

Púrpura de Schönlein-Henoch en la Edad Pediátrica

JOSÉ PEDRO DE LA FUENTE P ⁽¹⁾, MABEL LADINO R ⁽²⁾

⁽¹⁾Interno de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

⁽²⁾Reumatóloga Pediatra, Hospital San Juan de Dios, Prof. Asociado, Depto. Pediatría y Cirugía Infantil Occidente, Universidad de Chile

Palabras clave

Púrpura de Schonlein Henoch
Diagnóstico
Tratamiento
Vasculitis por IgA
Pediátrico

Keywords

Henoch Schonlein Purpura
Diagnosis
Treatment
Vasculitis IgA
Children

RESUMEN

El Púrpura de Schönlein-Henoch es la vasculitis sistémica más frecuente de la infancia, caracterizada por el depósito de inmunocomplejos de IgA1 en vasos de pequeño calibre. Su tetrada clínica clásica incluye púrpura palpable no trombocitopénico, artritis no erosiva o artralgia, dolor abdominal y compromiso renal. Este último es menos frecuente en niños y es marcador de mal pronóstico. Su diagnóstico se realiza según criterios clínicos, siendo pocas veces necesaria la confirmación histológica, que constituye el *gold-standard*, con manifestaciones de laboratorio inespecíficas. Se describen variadas complicaciones de distinta severidad, tales como invaginación intestinal, hemorragia digestiva, déficit neurológico, insuficiencia respiratoria, torsión testicular, entre otras. Por esta gran variabilidad clínica constituye un importante diagnóstico diferencial en contextos clínicos altamente prevalentes en pediatría tales como el síndrome purpúrico y el abdomen agudo. El curso en general es autolimitado y el tratamiento es sintomático una vez que se descartan complicaciones.

Henoch-Schönlein purpura in the pediatric age group

SUMMARY

Henoch-Schönlein purpura is the most common systemic vasculitis in children, characterized by deposition of IgA1-immune-complexes in small-vessels. Its classic clinical tetrad includes non-thrombocytopenic palpable purpura, arthritis or arthralgia, abdominal pain and renal involvement. The latter is less frequent in children, but it is a poor prognostic marker. Diagnosis is made through clinical criteria, and in only a few cases a histological confirmation is necessary, which is the gold standard, with unspecific laboratory features. Many complications have been described, such as intussusception, gastrointestinal bleeding, neurological deficit, respiratory failure and testicular torsion. Because of its great clinical variability, it constitutes an important differential diagnosis in highly prevalent pediatric clinical scenarios, such as purpuric syndrome and acute abdomen. It is usually self-limited, and its treatment is focused in symptom relief once complications are ruled out.

Correspondencia:

José Pedro de la Fuente Peñaloza - Correo: josepedro.delaf@gmail.com

Dra. Mabel Ladino Ramírez - Correo: mladinor@hotmail.com

Introducción

El Púrpura de Schönlein-Henoch (PSH), recientemente renombrado como vasculitis por inmunoglobulina A (IgA)⁽¹⁾ es una vasculitis leucocitoclástica sistémica caracterizada por el depósito de complejos inmunes con predominio de IgA de tipo 1⁽²⁾ que compromete principalmente vasos sanguíneos de pequeño calibre⁽³⁾. Es la vasculitis más frecuente de la edad pediátrica⁽⁴⁾, afectando en un 90% de los casos a niños menores de 10 años. Su presentación clínica clásica incluye púrpura palpable no trombocitopénico, artralgias con o sin artritis, compromiso renal y dolor abdominal. Generalmente es de carácter autolimitado, con múltiples potenciales complicaciones de severidad variable, constituyendo un diagnóstico diferencial relevante en múltiples escenarios clínicos⁽³⁾.

