Schena FP. Long term prognosis of henoch schönlein nephritis in adults and children: Italian group of renal immunopathology collaborative study on henoch schönlein purpura. *Nephrol Dial Transplant* 1997; **12** (11): 2277-2283.
57. Calvo RV, Hernández JL, Ortiz SF, Loricera J, Palmou FN, González VMC, *et al.* Relapses in patients with henoch schönlein purpura: analysis of 417 patients from a single center. *Medicine* 2016; **95** (28): 4217.
58. Alfredo CS, Nunes NA, Len CA, Barbosa CMP, Terreri TRA, Hilário MOE. Henoch schönlein purpura: recurrence and chronicity. *J Pediatr* 2007; **83** (2): 177-180.
59. Prais D, Amir J, Nussinovitch M. Recurrent henoch schönlein purpura in children. *J Clin Rheumatol* 2007; **13** (1): 25-28.