



TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Terapêutica da nefrite da vasculite IgA em idade pediátrica

Jorge Maria Castela Ferreira Saldanha Abecasis

Maio '2022



TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Terapêutica da nefrite da vasculite IgA em idade pediátrica

Jorge Maria Castela Ferreira Saldanha Abecasis

Orientador: Dr. Paulo Calhau

Maio '2022

ÍNDICE

RESUMO	4
ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS	5
1. INTRODUÇÃO	6
2. VASCULITE IgA: CONSIDERAÇÕES GERAIS	7
3. NEFRITE DA VASCULITE IgA	11
3.1 Frequência	11
3.2 Manifestações clínicas	11
3.3 Histopatologia	12
3.4 Marcadores biológicos	15
3.5 Avaliação e seguimento	16
3.6 Terapêutica	17
3.7 Prognóstico	29
3.8 Perspetivas futuras	30
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
5. AGRADECIMENTOS	33
6. BIBLIOGRAFIA	34

RESUMO

A vasculite a imunoglobulina A (VIgA), anteriormente designada púrpura de Henoch-Schönlein ou púrpura anafilactóide, é a vasculite sistémica mais prevalente na criança. É uma vasculite imunomediada, com depósitos imunes de IgA individualizados nos pequenos vasos, sobretudo da pele, articulações, trato gastrointestinal e rim. A tétrede clássica de manifestações clínicas inclui: púrpura, artralgia/artrite, dor abdominal e compromisso renal. A nefrite da VIgA (NVIgA) surge num quinto a metade dos casos e, embora menos frequente que as outras manifestações clínicas, surge habitualmente no primeiro mês após o início da doença, e é potencialmente mais grave e mais prevalente na criança mais velha e no adulto. A terapêutica da NVIgA não é consensual, sendo convicção generalizada a necessidade de ensaios multicêntricos, prospetivos, randomizados e controlados. Apresentamos uma revisão da literatura sobre a NVIgA, com enfoque muito especial nas controvérsias e perspetivas atuais do seu tratamento.

Palavras-chave: Nefrite da vasculite IgA • Vasculite IgA • Tratamento • Criança

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FMUL

ABSTRACT

Immunoglobulin A vasculitis (IgAV), formerly called Henoch-Schönlein purpura or anaphylactoid purpura, is the most prevalent systemic vasculitis in children. It is an immune-mediated vasculitis, with immune deposits of IgA individualized in small vessels, especially in the skin, joints, gastrointestinal tract and kidney. The classic tetrad of clinical manifestations includes: purpura, arthralgia/arthritis, abdominal pain, and renal impairment. IgAV nephritis (IgAVN) appears in one-fifth to one-half of cases and, although less frequent than other clinical manifestations, usually appears within the first month after the onset of the disease, and is potentially more severe and more prevalent in older children and in the adult. There is no consensus on the treatment of IgAVN, and there is a widespread belief that multicenter, prospective, randomized and controlled trials are needed. We present a review of the literature on IgAVN, with a very special focus on the controversies and current perspectives of its treatment.

Keywords: IgAV nephritis • IgA vasculitis • Management • Child

The final work expresses the opinion of the author and not of FMUL.

ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

ARA	Antagonista dos recetores da aldosterona
AUr	Albumina urinária
AZA	Azatioprina
β 2-microglobulina	Beta2-microglobulina
BR	Biópsia renal
C3	Fator 3 do complemento
CFM	Ciclofosfamida
CsA	Ciclosporina A
CUr	Creatinina urinária
D	Deleção
DRC	Doença renal crónica
ECA	Enzima conversora da angiotensina
EULAR	European League Against Rheumatism
Gd-IgA1	Galactose-deficient-IgA1
HTA	Hipertensão arterial
I	Inserção
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleucina
IRC	Insuficiência renal crónica
ISKDC	International Study of Kidney Disease in Children
MIF	Fator de inibição da migração macrófaga
MMF	Micofenolato de mofetil
NVIgA	Nefrite da vasculite IgA
PRED	Prednisona/prednisolona
PRES	Paediatric Rheumatology European Society
PRINTO	Paediatric Rheumatology International Trials Organization
PUr	Proteína urinária
RTX	Rituximab
SN	Síndrome nefrótica
TFG	Taxa de filtração glomerular
VIgA	Vasculite IgA

1. INTRODUÇÃO

As vasculites são doenças caracterizadas por inflamação da parede vascular. Podem ser primárias ou secundárias. As manifestações clínicas são muito variáveis e dependentes de vários fatores: tipo e localização dos vasos envolvidos, grau e extensão do processo inflamatório, alterações hemodinâmicas resultantes da lesão parietal dos vasos comprometidos. São doenças raras na idade pediátrica, com incidência anual entre 12-53/100000 crianças e adolescentes com idade inferior a 17 anos. Apesar das diferenças geográficas observadas na sua incidência, a vasculite a imunoglobulina A (VlgA) é a mais frequente; a doença de Kawasaki surge em segundo lugar e outras vasculites (arterite de Takayasu, granulomatose com poliangeíte e outras poliangeítes, poliarterite nodosa, síndrome de Behçet, ...), têm incidência muito inferior (Cabral & Morishita, 2021).

Os critérios e sistemas de classificação das vasculites são diversos. Em Pediatria, a classificação mais frequentemente utilizada é a que resulta da colaboração entre a *European League Against Rheumatism* (EULAR), a *Paediatric Rheumatology International Trials Organization* (PRINTO) e a *Paediatric Rheumatology European Society* (PRES), simplificada designada por EULAR/PRINTO/PRES. Baseia-se na dimensão dos vasos envolvidos e, embora com algumas limitações, constitui a classificação mais adequada à idade pediátrica. A arterite de Takayasu atinge predominantemente os grandes vasos, a doença de Kawasaki e a poliarterite nodosa afetam sobretudo os vasos de média dimensão. As vasculites dos pequenos vasos classificam-se em granulomatosas (granulomatose eosinofílica com poliangeíte/síndrome de Churg-Strauss e granulomatose com poliangeíte) e não granulomatosas (poliangeíte microscópica, VlgA, vasculite leucocitoclástica cutânea isolada e vasculite urticariforme hipocomplementémica). Num grupo de outras vasculites surgem a síndrome de Behçet, as vasculites secundárias – infeção, doença maligna, drogas –, a vasculite isolada do sistema nervoso central, a síndrome de Cogan e outras vasculites não classificadas (Ozen et al., 2010).

O envolvimento multissistémico das vasculites justifica a articulação multidisciplinar e interdisciplinar entre a Pediatria e outras especialidades – Cardiologia, Dermatologia, Nefrologia, Pneumologia e Reumatologia – no âmbito de um diagnóstico atempado e de uma terapêutica adequada, aspetos de primordial importância prognóstica.

2. VASCULITE IgA: CONSIDERAÇÕES GERAIS

A VlgA – anteriormente designada púrpura de Henoch-Schönlein ou púrpura anafilactóide – é a vasculite sistêmica mais prevalente na criança. É uma vasculite dos pequenos vasos, com uma incidência anual na criança de 3-27/100000. Ocorre sobretudo na idade pediátrica, sendo mais frequente no gênero masculino (1.2:1 a 1.8:1) e nas crianças caucasianas e asiáticas. A doença pode ocorrer em qualquer idade, mas em 90% dos casos surge entre os três e os 10 anos. Uma infecção recente ou concomitante, quase sempre respiratória, viral ou bacteriana, é o principal *trigger* conhecido, e ocorre em 33-66% dos doentes, pelo que a doença é menos frequente no verão. A VlgA é muitas vezes autolimitada, ao contrário de outras vasculites sistêmicas (Dyga & Szczepańska, 2020; Oni & Sampath, 2019; Davin & Coppo, 2014).

A VlgA é uma vasculite imunomediada. Depósitos imunes de imunoglobulina A (IgA) são individualizados nos pequenos vasos, sobretudo da pele, articulações, trato gastrointestinal e rim. A causa desta patologia permanece desconhecida, embora alguns estímulos infecciosos e químicos estejam identificados; fatores imunológicos, genéticos e ambientais parecem ser também importantes. É uma vasculite leucocitoclástica acompanhada de imunocomplexos IgA nos órgãos alvo e infiltrado inflamatório de neutrófilos, aspetos reconhecidos nos pequenos vasos da derme (primariamente nas vénulas pós-capilares), em biópsia de pele realizada nas lesões purpúricas. Estudos por imunofluorescência mostram deposição de IgA, fator 3 do complemento (C3) e fibrina na parede dos vasos envolvidos e, por vezes, também imunoglobulina G (IgG) e imunoglobulina M (IgM) nas células endoteliais e mesangiais do rim. Uma atenção especial tem sido direcionada para o aumento sérico da IgA e dos imunocomplexos de IgA na patogénese da vasculite IGA (VlgA, bem como da especificidade da IgA1, mas essa relação causal permanece ainda por clarificar. Os anticorpos anticardiolipina, a beta-2-glicoproteína, a interleucina 8 (IL-8) e as células T citotóxicas podem também ser importantes fatores patogénicos (Dedeoglu & Kim, 2021).

A nefrite da VlgA (NVlgA) e a nefropatia IgA (NIgA) são duas glomerulopatias relativamente frequentes na população pediátrica e têm sido relacionadas em múltiplos aspetos: ambas foram descritas em gémeos idênticos e consecutivamente no mesmo doente, e partilham alterações histológicas e biológicas (Nicoara & Twombly, 2019).

A NVIgA apresenta-se com alguma frequência como uma síndrome nefrítica e/ou nefrótica, demonstrativa de um mecanismo fisiopatológico de desenvolvimento rápido, que em caso de recorrência – menos frequente na criança que no adulto – pode conduzir com alguma rapidez a situações de doença renal crónica (DRC) e importante perda da função renal. Pelo contrário, a NIgA pode ser identificada na sequência da perceção accidental de uma hematúria microscópica e assintomática, ou na sequência de episódios recorrentes e autolimitados de hematúria macroscópica, com início e progressão mais lentos para DRC (Davin & Coppo, 2014).

A téttrade clássica de manifestações clínicas inclui: púrpura, artralgia/artrite, dor abdominal e compromisso renal.

A púrpura palpável (não trombocitopénica e sem coagulopatia) – a manifestação cutânea mais característica – está presente na quase totalidade dos casos, é tipicamente simétrica e predominante nos membros inferiores e nádegas, constitui o sinal de apresentação em cerca de três quartos dos doentes, e tem resolução espontânea em algumas semanas, mas com potencial de recorrência nos meses seguintes (Leung et al., 2020).

As queixas articulares – o segundo tipo de manifestações clínicas mais frequente – são inabituais como forma de apresentação da VIgA. A artralgia/artrite é geralmente transitória, migratória, oligoarticular, não deformativa e sem tendência para a cronicidade ou lesão sequelar, atingindo geralmente as grandes articulações dos membros inferiores e, menos frequentemente, os cotovelos, os punhos e as mãos (Oni & Sampath, 2019).

