

**Biópsia renal em crianças com vasculite por IgA**

Renal biopsy in children with IgA vasculitis

**Autores**Mehtap Akbalik Kara<sup>1</sup> Beltinge Demircioğlu Kiliç<sup>1</sup> Mithat Büyükcelik<sup>1</sup> Ayşe Balat<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology, Gaziantep, Şehitkamil, Turkey.

<sup>2</sup>Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology and Rheumatology, Gaziantep, Şehitkamil, Turkey.

Data de submissão: 16/02/2021.

Data de aprovação: 02/05/2021.

**Correspondência para:**

Mehtap Akbalik Kara.

E-mail: mehtapakbalik@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0035>**RESUMO**

**Introdução:** A nefrite da púrpura de Henoch-Schönlein (NPHS) é definida como púrpura de Henoch-Schönlein com envolvimento renal, incluindo hematúria e/ou proteinúria. O objetivo deste estudo foi avaliar os dados de pacientes com NPHS que foram submetidos à biópsia renal e comparar os principais parâmetros clínicos e laboratoriais que podem afetar os achados da biópsia renal, os protocolos de tratamento e o desfecho de curto e longo prazo desses pacientes. **Métodos:** Foram avaliadas retrospectivamente biópsias realizadas em 72 pacientes com NPHS entre Janeiro de 2007 e Janeiro de 2017. Eles foram divididos em dois grupos de acordo com a classificação de Doenças Renais em Crianças. O desfecho renal, parâmetros clínicos e laboratoriais, protocolos de tratamento e desfechos foram comparados entre os grupos. Foi avaliado o acompanhamento de pacientes de curto e longo prazo. **Resultados:** De 72 pacientes, 47 eram homens (65,3%) e 44 (61,1%) tinham  $\leq 10$  anos de idade. A razão neutrófilo-linfócito foi encontrada mais alta em pacientes com envolvimento escrotal ( $p=0,042$ ). O desfecho desfavorável de curto prazo foi significativamente maior em pacientes com envolvimento escrotal ( $p=0,038$ ). Constatou-se que pacientes com hipertensão e diminuição da depuração de creatinina apresentaram desfechos mais desfavoráveis no acompanhamento de longo prazo ( $p=0,029$ ,  $p=0,040$ ). **Conclusão:** A ciclosporina-A e a ciclofosfamida podem ser eficazes em pacientes com NPHS não responsivos a esteroides. Pacientes com envolvimento escrotal, diminuição da depuração de creatinina e hipertensão devem ser monitorados de perto para sequelas de NPHS.

**Descritores:** Púrpura de Schoenlein-Henoch; Biópsia; Tratamento; Crianças; Desfecho Renal.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSN) is defined as Henoch-Schönlein purpura with kidney involvement, including hematuria and/or proteinuria. The aim of this study was to evaluate the data of HSN patients who underwent renal biopsy, and compare the main clinical and laboratory parameters that may affect renal biopsy findings, treatment protocols, and short- and long-term outcome of those patients. **Methods:** Biopsies performed in 72 HSN patients between January 2007 to January 2017 were retrospectively evaluated. They were divided into two groups according to renal biopsy classification of the International Study of Kidney Disease in Children. Renal outcome, clinical and laboratory parameters, treatment protocols, and outcome were compared between groups. Short- and long-term follow-up of patients were evaluated. **Results:** Of 72 patients, 47 were male (65.3%) and 44 (61.1%) were  $\leq 10$  years of age. Neutrophil-lymphocyte ratio was found higher in patients with scrotal involvement ( $p=0.042$ ). Short-term unfavorable outcome was significantly higher in patients with scrotal involvement ( $p=0.038$ ). Patients with hypertension and decreased creatinine clearance were found to have more unfavorable outcomes in long-term follow-up ( $p=0.029$ ,  $p=0.040$ ). **Conclusion:** Cyclosporin-A and cyclophosphamide could be effective in steroid unresponsive HSN patients. Patients with scrotal involvement, decreased creatinine clearance, and hypertension should be closely monitored for sequelae of HSN.

**Keywords:** Purpura, Schoenlein-Henoch; Biopsy; Therapeutics; Child; Treatment Outcome.



## INTRODUÇÃO

A Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) é a vasculite autolimitada mais comum na infância<sup>1</sup>. Esta angéite leucocitoclástica sistêmica afeta principalmente os pequenos vasos da pele, articulações, trato gastrointestinal e rins. No entanto, outros órgãos como cérebro, pulmões e escroto também podem estar envolvidos durante a doença<sup>2</sup>. É caracterizada pela deposição de complexos imunológicos contendo imunoglobulina A (Ig A) e componentes do complemento dentro das paredes de pequenos vasos e no mesângio renal<sup>3</sup>. A incidência anual de PHS é relatada como sendo de aproximadamente 14-18 por 100.000 crianças<sup>4</sup>. É mais comum em homens e visto com mais frequência durante os meses de inverno. Embora haja frequentemente um histórico de infecção do trato respiratório superior, a etiologia é desconhecida<sup>5</sup>. Púrpura palpável, artrite/artralgia, dor abdominal e manifestações renais são as principais características da doença<sup>6</sup>. A nefrite de Henoch-Schönlein (NHS) definida como PHS com envolvimento renal, incluindo hematuria e/ou proteinúria, é a complicação mais grave e frequentemente determina o prognóstico do paciente<sup>7</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar os dados de pacientes com NHS que foram submetidos à biópsia renal e comparar os principais parâmetros clínicos e laboratoriais que podem afetar os achados da biópsia renal, protocolos de tratamento, desfecho de curto e longo prazo desses pacientes.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram avaliadas retrospectivamente todas as crianças com NHS submetidas à biópsia renal entre Janeiro de 2007 e Janeiro de 2017. O diagnóstico de PHS foi definido de acordo com os critérios de PHS aceitos pela Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR)<sup>8</sup>. Os sinais e sintomas de 75 pacientes foram observados e a frequência das manifestações gastrointestinais, escrotais e renais foi documentada. Foram determinados o nível de hemoglobina (Hb), número de leucócitos, linfócitos, razão neutrófilo-linfócito (RNL), trombócitos, volume plaquetário médio (VPM), imunoglobulina A (Ig A) e proteína C reativa (PCR).

