

**SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL REGIONAL DA ASA SUL  
RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA**

MARCELLA DOS SANTOS AMORIM

**Púrpura de Henoch – Schönlein**

MONOGRAFIA DE ESPECIALIZAÇÃO EM PEDIATRIA

**Brasília – DF  
2009**

**[www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br)**

**MARCELLA DOS SANTOS AMORIM**

**Púrpura de Henoch – Schönlein**

**Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Pediatria do Hospital Regional da Asa Sul, como requisito parcial para conclusão da Especialização em Pediatria.**

**Orientador:** Jefferson Augusto Piemonte Pinheiro

**Brasília – DF  
2009**

AMORIM, Marcella dos Santos

**Púrpura de Henoch – Schönlein** / Marcella dos Santos Amorim.  
Brasília: Hospital Regional da Asa Sul, 2009.  
viii, 57f.

Monografia de Especialização em Pediatria – Hospital Regional da  
Asa Sul – Programa de Residência Médica em Pediatria.  
Orientador: Jefferson Augusto Piemonte Pinheiro

Henoch – Schönlein Purpura

1.Henoch-Schönlein leucocitoclástica    2.Crianças    3.Vasculites    4.Vasculite

“O educador deve ser não um sábio,  
mas sim um homem diferenciado por sua educação,  
pela força de seus costumes,  
pela naturalidade de seus modos,  
jovial, dócil, acessível, franco, enfim,  
em quem se encontre muito que imitar e pouco que corrigir”

**SIMON BOLIVAR**

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais, PAULO AFONSO DE AMORIM e ORDÁLIA MARIA DOS SANTOS AMORIM, pelo amor incondicional, por compreenderem minha ausência e pelos ensinamentos.

Ao meu irmão, PAULO AFONSO DE AMORIM FILHO, pelo exemplo de determinação e vibração a cada conquista.

## **AGRADECIMENTOS**

À equipe de staffs e preceptores do HRAS, em especial ao Dr. JEFFERSON AUGUSTO PIEMONTE PINHEIRO, pela orientação e paciência.

## RESUMO

A púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) é uma vasculite de pequenos vasos, sendo a causa mais comum de púrpura não-trombocitopênica na infância. Deste modo, objetivamos fornecer aos profissionais de saúde informações atuais sobre a PHS a fim de melhorar seu diagnóstico e evitar suas complicações. É considerada vasculite de pequenos vasos IgA mediada e a extensão do dano vascular é moderada; comprometendo principalmente vênulas, capilares e arteríolas. A etiologia é desconhecida, mas ocorre tipicamente após infecção do trato respiratório superior. Provavelmente a incidência e prevalência são subestimadas, sendo que a incidência anual da doença varia de 13,5 a 18 casos para cada 100.000 crianças, dependendo da população avaliada. As quatro manifestações clínicas principais são: púrpura palpável, artrite, acometimento gastrointestinal e renal. Atualmente sabe-se que o comprometimento renal é o principal determinante prognóstico, ocorrendo entre 10 e 50% dos pacientes. Manifestações pulmonares e do sistema nervoso central são raras. Outro acometimento é a orquite ou orquiepididimite, condições clínicas importantes no diagnóstico diferencial de escroto agudo, na faixa etária pediátrica. As alterações laboratoriais, são indicativas da presença de vasculite, sangramentos e/ou de comprometimento renal. O tratamento da PHS deve ser dirigido para identificação e remoção dos possíveis agentes etiológicos envolvidos, sendo de suporte na maioria dos casos, principalmente na ausência de acometimento grave do trato gastrointestinal e dos rins. A longo prazo, a morbidade e mortalidade estão relacionadas à insuficiência renal crônica, por isso crianças com graus importantes de envolvimento renal deverão ter seguimentos especializados por toda vida, pela possibilidade de complicações tardias.

## **ABSTRACT**

Henoch-Schönlein purpura (HSP) is a vasculitis of small vessels and it is the most common cause of non-thrombocytopenic purpura in childhood. Thus, we aimed to provide to health professionals current information on the PHS in order to improve diagnosis and prevent complications. HSP is considered a small vessel IgA-mediated vasculitis and the extension of vascular damage is moderate, compromising mainly venules, arterioles and capillaries. The etiology is unknown, but typically occurs after infection of the upper respiratory tract. Probably the incidence and prevalence are underestimated and the annual incidence of the disease varies from 13.5 to 18 cases per 100,000 children, depending on the population assessed. The four major clinical signs are palpable purpura, arthritis, gastrointestinal and renal involvement. Currently it is known that renal damage is the main prognostic determinant, it affects 10 to 50% of patients. Pulmonary and central nervous system involvement are rare. Another manifestation is orchitis or orchiepididimitis and HSP should be considered in the differential diagnosis of acute scrotum in pediatric age group. Laboratory abnormalities are indicative of vasculitis, bleeding and/or renal impairment. The treatment of HSP should be directed towards identifying and removing possible etiologic agents and it is mostly supportive, especially in the absence of severe gastrointestinal and renal impairment. The long-term morbidity and mortality are related to chronic renal failure. Thus children with significant degrees of renal involvement should have specialist follow-up throughout life, because of the possibility of complications.



## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ACR</b>	American College of Rheumatology
<b>ADP</b>	Adenosina difosfato
<b>AECAS</b>	Anticorpo anti-células endoteliais
<b>ANCA</b>	Anticorpo anticitoplasma de neutrófilo
<b>ASLO</b>	Anticorpo antiestreptolisina O
<b>C3a</b>	Fração 3 do complemento ativada
<b>C4</b>	Fração 4 do complemento
<b>C3</b>	Fração 3 do complemento
<b>C5a</b>	Fração 5 do complemento ativada
<b>EHAI</b>	Edema hemorrágico agudo da infância
<b>ET-1</b>	Endotelina 1
<b>FMUSP</b>	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
<b>FR</b>	Febre reumática
<b>FR-IgA</b>	Fator reumatóide da classe imunoglobulina A
<b>F XIII</b>	Fator XIII da coagulação plasmática
<b>HLA</b>	Antígeno leucocitário humano
<b>IgA</b>	Imunoglobulina A
<b>ICAM</b>	Molécula de adesão intracelular
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>IgD</b>	Imunoglobulina D
<b>IgG</b>	Imunoglobulina G
<b>IL-1</b>	Interleucina 1
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>IL-8A</b>	Interleucina 8A
<b>IgM</b>	Imunoglobulina M
<b>IVAS</b>	Infecção de vias aéreas superiores
<b>LESJ</b>	Lúpus eritematoso sistêmico juvenil
<b>MBG</b>	Membrana basal glomerular
<b>NAG</b>	N-acetil-D-glucosaminidase
<b>NAPLr</b>	Receptor de plasmina associado à nefrite

<b>PAX 2</b>	Gene envolvido na maturação renal
<b>PHS</b>	Púrpura de Henoch – Schönlein
<b>PTI</b>	Púrpura trombocitopênica idiopática
<b>RAST</b>	Radio-allergo-sorbent-test
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>TGF</b>	Fator de crescimento transformante
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Fator de crescimento transformante beta
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de necrose tumoral alfa
<b>TTPA</b>	Tempo de tromboplastina parcial ativada
<b>VHS</b>	Velocidade de hemossedimentação
<b>VH</b>	Vasculite de hipersensibilidade
<b>1-MG</b>	1 – microglobulina

# ÍNDICE

Resumo	V
Abstract	VI
Lista de abreviaturas	VII
1. Introdução	1
2. Objetivos	4
3. Material e Métodos	6
4. Revisão da Literatura	8
4.1. Histórico	9
4.2. Epidemiologia	9
4.3. Etiologia	11
4.4. Imunopatogênese	13
4.5. Quadro Clínico	17
4.6. Quadro Clínico Atípico	25
4.7. Diagnóstico Diferencial	28
4.8. Diagnóstico Laboratorial	33
4.9. Tratamento	35
4.10.    Cronicidade e Recorrência	37
4.11.    Segmento	38
4.12.    Prognóstico	39
5. Conclusões	41
6. Referências Bibliográficas	43

# 1. INTRODUÇÃO

---

A púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) é uma vasculite de pequenos vasos, sendo a causa mais comum de púrpura não- trombocitopênica na infância <sup>1</sup>. Foi descrita pela primeira vez por Heberden em 1801 <sup>2</sup>. Johann Schönlein e Eduard Henoch elucidaram características clínicas da doença em meados do século XIX como uma téttrade de púrpura palpável, artrite, envolvimento gastrointestinal e renal <sup>2</sup>.

A etiologia é desconhecida, mas ocorre tipicamente após infecção do trato respiratório superior <sup>1</sup>. Provavelmente a incidência e prevalência são subestimadas, sendo que a incidência anual da doença varia de 13,5 a 18 casos para cada 100.000 crianças, dependendo da população avaliada <sup>3</sup>. Atualmente sabe-se que o comprometimento renal é o principal determinante prognóstico da PHS, ocorrendo entre 10 e 50% dos pacientes <sup>4,5</sup>.

A PHS é considerada uma vasculite de pequenos vasos imunoglobulina A (IgA) mediada e a extensão do dano vascular é moderada; comprometendo principalmente vênulas, capilares e arteríolas <sup>1,6</sup>. Nos vasos sanguíneos acometidos ocorre uma reação inflamatória nas células endoteliais e o padrão histopatológico característico da vasculite cutânea de pequenos vasos é a vasculite leucocitoclástica <sup>2</sup>. A púrpura palpável é a manifestação clínica que sugere essa alteração localizada profundamente na derme papilar <sup>1</sup>.

As quatro manifestações clínicas principais da PHS são: púrpura palpável, artrite, acometimento do trato gastrointestinal e renal. O seu diagnóstico é essencialmente clínico, baseado nos critérios propostos pelo *American College of Rheumatology* (ACR) para o diagnóstico da PHS <sup>4,7</sup>.

O comprometimento renal é o fator principal na PHS. As alterações renais mais frequentes são hematuria e proteinúria transitórias, raramente evoluindo com hematuria e/ou proteinúria persistentes, síndromes nefrítica ou nefrótica <sup>1,4,8</sup>. Embora o prognóstico seja habitualmente favorável, pacientes com nefrite poderão evoluir para insuficiência renal, por isso todas as crianças com PHS, em especial nos casos de pacientes com alterações renais persistentes ou hipertensão arterial, devem ter um seguimento com análises periódicas do sedimento urinário e da função renal <sup>4,5</sup>. O sedimento urinário deve ser monitorado mesmo nos pacientes assintomáticos. Recomenda-se o encaminhamento para o especialista (reumatologista ou nefrologista pediátricos) nos casos com apresentação atípica <sup>5</sup>.

A púrpura palpável não-trombocitopênica, de localização simétrica preferencial em membros inferiores e nádegas ocorre em todos os pacientes com PHS (100%) sendo considerada condição essencial ao diagnóstico <sup>4,9,10,11</sup>.

Artralgia ou artrite ocorre em 60 a 84% dos pacientes e comumente afeta os joelhos e tornozelos, mas se resolve sem danos permanentes às articulações <sup>11,12</sup>.

O comprometimento gastrointestinal é freqüente variando de 50 a 85% dos casos, tendo sido a apresentação inicial da PHS em até 19% dos casos <sup>7</sup>. Os pacientes podem apresentar: dor abdominal, náuseas, vômitos, sangramento intestinal, como enterrorragia ou melena, e raramente perfuração intestinal<sup>8</sup>.

Manifestações pulmonares e do sistema nervoso central são raras <sup>12</sup>. Outro acometimento, menos freqüente na PHS é a orquite ou orquiepididimite, condições clínicas importantes no diagnóstico diferencial de escroto agudo, na faixa etária pediátrica <sup>13</sup>. As alterações laboratoriais, quando presentes, são indicativas da presença de vasculite e/ou de sangramentos e/ou de comprometimento renal <sup>10</sup>.

Algumas crianças, principalmente menores de dois anos e adultos podem apresentar uma forma atípica da doença o que dificulta seu diagnóstico e aumenta a incidência de complicações pela demora no início do tratamento <sup>14</sup>.

O tratamento da PHS deve ser dirigido para a identificação e remoção dos possíveis agentes etiológicos envolvidos <sup>15</sup>. O tratamento é de suporte na maioria dos casos, principalmente na ausência de acometimento grave do trato gastrintestinal e dos rins <sup>10</sup>. As púrpuras habitualmente melhoram sem necessidade de tratamento. Embora os corticosteróides sistêmicos possam ajudar <sup>12,16</sup>.