As manifestações gastrointestinais ocorrem em cerca de metade dos casos, podem esporadicamente preceder as cutâneas, mas surgem em regra uma a duas semanas depois, são quase sempre autolimitadas e de gravidade variável: muitas vezes ligeiras – náusea, vômito, dor abdominal fruste, íleo parálítico transitório –, noutras mais graves – cólica abdominal, hemorragia gastrointestinal, isquémia e necrose intestinais, invaginação e perfuração intestinais (Chang et al., 2004).

Menos frequente, mas potencialmente mais grave que as outras manifestações clínicas atrás descritas de forma necessariamente sintética, o envolvimento renal na VIgA surge num quinto a metade dos casos, e é mais prevalente na criança mais velha e no adulto.

Surge habitualmente no primeiro mês após o início das outras manifestações sistémicas, com hematuria microscópica ou macroscópica glomerular, associada ou não a proteinúria – que pode atingir valores de proteinúria nefrótica –, diminuição da filtração glomerular e HTA (Chang et al., 2005).

O envolvimento urológico, nomeadamente escrotal e testicular, é menos frequente na VlgA, e os compromissos neurológico, respiratório e ocular são ocasionais, e não serão aqui desenvolvidos (Dalpiaz et al., 2015).

Embora qualquer dos quatro principais componentes desta síndrome possa preceder os outros, raramente a primeira manifestação é renal (Davin & Coppo, 2014).

Um estudo recente (Ekinci et al., 2020), que incluiu 420 crianças com VlgA (idade média de 7.68 ± 3.15 anos, 51% do género masculino), revelou que todos os doentes apresentaram inicialmente púrpura palpável, e que ao longo do episódio vasculítico, 58% tiveram artralgia/artrite, 56% dor abdominal (invaginação em 4.5%), 30% edema subcutâneo e 30% envolvimento renal.

Um estudo prospetivo realizado na Finlândia (Jauhola et al., 2010), envolveu 223 doentes com idade ≤ 16 anos (idade média de 7.1 ± 3.5 anos), revelou que a nefrite ocorreu em 46% dos doentes (hematuria isolada em 14%, proteinúria isolada em 9%, hematuria e proteinúria em 56%, proteinúria nefrótica em 20% e síndrome nefrítico-nefrótico em 1%) e concluiu que os principais fatores de risco para envolvimento renal da doença foram: idade >8 anos, dor abdominal e recorrência da púrpura.

O diagnóstico de VlgA é essencialmente clínico, simplificado nos casos de apresentação clássica (púrpura palpável das extremidades inferiores e nádegas, acompanhada de duas ou mais das outras manifestações típicas atrás enunciadas), e mais difícil nos casos em que a erupção cutânea típica não constitui a manifestação inicial. Nas formas incompletas ou, sobretudo, nas de apresentação mais atípica, o recurso a biópsia (cutânea/renal) pode ser fundamental para a confirmação diagnóstica, pela evidência de um padrão de vasculite leucocitoclástica com predomínio de depósitos de IgA (Jennette & Falk, 1997).

Nenhum exame analítico é diagnóstico de VlgA. Todavia, os níveis séricos de IgA estão elevados em 50-70% dos doentes, e valores mais elevados estão associados a maior probabilidade de compromisso renal. Outros estudos laboratoriais – urina II, avaliação quantitativa de proteinúria, doseamento sérico de proteínas totais e de albumina, avaliação da creatinina sérica e respetiva taxa de filtração glomerular (TFG) – são úteis na avaliação da repercussão renal da doença. O hemograma completo e o estudo da coagulação podem ser úteis nos casos de diagnóstico clínico não imediato, na exclusão de púrpuras trombocitopénicas ou de coagulopatias. Outros exames laboratoriais (aqui não desenvolvidos) podem ser necessários e vantajosos em casos muito selecionados, na abordagem de outros diagnósticos diferenciais. Alguns outros exames complementares – endoscopia digestiva, radiografia e ultrassonografia abdominais – podem estar indicados em casos de envolvimento abdominal mais exuberante. O esclarecimento do compromisso escrotal/testicular pode beneficiar da realização de ecodoppler testicular e/ou de contributos da medicina nuclear. A importância da biópsia renal (BR) será desenvolvida mais adiante (Calviño et al., 2001).

A maior parte dos sintomas da VlgA da criança são autolimitados, pelo que a maioria dos doentes recupera completamente no ambulatório até cerca de um mês, com ou sem necessidade de hospitalização prévia. A terapêutica é primariamente de suporte nesses casos, com repouso/elevação da área afetada, hidratação adequada e alívio da dor [paracetamol, naproxeno, ibuprofeno, prednisolona (PRED)].

O internamento está indicado em casos particulares: incapacidade de manter hidratação/alimentação adequadas pela via oral, dor abdominal severa, hemorragia gastrointestinal, alteração do estado mental ou respiratório, dor articular severa e/ou incapacitante, insuficiência renal e/ou síndrome nefrótica (SN), HTA. O compromisso renal, se existente, é aquele que mais claramente condiciona a morbilidade a longo prazo; é de grau, evolução e prognóstico muito variáveis, com intervenção diagnóstica e terapêutica individualizada, aspetos que serão abordados com maior detalhe mais adiante.

Num terço dos casos, ocorre pelo menos um caso de recorrência, em regra até quatro meses após o episódio inaugural, e geralmente mais ligeiro e menos duradouro (Saulsbury, 1999).

3. NEFRITE DA VASCULITE IgA

3.1 Frequência

A proporção de crianças com VIgA que apresentam envolvimento renal varia entre 20-100% e depende significativamente, entre outros fatores, do nível de diferenciação na prestação de cuidados nefrológicos entre as várias populações analisadas (White et al., 1999).

Um estudo recente, realizado na Turquia entre 2001-2016 (Çakıcı et al., 2019), analisou retrospectivamente 1120 crianças com VIgA (idade média de 7.4±3.4 anos, 58% do género masculino). Foi diagnosticada NVIgA em 414 (37%), 304 (74%) das quais com envolvimento renal na admissão, 103 (25%) nos primeiros seis meses de doença, e sete (1%) mais de um ano após o início da púrpura. A maioria (80%), teve como forma de apresentação uma hematúria microscópica isolada (61%) ou proteinúria não nefrótica (19%); síndrome nefrítica no momento do diagnóstico foi identificado em 3.6%, SN em 6.7% e síndrome nefrítica-nefrótica em 9.4%.

Num outro estudo (Aalberse et al., 2007), que incluiu 232 doentes menores de 18 anos (mediana de 6 anos, 60% do género masculino), 29% apresentaram compromisso renal no primeiro mês de doença, na maioria dos casos com intensidade discreta (hematúria e/ou proteinúria ligeiras).

3.2 Manifestações clínicas

O compromisso renal na VIgA é inicialmente muito variável e, como já referido anteriormente, geralmente mais benigno na criança mais jovem: hematúria glomerular (microscópica assintomática com ou sem proteinúria, ou macroscópica), síndrome nefrítica e/ou SN, glomerulonefrite rapidamente progressiva. A HTA pode ser ou não acompanhada de diminuição da função renal. A síndrome nefrítica e/ou nefrótica ocorre em cerca de 20% das crianças com NVIgA e em 7% dos casos de VIgA (Pohl, 2015).

As manifestações nefrológicas surgem em cerca de 85% dos doentes no primeiro mês de doença, excepcionalmente antes do aparecimento de erupção cutânea, e são muito pouco prevalentes em crianças com idade inferior a dois anos (Dyga & Szczepańska, 2020).

Uma meta-análise de Chan et al. (2016), definiu alguns fatores de risco para o desenvolvimento de nefropatia no decurso da vasculite IgA: género masculino, idade superior a 10 anos, sintomas gastrointestinais severos (dor abdominal, hemorragia digestiva, isquémia intestinal), ocorrência de recorrências, artralgia/artrite e algumas alterações laboratoriais (leucocitose superior a $15 \times 10^9/L$, trombocitose superior a $500 \times 10^9/L$, titulação elevada de antiestreptolisina O e concentração sérica baixa do C3).

3.3 Histopatologia

As indicações para BR na NVIgA não são uniformes na literatura. Para Dedeoglu e Kim (2021), está indicada nos casos de diagnóstico não esclarecido ou nos casos com envolvimento renal severo. Para McCarthy e Tizard (2010), deve ser considerada sempre que a doença tem uma apresentação inicial como síndrome nefrítica, quando uma SN (com TFG normal) persiste por mais de quatro semanas, quando uma proteinúria nefrótica (PUr/CUr >250 mg/mmol) é observada às 4-6 semanas, ou quando uma proteinúria persistente (PUr/CUr >100 mg/mmol) se prolonga para além de três meses.

Os aspetos observados em microscopia de luz na NVIgA podem apresentar um amplo espectro de alterações glomerulares: proliferação mesangial isolada, proliferação segmentar e focal, glomerulonefrite crescêntica. Em imunofluorescência, o achado diagnóstico é a deposição mesangial de IgA (sobretudo IgA1), dominante ou codominante, sobreponível à observada na NIgA, podendo também identificar-se deposição glomerular de IgG, IgM, fibrinogénio e C3. Em microscopia eletrónica, depósitos eletrodensos são tipicamente encontrados em área mesangial, podendo estender-se exteriormente a capilares periféricos.

A classificação da *International Study of Kidney Disease in Children* (ISKDC) é atualmente a mais utilizada (**Tabela 1**). Baseia-se na presença e número de glomérulos afetados. Distingue as alterações histológicas em um de seis graus diferentes. Os primeiros cinco graus baseiam-se na presença e número de crescentes. O grau VI representa a glomerulonefrite membranoproliferativa *like* (Counahan et al., 1977).

ISKDC grade	Description
Grade I	Minimal changes
Grade II	Mesangial proliferation
Grade III	Crescents < 50% of the glomeruli; A: Focal, B: Diffuse
Grade IV	Crescents 50–75% of the glomeruli; A: Focal, B: Diffuse
Grade V	Crescents > 75% of the glomeruli
Grade VI	Membranoproliferative glomerulonephritis

Tabela 1

Classificação do ISKDC na NVIgA
(extraído de Koskela et al., 2017)

O número de crescentes na BR tem sido considerado um bom indicador prognóstico, mas estudos mais recentes demonstraram que esta associação nem sempre se verifica. Outra lacuna deste sistema de classificação é que não tem em consideração as alterações tubulointersticiais, nem as alterações vasculares mais relevantes (Çakıcı et al., 2019). Como alternativa à classificação da ISKDC, tem sido sugerida a classificação de Oxford (MEST-C) usada na NIgA (**Tabela 2**). Publicada pela primeira vez em 2009, e revista em 2016, compreende as seguintes variáveis histológicas: hiper celularidade mesangial, proliferação endocapilar, glomeruloesclerose segmentar, atrofia tubular, fibrose intersticial e crescentes (Trimarchi et al., 2017). Vários estudos (Huang et al., 2019; Jimenez et al., 2019; Yun et al., 2020) demonstraram que a sua utilização pode ser benéfica nas decisões terapêuticas e na definição do prognóstico da doença.

