



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโรค HSP กับ
การติดเชื้อ *Streptococcus group A*

โดย พ.ญ วสุธิดา เรขตานันต์

เดือน ปี ที่เสร็จโครงการ

30 มิถุนายน 2553

ສັນນູາເລຂທີ **MRG4980093**

รายงานວິຈัยສັບສນູບຮັບ

ໂຄຮງການ **ກາຮຕືກ່າຍຄວາມສັມພັນຮ່ວ່າງໂຮດ HSP ກັບ
ກາຮຕືດເຊື້ອ *Streptococcus group A***

ພ.ນູ້ ວສຸຮິດາ ເຮັດານັ້ນຕໍ

ກາດວິຊາກຸມາຮເວຊາສຕ້ຣ ຄະແພຍຄາສຕ້ຣ ໂຮພຍບາລຣາມາອີບດີ

ສັບສຸນໂດຍສໍານັກງານກອງຖຸນສັບສຸນກາຮວິຈຍ

(ການເຫັນໃນຮາຍງານທີ່ເປັນຂອງຜູ້ວິຈຍ ສກວ.ໄຟຈຳເປັນຕ້ອງເຫັນດ້ວຍເສມອໄປ)

บทคัดย่อ

Project Code: MRG4980093

ชื่อโครงการ : การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโรค HSP กับการติดเชื้อ Streptococcus group A

ชื่อหัววิจัย: พ.ญ วาสุธิดา เรขานันดร์

ภาควิชาภูมิการเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล ถนนพระราม 6 เขตพญาไท กรุงเทพฯ 10400

E-mail Address: wasuthida@gmail.com

ระยะเวลาโครงการ: 2 ปี

ที่มางานวิจัย: Henoch-Schonlein purpura (HSP) เป็นโรคที่มีการอักเสบของหลอดเลือดที่พบได้บ่อยที่สุดในเด็ก ปัจจุบันกลไกการเกิดโรคนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด พบว่าผู้ป่วยโรค HSP จำนวนหนึ่งมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อแบคทีเรีย Streptococcus group A ซึ่งเป็นสาเหตุที่สำคัญในการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจในประเทศไทย ดังนั้นการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโรค HSP กับการติดเชื้อ Streptococcus group A ในผู้ป่วยคนไทยจะเป็นแนวทางให้แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วย ตรวจหาเชื้อนี้และให้การรักษาเชื้อโรคที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรค

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาถึงความการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโรค HSP กับการติดเชื้อ Streptococcus group A ในผู้ป่วยคนไทย

ชนิดของงานวิจัย: เป็นการศึกษาแบบ Prospective case control study

วิธีการศึกษา: เก็บข้อมูล ผู้ป่วยอายุ ≤ 15 ปี ที่วินิจฉัยว่าเป็น HSP ที่รพ.รามาธิบดี ในช่วงเวลา มกราคม 2549- ธันวาคม 2550 ได้ทำการตรวจ ASO titer ในผู้ป่วยโรค HSP เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งเป็นเด็กที่แข็งแรงดี โดยอัตราส่วนผู้ป่วย 1 คนต่อกลุ่มควบคุม 2 คน

ผลการวิจัย: มีผู้ป่วยเป็น HSP รวมทั้งสิ้น 30 คน ช่วงอายุที่เป็นมากที่สุดคือ 6-8 ปี อาการและอาการแสดงที่พบได้แก่ อาการทางผิวหนัง 100% อาการทางระบบทางเดินอาหารและอาการข้อ 56.7% และ อาการทางไต 26.7% อักเสบ 42.6% การตรวจค่า ASO titer ของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุปผลการวิจัย: HSP เป็นโรคที่มีการอักเสบของหลอดเลือดที่พบบ่อย อย่างไรก็ตามงานวิจัยฉบับนี้ไม่สามารถพิสูจน์ความสัมพันธ์ระหว่างโรค HSP กับการติดเชื้อ Streptococcus group A ในผู้ป่วยคนไทย

Keywords: Henoch-Schonlein purpura (HSP), ASO titer, Streptococcal infection, palpable purpura

Abstract

Project Code: MRG4980093

Project Title: Comparative Case Control Study of ASO Titer between HSP Patient and Control Group

Investigator: Wasuthida Reakatanan, M.D.*

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

E-mail Address: wasuthida@gmail.com

Project Period: 2 years

Background: Henoch-Schonlein purpura (HSP) is the most common vasculitis in children.

