

Vasculite por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein), nefrite e psoríase em uma criança: existe relação?

IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) nephritis and psoriasis in a child: is there a relationship?

Autores

Ana Sofia Vaz¹ 

Raquel Penteado¹

Carolina Cordinhã¹

Carmen Carmo¹

Clara Gomes¹

¹Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Departamento de Pediatria, Serviço de Pediatria Ambulatória, Unidade de Nefrologia Pediátrica, Coimbra, Portugal.

RESUMO

Histórico: A psoríase é uma doença crônica imunomediada que afeta principalmente a pele tanto em adultos quanto em crianças, mas também pode ter envolvimento sistêmico, particularmente com artrite e lesão renal. A nefropatia por IgA é o distúrbio renal mais frequentemente associado à psoríase. Aproximadamente um terço de todos os casos de psoríase começam na infância, mas a associação entre psoríase e distúrbios renais tem sido pouco relatada em pacientes pediátricos. A Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) é uma vasculite sistêmica caracterizada por depósitos de IgA nas paredes dos vasos de órgãos afetados e no mesângio do rim. A histopatologia da nefrite da PHS é idêntica à da nefropatia por IgA. **Relato de caso:** Um menino de 6 anos de idade com início recente de psoríase desenvolveu PHS com envolvimento renal, clinicamente manifestado por proteinúria nefrótica e hematuria. A biópsia renal revelou crescentes fibrocelulares glomerulares e depósitos mesangiais de IgA compatíveis com a nefropatia por IgA. O tratamento com corticosteróides sistêmicos levou ao controle da hematuria, mas como a proteinúria nefrótica persistiu, a ciclofosfamida foi adicionada, levando a uma diminuição gradual da proteinúria. **Conclusões:** Propomos um mecanismo comum subjacente na patogênese tanto da PHS quanto da psoríase, envolvendo uma desregulação da resposta imune mediada por IgA, que poderia predispor a ambas as entidades, bem como a danos renais e nefropatia por IgA nesses pacientes.

Descritores: Psoríase; Púrpura de Henoch-Schönlein; Glomerulonefrite por IGA.

ABSTRACT

Background: Psoriasis is a chronic immune-mediated disorder that primarily affects the skin in both adults and children but can also have systemic involvement, particularly with arthritis and kidney injury. IgA nephropathy is the most frequent kidney disorder associated with psoriasis. Approximately one third of all cases of psoriasis begin in childhood, but association between psoriasis and renal disorders has scarcely been reported in pediatric patients. Henoch-Schönlein purpura (HSP) is a systemic vasculitis characterized by IgA deposits in the vessel walls of affected organs and in the mesangium of the kidney. HSP nephritis histopathology is identical to IgA nephropathy. **Case report:** A 6-year-old boy with recent onset of psoriasis developed HSP with kidney involvement, clinically manifested by nephrotic-range proteinuria and hematuria. Kidney biopsy revealed fibrocellular glomerular crescents and mesangial IgA deposits compatible with IgA nephropathy. Treatment with systemic corticosteroids led to the control of hematuria, but as nephrotic-range proteinuria persisted, cyclophosphamide was added, leading to a gradual decrease in proteinuria. **Conclusions:** We propose an underlying common mechanism in the pathogenesis of both HSP and psoriasis, involving a dysregulation of the IgA-mediated immune response, which could predispose to both entities as well as to kidney damage and IgA nephropathy in these patients.

Keywords: Psoriasis; Púrpura de Schoenlein-Henoch; Glomerulonephritis, IGA.

Data de submissão: 08/05/2020.

Data de aprovação: 15/11/2020.

Correspondência para:

Ana Sofia Vaz.

E-mail: anasgvaz@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0101>



INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica imunomediada comum, que no passado era considerada limitada à pele, porém evidências recentes sugerem fortemente efeitos sistêmicos de longo alcance, incluindo danos renais. A chamada “nefropatia psoriática” tem sido particularmente associada a certas doenças glomerulares, incluindo a nefropatia por IgA (NIgA), como uma das mais comuns. A gravidade da doença, a presença de artrite e a idade têm sido relatadas como fatores de risco para o desenvolvimento de doença renal crônica em pacientes psoriáticos¹⁻⁵.

