

• U • C •

FMUC FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIA ANTÓNIA GÓIS SERRANO

***FATORES PREDITORES DE DISFUNÇÃO RENAL  
NA PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN EM IDADE PEDIÁTRICA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR.ª CARMEN DO CARMO CARAPAU FERREIRA

PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR GONÇALVES OLIVEIRA

FEVEREIRO/2019

# **FATORES PREDITORES DE DISFUNÇÃO RENAL NA PÚRPURA DE HENoch-SCHÖNLEIN EM IDADE PEDIÁTRICA**

Maria Antónia Góis Serrano<sup>a</sup>

Carmen do Carmo Carapau Ferreira<sup>b</sup>

Guiomar Gonçalves Oliveira<sup>c</sup>

<sup>a</sup>) Finalista no Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>b</sup>) Assistente Graduada de Nefrologia, Subespecialista em Nefrologia Pediátrica, Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar de Coimbra, Portugal

<sup>c</sup>) Professora Associada com Agregação Convidada da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal



## Índice

Lista de abreviaturas.....	6
Resumo .....	9
Abstract .....	11
Introdução.....	13
Materiais e Métodos.....	19
Resultados e Discussão .....	21
Fisiopatologia da lesão renal na nefrite da PHS .....	21
I. Alterações da O-glicosilação de IgA1 .....	21
II. Formação e atividade biológica dos imunocomplexos de IgA1 .....	22
III. Deposição mesangial e recetores dos imunocomplexos de IgA1 ....	23
IV. Ativação do sistema do complemento .....	24
V. Modelo multi-hit da nefrite da PHS .....	25
VI. Fisiopatologia da lesão túbulo-intersticial .....	26
Nefrite da PHS .....	29
I. Definição, clínica, diagnóstico e prognóstico .....	29
II. Histopatologia e formas de apresentação .....	32
Fatores preditores de lesão renal na PHS.....	35
Fatores preditores do prognóstico da nefrite da PHS .....	41
I. Fatores clínicos e laboratoriais .....	41
II. Fatores histológicos .....	45
Abordagens terapêuticas da nefrite da PHS.....	51
Biomarcadores de lesão renal na PHS.....	57
Biomarcadores do prognóstico da nefrite da PHS .....	61
Conclusão.....	67
Agradecimentos.....	71
Bibilografia.....	73

## Índice de tabelas

<b>Tabela 1.</b> Classificação dos estadios da DRC .....	16
<b>Tabela 2.</b> Critérios de manifestação renal na PHS .....	30
<b>Tabela 3.</b> Quadro-resumo com recomendações para realização de biópsia renal, segundo diversos autores .....	31
<b>Tabela 4.</b> Prognóstico da NPHS: sobrevida renal aos 5,10 e 20 anos .....	32
<b>Tabela 5.</b> Classificação da nefrite da PHS segundo a ISKDC .....	33
<b>Tabela 6.</b> Fatores de risco epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos para lesão renal na PHS .....	39
<b>Tabela 7.</b> Preditores clínicos do prognóstico a longo prazo da NPHS .....	42
<b>Tabela 8.</b> Fatores clínicos e laboratoriais associados ao prognóstico da NPHS .....	45
<b>Tabela 9.</b> Prognóstico renal em relação aos achados histopatológicos e graus da ISKDC .....	46
<b>Tabela 10.</b> Fatores histológicos associados ao prognóstico da NPHS. ....	49
<b>Tabela 11.</b> Recomendações para tratamento da NPHS .....	52
<b>Tabela 12.</b> Abordagens terapêuticas baseadas na prática clínica corrente, de acordo com apresentação clínica e histológica.....	55
<b>Tabela 13.</b> Correlação entre os níveis urinários de MIF e os parâmetros laboratoriais (proteinúria das 24h, microalbuminúria, creatinina e azoto ureico séricos) .....	64

## Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Interação entre IC-IgA1 e CD71.....	24
<b>Figura 2.</b> Modelo multi-hit para fisiopatologia da NPHS .....	26
<b>Figura 3.</b> Fisiopatologia da lesão túbulo-intersticial na NPHS .....	27
<b>Figura 4.</b> Ocorrência de NPHS por faixa etária (até ≤16 anos).....	35
<b>Figura 5.</b> Análise multivariada para fatores de risco de envolvimento renal em 430 doentes com PHS .....	38
<b>Figura 6.</b> Classificação histológica semi-quantitativa para os casos de NPHS.....	48
<b>Figura 7.</b> Relação dos níveis séricos de PTX3 e a severidade de envolvimento renal de acordo com a classificação de Meadow.....	60
<b>Figura 8.</b> Níveis urinários de MCP-1/creatinina em doentes com NPHS, sem NPHS e no grupo controlo.....	62
<b>Figura 9.</b> Níveis urinários de MCP-1/creatinina em doentes com NPHS com ou sem indicação para biópsia renal e no grupo controlo .....	62
<b>Figura 10.</b> Comparação da expressão renal de $\alpha$ -SMA em cada grupo.....	65

## Lista de abreviaturas

ANA	Anticorpo anti-nuclear
ANCA	Anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos
ARA	Antagonista do recetor de angiotensina
ASGP-R	Recetor de asialoglicoproteína
ASO	Antiestreptolisina O
AUC	Área sob a curva
C1 $\beta$ 3GalT1	$\beta$ 1,3-galactosiltransferase
CD71	Recetor de transferrina
CM	Célula mesangial
Cosmc	<i>Core-1-<math>\beta</math>3-Gal-T Specific Molecular Chaperone</i>
CGA	Campo grande de ampliação
DRC	Doença renal crónica
EULAR	Liga Europeia Contra o Reumatismo
EVB	Vírus Epstein-Barr
Fc $\alpha$ RI (CD89)	Recetor Fc para IgA
Gal	Galactose
GalNac	N-acetilgalactosamina
GalNac-T2	UDP-N-acetilgalactosaminil-transferase 2
IC-IgA1	Imunocomplexos de IgA1
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
Ig	Imunoglobulina
IgA1-DG	IgA1 deficientemente glicosilada
IL	Interleucina
ISKDC	<i>International Study of Kidney Disease in Children</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
MASP	Serino protease associada à manose
MBP	Proteína de ligação à manose
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos tipo 1
MIF	Fator de inibição de migração dos macrófagos
mIgA	IgA monomérica

MMF	Micofenolato de mofetil
mRNA	RNA mensageiro
NGAL	Gelatinase neutrofílica associada à lipocalina
NPHS	Nefrite da púrpura de Henoch-Schönlein
PAS	Ácido periódico-schiff
PCR	Proteína C reativa
PHS	Púrpura de Henoch-Schönlein
pIgA	IgA polimérica
PTX3	Pentraxina 3
sCD89	Porção solúvel de CD89
SQC	Escala semi-quantitativa
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
ST3Gal	$\alpha$ 2,3-sialiltransferase
ST6GalNac	$\alpha$ 2,6-sialiltransferase
TFG	Taxa de filtração glomerular
TGase2	Transglutaminase 2
TGF- $\beta$ 1	Fator de transformação do crescimento $\beta$ 1
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral $\alpha$
U Pr/Cr	Razão proteína/creatinina urinária
VAS	Vias aéreas superiores
VH	Região variável
VSR	Vírus sincicial respiratório
$\alpha$ -SMA	Actina $\alpha$ do músculo liso



## Resumo

A púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), vasculite mais comum em idade pediátrica, complica-se entre 20 a 60% dos casos com o aparecimento de nefrite. A nefrite da PHS (NPHS) apresenta-se frequentemente com hematúria e/ou proteinúria não-nefrótica, contudo uma minoria de doentes exhibe síndrome nefrótica ou insuficiência renal. Geralmente as manifestações renais ocorrem quatro semanas após o diagnóstico. Esta glomerulonefrite caracteriza-se pela deposição de imunocomplexos de imunoglobulina (Ig) A1 no mesângio, espaço subendotelial e subepitelial, levando à ativação das células mesangiais e conseqüentemente à lesão renal. A doença renal crónica (DRC) no global surge em menos de 5% dos doentes com NPHS, porém pode aparecer em 20% das crianças seguidas em centros de referência. Na literatura, estão reportados casos de DRC décadas após a resolução completa dos sintomas urinários.