Although the mechanism of the disease is currently unknown, some of HSP patients correlate with group A Streptococcal infection which is the major cause of respiratory system infection (particularly in Thailand). Therefore, the study of the correlation between HSP and group A Streptococcal infection in Thai people shall be a way for physicians to determine this pathogen and provide the treatment regarding the pathogen which is the cause of the disease.

Objective: To study the correlation between Henoch-Schonlein purpura (HSP) and group A Streptococcal infection.

Research study: Prospective case control study

Method: This study was conducted at the Pediatric Department of Ramathibodi Hospital from January 2006- December 2007. ASO titer was done in a group of patients and a control group which was comprised of healthy children with same sex and age as the patients. Blood samples of 2 healthy children and one patient were determined for ASO titer and then compared.

Result: The clinical features of 30 children with HSP were presented. The most common ages in this presentation ranged from 6-8 years. The skin was the most involved organ in this disease (100%). The gastrointestinal tract and joints involvement were 56.7% and the renal involvement was 26.7%. ASO titer of 30 HSP patients and 60 children, control group, was examined. However, there was no significant difference.

Conclusion: HSP is a common vasculitis disease in young children. However, this study cannot prove that HSP correlates with group A Streptococcal infection by investigation of ASO titer.

Keywords: Henoch-Schonlein purpura (HSP), ASO titer, Streptococcal infection, palpable purpura

Executive Summary

1. ความสำคัญและที่มาของปัญหา

โรค Henoch-Schonlein purpura (HSP) เป็นสาเหตุของหลอดเลือดอักเสบที่พบบ่อยที่สุดในเด็ก ผู้ป่วยอาจจะมีอาการและอาการแสดงเฉพาะผื่นที่ผิวหนัง (palpable purpura) หรือมีความผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร ระบบทางเดินปัสสาวะและความผิดปกติของข้อร่วมด้วย ผู้ป่วยบางรายอาจมีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง เช่น เลือดออกจากทางเดินอาหาร トイอักเสบ หรือเลือดออกในระบบอื่น ๆ

ปัจจุบันกลไกการเกิดโรคนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด พบว่าผู้ป่วยโรค HSP จำนวนหนึ่งมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อแบคทีเรีย Streptococcus group A ซึ่งเป็นสาเหตุที่สำคัญในการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจในประเทศไทย ดังนั้นการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโรค HSP กับการติดเชื้อ Streptococcus group A ในผู้ป่วยคนไทยจะเป็นแนวทางให้แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วย ตรวจเชื้อนี้และให้การรักษาเชื้อโรคที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรค

การศึกษาความผิดปกติของระบบเยื่อบุหลอดเลือดในโรค HSP ยังมีน้อยมาก เมื่อตรวจทางพยาธิวิทยาในผู้ป่วยโรคนี้จะเห็นได้ว่ามีการอักเสบของหลอดเลือดฟอย (leukocytoclastic vasculitis) ดังนั้นผู้ป่วยผ่าจะมีความผิดปกติของระบบเยื่อบุหลอดเลือดร่วมด้วย ขณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะตรวจความผิดปกติของระดับ endothelial microparticles ซึ่งมีการศึกษาพบว่าเป็นสารที่ถูกปล่อยออกจากเซลล์หลอดเลือด (endothelium) ในช่วงที่เกิดกระบวนการ apoptosis ภายหลังการอักเสบของหลอดเลือด การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า endothelial microparticles จะสูงขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มโรคที่มีการอักเสบของหลอดเลือด ได้แก่ โรค polyarteritis nodosa และ โรค Kawasaki ในโรค HSP นี้ยังไม่มีผู้ได้ศึกษาความสัมพันธ์มาก่อน ดังนั้นผู้วิจัยจึงตั้งสมมุติฐานว่า ในผู้ป่วยโรค HSP ซึ่งมีการอักเสบของหลอดเลือดฟอย น่าจะพบค่า endothelial microparticles สูงขึ้นและในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมากน่าจะมีระดับ endothelial microparticles ที่สูงกว่าคนที่มีการอักเสบของหลอดเลือดฟอยน้อย ซึ่งอาจจะมีประโยชน์ในการศึกษาถึงพยาธิกำเนิดและช่วยในการพยากรณ์โรคต่อไป