Como observado na literatura médica, o curso monocíclico é mais freqüente nas crianças com início da doença em idade precoce. Os pacientes devem ter seguimento clínico, uma vez que recorrências e/ou cronicidade são observadas em mais de 20% dos casos <sup>5</sup>. A longo prazo, a morbidade e a mortalidade estão relacionadas à insuficiência renal crônica, por isso crianças com graus importantes de envolvimento renal deverão ser acompanhadas preferencialmente pelo nefrologista pediátrico e possivelmente deverão ter seguimento especializado por toda vida, pela possibilidade de complicações tardias <sup>10,17</sup>. Em função disso, objetivamos realizar revisão da literatura visando atualizar as informações aos profissionais de saúde a fim de melhorar o diagnóstico da doença e conseqüentemente diminuir suas complicações.

## **2. OBJETIVOS**

---

## **2.1. Objetivos Gerais**

- Realizar revisão da literatura sobre a Púrpura de Henoch-Schönlein visando atualizar as informações aos profissionais de saúde, a fim de melhorar o diagnóstico da doença e conseqüentemente diminuir suas complicações.



### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

---

Foi realizada revisão da literatura nacional e internacional utilizando os bancos de dados MEDLINE, LILACS-BIREME e COCHRANE; sendo selecionados artigos publicados nos últimos 20 anos, abordando a Púrpura de Henoch-Schönlein. Os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves e delimitadores) foram utilizados em várias combinações: 1) Henoch-Schönlein; 2) crianças; 3) vasculites; 4) vasculite leucocitoclástica.

A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão, editoriais e diretrizes escritos nas línguas inglesa e portuguesa, sendo selecionados de acordo com os critérios do Centro Oxford de Evidência.

### **3.1. Normas Bibliográficas Adotadas**

- Referências: adaptadas do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

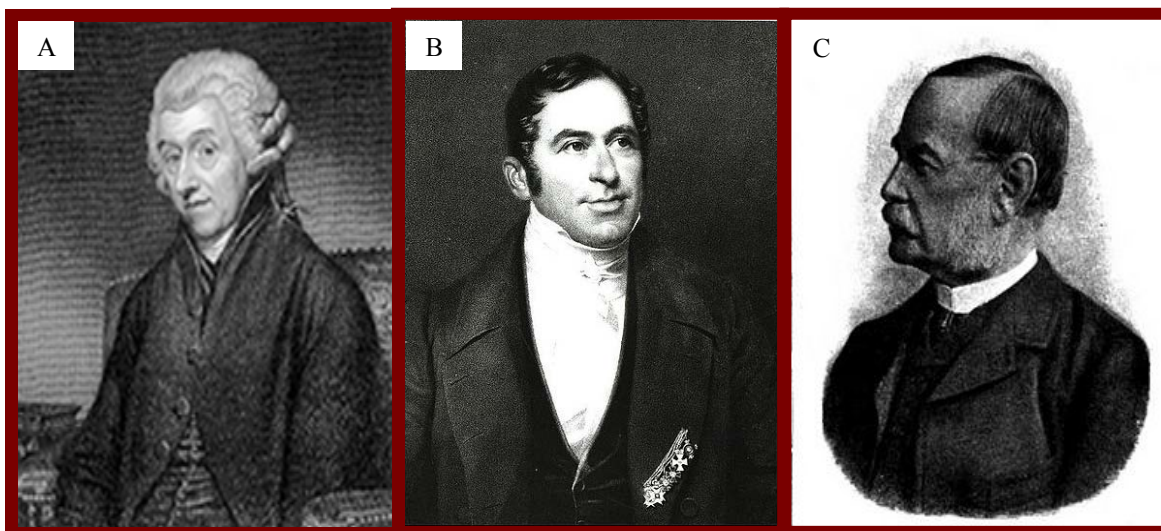
- Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

## **4. Revisão da Literatura**

## 4.1 Histórico

A PHS merece menção específica dada a sua história e a ocorrência freqüente. William Heberden (FIGURA 1) descreveu pela primeira vez um paciente com PHS em 1801, porém foi Johann Schönlein e Eduard Henoch (FIGURA 1) que elucidaram as características clínicas em meados do século XIX, como uma tétrade de: púrpura palpável, artrite, sintomas gastrointestinais e envolvimento renal <sup>2</sup>. Schönlein foi o primeiro a reconhecer a associação entre a púrpura e sintomas articulares em 1837 e Henoch, em 1874, relatou o primeiro caso em criança enfatizando os sintomas abdominais e, somente em 1899, relatou o envolvimento renal <sup>2,18</sup>.

Esta vasculite já foi extensamente estudada em crianças, mas sua história natural em adultos é menos conhecida <sup>19</sup>. Apesar de ser uma doença potencialmente benigna quando acomete crianças, o conhecimento das manifestações clínicas e dos fatores que podem interferir no prognóstico desta síndrome merecem ser destacados <sup>10</sup>.



**FIGURA 1** – Ilustrações dos descobridores da PHS: A – William Heberden; B – Johann Schönlein; C – Eduard Henoch.

**FONTE:** [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org)

## 4.2. Epidemiologia

A PHS é a vasculite mais freqüente na faixa etária pediátrica e a causa mais comum de púrpura não-trombocitopênica na infância <sup>20</sup>. Seu curso, em geral benigno e autolimitado, foi inicialmente descrito em crianças, tendo-se, posteriormente, observado

em adultos, porém as manifestações clínicas da PHS em adultos e em menores de dois anos são diferentes e atípicas<sup>21,22</sup>. O prognóstico é bom, com uma mortalidade inferior a 1% e baixa morbidade<sup>18,19</sup>. Ocorre principalmente em crianças, sendo o sexo masculino o mais acometido. Apresenta pico de incidência entre dois e onze anos de idade (75% dos casos ocorre antes de oito anos de idade), sendo mais freqüente entre quatro e oito anos<sup>20</sup>. É mais comum entre brancos e hispânicos, e incomum em negros. Há predominância sazonal na primavera e no inverno entre as crianças, e no verão, entre os adultos<sup>23,24,25</sup>.

A incidência anual da doença pode variar de 13,5 a 18 casos para cada 100.000 crianças, dependendo da população avaliada<sup>3,8</sup>. Como vimos a PHS é mais prevalente em escolares. Em nosso meio, Silva *et al*<sup>8</sup>, observaram um pico de incidência aos seis anos de idade e uma maior freqüência em meninas (31 meninas para 24 meninos), diferindo da literatura, em que a maioria dos estudos relata uma discreta predominância do sexo masculino<sup>5,26</sup>.

Gardner-Medwin *et al*<sup>27</sup>, examinaram a freqüência e variação étnica das vasculites na infância na região de West Midlands, região do Reino Unido, em 2002 e encontraram uma incidência anual de 22,1 por 100.000, que foi maior do que estimativas anteriores de 13,5-18 / 100.000 habitantes. As vasculites na infância são raras, com exceção da PHS, Doença de Kawasaki e Arterite de Takayasu. Os mesmos pesquisadores citados anteriormente relataram uma incidência anual estimada de vasculite primária de 0,24 por 100.000 crianças (com exceção de PHS e Doença de Kawasaki), principalmente em crianças de origem asiática e também encontraram uma estimativa anual da incidência de 20,4 por 100.000 crianças, com idade entre quatro e seis anos (70.3/100.000)<sup>26,27</sup>.

Estudos recentes sugerem uma relação intrigante entre PHS e transtornos inflamatórios com a desregulação da homeostase de interleucinas e imunoglobulinas. A associação do PHS com Febre Familiar do Mediterrâneo (FMF) foi apoiada por Gershoni-Baruch *et al*<sup>28</sup>, que identificaram um aumento do número de mutações do gene FMF entre crianças israelenses com PHS. A maior parte incluiu a mutação M694V. Destes 10% eram homocigotos ou tinham um composto FMF homocigoto com defeito genético. Crianças turcas com FMF têm 72 vezes mais chances de desenvolverem PHS em comparação com os controles. PHS persistente ou recorrente em criança com hiper-imunoglobulina D (Ig D) demonstra que outros defeitos no controle inflamatório também podem modular a PHS<sup>29</sup>.

Aproximadamente um terço dos pacientes com PHS tem pelo menos uma recorrência, com destaque para as manifestações cutâneas e abdominais, especialmente em

um período de até dois anos após o primeiro surto <sup>5,7</sup>. O padrão monocíclico da PHS é o mais comumente observado na prática pediátrica diária com cerca de 20 a 30% dos pacientes com recorrência, especialmente no período supracitado. No estudo que avaliou casos recorrentes e crônicos e comparou pacientes com doença monocíclica ou recorrente segundo características clínicas e demográficas, encontraram taxas de recorrência e de cronicidade de 14,4 e 7,2%, respectivamente <sup>5,7</sup>.

O comprometimento renal é o principal determinante prognóstico da PHS. Doença renal importante ocorre em cerca de 15% de todas as crianças com PHS e em 7,5-10% daquelas com alterações renais persistentes, apesar de alguns estudos de biópsias renais de pacientes com PHS indicarem freqüências de alterações histológicas em até 80% dos casos <sup>10,17</sup>. Em longo prazo, a morbidade e a mortalidade estão relacionadas à insuficiência renal crônica, calculando-se que a nefrite da PHS é responsável pela insuficiência renal de cerca de 15% das crianças em programas de diálise na Europa <sup>10</sup>.

### **4.3. Etiologia**

A etiologia da PHS permanece desconhecida. No entanto, sabe-se que a combinação de vários fatores, em pacientes geneticamente predispostos, propicia as alterações nos mecanismos imunorreguladores responsáveis pelas manifestações da doença, devendo ter diferenças populacionais, o que possivelmente explica a maior prevalência em países orientais <sup>4,7</sup>. O polimorfismo genético pode ser a chave para uma melhor compreensão "da predisposição e de fatores de proteção em relação à complicação" na PHS <sup>14</sup>. Halótipos do antígeno leucocitário humano (HLA) podem desempenhar um papel na susceptibilidade para PHS. Em 110 crianças turcas com PHS, alelos HLA-A2, A11 e B35 tiveram uma freqüência aumentada em relação aos controles, enquanto HLA-A1, B49 e B50 pareciam ser de proteção <sup>29</sup>.

A ocorrência familiar tem sido raramente relatada e a freqüência do HLA-Bw35 foi relatada em alguns casos de PHS <sup>25</sup>. Subtipos HLA-B podem desempenhar um papel na doença renal e PHS. Em estudo retrospectivo de 48 pacientes, incluindo 11 adultos, não houve aumento no subtipos HLA-B em comparação aos pacientes do grupo controle. Entretanto, se apenas os pacientes com doenças renais forem considerados, houve um

aumento significativo da frequência do HLA-B35 em 10 dos 31 pacientes com doença renal <sup>18,30</sup>.

Mais recentemente, tentou-se prever a ocorrência de nefrite por meio de estudo de polimorfismos genéticos. No trabalho realizado por Yi *et al* <sup>31</sup>., a presença de polimorfismo no gene PAX2 (gene envolvido na maturação renal) não esteve associada à ocorrência de PHS, porém aumentava a susceptibilidade genética para nefrite. Da mesma forma, o estudo de Ozkaya *et al* <sup>32</sup>., demonstrou que o polimorfismo do gene do sistema renina-angiotensina esteve associado com um maior risco de nefrite. Futuros estudos são necessários para identificação de marcadores genéticos na PHS, a fim de prever os pacientes que desenvolverão nefrite grave e se beneficiarão de terapias imunossupressoras, com menor frequência de eventos adversos (farmocogenética) <sup>4</sup>.

Amoli *et al* <sup>30</sup>., encontraram um aumento na prevalência do antígeno leucocitário humano DRB1\*01 e uma diminuição do antígeno leucocitário DRB1\*07 entre os pacientes com PHS. Eles também descobriram um aumento da prevalência do antígeno leucocitário B35 e polimorfismo no alelo do gene da interleucina 8A (IL-8A) entre pacientes com PHS e nefrite. A gravidade da nefrite e o prognóstico renal foram influenciados pelo polimorfismo do gene da IL-1 <sup>26</sup>.

Freqüentemente se observa o aparecimento da PHS após uma infecção de vias aéreas superiores, em 30% a 50% dos pacientes, embora na maioria dos casos não haja evidências sorológicas de infecção estreptocócica. Entretanto, algumas pesquisas mostraram a presença desta bactéria ou aumento dos níveis de anti-estreptolisina O (ASLO) em cerca de 49% dos casos de PHS <sup>8,20,25</sup>. Um estudo do Japão identificou um grupo de antígenos do estreptococo em glomérulos de alguns pacientes com nefrite em vigência de PHS <sup>18</sup>. Embora controversa, a relação com estreptococo  $\beta$ -hemolítico do grupo A tem sido sugerida em alguns estudos e corroborada pela rara associação de PHS e febre reumática, incluindo casos com cardite reumática. Entretanto, não há uma tendência de surtos epidêmicos, o que significa que a doença não é causada por um único agente infeccioso <sup>20,33</sup>.