A hipertensão foi definida como pressão arterial (PA) sistólica ou diastólica média maior ou igual ao percentil 95 para idade, sexo e altura, de acordo com o Relatório da Força Tarefa sobre Pressão Alta em

Crianças e Adolescentes<sup>9</sup>. A estimativa da depuração de creatinina a partir da altura e do nível de creatinina sérica foi feita usando a fórmula de Schwartz 2009 ( $0,413 \times (\text{altura}/\text{creatinina sérica})$ ). A baixa depuração de creatinina foi definida como uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de  $<90 \text{ mL/min per } 1,73 \text{ m}^2$  de área de superfície corporal<sup>10</sup>.

A nefrite foi definida como a presença de hematuria microscópica ou grosseira com ou sem proteinúria. A hematuria foi definida como pequena quantidade de positividade de hemoglobina no teste de fita reagente ou, maior que cinco glóbulos vermelhos por campo microscópico de alta potência em uma urina centrifugada. A proteinúria foi definida ou pela presença de pequena quantidade de proteína no teste de fita reagente, ou proteinúria nas faixas nefrítica ( $4\text{-}40 \text{ mg/m}^2$  por hora ou proteína/creatinina na urina isolada:  $0,2\text{-}2 \text{ mg/mg}$ ) ou nefrótica (superior a  $40 \text{ mg/m}^2$  por hora ou proteína/creatinina na urina isolada  $\geq 2 \text{ mg/mg}$ ).

Pacientes com NHS foram classificados em cinco graus de acordo com a apresentação inicial. A seguir, foi utilizada a classificação de Meadow modificada como: Grau 1, hematuria microscópica; Grau 2, proteinúria leve persistente ( $<20 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ ) e/ou hematuria; Grau 3, síndrome nefrítica (hematuria, diminuição da TFGe), oligúria, hipertensão, edema); Grau 4, síndrome nefrótica (proteinúria  $>40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ , hipoalbuminemia, hiperlipidemia e edema); Grau 5, quadro concomitante de síndrome nefrítica e nefrótica (síndrome mista)<sup>2,11</sup>. As indicações para biópsia renal foram proteinúria e/ou hematuria persistente, síndrome nefrótica e nefrítica, ou hematuria com comprometimento funcional renal.

Biópsias renais, todas contendo mais de dez glomerúlos, foram processadas para microscopia de luz e imunofluorescência. As biópsias renais foram classificadas de I a VI de acordo com a classificação do Estudo Internacional de Doenças Renais em Crianças (ISKDC, do inglês International Study of Kidney Disease in Children), como segue: Grau I, anormalidades glomerulares mínimas; Grau II, proliferação mesangial pura, focal ou difusa; Grau III, crescentes/ lesões segmentares  $<50\%$ , focais ou difusas; Grau IV, crescentes/ lesões segmentares  $50\text{-}75\%$ , focais ou difusas; Grau V, crescentes/ lesões segmentares  $>75\%$ ; Grau VI, alterações pseudo mesangiocapilares<sup>12</sup>. Os estudos imunohistoquímicos foram feitos utilizando anti-soros monoespecíficos com fluoresceína para imunoglobulina humana IgG, IgA, IgM, C3, C1q, e fibrinogênio.

O desfecho clínico foi classificado de acordo com os critérios de Meadow: A, normal (sem hipertensão, anormalidade urinária, e proteinúria com concentração normal de creatinina plasmática); B, anomalias urinárias menores (proteinúria <20 mg/m<sup>2</sup>/h com ou sem hematúria microscópica-recorrente ou macroscópica); C, doença renal ativa (proteinúria >20 mg/m<sup>2</sup>/h, hipertensão ou nível elevado de creatinina plasmática); e D, insuficiência renal (TFG abaixo de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). A remissão completa foi considerada como grau A de acordo com os critérios de Meadow para um desfecho favorável. Os achados dos graus B, C e D foram considerados como não havendo remissão com desfecho desfavorável<sup>2,13</sup>.

De acordo com o ISKDC, os pacientes de grau I e grau II foram classificados como grupo I, e os de grau III a VI foram classificados como grupo II. Sexo, idade, envolvimento gastrointestinal, articular e escrotal, presença de hipertensão, apresentação clínica, acompanhamento de curto e longo prazo (de acordo com os critérios de Meadow), diminuição da depuração de creatinina, nível de Hb, RNL, glóbulos brancos (GB), VPM, PCR, e níveis de Ig A juntamente com o desfecho do paciente foram comparados entre os grupos. Todos os parâmetros clínicos e laboratoriais também foram avaliados de acordo com os desfechos de curto e longo prazo dos pacientes.