Mais documentados em adultos, os casos de associação entre psoríase e distúrbios renais em crianças são raros⁶⁻⁹.

A Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) é a vasculite sistêmica mais comum na infância, caracterizada por depósitos de IgA - contendo complexos imunes nas paredes dos vasos de órgãos afetados e no mesângio do rim. Histologicamente, a aparência da nefrite da PHS é idêntica à nefropatia por IgA, e estudos recentes exploraram uma patogênese comum a ambas as condições^{10,11}.

A PHS é atualmente chamada de vasculite por IgA, e o nome nefrite da PHS foi alterado para nefrite vasculite por IgA. Como nefropatia por IgA, vasculite por IgA e nefrite vasculite por IgA são termos frequentemente utilizados ao longo deste trabalho, os autores optaram pelo uso das designações anteriores, a fim de simplificar a leitura.

Segundo nosso conhecimento, este é o primeiro relato de caso publicado de uma criança com psoríase que desenvolveu doença renal compatível com a nefrite da PHS.

RELATO DE CASO

Um menino de 6 anos de idade apresentou lesões eritematosas escamosas no couro cabeludo e nas costas. O diagnóstico clínico de psoríase foi estabelecido e ele iniciou o tratamento com corticosteróide tópico (pomada de metilprednisolona). Notou-se uma melhora clínica parcial das lesões, mas placas residuais persistiram (Figura 1). Aproximadamente um mês depois, surgiram lesões purpúricas na região infrapoplíteia, na área glútea e nos membros superiores. Ele não apresentava febre, artralgia e nenhum sintoma gastrointestinal ou geniturinário. Foi realizada uma biópsia da pele na área afetada, que revelou uma vasculite de pequenos vasos afetando a derme papilar.

O mesmo continuou o tratamento com corticosteróides tópicos nas áreas recém-afetadas com boa resposta clínica. Alguns dias depois, realizou uma análise de urina que mostrou hematúria microscópica e proteinúria de faixa nefrótica (relação proteína creatinina urinária (RPCU) de 4998 mg/g). Essas anormalidades da urinálise persistiram nos dois meses seguintes, embora ele sempre tenha mantido pressão arterial normal, sem edemas ou anormalidades macroscópicas na urina, e com albumina sérica, creatinina e perfil lipídico normais. Uma investigação completa não mostrou resultados anormais, incluindo medição de proteínas do complemento circulantes (C3 e C4), imunoglobulinas (IgA), ANA, anti-dsDNA e anticorpos ENA, e testes sorológicos para o vírus da hepatite B, HIV, e vírus Epstein-Barr (EBV). A ultrassonografia dos rins e da bexiga foi normal. Quase três meses após a primeira análise de urina alterada, foi observada hematúria macroscópica *de novo*, concomitante com dor abdominal e vômitos. A proteinúria na faixa nefrótica (10 mg/m²/H) persistiu. A histopatologia da biópsia renal revelou proliferação mesangial e crescentes fibrocelulares em 6/16 glomérulos com necrose fibrinoide, e a imunofluorescência direta mostrou depósitos granulares de IgA mesangial predominantes (Figura 2). Estes aspectos eram compatíveis com nefropatia por IgA, classe III de Haas. Foram administrados três pulsos de metilprednisolona de 30 mg/kg/dia, com diminuição da hematúria macroscópica. O paciente manteve prednisolona oral (60 mg/m²/dia) por 4 semanas. Durante este período de tratamento, as lesões psoriáticas melhoraram clinicamente, mas a proteinúria nefrótica persistiu (Gráfico 1). Por esse motivo, a ciclofosfamida (2 mg/kg/dia) foi iniciada, concomitantemente com a retirada progressiva da prednisolona.



Figura 1. Lesões cutâneas psoriáticas na região dorsal.