De fato, uma variedade de microorganismos tem sido sugerida como agentes etiológicos: *herpes zoster*, vírus da hepatite A e B, vírus do sarampo, *parvovírus*, *adenovírus*, micoplasma, vírus *Epstein-Barr*, pneumococo, *Yersinia*, *Shigella*, *Legionella*, HIV, estafilococos, incluindo organismos resistentes à meticilina e o estreptococo, mas nenhum foi comprovado como a etiologia da vasculite <sup>20,25</sup>. Da mesma forma, o

surgimento da PHS foi relatado em associação com vacinas, picadas de insetos, exposição ao frio, trauma, uso de drogas tais como fenotiazinas, ácido acetilsalicílico, penicilamina, sulfonamidas, griseofulvina, tetraciclina, eritromicina e quinidina, e à ingestão de alimentos (por exemplo: ovos, chocolate, trigo e feijão), apesar de uma relação etiológica não está provada<sup>21,25</sup>.

A associação entre PHS e Tuberculose também é descrito na literatura<sup>18,34</sup>. Avoub *et al*<sup>35</sup>, relataram uma possível associação entre PHS e infecção pela *Bartonella henselae*. Anticorpos contra este agente foram encontrados em doze dos 18 pacientes com PHS (67%) em oposição a oito de 57 pacientes do grupo controle (14%) ( $P < 0,0001$ ).

#### 4.4. Imunopatogênese

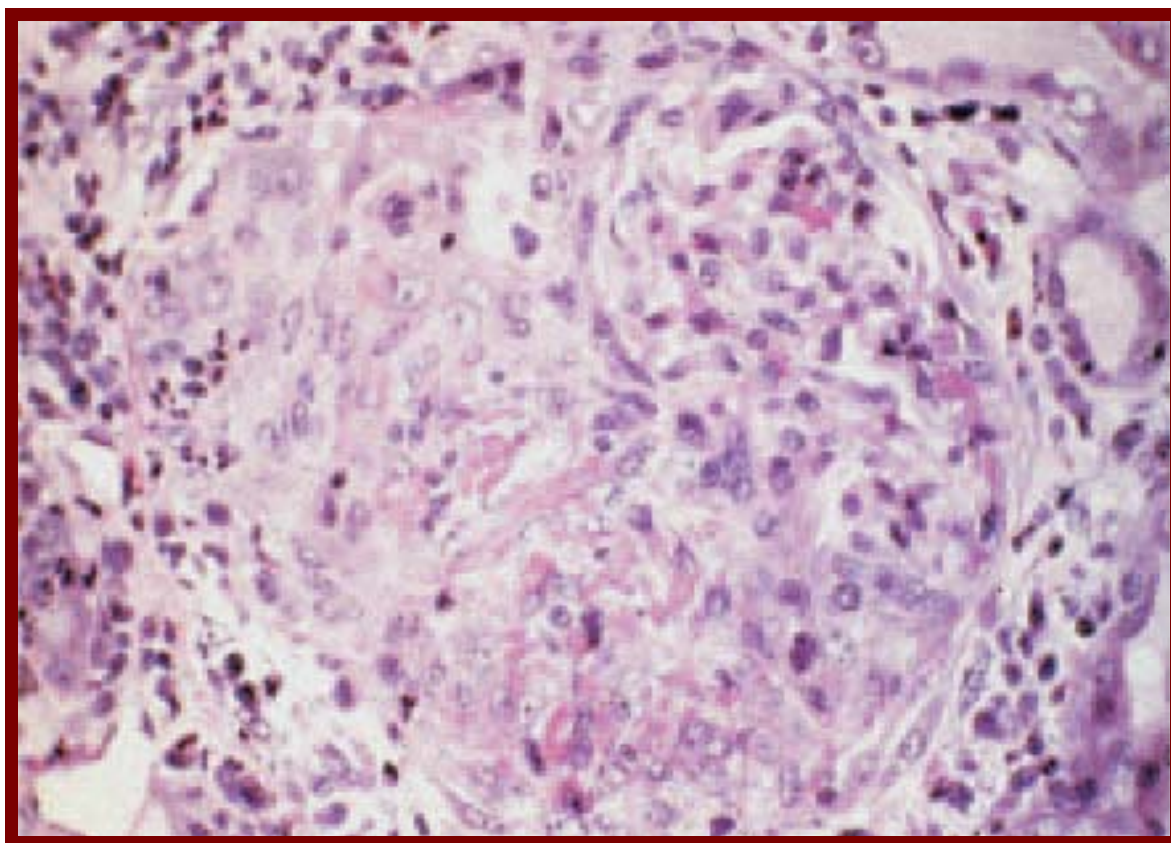
A PHS é considerada uma vasculite leucocitoclástica, com deposição de imunocomplexos com IgA afetando principalmente as arteríolas e capilares<sup>6</sup>. Confirma-se tal vasculite pelo exame histopatológico da pele ou de outros tecidos envolvidos<sup>21</sup>. A presença de depósitos de IgA em glomérulos à imunofluorescência direta é característica de PHS, assim como vasculite leucocitoclástica com depósitos granulares de IgA e fração 3 do complemento ( $C_3$ ) no histopatológico da biópsia cutânea, sendo que o achado de IgA é bastante sugestivo de PHS<sup>3,9,36</sup>.

O termo vasculite leucocitoclástica é utilizado para descrever a infiltração transmural e ruptura da estrutura por neutrófilos com necrose fibrinóide. Na prática clínica, vasculite leucocitoclástica engloba uma síndrome clínica com deposição de complexos imunes em pequenos vasos sangüíneos, por fatores precipitantes diversos. A manifestação, predominante, no quadro clínico é um rash purpúrico palpável. O depósito de IgA, isoladamente, tem valor muito controverso; a maioria dos autores considera que esse dado aumenta a especificidade do diagnóstico clinicamente estabelecido; outros encontraram depósitos similares em tipos diferentes de vasculites cutâneas. Depósitos de imunoglobulinas são encontrados na vasculite lúpica, vasculite crioglobulinêmica e PHS, sendo o depósito de IgA predominante apenas na PHS<sup>21</sup>.

Os critérios histopatológicos na vasculite leucocitoclástica incluirão os achados de necrose fibrinóide, proliferação endotelial e exocitose de neutrófilos na parede vascular (FIGURA 2). A classificação final deverá incluir a clínica, sobretudo o comprometimento



cutâneo, a imunofluorescência negativa para ANCA e positiva para complexos imunes. Acometimento de pequeno calibre: ANCA associadas; pauciimunes: Wegener, Churg-Strauss e poliangeite microscópica; imunes: Henoch-Schönlein, doença antimembrana basal glomerular e colagenoses: lúpus eritematoso sistêmico: artrite reumatóide <sup>30</sup>.



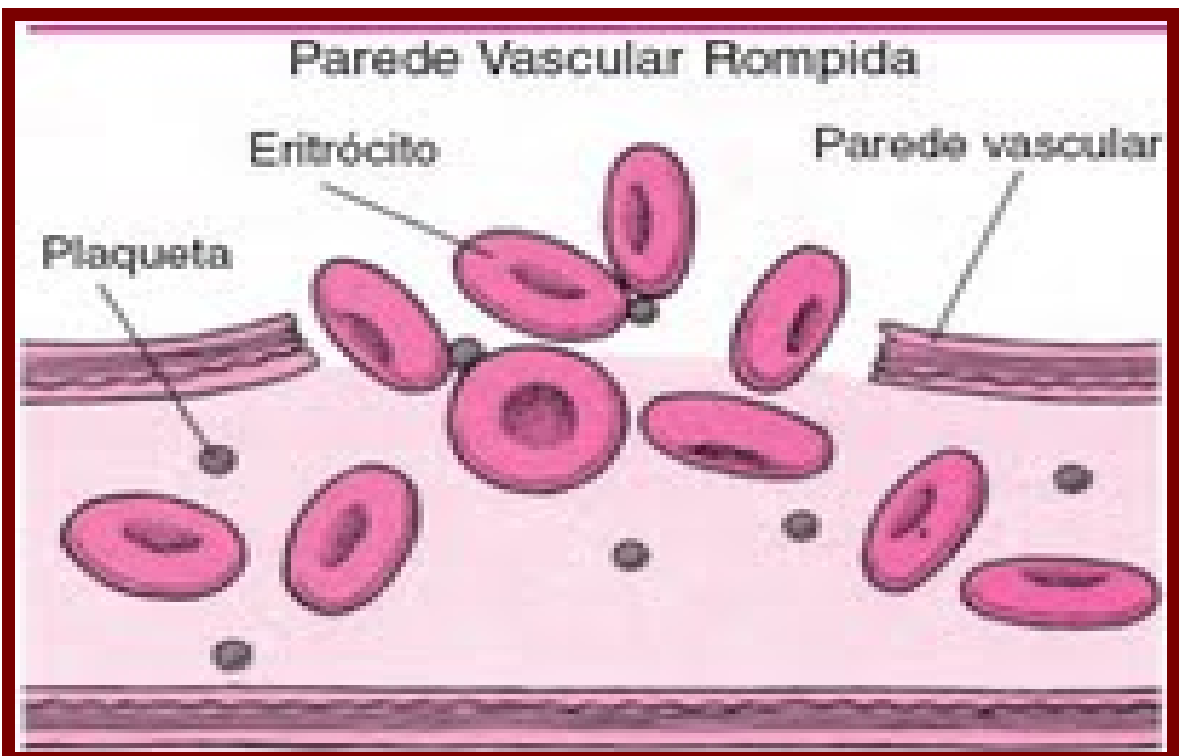
**FIGURA 2** - Necrose fibrinóide, proliferação endotelial, exocitose de neutrófilos: vasculite leucocitoclástica.  
**FONTE:** Adaptado de: Capelozzi, VL *et al*, 2005.

Na PHS temos um quadro vasculítico envolvendo a pele, trato gastrointestinal, rins, articulações e, raramente, pulmão, sistema nervoso central (SNC) e genital. Na fase aguda as alterações inflamatórias justificam a púrpura palpável, sintomas gastrointestinais, às vezes com sangramento gastrointestinal, nefrite e artrite. A lesão cutânea primária típica das vasculites de pequenos vasos é a púrpura palpável com lesões que variam em tamanho de um milímetro a vários centímetros (FIGURA 3) <sup>2</sup>. Ocorre um extravasamento de sangue pelo dano vascular em arteríolas e vênulas, gerando a púrpura palpável característica (FIGURA 4). A nível intestinal ocorre infiltração na mucosa e submucosa da parede intestinal devido a vasculite, e hemorragia e edema da parede intestinal <sup>37</sup>. A endoscopia pode demonstrar púrpura no trato intestinal superior ou inferior <sup>38</sup>.



**FIGURA 3** – Púrpura palpável em membros inferiores.

**FONTE:** site – [www.renalfellow.blogspot.com/2009/02/interesting](http://www.renalfellow.blogspot.com/2009/02/interesting)



**FIGURA 4** – Extravasamento de sangue pelo dano vascular de arteríolas e vênulas.

**FONTE:** site – [www.renalfellow.blogspot.com/2009/02/interesting](http://www.renalfellow.blogspot.com/2009/02/interesting)

Os resultados da biópsia renal da PHS se assemelham aos da nefropatia por IgA, porém existem algumas diferenças histopatológicas. A patologia típica glomerular da PHS é uma mesangio-glomerulonefrite proliferativa com formação variável de crescentes. As mudanças incluem tanto na celularidade mesangial quanto na expansão da matriz mesangial que pode ser focal ou difusa. Em casos graves, polimorfonucleares e células mononucleares também podem infiltrar-se nos tufo glomerulares e pode haver necrose característica. Alguns casos têm um padrão membrano-proliferativo bem desenvolvido com contornos duplo da membrana basal glomerular (MBG). Mudanças Tubulo-intersticiais de atrofia e fibrose intersticial são compatíveis com o grau de lesão glomerular. Os crescentes também sofrem fibrose com o tempo <sup>25</sup>.

