

## EDEMA HEMORRÁGICO AGUDO INFANTIL

Teresa Pereira<sup>1</sup>, Susana Nunes<sup>2</sup>, Ana Paula Vieira<sup>1</sup>, Carla Sá<sup>2</sup>, Almerinda Pereira<sup>2</sup>, A Sousa Basto<sup>1</sup>  
Serviços de <sup>1</sup>Dermatologia e Venereologia e <sup>2</sup>Pediatria, Hospital de São Marcos, Braga

**RESUMO** - O edema hemorrágico agudo infantil é uma forma rara de vasculite leucocitoclásica cutânea, que ocorre em crianças com menos de 4 anos de idade. As principais manifestações são lesões cutâneas purpúricas, edema periférico e febre. Apesar dos achados clínicos serem dramáticos, quer na aparência das lesões, quer na rapidez de instalação, o prognóstico permanece excelente, com recuperação espontânea em poucas semanas. A sua origem está pouco esclarecida, mas infecções subjacentes, fármacos e vacinas têm sido referidas como possíveis factores etiológicos.

Descrevemos uma criança de 7 meses com quadro clínico e histológico típicos de edema hemorrágico agudo infantil que surgiu na sequência de uma infecção do tracto urinário, em tratamento com amoxicilina e ácido clavulâmico.

**PALAVRAS-CHAVE** - Edema agudo; Edema hemorrágico; Edema infantil.

---

## ACUTE HEMORRHAGIC OEDEMA OF INFANCY

**ABSTRACT** - Acute hemorrhagic oedema of infancy is an uncommon form of cutaneous leukocytoclastic vasculitis that occurs in children younger than 4 years. The main manifestations are large purpuric skin lesions, peripheral oedema and fever. Despite the dramatic clinical findings in appearance and rapid onset, the prognosis is excellent. In most cases, the origin is not clear, but underlying infections, drugs and vaccines are assumed to play an aetiological role. We describe a 7 months-old boy with clinical and histological features of acute hemorrhagic oedema of infancy in which the cutaneous eruption appeared after a urinary tract infection, treated with amoxicillin and clavulamic acid.

**KEY-WORDS** - Acute oedema; Hemorrhagic oedema; Oedema of infancy.

### Correspondência:

Dr.<sup>a</sup> Teresa Pereira  
Hospital de São Marcos  
Apartado 2242  
4701-965 Braga  
T: 253613330  
E-mail: [dermato@hsmbraga.min-saude.pt](mailto:dermato@hsmbraga.min-saude.pt)  
E-mail: [teresa-per@netcabo.pt](mailto:teresa-per@netcabo.pt)

## Caso Clínico

### INTRODUÇÃO

O Edema Hemorrágico Agudo Infantil (EHA) é uma forma benigna de vasculite leucocitoclástica que afecta crianças com menos de 4 anos. Caracteriza-se pelo aparecimento súbito de lesões purpúricas circulares, coalescentes ou em alvo, de predomínio na face e extremidades. As alterações cutâneas fazem-se acompanhar de febre baixa e edema. A etiologia, ainda desconhecida, tem sido relacionada com uma reacção de hipersensibilidade a um agente infeccioso, fármaco ou imunização. Evolui espontaneamente para a cura em algumas semanas, com envolvimento visceral raro.

Descrevemos um caso de EHA em criança de 7 meses, que surgiu na sequência de uma infecção do tracto urinário, em tratamento com amoxicilina e ácido clavulâmico.

### CASO CLÍNICO

Em Maio de 2004, observámos um lactente de 7 meses de idade, internado no Serviço de Pediatria do nosso Hospital por infecção do tracto urinário alto, medicado com amoxicilina e ácido clavulâmico endovenoso. O estado clínico da criança melhorou nos primeiros dias de internamento mas, ao quarto dia, observou-se o início súbito de lesões maculopapulares edematosas, de tonalidade vermelho vivo e de contornos bem definidas. As lesões evoluíram nas primeiras horas, tornando-se progressivamente alargadas e coalescentes, formando placas purpúricas grandes, em forma de alvo, numulares ou policíclicas (Fig. 1). Apresentavam um centro deprimido pálido, com halo envolvente periférico mais eritematoso e elevado, for-



Fig. 1 - Lesões purpúricas na face e pavilhão auricular.