O protocolo de tratamento inicial preferido foi o de esteroides orais. Se os pacientes não respondessem ao tratamento com esteroides ao final de 6 a 8 semanas, era iniciado o tratamento com ciclofosfamida ou ciclosporina-A (Cy-A). Os pacientes que tinham doença renal classe IV e V com insuficiência renal foram tratados primeiramente com pulso de metilprednisolona (pMP) (30 mg/kg/dia por três ou seis dias consecutivos). O esteroide oral foi administrado a 2 mg/kg/dia (máximo de 60 mg/dia) e a ciclofosfamida foi administrada a 2 mg/kg/dia por 8 a 12 semanas, o Cy-A foi administrado a 3-5 mg/kg/dia por 12-24 meses.

#### ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com SPSS (Inc. Chicago Illinois EUA) para Windows versão 22.0. A distribuição de variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Shapiro Wilk. Os testes t de Student e U de Mann-Whitney foram utilizados para comparar dados paramétricos e não paramétricos, respectivamente. Foi utilizado o teste Qui-quadrado para avaliar a relação entre duas variáveis categóricas e um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

## RESULTADOS

A biópsia foi realizada em 75 pacientes com NHS. Foram realizadas biópsias renais em 58 pacientes durante o primeiro mês de admissão, enquanto os 17 pacientes restantes foram submetidos à biópsia no segundo mês após o aparecimento dos achados de PHS. Como 3 dos 75 pacientes não foram atendidos no ambulatório, eles foram excluídos do estudo. Setenta e dois pacientes foram avaliados durante pelo menos seis meses. As principais características, características demográficas e resultados laboratoriais de 72 pacientes são apresentados na Tabela 1. A relação RNL foi significativamente mais elevada em pacientes com envolvimento escrotal ( $p=0,042$ ). Foram detectadas hipertensão e diminuição da depuração de creatinina em 4% (3 pacientes) e 5,3% (4 pacientes) dos pacientes, respectivamente. A TFGe média foi de 59,27 nestes quatro pacientes. A apresentação clínica inicial dos pacientes é dada na Tabela 1. Três pacientes com hematúria microscópica isolada apresentaram proteinúria de gama nefrótica no acompanhamento e, portanto, a biópsia foi realizada.

Na avaliação da biópsia renal, três pacientes (4,2%) tinham achados de grau I, 39 pacientes (54,2%) de grau II, 28 pacientes (38,9%) de grau III, um paciente (1,4%) de grau IV, e um paciente (1,4%) de grau V, de acordo com o ISKDC. De acordo com a classificação ISKDC, 42 pacientes foram classificados como grupo I (graus 1-2) e, de acordo com a patologia renal, 30 pacientes foram classificados como grupo 2 (graus 3-5). Idade, sexo, duração do acompanhamento e os outros resultados clínicos, laboratoriais, desfechos clínicos e protocolos de tratamento de acordo com o ISKDC e comparações são apresentados na Tabela 2.

Todos os pacientes receberam esteroides como tratamento inicial. Pacientes que apresentavam doença renal classe IV e V com insuficiência renal foram primeiramente tratados com pMP e, em seguida, foi continuado o uso de esteroide oral com uma droga imunossupressora. Cinco pacientes do grupo I e treze do grupo II receberam pMP, com diferença significativa entre os grupos ( $p=0,02$ ). Outras terapias entre grupos, tais como inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA-I) ou bloqueadores de receptores da angiotensina (BRAs), Cy-A e ciclofosfamida são apresentadas na Tabela 2. Quando os grupos foram comparados de acordo com os estágios da biópsia renal, verificou-se que a Cy-A era mais frequentemente utilizada em pacientes do grupo II ( $p= 0,02$ ).

**TABELA 1** CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES COM NEFRITE DE HENOCHE-SCHÖNLEIN

<b>Idade (anos)</b>		9,09±3,38
	Intervalo	3-17
	≤ 10 anos	44 (61,1)
	> 10 anos	28 (38,9)
<b>Gênero</b>		
	Feminino	25 (34,7)
	Masculino	47 (65,3)
<b>Período de acompanhamento (meses)</b>		49,58±30,01
<b>Envolvimento de outros Órgãos/Sistemas</b>		
	Envolvimento cutâneo	72(100)
	Envolvimento Gastrointestinal	71(98,6)
	Manifestação Articular	45(62,5)
	Envolvimento Escrotal	7(14,8)
<b>Hipertensão</b>		3(4)
<b>Resultados laboratoriais</b>		
	Aumento da Proteína C-reativa (>0,5 mg/dL)	41 (56,9)
	Aumento da Ig A (>400 mg/dL)	1 (1,4)
	Hemoglobina (gr/dL)	12,3±1,4
	Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μL)	393,3±102,5
	Volume plaquetário médio (fL)	8,91±1,02
	Glóbulos brancos (10 <sup>3</sup> /μL)	11,5±4,9
	Neutrófilo (10 <sup>3</sup> /μL)	7,74±4,4
	Linfócito (10 <sup>3</sup> /μL)	2,87±1,23
	RNL	3,25±2,48
	TFGe <90 ml/min per 1,73 m <sup>2</sup>	4 (5,3)
	Albumina (mg/dL)	3,47±0,58
<b>Apresentação clínica inicial (Classificação de Meadow modificada)</b>		
	Grau 1: Hematúria microscópica	3(4,2)
	Grau 2: Proteinúria leve+hematúria	44 (61,1)
	Grau 3: Síndrome nefrítica	1 (1,4)
	Grau 4: Síndrome nefrótica	22 (30,6)
	Grau 5: Síndrome nefrítica+nefrótica	2 (2,7)
<b>Achados da biópsia renal (ISKDC)</b>		
	Grau I	3(4,2)
	Grau II	39(54,2)
	Grau III	28(38,9)
	Grau IV	1 (1,4)
	Grau V	1 (1,4)
<b>Crítérios de Meadow (curto prazo)</b>		
	A	28 (38,8)
	B	40(55,5)
	C	4 (5,64)
	D	0 (0)
<b>Crítérios de Meadow (longo prazo)</b>		
	A	64(88,8)
	B	7 (9,72)
	C	0 (0)
	D	1 (1,38)

NHS: Nefrite da púrpura de Henoch-Schönlein; RNL: Razão neutrófilo/linfócito; IgA: Imunoglobulina A, ISKDC: Estudo Internacional de Doenças Renais em Crianças; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada. Os resultados são apresentados como média±DP e porcentagens (%).