A fisiopatogenia das vasculites cutâneas pode ser decorrente de quatro grandes mecanismos: infecção direta do vaso; mediada por reação tipo I de Gel e Coombs, com participação ativa de eosinófilos; reação do tipo II de Gel e Coombs (citotoxicidade mediada por anticorpos); doença mediada por imunocomplexos; e mecanismos de hipersensibilidade <sup>24</sup>. Complexos imunes desempenham um papel central na patogênese de várias vasculites, inclusive na PHS. Complexos imunes ativam o complemento, liberando fragmentos quimiotáxicos (C<sub>3a</sub>, C<sub>5a</sub>) que atraem células inflamatórias. Especula-se, em várias vasculites, que, ao se ligarem nas células endoteliais, os complexos imunes aumentam a síntese de moléculas de adesão nas superfícies celulares. Essas moléculas de adesão se ligam a outras moléculas de adesão na superfície dos leucócitos polimorfonucleares, atraídos para o local pelas moléculas quimiotáxicas. A subsequente liberação lisossomal de enzimas digestivas pelos leucócitos em várias síndromes vasculíticas destrói a matriz celular dos vasos sanguíneos e dos tecidos ao seu redor. No processo de degranulação, leucócitos polimorfonucleares podem-se desintegrar e formar a “poeira nuclear” típica das vasculites leucocitoclásticas <sup>1</sup>.

A PHS é uma vasculite leucocitoclástica IgA mediada em vasos de pequeno calibre. É o resultado de respostas patológicas e imunológicas a diferentes antígenos, associados à predisposição genética do indivíduo. Estes antígenos poderiam induzir a formação de complexos imunes e sua precipitação sobre o endotélio de pequenos vasos sanguíneos causando um processo inflamatório local (vasculite), e tipicamente na PHS, ocorre depósito de imunocomplexos contendo IgA <sup>25,38</sup>. Anticorpos anti-células endoteliais (AECAS) foram medidos em 20 crianças com PHS, dez crianças com Artrite Reumatóide Juvenil e em dez crianças saudáveis do grupo controle. IgG e IgM AECAS não foram

diferentes em qualquer um dos grupos, mas IgA AECAS foram indetectáveis no grupos controle e elevados nas crianças com PHS<sup>18</sup>. Tem sido sugerido que o PHS pode ser uma forma sistêmica da nefropatia por IgA. Ambos os transtornos têm características idênticas na biópsia renal e são caracterizadas por proliferação mesangial, esclerose focal ocasional e formação crescente<sup>6</sup>.

Concentrações aumentadas de citocinas, fator de necrose tumoral alfa (TNF –  $\alpha$ ) e interleucina-6 (IL-6) foram identificadas durante a atividade da doença.<sup>1</sup> Estudo relatou níveis elevados de anticorpos anti-cardiolipina IgA e de TGF –  $\beta$  secretado por células T no sangue de 26 crianças chinesas durante a fase aguda da PHS. Essas anormalidades se resolvem durante a fase de convalescência<sup>15</sup>. Apesar dos fatores que determinam a gravidade da PHS ainda permanecerem mal compreendidos, citocinas pró-inflamatórias como a IL-1, IL-6 e TNF -  $\alpha$ ; podem estar envolvidos. Estudos demonstraram que os níveis de TNF -  $\alpha$  e IL-1 são elevados na fase aguda da PHS e em pacientes com nefrite devido a PHS<sup>39</sup>.

Expressão de moléculas de adesão como a P-selectina e molécula de adesão intercelular - 2 (ICAM-2) no endotélio, e ICAM-2 e 3 (mas não ICAM-1) sobre células inflamatórias é maior durante a fase aguda da PHS do que na fase convalescente. Da mesma forma, os níveis plasmáticos e urinários de endotelina-1 (ET-1) são semelhantes na PHS e em controles, e concentrações de ET-1 não se correlacionam com a doença em atividade. Alta concentração de ET-1 urinária prevê uma fase aguda prolongada da doença. Estes estudos podem identificar potenciais alvos para novas intervenções na PHS<sup>29</sup>.

#### **4.5. Quadro Clínico**

Em 1990 o ACR publicou critérios diagnósticos para PHS (FIGURA 5). A presença de dois ou mais dos quatro critérios em crianças e adolescentes com púrpura palpável define o diagnóstico<sup>4,8</sup>. A presença de dois ou mais critérios tem uma sensibilidade de 87,1% e uma especificidade de 87,7%, sendo que a presença de púrpura palpável é critério obrigatório<sup>40</sup>.

O quadro clínico da PHS reflete o intenso processo inflamatório que compromete principalmente vasos de pequeno calibre, e as principais manifestações clínicas são: púrpura palpável, artrite ou artralgia de grandes articulações, acometimento gastrointestinal

e renal, sendo que orquite, vasculite de SNC, hemorragia pulmonar e hemorragia conjuntival são raramente evidenciadas<sup>4,7,8,20</sup>. A cardite é um evento raro e, quando ocorre, refere-se a miocardite<sup>20</sup>. Sintomas constitucionais como febre, mal estar, fraqueza e fadiga e podem ser associados com envolvimento cutâneo isolado ou pela própria doença sistêmica<sup>25</sup>. Os pacientes na maioria das vezes são diagnosticados clinicamente com base nas lesões cutâneas, dor abdominal, hematúria e artralgia leve, sem dificuldades diagnósticas<sup>38</sup>.

<b>CRITÉRIOS</b>	<b>DEFINIÇÕES</b>
<b><i>Púrpura palpável</i></b>	Púrpuras elevadas, não relacionadas à redução das plaquetas (plaquetopenia)
<b><i>Idade de início inferior a 20 anos</i></b>	Idade de início dos sintomas antes dos 20 anos
<b><i>Dor abdominal</i></b>	Dor abdominal, geralmente difusa que piora às refeições ou presença de sangramento nas fezes
<b><i>Alterações na biópsia de pele</i></b>	O exame histológico evidencia granulócitos em paredes de arteríolas ou vênulas

**FIGURA 5** – Critérios do Colégio Americano de Reumatologia para o diagnóstico de Púrpura de Henoch-Schönlein

**FONTE:** Adaptado de: *American College of Rheumatology*

A púrpura palpável é a manifestação clínica mais freqüente da PHS, estando presente em praticamente 100% dos casos, com localização simétrica em membros inferiores e nádegas, associadas a edema de membros inferiores, mesmo na ausência da síndrome nefrótica<sup>10,25</sup>. A localização preferencial do exantema purpúrico ocorre devido a maior pressão intra-vascular destas regiões, devido à força gravitacional, o que não impede que comprometa braços, face e raramente tronco (FIGURA 6 e 7). Em geral, as lesões aparecem em surtos com intervalos de uma semana ou mais, e a duração do quadro cutâneo ativo varia de três a oito semanas, em média um mês<sup>9,10</sup>. Em cerca de 12% dos casos, outras lesões cutâneas menos comuns podem ocorrer, tais como nódulos, máculas, pápulas, hematomas e, mais excepcionalmente, urticária, eritema multiforme e lesões vesiculares<sup>3</sup>. Pequenos nódulos intracutâneos sobre a superfície dos cotovelos podem ser observados em 25% das crianças<sup>11</sup>.



**FIGURA 6** – Lesões purpúricas em membros inferiores de criança com diagnóstico de Púrpura de Henoch-Schönlein  
**FONTE:** Adaptado de: Garcia-Porrúa, C. *et al.* 2002.



**FIGURA 7** – Lesões purpúricas em região das nádegas de criança com diagnóstico de Púrpura de Henoch-Schönlein  
**FONTE:** Adaptado de: Garcia-Porrúa, C. *et al.* 2002.

Novas lesões podem reaparecer ao longo de semanas ou meses <sup>25</sup>. Recorrências das lesões de pele, não são incomuns. Entretanto, mesmo em pacientes com doença recorrente, a regra é reduzir os episódios de recorrência e a doença se resolver completamente dentro de alguns meses a um ano <sup>38</sup>. Em estudo que analisou os aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos de 46 crianças com PHS, recorrência das lesões cutâneas foi observada em dez crianças (22%). Na literatura, até 40% dos pacientes apresentam uma ou mais recorrências dentro das primeiras seis semanas de doença <sup>10</sup>.

As lesões cutâneas são inicialmente pequenas, com aspecto urticariforme, evoluindo em um a dois dias para um exantema maculopapular mais escuro, que se torna elevado (púrpura palpável), com lesões de 0,5 a 2 cm, que podem se tornar confluentes. Não são dolorosas, podem ser pruriginosas e não desaparecem à digito-pressão. Concomitantemente observa-se o aparecimento de petéquias que podem coalescer, dando origem a áreas equimóticas ou apresentar ulcerações em áreas de extremo envolvimento. No período de duas semanas, há regressão da púrpura, que involui para uma mácula acastanhada e finalmente desaparece sem deixar cicatrizes, porém pode persistir por meses <sup>1,10,25</sup>. Aparecimento de necrose ou cicatriz cutânea é raro. Lesões mucosas como hemorragia conjuntival, epistaxes e petéquias orais e em palato são menos frequentes <sup>10</sup>. Envolvimento cutâneo extenso e grave não é observado habitualmente na PHS e pode estar associado à vasculite intensa da derme superficial <sup>3</sup>.

Edema subcutâneo com localização preferencial no dorso de mãos e pés, em tecidos moles do couro cabeludo e face, principalmente região periorbitária pode ser detectado em até 70% dos casos, principalmente em crianças com idade inferior a três anos. Pode ser doloroso e eventualmente é a única manifestação cutânea em lactentes acometidos pela doença <sup>6,10</sup>. Em estudo que avaliou 46 crianças com PHS, o edema subcutâneo foi observado em 30% das crianças, especialmente nas mais jovens, sempre acompanhado das lesões purpúricas e, em alguns casos, suas características foram sobrepostas às do edema angioneurótico, o que poderia ser utilizado como argumento à uma possível etiologia alérgica da PHS <sup>10</sup>.

Artralgia e/ou artrite são manifestações frequentes da doença, ocorrem em 50 a 74% dos pacientes. Pode corresponder à primeira manifestação da PHS em 25% dos pacientes <sup>24</sup>. Em geral, acomete grandes articulações como tornozelos e joelhos, menos comumente cotovelos e punhos; é oligoarticular, não migratória, transitória, com componente doloroso importante. Pode ocorrer derrame articular, porém os pacientes não

desenvolvem deformidades articulares ou artrite erosiva, não apresentando seqüelas. O acometimento de cada articulação dura de um a dois dias e resolve-se espontaneamente, sugerindo o comprometimento articular da febre reumática <sup>1,10,14,20,25</sup>.

Raramente o quadro articular precede as lesões cutâneas, podendo sugerir outros diagnósticos diferenciais como artrites reativas, infecciosas e mesmo neoplásicas (leucemia linfoblástica aguda) <sup>10</sup>. Em estudo que avaliou pacientes com púrpura de Henoch-Schönlein, com ênfase nos casos recorrentes e crônicos, observou-se relação estatisticamente significante entre a presença de artrite e a cronicidade ( $p = 0,022$ ). Devendo-se interpretar este achado com cautela, uma vez que o comprometimento articular é comum na PHS e não há dados semelhantes mencionados na literatura <sup>5</sup>.

O comprometimento gastrointestinal é freqüente, podendo ocorrer em 25 a 90% dos pacientes <sup>9,24,25</sup>. Os sinais e sintomas mais freqüentes são dor abdominal (55 a 72%), sangramento gastrointestinal (8,8 a 24%), incluindo melena (25 a 50%), enterorragia ou hematêmese (15%), náuseas, vômitos, diarréia e distensão abdominal. A dor abdominal em cólica, secundária à vasculite gastrointestinal, é a queixa mais comum e ocorre, freqüentemente, dentro de uma semana após o início da erupção cutânea, geralmente associada a vômitos, hematêmese ou melena <sup>1,4,6,24,25,38</sup>.

A dor abdominal é de intensidade variável, dependendo da gravidade do sangramento da parede intestinal, às vezes detectado apenas pela pesquisa de sangue oculto nas fezes. Dor abdominal significativa pode ser incapacitante em algumas crianças, podendo exigir um período de nutrição parenteral. O sangramento gastrointestinal pode ser grave levando à necessidade de transfusão sanguínea <sup>38</sup>. Duas raras manifestações gastrointestinais incluem pancreatite e colite pseudomembranosa, exigindo avaliação endoscópica <sup>25</sup>.

Os sintomas gastrointestinais podem constituir a primeira manifestação da doença em 14% dos pacientes e podem preceder o início da púrpura, levando a um dilema diagnóstico e, ocasionalmente, para uma cirurgia exploratória <sup>24,38</sup>. As principais complicações dos sintomas gastrointestinais são intussuscepção, obstrução e perfuração intestinal. Complicações raras incluem pancreatite, colecistite e enteropatia perdedora de proteína. A intussuscepção é a complicação mais grave e traduz-se geralmente por dor abdominal intensa e súbita, sangramento e massa abdominal palpável. Pode ser atípica, acometendo principalmente a região ileoileal, diferentemente da intussuscepção ileocólica



que normalmente ocorre <sup>41</sup>. A vasculite e o edema que comprometem a parede intestinal fazem com que propicie a intussuscepção intestinal <sup>6,24</sup>.