Epidemiología

El PSH es una enfermedad que predomina en la edad pediátrica, principalmente en el segmento entre 3 a 15 años de edad, con una incidencia entre 2,7 y 22,1 casos por 100.000 niños al año, levemente superior en el sexo masculino⁽⁵⁾. Presenta mayor incidencia en población pediátrica asiática y blanca, lo que sugiere cierto componente genético, cuyo rol preciso se desconoce⁽⁴⁾. Destaca su carácter estacional, presentándose con mayor frecuencia en invierno y muy rara vez en verano, lo que se relaciona con que en más del 50% de los casos es precedida por infecciones respiratorias altas⁽⁶⁾ en un período menor a dos semanas⁽⁵⁾. Un tercio de ellas es de origen estreptocócico. Se ha estudiado la relación con otros posibles factores gatillantes, tales como las vacunas; sin embargo, hoy se sabe que la única eventualmente implicada sería la trivírica. Tampoco habría una asociación significativa, como se creía previamente, con medicamentos, picaduras de insecto ni neoplasias malignas, a diferencia en este último caso con los adultos^(2,6-7). Además, se postula que la obesidad sería un factor de riesgo independiente para compromiso renal, posiblemente al potenciar un estado pro-inflamatorio y oxidativo⁽⁸⁾.

Patogenia

La IgA es la inmunoglobulina humana con mayor tasa de producción diaria, y la segunda con mayor concentración plasmática, circulando bajo la isoforma A1 y A2. Su función principal es unirse a los antígenos y bloquear su entrada a través de las mucosas. Además, en su forma dimérica (IgA

secretora) tiene un potente rol proinflamatorio⁽⁹⁾. El PSH se caracteriza por el depósito vascular de complejos de IgA, desencadenando la activación del complemento y la respuesta humoral y celular⁽³⁾. La teoría patogénica más aceptada corresponde a la de "multi-hit", donde habrían cuatro hechos fisiopatológicos esenciales: i) producción de IgA1 con glicosilación aberrante (galactosilación deficiente) que participa como autoantígeno; ii) producción de autoanticuerpos anti-IgA1, proceso normal que se exacerba ante el contacto con agentes infecciosos ricos en N-acetilgalactosamina⁽⁹⁾; iii) formación de complejos inmunes de autoanticuerpos tipo IgA e IgG contra IgA1 aberrante; y iv) injuria glomerular y microvascular por depósito de inmunocomplejos^(7,9).

Se ha encontrado un aumento de linfocitos T-helper de tipo 3 (LTh3) productores de factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) en pacientes con PSH, así como un incremento de las anticardiolipinas IgA, sugiriendo mimetismo molecular con moléculas ambientales ricas en cardiolipinas, que podría participar como gatillante, estimulando a los LTh3 del sistema inmune asociado a mucosas (MALT) a generar el cambio de clase de linfocitos B vírgenes a productores de IgA⁽¹⁰⁾. Otras citoquinas potencialmente involucradas serían el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-α), interleuquinas 6 y 8 (IL-6 y 8). Se ha planteado una relación entre la actividad del PSH y los niveles de factor XIII, particularmente en pacientes con compromiso abdominal severo, donde ocurriría una disminución rápida de este marcador en sangre, previo a la aparición del rash cutáneo clásico. Sin embargo, se desconoce su especificidad⁽¹¹⁾.

Se han reportado casos familiares de PSH desde 1919, de los cuales en un 55% de los ellos ha ocurrido de forma no simultánea entre sí, con características epidemiológicas similares a los no familiares, de lo que se infiere un rol genético menor dentro de la patogenia, cuyos alelos específicos no han sido identificados⁽¹²⁾, aunque se han reportado casos de PSH homocigotos para la mutación del gen MEFV, relacionado con la fiebre mediterránea familiar⁽¹⁾. Además existiría asociación con antígeno leucocitario (HLA) A2, A11 y B 35, y menor riesgo en los portadores de HLA A1, B 49 y B 50⁽²⁾.

Las **manifestaciones histopatológicas** del PSH difieren según el tejido blanco que se analice. Los hallazgos más frecuentes en biopsias cutáneas son vasculitis leucocitoclástica con necrosis fibrinoide de la pared vascular con infiltración de leucocitos polimorfonucleares y mononucleares, con depósito de IgA predominantemente en los vasos

papilares dérmicos. En el riñón se describe clásicamente una glomerulonefritis proliferativa mesangial, con variable formación de crescentes. El diagnóstico se confirma con el hallazgo del depósito de IgA. También puede contener IgM, IgG y/o C3 en el tejido que corresponda⁽¹³⁾.