**TABELA 2** COMPARAÇÃO DE TRAÇOS CARACTERÍSTICOS DE GRUPOS DE PACIENTES CLASSIFICADOS DE ACORDO COM O ESTUDO INTERNACIONAL DE DOENÇAS RENAIIS EM CRIANÇAS (ISKDC)

	<b>Grupo 1 (Graus I-II) N=42</b>	<b>Grupo 2 (Graus III-IV-V) N=30</b>	<i>p</i>
Acompanhamento (meses) (média±DP)	35,76±29,42	37,53±31,30	0,721
<b>Gênero (Feminino/Masculino)</b>	17/25	8/22	0,225
Idade			
≤10 anos	25	19	0,744
>10 anos	17	11	
Hipertensão	1/41	2/28	0,370
Envolvimento articular	37/7	25/6	0,698
Envolvimento escrotal	2/40	5/25	0,120
Envolvimento gastrointestinal	44/0	30/1	0,233
<b>Resultados laboratoriais</b>			
Proteína/creatinina urinária	5,88±5,33	7,45±5,62	0,050
Albumina (mg/dL)	3,57±0,56	3,33±0,58	0,082
Contagem de glóbulos brancos (10 <sup>3</sup> /μL)	11,34±4,54	11,917±5,44	0,62
Razão neutrófilo/linfócito	3,09±2,51	3,48±2,46	0,526
Nível elevado de proteína C-reativa (mg/dL)	24/42	17/30	0,968
Volume plaquetário médio (fL)	8,91±1,072	8,93±0,98	0,934
<b>Apresentação clínica</b>			
<b>(Classificação de Meadow Modificada)</b>			
Grau 1: Hematúria Microscópica	3	0	
Grau 2: Proteinúria leve+hematúria	34	10	0,001
Grau 3: Síndrome nefrítica	1	0	
Grau 4: Síndrome nefrótica	4	18	
Grau 5: Síndrome nefrítica+nefrótica	0	2	
<b>Crítérios de Meadow (Acompanhamento de curto prazo)</b>			
A	26	2	0,001
B, C, D	16	28	
<b>Crítérios de Meadow (Acompanhamento de longo prazo)</b>			
A	40	24	0,060
B, C, D	2	6	
<b>Tratamento</b>			
ECA-I/BRAs	14	16	0,090
Esteroides orais*	42	30	-
Pulso+esteroides orais	5	13	0,002
Ciclofosfamida	7	8	0,303
Ciclosporina	4	12	0,002

ECA-I/BRAs: Inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRAs: Bloqueadores de receptores da angiotensina; \* Os esteroides orais foram utilizados em todos os pacientes.

Setenta e dois pacientes foram avaliados aos seis meses da doença (acompanhamento de curto prazo) e a partir de 12 meses até ao fim da duração da doença (acompanhamento de longo prazo). O acompanhamento médio foi de 48,28 meses, variando entre 12-168 meses. No acompanhamento de curto prazo, de acordo com os critérios de Meadow, 28 pacientes (38,8%) estavam no grau A, 40 pacientes no grau B (55,5%), e quatro pacientes (5,64%) estavam no grau C. No acompanhamento de longo prazo, sete dos pacientes (9,72%) eram grau B, um paciente (1,38%) era grau D, enquanto os demais (88,8%) tinham desfechos favoráveis. Um paciente com grau B havia sido operado por estenose ureterovesical direita, e o outro paciente com grau D tinha bexiga neurogênica com rim em ferradura cicatrizado. No acompanhamento de curto prazo, o grupo I teve um desfecho muito mais favorável quando comparado ao grupo II e foi estatisticamente significativo ( $p=0,001$ ). Não houve diferença significativa em quaisquer parâmetros clínicos e laboratoriais, tanto nos resultados de acompanhamento de curto como de longo prazo de 72 pacientes (Tabela 3 e Tabela 4). Contudo, o desfecho desfavorável de curto prazo foi significativamente maior em pacientes com envolvimento escrotal ( $p=0,038$ ), enquanto pacientes com hipertensão e diminuição da depuração de creatinina tiveram desfechos mais desfavoráveis no acompanhamento de longo prazo ( $p=0,029$  e  $p=0,040$ , respectivamente).