Fig. 2 - Padrão em cocarde das lesões: centro deprimido pálido e bordo elevado eritematoso.

mando o clássico padrão "en cocarde" ou em medalha (Fig. 2). As lesões tiveram início nas extremidades, com evolução posterior para a face, poupando o tronco. O quadro era acompanhado por edema simétrico da parte distal dos membros e da face (Fig. 3). Não tinha febre ou envolvimento das membranas mucosas e o estado geral de criança era bom, excepto irritabilidade. Não havia história de imunização recente.

O estudo analítico, efectuado à data do início do quadro clínico, revelava ligeira anemia com hemoglobina de 9,2 g/dl (normal: 11,5-15,7), leucograma normal e contagem de plaquetas ligeiramente elevada de  $439 \times 10^6 \text{ L}^{-1}$  (normal: 150-400). A proteína C reactiva estava elevada, com 64,7 mg/dl (normal <5) e o estudo do complemento revelava elevação de C3 com 173 mg/dl (normal: 15-150). O sedimento urinário efectuado na data de admissão da criança tinha revelado



Fig. 3 - Edema marcado da face.

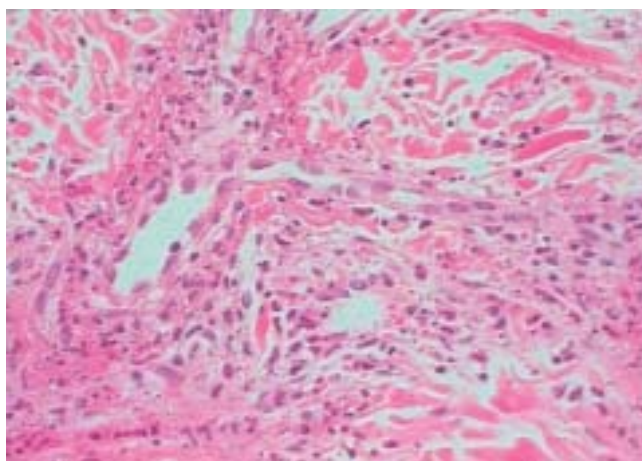


Fig. 4 – Lesões extensas de vasculite leucocitoclásica com escassa necrose fibrinóide (H&E, 400x).

leucocitúria (500 U/L) e proteinúria (5 mg/dl) e na urocultura, colhida na mesma data, cresceu uma *Escherichia coli* sensível ao antibiótico em curso. Estes exames, repetidos após o início das lesões cutâneas, foram negativos. Outros estudos laboratoriais, incluindo estudo da coagulação, função renal, função hepática, glicose, TASO, C4 e CH50 apresentavam os valores dentro dos parâmetros normais. Os anticorpos anti-nucleares assim como todos os marcadores víricos estudados, nomeadamente o vírus da Hepatite A, B e C, o Citomegalovírus, o Epstein-Barr Vírus, o Vírus da Imunodeficiência Humana 1 e 2, foram negativos. Foi efectuada biópsia que revelou extensas lesões de vasculite leucocitoclásica envolvendo quer a derme superficial, quer a derme profunda, com escassa necrose fibrinóide (Fig. 4). Não foi efectuada imunofluorescência directa.

A criança foi medicada com deflazacort (1mg/kg/dia), durante 1 semana, com resolução gradual e completa das lesões cutâneas nas 3 semanas seguintes e sem recorrências após um ano (Fig. 5).

### COMENTÁRIO

Descrevemos um lactente de 7 meses de idade com lesões purpúricas rapidamente progressivas, hospitalizada na sequência de uma infecção do tracto urinário alto, para antibioterapia endovenosa. Na nossa criança, todos os dados clínicos, incluindo a idade, a localização e o aspecto típico das lesões, o edema simétrico, a ausência de envolvimento visceral, a evolução benigna e o exame histológico que revelou vasculite leucocitoclásica, se enquadram na descrição clássica do edema hemorrágico agudo da infância (EHAI)<sup>1-4</sup>.

O EHAI foi inicialmente descrito por Snow em 1913<sup>1</sup>, que publicou o primeiro caso sob o título *Púrpura, Urticária and Angioneurotic Oedema of the Hands and Feet in a Nursing Baby*. A doença foi subsequentemente designada *Edema Hemorrágico Agudo Infantil* por Finkelstein em 1938 e ficou ligada a Seidlmayer que a denominou *Púrpura Cockade Pós-infecciosa*<sup>5</sup>.