Histological variable	Description
Mesangial hypercellularity	M ₀ < 50% of glomeruli showing mesangial hypercellularity M ₁ > 50% of glomeruli showing mesangial hypercellularity
Endocapillary hypercellularity	E ₀ absent E ₁ present
Segmental glomerulosclerosis/adhesion	S ₀ absent S ₁ present presence or absence of podocyte hypertrophy/tip lesions in biopsies with S1
Tubular atrophy/interstitial fibrosis	T ₀ ≤ 25% of the cortical area affected by tubular atrophy or interstitial fibrosis T ₁ 26–50% of the cortical area affected by tubular atrophy or interstitial fibrosis T ₂ > 50% of the cortical area affected by tubular atrophy or interstitial fibrosis
Cellular/fibrocellular crescents	C ₀ absent C ₁ present in at least one glomerulus C ₂ present in > 25% of glomeruli

Tabela 2

Classificação Oxford da NIgA
(extraído de Jelusic et al., 2019)

Em 2017, Koskela et al. (2017) propuseram uma nova classificação, semiquantitativa, com 14 variáveis, incluindo alterações glomerulares, tubulares, intersticiais e vasculares, aparentemente mais precisa e promissora e que, em sua opinião, tem maior sensibilidade que a classificação ISKDC (*International Study of Kidney Disease in Children*) como preditor da evolução da NVIgA. **(Tabela 3)**

Modified SQC	Description	Score
Glomerular changes		
Lobulation	Active	0-1 ^a
Mesangial proliferation	Active	0-1 ^a
Crescents		
Cellular	Active	0-3 ^b
Fibrous	Chronic	0-3 ^b
Adhesions	Chronic	0-3 ^b
Fibrinous thrombosis	Active	0-3 ^b
Global sclerosis	Chronic	0-3 ^b
Segmental sclerosis	Chronic	0-2 ^c
Tubular changes		
Thickening of the basement membrane	Chronic	0-1 ^a
Complete atrophy	Chronic	0-1 ^a
Tubular dilatation	Active	0-1 ^a
Interstitial changes		
Fibrosis	Chronic	0-1 ^a
Inflammation OR periglomerular inflammation	Chronic	0-1 ^a
Capillary changes		
Arteriosclerosis OR arterial inflammation	Chronic	0-1 ^a
Focal or diffuse mesangial proliferation		0 for focal, 1 for diffuse

SQC, Semiquantitative classification

^a 0 = absent; 1 = present

^b 0 = 0% of glomeruli affected; 1 = 0-5% of glomeruli affected; 2 = 5-10% of glomeruli affected; 3 = >10% of glomeruli affected

^c 0 = 0% of glomeruli affected; 1 = 0-5% of glomeruli affected; 2 = >5% of glomeruli affected

Tabela 3

Score histológico semiquantitativo na NVIgA
(extraído de Koskela et al., 2017)

Numa revisão muito recente de Jelusic et al. (2019), os autores analisam e reforçam a importância destas classificações histológicas, mas destacam um fator limitativo muito relevante: não estão aferidas e validadas para a NVIgA na idade pediátrica.

Parece existir uma correlação lógica entre a gravidade das manifestações renais e os achados da BR. Os doentes com hematúria assintomática isolada têm geralmente apenas uma proliferação mesangial focal, os doentes com proteinúria não-nefrótica têm importante proliferação celular, e os doentes com síndrome nefrítica e/ou nefrótica podem apresentar a produção de crescentes (Habib et al., 1993).

Todavia, um estudo de Halling et al. (2005) identificou alterações morfológicas graves em doentes com proteinúria não-nefrótica, sugerindo que os achados clínicos observados no início da doença não são adequadamente preditores das alterações histológicas.

3.4 Marcadores biológicos

Um estudo francês, multicêntrico, prospectivo e controlado, realizado entre 2010-2015 (Pillebout et al., 2017), concluiu que na coorte de 50 crianças com VIgA integradas no estudo (33 das quais com NVIgA), os valores urinários de IgA e IgM ($P < 0.0001$), IgG, IL-6, IL-8, IL-10, complexos IgA-IgG e complexos IgA-sCD89 ($P < 0.001$) e os valores séricos de *galactose-deficient-IgA1* (Gd-IgA1) foram, no início da erupção cutânea, significativamente mais elevados nas crianças com nefrite.

Um estudo chinês (Wang et al., 2017), avaliou a excreção urinária do fator de inibição da migração macrofágica (MIF) numa população pediátrica com VIgA, e concluiu que o grupo com NVIgA teve valores significativamente mais elevados do que as crianças com doença sem nefrite, e do que as crianças saudáveis do grupo controle. Concluiu ainda que o nível de MIF diminuiu significativamente, em paralelo com a proteinúria, após início da terapêutica com corticóides.

Watanabe et al. (2013) demonstraram, quatro anos antes, que a elevação da MIF urinária precede o início da proteinúria, podendo ser um marcador preditivo de envolvimento renal, mesmo em doentes sem presença inicial de nefrite.

Ainda mais recentemente, Demir et al. (2020) sugeriram o potencial interesse na determinação de outros marcadores biológicos – prostaglandina D2/I2, porfobilinogénio, ácido 5-metiltetrahidrofólico – como preditores de doença renal.

Um estudo publicado este ano (Miserska et al., 2022), concluiu que a determinação da concentração urinária de vanina pode ser útil como marcador de inflamação autoimune ativa na NVIgA.

Nüsken e Weber (2022) referem alguns outros biomarcadores, promissores no diagnóstico do envolvimento renal na NVIgA: *kidney injury molecule-1*, *monocyte chemotactic protein-1*, N-acetil- β -glucosaminidase e o angiotensinogénio.

3.5 Avaliação e seguimento

Todas as crianças com diagnóstico de VIgA, mesmo as que não apresentam inicialmente compromisso renal, devem ser monitorizadas para a eventualidade do seu desenvolvimento posterior. Este é um aspeto muito importante no seguimento de todos os casos de VIgA, por vezes não devidamente contemplado.

Narchi et al. (2005) propõe que aquela avaliação seriada – a realizar na primeira micção do dia, e incluindo a determinação da presença de sangue e a quantificação da albuminúria urinária (AUr) e/ou da proteína urinária (PUr), da creatinina urinária (CUr), e da relação AUr / CUr ou da PUr / CUr – seja repetida semanalmente nos primeiros dois meses e, ainda que reiteradamente negativa, manter um seguimento regular, embora mais espaçado, nos quatro meses subsequentes. O mesmo autor preconiza que nos casos com hematuria acompanhada de proteinúria não-nefrótica – e enquanto aquelas alterações na análise de urina persistirem – seja efetuada uma vigilância clínica e analítica trimestral ou semestral, que deve incluir a determinação de creatinina sérica e da TFG estimada pela fórmula de Schwartz. Esta metodologia pode ser dispensável nos casos sem proteinúria. O registo periódico da pressão arterial é também obrigatório.

As crianças com alterações persistentes e/ou mais relevantes justificam a orientação para uma consulta da especialidade.

Estes casos, com quadro clínico e evolução mais complexos, necessitam naturalmente de um seguimento mais frequente e exigente, que inclui a monitorização de potenciais efeitos secundários da terapêutica, e, se indicado, o doseamento de níveis séricos de alguns fármacos.

Ainda que de relativo interesse prático, e como atrás referido, alguns marcadores biológicos, poderão ser realizados, mas estão invariavelmente restritos a centros universitários de investigação clínica.

Os critérios para BR foram analisados anteriormente.

3.6 Terapêutica

O objetivo chave do tratamento da NVIgA é evitar o desenvolvimento de lesão renal permanente, mas é insuficiente a evidência científica da melhor forma de fazer a sua prevenção.

Não existem na atualidade *guidelines* internacionais, consensualizadas e baseadas na evidência, acerca do tratamento da VIgA na criança e, em particular, da NVIgA. Na realidade, a maior parte da literatura apenas reporta pequenas séries de doentes, em estudos retrospectivos.

Em 2009, foi publicada uma revisão da literatura dos 20 anos anteriores, com crianças submetidas a diversas terapêuticas: prednisona/prednisolona (PRED), metilprednisolona (MP), ciclofosfamida (CFM), azatioprina (AZA), ciclosporina A (CsA), dipiridamole, varfarina e plasmaferese. E, em conclusão, destacaram a necessidade de estudos randomizados e controlados, como suporte fundamental para a padronização desejável do tratamento das crianças com NVIgA (Zaffanello & Fanos, 2009).

Em 2012, as *Guidelines Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO, 2012) foram publicadas com o objetivo de se constituírem como um guia prático para o tratamento das glomerulonefrites, nomeadamente da VIgA. Baseadas em estudos realizados em adultos com NIgA – a semelhança clínica com a NVIgA é, há muito tempo, conhecida e debatida, mas as duas entidades diferem na sua fisiopatologia, na predição prognóstica, e nas consequências a longo prazo de um eventual adiamento da terapêutica – e recomendando uma proposta terapêutica semelhante à da NIgA, estas *guidelines* não parecem ter em consideração o início mais agudo da NVIgA, com lesões renais também histologicamente mais agressivas. Autores como Davin et al. (2013) consideram que a sua implementação pode resultar em subtratamento em vários casos, pelo atraso na instituição da terapêutica imunossupressora, substituída inicialmente pela prescrição de inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou antagonista dos recetores da aldosterona (ARA). Um estudo finlandês recente (Koskela et al., 2019), longitudinal, parece confirmar que um tratamento imunossupressor mais precoce que o sugerido pela KDIGO pode favorecer o prognóstico renal final.

O tratamento inicial da NVIgA depende primariamente da gravidade do compromisso renal no momento da apresentação da doença.

O uso de corticóides na criança – a terapêutica mais antiga e clássica da NVIgA – não está suportada em ensaios controlados e randomizados, mas apenas em estudos observacionais.