ในด้านการรักษา จากการศึกษาที่ผ่านมายังไม่มียาเฉพาะในการรักษาโรค HSP การใช้ยาในกลุ่ม corticosteroid มีข้อบ่งชี้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในระบบทางเดินอาหารและระบบทางเดินปัสสาวะที่รุนแรง ไม่ได้นำมาใช้ในการรักษาผื่นผิวหนังเนื่องจากมีผลข้างเคียงหลายประการ ส่วนผื่นผิวหนังของโรค HSP นั้นยังไม่มีการรักษาเฉพาะ ซึ่งความผิดปกติของผิวหนังนั้นถึงแม้จะหายได้เองและไม่มีอันตรายถึงแก่ชีวิต แต่จะมีผื่นรุนแรงมากก่อให้เกิดความวิตกกังวลของผู้ป่วยครองและผู้ป่วยเป็นอย่างมาก ยา dapsone เป็นยาชนิดหนึ่งที่มีการนำมาใช้ในการรักษาผื่นผิวหนังที่มีพยาธิกำเนิดจากความผิดปกติทางอิมมูนหล่ายโรค การใช้ยา dapsone ในการรักษาผื่นผิวหนังในผู้ป่วยโรค HSP ยังเป็นเพียงแค่การรายงานผู้ป่วยเท่านั้นไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของการรักษาที่ชัดเจน และยังไม่จัดเป็นการรักษามาตรฐาน ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจทำการศึกษาว่า ยา dapsone จะมีประสิทธิภาพในการรักษาของผื่นผิวหนังที่เกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือดฟอยที่ผิวหนังหรือไม่ ซึ่งหากได้ผลตีก็จะเป็นหนึ่งในแนวทางการรักษาผื่นผิวหนังในโรค HSP ต่อไป

2. วัตถุประสงค์ของโครงการ

1. เพื่อศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับ endothelial microparticles ในผู้ป่วยเด็กโรค HSP ก่อนและระหว่างการรักษาและความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง
2. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการเกิดโรค HSP กับการติดเชื้อ Streptococcus group A ในผู้ป่วยเด็กไทย
3. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาผื่นผิวหนังในผู้ป่วย HSP ด้วยยา dapsone

หมายเหตุ ได้ตัดวัตถุประสงค์กี่รายการการศึกษาความผิดปกติและการเปลี่ยนแปลงของระบบการแข็งตัวของเลือด ก่อนและระหว่างการรักษา และความสัมพันธ์กับการการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรค HSP เนื่องจากงบประมาณที่ได้ไม่เพียงพอ

3. ระเบียบวิธีวิจัย

- สถานที่หลักในการวิจัย แผนกผู้ป่วยนอกและแผนกผู้ป่วยใน ภาควิชาภาระแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี
- วิธีวิจัย เป็นการศึกษาแบบ randomized controlled trial
- วิธีการศึกษา
 - ขั้นตอนและวิธีการเก็บข้อมูล
แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มเป็นโรคและกลุ่มควบคุมเพื่อใช้เปรียบเทียบหาค่าปกติของ ASO titre และระดับ endothelial microparticles

- กลุ่มเป็นโรค มีขั้นตอนการปฏิบัติดังนี้
 - ตรวจสอบว่าผู้ป่วยที่มารับการรักษาตรงตามเกณฑ์ที่ได้กำหนดไว้
 - อธิบายให้ผู้ปกครองเข้าใจถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ การให้ยาในการรักษา การติดตามและการบันทึกอาการของผู้ป่วย ผลข้างเคียงจากยา dapsone และเซ็นใบยินยอมให้ทำการวิจัย
 - ทำการซักประวัติ ตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยการตรวจทางห้องปฏิบัติการมีรายละเอียดดังนี้
 - Complete blood count (CBC)
 - Urinalysis
 - Skin biopsy โดยส่งตรวจทั้ง histopathology และ direct immunofluorescence
 - ASO titre
 - G6PD
 - Endothelial microparticles

หมายเหตุ การเจาะเลือด endothelial microparticles จะเจาะที่เวลา มาตรวัดรังแรก, หลังการรักษา 2 สัปดาห์ และทุกหนึ่งเดือนจนกว่าจะหายเป็นปกติ ซึ่งเชื่อว่าผู้ป่วยจะหายเป็นปกติในเวลา 1 เดือน