O objetivo desta revisão consiste em identificar fatores de risco para lesão renal, em crianças com PHS, e fatores de prognóstico renal desfavorável, naquelas que desenvolvem NPHS. Além disso, pretende resumir os biomarcadores investigados na última década com potencial interesse para o diagnóstico e progressão da NPHS.

Para tal, foi realizada uma pesquisa com base na PubMed (NCBI), centrada em artigos científicos de investigação e artigos de revisão publicados entre janeiro de 2008 e dezembro de 2018, e ainda em livros de texto relevantes nas áreas de Nefrologia e Pediatria.

Verificou-se que a idade à apresentação, o género feminino, a severidade dos sintomas abdominais e a persistência e/ou recorrência da púrpura aumentam a probabilidade de nefrite em crianças com PHS. Por sua vez, o prognóstico desfavorável associa-se com a severidade dos sintomas renais à apresentação, nomeadamente síndrome nefrítica e/ou nefrótica, duração da proteinúria nefrótica, e com as lesões histológicas, tais como a proliferação mesangial, a expansão da matriz mesangial presença de crescentes, esclerose glomerular e fibrose túbulo-intersticial. Foram ainda descritos biomarcadores plasmáticos, urinários e histológicos que poderão ser integrados na prática clínica, contudo são necessários estudos com maior força estatística para a sua validação.

**Palavras-chave:** criança; imunoglobulina A; doença renal; nefrite; prognóstico; púrpura de Henoch-Schoenlein; vasculite.



## **Abstract**

Henoch-Schönlein purpura (HSP), the most common vasculitis of childhood, is complicated by nephritis in 20 to 60% of patients. Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSPN) occurs mostly in a mild form, with hematuria and/or proteinuria but, in a small percentage of patients, it presents with nephrotic syndrome or renal failure. Children with HSP either have or will develop renal symptoms within four to six weeks of the initial presence. HSPN is caused by the glomerular deposition of immunoglobulin (Ig) A1-containing immune complexes in the mesangium, the subepithelial and the subendothelial space, which induces to mesangial activation and renal damage. Chronic kidney disease (CKD) can occur in less than 5% of unselected children with HSPN, but this percentage can reach to 20% in patients followed at tertiary care centres. It is difficult to determine once CKD can be observed years after apparent complete recovery from renal symptoms.

The aim of this article review is to identify risk factors for children with HSP to develop nephritis as well as factors of poor renal outcome in children diagnosed of HSPN. In addition, the present review intends to summarize the biomarkers investigated in the last decade with potential interest for the diagnosis and progression of NPHS.

A research based on PubMed (NCBI) was conducted, focusing on scientific papers and articles review published between January 2008 and December 2018 as well as on Nephrology's and Pediatric's textbooks.

The older age, female gender, severity and/or duration of abdominal symptoms and persistent/recurrent purpura are the most significant risk factors for developing HSPN. The initial presentations, as nephritic and/or nephrotic syndrome, duration of nephrotic state and histological severity, as mesangial proliferation, mesangial matrix expansion, percentage of glomeruli with crescents, glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis are predictive of a long-term renal impairment. Plasmatic, urinary and histological biomarkers were also described and could be integrated in clinical practice. However, other studies with higher statistical strength are needed for its validation.

**Key-words** (MeSH terms): child; immunoglobulin A; kidney disease; nephritis; prognosis; Purpura, Henoch-Schoenlein; vasculitis.