A dor abdominal pode ser intensa e mimetizar o abdome agudo cirúrgico. Cerca de 2% dos pacientes são levados à cirurgia por dúvidas diagnósticas ou complicações como intussuscepção, obstrução e perfuração intestinal <sup>38</sup>. São descritos na literatura casos de crianças admitidas com quadros clínicos de abdômen agudo, ainda sem lesões cutâneas aparentes, comportando diagnósticos diferenciais de apendicite, adenite mesentérica, diverticulite e eventualmente submetidas à laparotomia exploradora. Segundo alguns autores, essas complicações podem ser prevenidas pelo uso de corticoterapia sistêmica, porém a necessidade de intervenção cirúrgica é sempre uma possibilidade <sup>4,10,14,25</sup>.

A ultra-sonografia do abdome é o método de eleição para avaliar o acometimento gastrointestinal, uma vez que estudos radiológicos contrastados estão contra-indicados, pelo risco de perfuração intestinal <sup>24</sup>. A endoscopia pode revelar lesões purpúricas no trato intestinal superior e inferior <sup>25,38</sup>. Alterações radiológicas incluem espessamento da mucosa das pregas intestinais, prolongamento do tempo de trânsito, e aumento da distância entre as alças do intestino delgado. Técnicas de tomografia computadorizada (TC) de abdome têm sido utilizadas para estudar a participação gastrointestinal na PHS <sup>37</sup>.

Em um interessante relatório sobre o uso de ultra-sonografia no diagnóstico e acompanhamento de crianças com PHS, foi relatado dilatação dos segmentos intestinais, hipomotilidade, espessamento excêntrico da parede do intestino delgado, conteúdo intestinal localizado centralmente e hemorragia intramural. Autores sugerem que a ecografia pode se tornar o padrão-ouro para avaliar o envolvimento gastrointestinal na PHS, considerando sua sensibilidade e baixo custo. Além disso, a ecografia pode ser útil na diferenciação das alterações gastrointestinais pela PHS de outras desordens gastrointestinais <sup>37</sup>.

O envolvimento renal pode manifestar-se com hematúria, com ou sem proteinúria, ocasionalmente com síndrome nefrítica ou nefrótica, ou com insuficiência renal, por vezes associada a uma glomerulonefrite rapidamente progressiva <sup>42</sup>. As alterações renais mais freqüentes são hematúria microscópica (25%) e/ou proteinúria (35%) transitórias, com durações, habitualmente, inferiores a quatro semanas. Cerca de 20 a 30% das crianças com alterações do sedimento urinário, que persistem após o primeiro mês, apresentam recuperação completa até o terceiro mês, e as demais evoluem com hematúria e/ou proteinúria persistentes ou com síndrome nefrítica e/ou nefrótica. A maioria das crianças

desenvolve nefrite nas primeiras três semanas de doença, não sendo freqüente a lesão renal aparecer após desaparecimento das outras manifestações clínicas, normalmente segue o início das manifestações sistêmicas e raramente precede o aparecimento da púrpura<sup>4,7,10,14,25</sup>.

O comprometimento renal é variável, porém na maioria dos casos é usualmente leve e transitório, manifestando-se clinicamente como hematúria microscópica. Alguns pacientes apresentam sinais de glomerulonefrite aguda ou de síndrome nefrótica, e raros pacientes evoluem com insuficiência renal aguda<sup>4</sup>. Alguns pacientes podem cursar com doença renal crônica, caracterizada por glomerulonefrite, hipertensão arterial sistêmica e comprometimento da função renal<sup>5</sup>. A doença renal crônica pode ocorrer mesmo após décadas da fase aguda da doença. São considerados fatores preditivos de acometimento renal a disseminação da púrpura acima da linha da cintura, a VHS elevada e febre associada<sup>24</sup>.

O principal determinante prognóstico na purpura de Henoch-Schönlein é o envolvimento renal, ocorrendo entre 10 e 50% dos pacientes predominantemente em pré-escolares e escolares com média da idade de início da doença de seis anos<sup>4,7</sup>. Hipertensão e insuficiência renal aguda são alguns dos fatores sugestivos de mau prognóstico em relação à gravidade do envolvimento renal. Embora o prognóstico seja habitualmente favorável, pacientes com nefrite poderão evoluir para insuficiência renal<sup>4,10,17</sup>. Hematúria isolada ou proteinúria isolada são geralmente associados com um prognóstico benigno renal, já a presença de síndrome nefrítica ou nefrótica, ou insuficiência renal no diagnóstico estão associados a uma maior incidência de insuficiência renal a longo prazo<sup>42</sup>. Não há relação entre a gravidade do envolvimento de órgãos extra-renais e a gravidade das lesões renais<sup>25</sup>.

Embora os pacientes somente com hematúria não desenvolvam a fase final da doença renal, a associação de proteinúria e hematúria apresenta um risco de 15% de progressão para estágio final de doença renal e a combinação de síndrome nefrítica-nefrótica um risco de 50%<sup>42</sup>. Em estudo que avaliou 134 pacientes com PHS, observou-se que a idade de início da doença maior do que quatro anos esteve associada, entre outros fatores, ao comprometimento renal com pior prognóstico<sup>5</sup>. Com o envolvimento renal progressivo, hipertensão e insuficiência renal podem ocorrer em até 15% das crianças, com uma taxa de mortalidade associada de 3%<sup>6</sup>.

Doença renal importante ocorre em cerca de 1,5% de todas as crianças com PHS e em 7,5 a 10% daquelas com alterações renais persistentes, apesar de alguns estudos de biópsias renais de pacientes com PHS indicarem freqüências de alterações histológicas em até 80% dos casos <sup>4,10,17</sup>. Dependendo do método de detecção da doença renal e fonte de referência dos pacientes, a freqüência de envolvimento renal varia de 20% a 100% <sup>14,25</sup>. Globalmente, cerca de 2% das crianças com PHS evoluem para insuficiência renal. Em estudos de análise de rotina da urina, o envolvimento renal varia de 40 a 60% dos pacientes. Em uma série de 250 adultos com PHS 32% apresentaram insuficiência renal, geralmente com proteinúria (97%) e hematúria (93%) <sup>4</sup>.

Na faixa etária pediátrica, estudos com modelos de análise multivariada avaliando os fatores prognósticos iniciais associados ao envolvimento renal nos pacientes com PHS são escassos e geralmente com populações orientais. O envolvimento renal ocorre em 50% dos pacientes, especialmente em meninos e nas crianças mais velhas <sup>4</sup>.

Foi evidenciado que dor abdominal de grave intensidade, púrpura persistente, idade maior que sete anos e níveis séricos reduzidos de fator de coagulação XIII foram fatores de risco iniciais associados a nefrite da PHS <sup>4</sup>.

Muller *et al* <sup>43</sup>, avaliou a excreção urinária de duas proteínas tubulares: N-acetil—D glucosaminidase (NAG) e 1-microglobulina (1-MG). Níveis elevados dessas proteínas na urina correlacionava-se com doença renal em 1, 6 e 12 meses após o início da doença. Inversamente, a ausência desses marcadores tinha um forte poder preditivo negativo. Se confirmada, esta observação pode ajudar os médicos a identificar aqueles pacientes com maior risco a longo prazo de doença renal <sup>43</sup>.

As crianças com exame de urina normal não terão insuficiência renal a longo prazo, aquelas com proteinúria ou hematúria isoladas terão baixo risco (1,6%). O risco de insuficiência renal é doze vezes maior se a apresentação inicial é complicada por síndrome nefrítica ou nefrótica, com o risco de ser 2,5 vezes maior no sexo feminino que no masculino. Todas as crianças com síndrome nefrítica ou nefrótica, ou insuficiência renal no curso da PHS estão sob maior risco de comprometimento renal a longo prazo e necessitarão de acompanhamento clínico <sup>42</sup>.

As características clínicas, laboratoriais e terapêuticas de 46 crianças com diagnóstico de púrpura de Henoch-Schönlein admitidas no ambulatório de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre 1986 e 1992, mostrou a presença de púrpura palpável em

100%, edema subcutâneo em 30%, artrite/artralgia em 78%, comprometimento gastrointestinal em 56% e renal em 30%. Hematúria e/ou proteinúria transitórias estiveram presentes em 30% e apenas duas crianças evoluíram com síndrome nefrótica<sup>10</sup>.

Foi realizada revisão sistemática da literatura para avaliar o risco de insuficiência renal a longo prazo e a duração do seguimento recomendado para PHS, com resultados normais no exame de urina ou mínimas alterações urinárias. Doze estudos de 1133 crianças foram revistos. O período de acompanhamento variou de seis semanas a 36 anos. Urinálise normal foi encontrada em 65,8% das crianças, enquanto exame de urina alterado em 34,2%, dos quais 21,2% foram diagnosticados síndrome nefrítica ou nefrótica e 78,8% tinham hematúria ou proteinúria isoladas. O surgimento de hematúria ou proteinúria no exame de urina ocorreu dentro de quatro semanas após o diagnóstico de PHS em 85% dos casos, dentro de seis semanas em 91% dos casos e dentro de seis meses em 97% dos casos. O percentual total de crianças que desenvolveram insuficiência renal a longo prazo durante o acompanhamento foi de 1,8%. Insuficiência renal a longo prazo não se desenvolveu na criança que tinha exame de urina normal. Enquanto isso ocorreu em 5,4% dos que tiveram resultados anormais urinários, 1,6% que apresentavam hematúria ou proteinúria isolados desenvolveu insuficiência renal a longo prazo, enquanto que a porcentagem aumentou para 19,5% das crianças que apresentavam síndrome nefrítica ou nefrótica<sup>42</sup>.

#### **4.6. Quadro Clínico Atípico**

A PHS pode apresentar uma grande variedade de sinais e sintomas<sup>14</sup>. Raramente o comprometimento de outros órgãos pode ser observado no curso clínico da PHS, como presença de hemorragia pulmonar, infiltrado pulmonar transitório, cefaléia, convulsões, hemiparesia, coma, hemorragia conjuntival, mononeurite, polirradiculoneurite, dor testicular e edema escrotal, petéquias orais e em palato e engurgitamento vascular da episclera<sup>10,20</sup>. Em adultos e crianças menores de dois anos de idade, a doença tende a ter apresentações clínicas atípicas, com taxas mais elevadas de gravidade, problemas gastrointestinais atípicos, complicações renais e recorrências<sup>14</sup>.

Envolvimento do sistema nervoso central com vasculite cerebral é raramente descrito<sup>4,7,11</sup>. As complicações pulmonares também são raras. A PHS tende a ser mais grave quando associada a Febre Familiar do Mediterrâneo ou Talassemia Major.

O acometimento de órgãos genitais é pouco freqüente na PHS, mas a incidência é imprecisa, com relatos de 2 a 38%. Desde a década de 1960 há descrição de sinais inflamatórios em pênis, parede escrotal, testículo, epidídimo, e cordão espermático. As manifestações genitais mais comuns são edema, dor e equimose, com acometimento principal da parede escrotal, epidídimo, testículo, apêndices testiculares e cordão espermático<sup>13</sup>.

O quadro genital geralmente sucede ou aparece simultaneamente ao acometimento de outros sítios, possibilitando um fácil reconhecimento clínico. Porém, em alguns pacientes o território genital é o único acometido. Esta apresentação da PHS origina cerca de 3% dos casos de inflamação escrotal aguda de causa a esclarecer e constitui importante problema clínico para o diagnóstico diferencial, pela similaridade com a orquite viral, traumática e a torção testicular<sup>13</sup>.

As etiologias mais comuns de dor escrotal aguda na faixa etária pediátrica são epididimite, torção testicular e torção do apêndice testicular. Existem inúmeras outras causas de dor escrotal, que incluem hérnia, hidrocele, trauma, púrpura de Henoch-Schonlein, edema escrotal idiopático, e neoplasia, mas apenas torção testicular requer intervenção cirúrgica imediata. A utilização de ultrassonografia de alta resolução com *doppler* colorido esclareceram as dúvidas diagnósticas evitando a abordagem cirúrgica desnecessária. História e exame físico, juntamente com exames de imagem podem fornecer chaves importantes para o diagnóstico<sup>13</sup>.

As principais características ultrassonográficas são: aumento do testículo e do epidídimo, hidrocele, espessamento de parede escrotal, e fluxo sanguíneo testicular normal ou aumentado. Habitualmente, o diagnóstico é reavaliado em exames subseqüentes, e raramente há dúvida que necessite de exploração cirúrgica, para diferenciação de torção testicular. Os casos de orquite por PHS são tratados com corticosteróide por via oral, quando possível, por sete a dez dias. O tempo de regressão do quadro genital varia de dois a 30 dias, com média de sete dias.