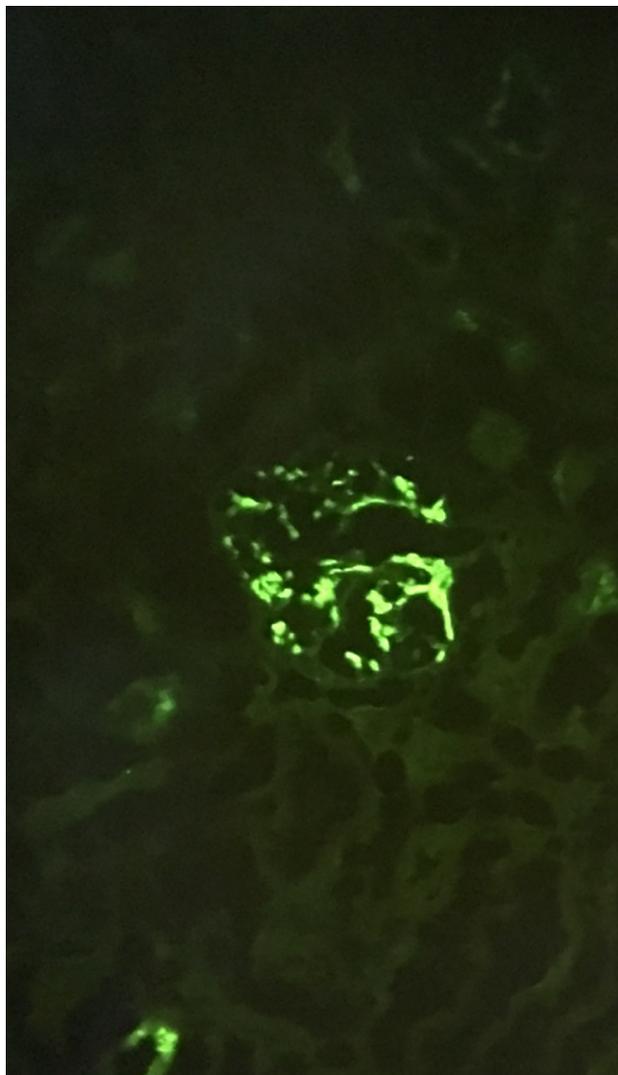


Figura 2. Imunofluorescência direta: depósitos granulares de IgA mesangial.

Nove semanas depois, a proteinúria diminuiu para uma faixa não-nefrótica (RPCU < 2000 mg/g), mas persistiu acima de 1000 mg/g e, portanto, o enalapril foi introduzido. Ele completou 12 semanas de ciclofosfamida. A proteinúria continuou a diminuir e resultou negativa um mês depois. A função renal permaneceu normal. As lesões psoriáticas pioraram com o ajuste progressivo da dose de prednisolona, apesar da ciclofosfamida. Iniciou-se o uso de corticosteroide tópico (mometasona) e pomada de calcitriol, mas a melhora clínica foi insignificante. O paciente então iniciou a fototerapia com uma melhora clínica significativa.

DISCUSSÃO

A psoríase afeta principalmente a pele tanto em crianças quanto em adultos, mas pode ter envolvimento sistêmico e está associada a várias comorbidades, incluindo danos renais. Foi relatado que a psoríase, particularmente moderada a grave, está associada a um risco aumentado de doença renal crônica incidente (DRC), independente dos fatores de risco tradicionais¹⁻³, e a psoríase grave foi proposta por alguns autores como um fator de risco independente para a DRC em estágio terminal¹. Os mesmos autores descobriram que o risco relativo de DRC é especialmente alto entre os pacientes mais jovens¹. No entanto, doenças renais específicas observadas em pacientes com psoríase permanecem mal definidas. A nefropatia por IgA (NIgA) é a glomerulonefrite mais comum, apresentando hematuria, proteinúria e, ocasionalmente, redução da taxa de filtração glomerular (TFG)⁵.