## DISCUSSÃO

No presente estudo, os pacientes com NHS tiveram biópsia renal analisada retrospectivamente por 10 anos. A idade média dos pacientes foi de  $9,09 \pm 3,38$  anos. O estudo de Sano et al. (2002)<sup>14</sup> demonstrou que os pacientes com envolvimento renal eram significativamente mais velhos que os pacientes sem envolvimento renal com uma mediana de idade de  $6,7 \pm 2,4$  anos. Jauhola et al. (2010)<sup>15</sup> mostraram em seu estudo que pacientes com nefrite eram significativamente mais velhos que aqueles sem manifestação renal, com uma idade média de  $8,2 \pm 3,8$  anos. Nesta coorte, descobrimos também que a maioria dos pacientes que realizaram biópsia tinha mais de 6 anos de idade, de forma semelhante aos estudos realizados pelos autores acima mencionados<sup>14,15</sup>. Além disso, dividimos os pacientes com NHS em dois grupos de acordo com o ISKDC e comparamos as idades  $\leq 10$  anos e  $> 10$  anos. Nenhum resultado estatisticamente significativo foi obtido entre os grupos ( $p=0,744$ ).

A maioria das séries para pacientes com PHS mostra que meninos têm maior risco de envolvimento renal do que meninas<sup>16,17</sup>. No entanto, tínhamos incluído apenas pacientes com biópsias e analisado a diferença de gênero entre os grupos. Nenhum resultado estatisticamente significativo foi obtido ( $p=0,225$ ). Chan et al. (2016)<sup>13</sup> também não encontraram nenhuma diferença significativa de gênero entre grupos de acordo com os estágios da biópsia renal.

Há muitos estudos na literatura comparando a presença e a gravidade do envolvimento de outros órgãos juntamente com os rins. Embora alguns estudos demonstraram que o envolvimento gastrointestinal é maior em pacientes com envolvimento renal, também há estudos que não mostram diferenças<sup>13,18,19</sup>. Outro estudo sugere que 26,1% dos 107 pacientes com PHS tinham envolvimento renal, e os rins foram mais afetados em pacientes com envolvimento escrotal<sup>3</sup>. Wang et al. (2016)<sup>20</sup> também encontraram uma relação semelhante entre os envoltimentos escrotal e renal. Encontramos uma associação significativa entre o envolvimento escrotal e o acompanhamento de curto prazo de nossos pacientes ( $p=0,038$ ) e a RNL foi encontrada significativamente maior naqueles com envolvimento escrotal. A RNL tem sido amplamente utilizada para definir a gravidade da inflamação<sup>21</sup>. Yakut et al. (2020)<sup>22</sup> demonstraram que pacientes com PHS com sangramento gastrointestinal tinham uma RNL significativamente maior do que aqueles sem sangramento gastrointestinal. Ozturk et al. (2016)<sup>23</sup> também concluíram que a alta RNL está relacionada ao sangramento gastrointestinal e ao envolvimento renal. Considerando os achados acima juntamente com os nossos, a maior taxa de RNL pode ser atribuída à gravidade da doença e à inflamação. No entanto, não há nenhum estudo na literatura que mostre a relação entre a RNL e o envolvimento escrotal na PHS. Além disso, não conseguimos encontrar nenhuma relação entre o envolvimento escrotal e o desfecho renal. Huang et al. (2018)<sup>24</sup> descreveram 698 pacientes com PHS acompanhados por uma mediana de 54 meses, dos quais 31 pacientes (4,6%) tinham desenvolvido doença renal em estágio terminal (DRET). Os autores concluíram que a proteína urinária basal, a insuficiência renal, a esclerose glomerular e a atrofia tubular/fibrose intersticial foram preditores independentes dos desfechos renais. Tanto a pressão arterial média como a proteinúria média durante o acompanhamento influenciaram o prognóstico renal. Coppo et al. (2006)<sup>25</sup> descobriram que o comprometimento renal

**TABELA 3** COMPARAÇÃO DE TRAÇOS CARACTERÍSTICOS, ACHADOS LABORATORIAIS, ACHADOS DE BIÓPSIA E TRATAMENTOS DE GRUPOS DE PACIENTES DE ACORDO COM DESFECHO DE CURTO PRAZO

	Desfecho de curto prazo		<i>p</i>
	Desfecho favorável (A)	Desfecho desfavorável	
	N=28	(B-C-D) N=44	
<b>Gênero (Feminino/Masculino)</b>	10/18	15/29	0,888
Idade			
≤10 anos	16	28	0,582
>10 anos	12	16	
Hipertensão	0	3	0,277
Envolvimento articular	22	37	0,553
Envolvimento escrotal	0	7	0,038
Envolvimento gastrointestinal	28	43	>0,999
<b>Resultados laboratoriais</b>			
Proteína/creatinina urinária	6,4±5,7	6,5±5,3	0,720
Albumina (mg/dL)	3,57±0,62	3,40±0,56	0,232
Contagem de glóbulos brancos (10 <sup>3</sup> /μL)	11,06±3,6	11,9±5,5	0,899
Razão neutrófilo/linfócito	2,8±1,7	3,5±2,8	0,463
Nível elevado de proteína C-reativa (mg/dL)	14	27	0,342
Volume plaquetário médio (fL)	9,1±0,9	8,7±1,0	0,170
<b>Apresentação clínica</b>			
<b>(Classificação de Meadow Modificada)</b>			
Grau 1: Hematúria Microscópica	1	2	
Grau 2: Proteinúria leve+hematúria	22	22	0,117
Grau 3: Síndrome nefrítica	0	1	
Grau 4: Síndrome nefrótica	5	17	
Grau 5: Síndrome nefrítica+nefrótica	0	2	
<b>Tratamento</b>			
ECA-I/BRAs	10	20	0,414
Esteroides orais	28	44	-
Pulso+esteroides orais	0	18	< 0,001
Ciclofosfamida	5	10	0,620
Ciclosporina	4	12	0,196

funcional, proteinúria, hipertensão e nefrite crescêntica estavam significativamente relacionados a desfechos desfavoráveis. Em nosso estudo também encontramos uma correlação significativa entre a hipertensão e o comprometimento renal com desfechos desfavoráveis. Infelizmente, não pudemos comparar os achados patológicos de acordo com a nova classificação semiquantitativa com o desfecho renal.