PHS parece representar uma síndrome clínica distinta em adultos com vasculite sistêmica mais severa e uma maior freqüência de insuficiência renal. O risco de progressão para insuficiência renal parece ser muito superior em adultos. Série de crianças selecionadas indicam que até 90% conseguem resolução da doença, apenas 2 a 13% desenvolvem eventualmente fracasso renal, inversamente, a doença renal terminal é relatada em até 60% dos pacientes adultos com PHS<sup>19</sup>. Em estudo retrospectivo com 250

adultos com PHS, mostrou-se que manifestações renais graves e manifestações extra-renais são mais freqüentes em adultos em comparação com a faixa etária pediátrica. A mortalidade a longo prazo nestes pacientes foi de 27%, muito superior aos esperados 9% na população geral da mesma idade, sendo que 25% dos pacientes desse estudo desenvolveram insuficiência renal. Fatores de risco identificados para insuficiência renal, utilizando análise multivariada, incluíram insuficiência renal inicial e proteinúria <sup>18</sup>.

A lesão característica da PHS é a púrpura palpável, embora bolhas e vesículas hemorrágicas tenham sido raramente descritas (FIGURAS 8 e 9). Essas lesões atípicas podem ter um curso exuberante com evolução prolongada, lesões cicatriciais ou ainda preceder o quadro cutâneo típico. Estudos têm sugerido que as úlceras cutâneas e púrpura necrótica são mais freqüentes em pacientes adultos. Um amplo espectro de associações clínicas é observada em pacientes adultos com vasculite cutânea e a biópsia da pele pode confirmar o diagnóstico de PHS <sup>19</sup>. Há relatos escassos publicados na literatura médica internacional e existem poucos estudos focando a prevalência destas lesões cutâneas em populações pediátricas com PHS <sup>3</sup>.



**FIGURA 8** – Púrpura palpável, bolhas e vesículas hemorrágicas em membros inferiores de criança com diagnóstico de Púrpura de Henoch- Schönlein.

**FONTE:** Adaptado de: Junior, CR, *et al.* 2008.



**FIGURA 9** – Bolha hemorrágica central com vesículas satélite e púrpura palpável em membro inferior esquerdo de criança com diagnóstico de Púrpura de Henoch- Schönlein.  
**FONTE:** Adaptado de: Junior, CR, *et al.* 2008.

A PHS é uma vasculite primária que cursa com a púrpura típica em 88% dos casos e, em 12%, com manifestações cutâneas menos comuns. Destas, as vesículas e bolhas hemorrágicas foram evidenciadas em 1,3% dos casos num estudo realizado em um serviço terciário de Reumatologia Pediátrica no Brasil. Por sua vez, estas lesões são freqüentes na PHS do adulto, afetando 35% a 60% dos pacientes<sup>3</sup>. Lesões bolhosas precedendo o quadro típico da PHS devem alertar para outras doenças bolhosas na infância, como impetigo bolhoso, lúpus bolhoso, eritema multiforme, necrose epidérmica tóxica, epidermólise bolhosa, pênfigos, dermatite herpetiforme, penfigóide bolhoso, dentre outras<sup>3</sup>.

Em todos os casos relatados na literatura, as lesões vesiculares e bolhosas ocorreram simultaneamente ou evolutivamente durante o curso da doença. Pode ocorrer dor especificamente nas bolhas e vesículas hemorrágicas. As lesões púrpúricas na PHS são tipicamente indolores e não pruriginosas.

#### **4.7. Diagnóstico Diferencial**

Embora a PHS clássica com o envolvimento de órgãos do sistema é facilmente diagnosticada, a síndrome pode ser confundida com outras doenças sistêmicas como lúpus

eritematoso sistêmico, poliarterite nodosa, eritema multiforme, púrpura trombocitopênica imunológica, com doenças infecciosas como: meningococemia, gonococemia e enterocolite por *Yersinia*. Da mesma forma, farmacodermia, vacinação e reações de hipersensibilidade podem imitar as manifestações da PHS<sup>6,23,25</sup>. Uma manifestação atípica cutânea pode ser confundida com urticária papulosa e dermatite herpetiforme<sup>14</sup>.

Algumas doenças podem apresentar púrpura palpável como manifestação inicial, tais como: sepse, coagulação intravascular disseminada, síndrome hemolítico-urêmica, doença inflamatória intestinal e febre reumática<sup>9</sup>. Eritema nodoso é confundido com a erupção da PHS, no entanto, no eritema nodoso a erupção é descrita como nódulos subcutâneos purpúrico-avermelhados, com a aparência de uma contusão localizadas nas superfícies extensoras das extremidades distais. Eritema nodoso geralmente envolve apenas as pernas, mas em casos mais graves também podem envolver os antebraços, mãos e pés<sup>41</sup>.

Embora controversa, a relação com estreptococo  $\beta$ -hemolítico do grupo A tenha sido sugerida em alguns estudos e corroborada pela rara associação de PHS e febre reumática, incluindo casos com cardite reumática. Tanto a PHS como a FR podem cursar com artrite, o que pode trazer dificuldades no diagnóstico diferencial das duas doenças quando outros critérios maiores não estão presentes. A literatura mostra alguns relatos de casos de PHS associada a FR com cardite, diminuindo as dúvidas sobre a possibilidade de coexistência das doenças<sup>20</sup>. O acometimento de cada articulação dura de um a dois dias e resolve-se espontaneamente, sem seqüelas, sugerindo o comprometimento articular da febre reumática. Raramente o quadro articular precede as lesões cutâneas, podendo sugerir outros diagnósticos diferenciais como artrites reativas, infecciosas e mesmo neoplásicas (leucemia linfoblástica aguda)<sup>10</sup>.

Pelas semelhanças das alterações histológicas renais, alguns autores consideram que a PHS e a nefropatia por IgA (doença de Berger) poderiam ser variantes de uma mesma patologia. Porém, o curso crônico e a evolução lentamente progressiva da doença de Berger, ao contrário do curso agudo e transitório da grande maioria dos casos de PHS, colocariam estas duas entidades em categorias distintas, na opinião de outros autores<sup>10</sup>.

O edema hemorrágico agudo da infância (EHAI) é uma vasculite leucocitoclástica rara, com aproximadamente 100 casos descritos na literatura de língua inglesa. A tríade típica envolve febre, edema e lesões purpúricas. As lesões cutâneas características são púrpuras palpáveis, que se localizam em face, orelhas e extremidades, e lembram a figura



de um medalhão (FIGURA 10 e 11). A etiologia ainda é desconhecida e a fisiopatologia, incerta <sup>23</sup>. Biópsia da pele muitas vezes é necessário para confirmar o diagnóstico de PHS em crianças menores de 2 anos de idade <sup>14</sup>.



**FIGURA 10** – Edema hemorrágico agudo da infância com lesões purpúricas em face.  
**FONTE:** Adaptado de: Pelajo, CF, *et al.* 2007.

É uma vasculite de pequenos vasos, característica de crianças de três meses a dois anos de idade Na maioria das vezes, tem curso autolimitado e benigno, apesar da aparência das lesões. Provavelmente, o EHAI não é tão raro como se acreditava. A raridade da doença pode estar associada ao subdiagnóstico ou ao diagnóstico equivocado de púrpura de Henoch-Schönlein. EHAI é precedido na maioria dos casos por infecções, imunizações ou drogas <sup>23</sup>.

O envolvimento de mucosas e vísceras raramente ocorre. Já foi relatado o envolvimento tanto de mucosas quanto de vísceras (trato urinário e gastrintestinal), embora sejam raros. Sintomas como artrite e dor abdominal também são pouco comuns. Alguns autores, inclusive, consideram a ausência de envolvimento visceral e de doença sistêmica como critério necessário ao diagnóstico de EHAI. As principais diferenças em relação à PHS são: a faixa etária, o tamanho e a distribuição das lesões cutâneas, a falta de envolvimento sistêmico, a ausência de recorrências e o curso autolimitado sem seqüelas<sup>23</sup>.



**FIGURA 11** – Edema hemorrágico agudo da infância com lesões purpúricas em membro superior.  
**FONTE:** Adaptado de: Pelajo, CF, *et al.* 2007.

Nenhum tratamento deve ser indicado uma vez que a doença é benigna e segue um curso autolimitado em uma a três semanas. O alerta para essa vasculite tem como objetivo auxiliar o diagnóstico, tornando-o mais precoce, e evitar tratamentos e preocupações desnecessárias. Há discordância entre os autores sobre se o EHAI seria uma entidade clínica distinta ou uma variante da PHS em lactentes. Já foi sugerido que as diferenças entre ambas poderiam ser secundárias a alterações na maturação do sistema imune mediado por IgA relacionadas à idade. Recomenda-se o seguimento cuidadoso do paciente, já que há relato de associação de um caso de EHAI com bacteremia pneumocócica<sup>23</sup>.

Um estudo foi realizado para descrever cinco casos de púrpura palpável como manifestação inicial de lúpus eritematoso sistêmico juvenil, mimetizando púrpura de Henoch-Schönlein. Entre 1983 e 2004, 4.502 pacientes foram atendidos no Serviço de Reumatologia Pediátrica do ICr-HC-FMUSP e o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) foi estabelecido em 211 pacientes (4,7%). Dentre eles, cinco (2,4%) apresentaram o diagnóstico inicial púrpura de Henoch-Schönlein, sendo dois com quadros de púrpura recorrente crônica e um com comprometimento hematológico (PTI) anterior ao diagnóstico de LESJ<sup>9</sup>.

A presença de púrpura palpável em adolescentes, particularmente do sexo feminino, associada com outra manifestação não compatível com a PHS, indica a solicitação dos auto-anticorpos para exclusão do lúpus sistêmico. Vasculite é evidenciada em 16% a 52% dos pacientes com LESJ, com raros relatos de púrpura palpável no início da doença. O aparecimento precoce de púrpura em crianças com LESJ pode, por vezes, simular um quadro de PHS, uma vez que tal lesão cutânea faz parte do espectro clínico de ambas as doenças, assim como os acometimentos articular e renal<sup>9</sup>.

O LESJ tem um amplo espectro de lesões cutâneas (como púrpura palpável), que podem ser evidenciadas no início ou nas recidivas da doença e se associar às vasculites ou à trombocitopenia. LESJ é mais freqüente nas adolescentes do sexo feminino. Entretanto, o envolvimento gastrointestinal é raro nos pacientes com LESJ. O envolvimento articular é freqüente nas duas doenças e não auxilia no diagnóstico diferencial entre as mesmas. Da mesma forma, geralmente as características clínicas e laboratoriais não diferenciam o comprometimento renal da PHS e do LESJ<sup>9</sup>.

A presença de outras manifestações clínicas e laboratoriais, geralmente não evidenciadas na PHS (tais como: eritema malar, eritema plantar, úlcera oral, fenômeno de Raynaud, pericardite, leucopenia e linfopenia), deve alertar para o diagnóstico de LESJ. Da mesma forma, o reconhecimento do LESJ pelos pediatras é importante, pois esta é uma doença grave, com alta morbimortalidade e necessidade precoce de tratamento com corticosteróide, antimaláricos (cloroquina ou hidroxicloroquina) e imunossupressores<sup>9</sup>.

Vasculite de hipersensibilidade (VH), também denominada vasculite leucocitoclástica, é definida por púrpura palpável, uso de medicações como fatores precipitantes, ausência de sintomas gastrointestinais ou renais. Previamente a PHS foi considerada um subgrupo da VH<sup>21</sup>.

#### 4.8. Diagnóstico Laboratorial

Como vimos, o diagnóstico da PHS é eminentemente clínico. A maioria dos exames laboratoriais não auxilia no diagnóstico. Em casos mais graves (por exemplo, na presença de comprometimento renal) ou quando houver dúvidas suficientes sobre o diagnóstico, biópsia de um dos órgãos envolvidos é essencial. As alterações laboratoriais, quando presentes, são indicativas da presença de vasculite e/ou de sangramentos e/ou de comprometimento renal, podendo traduzir-se por anemia secundária às perdas sanguíneas ou pela diminuição da produção pela insuficiência renal, alterações do sedimento urinário, proteinúria na urina de 24hs, elevação da uréia e creatinina <sup>1,6,10,14,38</sup>.