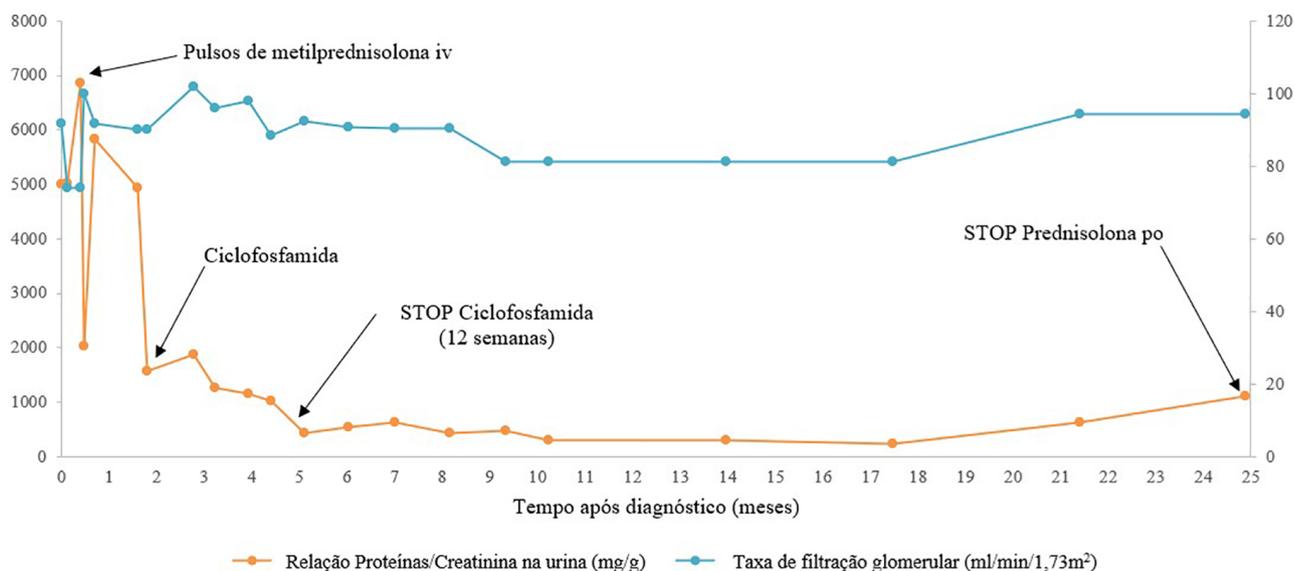


Gráfico 1. Proteinúria e função renal durante o tratamento.

O mecanismo exato da psoríase que leva à lesão renal permanece incerto. Foi sugerido inflamação crônica com maior carga aterosclerótica e inflamação renal diretamente induzida, e danos por psoríase³. O aumento da concentração de imunocomplexos IgA circulantes também tem sido considerado como um possível fator de contribuição para danos renais imunomediados⁵. O tratamento sistêmico da psoríase com drogas nefrotóxicas é outra causa possível⁵.

A psoríase começa na infância em quase um terço dos casos e as taxas de incidência publicadas em crianças mais do que dobraram desde 1970. Entretanto, os dados epidemiológicos disponíveis até o momento são limitados⁶. Os casos de associação entre psoríase e doenças renais em crianças são muito raros⁷⁻⁹.

A PHS, atualmente chamada de vasculite por IgA (VIgA), é a vasculite sistêmica mais comum na infância, apresentando-se com uma tetrade de púrpura, artrite ou artralgia, dor abdominal e doença renal. Sua característica patológica é a deposição de IgA - contendo complexos imunes nas paredes dos vasos sanguíneos de órgãos afetados e no mesângio do rim. O envolvimento renal é relatado em 20-55% das crianças, e a nefrite da PHS tem seu nome alterado para nefrite vasculite por IgA (NVIgA). O achado mais comum é a hematúria microscópica. Proteinúria de grau variável e/ou hipertensão também podem estar presentes. A função renal geralmente é normal, mas um comprometimento renal significativo pode ocasionalmente ocorrer no caso de glomerulonefrite progressiva. Toda criança com PHS deve ter urinálise realizada no momento do diagnóstico e durante o acompanhamento¹⁰. Em nosso paciente, a urinálise não foi realizada no diagnóstico, mas apenas alguns dias depois, o que levou a um atraso no reconhecimento do envolvimento renal.

Os achados de microscopia óptica na nefrite da PHS variam de proliferação mesangial leve a glomerulonefrite crescente grave. Depósitos mesangiais difusos de IgA vistos na imunofluorescência são a marca registrada da nefrite da PHS, e a co-deposição de complemento C3 (75%) também pode estar presente¹⁰.

