



Vasculite por IgA em crianças

IgA vasculitis in children

Autores

Maria Goretti Moreira Guimarães Penido^{1,2} 

Lilian Monteiro Pereira Palma³ 

¹ Santa Casa de Belo Horizonte Hospital, Centro de Nefrologia, Unidade de Nefrologia Pediátrica, Belo Horizonte, MG, Brasil.

² Universidade Federal de Minas Gerais, Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina, Unidade de Nefrologia Pediátrica, Belo Horizonte, MG, Brasil.

³ Universidade Estadual de Campinas, Hospital de Clínicas, Nefrologia Pediátrica, Campinas, SP, Brasil.

A vasculite por imunoglobulina A (VIgA), classicamente conhecida como púrpura de Henoch-Schönlein, é um tipo de vasculite não-trombocitopênica de pequenos vasos e é a forma mais frequente de vasculite sistêmica infantil (incidência anual: 3-26,7 por 100.000, dependendo do país)¹⁻³. A VIgA é mais frequente na infância, com um pico de incidência por volta dos 4-6 anos de idade^{2,4}. A doença geralmente se apresenta com uma erupção purpúrica palpável, dor e sangramento gastrointestinal, envolvimento renal, artralgia e/ou artrite^{1,4}. Também se observa inflamação testicular (orquite: 14% dos pacientes do sexo masculino), manifestada por dor e inchaço⁵.

A VIgA tem uma variação sazonal, sugerindo um papel para gatilhos ambientais e distribuição geográfica, e possui uma leve predominância masculina⁵. Ocorre com mais frequência em certas partes do mundo, como Coreia e Japão, mas tem distribuição igual em todos os grupos étnicos⁵. A apresentação em adultos difere da apresentação em crianças; adultos raramente têm dor abdominal e frequentemente têm envolvimento articular⁵.

Em 2013, a Conferência de Consenso de Chapel Hill revisada definiu a VIgA em qualquer idade como uma vasculite com depósitos imunes predominantes de IgA que afeta pequenos vasos, envolvendo a pele, intestino e glomérulos, sendo associada a artralgia ou artrite⁶. O envolvimento renal é caracterizado por um depósito imune predominante de IgA indistinguível do padrão encontrado na nefropatia por IgA primária (NIgA).

Os critérios incluem um diagnóstico de púrpura cutânea não-trombocitopênica com predominância de membros inferiores como principal sintoma e 1 de 4 critérios adicionais: 1) dor abdominal, 2) artrite ou dor articular, 3) envolvimento renal (proteínúria >0,3 g/24h ou uma relação proteína/creatinina urinária >30 mg/mmol em uma amostra matinal isolada ou hematúria de >5 eritrócitos/campo de grande aumento), e 4) uma vasculite leucocitoclástica com depósitos predominantes de IgA ou biópsia renal com depósitos predominantes de IgA. A púrpura com distribuição atípica requer a presença de depósitos de IgA na amostra da biópsia⁷.

A VIgA é considerada uma doença benigna em crianças (cerca de 94% das crianças afetadas apresentam recuperação total e espontânea dentro de dois anos), mas seu prognóstico depende da extensão e da progressão do envolvimento renal¹. Em geral, 40-50% das crianças afetadas apresentam envolvimento renal que varia de hematúria microscópica a glomerulonefrite rapidamente progressiva, contribuindo com 1-2% de todas as doenças renais crônicas (DRC) estágio 5². Em adultos, a doença ocorre frequentemente com características clínicas atípicas, envolvimento renal grave, e com desfecho desfavorável³. A recorrência (cerca de 1/3 dos pacientes) é mais frequente em pacientes com envolvimento renal e sua duração geralmente é mais leve ou mais curta do que o episódio original⁴.

A genética desempenha um papel na determinação do aparecimento da doença e sua gravidade, embora não haja uma correlação genética clara com a NIgA primária^{3,5}.

Data de submissão: 29/11/2021.

Data de aprovação: 01/12/2021.

Correspondência para:

Maria Goretti Moreira Guimarães Penido.
E-mail: mariagoretti@penido@yahoo.com.br.