O EHAI é uma forma benigna de vasculite leucocitoclásica limitada à pele, sem envolvimento visceral, que afecta primariamente as crianças com idade inferior a quatro anos<sup>1-5</sup>. Clinicamente, caracteriza-se pelo início súbito de edema periférico, lesões purpúricas em alvo localizadas na face, pavilhões auriculares e nos membros e febre moderada<sup>1-7</sup>.

Inicialmente, no curso da doença, as crianças desenvolvem edema dos membros, particularmente das extremidades e da face<sup>1-10</sup>. Em alguns casos, o edema da face pode ser o primeiro sinal clínico<sup>2,3,11</sup>. As lesões cutâneas iniciais são pápulas petequiais edematosas que progridem centrifugamente, formando placas purpúricas ou equimóticas, de tonalidade eritematosa,



Fig. 5 – Resolução completa das lesões cutâneas às 3 semanas.

## Caso Clínico

assumindo padrões em alvo ou numulares e por confluência das lesões, configurações policíclicas ou arci-formes, envolvendo fundamentalmente as extremidades e a face<sup>3-5,9</sup>. Este aspecto clínico das lesões, em alvo ou numular, tem sido descrito por diversos autores por padrão “*en cockade*” ou tipo *medalhão*.

Apesar da extensão da doença e do aspecto exuberante das lesões, as crianças apresentam geralmente bom estado geral, sendo raro o envolvimento de outros órgãos, nomeadamente o rim ou o tracto gastrointestinal<sup>1-9</sup>. Muito raramente, a erupção cutânea é acompanhada de diarreia, melenas, artralguas ou nefrite<sup>8,12</sup>. Não foram descritas, contudo, alterações viscerais persistentes<sup>1-5</sup>.

Os testes laboratoriais de rotina não são diagnósticos<sup>9</sup>. Na maioria dos casos descritos na literatura, os parâmetros hematológicos, o complemento sérico e o estudo da coagulação têm os valores dentro da normalidade<sup>9</sup>. Ocasionalmente, pode observar-se envolvimento renal com hematúria microscópica ou proteinúria moderada, geralmente transitórias<sup>3,7,13</sup>, proteína C reactiva ou velocidade de sedimentação elevadas<sup>5,7,8</sup>, leucocitose, trombocitose ou eosinofilia<sup>2-5,11</sup>, aumento da alfa2-globulina, Imunoglobulina (Ig) M e IgG3. Curiosamente, na nossa criança, as alterações do sedimento urinário registadas à entrada, normalizaram aquando do início das lesões cutâneas.

Os achados histológicos variam desde vasculite leucocitoclásica típica, que envolve os capilares e as vénulas pós-capilares da derme, com ou sem necrose fibrinóide associada<sup>1-10,14</sup> até achados menos específicos de infiltrado linfocitocitário perivascular com extravasamento de glóbulos rubros<sup>3,15</sup>. Nem todos os casos previamente descritos fizeram exame anatomopatológico<sup>2,3,16</sup>. Os resultados de estudo da imunofluorescência directa, efectuados numa minoria de casos, são habitualmente negativos<sup>2,3,5,6</sup>. Ocasionalmente, mostram depósitos de C3 e fibrinogénio delineando os pequenos vasos<sup>3</sup>. Depósitos de IgA foram encontrados inconsistentemente. Em duas séries de EHAI publicadas, apenas 1 em 9 crianças<sup>3</sup> e 3 em 10 crianças<sup>2</sup> mostravam positividade para IgA, embora este seja um achado universal nos casos de púrpura Henoch-Schoenlein (PHS).

O diagnóstico diferencial estabelece-se fundamentalmente com a PHS, o Eritema Multiforme, a Síndrome de Sweet, a Vasculite Urticariiforme, a Doença de Kawasaki, a Púrpura Fulminante e a Púrpura induzida pelo trauma<sup>5</sup>.