Durante o episódio agudo, o início de terapêutica imunossupressora (precedida de BR) – três pulsos de MP (1 g/1.73 m² cada, em dias consecutivos ou alternados) seguidos de PRED oral (30 mg/m²/dia um mês, e em dias alternados nos dois meses seguintes) – está indicada, segundo Niaudet et al., apenas nas seguintes situações: proteinúria superior a 1 g/dia e/ou redução da TFG. Pelo contrário, nas situações felizmente maioritárias de envolvimento renal inicial ligeiro (hematúria microscópica ou macroscópica com proteinúria inferior a 1 g/dia), nenhuma terapêutica específica está indicada e a realização de BR não é necessária, devendo o doente ser vigiado, com já anteriormente referido, nomeadamente para controle da proteinúria e da função renal. A elevação subsequente da proteinúria para valor superior a 1 g/dia implica a realização de BR, para avaliação de eventual necessidade de terapêutica mais agressiva. Nas crianças que cumpriram três meses de PRED oral, o plano de tratamento posterior depende fundamentalmente de dois fatores: evolução verificada na proteinúria e na filtração glomerular. Aquelas que revelaram resposta ao tratamento – diminuição da proteinúria para valor inferior a 0.5 g/dia e estabilização/melhoria da filtração glomerular – podem, mantendo seguimento regular mensal, suspender a corticoterapia (nota: os autores não referem necessidade de desmame). Nos casos em que houve persistência de proteinúria acima de 0.5 g/dia após três meses de terapêutica imunossupressora, os autores preconizam repetição de BR e início de terapêutica com IECA ou ARA. No caso de os achados histológicos revelarem lesão inflamatória (glomerulonefrite inflamatória), propõem repetição de corticoterapia nos moldes atrás enunciados; se a BR demonstrar lesões crónicas, a sua repetição não tem utilidade, devendo a terapêutica com IECA ou ARA ser prolongada de forma contínua. As crianças que não revelaram resposta à terapêutica corticóide poderão ser tratadas com outros imunossupressores, assunto a que voltaremos mais adiante (Niaudet e al., 2020).

Com o objetivo de alcançar um consenso mais alargado, a iniciativa *Single Hub and Access Point for Paediatric Rheumatology in Europe* (SHARE), publicou em 2019 (Ozen et al., 2019) um conjunto de recomendações para o diagnóstico e tratamento da VIgA em geral, e da NVIgA em particular. As suas propostas poderão facilitar a melhoria e a uniformidade de cuidados às crianças com esta patologia. Os peritos envolvidos neste consenso dividiram a NVIgA em três categorias: ligeira, moderada e grave. **(Tabela 4)**

Severity of IgAV nephritis	Definition
Mild	Normal GFR ^a and mild ^b or moderate ^c proteinuria
Moderate	<50% crescents on renal biopsy and impaired GFR ^d or severe persistent proteinuria ^e [44]
Severe	>50% crescents on renal biopsy and impaired GFR ^c or severe persistent proteinuria ^e [44]
Persistent proteinuria [43]	<ul style="list-style-type: none"> ● UP:UC ratio >250 mg/mmol for 4 weeks^e [44] ● UP:UC ratio >100 mg/mmol for 3 months ● UP:UC ratio >50 mg/mmol for 6 months

^aNormal GFR: >80 ml/min/1.73 m². ^bMild proteinuria: UP:UC ratio <100 mg/mmol (in an early morning urine sample). ^cModerate proteinuria: UP:UC ratio 100–250 mg/mmol (in an early morning urine sample). ^dImpaired GFR: <80 ml/min/1.73 m². ^eSevere persistent proteinuria: >250 mg/mmol for at least 4 weeks. Note: for those that use different units, these conversions can be used to determine equivalent cut-off scores: 1 g/day of proteinuria (in 24 h urine collection) = UP:UC (early morning UP:UC ratio) of 100 mg/mmol = UA:UC (early morning UA:UC ratio) of 70 mg/mmol. This approximates to urine dipstick testing for proteinuria of 150 mg/dl but does not replace laboratory UP:UC or UA:UC. IgAV: IgA vasculitis; GFR: glomerular filtration rate; UP:UC: urine protein:urine creatinine ratio; UA:UC: urine albumin:urine creatinine ratio.

Tabela 4

Graus de gravidade da NVIgA
(extraído de Ozen et al., 2019)

A **Figura 1** apresenta a síntese das recomendações SHARE relativas ao tratamento farmacológico da NVIgA.

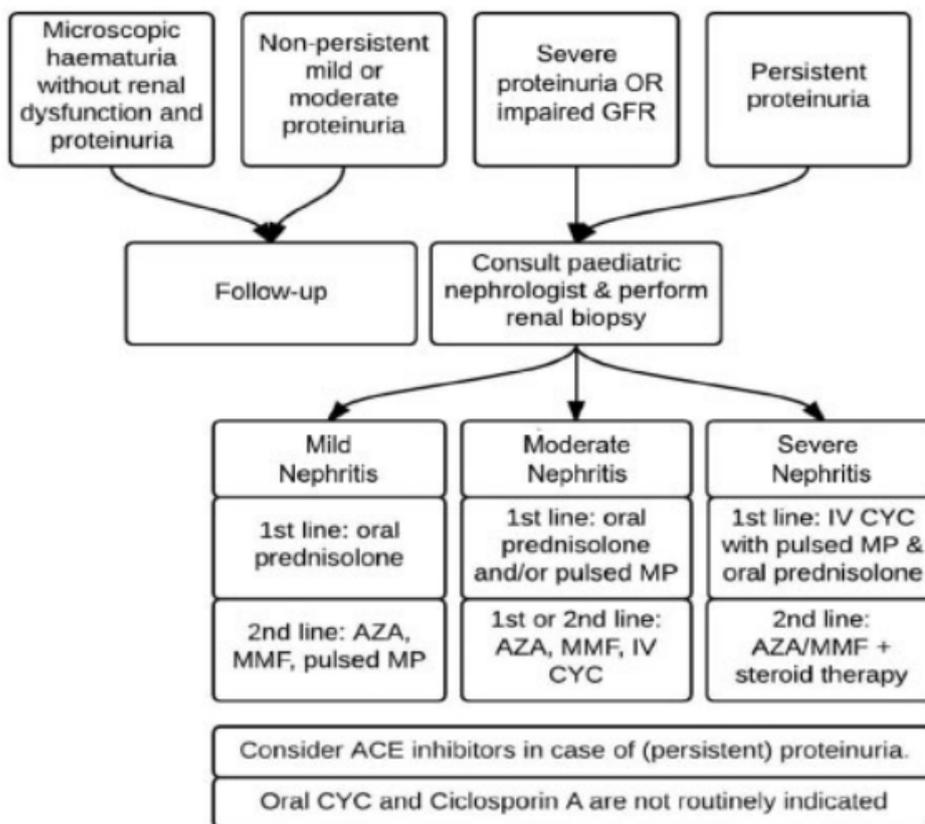


Figura 1
 Guidelines do tratamento da NVlgA
 (extraído de Ozen et al., 2019)

Comparativamente com Niaudet et al., a proposta SHARE tem em comum o facto de ambas privilegiarem a corticoterapia (PRED e MP) como primeira linha de intervenção terapêutica – mas com um limiar de proteinúria para início de tratamento inferior ao sugerido pelo primeiro.

Todavia, a utilização da AZA e do MMF parece preconizada em formas menos graves de doença renal na iniciativa SHARE, assim como o recurso mais alargado a IECA e ARA – independentemente de a criança estar ou não medicada com corticóide ou um imunossupressor de outro tipo.

Como foi referido anteriormente, as crianças que não revelarem resposta à terapêutica corticoide e/ou apresentaram compromisso renal moderado ou grave, poderão ser tratadas com outros imunossupressores, com destaque para os seguintes, enunciados por ordem alfabética: AZA, CFM, CsA, MMF, rituximab (RTX).

A AZA é um análogo sintético da purina e foi desenvolvida no final dos anos 50 do século XX. Foi o primeiro imunossupressor aprovado no transplante de órgão. Atua por inibição direta do crescimento e diferenciação das células imunitárias e diminui os monócitos e neutrófilos circulantes, inibe a síntese de purina, previne a replicação e divisão celulares, inibe a síntese primária de anticorpos. A mielossupressão (leucopénia, trombocitopénia e anemia megaloblástica), constitui o principal efeito secundário, secundado pela suscetibilidade à infeção (viral, ...), hepatotoxicidade, pancreatite, alopecia e neoplasia (cutânea, ...) (Smith et al., 2016).

Um estudo publicado há cerca de duas décadas (Bergstein et al., 1998) revelou que a utilização de AZA associada a corticóide (PRED ou MP) foi eficaz em 19/21 crianças com formas de NVIgA com crescentes.

Mas a revisão da literatura sugere claramente que a sua utilização atual na NVIgA parece muito restrita e limitada.

A CFM, agente alquilante da família das oxazafosforinas, é um dos mais potentes imunossupressores, extensivamente utilizado no tratamento de manifestações graves de um número alargado de doenças autoimunes e inflamatórias. O seu mecanismo de ação imunomodulador consiste na alquilação do DNA/RNA causando a diminuição da sua replicação, no controlo da ação das células T reguladoras CD4+ e CD25+, e no aumento dos fatores de crescimento de células T efetoras. Os principais efeitos secundários são a toxicidade medular (pancitopenia), toxicidade cardíaca (arritmias, ...), pulmonar (pneumonite, ...), hepática (síndrome de obstrução sinusoidal, ...), urinária-renal (cistite hemorrágica, ...), e neoplasia secundária (bexiga, ...) (McCune & Clowse, 2022).

Embora referida na iniciativa SHARE com o objetivo de induzir uma remissão, em particular no tratamento da nefrite moderada ou grave, existe pouca evidência acerca dos benefícios da CFM – isolada ou em associação aos corticóides – no tratamento da NVIgA.

Os trabalhos de Tarshish et al. (2004) e de Pillebout et al. (2010) – o último apenas com doentes adultos – não revelaram melhoria significativa na excreção proteica ou na função glomerular.

O estudo de Tarkish et al. (2004) foi um estudo multicêntrico, randomizado e controlado, efetuado a 56 doentes com idade inferior a 16 anos, com NVIgA histologicamente grave. Metade das crianças foi medicada com CFM (42 dias) e terapêutica de suporte (dieta, diuréticos, resinas permutadoras, suplementos vitamínicos) e metade ficou apenas com terapêutica de suporte. Um seguimento médio de sete anos revelou que o grupo medicado com CFM não revelou superioridade na resposta, no que se refere a remissão completa, melhoria da função renal, progressão para IRC estadio V.

O estudo de Pillebout et al. (2010), prospetivo e multicêntrico, incluiu 54 adultos com NVIgA medicados com terapêutica corticóide, 25 dos quais foram randomizados para também receberem CFM. Não se verificou diferença entre os dois grupos no *endpoint* primário (remissão completa) ou nos *endpoints* secundários (função renal, óbitos, efeitos adversos). Embora com amostras reduzidas, ambos os trabalhos apontam assim para um papel provavelmente menor da CFM no tratamento da NVIgA. Apesar disso, a KDIGO recomenda a sua utilização nos doentes com mais de 50% de crescentes (KDIGO, 2012).