- การรักษาด้วยยา dapsone แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับยา dapsone ในขนาด 1 mg/kg/day PO วันละครั้ง และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกต่อเนื่องเป็นเวลา 14 วัน

2. กลุ่มควบคุม

เป็นกลุ่มเด็กที่ไม่ได้ป่วยด้วยโรคหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) เพื่อเป็นค่าเบรียบเทียบระดับ ASO titre และ ระดับ endothelial microparticles ระหว่างผู้ป่วย HSP และคนแข็งแรงทั่วไป โดยมีการสุ่มเลือกเด็กที่มีลักษณะดังนี้

- มีอายุและเพศเหมือนกับผู้ป่วยที่เป็น HSP (Sex-Age matched control)
- มาตรวจที่แผนกผู้ป่วยนอกด้วยอาการที่ไม่ใช่อาการทางระบบทางเดินหายใจ ทางไต หัวใจหรือทางเดินอาหาร โดยจะพิจารณาเด็กที่มาตรวจใน well baby clinic คลินิกต่อมไร้ท่อ คลินิกโภชนาการ และคลินิกเวชพันธุศาสตร์ซึ่งเชื่อว่าจะเป็นตัวแทนของเด็กที่ไม่ได้มีความเสี่ยงของการติดเชื้อ streptococcus group A ต่างจากคนปกติทั่วไป
- เป็นเด็กที่มีความจำเป็นที่ต้องได้รับการเจาะเลือดตรวจเพื่อติดตามการรักษาในคลินิกดังกล่าวอยู่แล้ว โดยผู้วิจัยจะขอเก็บเลือดเพิ่ม 7 ชิชชี เพื่อใช้ในการตรวจ ASO titre และ endothelial microparticles

3.2 ขอบเขตการวิจัย

Inclusion criteria

- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรค HSP โดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยตั้งแต่ 2 เกณฑ์ขึ้นไปใน 4 เกณฑ์ดังนี้
 - อายุเมื่อเริ่มมีอาการ < 20 ปี
 - มีอาการแสดง palpable purpura

- 1.3 มีอาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ อาการปวดท้องหรือมีเลือดออกจากทางเดินอาหาร
- 1.4 ผลการตรวจเนื้อพับว่ามีเซลล์อักเสบ (granulocyte) แทรกซึมในผนังหลอดเลือดแดงและดำเนลึก (wall of arterioles and venules)
2. ผู้ป่วยและผู้ป่วยของยินยอมเข้าร่วมวิจัยและลงนามในใบยินยอม

Exclusion criteria

ผู้ป่วยหรือผู้ป่วยของถอนตัวจากการวิจัย

หมายเหตุ ในกรณีที่เกิดผลข้างเคียงจากการให้ยา dapsone เช่น มีผื่นขึ้น ซึ่ดลง จะมีการเปิดรหัสโรค และหยุดยาที่ได้รับ แต่ผู้ป่วยยังสามารถอยู่ในการวิจัยเนื่องจากสามารถตรวจค่าของ coagulogram profiles ได้ตามปกติ

4. แผนการดำเนินงานตลอดโครงการ

	ปีที่ 1		ปีที่ 2	
	เดือนที่ 1 - 6	เดือนที่ 7 - 12	เดือนที่ 1 - 6	เดือนที่ 7 - 12
1. วางแผนการทำงาน	↔↔			→
2. เก็บข้อมูลผู้ป่วย	↔	→		
3. วิเคราะห์ข้อมูล				↔↔
4. เขียนผลงานวิจัยและจัดตีพิมพ์				↔↔

5. ผลงานที่คาดว่าจะตีพิมพ์ในวารสารนานาชาติ ได้แก่

- 4.1 Endothelium microparticles in Henoch-Schonlein purpura
- 4.2 Henoch-Schonlein purpura and group A streptococcus infection in Thai children
- 4.3 Double-blinded Dapsone and placebo controlled study in children with Henoch-Schonlein purpura
คาดว่าจะเป็น วารสาร Pediatric dermatology ซึ่งมี impact factor 0.783
หรือ วารสาร Dermatology ซึ่งมี impact factor 1.619

**Comparative Case Control Study of ASO Titer between
HSP Patient and Control Group**

**WASUTHIDA REAKATANAN, M.D.*, AMORNSRI CHUNHARAS, M.D.* , PATCHANEE
BENJASUPATTANANAN M.D. **, SUPORN TREEPONGKARUNA, M.D.*,
DUANGRUDEE WATTANASIRICHAIGOON, M.D.***

*Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol
University,
Bangkok, Thailand.