Permanece controverso se o EHAI é uma entidade clínica distinta da PHS ou apenas uma variante<sup>2,6,11</sup>. A

PHS surge geralmente em crianças mais velhas e cursa, por norma, com envolvimento abdominal (dor abdominal ou hemorragia gastrointestinal), renal e articular. As lesões cutâneas típicas são máculas ou nódulos eritematosos que se tornam purpúricos, localizados nas superfícies extensoras dos membros inferiores e nádegas e têm alta taxa de recorrência<sup>2-7</sup>. Clinicamente, ambos os quadros podem acompanhar-se de edema, histologicamente, apresentam características de vasculite leucocitoclásica (mas a presença de depósitos perivasculares de imunocomplexos IgA é apenas característica da PHS) e, etiologicamente, são precipitados, na maioria dos casos por um quadro infeccioso, vacinação ou ingestão medicamentosa<sup>2-7</sup>. Considerando estas semelhanças no ponto de vista clínico, histológico e etiológico, alguns autores defendem que o EHAI é uma forma benigna de PHS<sup>6,7,10,17</sup>. *Amitai e cols.*<sup>18</sup> descreveram 7 crianças com edema e púrpura, cujo exame histológico revelou vasculite leucocitoclásica, considerando o EHAI como variante da PHS e sugerindo que a distribuição das lesões de púrpura nestes casos está dependente da gravidade (as crianças desta idade passam mais tempo deitadas e a cabeça é proporcionalmente maior). Alguns autores<sup>3</sup> têm descrito formas overlapping de PHS e EHAI, estabelecendo que ambas estão intimamente relacionadas, apesar das diferenças clínicas e dos achados de imunofluorescência contrastantes. Pelo contrário, a maioria dos autores acredita tratar-se de uma entidade clinicopatológica distinta, partilhando com a PHS achados histopatológicos mas cujo padrão imunohistoquímico é diferente<sup>2-4,7,8,10</sup>. Por exemplo, *Saraclar e cols.*<sup>2</sup> descreveram 12 crianças com EHAI, considerando-o como um quadro benigno, distinto na duração da doença, idade de início (mais jovem), natureza sempre benigna da afecção com complicações sistémicas extremamente raras e ausência de depósitos de IgA na imunofluorescência. Assim, para efeitos de investigação diagnóstica apropriada e terapêutica, consideram que devem ser reconhecidas como entidades clínicas distintas, cujo prognóstico é marcadamente diferente.

O mecanismo etiopatogénico preciso permanece desconhecido. As causas mais comuns sugeridas na literatura são várias formas de infecção<sup>2-4,6-8,10</sup>, nomeadamente do tracto respiratório ou urinário, infecções víricas como sarampo<sup>3</sup>, varicela<sup>4</sup>, adenovírus<sup>19</sup> ou citomegalovírus<sup>13</sup>. Foram descritos ainda vários casos de EHAI que ocorreram após vacinação<sup>2,3,15</sup>. Num dos casos, a criança tinha uma infecção urinária e respiratória concomitante pelo que a causa subjacente ficou por escalarer<sup>2</sup> mas noutros casos não se detectaram

outros factores etiológicos, sugerindo que a vacinação actuou como estímulo antigénico, podendo ter desencadeado o EHAI<sup>3,15</sup>. O aparecimento habitual nos meses de Inverno e a associação frequente com um quadro infeccioso precedente ou vacinação indicam que efectivamente, em muitos casos, o EHAI pode ser consequência de uma resposta imunológica a agentes infecciosos<sup>3,8</sup>. Contudo, a maioria destas crianças, para além do quadro infeccioso, foi tratada com vários antibióticos ou anti-inflamatórios antes do início da erupção, tal como se observou com o nosso doente, pelo que a hipótese de que o EHAI seja uma reacção alérgica a uma ingestão medicamentosa não pode ser excluída<sup>2-8,10</sup>. Nestes casos, é impossível reivindicar uma associação definitiva entre infecção ou ingestão medicamentosa e EHAI.

O tratamento é habitualmente de suporte. Está indicado o tratamento antibiótico de infecção supostamente causal ou a cessação de medicamentos quando se acredita poder ser o agente etiológico potencial<sup>9</sup>. O tratamento com anti-histamínicos ou corticóides não parece ter valor<sup>9</sup>. Na nossa criança, o tratamento com um corticóide sistémico, que resultou na recuperação completa em 3 semanas, não parece ter encurtado o curso natural da doença, ao contrário do que é descrito noutros casos clínicos<sup>8</sup>.