Criterios de clasificación

En 1990 el *American College of Rheumatology* (ACR) realizó un análisis comparativo con otros tipos de vasculitis con el objetivo de establecer criterios de clasificación que unificaran el diagnóstico. En tal estudio se incluyeron pacientes de todas las edades, estableciendo cuatro criterios: a) edad ≤ 20 años al momento del diagnóstico; b) púrpura palpable; c) dolor abdominal agudo; y d) biopsia que muestra presencia de granulocitos en las paredes de arteriolas y vénulas. Para la confirmación del diagnóstico se requería la presencia de dos de cuatro criterios, con una sensibilidad fue de 87,1% y la especificidad 87,7%⁽¹⁴⁾.

En 2005 la *Paediatric Rheumatology European Society* (PRES) junto a la *European League Against Rheumatism* (EULAR) proponen actualizar los criterios. Para ello, la *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation* (PRINTO) en el año 2008 realiza un estudio multicéntrico para la validación de los criterios de clasificación de las vasculitis en pacientes exclusivamente pediátricos⁽¹⁵⁾, que fueron publicados en 2010. Los criterios propuestos fueron los siguientes: Púrpura o petequias de predominio en extremidades inferiores (criterio mandatorio), con ≥ 2 de 4 de los siguientes: a) dolor abdominal agudo con o sin sangrado e invaginación intestinal; b) histopatología que muestra vasculitis leucocitoclástica típica con depósitos de IgA; c) artritis o artralgia de inicio agudo y, d) compromiso renal, con proteinuria y/o hematuria, con una sensibilidad de 100% y la especificidad 87%⁽¹⁵⁾. Así, la presencia de púrpura fue considerado un criterio necesario por estar presente en todos los casos de PSH. Además, se incluye el compromiso articular, muy común en niños, y se considera el compromiso renal al determinar el pronóstico a largo plazo⁽¹⁶⁾.

Manifestaciones clínicas

La tetrada clásica del PSH incluye púrpura palpable sin trombocitopenia, artritis no erosiva o artralgia, dolor abdominal y compromiso renal⁽¹⁷⁾. Las manifestaciones clínicas se pueden desarrollar en días a semanas, en diferentes secuencias temporales. En algunos casos atípicos puede existir compromiso pulmonar, testicular y cerebral⁽³⁾.

1. Manifestaciones cutáneas

En el PSH el compromiso cutáneo está presente en todos los casos y típicamente precede al compromiso sistémico. Clásicamente comienza con la aparición de máculas y pápulas eritematosas en zonas dependientes de presión, principalmente en la cara externa de las piernas, que luego adquieren aspecto purpúrico, asociado a sensación urente y rara vez prurito⁽¹⁸⁾. (Figura 1). Se pueden extender a glúteos y tronco, y rara vez sobre la cintura, que sería un eventual predictor de compromiso renal⁽¹⁹⁾. (Figura 2). Las lesiones pueden aparecer incluso habiendo iniciado tratamiento o suspendido el eventual gatillante. El *rash* puede demorar hasta tres semanas en desaparecer, terminando con una hiperpigmentación residual postinflamatoria⁽¹⁸⁾, por acumulación local de hemosiderina⁽³⁾. Además, pueden haber petequias, vesículas, pústulas y en menos del 2% de los pacientes, bulas hemorrágicas⁽¹⁸⁾, lo que obliga a diferenciarlo de pénfigo buloso, eritema multiforme, entre otros⁽²⁰⁾. En aproximadamente un 50% de los casos se observa un edema indoloro, localizado frecuentemente en manos, tobillos y pies, y en otros casos tejidos periorbitarios, labios, frente y cuero cabelludo⁽⁷⁾.



Figura 1.

Se muestran lesiones cutáneas características del PSH: petequias, máculas, pápulas y equimosis eritemato-violáceas en extremidades inferiores, simétricas. Destacan lesiones en relación a compresión por calcetín. También, se observa leve aumento de volumen de ambos tobillos.



Figura 2.

Lesiones cutáneas de PSH: máculas y pápulas eritematosas abundantes en extremidad superior, presentación inusual del púrpura, lo que a veces se correlaciona con un compromiso más severo de la vasculitis. Codo derecho en semiflexión por artralgia codo (posición antialgica).

