

بررسی ANCA در بیماران مبتلا به پورپورای هنوخ شوین لاین

دکتر رضا امین^۱، دکتر سید محسن دهقانی^۲، دکتر زهرا امیر غفران^۳، دکتر سارا کاشف^۴

چکیده

واسکولیت در کودکان ناشی از طیف وسیعی از علل می‌باشد. شایعترین واسکولیت کودکان HSP (Henoch – Schonlein Purpura) است. پاتوژنز این بیماری به درستی مشخص نیست. اما یک پاتوژنز ایمنی را برای آن در نظر گرفته اند در مورد نقش اتو آنتی بادی ها از نوع ANCA (Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies) در ایمونو پاتوژنز این بیماری اختلاف نظر وجود دارد. این مطالعه از نوع آینده نگر بر روی ۳۰ بیمار که در مدت ۱۸ ماه در بخش کودکان بیمارستانهای وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز بستری شدند، مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات مربوط به تاریخچه بیماری و معاینات بالینی در بدو مراجعه ثبت گردید. آزمایشات CBC, ESR, ASO, BUN، کراتینین، سدیم، پتاسیم، آزمایش کامل ادرار و تست گایاک مدفوع از بیماران به عمل آمد و نتایج جمع آوری شد. سرم بیماران در دمای ۲۰^۰C فریز شد و همزمان آزمایشات IgA-ANCA, IgA, C₃, IgA- RF و ANA انجام شد. میانگین سنی بیماران ۲/۸۲ ± ۷/۸۸ سال و نسبت پسر به دختر ۱/۱ بوده است. اکثر بیماران در فصول پاییز و بهار مراجعه کرده بودند. سابقه عفونت مجاری تنفسی فوقانی در ۴۰ درصد بیماران طی دو هفته گذشته وجود داشته است. شایعترین شکایات بیماران، ضایعات پوستی (۷۶/۷٪)، درد شکمی کولیکی (۳۳/۳٪) و تورم و درد مفاصل (۲۰٪) بوده است. ضایعات پوستی در تمام بیماران وجود داشته است (۱۰۰٪) که شایعترین نوع آن ضایعات پورپوریک قابل لمس، و شایعترین محل آن باسن و اندام تحتانی بوده است. درگیری گوارشی در ۸۶/۷ درصد موارد وجود داشته که شایعترین تظاهر آن درد شکمی کولیکی بوده است (۴۶/۷٪). درگیری مفاصل نیز در ۸۶/۷ درصد موارد وجود داشته که شایعترین مفاصل درگیر مچ پا (۷۳/۳٪) و زانو (۵۳/۳٪) بوده است. درگیری کلیوی در ۲۰ درصد بیماران در بدو مراجعه وجود داشته، که شایعترین تظاهر آن وجود خون در ادرار بوده است. ESR در ۴۰ درصد بیماران بالا بوده است. تیترا ASO در ۲۵ درصد بیماران بالاتر از Todd Units ۲۵۰ بوده است. آزمایش کامل ادرار در ۳۶/۷ درصد موارد سدیمان غیر طبیعی را نشان داده است. تست گایاک مدفوع در ۴۳/۳ درصد موارد مثبت بوده است. ANA در ۲۰ درصد موارد و IgA- RF در ۴۳/۳ درصد موارد مثبت بوده است. C₃ در ۲۶/۷ درصد موارد پایین تر از حد نرمال برای سن، و IgA سرم در ۴۳/۳ درصد موارد بالاتر از حد نرمال برای سن بوده است. IgG- ANCA در تمامی بیماران و تمامی افراد گروه کنترل منفی بوده است. با توجه به کل موارد بستری در بخش های کودکان این مرکز طی مدت مطالعه HSP حدود ۰/۵ درصد از کل موارد بستری را شامل شده است. شیوع علائم بالینی مختلف و حضور IgA بالاتر از حد نرمال برای سن و IgA- RF در بیماران ما قابل انتظار بوده است. CLA در ۲۶/۷ درصد موارد به صورت ضعیف مثبت بوده، و رابطه ای با سایر علائم بالینی و آزمایشگاهی نداشته است. IgG- ANCA در تمامی بیماران و افراد گروه کنترل منفی بوده است و در مجموع با توجه به یافته های پژوهش به نظر میرسد که اگر ANCA در بیمار مشکوک به HSP مثبت گردد، باید به تشخیص شک کرد و به انواع دیگر واسکولیت با تظاهرات مشابه پوستی و کلیوی فکر کرد.