A CsA é um inibidor seletivo da calcineurina que diminui a transcrição da IL-2 e outras citocinas nos linfócitos T. É uma droga fundamental na imunossupressão do doente com transplante de órgão, sendo a sua utilização noutras situações, nomeadamente doenças autoimunes (psoríase, doença de Crohn, artrite reumatóide, ...), limitada pela sua elevada toxicidade a longo prazo (renal, HTA, ...) e reservada para os casos em que não se verifica resposta a terapêuticas convencionais para essas patologias (Hardinger & Magee, 2021).

Um pequeno estudo retrospectivo (Shin et al., 2005) publicado há quase duas décadas, com apenas sete doentes (5 do género feminino, idade média de 6.5 ± 3.3 anos, seguimento médio de 5.5 ± 2.5 anos) com SN em contexto de VlgA, identificou eficácia da terapêutica com CsA em todos as crianças (média de 3 meses entre o início da nefrite e da terapêutica), com uma diminuição significativa da proteinúria (descida de valor médio inicial de $9.2 \text{ g/m}^2/\text{dia}$ para $0.3 \text{ g/m}^2/\text{dia}$, $P=0.016$), elevação da albumina de 2.1g/dL para 4.6g/dL ($P=0.016$), e melhoria dos aspetos histológicos na BR repetida em média 11.7 meses após primeira BR em seis das sete crianças.

Conclusões equivalentes decorreram de um estudo posterior de Park et al. (2011), também retrospectivo, realizado em 29 doentes (18 do género masculino, idade média 8.6 anos à data do diagnóstico de VIgA) que tinham evoluído para proteinúria nefrótica (média de 4.4 meses após o início da doença). Depois do início da terapêutica com CsA, a corticoterapia foi reduzida gradualmente e posteriormente suspensa. O seguimento médio foi de 3.7 anos (1.2-12.9). Todas as crianças tiveram resposta favorável à CsA, 23 alcançaram uma remissão estável, mas seis evoluíram para dependência ao fármaco e uma revelou evolução para IRC estadio V atribuída à CsA.

No mesmo ano do trabalho anterior, Jauhola et al. (2011) publicaram um trabalho metodologicamente mais robusto, parcialmente randomizado, com 24 doentes (15 do género masculino, idade média de 9.4 anos) com VIgA com SN ou glomerulonefrite crescêntica (BR de grau III-VI da ISKDC). Quinze doentes foram randomizados para terapêutica com CsA oral *versus* três pulsos mensais de MP (seguidos de PRED oral durante quatro meses); os restantes nove doentes receberam esquemas terapêuticos idênticos, mas não aceitaram a randomização. À exceção de um, todos os restantes doentes receberam em simultâneo terapêutica com enalapril, para redução da proteinúria glomerular. Todos os doentes tratados com CsA revelaram resolução da proteinúria nefrótica no espaço de três meses, mas o grupo sob corticoterapia revelou uma resposta mais lenta e a proteinúria apenas melhorou em seis dos 13 doentes. A BR de controle, realizada após dois anos, identificou melhoria equivalente nos dois grupos. Os autores concluíram que o tratamento com CsA é eficaz e seguro.

O quarto trabalho (Koskela et al., 2019), refere-se a um estudo longitudinal, de âmbito nacional, com a participação de cinco hospitais universitários finlandeses, com doentes com NVIgA medicados MP (seguida de PRED) ou CsA, no período de 1996-2011. Incluiu 62 doentes (36 do género masculino, idade média de 9.9 ± 3.4 anos), 60 (97%) com proteinúria nefrótica e/ou ISKDC grau \geq III, hematúria em 100%, albumina plasmática média de 2.92 ± 0.79 mg/dL, TFG estimada inicial de 112 ± 31 mL/min/1.73m². Quarenta e dois doentes foram inicialmente medicados com pulsos de MP (seguidos de PRED oral) e os restantes 20 com CsA.

A quase totalidade (95%) dos doentes recebeu, a exemplo do trabalho anterior, um fármaco da família dos IECA ou ARA. O tempo médio de seguimento foi de 10.8 anos (3.2-21.2). O estudo revelou uma resposta positiva em ambos os grupos, sendo que nas crianças tratadas com CsA, uma (5%) teve redução ligeira da TFG (60-89mL/min/1.73m²), duas mantiveram proteinúria persistente e a hematúria foi persistente em três.

O MMF é um imunossupressor usado desde os anos 90 do século XX na prevenção da rejeição de órgão transplantado.

Foi posteriormente utilizado na doença de Crohn, lúpus eritematoso sistémico, SN primária, na glomeruloesclerose segmentar e focal e na NlgA.

O seu metabolito ativo, o ácido micofenólico, inibe a inosina-5'-monofosfato desidrogenase com diminuição da guanosina-5'-trifosfato, essencial à proliferação linfocitária B e T; diminui a produção de IgA linfocitário e reverte os níveis periféricos de IgA1-glicosilado aberrante; diminui também o recrutamento de monócitos, através da diminuição da guanosina-5'-trifosfato (Hackl et al., 2016).

O MMF é globalmente mais seguro que os agentes alquilantes e que a CsA; os efeitos secundários mais frequentes são os gastrointestinais (dor abdominal, diarreia, ...) e os hematológicos (anemia, leucopénia, ...). A exemplo do que ocorre com a terapêutica com CsA, é necessária a monitorização dos seus níveis plasmáticos (Hackl et al., 2016).

Du et al. (2012) publicaram um pequeno estudo retrospectivo, com apenas 12 crianças (7 do género masculino, idade média de 8.33 anos) com proteinúria nefrótica em contexto de VlgA, que não tinham respondido previamente à terapêutica com corticóides. A proteinúria média no início da administração de MMF foi de 5.6 g/dia. A todos os doentes foi ainda prescrito um IECA, o cliazapril. O seguimento médio foi de 3.9 anos (2.5-5.5). Todas as crianças responderam ao MMF entre um e quatro meses. Na última avaliação, a totalidade das 12 crianças tinha proteinúria negativa e preservação da TFG, não tendo sido referida ocorrência de qualquer efeito adverso.

Um outro estudo (Lu et al., 2017), de maior dimensão, incluiu 61 crianças (32 do género masculino) com VlgA, proteinúria nefrótica, TFG normal, e BR com lesões de esclerose ou crescentes inferiores a 50% (ISKDC <IV). Foi instituída terapêutica com MMF e PRED em 41 casos, e em 20 apenas com PRED. A duração média de seguimento foi de 23 meses (12-44). Verificou-se diferença estatisticamente significativa ($P=0.037$) entre os dois grupos no seguimento a curto prazo (6 meses), com maior eficácia no grupo de crianças com terapêutica dupla (remissão em 26/41 crianças); não se verificou diferença estatisticamente significativa no seguimento de longo prazo.

Um pequeno estudo retrospectivo de Hackl et al. (2017) avaliou 18 doentes (14 do género masculino, idade média de 9.6 ± 3.4 anos) com VlgA e proteinúria nefrótica, e teve um objetivo diferente: avaliar a eficácia e segurança do MMF na NVlgA e o potencial benefício da sua instituição precoce, mediante uma adequada monitorização sérica, em doentes medicados inicialmente com corticoterapia (pulsos de MP seguidos de PRED oral). No início da administração de MMF o valor médio da proteinúria foi de $69 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ e o da albumina sérica foi de 3.69 g/dL . O seguimento médio foi de 42.2 ± 28 meses. Verificou-se resposta terapêutica favorável em 16 crianças (89%), nenhuma recaída durante o tratamento, e duas recaídas (15%) após suspensão do MMF. Os autores concluíram que o MMF é uma droga segura e potencialmente eficaz, como opção secundária/coadjuvante na obtenção e manutenção de uma remissão, evitando os efeitos secundários associados a corticoterapia prolongada.

O RTX é um anticorpo monoclonal para o antígeno CD20, introduzido em 1997 para o tratamento do linfoma de células B. A sua utilização posterior tem sido cada vez mais abrangente, incluindo doenças autoimunes como o lúpus eritematoso sistémico, as vasculites ANCA+, a crioglobulinémia, a artrite reumatoide, etc. Induz depleção das células B, amortecendo a expansão das células plasmáticas que produzem autoanticorpos patogénicos, reduz a apresentação antigénica às células B, e reduz a estimulação das células T e de outras células inflamatórias mediada pelas células B, mas o seu papel na NVlgA não está completamente esclarecido (Fenoglio et al., 2017).

Os efeitos secundários mais descritos são reações à perfusão, hipogamaglobulinémia, infeção, reativação de hepatite B, neutropénia (Leandro, 2021).

A sua eficácia – com percentagens interessantes de remissão, sem compromisso da TFG – foi avaliada num número restrito de estudos observacionais e de pequenas séries de casos (Ishiguro et al., 2013; Fenoglio et al., 2016; Maritati et al., 2017; Crayne et al., 2018), quase exclusivamente em adultos com NVIgA refratária à terapêutica imunossupressora de primeira linha, com recaídas frequentes ou com contraindicações para a prossecução dessa terapêutica convencional.

A informação disponível acerca da utilização do RTX na NVIgA em idade pediátrica é, de facto, muito limitada. Donnithorne et al. (2009) publicaram o relato de três adolescentes com quadro clínico refratário e importantes manifestações extra-renais. A utilização de RTX teve resultados favoráveis no curto prazo, mas o período de seguimento posterior a essa terapêutica foi relativamente curto, entre os cinco e os 33 meses.

É de assinalar ainda que a iniciativa europeia SHARE (Ozen et al., 2019) e o excelente trabalho de revisão de Dyga e Szczepańska (2020), muito recentemente publicados, não fazem qualquer menção à utilização de RTX na terapêutica da NVIgA.

Além da CsA, outro inibidor seletivo da calcineurina, o tacrolimus, tem sido descrito como potencialmente eficaz na terapêutica da NVIgA. A sua utilização – de momento exclusivamente *off-label* – foi apresentada num estudo piloto, prospetivo e observacional (Zhang et al., 2018), realizado na China com 20 crianças (15 do género masculino, idade média de 7.5 ± 2.1 anos, proteinúria média de 92.13 ± 58.99 mg/m²/h, seguimento médio de 11.2 ± 3.7 meses). Doze doentes alcançaram remissão completa no final da terapêutica (seis meses) e os restantes oito obtiveram remissão parcial. Não se registaram efeitos adversos.

Outros fármacos – em associação obrigatória com os imunossupressores – têm sido referidos na literatura como potencialmente úteis em formas mais graves e rapidamente progressivas de NVIgA. São disso exemplo a heparina, a varfarina, o dipiridamole e a uroquinase. Estão citados em alguns artigos de publicação menos recente, e com pouca expressividade numérica de utilização (Oner et al., 1995; Iajima et al., 1998; Kawasaki et al., 2004).

A administração de imunoglobulina endovenosa na NVIgA está descrita na literatura em aplicação exclusivamente nos adultos. Os resultados apresentados no que se refere a diminuição da proteinúria e preservação da TFG apontam para a sua possível indicação como terapêutica adjuvante nas formas graves de NVIgA, refratárias ou com recaídas frequentes (Crickx et al., 2016; Rostoker et al., 1994).