O envolvimento renal tem sido relatado em 20-50% das crianças com PHS; entre estes, 1-7% podem sofrer de DRET, e a incidência de progressão para DRET é maior em adultos do que em crianças<sup>2,26,27</sup>. Em geral, concluiu-se que os desfechos de curto e longo prazo são bons e os pacientes se recuperam da doença sem sequelas e que o risco de DRET é muito baixo<sup>28</sup>.

**TABELA 4** COMPARAÇÃO DE TRAÇOS CARACTERÍSTICOS, ACHADOS LABORATORIAIS, ACHADOS DE BIÓPSIA E TRATAMENTOS DE GRUPOS DE PACIENTES DE ACORDO COM DESFECHO DE LONGO PRAZO

	Desfecho de longo prazo		
	Desfecho favorável (A)	Desfecho desfavorável (B-C-D)	p
	N=64	N=8	
<b>Gênero (Feminino/Masculino)</b>	24/40	1/7	0,248
Idade			
≤10 anos	39	5	>0,999
>10 anos	25	3	
Hipertensão	1	2	0,031
Envolvimento articular	53	6	0,629
Envolvimento escrotal	5	2	0,171
Envolvimento gastrointestinal	63	8	>0,999
<b>Resultados laboratoriais</b>			
Proteína/creatinina urinária	6,0±4,8	10,4±8,5	0,146
Albumina (mg/dL)	3,57±0,62	3,40±0,56	0,343
Contagem de glóbulos brancos (10 <sup>3</sup> /μL)	11,4±4,6	12,8±7,0	0,572
Razão neutrófilo/linfócito	3,2±2,5	3,6±2,4	0,548
Nível elevado de proteína C-reativa (mg/dL)	36	5	>0,999
Volume plaquetário médio (fL)	8,9±1,0	8,4±0,9	0,181
<b>Apresentação clínica</b>			
<b>(Classificação de Meadow Modificada)</b>			
Grau 1: Hematúria Microscópica	2	1	
Grau 2: Proteinúria leve+hematúria	41	3	0,014
Grau 3: Síndrome nefrítica	1	0	
Grau 4: Síndrome nefrótica	20	2	
Grau 5: Síndrome nefrítica+nefrótica	0	2	
<b>Tratamento</b>			
ECA-I/BRAs	26	4	0,711
Esteroides orais	64	8	-
Pulso+esteroides orais	14	4	0,101
Ciclofosfamida	12	3	0,350
Ciclosporina	13	3	0,364

Apesar da alta incidência de PHS, os resultados de desfechos de longo prazo são mal explicados na literatura<sup>2</sup>. O artigo de Pillebout et al. (2002)<sup>29</sup> descreveu retrospectivamente uma coorte de 250 pacientes adultos com PHS com uma mediana de 14,8 anos de acompanhamento e encontraram DRET em 11% dos pacientes, enquanto 13% tinham

insuficiência renal grave (clearance de creatinina <30 mL/min) e 14% tinham insuficiência renal moderada (clearance de creatinina <50 mL/min). Da mesma forma, Ronkainen et al. (2003)<sup>30</sup> relataram que todos os pacientes com PHS e sintomas renais graves no início precisam de acompanhamento de longo prazo. Koskimies et al. (1981)<sup>31</sup> apontam 114

pacientes com PHS não selecionados acompanhados por 3-14 anos, dos quais apenas 39 tinham doença renal e apenas um paciente desenvolveu DRET. Também há um debate em andamento sobre qual fator de risco está mais relacionado à NHS e à DRET. Coppo et al. (2006)<sup>25</sup> revelaram que o risco de progressão de NHS associado ao aumento do nível de proteinúria durante o acompanhamento foi maior do que os riscos associados à diminuição da função renal, proteinúria grave, hipertensão, ou crescentes presentes no início. As diferentes taxas de DRET na literatura podem estar relacionadas com as diferenças no tempo de acompanhamento. Os pacientes foram acompanhados durante quase 4 anos (mediana de 48,2 meses) em nosso estudo. Apenas um paciente sofreu de doença renal crônica estágio III (DRC) (1,38%). Este paciente tinha bexiga neurogênica com rins em ferradura cicatrizados e já apresentava proteinúria de gama nefrítica devido aos rins cicatrizados no momento do diagnóstico. Portanto, é difícil sugerir que a DRC só pode ser atribuída à NHS.

O tratamento da NHS pode variar dependendo da experiência dos centros e da gravidade da doença. Corticosteroides e múltiplos agentes combinados, incluindo drogas imunossupressoras como Cy-A e a ciclofosfamida têm sido utilizados<sup>32</sup>. Em um estudo randomizado, 11 pacientes foram tratados com Cy-A demonstrando sua eficácia com uma resolução de 100% de proteinúria de gama nefrítica e 100% de taxa de sobrevida renal<sup>33</sup>. Park et al. (2011)<sup>34</sup> trataram 23 dos 29 pacientes com NHS com apenas um curso de tratamento com CyA e alcançaram remissão estável após um acompanhamento médio de 3,2 anos. A duração ideal do tratamento com Cy-A para pacientes com NHS não é conhecida. Embora varie de acordo com o curso da doença, os autores planejaram a duração do tratamento de um ano, em média, neste estudo. Em um ensaio clínico realizado por Ronkainen et al. (2003)<sup>35</sup>, 7 pacientes foram tratados por Cy-A durante 1,7-2,1 anos. Em nosso estudo, 15 pacientes foram tratados com Cy-A por um período médio de 21,5 meses. Todos eles foram cuidadosamente acompanhados durante o tratamento no qual o nível sanguíneo de Cy-A foi mantido em 50-150 ng/mL. Devido à dependência de CyA, realizamos uma biópsia renal de acompanhamento em apenas um paciente e ela não apresentou nefrotoxicidade proeminente induzida por CyA. Após um período médio de um ano a partir da segunda biópsia, ela havia melhorado completamente nos seis meses seguintes e a Cy-A foi retirada com segurança. A Cy-A foi bem tolerada