واژه های کلیدی: واسکولیت، هنوخ شوین لاین، پورپورا، اتو آنتی بادی

مقدمه

بیماری پورپورای هنوخ شوین لاین (HSP) شایعترین واسکولیت سیستمیک در کودکان می‌باشد. پاتوژنز این بیماری هنوز نامعلوم بوده و بر نقش عوامل عفونی و مکانیزمهای ایمنی، در پاتوژنز این بیمار تأکید شده است^(۱). NCA گروهی از

۳-۱ - دانشیار گروه ایمونولوژی و آلرژی کودکان

۲- متخصص بیماریهای کودکان

۴- استادیار گروه ایمونولوژی و آلرژی کودکان

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شیراز

(۴۶/۷٪) بوده اند، که نسبت درگیری پسران کمی بیشتر است. اکثر بیماران در فصول پاییز (۳۶/۴٪) و بهار (۳۱/۸٪) مراجعه کرده بودند. سابقه عفونت مجاری تنفسی فوقانی در ۱۲ نفر از بیماران (۴۰٪) طی دو هفته گذشته وجود داشته است. در دو مورد سابقه گزش حشرات طی هفته گذشته وجود داشته که یک مورد آن گزش زنبور عسل بوده است. شایعترین شکایات بیماران، ضایعات پوستی (۷۶/۷٪) و درد شکمی کولیکی (۳۳/۳٪) بوده است. شکایات دیگر به ترتیب شیوع عبارت بودند از: تورم و درد مفاصل (۲۰٪)، خونریزی گوارشی (۱۰٪)، درد و ورم اندام ها (۱۰٪)، استفراغ (۶/۷٪) و تب (۳/۳٪). شایعترین نوع ضایعات پوستی به صورت ضایعات پورپوریک قابل لمس بوده که در تمام بیماران وجود داشته است (۱۰۰٪)، و شایعترین محل آن روی باسن (۸۳/۳٪) و اندام تحتانی (۷۳/۳٪) بوده است. درگیری گوارشی در ۲۶ بیمار (۸۶/۷٪) وجود داشته که شایعترین تظاهر آن به صورت درد شکمی کولیکی بوده است (۴۶/۷٪). خونریزی گوارشی تحتانی به صورت مدفوع تیره رنگ در ۱۱ بیمار (۳۶/۷٪) وجود داشته است. درگیری مفاصل نیز در ۲۶ بیمار (۸۶/۷٪) وجود داشته که به صورت تورم و درد مفصل تظاهر کرده است. شایعترین مفاصل درگیر، مچ پا (۷۳/۳٪) و زانو (۵۳/۳٪) بوده است. درگیری کلیوی در ۶ بیمار (۲۰٪) در بدو مراجعه وجود داشته است که ۵ مورد آن با ادرار خونی و یک مورد با کاهش حجم ادرار تظاهر کرده بودند. ورم پوست سر، ورم اسکروتوم و انواژیناسیون هر کدام در یک مورد مشاهده گردید. دوفنر از بیماران موارد شناخته شده تترالوزی فالوت بوده اند. هموگلوبین و WBC در اکثر بیماران طبیعی بوده است. آنمی و لکوسیتوز خفیف در چهار مورد (۱۳/۳٪) دیده شد.

ESR در ۱۲ بیمار (۴۰٪) بالا بوده است. BUN، کراتینین، سدیم و پتاسیم در تمامی بیماران طبیعی بوده است. تیتراژ ASO در ۲۵ درصد بیماران بالاتر از Todd Units ۲۵۰ بوده است. آزمایش کامل ادرار در ۳۶/۷ درصد موارد سدیمان غیرطبیعی را نشان داد که شایعترین اختلال آن وجود خون در ادرار بوده است. آزمایش مدفوع بیماران از نظر وجود خون توسط تست گایاک نشان داد که این تست در ۴۳/۳ درصد از بیماران مثبت بوده است. ANA

اتوآنتیبادیها هستند که حضور آنها در دیگر سندرمهای واسکولیت ثابت شده است اما نقش آنها در ایمونوپاتوژنز HSP مورد اختلاف نظر می باشد (۲، ۵). این مطالعه با هدف بررسی حضور و نقش احتمالی ANCA در بیماری HSP، انجام شده است.