Em nosso paciente, a microscopia óptica revelou infiltrado inflamatório e crescentes fibrocelulares em alguns dos glomérulos, e a imunofluorescência mostrou predominância de depósitos granulares de IgA.

Histologicamente, a aparência da nefrite da PHS é idêntica à nefropatia por IgA, e estudos recentes em pacientes com PHS e nefropatia por IgA detalharam um papel potencial do IgA₁ na patogênese de ambas as condições.

A glicosilação anormal de moléculas de IgA1 predis põe pacientes com PHS à formação de grandes complexos imunes, cuja depuração hepática é prejudicada. Consequentemente, eles se depositam em pequenos vasos e provocam uma resposta imune levando a uma reação inflamatória que se apresenta como sinais clínicos e sintomas¹⁰. Entretanto, se a NVIgA e a nefrite da PHS são a mesma doença é controverso. Li et al. encontraram algumas diferenças na patogênese de ambas as condições¹¹.

O manejo da PHS inclui terapia de apoio e, em alguns casos, tratamento imunossupressor. Existe um consenso Europeu para o diagnóstico e tratamento de PHS/VIgA, e nefrite da PHS/NVIgA em particular, denominado iniciativa SHARE¹². Para pacientes com nefrite da PHS leve, deve ser usada a prednisolona oral como tratamento de primeira linha. Em casos de proteinúria persistente ou nefrite da PHS moderada, a adição de azatioprina (AZA) ou micofenolato mofetil (MMF) também pode ser utilizada. Para nefrite da PHS grave, as recomendações incluem altas doses de corticosteróides e ciclofosfamida intravenosa para induzir remissão e doses mais baixas de corticosteróides combinados com AZA ou MMF como tratamento de manutenção¹². A plasmáfese também tem sido utilizada em crianças com glomerulonefrite rapidamente progressiva, mas é difícil avaliar sua eficácia devido ao viés de seleção (é usada em casos mais graves) e à administração concomitante de outros tratamentos imunossupressores. Estudos recentes em crianças com nefrite da PHS e síndrome nefrótica sugerem um benefício potencial da ciclosporina A em alcançar a remissão da proteinúria e melhoria histológica da nefrite em biópsias renais de acompanhamento^{10,12}. Em crianças com PHS que têm envolvimento renal com proteinúria persistente, independentemente de estarem recebendo prednisolona ou outro tratamento imunossupressor, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou um bloqueador do receptor da angiotensina deve ser considerado para prevenir e/ou limitar a lesão glomerular secundária¹².

Atualmente não há diretrizes padronizadas internacionais para o tratamento médico da psoríase pediátrica. Até o momento, o tratamento é baseado principalmente em relatos de casos publicados, diretrizes para psoríase em adultos, opiniões de especialistas e experiência com esses medicamentos em outros distúrbios pediátricos.

A gama de tratamentos de psoríase tem se expandido ao longo dos últimos anos, e múltiplos agentes tópicos (corticosteróides, análogos de vitamina D, inibidores de calcineurina, ditranol), fototerapia e sistêmicos (metotrexato, ciclosporina, retinóides, ésteres do ácido fumárico) e agentes biológicos (FNT- α e bloqueadores de IL-12/23) estão disponíveis⁶.

Em nosso paciente, embora as lesões psoriáticas tenham melhorado com o tratamento de corticosteróides sistêmicos e a hematúria macroscópica tenha diminuído, a proteinúria nefrótica persistiu, o que levou à escolha da ciclofosfamida como tratamento imunossupressor secundário. No entanto, com o ajuste da prednisona, as lesões da psoríase pioraram e o tratamento tópico (calcitriol e corticosteróides tópicos) foi insuficiente, apontando para a necessidade de um tratamento mais eficaz. Fototerapia foi a escolha, com uma boa resposta. Segundo nosso conhecimento, este é o primeiro relato de caso de doença renal e PHS que ocorre em uma criança com psoríase.