**Charoenkrung Pracharak Hospital, Medical Service department, Bangkok Metropolitan
Administration, Bangkok, Thailand.

Running title: HENOCH-SCHONLEIN PURPURA IN CHILDREN

Correspondence:

Wasuthida Reakatanan, M.D.
Department of Pediatrics
Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University
270 Rama VI Road, Bangkok 10400, Thailand.
Tel.: (662) 201-1244
Fax: (662) 201-1850
Email: vasuthidap@hotmail.com

Comparative Case Control Study of ASO Titer between HSP Patient and Control Group

Henoch-Schonlein purpura (HSP) is the most common vasculitis in children. Patients will have signs and symptoms of palpable purpura only or have gastrointestinal and urinary system abnormalities as well as joint abnormalities. Some patients may have serious complications, for example, gastrointestinal bleeding, nephritis or bleeding in other body systems. The incidence of this disease is about 11.8-20.4/100,000 people¹⁻² with ratio between males and females of 1.13:1, and it can be found from 6 months of age to adult. The highest incidence occurs at the age of 6-9 years and in the period of December-February³⁻⁴.

Although the mechanism of the disease is currently unknown, some of HSP patients correlate with group A Streptococcal infection⁵⁻⁶ which is the major cause of respiratory system infection (particularly in Thailand). Therefore, the study of the correlation between HSP and group A Streptococcal infection by determination of anti-streptolysin O (ASO) level in the patients for confirmation of group A Streptococcal infection in Thai people shall be a way for physicians to determine this pathogen and provide the treatment regarding the pathogen which is the cause of the disease.

Method

The Patient Group and the Control Group

This study was conducted at the Pediatric Department of Ramathibodi Hospital from January 2006- December 2007. The aim of the study is the determination of ASO titer in a group of patients (**Group 1**) and a control group (**Group 2**). **Group 1** is comprised of 30 patients who had been diagnosed as having HSP by the diagnostic criteria of American College of Rheumatology (ACR)⁷. The patient who meets two or more of the four criteria shall be considered as having HSP. The criteria include: (1.) the initial age of having the signs and symptoms is lesser than 20 years. (2.) Having the signs of palpable purpura (Slightly raised "palpable" hemorrhagic skin lesions, not related to thrombocytopenia) (3.) having Bowel angina (Diffuse abdominal pain, worse after meals, or the diagnosis of bowel ischemia, usually including bloody diarrhoea) (4.) Wall granulocytes on biopsy (Histologic changes showing granulocytes in the walls of arterioles or venules). **Group 2**, which is the control group, is comprised of healthy children with same sex and age as the patients. Blood samples of 2 healthy children and

one patient were determined for ASO titer and then compared. The total of healthy children in the control group is 60 children. The children participated in this study and their parents had been given explanations about the objective of the study, and have given the written consent for venous puncture in all cases. The HSP patients have been asked for subjective examination and the data collected included: sex, age, address, characteristic of skin rashes and the first day that these rashes were observed, abnormal symptoms in any other body systems such as fever, symptoms in respiratory system, symptoms in gastrointestinal system (abdominal pain, diarrhea, hematochezia or hematemesis), joint pains and arthritis, history of drug and vaccine taken, and history of autoimmune disease. The physical examination included: check up of vital signs, check up for all body systems to detect the relating infection, physical examination for gastrointestinal system and the distribution of rashes were performed. Every patient was evaluated for the severity of the disease by using Clinical Scoring system⁸⁻⁹. For laboratory investigation, all children who participated in this study were provided ASO titer test, and all patients were investigated for CBS and urinalysis. In addition, the laboratory investigations such as skin biopsy, BUN, and Cr were carried out depending on each case.

Statistical analysis was carried out using the PASF statistics 17.0 (SPSS Inc. , Chicago, Illinois, USA). Results were expressed as number, percentage, median (range), means \pm standard deviations. Mann–Whitney U test correlation coefficient was used for analyses of the data.