2. Manifestaciones musculoesqueléticas

La artritis está presente en el 84% de los pacientes con PSH⁽²⁰⁾, y en el 15% de ellos es el síntoma inicial de la enfermedad⁽³⁾, siendo en la mayoría de los casos una oligo o poliartrosis aguda transitoria, no erosiva, de grandes articulaciones de extremidades inferiores, principalmente tobillos y rodillas, y en algunos casos, manos y pies⁽³⁾, ocasionalmente monoarticular⁽²¹⁾. En muchos casos el paciente consulta por claudicación o por rechazo a la bipedestación y/o la marcha. Además, existen reportes de compromiso miopático, caracterizado por dolor y debilidad muscular bilateral y simétrica tanto en tren superior como inferior, posiblemente por sangrado muscular o isquemia secundaria a vasculitis⁽²²⁻²³⁾.

3. Manifestaciones gastrointestinales

Los síntomas gastrointestinales se presentan entre el 50%-75% de los casos de PSH⁽²⁴⁾ y en el 12%-19% de los casos puede preceder al *rash* característico⁽²⁵⁾. El fenómeno central es el depósito de complejos inmunes, que causan edema y microhemorragia de las vellosidades del intestino delgado, que determinarían los síntomas según su severidad y la extensión^(26, 27). La porción más comprometida es el intestino delgado y en menor grado estómago y colon⁽²⁸⁾. Los síntomas son variados, siendo lo clásico el dolor

abdominal tipo cólico, vómitos y hemorragia digestiva^(26,29), generalmente oculta, pero ocasionalmente con melena franca o hematoquezia⁽²³⁾, observándose endoscópicamente la presencia de eritema, lesiones hemorrágicas tipo petequias y úlceras aftoides⁽²⁵⁾. La principal complicación es la invaginación intestinal⁽²⁷⁾ que ocurre en un 0,7% a 13,6% de los casos, cuya localización más frecuente es íleo-ileal (51%), seguido por ileocólica (39%) y raramente yeyunoileal o colo-cólica. El punto guía generalmente corresponde a zonas de edema parietal o sangrado submucoso⁽³⁰⁾. Otras consecuencias potenciales son hemorragia masiva, úlceras gástricas, pancreatitis, hidrops vesicular y enteropatía perdedora de proteínas. Complicaciones quirúrgicas menos frecuentes son obstrucción intestinal, apendicitis aguda, fístulas entero-entéricas, estenosis esofágica e infarto intestinal^(27, 31). Muchas veces el PSH es un diagnóstico diferencial de apendicitis aguda, pero en algunos casos ésta última puede ocurrir en sí misma por compromiso vasculítico del apéndice⁽³²⁾.

4. Manifestaciones renales

El pronóstico a largo plazo del PSH se relaciona con el compromiso renal. Se ha reportado que hasta un 30%-50% de los pacientes de edad pediátrica presentarán proteinuria y/o hematuria que es principalmente microscópica y rara vez macroscópica⁽³³⁾, generalmente de carácter autolimitado. Aproximadamente, 20% de los pacientes con compromiso renal o 7% de todos los casos de PSH, desarrollarán síndrome nefrótico⁽³⁴⁾.

Se clasifica el compromiso renal según los criterios del *International study of kidney disease in children (ISKDC)*, que consideran la extensión de la proliferación mesangial y el porcentaje de glomérulos con crescentes, no considerando otros factores que se han visto correlacionados con la severidad clínica, tales como esclerosis segmentaria o fibrosis tubulointersticial, pese a que este último tendría un mejor rol predictivo en nefropatías por IgA, pudiendo progresar a pesar de la terapia inmunosupresora^(33, 35-39).