روش بررسی

در این مطالعه آینده نگر ۳۰ بیمار که بر اساس معیارهای ACR^(۵) تشخیص HSP برای آنها گذاشته شده و در مدت ۱۸ ماه (از اول اسفندماه ۱۳۷۷ لغایت آخر مرداد ماه ۱۳۷۹) در بخش کودکان بیمارستانهای وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز بستری شدند، مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات مربوط به تاریخچه بیماری و معاینات بالینی در بدو مراجعه در پرسش نامه های مخصوص ثبت گردید. آزمایشات CBC, ESR, تیتراژ BUN, ASO, کراتینین، سدیم، پتاسیم، آزمایش کامل ادرار و تست گایاک مدفوع از بیماران به عمل آمد و نتایج جمع آوری شد. سرم بیماران در دمای C ۲۰^۰ - فریز گردید و پس از جمع آوری تمام نمونه ها آزمایشات ANCA-IgG, ANA, IgA, C₃ و RF - IgA انجام شد. ANCA-IgG به روش Immunofluorescent (IFA) غیر مستقیم انجام شد. پس از جدا نمودن نوتروفیل از خون افراد طبیعی تعداد معینی از آنها بر روی اسلاید فیکس گردید و سپس با اضافه کردن سرم بیمار و در مرحله بعد آنتی هیومن IgA متصل به FITC (شرکت داکو - دانمارک) حضور آنتی بادی های ضد سیتوپلاسم نوتروفیل ها بررسی شد. تعداد ۳۰ نفر از کودکان سالم که از نظر سنی و جنسی با گروه بیمار هم خوانی داشتند و هیچگونه سابقه بیماری ایمنی یا واسکولیت در خود و خانواده آنها وجود نداشت، انتخاب شدند و نمونه سرم آنها در C ۲۰^۰ - فریز گردید و همزمان با بیماران آزمایشات ANCA-IgG و RF-IgA به عنوان گروه کنترل روی آنها انجام شد.

نتایج

میانگین سنی بیماران ۲/۸۲ ± ۷/۸۸ سال بود. (محدوده سنی بین ۲ تا ۱۴ سال). ۱۶ بیمار پسر (۵۳/۳٪) و ۱۴ بیمار دختر

۱۱ نفر از بیماران (۳۶/۷٪) مثبت بوده است. مقدار C₃ در ۸ نفر (۲۶/۷٪) پایین تر از حد نرمال برای سن بوده است. IgG- ANCA در تمامی بیماران و تمامی افراد گروه کنترل منفی بوده است. خلاصه نتایج به دست آمده در جدول (۱) آمده است.

در ۱۶ نفر از بیماران (۵۳/۳٪) منفی، در ۸ نفر (۲۶/۷٪) به صورت ضعیف مثبت (با تیتراژ ≤ ۱:۴۰) و در ۶ نفر (۲۰٪) مثبت (با تیتراژ ≥ ۱:۸۰) بوده است. که همگی این ۶ مورد دارای پاترن Speckled بوده اند. مقدار IgA سرم در ۱۳ نفر از بیماران (۴۳/۳٪) بالاتر از حد نرمال برای سن بوده است. IgA- RF در

جدول ۱: مشخصات بیماران مورد مطالعه

بیماران	سن	جنس	فصل	درگیری پوست	درگیری گوش	درگیری مفصل	درگیری کلیوی	ANA	IgA↑	C ₃ ↓	IgA-RF	ANCA	عنوان مجاری تنفسی فوقانی
۱	۷	M	ز	+	+	+	-	±	+	-	-	-	+
۲	۴	M	ز	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+
۳	۹	F	ز	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+
۴	۱۲	F	ب	+	+	+	+	±	+	+	+	-	+
۵	۱۱	M	ب	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-
۶	۱۳	M	ب	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+
۷	۵/۵	M	ب	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
۸	۱۱	M	ب	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
۹	۹	F	ب	+	+	+	-	±	+	-	-	-	+
۱۰	۷	M	ب	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+
۱۱	۶	M	ت	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-
۱۲	۱۴	M	ت	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-
۱۳	۵	M	ت	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-
۱۴	۷	F	پ	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-
۱۵	۶	M	پ	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-
۱۶	۱۰	F	پ	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-
۱۷	۸	F	پ	+	+	+	-	±	-	-	+	-	-
۱۸	۴/۵	M	پ	+	+	+	+	±	-	+	-	-	+
۱۹	۷	M	پ	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+
۲۰	۱۰	M	پ	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+
۲۱	۶	F	پ	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+
۲۲	۸	M	ز	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-
۲۳	۴/۵	F	ز	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
۲۴	۶	F	ز	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-
۲۵	۸	F	ز	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+
۲۶	۲	F	ب	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-
۲۷	۷	M	ب	+	+	+	-	±	+	-	+	-	-
۲۸	۱۱	F	ب	+	-	-	+	±	-	-	-	-	-
۲۹	۱۰	F	ت	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-
۳۰	۸	F	ت	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-