Results

From the study during the period of January 2006 to December 2007, totaling 2 years, there were 30 child patients younger than 15 years old had been diagnosed with HSP.

Age of the patients

The thirty patients were 16 males (53.3%) and 14 females (46.7%) that could be considered as the ratio between male to female of 1.14:1. The age having highest incidence of this disease was 6-8 years of age totaling 12 cases (40.0%), and the second rank for the incidence was 3-5 years of age totaling 7 cases (23.3%) which was equal to the incidence occurred in 9-11 years of age as shown in table 1.

Table 1: Age of the 30 patients

Age (Years)	Number of patient (case)	Percent
0-2	1	3.3
3-5	7	23.3
6-8	12	70.0
9-11	7	23.3
12-14	3	10.0
Total	30	100

Note: The age of 0-2 years pertains to the age starting from birth until 2 years and 11 months.

Signs and symptoms

Signs and symptoms of the patients according to body system classification basis, besides the skin involvement which was 100%, it was found that the incidence for other systems were gastrointestinal system of 17 cases (56.7%), musculoskeletal system (joint) of 17 cases (56.7%) and renal system of 8 cases (26.7%), , respectively, as shown in table 2.

Table 2. Clinical manifestations of Henoch-Schonlein purpura in 30 children

Organ involvement	Number of patient (case)	%
Skin	30	100.0
Gastrointestinal tract	17	56.7
Kidney	8	26.7
Joint	17	56.7

The Severity of Disease

It was found that the patient with purpuras distributed over their upper extremities, lower extremities, and trunk was 44.8%, purpuras distributed only at their

lower extremities and buttocks was 37.9%, and purpuras located on buttocks, lower extremities, and trunk was 17.2%, respectively.

The joint symptoms are usually not severe. However, there were 41.7% of the patients who have joint symptoms. The patients with arthralgia and/or moderate swelling were 31.0%, arthralgia and/or mild swelling were 24.1%, and arthralgia and/or severe swelling was 3.4%.

For gastrointestinal symptoms, it was found that the patients with no gastrointestinal symptoms were 41.4% while the patients with severe abdominal pain were 31%. The patients with mild abdominal pain with or without occult blood in their stool were 17.2%, and the patients with moderate abdominal pain with or without occult blood in their stool were 10.3%.

For renal symptoms, most of patients having no renal symptoms were 72.4%. The patients with Proteinuria 150 mg/dL and/or macroscopic hematuria were 17.2%; the patients with Proteinuria 30–150 mg/dL and/or abundant erythrocytes in perfield on microscopic urinalysis ($\times 400$, hpf) were 6.9%; and the patients with Proteinuria 30 mg/dL and/or 10–15 erythrocytes in perfield on microscopic urinalysis ($\times 400$, hpf) were 3.4%, as shown in table 3.

Table 3 The Severity of Disease

Systemic symptoms	%
Skin involvement	
No symptom	0
Purpuras located on buttocks and lower extremities alone	37.9
Purpuras located on buttocks, lower extremities, and trunk	17.2
Purpuras located on buttocks, lower and upper extremities, and trunk	44.8
Joint involvement	
No symptom	41.7
Arthralgia and/or mild swelling	24.1
Arthralgia and/or moderate swelling	31.0
Arthralgia and/or severe swelling	3.4
Gastrointestinal system (GIS) involvement	
No symptom	41.4
Mild abdominal pain and/or occult blood in stool (+)	17.2
Moderate abdominal pain and/or occult blood in stool (++/+++)	10.3
Severe abdominal pain and/or melena	31.0
Renal involvement	
No proteinuria and/or 3–5 erythrocytes in perfield on microscopic urinalysis ($\times 400$, hpf)	72.4
Proteinuria 30 mg/dL and/or 10–15 erythrocytes in perfield on microscopic urinalysis ($\times 400$, hpf)	3.4
Proteinuria 30–150 mg/dL and/or abundant erythrocytes in perfield on microscopic urinalysis ($\times 400$, hpf)	6.9
Proteinuria 150 mg/dL and/or macroscopic hematuria	17.2

Test result of ASO titer of the patient and control group

It was found that ASO titer between the patient and control group was not significantly different. The same result of no significant difference was also shown in the comparative analysis of ASO titer by comparing the number of patient and control group who has ASO titer higher than 150 units.