En los pacientes con PSH el compromiso renal ocurre en el 85% de los casos en las primeras cuatro semanas desde el inicio de los síntomas, en el 91% dentro de las primeras seis semanas, y en el 97% en seis meses, por lo que es necesario un seguimiento seriado. El riesgo de presentar compromiso renal severo con un mayor riesgo de secuelas tiende a aumentar con la edad, sin embargo, ante casos de igual severidad el pronóstico a largo plazo es igual en adultos y niños⁽³⁹⁾. Los pacientes con proteinuria no masiva y hematuria microscópica tienen un excelente pronóstico, desarro-

lando solo en 5% de ellos una enfermedad renal crónica en el futuro, de los cuales solo unos pocos necesitarán diálisis⁽³⁵⁾, a diferencia de cuando se presentan con síndrome nefrótico, donde el porcentaje asciende a un 20%-40%⁽⁴⁰⁾. Se han establecido como factores de riesgo para presentar compromiso renal: ser de sexo masculino, edad mayor a 10 años, síntomas gastrointestinales severos, artritis/artralgia, púrpura persistente, leucocitosis mayor a 15.000 células por mm^3 y trombocitosis mayor a 500.000 células por mm^3 ⁽⁴¹⁾.

5. Otras manifestaciones

En menos del 1% de los casos de PSH pueden haber **manifestaciones neurológicas**, particularmente en casos severos. El fenómeno vasculítico afecta a los vasos cerebrales generando edema, isquemia, infarto y hemorragia cerebral, subaracnoidea o subdural, produciendo hematomas de predominio en los lóbulos occipitales y parietales los que podrían requerir intervención quirúrgica. Se asocia también a encefalopatía posterior reversible (PRES), caracterizada por la presencia de cefalea, déficit visual y compromiso de conciencia, secundario en este caso a hipertensión arterial por compromiso renal y disrupción directa de la barrera hematoencefálica por el fenómeno inflamatorio. El 53% de los pacientes con compromiso neurológico presentan convulsiones en la fase aguda, en su mayoría generalizadas. En algunos casos existe compromiso periférico, en la mayor parte de los casos tipo mononeuritis, por inflamación directa o compresión extrínseca por edema o hematoma⁽⁴²⁻⁴⁴⁾.

Rara vez se presentan **manifestaciones respiratorias**, que pueden ocurrir de forma asintomática (con cierto grado de alteración transitoria de la barrera de difusión alveolar). La manifestación más grave pero menos frecuente es la hemorragia pulmonar, presentándose con disnea, taquipnea, dolor torácico y caída aguda del hematocrito⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾ que se puede complicar con insuficiencia respiratoria aguda. En algunos casos se puede asociar compromiso renal con pulmonar ("síndrome riñón-pulmón") que obliga al diagnóstico diferencial con otras vasculitis⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾. También se puede manifestar como una enfermedad intersticial difusa, tipo neumonía intersticial o fibrosis pulmonar, mucho más frecuentemente en adultos⁽⁵⁰⁾.

El PSH también puede tener **manifestaciones urológicas** comprometiéndose de forma más frecuente la zona testicular, con dolor, eritema y edema escrotal, que pueden aparecer antes o después de los síntomas clásicos, lo que dificulta el diagnóstico. La ausencia de síntomas urinarios bajos, junto a un examen físico con signo de Prehn negativo y reflejo cremastérico conservado, en complemento con la

ecografía doppler testicular que muestre flujo sanguíneo normal o aumentado, ayuda a diferenciar el PSH de una torsión testicular. Sin embargo, en algunos raros casos puede haber torsión testicular verdadera en pacientes con PSH, proceso favorecido por el edema escrotal. Además, puede haber ureteritis, obstrucción ureteral e hidroureteronefrosis uni o bilateral, apareciendo típicamente uno a dos meses después del inicio de la enfermedad. En algunos casos puede haber compromiso peneano, con balanitis, priapismo, entre otras, asociado o no a compromiso escrotal⁽⁵¹⁻⁵⁷⁾.