Os achados cutâneos são dramáticos, quer na rapidez de instalação quer no aspecto exuberante das lesões cutâneas<sup>9</sup>. Contudo, o prognóstico é excelente, com evolução invariavelmente benigna e resolução espontânea em poucas semanas, sem complicações a longo prazo ou recorrências<sup>2-4,13,16</sup>. Foi descrita uma recorrência de EHAI numa criança cujo quadro tinha sido aparentemente desencadeado por uma faringite por *Streptococcus* beta hemolítico do grupo A<sup>4</sup> e um caso fatal de uma criança com envolvimento gastrointestinal grave e coagulação intravascular disseminada<sup>12</sup>. Neste último caso subsiste a dúvida se seria uma variante de EHAI ou PHS.

Na nossa criança, a infecção do tracto urinário e o tratamento com antibiótico precederam o aparecimento do EHAI por poucos dias, tornando impossível discernir se foi a infecção, a ingestão medicamentosa ou o efeito da sua combinação, a causa primária que desencadeou a erupção cutânea.

### BIBLIOGRAFIA

1. Snow IM: Púrpura, urticária and angioneurotic edema of the hands and feet in a nursing baby. *JAMA* 61: 18-9 (1913).
2. Saraclar Y, Tinaztepe K, Adahoglu G et al.: Acute hemorrhagic edema of infancy (AIHE); a variant of Henoch-Schoenlein purpura or a distinct clinical entity? *J Allergy Clin Immunol* 86: 473-83 (1990).
3. Legrain V, Lejean S, Taieb A et al.: Infantile acute hemorrhagic edema of the skin: study of ten cases. *J Am Acad Dermatol* 24: 17-22 (1991).
4. Ince E, Mumcu Y, Suskan E et al.: Infantile acute hemorrhagic edema; a variant of leukocytoclastic vasculitis. *Pediatr Dermatol* 12: 224-7 (1995).
5. Cunningham BB, William AC, Lynne R et al.: Neonatal acute hemorrhagic edema of childhood: Case report and review of the English-Language Literature. *Pediatr Dermatol* 13: 39-44 (1996).
6. Dubin BA, Bronson DM, Eng AM: Acute hemorrhagic edema of childhood: an unusual variant of leukocytoclastic vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 23: 347-50 (1990).
7. Millard T, Harris A, MacDonald D: Acute infantile hemorrhagic oedema. *J Am Acad Dermatol* 41: 837-9 (1999).
8. Paradisi M, Anessi G, Corrado A: Infantile acute hemorrhagic edema of the skin. *Cutis* 68: 127-9 (2001).
9. Crowe MA, Lewis F, Jonas PP et al.: Acute hemorrhagic oedema of infancy. *Pediatric Dermatol* 62: 65-6 (1998).
10. Serna MJ, Leache A, Sola MA et al.: Target-like lesions in an infant. *Arch Dermatol* 130: 1055-9 (1994).
11. Scholz SH, Hunziker N: Acute hemorrhagic edema of the infant (Finkenstein's disease). *Pediatr Dermatol* 7: 323 (1990).
12. Larregue M, Lorette G, Prigent F et al.: Oedeme aigu hemorrhagique du nourrisson avec complication lethale digestive 107: 901-5 (1980).
13. Kuroda K, Yabunami H, Hisanaga Y: Acute haemorrhagic oedema of infancy associated with cytomegalovirus infection *Br J Dermatol* 147: 1254-7 (2002).
14. Cin S: Infantile acute hemorrhagic edema: a variant of leukocytoclastic vasculitis. *Pediatr Dermatol* 12: 224-7 (1995).
15. Saray Y, Seckin D, Sarifakioglu E et al.: Acute infantile haemorrhagic oedema: measles vaccination as possible triggering factor. *Acta Derm Venereol* 82: 47-8 (2002).
16. Ricci G, Patrizi A, Specchia F et al.: Infantile acute haemorrhagic oedema in a child with von Willebrand's disease. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 78-9 (1997).
17. Fink CW: Vasculitis. *Pediatr Clin North Am* 33: 1203-88 (1986).

## Caso Clínico

18. Amitai Y, Gillis D, Wasserman D et al.: Henoch-Schoenlein purpura in infants. *Pediatrics* 92: 865-7 (1993).
19. Jeannoel P, Fabre M, Payen C et al.: Oedeme aigu hemorragique du nourrisson: role de l'adenovirus? *Pediatrie* 7: 557-60 (1985).