O exame histopatológico na PHS demonstra vasculite leucocitoclástica com depósitos granulosos de IgA, C3 e fibrinogênio na parede dos vasos da derme, de 75% a 93% das lesões recentemente instaladas, à imunofluorescência direta. Os depósitos granulosos de IgA nos vasos dérmicos, embora critério sensível para o diagnóstico da PHS, não é específico. Depósitos de IgA nos vasos suportam o diagnóstico, porém esses depósitos podem estar presentes em outras doenças. Os complexos imunes de IgA com o complemento, IgG e IgM foram encontrados circulando no soro e depositados nas paredes dos vasos sanguíneos do rim, e, intestinais e lesões de pele <sup>1,6,24</sup>.

Contagem de plaquetas normais é regra na PHS e provas de coagulação sem alterações descartam púrpura trombocitopênica trombótica. Para examinar a função qualitativa das plaquetas em crianças com PHS, autores decidiram analisar sua função de agregação. Com base nos agregogramas examinados, observaram que a maioria dos pacientes tinha curvas de agregação anormais e as plaquetas demonstraram um bloqueio da liberação de ADP endógeno, com ou sem desagregação e função qualitativa alterada. Alguns autores encontraram imunoglobulina associada a plaquetas em 75% de crianças com PHS e indicam sua estreita relação com doença auto-imune <sup>11</sup>.

Anormalidades da hemostasia observadas na PHS são importantes para a compreensão da fisiopatologia da doença e uma destas anormalidades inclui o consumo e a diminuição do fator XIII da coagulação plasmática (F XIII). Encontrou-se que a diminuição do nível de F XIII para menos de 60% do normal estava correlacionada com o alto risco de complicações. Outros autores também observaram que crianças com a PHS em estágio agudo tinham baixos percentuais de linfócitos T e sua função comprometida,

percentual aumentada de linfócitos B, alto nível de imunoglobulina, e nível de complemento normal ou elevado <sup>11</sup>.

A velocidade de hemossedimentação apresenta-se normal ou com elevações discretas em até 30% dos pacientes; alguns testes indicativos de dano vascular podem apresentar-se aumentados como o fator VIII antígeno (fator de Von-Willebrand) e o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) <sup>1,10,14</sup>. O aumento do fator VIII se correlaciona com as medidas da proteína C reativa sendo considerado um bom marcador de atividade da doença. A contagem de leucócitos é normal ou leucocitose discreta a moderada e, ocasionalmente, eosinofilia. Níveis dos fatores de coagulação geralmente são normais. Sinais de aumento da fibrinólise, como evidenciado pela elevação de D-dímero e outros marcadores, têm sido descritos. Hemorragia no trato gastrointestinal, pulmões, ou, raramente, o sistema nervoso central é devido a uma vasculite necrosante e não a um defeito hemostático <sup>1,6</sup>.

Níveis elevados de IgA podem ser encontrados em 20-50% das crianças com PHS durante os primeiros três meses de doença, tendendo a se normalizar posteriormente. Até o presente, não existe explicação para este fato e a dosagem de IgA não parece ser útil ao diagnóstico. IgA também é encontrada em lesões de vasculite no trato gastrointestinal. Fator reumatóide da classe IgA (FR-IgA) pode ser detectado em cerca de 50% dos casos, sem correlação com a severidade ou duração da doença e o encontro de anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) tem sido referido por alguns autores, de significado, todavia, obscuro <sup>4,10,25</sup>.

Os valores do complemento total e frações costumam estar normais e suas determinações podem auxiliar no diagnóstico diferencial com a nefrite pós-estreptocócica. Ressaltar que há relatos de casos de crianças com PHS associados a hipocomplementemia, títulos elevados de ASLO e a presença do receptor da plasmina associado à nefrite (NAPLr) no mesângio glomerular <sup>19,25</sup>.

A biópsia de pele não é procedimento diagnóstico habitual e permanece como recurso mais adequado para o estudo histopatológico dos casos suspeitos de PHS. Revela uma vasculite de vasos de pequeno calibre e a imunofluorescência, quando realizada nas primeiras 24-48hs de doença, podendo mostrar depósitos de IgA na parede dos vasos <sup>1,10,24,25</sup>.

A biópsia renal só é indicada na presença de sinais e sintomas suficientemente relevantes de nefropatia. Revela os vários padrões histológicos de lesão glomerular e a

imunofluorescência pode demonstrar presença de depósitos de IgA no mesângio, envolvendo especialmente as regiões paramesangial, e pode se estender para áreas subendoteliais. Co-depósitos de IgG e IgM, C3 e properidina são comuns. Na microscopia eletrônica depósitos elétron-densos imunes são encontrados predominantemente nas regiões mesangial, acompanhado por aumento na celularidade e na matriz mesangial e confirmou a predominância de IgA em associação C3 e IgG. Ocasionalmente, os depósitos subepiteliais estão presentes e podem se assemelhar a corcovas da doença pós-estreptocócica. Nos casos com crescente graves pode haver ruptura das paredes dos capilares. Componentes da via clássica do complemento como C1q e C4 raramente estão presentes <sup>1,10,24,25</sup>.

#### **4.9. Tratamento**

A maioria dos pacientes com PHS requer apenas cuidados de suporte com analgésicos e antiinflamatórios não esteróides embora os corticosteróides possam ser usados para artralgia, dor escrotal ou dor abdominal. Eles não alteram o envolvimento da pele e não evitam o envolvimento renal. Os corticosteróides são freqüentemente utilizados em casos graves. Não há tratamento comprovado para PHS e a maioria das manifestações clínicas se resolvem a curto prazo, independentemente de qualquer intervenção terapêutica.

O tratamento da PHS deve ser dirigido para a identificação e remoção dos possíveis agentes etiológicos envolvidos: infecções, antígenos alimentares, drogas, células neoplásicas, etc. A maioria das crianças não necessitará de qualquer tratamento, além da manutenção da nutrição e da hidratação, mas, dependendo da sintomatologia, certas condutas devem ser consideradas <sup>6,10,14,25</sup>.

As lesões cutâneas habitualmente não respondem a antiinflamatórios, anti-histamínicos ou mesmo corticosteróides. Alguns autores, entretanto, referem bons resultados com o uso de dapsona na dose de 50-100 mg/dia, em casos de lesões cutâneas recorrentes ou de evolução prolongada <sup>10</sup>.

O quadro articular responde adequadamente ao uso de antiinflamatórios não hormonais, como o naproxeno ou o ibuprofeno, utilizados enquanto os sinais e sintomas persistirem. O uso dos salicilatos deve ser evitado pela possibilidade de agravar ou desencadear alterações gástricas e ainda por promover disfunção plaquetária <sup>10</sup>.

Nos casos leves de PHS, nenhuma terapia específica é necessária. Mesmo para os pacientes com glomerulonefrite, tem sido difícil demonstrar que o tratamento com corticóides ou imunossupressores, altera significativamente o resultado. Apesar disso, é prudente tratar o envolvimento renal agressivo com um regime imunossupressor, incluindo os glicocorticóides em altas doses e um outro agente imunossupressor como a ciclofosfamida e azatioprina, dependendo da gravidade da doença <sup>38</sup>.

Os corticoesteróides também trazem alívio para as manifestações articulares e do edema subcutâneo, mas essas geralmente não costumam ser tão graves a ponto de requerer esse tipo de tratamento. As principais indicações para uso de corticoesteróides são a dor abdominal severa e a hemorragia gastrointestinal. Nesses casos, o medicamento deve ser ministrado por via endovenosa e trará alívio dos sintomas dentro de 24 horas, admitindo-se a possibilidade de abdome cirúrgico quando o quadro clínico não cessar. O envolvimento grave de outros locais – como o sistema nervoso central, testículos, pulmões e extensas hemorragias de partes moles – também requerem o uso de esteróides. Pode-se utilizar uma dose de 1 a 2 mg/kg/dia, por 5 a 7 dias, seguida de regressão gradual, até a retirada total, no prazo de uma semana. A corticoterapia está associada à melhora importante das complicações no TGI e do SNC, que podem recorrer por um período de até três anos <sup>1</sup>.

A corticoterapia não altera a probabilidade de reincidência da PHS., sendo seu uso recomendado nos casos severos, especialmente quando existe comprometimento gastrointestinal, existindo, contudo, uma impressão que sua eficácia estaria relacionada à introdução precoce da droga <sup>6,10,14,18</sup>.

Recentemente, a plasmáfereze tem sido indicada para melhorar a função renal em casos de doença renal rapidamente progressiva associada a PHS. É possível que a plasmáfereze seja o tratamento de escolha para todas as manifestações graves da doença, sejam elas renais, abdominais ou neurológicas, uma vez que este seria um meio efetivo e rápido de remover os imunocomplexos patogênicos da circulação, prevenindo obstruções vasculares subseqüentes <sup>6,10,14,18</sup>.

Se o edema atinge o escroto, elevação e resfriamento local, conforme tolerado, podem diminuir o desconforto <sup>1</sup>. O tratamento da orquite aguda é feito com corticoesteróide oral na dose de 1 a 2 mg/kg/dia por sete a dez dias, seguida de redução em duas a quatro semanas, e resulta em rápida regressão dos sinais e sintomas. O tempo de regressão do quadro genital varia de dois a 30 dias, com média de sete dias. Raramente utilizamos pulsoterapia, apenas em outros casos graves, com o paciente internado; a

metilprednisolona é utilizada na dosagem de 30 mg/kg/dia por três dias, ministrada por via venosa<sup>13</sup>.

Nos casos de envolvimento renal, as opiniões quanto ao tratamento da nefrite são conflitantes. Nos casos que prenunciam um mau prognóstico, como a presença de hematúria e proteinúria nefrótica, presença de mais de 50% de crescentes na biópsia, as sugestões vão desde metilprednisolona, na forma de pulsos endovenosos, corticoesteróides por via oral, gamaglobulina endovenosa, ciclosporina, ciclofosfamida e azatioprina<sup>26</sup>.

Apesar do valor da terapia precoce na PHS ser controverso, estudo avaliou a eficácia da combinação de prednisona oral e azatioprina. Encontraram um resultado melhor nos pacientes que receberam as medicações quando comparado com o grupo controle. Isso é consistente com relatórios anteriores sugerindo que a terapia agressiva no início da PHS com grave envolvimento renal pode alterar favoravelmente o resultado<sup>15</sup>. Terapia imunossupressora agressiva é indicada em casos de doença renal rapidamente progressiva<sup>37</sup>.

#### **4.10. Cronicidade e Recorrência**

Na literatura até 40% dos pacientes apresentam uma ou mais recorrências dentro das primeiras seis semanas de doença e o quadro cutâneo pode persistir por várias semanas, ser transitório ou recorrente ao longo de semanas ou meses<sup>9,10,25</sup>. Recorrências, especialmente das lesões cutâneas, não são incomuns e foram observadas em 22% das crianças no estudo que discutiu os aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos de 46 crianças com o diagnóstico de PHS, admitidas ao Ambulatório de Reumatologia Pediátrica da FMUSP entre 1986 e 1992<sup>10,38</sup>.

Apesar das lesões cutâneas poderem recorrer, as alterações articulares e gastrintestinais costumam se resolver em seis a oito semanas, porém estas também podem recidivar<sup>10,25</sup>. Recorrências são mais comuns em adultos e em crianças menores de dois anos com PHS, entretanto, mesmo em pacientes com doença recorrente, a regra é reduzir os episódios de recorrência e a doença se resolver completamente dentro de alguns meses a um ano<sup>14,38</sup>. A PHS é usualmente autolimitada, com resolução em torno de um mês sem seqüelas, embora quadros crônicos sejam reportados em adultos<sup>21</sup>.



Sugerimos a padronização da investigação dos possíveis fatores desencadeantes nos casos recorrentes e crônicos: questionamento dos pais e pacientes sobre possíveis infecções ocorridas no paciente ou nos contatos diários nos 30 dias precedendo a PHS e no curso da doença, bem como interrogatório detalhado sobre a dieta rotineira e eventual, incluindo o consumo de alimentos ricos em corantes e conservantes e o uso de medicamentos como vitaminas, antiinflamatórios e antibióticos. A pesquisa pode incluir a exclusão de alimentos potencialmente desencadeantes e realização de testes alérgicos específicos, como o *radio-allergo-sorbent-test* (RAST) <sup>5</sup>.

#### **4.11. Seguimento**

Em estudo realizado para identificar fatores preditivos iniciais do envolvimento renal nas crianças e adolescentes com PHS, mostrou que dor abdominal intensa representou um preditor significativo de nefrite na doença <sup>4,7</sup>. O envolvimento renal ocorreu em 49% dos pacientes, sendo 98% nos primeiros três meses da doença. A presença de dor abdominal intensa, sangramento gastrointestinal e uso de corticosteróides estiveram associados com envolvimento renal na PHS, através de uma análise estatística univariável. Entretanto, na análise multivariada, apenas a dor abdominal intensa manteve-se como único fator inicial associado à ocorrência de nefrite na PHS. Assim sendo, os pacientes com PHS que apresentarem sintomas gastrointestinais nos primeiros três meses devem ser rigorosamente acompanhados, devido ao maior risco de desenvolverem acometimento renal <sup>4</sup>.