A plasmaferese é um procedimento de depuração extracorporeal, que pode ser utilizado para extrair componentes patogênicos presentes no sangue como os auto-anticorpos que, como se sabe, condicionam várias doenças autoimunes. Assim, uma vez que a VIgA se caracteriza por uma acumulação de Gd-IgA1 no endotélio dos vasos de pequeno calibre, é fácil perceber a utilidade que pode adquirir no tratamento da NVIgA.

Os estudos referentes à terapêutica com plasmaferese demonstram que a sua utilização pode ter algum interesse, especialmente nos casos de nefrite grave. Um estudo prospectivo e randomizado (Liu et al., 2019), incluiu 60 crianças, 30 das quais inseridas num grupo controle (tratadas com medidas gerais e com MP + CFM) e 30 no grupo observacional (tratadas com medidas gerais, com MP + CFM e submetidas a plasmaferese). Este segundo grupo revelou uma significativa redução da excreção urinária de proteína total e de albumina, de IgG e β 2-microglobulina, e também a redução significativa dos valores séricos de ureia e creatinina ($P < 0.05$), sem alterações significativas ($P > 0.05$) na incidência de efeitos adversos entre os dois grupos.

Resultados igualmente favoráveis com terapêutica farmacológica combinada com plasmaferese tinham sido anteriormente publicados em estudos muito pouco robustos, de Kauffmann e Houwert (1981) e de Kawasaki et al. (2004), respetivamente com dois adultos e seis crianças.

O recurso a plasmaferese como terapêutica precoce e isolada em casos graves de NIgA e NVIgA foi apresentado em trabalhos de Shenoy et al. (2007) e de Hattori et al. (1999), respetivamente com 16 e nove crianças. E embora os resultados tenham sugerido eficácia terapêutica apreciável, nomeadamente na diminuição da proteinúria e na melhoria da TFG, os autores foram prudentes e realçaram a necessidade imperiosa de realização de estudos randomizados e controlados, com coortes mais representativas.

A utilidade da amigdalectomia, como adjuvante na terapêutica da NIgA, tem sido referida na literatura. Como aquela doença partilha mecanismos patológicos comuns com a VIgA, alguns trabalhos têm procurado avaliar a sua eficácia na NVIgA. Um estudo retrospectivo japonês muito recente (Umeda et al., 2020), incorporou 71 crianças (34 do género masculino, idade média de 6.7 anos, proteinúria persistente em 100% e nefrótica em 15%, TFG >60mL/min/1.73m² em 100%, e grau II-III do ISKDC em 99%, duração média de seguimento de 5.6 anos). No grupo de 40 crianças apenas tratadas com corticóide, ocorreu recaída em 18%; nas 31 crianças submetidas adicionalmente a amigdalectomia, aquela percentagem foi nula (com a importante ressalva de que o tempo de seguimento foi significativamente menor neste último grupo). A frequente associação entre amigdalite e episódios de hematúria macroscópica em doentes com NIgA e com NVIgA, sugere que aquela IgA específica é produzida de forma maioritária nas amígdalas. A amigdalectomia profilática teria então o mérito de prevenir as recorrências, através da redução da estimulação antigénica a partir da mucosa amigdalina.

Na China, a maior parte dos doentes com NVIgA recebem abordagens terapêuticas baseadas na medicina tradicional chinesa (fitoterapia e acupunctura). Estão atualmente em desenvolvimento alguns ensaios que poderão vir a demonstrar resultados efetivos adicionais, pela conjugação da imunossupressão convencional com a fitoterapia, nomeadamente com recurso a produtos derivados do *Tripterygium wilfordii*, utilizado por Li et al. desde 1977 no tratamento de formas diversas de nefrite, com propriedades imunossupressoras plurais e aparente menor toxicidade que os imunossupressores mais convencionais (Ding et al., 2019; Zhang et al., 2018; Mao & Huang, 2016).

O transplante renal é uma arma terapêutica de recurso nos casos com evolução para IRC estadio V. O risco de recorrência de deposição mesangial de IgA no enxerto é real (maior se dador vivo?), embora algumas vezes apenas subclínico. Um estudo multicêntrico publicado por Kanaan et al. (2011), e que incluiu 43 doentes submetidos a transplante renal, concluiu por uma excelente sobrevida dos doentes (98% - 95% - 95%, respetivamente aos 5-10-15 anos) e dos enxertos (84%-66%-56%, respetivamente aos 5-10-15 anos). Estes resultados foram muito mais favoráveis que noutros estudos, e também não foram concordantes com a noção de uma associação entre recorrência e gravidade da doença inicial.

3.7 Prognóstico

As manifestações clínicas da VlgA são em regra benignas e autolimitadas, exceto no que se refere ao potencial compromisso renal.

A progressão da doença renal na VlgA é, quando considerada individualmente, muito imprevisível. Com efeito, um compromisso renal importante pode ocorrer pouco após um quadro de nefrite inicialmente pouco relevante, ou muitos anos após uma persistência de alterações urinárias *minor*. Ainda assim, a evolução renal a 18 meses é, de acordo com Blanco et al. (1977), favorável na maioria das crianças, com recuperação completa em 94%, valor ligeiramente mais favorável que os 89% registados na idade adulta.

Num terço dos doentes ocorre pelo menos um caso de recorrência, em regra até quatro meses após o episódio inaugural, geralmente mais ligeiro e menos duradouro, e mais frequente nos casos com envolvimento renal inicial (Saulsbury, 1999; Calvino et al., 2001).

Uma revisão sistemática de Narchi (2005) confirmou que o risco a longo prazo de deterioração renal – definida como síndrome nefrítica e/ou nefrótica persistente, insuficiência renal ou HTA – é baixo (1.6%) nos doentes com hematúria e/ou proteinúria ligeira, mas significativamente maior (19.5%) se a apresentação inicial da doença se manifesta ou complica como síndrome nefrítica e/ou SN.

A metaanálise de Shi et al. (2019), recentemente publicada, identificou os seguintes fatores preditivos de risco de pior evolução na NVlgA: maior idade na apresentação, baixa TFG, SN e/ou nefrítica-nefrótica inicial, e BR com nefrite crescêntica (grau III-V do ISKDC). O género, a HTA e a síndrome nefrítica sem proteinúria nefrótica não se associaram a pior prognóstico.

Alguns fatores preditores de evolução para IRC estadio V no adulto foram apresentados por Audemard-Verger et al. (2015) e incluem: redução persistente da TFG com creatinina sérica superior a 1.35 mg/dL, proteinúria maior que 1 gr/dia, hematúria macroscópica, HTA, e alterações histológicas com fibrose intersticial, esclerose glomerular e necrose fibrinóide.

A progressão da doença renal pode estar relacionada com doença ativa e persistente – manifestada por episódios de hematuria macroscópica – ou ser devida a uma perda irreversível de nefrónios no episódio agudo, com hipertrofia dos glomérulos sobreviventes e hiperfiltração compensadora, alterações adaptativas que induzem mais lesão glomerular, que é independente da doença primária (Bakris & Forman, 2020). Esta deterioração tardia pode ocorrer em crianças que obtiveram uma aparente recuperação inicial das manifestações renais, como demonstrado por Goldstein et al. (1992), num estudo que avaliou 78 doentes com um seguimento médio de 23.4 anos.

3.8 Perspetivas futuras

Apesar de ser uma entidade conhecida desde o século XIX, a VlgA continua a ter alguns aspetos ainda por esclarecer. A comunidade científica continua à procura de respostas e soluções para algumas das questões básicas da doença, nomeadamente na área dos marcadores biológicos, da genética e da biologia molecular, e da precocidade e tipo de terapêutica mais adequada.

O aprofundamento do estudo dos marcadores biológicos atrás identificados, e de outros certamente em fase de investigação, parecem ter ainda um valor prático aparentemente limitado, mas a investigação poderá vir a revelar-se importante para uma melhor compreensão da doença e com eventual interesse em futuras propostas terapêuticas.

Encontra-se em investigação a relação entre a suscetibilidade e gravidade da NVlgA com os diferentes polimorfismos da codificação genética da enzima conversora da angiotensina (ECA).

O gene do ECA está localizado no cromossoma 17q23. No seu intrão 16 pode haver um polimorfismo bialélico que consiste na deleção (D) ou na inserção (I) de um fragmento da DNA de 287pb. Indivíduos com polimorfismos DD, DI e II têm, respetivamente, níveis altos, médios e baixos de ECA em circulação. O polimorfismo mais comumente associado a desenvolvimento de NVlgA é o DD, que condiciona um alto nível de ECA circulante. O polimorfismo DD foi também associado a níveis mais elevados de proteinúria, mas não foi estabelecida ligação com graus de hematuria e também de HTA.

O alelo D no genótipo ECA-D poderá constituir um marcador genético útil para a dimensão da proteinúria e o prognóstico da criança com NVIgA. Uma possível explicação para a fisiopatologia da maior gravidade da nefrite nestes doentes, é o facto de o aumento dos níveis da ECA condicionar um aumento dos níveis de angiotensina II, pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona e, conseqüentemente, hipertrofia e apoptose dos podócitos e das células endoteliais glomerulares. Esta destruição promove um agravamento da proteinúria e da lesão renal. Esta predisposição para as alterações condicionadas pelo polimorfismo DD pode alterar o curso e o prognóstico da doença, e ter um impacto na abordagem clínica (Hui et al, 2020).

Os mecanismos biológicos dos polimorfismos genéticos da ECA estão representados na **Figura 2**.