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-E002>



É muito provável que o sistema de complemento esteja envolvido, além dos sistemas fibrinolítico e de coagulação⁸. A ativação do sistema de complemento em um ambiente de dano celular endotelial pode levar à microangiopatia trombótica³.

Atualmente, aceita-se a hipótese de uma resposta imune anormal a vários antígenos em indivíduos geneticamente suscetíveis⁴. Tem sido sugerido que o primeiro evento que dispara o desenvolvimento de lesões da vasculite pode ocorrer devido à formação de anticorpos direcionados contra as células endoteliais. Estes anticorpos podem ser desencadeados por mimetismo entre microorganismos e células endoteliais com produção reativa cruzada de IgA anti-células endoteliais³. Agentes não infecciosos, tais como medicamentos, vacinas e malignidades também são relatados como agentes desencadeantes⁴.

O estudo de Akbalik *et al.* (2021)⁹, publicado na edição atual do Jornal Brasileiro de Nefrologia, utilizou critérios rigorosos para selecionar os participantes. O diagnóstico de VlgA foi definido de acordo com critérios aceitos pela Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR, por sua sigla em inglês)⁷. As biópsias renais foram classificadas de acordo com o Estudo Internacional de Doenças Renais em Crianças (ISKDC, por sua sigla em inglês). O desfecho clínico foi classificado de acordo com os critérios de Meadow modificados¹⁰. Amostras sanguíneas foram avaliadas para hemoglobina, leucócitos e linfócitos, razão neutrófilo/linfócito (RNL), plaquetas, volume plaquetário médio, níveis de imunoglobulina A e proteína C reativa. A frequência de manifestações gastrointestinais, escrotais e renais foi documentada. Foram utilizados esteroides como tratamento de primeira linha e a ciclofosfamida ou ciclosporina-A foram utilizadas em casos refratários.

A maioria dos pacientes tinha menos de 10 anos de idade, era predominantemente do sexo masculino, com envolvimento cutâneo e gastrointestinal, e apresentava hematúria e proteinúria no início. As biópsias renais foram classificadas principalmente como grau II e III de acordo com o ISKDC. A maioria dos pacientes foi de grau B (pequenas anormalidades urinárias) e grau A (normal), respectivamente, em desfechos de curto e longo prazo. Os autores dividiram os pacientes em dois grupos (grupo I: grau I - II e grupo II: grau III - IV) de acordo com os critérios do ISKDC e a faixa etária (≤ 10 a e >10 a). Não houve diferença entre os grupos ($p=0,744$).

Os autores encontraram correlação significativa entre o envolvimento escrotal e desfechos desfavoráveis em sete pacientes (14,8%). Somente a razão neutrófilos/linfócitos foi encontrada significativamente mais alta naqueles com envolvimento escrotal, o que pode ser atribuído à gravidade da doença e à inflamação¹⁰. De acordo com Buscatti *et al.* (2018)¹¹, o envolvimento escrotal ocorreu em quase um quinto dos pacientes com VlgA, principalmente como subtipo agudo.

Disfunção renal, proteinúria, hipertensão e nefrite crescêntica no início foram significativamente associadas a desfechos desfavoráveis³. Shi *et al.* (2019)¹², em uma meta-análise, mostraram que idade mais avançada no início, menor taxa de filtração glomerular, características renais iniciais de síndrome nefrótica e síndrome nefrítica-nefrótica, e biópsia renal com nefrite crescêntica foram preditivos de mau prognóstico em crianças com VlgA. Dyga e Szczepańska enfatizam que a maioria das manifestações de órgãos da VlgA são benignas e autolimitadoras⁴. O estudo de Akbalik *et al.* (2021)⁹ relatam uma correlação significativa entre hipertensão e insuficiência renal com desfecho desfavorável⁹.