## Introdução

A púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) corresponde à vasculite primária mais frequente em crianças.<sup>1</sup> Segundo a Conferência de Consenso Internacional de *Chapel Hill* de 2012, a PHS define-se como uma vasculite mediada por imunocomplexos de imunoglobulina (Ig) A, os quais afetam sobretudo os vasos sanguíneos de pequeno calibre, isto é, capilares, vénulas ou arteríolas.<sup>1</sup> Trata-se de uma doença sistémica que se caracteriza sobretudo, pela existência de púrpura palpável. Esta última resulta da resposta inflamatória que leva ao aumento da permeabilidade vascular e por sua vez, permite o extravasamento dos eritrócitos em circulação para a pele e mucosas.<sup>2</sup>

Apresenta uma incidência anual de três a 27 por 100 000 crianças e geralmente o seu curso é favorável e autolimitado, entre duas a quatro semanas.<sup>3</sup> Cerca de 90% dos casos ocorrem abaixo dos dez anos, tendo-se verificado uma incidência anual de 70 por 100 000 crianças entre os quatro e sete anos.<sup>4,5</sup> Esta é duas vezes mais prevalente no sexo masculino e pelo contrário, observa-se com menor frequência nos afro-americanos em comparação aos asiáticos ou caucasianos.<sup>3,4</sup> Exibe um padrão sazonal com pico de incidência no inverno, sendo que 30 a 65% dos casos se associam a infeção das vias aéreas superiores (VAS).<sup>3,4</sup>

Histologicamente corresponde a uma vasculite leucocitoclástica, caracterizada pela acumulação perivascular de neutrófilos e células mononucleares, sendo imunomediada por IgA e pela ativação da via alternativa do complemento.<sup>2,4,6</sup>

Clinicamente, expressa-se a nível cutâneo, articular, gastrointestinal e renal.<sup>1</sup> A manifestação clínica mais comum consiste na púrpura palpável, não trombocitopénica, que se localiza de forma simétrica nas superfícies extensoras dos membros inferiores e região glútea.<sup>4-6</sup> A púrpura envolve com menor frequência os membros superiores e geralmente poupa o tronco. As lesões cutâneas estão presentes em todos os casos de PHS, contudo apenas constituem o primeiro sintoma em metade dos doentes.<sup>2,6</sup>

Os sintomas articulares ocorrem entre 70 a 80% dos casos e caracterizam-se por artrite com carácter migratório e oligoarticular, predominando nas articulações dos membros inferiores.<sup>2,6</sup> Resolvem espontaneamente, sem deixarem dano permanente.

O envolvimento gastrointestinal surge entre 50 a 75% dos casos e varia desde dor abdominal, que pode ser acompanhada de invaginação intestinal, e hemorragias digestivas como hematemeses, melenas ou sangue oculto nas fezes.<sup>2,6</sup>

Por sua vez, o comprometimento renal ocorre entre 20 a 60% dos casos, sendo a hematúria microscópica e a proteinúria significativa não-nefrótica as principais alterações detectadas na urina.<sup>6</sup> Outras manifestações são raramente encontradas no sistema nervoso, pulmonar e genital, tais como cefaleias e convulsões, hemorragia alveolar, orquite e uretrite, respectivamente. A orquite ocorre até 10% dos casos e pode mimetizar a torção testicular.<sup>4</sup>

Relativamente à etiologia, esta ainda não é totalmente conhecida. Considera-se que a PHS é uma doença multifatorial com componente genético, ambiental e imunológico.<sup>3</sup> Têm sido propostos vários fatores desencadeantes capazes de estimular a formação de imunocomplexos de IgA1 (IC-IgA1) circulantes e a sua consequente deposição nos pequenos vasos dos respetivos órgãos-alvo.<sup>4</sup> Dentro desses fatores, identificam-se os agentes bacterianos responsáveis por infeções das VAS, com destaque para o estreptococo  $\beta$ -hemolítico do grupo A, e outros microrganismos como micoplasma, parvovírus B19, vírus herpes *simplex*, vírus da varicela e ainda a influência da vacinação.<sup>4,5,6</sup>

O diagnóstico é clínico e baseado na típica erupção purpúrica, não existindo até à data nenhum exame laboratorial específico para a sua deteção. Em 2010, foram publicados novos critérios estabelecidos pela Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR), os quais definiram a presença de púrpura palpável nos membros inferiores como condição *sine qua non*, em associação a pelo menos um dos achados clínicos: dor abdominal difusa, predomínio de depósitos de IgA na biópsia cutânea ou renal, artrite/artralgia e envolvimento renal demonstrado pela existência de hematúria e/ou proteinúria.<sup>7</sup>