Laboratorio

Los **exámenes de laboratorio** suelen mostrar hallazgos poco específicos, pero son importantes para diferenciar el PSH de otros síndromes purpúricos pediátricos. El hemograma mostrará un recuento plaquetario normal, con grado variable de leucocitosis, que es más severa si el cuadro fue precedido por una infección de origen bacteriano. La presencia de anemia debe hacer sospechar una hemorragia gastrointestinal concomitante. Las pruebas de coagulación se encuentran en rangos normales. Los resultados de las pruebas de función renal marcan tratamiento y pronóstico, y el examen de orina permite clasificar sindromáticamente el compromiso renal⁽⁵⁸⁾. En la gran mayoría de los pacientes los niveles de complemento son normales, pero puede haber hipocomplementemia transitoria que tiende a la normalización entre las semanas cuatro y seis⁽⁵⁹⁾. Otro elemento que apoya el diagnóstico y que ayuda a diferenciar de otros tipos de vasculitis es la elevación de la IgA plasmática⁽⁵⁸⁾. Además, este último hallazgo podría tener un rol predictivo en casos de nefritis⁽⁶⁰⁾.

Tratamiento

El manejo de PSH incluye cuidados de soporte, tales como: asegurar una hidratación adecuada y reposo en cama; tratamiento sintomático y específico.

El tratamiento sintomático del dolor puede ser realizado con paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos (AINES), sin embargo, estos últimos pueden estar contraindicados en pacientes con hemorragia gastrointestinal activa o glomerulonefritis debido a sus efectos sobre las plaquetas y la perfusión renal.

La mayoría de los estudios muestran que la terapia con glucocorticoides acorta la duración del dolor abdominal en pacientes con PSH^(3-7, 61, 62). Sin embargo, los glucocorticoides no parecen afectar el curso clínico^(8, 9, 63). Por lo tanto, se

sugiere usar prednisona (1 a 2 mg/kg/día, con dosis máxima de 60 a 80 mg/día) solo en pacientes con síntomas lo suficientemente significativos como para afectar su ingesta oral, interferir con su capacidad para deambular y realizar las actividades de la vida diaria, y/o requerir hospitalización. En pacientes que no pueden tolerar los medicamentos orales, se sugiere administrar dosis equivalentes de metilprednisolona parenteral (0,8 a 1,6 mg/kg/día, con dosis máxima de 64 mg por día). La metilprednisolona intravenosa puede ser más beneficiosa al inicio del curso de la enfermedad, cuando los pacientes tienen una enfermedad gastrointestinal activa, debido al edema submucoso y a la hemorragia que altera la absorción de los medicamentos orales.

La hospitalización está indicada en pacientes que no logran mantener la hidratación oral y requieren la administración de fluidos por vía intravenosa. El manejo hospitalario también puede ser necesario en caso de hemorragia gastrointestinal significativa, dolor abdominal intenso, cambios en el estado mental, afectación articular severa que limita la ambulancia y/o el autocuidado, o en evidencia de enfermedad renal significativa.

El tratamiento específico para el compromiso renal severo se basa en el uso de inmunosupresores.