Pacientes com envolvimento renal grave necessitam de acompanhamento, pois a insuficiência renal e a hipertensão arterial podem surgir após vários anos. Cabe ressaltar que o seguimento deste grupo de pacientes deve ser a longo prazo, com análises periódicas do sedimento urinário e da função renal (uréia e creatinina séricas e depuração da creatinina) <sup>5</sup>.

Atualmente a Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas-FMUSP recomenda o seguimento de crianças com PHS, com avaliações periódicas da função renal, por pelo menos dois anos, para aquelas que não apresentaram alterações renais inicialmente ou para aquelas que apresentaram forma leve e transitória. Crianças com graus mais importantes de envolvimento renal deverão ser

acompanhadas preferentemente pelo nefrologista pediátrico por toda vida, pela possibilidade de complicações tardias desencadeadas por fatores como gravidez, mesmo na ausência de doença renal ativa <sup>10</sup>. Durante o terceiro trimestre de gestação pode ocorrer complicações como pré-eclâmpsia e eclâmpsia em mulheres que tiveram história prévia de PHS <sup>14</sup>.

A maior preocupação nos pacientes com PHS é a identificação do comprometimento renal, pois pode ter um curso inicial pouco sintomático e afetar o prognóstico tardio dos casos <sup>4,13,42</sup>.

Todas as crianças com síndrome nefrítica ou nefrótica, ou insuficiência renal no curso da PHS estão sob maior risco de comprometimento renal a longo prazo e necessitarão de acompanhamento clínico <sup>42</sup>. Por sua vez, pacientes com PHS e comprometimento renal persistente devem ser prontamente encaminhados ao nefrologista ou reumatologista pediátricos, pois o retardo do diagnóstico de uma glomerulonefrite rapidamente progressiva pode ser determinante para um pior prognóstico <sup>9</sup>. O sedimento urinário deve ser monitorado mesmo nos pacientes assintomáticos. Recomenda-se, também, o encaminhamento para o especialista nos casos com apresentação atípica<sup>5</sup>. No momento do diagnóstico da PHS e, a cada recorrência, exames de sangue, urina e aferição da PA devem ser realizados <sup>41</sup>.

#### **4.12. Prognóstico**

A PHS é uma vasculite autolimitada com excelente prognóstico, mas a doença renal crônica pode resultar em morbidade. Em estudo populacional evidenciou-se que menos de 1% dos pacientes com PHS evoluem para doença renal persistente e menos de 0,1% desenvolve doença renal grave. Raramente, a morte ocorre durante a fase aguda da doença como resultado de infarto intestinal, envolvimento do SNC ou doença renal. Ocasionalmente crianças com síndrome do tipo PHS adquirem características de outra doença do tecido conjuntivo <sup>1</sup>.

Apesar de ser uma doença potencialmente benigna quando acomete crianças, o conhecimento das manifestações clínicas e dos fatores que podem interferir no prognóstico desta síndrome merece ser destacado. Em geral, o prognóstico é bom, destacando-se, neste aspecto, a importância do envolvimento renal.

Como vimos, adultos e menores de dois anos costumam ter um prognóstico mais reservado, pois a PHS é mais severa e com maior risco de comprometimento renal a longo prazo. Ocorre remissão espontânea em cerca de 94 % das crianças e 89% dos adultos. Em aproximadamente 50% dos casos de vasculite leucocitoclásica confirmados pelo exame histopatológico não evidencia-se comprometimento sistêmico, permanecendo o acometimento restrito à pele, com curso autolimitado <sup>14,21,24</sup>.

Como vimos, o prognóstico a longo prazo da PHS é determinada pelo comprometimento renal. Em geral, crianças com mínimas alterações urinárias têm um bom prognóstico, enquanto aquelas com sinal de síndrome nefrótica ou nefrítica têm um risco aumentado de desenvolverem doença renal crônica. Envolvimento renal na PHS pode não se tornar aparente por várias semanas após o início da doença, no entanto, tentativas têm sido feitas para identificar indicadores fiéis de doença renal grave <sup>15</sup>.

## **5. CONCLUSÕES**

---

A púrpura de Henoch-Schönlein é uma vasculite de pequenos vasos, sendo a causa mais comum de púrpura não-trombocitopênica na infância. Apesar de o diagnóstico ser iminente clínico, verificamos dificuldade no diagnóstico diferencial por parte dos profissionais de saúde, com outras situações clínicas, trazendo aumento de riscos e seqüelas aos pacientes. Ainda não há um consenso quanto ao período de seguimento destes pacientes, mas está claro que, em longo prazo, e na vida adulta, o dano renal inicial se reflete em condições diversas, como na gestação. Daí a importância do diagnóstico precoce para evitar possíveis complicações. O real benefício dos corticoesteróides na recorrência da doença e no curso da doença renal, como prevenção da nefrite ou redução da progressão para insuficiência renal, continua controverso, sendo que diante de quadros graves renais a sua utilização ainda se impõe.

## **7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

1. Miller ML, Pachman LM. Vasculites. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson - Tratado de Pediatria. 17ªed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 1: 873 -8.
2. Patel MJ, Jorizzo JL. Cutaneous vasculitis. In: Rakel RE, Bope ET. Conn's Current Therapy. 1ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 945- 9.
3. Junior CR, Yamaguti R, Ribeiro AM, Melo BA, Campos LA, Silva CA. Lesões vesico-bolhosas hemorrágicas na púrpura de Henoch-Schönlein e revisão da literatura. Acta Reum Port. 2008; 33: 452-6.
4. Almeida JLJ, Campos LMA, Paim LB, Leone C, Koch VHK, Silva CAA. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. J Pediatr. 2007; 83(3): 259-266.
5. Alfredo CS, Nunes NA, Len CA, Barbosa CMP, Terreri MTRA, Hilario MOE. Henoch-Schönlein purpura: recurrence and chronicity. J Pediatr. 2007;83(2): 177-180.
6. Ritchey AK, Keller PG, O'Brien SH. Hematology manifestations of childhood illness. In: Hoffman – hematology: basic principles and practice. 5ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 1872-3.
7. Silva CAA. Púrpura de Henoch – Schönlein 2006. Disponível em <http://www.sbp.com.br> Acessado em 25 de fevereiro de 2009.
8. Silva CAA, Campos LMMA, Liphaut BL, Kiss MHB. Púrpura de Henoch-Schönlein na criança e no adolescente. Rev Bras Rheumatol. 2000;40:128-36.
9. Junior CNR, Faço MM, Lotito APN, Silva CAA. Púrpura palpável como manifestação clínica inicial do lúpus eritematoso sistêmico juvenil mimetizando púrpura de Henoch-Schönlein. Rev Paul Pediatria. 2005; 23(4): 208-13.
10. Kiss MHB, Sá EG, Lotufo SA, Sogabe T, Moretto PA. Aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos de 46 crianças com púrpura de Henoch-Schönlein. J Pediatr. 1994; 70(4): 234-9.
11. Silva CAA. Púrpura de Henoch-Schönlein: revisão e atualização. Rev Paul Pediatr. 2000; 18:181-5.
12. Capelozzi VL, Parras ER, Ab' Saber AM. Apresentação anatomopatológica das vasculites pulmonares. J Bras Pneumol. 2005; 31(Supl 1): S9-S15.
13. Yin S, Trainor JL. Diagnosis and management of testicular torsion, torsion of the appendix testis, and epididymitis. Clin Ped Emerg Med 2009; 10:38-44.
14. Lawee D. Atypical clinical course of Henoch-Schönlein purpura. Can Fam Physician. 2008; 54(8):1117-20.
15. Yalcindag A, Sundel R. Vasculitis in childhood. Curr Opin Rheumatol. 2001;13:422-7.

16. Davin JC, Weening JJ. Henoch- Schönlein purpura: an update. *Eur J Pediatr.* 2001; 160(12): 689-95.
17. Goldstein AR, White RR, Akuse R, Chantler C. Long term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet.* 1992; 339: 280-2.
18. Ballinger, S. Henoch – Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol.* 2003; 15: 591-4.
19. Cruz BA, Melo ALVV, Silva MPGU, Fuzikawa AK, Cabrera ZJ, Filho HAT, *et al.* Henoch-Schönlein purpura in adults: a case series from a multidisciplinary study group. *Rev Bras Reumatol.* 2006; 46(6): 380-4.
20. Torres J, Oliveira S, Almeida R, Pelajo C, Sztajnbok F, Rodrigues MC. Febre reumática associada a púrpura de Henoch – Schönlein: relato de caso e revisão de literatura. *Acta Reum Port.* 2007; 32: 377-80.
21. Leta GC, Fernandes NC, Maceira JP. Púrpura de Henoch-Schönlein x vasculite de hipersensibilidade: dificuldade de classificação e tratamento. 2003: S455-S64.
22. Garcia-Porrua C, Calvino MC, Llorca J, *et al.* Henoch-Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum.* 2002; 32: 149-56.
23. Pelajo CF, Oliveira SKF. Edema hemorrágico agudo da infância – uma variante da púrpura de Henoch – Schönlein?. *Rev Bras Reumatol.* 2007; 47(1): 69-71.
24. Brandt HRC, Arnone M, Valente NYS, Criado PR, Sotto MN. Vasculite cutânea de pequenos vasos: subtipos e tratamento – Parte II. *An Bras Dermatol.* 2007; 82(6): 499-511.
25. Appel GB, Radhakrishnan J, D’Agati V. Secondary Glomerular Disease. In: Brenner, BM, Clarkson, MR. *Brenner and Rector’s The kidney.* 8<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. p. 1094-7.
26. Ting TV, Hashkes PJ. Update on childhood vasculitides. *Curr Opin Rheumatol.* 2004; 16:560-5.
27. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, *et al.* Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet.* 2002; 360:1197–1202.
28. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch Schönlein purpura. *J Pediatr.* 2003; 143:658–61.
29. O’Neil KM. Progress in pediatric vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009; 21: 538-46.



30. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, *et al.* HLA-B35 association with nephritis in Henoch-Schonlein purpura. *J Rheumatol.* 2002; 29:948–9.
31. Yi ZW, Fang XL, Wu XC, He XJ, He QN, Dang XQ, *et al.* Role of PAX2 gene polymorphisms in Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Nephrology (Carlton).* 2006; 11:42-8.
32. Ozkaya O, Soylemezoglu O, Gonen S, Misirlioglu M, Tuncer S, Kalman S, *et al.* Renin-angiotensin system gene polymorphisms: association with susceptibility to Henoch-Schönlein purpura and renal involvement. *Clin Rheumatol.* 2006;25:861-5.
33. Lopez-Herce CJ, Cebrero GM, Lopez SE, Garcia FE. Rheumatic fever associated with Schönlein-Henoch purpura. *An Esp Pediatr.* 1993; 38:568-70.
34. Islek I, Muslu A, Totan M, *et al.* Henoch-Schonlein purpura and pulmonary tuberculosis. *Pediatr Int.* 2002; 44:545–6.
35. Ayoub EM, McBride J, Schmeiderer M, *et al.* Role of *Bartonella henselae* in the etiology of Henoch–Schönlein purpura. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21: 28–31.
36. Haroon M. Should children with Henoch-Schonlein purpura and abdominal pain be treated with steroids? 2005. Disponível em <http://www.archdischild.com> Acessado em 25 de fevereiro de 2009.
37. Athreya BH. Vasculitis in children. *Curr Opin Rheumatol.* 1996; 8: 477-84.
38. Stone JH. Immune complex-mediated small vessel vasculitis. In: Firestein GS, Budd RC, Jr, McInnes IB, Ruddy S, Sergyant JS. *Kelley's Textbook of Rheumatology.* 8<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 1468-70.
39. Chung HS, Kim HY, Kim HS, Lee HJ, Yuh JH, Lee ES, *et al.* Production of chemokines in Kawasaki disease, Henoch-Schonlein purpura and Acute Febrile Illness. *J Korean Med Sci.* 2004; 19: 800-4.
40. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1114–21.
41. Hostetler MA. Gastrointestinal Disease. In: Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, Adams JG, Barsan WG, Biros MH, *et al.* *Rosen's Emergency Medicine.* 7<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2009. p. 1023-6.
42. Narchi H. 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. *Arch Dis Child.* 2005; 90: 916–20.
43. Muller D, Greve D, Eggert D. Early tubular proteinuria and the development of nephritis in Henoch -Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol.* 2000; 15: 85–9.