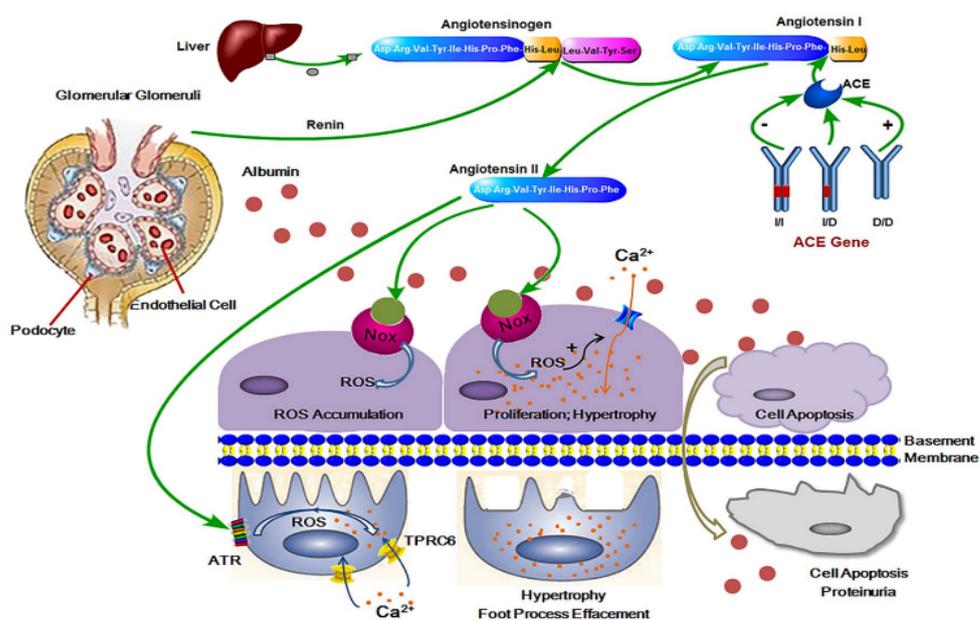


Figura 2
Mecanismos biológicos do polimorfismo genético da ECA na suscetibilidade à NVIgA (extraído de Hui et al., 2020)

Estudos transcritômicos e proteômicos do RNA têm sido efetuados com o objetivo de identificar a progressão da VIgA e compreender os mecanismos moleculares dessa progressão, mesmo em doentes que clínica e analiticamente apresentam estabilidade, permitindo antecipar o início da terapêutica e diminuir a comorbilidade renal (Xie et al., 2020).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ainda que nomeada em homenagem ao pediatra alemão Eduard Heinrich Henoch e ao seu professor Johann Lukas Schönlein, a púrpura de Henoch-Schönlein – atualmente designada vasculite IgA e descrita por aqueles médicos em 1860 –, terá sido reconhecida anteriormente pelos ingleses William Heberden e Robert Willan, em 1802 e 1808, respectivamente.

Persistem ainda hoje aspetos não totalmente esclarecidos acerca da etiopatogenia da VIgA. Todavia, alguns outros aspetos – desenvolvidos neste texto e porventura com maior relevância prática – necessitam de melhor clarificação.

É necessária a criação de uma classificação internacional da histologia da NVIgA, com a aceitação e o sucesso que, por exemplo, foram obtidas na nefrite lúpica.

O papel dos marcadores biológicos e genéticos, no diagnóstico e no prognóstico da NVIgA, está ainda em fase algo embrionária, e em permanente evolução e progresso.

Importa destacar a importância da monitorização e seguimento competente, precoce e prolongado, de todas as crianças com diagnóstico de VIgA, mesmo das que não apresentaram compromisso renal no início da doença.

Estão por clarificar as melhores estratégias para o tratamento da NVIgA, com a definição de protocolos internacionais. Neste sentido, uma vez que a maioria das propostas atuais apenas decorre de estudos observacionais, é unânime a convicção da necessidade de realização de estudos multicêntricos, prospetivos, randomizados e controlados.

O curso evolutivo da doença está ainda por esclarecer, e a definição de critérios prognósticos de risco de evolução para DRC não completamente uniformizada.

O seguimento desta vasculite deverá ser multidisciplinar, com uma atempada e adequada colaboração entre especialidades médicas como a Pediatria, a Nefrologia e a Reumatologia.

Os contributos da genética e da biologia molecular virão a ser certamente muito tangíveis num futuro mais ou menos próximo, na melhor compreensão da fisiopatologia, evolução, terapêutica e prognóstico da NVIgA.

5. AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, quero agradecer à minha família, que sempre me ensinou o valor do trabalho e a sua relação direta com o sucesso.

Em segundo lugar, ao meu orientador e amigo Dr. Paulo Calhau, que me surpreende todos os dias com a sua dedicação pelo ensino e com a sua capacidade de ultrapassar obstáculos, mesmo quando o caminho se mostra difícil. Sem a sua ajuda, nada disto seria possível.

Por fim, um abraço aos meus grandes amigos Rodrigo, Vera e Francisco, que sempre me ajudaram nestes 6 anos de faculdade, e que foram uma ótima influência nesta vida académica, a maior parte das vezes...

6. BIBLIOGRAFIA

Aalberse, J., Dolman, K., Ramnath, G., Pereira, R. R., & Davin, J. C. (2007). Henoch–Schönlein purpura in children: an epidemiological study among Dutch paediatricians on incidence and diagnostic criteria. *Annals of the rheumatic diseases*, *66*(12), 1648-1650.

Audemard-Verger, A., Pillebout, E., Guillevin, L., Thervet, E., & Terrier, B. (2015). IgA vasculitis (Henoch–Shönlein purpura) in adults: Diagnostic and therapeutic aspects. *Autoimmunity Reviews*, *14*(7), 579-585.

Bakris, G. L., & Forman, J. P. (2020). Secondary factors and progression of chronic kidney disease. *UpToDate*, last updated dec 08.

Bergstein, J., Leiser J., & Andreoli, S. P. (1998). Response of crescentic Henoch–Schönlein purpura nephritis to corticosteroid and azathioprine therapy. *Clin Nephrol*, *49*(1):9-14.

Blanco, R., Martinez-Taboada, V. M., Rodriguez-Valverde, V., Garcia-Fuentes, M., & Gonzalez-Gay, M. A. (1997). Henoch–Schönlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, *40*(5), 859-864.

Cabral, D. & Morishita, K. (2021). Vasculitis in children: incidence and classification. *UpToDate*, last updated mar 16.

Calvino, M. C., Llorca, J., Garcia-Porrúa, C., Fernandez-Iglesias, J. L., Rodriguez-Ledo, P., & Gonzalez-Gay, M. A. (2001). Henoch–Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine*, *80*(5), 279-290.

Chang, W. L., Yang, Y. H., Lin, Y. T., & Chiang, B. L. (2004). Gastrointestinal manifestations in Henoch–Schönlein purpura: a review of 261 patients. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, *93*(11), 1427-1431.

Counahan, R., Winterborn, M. H., White, R. H., Heaton, J. M., Meadow, S. R., Bluett, N. ... & Chantler C. (1977). Prognosis of Henoch–Schönlein nephritis in children. *British Medical Journal*, *2*(6078), 11-14.

Crayne, C. B., Eloseily, E., Mannion, M. L., Azerf, S. P., Weiser, P., Beukelman, T., ... & Cron, R. Q. (2018). Rituximab treatment for chronic steroid-dependent Henoch–Schönlein purpura: 8 cases and a review of the literature. *Pediatric Rheumatology*, *16*(1), 1-6.

Crickx, E., Machelart, I., Lazaro, E., Kahn, J. E., Cohen-Aubart, F., Martin, T., ... & French Vasculitis Study Group. (2016). Intravenous Immunoglobulin as an immunomodulating agent in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: A French nationwide study of ninety-two patients. *Arthritis and Rheumatology*, *68*(3), 702-712.

- Çakıcı, E. K., Gür, G., Yazılıtaş, F., Eroğlu, F. K., Güngör, T., Arda, N., ... & Bülbül, M. (2019). A retrospective analysis of children with Henoch-Schönlein purpura and re-evaluation of renal pathologies using Oxford classification. *Clinical and Experimental Nephrology*, 23, 939-947.
- Dalpiaz, A., Schwamb, R., Miao, Y., Gonka, J., Walzter, W., & Khan, S. A. (2014). Urological manifestations of Henoch-Schönlein purpura: a review. *Current Urology*, 8(2), 66-73.
- Davin, J. C., & Coppo, R. (2013). Pitfalls in recommending evidence-based guidelines for a protean disease like Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatric Nephrology*, 28(10), 1897-1903.
- Davin, J. C., & Coppo, R. (2014). Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Nature Reviews Nephrology*, 10(10), 563-573.
- Demir, S., Kaplan, O., Celebier, M., Sag, E., Bilginer, Y., Lay, I., & Ozen, S. (2020). Predictive biomarkers of IgA vasculitis with nephritis by metabolomic analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 50(6), 1238-1244.
- Ding, Y., Zhang, X., Ren, X., Zhai, W., He, L., Liu, J., ... & Wang, L. (2019). Traditional Chinese medicine versus regular therapy in Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 20(1), 1-11.
- Donnithorne, K. J., Atkinson, T. P., Hinze, C. H., Nogueira, J. B., Saeed, S. A., Askenazi, D. J., ... & Cron, R. Q. (2009). Rituximab therapy for severe refractory chronic Henoch-Schönlein purpura. *Journal of Pediatrics*, 155(1), 136-139.
- Du, Y., Hou, L., Zhao, C., Han, M., & Wu, Y. (2012). Treatment of children with Henoch-Schönlein purpura nephritis with mycophenolate mofetil. *Pediatric Nephrology*, 27(5), 765-771.
- Dyga, K., & Szczepanska, M. (2020). IgA vasculitis with nephritis in children. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 29(4), 513-519.
- Ekinci, R. K., Balci, S., Melek, E., Bayazit, A. K., Dogruel, D., Altintas, D. U., & Yilmaz, M. (2020). Clinical manifestations and outcomes of 420 children with Henoch Schönlein purpura from a single referral center from Turkey: a three-year experience. *Modern Rheumatology*, 30(6), 1039-1046.
- Fenoglio, R., Naretto, C., Basolo, B., Quattrocchio, G., Ferro, M., Mesiano, P., ... & Roccatello, D. (2017). Rituximab therapy for IgA-vasculitis with nephritis: a case series and review of the literature. *Immunologic Research*, 65(1), 186-192.
- Goldstein, A. R., White, R. R., Akuse, R., & Chantler, C. (1992). Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *The Lancet*, 339(8788), 280-282.

Habib, R., Niaudet P., Levy M. (1993). Schönlein-Henoch purpura nephritis and IgA nephropathy. In Tisher C. C., & Brenner B. M. *Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations*. Lippincott (p. 472).

Hackl, A., Ehren, R., & Weber, L. T. (2017). Effect of mycophenolic acid in experimental, nontransplant glomerular diseases: new mechanisms beyond immune cells. *Pediatric Nephrology*, 32(8), 1315-1322.

Halling, S. E., Söderberg, M. P., & Berg, U. B. (2005). Henoch Schönlein nephritis: clinical findings related to renal function and morphology. *Pediatric Nephrology*, 20(1), 46-51.

Hardinger, K. & Magee C. (2021). Pharmacology of cyclosporine and tacrolimus. *Uptodate*, last updated dec 03.

Hattori, M., Ito, K., Konomoto, T., Kawaguchi, H., Yoshioka, T., & Khono, M. (1999). Plasmapheresis as the sole therapy for rapidly progressive Henoch-Schonlein purpura nephritis in children. *American Journal of Kidney Diseases*, 33(3), 427-433.

Huang, X., Ma, L., Ren, P., Wang, H., Chen, L., Han, H., Chen, J., & Han, F. (2019). Updated Oxford classification and the international Study of Kidney Disease in Children classification: application in predicting outcome of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Diagnostic Pathology*, 14(1), 1-8.