بحث و نتیجه گیری

HSP شایعترین واسکولیت در کودکان می باشد، که تظاهرات بالینی متفاوت دارد. در برخی موارد تشخیص آن بسیار مشکل بوده و حتی در مواردی منجر به اعمال جراحی غیر ضروری می شود. هر چند پاتوژن آن به درستی مشخص نیست اما یک ایمونو پاتوژن با واسطه IgA برای آن در نظر گرفته می شود. دلایل این امر بالا بودن میزان IgA سرم^(۷)، وجود کمپلکسهای ایمنی حاوی IgA در گردش خون^(۸)، وجود IgA-RF^(۳)، و افزایش تعداد لئوسیتهای تولید کننده IgA و نیز رسوب IgA در ضایعات پوستی این بیماران^(۹) می باشد. بر اساس تئوریهای جدید در این بیماران استعداد ذاتی ابتلا به HSP پس از تحریک مخاط توسط عوامل عفونی وجود دارد. با تحریک لئوسیتهای B مخاط، IgA ساخته می شود. کنترل طبیعی لئوسیتهای T بر سنتز IgA مختل می باشد. IgA با IgG و احتمالاً برخی پروتئین های دیگر تداخل کرده و ماکرومولکول هایی را ایجاد می کند که مسیر آلترناتیو کمپلمان را فعال می کنند. مقداری از IgA نیز در ارگانهای درگیر رسوب می کند و باعث ایجاد پاسخ التهابی شده و مسیر کواگولاسیون نیز فعال می شود، که در نتیجه آن در سطح عروق کوچک و مویرگها خونریزی، رسوب

فیبرین و واسکولیت لکوسیتو کلاستیک ایجاد می شود.^(۱۰) این مطالعه نشان داد که در مدت ۱۸ ماه ۳۰ بیمار HSP در بخشهای کودکان بیمارستانهای وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز بستری شده اند، که با توجه به کل موارد بستری طی این مدت (۵۲۰۷ بیمار)، بیماری HSP حدود ۰/۵ درصد از کل موارد بستری را شامل شده است. که نشان دهنده شیوع قابل توجه واسکولیت در کودکان است. میانگین سنی بیماران در مطالعه اخیر ۷/۸۲ ± ۷/۸۸ سال بوده است. در حالیکه در مطالعه Balmelli و همکاران^(۱۱) (سال ۱۹۹۶) بر روی ۱۳۹ کودک مبتلا به HSP میانگین سنی بیماران ۵/۴ سال بوده است. سابقه عفونت مجاری تنفسی فوقانی در ۴۰ درصد بیماران مطالعه اخیر وجود داشته است، ولی در مطالعه Balmelli در ۶۰ درصد موارد این سابقه وجود داشته است. تیر ASO نیز در ۲۵ درصد بیماران این مطالعه بالا بوده است، که بیانگر وجود نقش یک عامل عفونی (استرپتوکوک گروه A بتا همولیتیک) به عنوان شروع کننده بیماری می باشد. این موضوع در مطالعات دیگر نیز اثبات شده است^(۱۲). مقایسه تظاهرات بالینی و علایم بیماران بین مطالعه اخیر و دو مطالعه دیگر در امریکا و اروپا در جدول (۲) آمده است.

جدول ۲: مقایسه تظاهرات بالینی و علایم بیماران HSP در سه مطالعه

نوع درگیری	مطالعه Saulsbury	مطالعه Balmelli	مطالعه اخیر
ضایعات پوستی	٪۱۰۰	٪۱۰۰	٪۱۰۰
ضایعات روی باسن و اندام تحتانی	*	٪۴۹	٪۵۶/۷
تورم و درد مفاصل	٪۸۲	٪۷۹	٪۸۶/۷
درد شکمی	٪۶۳	٪۴۵/۳	٪۴۶/۷
خونریزی گوارشی	٪۳۳	٪۱۶/۵	٪۳۶/۷
انواژیناسیون	-	٪۴/۳	٪۳/۳
درگیری کلیوی	٪۴۰	٪۴۳/۲	٪۳۶/۷
ورم بیضه ها	-	٪۷/۹	٪۳/۳
درگیری عصبی	-	٪۲/۲	صفر

*در مطالعه Saulsbury برخی بررسی ها ارائه نشده است.