por todos os pacientes, e não foram observados casos de infecção oportunista, hiperplasia gengival, hipertensão ou toxicidade neurológica. Houve hirsutismo leve apenas em três pacientes (20%). Kawasaki et al. (2004)<sup>36</sup> sugeriram que a terapia com metilprednisolona e uroquinase combinada com a ciclofosfamida foi útil em pacientes com NHS grave. A prednisolona oral combinada com oito semanas de terapia com ciclofosfamida causou remissão completa em nove crianças japonesas<sup>37</sup>. Há também alguns relatos de casos de tratamento com pulso de ciclofosfamida em pacientes com NHS<sup>38</sup>. Quinze dos pacientes com NHS neste estudo foram tratados com ciclofosfamida oral por 8-12 semanas, e dois pacientes foram tratados com pulso de ciclofosfamida. Estes dois pacientes em uso de pulso de ciclofosfamida não foram incluídos no estudo devido à admissão não regular para acompanhamento após o tratamento. Embora tenhamos usado mais frequentemente Cy-A em pacientes do grupo II (p=0,02), a remissão completa foi alcançada dentro de 3-6 meses após o início da ciclofosfamida ou Cy-A em todos os pacientes e nenhuma diferença significativa foi encontrada nos efeitos de ambos os medicamentos nos resultados de curto e longo prazo (p=0,680, p=0,999).

Há poucos dados sobre biópsia renal na NHS. Embora este estudo seja importante desta maneira, ensaios randomizados controlados prospectivos com amostras maiores de pacientes seriam ideais.

## CONCLUSÃO

Em conclusão, a PHS tem um bom prognóstico na infância, mas alguns pacientes podem ter envolvimento renal grave. Nossos resultados sugerem que nenhum dos pacientes cujo diagnóstico de NHS foi confirmado por biópsia progrediu para o estágio final da doença renal. Os parâmetros clínicos ou laboratoriais não estavam disponíveis para prever os resultados do acompanhamento de curto e longo prazo. Entretanto, pacientes com envolvimento escrotal, diminuição da depuração de creatinina e hipertensão devem ser monitorados de perto para desfechos clínicos. Tanto a Cy-A quanto a ciclofosfamida podem ser eficazes em pacientes com NHS não responsivos a esteroides. Os futuros ensaios randomizados controlados fornecerão indicações de melhores opções de tratamento e podem identificar fatores de prognóstico clínico e histológico na predição de desfechos renais.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento deste estudo. Akbalık Kara

M e Demircioglu Kilic B projetaram, coletaram os dados e escreveram o manuscrito. Buyukcelik M e Balat A revisaram o manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

## CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesses foi declarado.

## REFERÊNCIAS

1. Yue Du, Ling Hou, Chengguang Zhao, Han M, Wu Y. Treatment of children with Henoch-Schönlein purpura nephritis with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol.* 2012 May;27(5):765-71.
2. Mir S, Yavascan O, Mutlubas F, Yeniay B, Sonmez F. Clinical outcome in children with Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2007 Jan;22(1):64-70.
3. Tabel Y, Inanc FC, Dogan DG, Elmas AT. Clinical features of children with Henoch-Schönlein purpura: risk factors associated with renal involvement. *Iran J Kidney Dis.* 2012 Jul;6(4):269-74.
4. Saulsbury FT. Epidemiology of Henoch-Schönlein purpura. *Cleve Clin J Med.* 2002;69(Suppl 2):SII87-9.
5. Peru H, Soylemezoglu O, Bakkaloglu SA, Elmas S, Bozkaya D, Elmacı AM, et al. Henoch Schönlein purpura in childhood: clinical analysis of 254 cases over a 3-year period. *Clin Rheumatol.* 2008 Sep;27(9):1087-92.
6. Fotis L, Tuttle PV, Baszis KW, Pepmueller PH, Moore TL, White AJ. Azathioprine therapy for steroid-resistant Henoch-Schönlein purpura: a report of 6 cases. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016 Jun;14(1):37.
7. Ting TV. Diagnosis and management of cutaneous vasculitis in children. *Pediatr Clin North Am.* 2014 Apr;61(2):321-46.
8. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010 May;69(5):798-806.
9. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the national high blood pressure education program. *Pediatrics.* 1996;98(4 Pt 1):649-58.
10. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987 Jun;34(3):571-90.
11. Meadow SR, Glasgow EF, White RH, Moncrieff MW, Cameron JS, Ogg CS. Schönlein-Henoch nephritis. *Q J Med.* 1972 Jul;41(163):241-58.
12. Jelusic M, Sestan M, Cimaz R, Ozen S. Different histological classifications for Henoch-Schönlein purpura nephritis: which one should be used?. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019 Feb;17(1):10.
13. Chan H, Tang YL, Lv XH, Zhang GF, Wang M, Yang H, et al. Risk factors associated with renal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura: a meta-analysis. *PLoS One.* 2016 Nov;11(11):e0167346.
14. Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr.* 2002 Apr;161(4):196-201.
15. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Hölttä T, et al. Renal manifestations of Henoch-Schönlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children. *Arch Dis Child.* 2010 Nov;95(11):877-82.
16. Cakir M, Orhan F, Mungan I, Sonmez FM, Aslan Y, Kalyoncu M, et al. Henoch-Schönlein purpura in northeastern Turkey. *Ann Trop Paediatr.* 2006 Mar;26(1):59-65.
17. Davin JC, Weening JJ. Henoch-Schönlein purpura: an update. *Eur J Pediatr.* 2001 Dec;160(12):689-95.
18. Buscatti IM, Casella BB, Aikawa NE, Watanabe A, Farhat SCL, Compos LMA, et al. Henoch-Schönlein purpura nephritis: initial risk factors and outcomes in a Latin American tertiary center. *Clin Rheumatol.* 2018 May;37(5):1319-24.
19. Rigante D, Candelli M, Federico G, Bartolozzi F, Porri MG, Stabile A. Predictive factors of renal involvement or relapsing disease in children with Henoch-Schönlein purpura. *Rheumatol Int.* 2005 Jan;25(1):45-8.
20. Wang X, Zhu Y, Gao L, Wei S, Zhen Y, Ma Q. Henoch-Schönlein purpura with joint involvement: analysis of 71 cases. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016 Mar;14(1):20.
21. Makay B, Gücenmez OA, Duman M, Ünsal E. The relationship of neutrophil to lymphocyte ratio with gastrointestinal bleeding in Henoch-Schönlein purpura. *Rheumatol Int.* 2014 Sep;34(9):1323-7.
22. Yakut HI, Kurt T, Uncu N, Caycı FS, Acar BC. Predictive role of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in Henoch-Schönlein purpura related gastrointestinal and renal involvement. *Arch Argent Pediatr.* 2020 Apr;118(2):139-42.
23. Ozturk K, Ekinci Z. Is neutrophil-to-lymphocyte ratio valid to predict organ involvement in Henoch-Schönlein purpura?. *Rheumatol Int.* 2016 Aug;36(8):1147-8.
24. Huang X, Wu X, Le W, Hao Y, Wu J, Zeng C, et al. Renal prognosis and related risk factors for henoch-schönlein purpura nephritis: a Chinese adult patient cohort. *Sci Rep.* 2018 Apr;8(1):5585.
25. Coppo R, Andrulli S, Amore A, Gianoglio B, Conti G, Peruzzi L, et al. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis.* 2006 Jun;47(6):993-1003.
26. Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N, Nemoto K, Nozawa R, Suzuki S, et al. Clinical and pathological features of children with Henoch-Schönlein purpura nephritis: risk factors associated with poor prognosis. *Clin Nephrol.* 2003 Sep;60(3):153-60.
27. Calvino MC, Llorca J, García-Porrúa C, Fernández-Iglesias JL, Rodríguez-Ledo P, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children from Northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine.* 2001 Sep;80(5):279-90.
28. Haycock GB. The nephritis of Henoch-Schönlein purpura. In: Davidson AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG, eds. *Oxford textbook of clinical nephrology.* 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Oxford University Press; 1998. p. 583-92.
29. Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schönlein purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol.* 2002 May;13(5):1271-8.
30. Ronkainen J, Ala-Houhala M, Huttunen NP, Jahnukainen T, Koskimies O, Ormälä T, et al. Outcome of Henoch-Schönlein nephritis with nephrotic-range proteinuria. *Clin Nephrol.* 2003 Aug;60(2):80-4.
31. Koskimies O, Mir S, Rapola J, Vilska J. Henoch-Schönlein nephritis: long-term prognosis of unselected patients. *Arch Dis Child.* 1981 Jun;56(6):482-4.
32. Kawasaki Y. The pathogenesis and treatment of pediatric Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Clin Exp Nephrol.* 2011 Oct;15(5):648-57.
33. Jauhola O, Ronkainen J, Autio-Harmainen H, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, et al. Cyclosporine A vs. methylprednisolone for Henoch-Schönlein nephritis: a randomized trial. *Pediatr Nephrol.* 2011 Dec;26(12):2159-66.
34. Park JM, Won SC, Shin JI, Yim H, Pai KS. Cyclosporin A therapy for Henoch-Schönlein nephritis with nephrotic-range proteinuria. *Pediatr Nephrol.* 2011 Mar;26(3):411-7.
35. Ronkainen J, Autio-Harmainen H, Nuutinen M. Cyclosporin A for the treatment of severe Henoch-Schönlein glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2003 Nov;18(11):1138-42.
36. Kawasaki Y, Suzuki J, Suzuki H. Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy combined with or without cyclophosphamide in severe henoch-schoenlein nephritis: a clinical and histopathological study. *Nephrol Dialy Transplant.* 2004 Apr;19(4):858-64.
37. Tanaka H, Suzuki K, Nakahata T, Ito E, Waga S. Early treatment with oral immunosuppressants in severe proteinuric purpura nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2003 Apr;18(4):347-50.
38. Kanai H, Kobayashi A, Matsushita K, Sawanobori E, Sugita K, Higashida K. Methylprednisolone pulse therapy and intravenous cyclophosphamide therapy combined with cocktail therapy in severe pediatric Henoch-Schönlein purpura nephritis patient. *CEN Case Rep.* 2013 May;2(1):117-22.