Hui, G., Cheng, Z., Ran, H., Ziwei, W., & Fang, D. (2021). A pooled study of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism in relation to risk, pathology and prognosis of childhood immunoglobulin A vasculitis nephritis. *Biochemical Genetics*, 59(1), 202-218.

Iijima, K., Ito-Kariya, S., Nakamura, H., & Yoshikawa, N. (1998). Multiple combined therapy for severe Henoch-Schönlein nephritis in children. *Pediatric Nephrology*, 12(3), 244-248.

Ishiguro, H., Hashimoto, T., Akata, M., Suzuki, S., Azushima, K., Kobayashi, Y., ... & Umemura, S. (2013). Rituximab treatment for adult purpura nephritis with nephrotic syndrome. *Internal Medicine*, 52(10), 1079-1083.

Jauhola, O., Ronkainen, J., Koskimies, O., Marja, A. H., Arikoski, P., Hölttä, T., ... & Nuutinen, M. (2010). Renal manifestations of Henoch-Schönlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children. *Archives of Disease in Childhood*, 95(11), 877-882.

Jauhola, O., Ronkainen, J., Autio-Harmainen, H., Koskimies, O., Ala-Houhala, M., Arikoski, P., ... & Nuutinen, M. (2011). Cyclosporine A vs. methylprednisolone for Henoch-Schönlein nephritis: a randomized trial. *Pediatric Nephrology*, 26(12), 2159-2166.

Jelusic, M., Sestan, M., Cimaz, R., & Ozen, S. (2019). Different histological classifications for Henoch-Schönlein purpura nephritis: which one should be used? *Pediatric Rheumatology*, *17*(1), 1-7.

Jimenez, A., Chen, A., Lin, J. J., & South, A. M. (2019). Does MEST-C score predict outcomes in pediatric Henoch-Schönlein purpura nephritis? *Pediatric Nephrology*, *34*(12), 2583-2589.

Kanaan, N., Mourad, G., Thervet, E., Peeters, P., Hourmant, M., Vanrenterghem, Y., ... & Pirson, Y. (2011). Recurrence and graft loss after kidney transplantation for Henoch-Schönlein purpura nephritis: a multicenter analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *6*(7), 1768-1772.

Kauffmann, R. H., & Houwert D. A. (1981). Plasmapheresis in rapidly progressive Henoch-Schönlein glomerulonephritis and the effect on circulating IgA immune complexes. *Clin Nephrol*, *16*(3):155-160.

Kawasaki, Y., Suzuki, J., & Suzuki, H. (2004). Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy combined with or without cyclophosphamide in severe Henoch-Schönlein nephritis: a clinical and histopathological study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *19*(4), 858-864.

Koskela, M., Jahnukainen, T., Endén, K., Arikoski, P., Kataja, J., Nuutinen, M., & Ylinen, E. (2019). Methylprednisolone or cyclosporine a in the treatment of Henoch-Schönlein nephritis: a nationwide study. *Pediatric Nephrology*, *34*(8), 1447-1456.

Koskela, M., Ylinen, E., Ukonmaanaho, E. M., Autio-Harmanen, H., Heikkilä, P., Lohi, J., ... & Nuutinen, M. (2017). The ISKDC classification and a new semiquantitative classification for predicting outcomes of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatric Nephrology*, *32*(7), 1201-1209.

Leandro M. (2021). Rituximab: principles of use and adverse effects in rheumatoid arthritis. *UpToDate*, last updated sep 16.

Liu, N., Ma, Z. Z., Yan, H. F., Li, Q., Lyu, X. Q., Kang, W. L., & Yin, Z. R. (2019). Clinical effect of double filtration plasmapheresis combined with glucocorticoid and immunosuppressant in treatment of children with severe Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, *21*(10), 955-959.

Lu, Z., Song, J., Mao, J., Xia, Y., & Wang, C. (2017). Evaluation of mycophenolate mofetil and low-dose steroid combined therapy in moderately severe Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Medical Science Monitor*, *23*, 2333-2339.

Maritati, F., Fenoglio, R., Pillebout, E., Emmi, G., Urban, M. L., Rocco, R., ... & Vaglio, A. (2018). Brief report: rituximab for the treatment of adult-onset IgA vasculitis (Henoch-Schönlein). *Arthritis and Rheumatology*, 70(1), 109-114.

McCarthy, H. J., & Tizard, E. J. (2010). Clinical practice: diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *European Journal of Pediatrics*, 169(6), 643-650.

McCune, W. & Clowse, M. B. (2022). General principles of the use of cyclophosphamide in rheumatic diseases. *UpToDate*, last update jan 04.

Mizerska-Wasiak M., Płatos E., Cichoń-Kawa K., Demkow U., & Pańczyk-Tomaszewska, M. (2022). The usefulness of vanin-1 and periostin as markers of an active autoimmune process or renal fibrosis in children with IgA nephropathy and IgA vasculitis with nephritis - a pilot study. *J Clin Med*, 25;11(5):1265.

Narchi, H. (2005). Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Archives of Disease in Childhood*, 90(9), 916-920.

Niaudet, P., Appel G., & Hunder G. (2020) IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): kidney manifestations. *UpToDate*, last updated dec 17.

Nicoara, O., & Twombly, K. (2019). Immunoglobulin A nephropathy and immunoglobulin A vasculitis. *Pediatric Clinics of North America*, 66(1), 101-110.

Nüsken E., & Weber L. T. (2022). IgA vasculitis nephritis. *Curr Opin Pediatr*, 34(2):209-216.

Oni, L., & Sampath, S. (2019). Childhood IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) - advances and knowledge gaps. *Frontiers in Pediatrics*, 7, 1-10.

Ozen, S., Marks, S. D., Brogan, P., Groot, N., de Graeff, N., Avcin, T., ... & Beresford, M. W. (2019). European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis - the SHARE initiative. *Rheumatology (United Kingdom)*, 58(9), 1607-1616.

Ozen, S., Pistorio, A., Iusan, S. M., Bakkaloglu, A., Herlin, T., Brik, R., ... & Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. (2010). 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(5), 798-806.

Öner, A., Tinaztepe, K., & Erdogan, Ö. (1995). The effect of triple therapy on rapidly progressive type of Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatric Nephrology*, 9(1), 6-10.

- Park, J. M., Won, S. C., Shin, J. Il, Yim, H., & Pai, K. S. (2011). Cyclosporin A therapy for Henoch-Schönlein nephritis with nephrotic-range proteinuria. *Pediatric Nephrology*, 26(3), 411-417.
- Pillebout, E., Alberti, C., Guillevin, L., Ouslimani, A., & Thervet, E. (2010). Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schönlein purpura. *Kidney International*, 78(5), 495-502.
- Pillebout, E., Jamin, A., Ayari, H., Housset, P., Pierre, M., Sauvaget, V., Viglietti, D., Deschenes, G., Monteiro, R. C., & Berthelot, L. (2017). Biomarkers of IgA vasculitis nephritis in children. *PLoS ONE*, 12(11), 1-17.
- Pohl, M. (2014). Henoch–Schönlein purpura nephritis. *Pediatric Nephrology*, 30(2), 245-252.
- Rostoker, G., Desvaux-Belghiti, D., Pilatte, Y., Petit-Phar, M., Philippon, C., Deforges, L., ... & Weil, B. (1994). High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Annals of Internal Medicine*, 120(6), 476-484.
- Saulsbury, F. T. (1999). Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine*, 78, 395-409.
- Shenoy, M., Ognjanovic, M. V., & Coulthard, M. G. (2007). Treating severe Henoch-Schönlein and IgA nephritis with plasmapheresis alone. *Pediatric Nephrology*, 22(8), 1167-1171.
- Shi, D., Chan, H., Yang, X., Zhang, G., Yang, H., Wang, M., & Li, Q. (2019). Risk factors associated with IgA vasculitis with nephritis (Henoch–Schönlein purpura nephritis) progressing to unfavorable outcomes: a meta-analysis. *PLoS ONE*, 14(10), 1-15.
- Shin, J. Il, Park, J. M., Shin, Y. H., Kim, J. H., Kim, P. K., Lee, J. S., & Jeong, H. J. (2005). Cyclosporin A therapy for severe Henoch-Schönlein nephritis with nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 20(8), 1093-1097.
- Shu-Jiong, M., Xi.-M. H. (2016). *Tripterygium wilfordii* Hook F is efficacious in the treatment of Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *World Journal of Pediatrics*, 12(3), 374-375.
- Tarshish, P., Bernstein, J., & Edelmann, C. M. (2004). Henoch-Schönlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide. *Pediatric Nephrology*, 19(1), 51-56.

- Trimarchi, H., Barratt, J., Cattran, D. C., Cook, H. T., Coppo, R., Haas, M., ... & Zeng, C. (2017). Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney International*, *91*(5), 1014-1021.
- Umeda, C., Fujinaga, S., Endo, A., Sakuraya, K., Asanuma, S., & Hirano, D. (2020). Preventive effect of tonsillectomy on recurrence of Henoch-Schönlein purpura nephritis after intravenous methylprednisolone pulse therapy. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, *250*(1), 61-69.
- Wang, J., Li, Y., Chen, Y., Dai, X., Di, Y., Shen, ... & Li, Y. (2017). Urinary macrophage migration inhibitory factor as a noninvasive biomarker in pediatric Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Journal of Clinical Rheumatology*, *23*(5), 258-261.
- Watanabe, T., Tomioka, N. H., Doshi, M., Watanabe, S., Tsuchiya, M., & Hosoyamada, M. (2013). Macrophage migration inhibitory factor is a possible candidate for the induction of microalbuminuria in diabetic db/db mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *36*(5), 741-747.
- Xie, B., Zhang, W., Zhang, Q., Zhang, Q., Wang, Y., Sun, L., ... & Zhou, P. (2020). An integrated transcriptomic and proteomic analysis identifies significant novel pathways for Henoch-Schönlein purpura nephritis progression. *BioMed Research International*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/2489175>.
- Yun, D., Kim, D. K., Oh, K. H., Joo, K. W., Moon, K. C., Kim, Y. S., ... & Han, S. S. (2020). MEST-C pathological score and long-term outcomes of child and adult patients with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *BMC Nephrology*, *21*(1), 1-8.
- Zaffanello, M., & Fanos, V. (2009). Treatment-based literature of Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood. *Pediatric Nephrology*, *24*(10), 1901-1911.
- Zhang, D. F., Hao, G. X., Li, C. Z., Yang, Y. J., Liu, F. J., Liu, L., ... & Zhao, W. (2018). Off-label use of tacrolimus in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis: a pilot study. *Archives of Disease in Childhood*, *103*(8), 772-775.
- Zhang, J., Lv, J., Pang, S., Bai, X., Yuan, F., Wu, Y., ... & Zhang, S. (2018). Chinese herbal medicine for the treatment of Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: a prospective cohort study protocol. *Medicine (Baltimore)*, *97*(24): e11064.