Discusión

Por su gran variedad de manifestaciones clínicas, el PSH se puede confundir o simular patologías quirúrgicas, hematológicas, renales, urológicas, entre otras, cuyo diagnóstico diferencial se debe realizar generalmente en el servicio de urgencia. Lo fundamental al enfrentar un caso de PSH es identificar las principales complicaciones que pueden requerir manejo intrahospitalario, siendo las principales: el compromiso abdominal y renal, los cuales requieren un manejo especializado con corticoides e inmunosupresores. Sin embargo, la mayoría de los casos se presentan sin gravedad clínica pudiendo ser manejados en forma ambulatoria, solo con reposo y tratamiento sintomático, con analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y en algunos casos corticoides orales, principalmente en casos de dolor articular o abdominal significativo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ben Chetrit E, Yazici H. Non-thrombocytopenic purpura in familial Mediterranean fever—comorbidity with Henoch-Schönlein purpura or an additional rare manifestation of familial Mediterranean fever? *Rheumatology* 2016; 55:1153-8.
2. Da Dalt L, et al. Henoch-Schönlein purpura and drug and vaccine use in childhood: a case-control study. *Italian Journal of Pediatrics* 2016; 42-60.
3. Hetland L, et al. Henoch-Schönlein Purpura: A Literature Review. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 1-6.
4. Gardner-Medwin J et al. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002; 360: 1197-202.
5. Woerner A, et al. IgA vasculitis (Henoch-Schönlein): Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine* 2017; 35: 1559-66.
6. Trapani S, et al. Schönlein Purpura in Childhood: Epidemiological and Clinical Analysis of 150 Cases Over a 5-year Period and Review of Literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35:143-53.
7. Lava S, et al. Cutaneous Manifestations of Small-Vessel Leukocytoclastic Vasculitides in Childhood. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2017;53(3):439-451.
8. Zhao Y, et al., Obesity increases the risk of renal involvement in children with Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr* 2015; 174:1357-63.
9. Fabiano RC, et al. Inmunoglobulin A nephropathy: A pathophysiology view. *Inflamm Res* 2016; 65: 757-770.
10. Yang YH, et al. Increased transforming growth factor-beta (TGF-β) secreting T cells and IgA anti-cardiolipin antibody levels during acute stage of childhood Henoch-Schönlein purpura. *Clin Exp Immunology* 2000; 122: 285-90.
11. Brogan P y Eleftheriou D. Vasculitis update: pathogenesis and biomarkers. *Pediatr Nephro* 2017; DOI 10.1007/s00467-017-3597-4.
12. Ostini A et al. Henoch-Schönlein Syndrome. *J Clin Rheumatol* 2016;22: 80-1.
13. Kedia P et al. A Clinicopathological Study of Henoch-Schönlein Purpura (IgA Vasculitis). *Am J Dermatopathol* 2017; 39:587-92.
14. Mills JA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein Purpura. *Arthritis Rheum* 1990; 33 (8): 1114-21.
15. Ozen S, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 798-806.
16. Batu ED, S. Ozen S. Vasculitis: Do we know more to classify better? *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 1425-32.
17. Barut K, Sahin S, Kasapcopur O. Pediatric vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2016, 28:29-38.
18. Micheletti RG, Werth VP. Small Vessel Vasculitis of the Skin. *Rheum dis Clin N Am* 2015; 41:21-32.
19. Kazandjieva et al. Acraly distributed dermatoses: Vascular dermatoses (purpura and vasculitis). *Clinics in Dermatology* 2017; 35: 65-80.
20. Hooper JE, Lee C, Hindley D. Case report: bullous Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child* 2016; 101:124.