بیماری ارتباط داشته است.^(۵) در این مطالعات IgA- ANCA به روش ELISA انجام شده است، و برخی از این مطالعات روی بزرگسالان انجام شده است. اما در مطالعات دیگر ANCA – IgG و نیز IgA- ANCA و IgM- ANCA در بیماران HSP منفی بوده است و چنین استنباط شده است که شاید نتایج مثبت IgA- ANCA در مطالعات دیگر ناشی از خصوصیات آنتی بادی هیومن IgA باشد که فقط در تست ELISA دیده می شود و مربوط به واکنش آنتی ژن – آنتی بادی نمی باشد.^(۲،۴) و نیز در برخی مطالعات مثبت شدن IgA- ANCA را به نتیجه مثبت کاذب ناشی از وجود IgA-RF یا ANA مربوط دانسته اند.

در این مطالعه IgG- ANCA در تمامی بیماران و تمامی افراد گروه کنترل منفی بوده است. که این نتیجه مشابه نتایج به دست آمده از مطالعات Robson و همکاران^(۴) روی ۱۹ کودک مبتلا به HSP (سال ۱۹۹۴)، Saulsbury و همکاران^(۳) روی ۲۹ کودک مبتلا به HSP (سال ۱۹۹۱) و Rovel و همکاران^(۴) روی ۱۰ بیمار بزرگسال مبتلا به HSP (سال ۲۰۰۰) می باشد. در مجموع با توجه به یافته های این پژوهش و سایر پژوهش های مشابه به نظر می رسد که اگر ANCA در بیمار مشکوک به HSP مثبت گردد، باید به تشخیص شک کرد و به انواع دیگر واسکولیت با تظاهرات مشابه پوستی و کلیوی فکر کرد. همچنین بیماران HSP ممکن است درگیری ریوی نیز داشته باشند که در این صورت باید بیماری و گترگرانولوماتوز نیز در تشخیص افتراقی در نظر گرفته شود.^(۱۷) لذا توصیه می شود در صورتی که بیمار HSP با علائم ریوی یا دیگر علائم آتیبیک تظاهر کند، تست ANCA جهت تشخیص افتراقی از سایر سندرم های واسکولیت انجام گیرد..

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز جهت حمایت از طرح پژوهشی (۸۱۶-۷۸) قدردانی می نمایند.

در این مطالعه دو نفر از بیماران سابقه گزش حشرات طی هفته گذشته را داشته اند. که این موضوع در مطالعات دیگری نیز ذکر شده است.^(۱۳) و بیانگر رابطه احتمالی گزش حشرات با این بیماری می باشد و برای اثبات آن نیاز به مطالعات بیشتری می باشد. دو نفر از بیماران در این مطالعه موارد شناخته شده تترالوژی فالوت بوده اند، که در بررسی متون چنین مواردی مشاهده نگردید. وجود یا عدم وجود رابطه میان این دو بیماری نیاز به مطالعات بیشتری در آینده دارد. بر اساس بررسی متون ANA در بیماران HSP منفی می باشد، در حالیکه در این مطالعه در ۲۰ درصد موارد ANA مثبت بوده است. هیچکدام از این بیماران معیارهای کافی جهت تشخیص Systemic Lupus Erythematosus را نداشته اند و پیگیری خواهند شد. IgA-RF در ۳۶/۷ درصد از بیماران این مطالعه مثبت بوده است، که تقریباً مشابه نتایج به دست آمده از مطالعه Saulsbury و همکاران^(۳) در سال ۱۹۹۱ می باشد. که در مطالعه آنها IgA-RF در ۵۵/۲ درصد بیماران مثبت بوده است.