	HSP Patient Group	ASO Control Group	p-value
ASO titer > 150I U/ml (%)	46.7%	48.3%	0.88
ASO titer IU/ml (median(range))	126.5(13-1810)	145(13-869)	0.514

Discussion

From the study in 30 HSP patients, aged 0-15 years, in Ramathibodi Hospital, it was found that the number of male patients were slightly more than female patients with the ratio between male and female as 1.14:1, whereas in foreign countries this ratio was 2:1.^{10, 11} It has shown that most of the HSP patients, forty percent, having age of 6-8 years are similar to other researches that have reported the age of highest incidence of HSP of 6-9 years. In Thailand, the age of 6-9 years has been reported in previous studies^{12, 13}. Accordingly, the incidence of this disease is found in adolescents more than small children in Thailand while the various causes of epidemiology are still unknown.

For signs and symptoms of the patients, every patient had palpable purpura as it is the diagnostic criterion. The gastrointestinal and joint symptoms found was 56.7% which are the most common symptoms. The renal symptoms were 26.67%. However, this study found that the incidence of renal and joint symptoms were slightly different from the previous studies.^{14, 15}

Regarding the location of palpable purpura, palpable purpura was mostly found over lower extremities. However, 44.8% of most patients had purpura at buttocks, lower and upper extremities, and trunk, the HSP patients therefore should have a carefully performed physical examination to help in diagnosis of the disease.

According to signs and symptoms in gastrointestinal system, severe abdominal pains were found as much as 31% including one case of each acute pancreatitis, partial gut obstruction, and acute appendicitis, and two cases of lower gastrointestinal bleeding.

The previous studies had shown that the gastrointestinal complications may be found approximately 4.9%^{16, 17}. In this report, no severe bleeding that needs blood transfusion or is a risk of death had been found in any patient.

Most of patients in this study that was 72.4% have no abnormality of the kidneys. Goldstein et al⁽¹⁸⁾ and Scharer et al⁽¹⁹⁾ reported the prevalence of nephrotic syndrome in HSP being 50% and 59%, respectively. These may be due to racial variability, with high incidence in Native Americans⁽²⁰⁾.

Anti-streptolysin O (ASO) test is the blood test for confirmation of group A Streptococcal infection. It is the test to detect antibodies against Streptolysin O, a substance produced by group A streptococcus bacteria. ASO titer test is the most popular and standard method today²¹. Even though the cause of HSP was unknown, in 1948, Gairdner reported the correlation between HSP and group A beta-hemolytic (GABS) in 50% of patients. However, only 10% of control group had a positive throat culture for GABS²². Al-Sheyyab et al. reported that HSP patients also had ASO titer higher than the control group⁵. In general, the previous studies found that ASO titers in the HSP patients were high as approximately 20-50%^{10, 23, 24}. In some reports, there was no significant difference between the ASO titer of patient and control group^{25, 26}. This study had compared the ASO titer of the patients and control group who has ASO titer higher than 150 IU/ml. The abnormal high ASO titer was interpreted as having group A Streptococcal infection. From this study, it was shown that there were 46.7% of patients who have ASO titer higher than 150 IU/ml and it was also found that control group having such ASO titer level were 48.3% which was not significantly different. Moreover, the ASO titer of the HSP patients which is higher than the normal range is similar to the previous studies. The difference among other studies is ASO titer; ASO titer in control group is abnormally high, at 48.3%. By comparison with other studies, this value is higher than other studies by 10%. It could be demonstrated that Thai population having ASO titer is higher than other regions. In addition, when the median of ASO titer in the patient and control group was calculated, it was also not significantly different. Hence, the higher ASO titer in the HSP patients may be a coincidence which may not correlate with GABS.

Conclusion

HSP is a common disease in young children. However, this study cannot prove that HSP correlates with group A Streptococcal infection by investigation of ASO titer.

Acknowledgements

We would like to acknowledge Thailand research fund for granting us the budget support. Besides, we would like to thank Ms Umaporn Udomsubpayakul for valuable statistical guidance and advice, and finally, we would like to thank Ms Rotchanart Thawatchai for kindly helping us to obtain blood samples for this study.