O recente consenso europeu (iniciativa SHARE) sobre diagnóstico e tratamento da VlgA fornece uma definição de gravidade para a VNIgA e recomenda o início imediato de esteroides orais (primeira linha), e pulsos IV ou imunossupressão como tratamento de segunda linha¹³. A VNIgA leve requer um tratamento mais agressivo com pulsos de esteroides como tratamento de primeira linha. Os inibidores da ECA são indicados como uma terapia de suporte em longo prazo^{3,13}. Akbalik *et al.* (2021)⁹ trataram todos os pacientes com esteroides. Quinze foram tratados com ciclofosfamida oral por 8-12 semanas e a remissão completa foi alcançada dentro de 3 a 6 meses após o início da ciclofosfamida ou ciclosporina-A. Não foi encontrada nenhuma diferença significativa nos efeitos dos dois medicamentos nos resultados de curto e longo prazo.

O estudo de Akbalik *et al.* (2021)⁹ contribui para o conhecimento da VlgA e pode mudar a prática clínica. As três mensagens principais são: (a) o envolvimento escrotal em pacientes pediátricos com VlgA pode ser associado a desfechos desfavoráveis, (b) a Cy-A e a ciclofosfamida podem ser eficazes em pacientes pediátricos com VlgA não responsivos a esteroides, e (c) a doença tem um bom prognóstico em crianças.

No entanto, outros estudos descreveram que algumas crianças podem progredir para a doença renal em estágio terminal. Afigura-se razoável que todos os pacientes pediátricos com VIgA, sem exceção, devam ser examinados periodicamente para urinálise, pressão arterial e função renal. A identificação de crianças com maior risco de perda progressiva da função renal é a chave para reduzir a incidência de DRC irreversível. Espera-se que estudos futuros abordem estas importantes questões.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

MGMGP e LMPP foram responsáveis por toda a redação editorial.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não há conflitos.

REFERÊNCIAS

1. Davin JC, Coppo R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Nat Rev Nephrol.* 2014 Jul;10:563-73. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.126>
2. Williams CEC, Toner A, Wright RD, Oni L. A systematic review of urine biomarkers in children with IgA vasculitis nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2021 May;36:3033-44. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05107-7>
3. Peruzzi L, Coppo R. IgA vasculitis nephritis in children and adults: one or different entities?. *Pediatr Nephrol.* 2021 Nov;36:2615-25. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04818-7>
4. Dyga K, Szczepańska M. IgA vasculitis with nephritis in children. *Adv Clin Exp Med.* 2020;29(4):513-9. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/112566>
5. Oni L, Sampath S. Childhood IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) - advances and knowledge gaps. *Front Pediatr.* 2019 Jun;7:257. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00257>
6. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-1. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.37715>
7. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010 May;69(5):798-806.
8. Chua JS, Zandbergen M, Wolterbeek R, Baelde HJ, Van Es LA, Fijter JW, et al. Complement-mediated microangiopathy in IgA nephropathy and IgA vasculitis with nephritis. *Mod Pathol.* 2019 Apr;32:1147-57. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0259-z>
9. Akbalık KM, Demircioğlu KB, Büyükçelik M, Balat A. Renal biopsy in children with IgA vasculitis. *Braz J Nephrol.* 2021 Jul 28; [Epub ahead of print]. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0035>
10. Meadow SR, Glasgow EF, White RH, Moncrieff MW, Cameron JS, Ogg CS. Schönlein-Henoch nephritis. *Q J Med.* 1972 Jul;41(163):241-58.
11. Buscatti IM, Abrão HM, Kozu K, Marques VLS, Gomes RC, Sallum AME, et al. Characterization of scrotal involvement in children and adolescents with IgA vasculitis. *Adv Rheumatol.* 2018 Nov;58:38. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0039-3>
12. Shi D, Chan H, Yang X, Zhang G, Yang H, Wang M, et al. Risk factors associated with IgA vasculitis with nephritis (Henoch-Schönlein purpura nephritis) progressing to unfavorable outcomes: a meta-analysis. *PLoS One.* 2019 Oct;14(10):e0223218. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223218>
13. Ozen S, Marks SD, Brogan P, Groot N, Graeff N, Avcin T, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis — the SHARE initiative. *Rheumatology.* 2019 Mar;58(9):1607-16. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez041>