ANCA اولین بار توسط Davies و همکاران در سال ۱۹۸۲ در ۸ بیمار گلوپرولوبونفریت نکروزان گزارش گردید^(۱۴). و در سال ۱۹۸۵ ارتباط آن با بیماری و گترگرانولوماتوز کشف شد^(۱۵). این آنتی بادی ها مستقیماً علیه PR3 می باشند و معمولاً از کلاس IgG می باشند و در رنگ آمیزی ایمونوفلوروسنت به دو صورت دیده می شوند: C-ANCA دارای پاترن گرانولار منتشر در سیتوپلاسم می باشد، و P-ANCA دارای پاترن Perinuclear است. C-ANCA معمولاً در ارتباط با بیماری و گترگرانولوماتوز می باشد و P-ANCA اغلب در پلی آنژیت میکروسکوپی دیده می شود. اما بین آنها هم پوشانی قابل توجهی وجود دارد. در حال حاضر از این تست در تشخیص و مونیتور کردن فعالیت التهابی در واسکولیت های عروق کوچک نظیر بیماری و گترگرانولوماتوز، پلی آنژیت میکروسکوپی، گلوپرولوبونفریت نکروزان و سندرم Churg Strauss استفاده می شود.^(۱۶) در مورد نقش ANCA در ایمونوپاتوژنز بیماری HSP اختلاف نظر وجود دارد. در برخی مطالعات در اکثر بیماران ANCA وجود داشته است، و حتی حضور آن با شدت

References

- 1- Bagga A, Dillon Mj. *Leukocytoclastic Vasculitis. [Cassidy JT, Petty RE], Text book of Pediatric Rheumatology*, 4th ed., Philadelphia, Saunders Company, 2001: 569-573.
- 2- Robson WL; Leung AK; Woodman RC: *The absence of ANCA in patients with HSP*. *Pediatr. Nephrol*, 1994 ; 8(3): 295- 8.
- 3- Saulsbury FT; Kirkpatrick PR; Bolton WK: *IgA-ANCA in HSP* . *Am.J. Nephrol*, 1991 ; 11 (4): 295-300.
- 4- Rovel – Guitera .P; Diemert .M.C; Charuel .J.L ; et al.: *IgA- ANCA in Cutaneous Vasculitis*. *Br.J. Dermatol*, 2000 ; 143 (1) :99-103;. (Abstract available).
- 5- Ronda .N ; Esnault .V.L.M.; Layward .L; et al: *ANCA of IgA isotype in adult HSP*. *Clin Exp. Immunol* , 1994; 95(1): 49-55.
- 6- Mills .J.A; Michel . B.A ; Bloch . D.A ; et al . *The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of HSP*. *Arthritis . Rheum* , 1990 ; 33: 11140.
- 7- Trygstad .C.W; Stiehm .E.R : *Elevated serum IgA globulin in anaphylactoid purpura*. *Pediatrics* ,1971 ; 47: 1023.
- 8- Kauffmann .R.H; Hermann . W.A; Meyer. C.J.L.M ; et al : *Circulating IgA immune complexes in HSP*. 1980 ; *Am.J. Med*, 69: 859- 65.
- 9- Giangiacomo. J.; Tsai. C.C: *Dermal and glomerular deposition of IgA in anaphylactoid purpura*. *Am.J.Dis.Child*, 1977 ; 131: 981.
- 10- Knight .J.F: *The rheumatic poison : a survey of some published investigations of the immunopathogenesis of HSP*. *Pediatr. Nephrol*, 1990 ; 4: 533 – 541.
- 11- Balmelli . C; Laux–End R; Di–Rocco D; et al: *HSP course in 139 children . Schweiz-Med – Wochenschr*, 1996 ; 126 (8) :293-8; (Abstract available).
- 12- Richard . E. Behrman; Nelson Text book of pediatrics, 16 th edit, W.B. Saunders Co. 2000.
- 13- Burke DM. *Nearly fatal case of HSP following insect bite* . *Am. J. Dis. Child*, 1954 ; 88:772.
- 14- Davies . D.J; Moran .J.E; Niall . J.F; et al: *Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil Antibody: Possible arbovirus aetiology ?* *BMJ* , 1982 ; 285:606; .
- 15- Woude .F.J van der; Rasmussen .N; Lobatto S; et al: *Autoantibodies against neutrophil and monocytes: tool for diagnosis and marker for disease activity in Wegener granulomatosis*. *Lancet I*, 1985 ; 425- 429.
- 16- Savige . J; Gillis .D; Benson E; et al: *International Consensus statement on Testing and Reporting of ANCA* . *Am. J. Clin. Pathol* ,1999; 111: 507- 513.
- 17- Hall . S.L; Miller .L.C; Duggan .E .et al : *Wegener granulomatosis in pediatric patients* . *J. Pediatr*,1985; 106:739-744.