References

1. Yang YH, Hung CF, Hsu CR, Wang LC, Chuang YH, Lin YT, Chiang BL. A nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch-Schonlein purpura in Taiwan. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 May;44(5):618-22. Epub 2005 Jan 25.
2. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet*. 2002 Oct 19;360(9341):1197-202.
3. Pabunruang W, Treepongkaruna S, Tangnararatchakit K, Chunharas A, Phuapradit P. Henoch-Schonlein purpura: clinical manifestations and long-term outcomes in Thai children. *J Med Assoc Thai*. 2002 Nov;85 Suppl 4:S1213-8.
4. Nussinovitch M, Prais D, Finkelstein Y, et al. Cutaneous manifestations of Henoch-Schoenlein purpura in young children. *Pediatr Dermatol* 1998;15:426-8.
5. Al-Sheyyab M, Batieha A, el-Shanti H, Daoud A. Henoch-Schonlein purpura and streptococcal infection: a prospective case-control study. *Ann Trop Paediatr*. 1999 Sep;19(3):253-5.
6. Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, Iijima K, Yoshikawa N. Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schonlein nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2003 Feb;41(2):366-70.
7. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990;33:1114---21.
8. De Mattia D, Penza R, Giordano P, et al. von Willebrand factor and factor XIII in children with Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol*. 1995;9:603-605.

9. Calvino MC, Llorca J, Garcia-Porrúa C, et al. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20 year epidemiologic and clinic study. *Medicine*. 2001;80:279–290.
10. Robson WL, Leung AK. Henoch-Schönlein purpura. *Adv Pediatr* 1994;41:163-94.
11. Meadow SR, Glasgow EF, White RH, Moncrieff MW, Cameron JS, Ogg CS. Schönlein-Henoch nephritis. *Q J Med* 1972;41:241-58.
12. Wanaukul S, Watana D, Pongprasit P. Henoch-Schönlein purpura in Thailand: Review of 41 Children. *J Med Assoc Thai* 1997;80:686-92.
13. Wedgwood RJP, Klaus MH. Anaphylactoid purpura (Schönlein-Henoch Syndrome); A long-term follow-up study with special reference to renal involvement. *Pediatric* 1955;16:196-206.
14. Nussinovitch M, Prais D, Finkelstein Y, et al. Cutaneous manifestations of Henoch-Schoenlein purpura in young children. *Pediatr Dermatol* 1998;15:426-8.
15. Kumar L, Singh S, Goraya JS, et al. Henoch-Schoenlein purpura : The Chandigarh experience. *Indian Pediatr* 1998;35:19-25.
16. Maetinez-Frontanilla LA, Haase GM, Ernster JA, et al. Surgical complication in Henoch-Schoenlein purpura. *J Pediatr Surg* 1984;19:434-6.
17. Choong CK, Beasley SW. Intra-abdominal manifestations of Henoch-Schoenlein purpura. *J Paediatr Child Health* 1998;34:405-9.
18. Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow up of childhood Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Lancet* 1992;339:280-2.
19. Scharer K, Krmar R, Querfeld U, Ruder H, Waldherr R, Schaefer F. Clinical outcome of Schönlein-Henoch purpura nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 1999;13:816-23.
20. Smith SM, Tung KS: Incidence of IgA-related nephritides in American Indians in New Mexico. *Hum Pathol* 1985;16:181-84.
21. Shet A, Kaplan EL. Clinical use and interpretation of group A streptococcal antibody tests: a practical approach for the pediatrician or primary care physician. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 May;21(5):420-6; quiz 427-30.
22. Gairdner D. The Schönlein-Henoch syndrome (anaphylactoid purpura). *Q J Med* 1948; 17:95-122.
23. Nielsen HE. Epidemiology of Schönlein-Henoch purpura. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77:125-131.

24. Abdel-AI YK, Hejazi Z, Majeed HA. Henoch-Schönlein purpura in Arab children. Analysis of 52 cases. *Trop Geogr Med* 1990; 42:52-57.
25. Ayoub EM, Hoyer J. Anaphylactoid purpura: streptococcal antibody titers and b1c-globulin levels. *J Pediatr* 1969; 75:193-201.
26. Bywaters EGL, Isdale I, Kempton JJ. Schönlein-Henoch purpura. Evidence for a group A b-haemolytic streptococcal aetiology. *Q J Med* 1957; 26:161-175.

Output จากโครงการวิจัยที่ได้รับทุนจาก สกอ.

คาดว่าจะมีผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติในหัวข้อ “Comparative Case Control Study of ASO Titer between HSP Patient and Control Group”