Como mencionado anteriormente, tanto a psoríase quanto a PHS demonstraram ter anormalidades de IgA em suas patogêneses. A PHS e a nefrite da PHS são caracterizadas pela proliferação de células mesangiais mediadas por complexos imunes de IgA. O receptor de transferrina (RTf), altamente expresso no mensângio da PHS, atua como um receptor IgA1, e a interação IgA1-RTf depende da glicosilação e da multimerização do IgA¹³. Damasiewicz-Bodzek et al. mostraram aumento da glicosilação de todos os peptídeos, incluindo IgA, como resultado da estimulação do sistema imunológico por estresse oxidativo em pacientes com psoríase. Este elemento pode ser uma ligação entre a psoríase e o aumento da prevalência de aterosclerose, doença cardiovascular, diabetes mellitus e outras doenças, bem como NIgA⁵. Sugerimos que estas vias comuns envolvendo complexos IgA1 e IgA1-IgG podem estar associadas ao surgimento concomitante de psoríase e nefrite da PHS no mesmo paciente. Além disso, questionamos se a inflamação crônica na psoríase poderia contribuir na patogênese da nefrite e da PHS, já que a ativação da via complementar e o recrutamento de células inflamatórias foram demonstrados na NIgA psoriática.

CONCLUSÃO

Psoríase e PHS parecem ter uma patogênese parcialmente comum envolvendo desregulação imunológica por IgA, o que pode ter contribuído para o desenvolvimento da nefropatia por IgA em nosso paciente, juntamente com outros mecanismos como inflamação crônica

associada à psoríase. Estudos adicionais são necessários a fim de explorar estes mecanismos patogênicos.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Vaz AS esteve envolvida no acompanhamento do paciente e redigiu o manuscrito. Cordinhã C, Carmo C, e Gomes C foram responsáveis pelo diagnóstico e acompanhamento do paciente. Penteado R fez contribuições significativas para o conteúdo do manuscrito e esteve envolvida no acompanhamento do paciente. Todos os autores estiveram envolvidos na revisão crítica dos dados.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesse relacionado à publicação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Wan J, Wang S, Haynes K, Denburg MR, Shin DB, Gelfand JM. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *BMJ*. 2013 Oct;347:f5961.
2. Chiu HY, Huang HL, Li CH, Yin YJ, Chen HA, Hsu ST, et al. Increased risk of glomerulonephritis and chronic kidney disease in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2015 Jul;173(1):146-54.
3. Ungprasert P, Raksasuk S. Psoriasis and risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2018 Jul;50(7):1277-83.
4. Khan A, Haider I, Ayub M, Humayun M. Psoriatic arthritis is an indicator of significant renal damage in patients with psoriasis: an observational and epidemiological study. *Int J Inflam*. 2017;2017:5217687. DOI:https://doi.org/10.1155/2017/5217687
5. Visconti L, Leonardi G, Buemi M, Santoro D, Cernaro V, Ricciardi CA, et al. Kidney disease and psoriasis: novel evidences beyond old concepts. *Clin Rheumatol*. 2016 Feb;35(2):297-302.
6. Bronckers IM, Paller AS, Van Geel MJ, Van de Kerkhof PCM, Seyger MMB. Psoriasis in children and adolescents: diagnosis, management and comorbidities. *Paediatr Drugs*. 2015 Oct;17(5):373-84.
7. Milošević D, Husar K, Batinić D, Ćorić M, Jović A, Turudić D, et al. Association of generalized psoriasis and mixed glomerulonephritis in a 10-year-old girl. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2017 Jul;25(2):142-4.
8. Bagga A, Menon S, Hari P, Mantan M, Dinda A. Nephrotic syndrome preceding psoriasis in children. *Pediatr Nephrol*. 2007 Sep;22(9):1373-6.
9. Wasilewska A, Zoch-Zwierz WM, Tenderenda E, Szyńska B. IgA nephropathy in a girl with psoriasis and seronegative arthritis. *Pediatr Dermatol*. 2008 May/June;25(3):408-9.
10. Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. *J Paediatr Child Health*. 2013 Dec;49(12):995-1003.
11. Li X, Tang M, Yao X, Zhang N, Fan J, Zhou N, et al. A clinicopathological comparison between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: use of the Oxford classification. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(12):1382-90.
12. Ozen S, Marks SD, Brogan P, Groot N, Graeff N, Avcin T, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(9):1607-16.
13. Damasiewicz-Bodzek A, Wielkoszyński T. Advanced protein glycation in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Feb;26(2):172-9.