21. Dixon M, et al. Pediatric rash and Joint Pain: A case review. *J Emerg Nurs* 2010; 36 (6): 591-3.
22. Watanabe T, Abe Y. Muscle involvement in a patient with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 227-228.
23. Hwang J, et al. Henoch- Schönlein Purpura with Muscle Involvement, presenting as Myositis. *J Clin Rheumatol* 2017; 23: 60-62.
24. Rathore M, et al. Henoch Schönlein Purpura Presenting as Duodenal Ulcer and Gastric Outlet Obstruction. *Indian J Pediatr* 2014; 81 (2): 189-90.
25. Ricciuto A, et al. An Unexpected Cause of Upper Gastrointestinal Bleeding in a Child. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015; 13:29-30.
26. Menon P, et al. Gastrointestinal manifestations of Henoch-Schönlein Purpura. *Dig Dis Sci* 2013; 58:42-45.
27. Uluca Ü, et al. Management of intestinal bleeding with single-dose cyclophosphamide in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Int* 2015; 57: 498-500.
28. Yamazaki T, et al. Henoch-Schönlein purpura complicated with severe gastrointestinal bleeding. *CEN Case Rep* 2015; 4:106-11.
29. Rajalakshmi P. Gastrointestinal manifestations of Henoch-Schönlein purpura: A report of two cases. *World J Radiol* 2015; 7 (3): 66-9.
30. Lai H. Henoch- Schönlein Purpura with intussusception: A Case Report. *Pediatr Neonatol* 2015; 51 (1): 65-7.
31. Fatima A, Gibson D. Pneumatosis-intestinalis associated with Henoch-Schönlein Purpura. *Pediatrics* 2014; 134 (3): 880-3.
32. Özkaya A, et al. Henoch-Schönlein purpura complicated by acalculous cholecystitis and intussusception, and following recurrence with appendicitis. *Paediatr Int Child Health* 2016; 36 (2): 157-9.
33. Kawasaki Y. Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood: Pathogenesis, prognostic factors and treatment. *Fukushima J. Med Sci* 2013; 59 (1): 15-26.
34. Chen J. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management. *World J Pediatr* 2015; 11 (1): 29-34.
35. Davin J-C, Coppo R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Nature reviews* 2014; 10: 563-73.
36. Nickavar A. Treatment of Henoch Schonlein nephritis; new trends. *J Nephropathol* 2016; 5 (4); 116-7.
37. Liu Z et al. Differences in pathological characteristics and laboratory indicators in adult and pediatric patients with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Huazhong Univ Sci Technol* 2016; 36 (5): 659-66.
38. Jin Lim B, et al. The significance of tubulointerstitial lesions in childhood Henoch- Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 2087-93.
39. Pohl M. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 245-52.
40. Saulsbury F. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 598-602.
41. Chan H, et al. Risk Factors Associated with Renal Involvement in Childhood Henoch-Schönlein Purpura: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 11(11): e0167346. doi:10.1371/journal.pone.0167346
42. Berubé MD, et al. Neurologic manifestations of Henoch-Schönlein purpura. *Handb Clin Neurol* 2014; 120: 1102-11.
43. Pacheva I, et al. Central Nervous System Involvement in Henoch-Schönlein Purpura in Children and Adolescents. *Case Report in Pediatrics* 2017: 1-6.
44. Sasayama D et al. Henoch-Schönlein purpura nephritis complicated by reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1761-3.
45. Matsubayashi R, et al. Pulmonary hemorrhage associated with Henoch-Schönlein purpura in a child. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 803-5.
46. Grabska-Kobylecka I, et al. No impairment of pulmonary function in children with Henoch-Schönlein purpura after 4-year follow up. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 2847-2850.
47. Bento J et al. Henoch-Schönlein purpura: a clinical case with dramatic presentation. *BMJ Reports* 2010:1-4.
48. Ngobia A, et al. Henoch-Schönlein Purpura With Hemoptysis: Is It Pneumonia or Something Else? *Hospital Pediatrics* 2014; 4 (5):316-20.
49. Aeschimann F, et al. A toddler presenting with Pulmonary Renal Syndrome. *Case Rep Nephrol Dial* 2017; 7: 73-80.
50. Soloukides A. Pulmonary involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Emergency casebook* 886. doi.10.1136/emj.2006.039750.
51. Dalpiaz A, et al. Urological manifestations of Henoch-Schonlein Purpura: A Review. *Curr Urol* 2014; 8: 66-73.
52. Tewary KK, et al. Acute penile pain and swelling in a 4-year-old child with Henoch-Schönlein purpura. *BMJ Case Rep* 2015: 1-3.
53. Ha T, Lee JS. Scrotal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatrica* 2007; 96: 552-5.
54. Günes M, et al. Is it possible to distinguish testicular torsion from other causes of acute scrotum in patients who underwent scrotal exploration? A multi-center clinical trial. *Cent European J Urol* 2015; 68: 252-6.
55. Modi S et al. Acute Scrotal Swelling in Henoch-Schonlein Purpura: Case Report and Review of the Literature. *Urology Case Reports* 2016; 6:9-11.
56. Soreide K. Acute scrotum and Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatrica* 2007; 96: 1372-3.
57. Lim Y, et al. Henoch-Schonlein purpura: ultrasonography of scrotal and penile involvement. *Ultrasonography* 2015; 34: 144-7.
58. Reamy B, Linday T. Henoch-Schönlein Purpura. *American Family Physician* Vol 2009; 80(7): 697-704.
59. Lin Q, et al. Henoch-Schönlein purpura with hypocomplementemia. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 801-6.
60. Mizerska-Wasiak M, et al. Increased serum IgA in Children with IgA Nephropathy, Severity of Kidney Biopsy Findings and Long-Term Outcomes. *Adv Exp. Med Biol* 2015; 16: 79-86.
61. Rosenblum ND, Winter HS. Steroid effects on the course of abdominal pain in children with Henoch-Schönlein Purpura. *Pediatrics* 1987; 79:1018.
62. Leung SP. Use of intravenous hydrocortisone in Henoch-Schönlein purpura. *J Paediatr Child Health* 2001; 37:309.
63. Dudley J, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schönlein Purpura. *Arch Dis Child* 2013; 98:756.