As investigações laboratoriais são úteis para excluir outras hipóteses diagnósticas e avaliar o grau de comprometimento dos vários órgãos, nomeadamente o rim. As análises devem incluir o hemograma com contagem leucocitária e plaquetar, de forma a confirmar a ausência de trombocitopenia, os biomarcadores de inflamação aguda (proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação), que podem estar normais ou ligeiramente elevados.<sup>2,6</sup> A titulação dos valores séricos de antiestreptolisina O (ASO), para confirmação de infeção do trato respiratório superior como fator precipitante da vasculite, pode ser considerada.<sup>2,6</sup> Em caso de dúvida diagnóstica, o doseamento de fatores do complemento (C) C3, C4, imunoglobulinas, anticorpo anti-nuclear (ANA), anticorpo anti-dsDNA e anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) devem ser realizados. A biópsia cutânea não é realizada por rotina, apresentando apenas valor em casos atípicos de doença e a biópsia renal tem indicações específicas, que serão abordadas posteriormente.<sup>2,6</sup>

As crianças com PHS apenas necessitam de terapêutica de suporte (repouso e analgesia) e de vigilância das complicações. Perante a existência de artralgias que

impedem a marcha, justifica-se o uso de anti-inflamatórios não-esteroides, e no caso de dor abdominal intensa, corticosteroides para alívio dos sintomas.<sup>6</sup>

Em relação ao prognóstico, é uma doença benigna com regressão espontânea em quatro semanas na maioria dos casos, contudo está fortemente dependente da complicação renal.<sup>4-6</sup> Estão documentadas recorrências da PHS décadas após o diagnóstico inicial que cursam com manifestações urinárias, mesmo na ausência destas no episódio inaugural.<sup>8,9</sup>

A nefrite da PHS (NPHS) desenvolve-se, na maioria dos casos, dentro das primeiras quatro a seis semanas após o episódio inaugural.<sup>10</sup> De facto, o envolvimento renal ocorre em 85% dos doentes nas primeiras quatro semanas, em 91% dentro de seis semanas e em 97% nos seis meses seguintes, após o diagnóstico de PHS.<sup>6,11</sup>

A fisiopatologia da NPHS, ainda não totalmente conhecida, baseia-se na produção de moléculas de IgA1 deficientemente glicosiladas (IgA1-DG). Estas são posteriormente reconhecidas por auto-anticorpos de IgA ou IgG, originando imunocomplexos em circulação capazes de se depositarem a nível mesangial e de iniciarem uma cascata inflamatória que culmina na lesão glomerular.<sup>4,12</sup> A progressão natural da doença leva a atrofia tubular e fibrose intersticial, e ambas as lesões contribuem para o desfecho desfavorável do quadro com aparecimento de insuficiência renal.<sup>8</sup>

A maioria das crianças apresenta-se com alterações urinárias ligeiras e transitórias, como a hematúria microscópica e proteinúria significativa não-nefrótica e menos frequentemente com síndrome nefrítico e/ou nefrótico. Até 5% das crianças com NPHS evoluem para doença renal crónica (DRC), sendo reportado o risco de 10 a 20% aos dez anos, nos doentes seguidos em centros de referência.<sup>8,13</sup>

Histologicamente caracteriza-se pela deposição mesangial de IgA1, podendo observar-se à microscopia ótica diversas lesões desde hiperplasia mesangial e endocapilar, formação de crescentes, glomeruloesclerose segmentar e focal, necrose fibrinóide, inflamação e fibrose túbulo-intersticiais.<sup>14</sup>

O diagnóstico baseia-se nos sintomas e sinais à apresentação, apenas se recorrendo à biópsia renal para avaliar a severidade e o prognóstico da nefrite.<sup>15</sup> Segundo a classificação da *International Study of Kidney Disease in Children* (ISKDC), a proliferação mesangial (focal ou difusa) e a percentagem de glomérulos afetados pelos crescentes são os dois fatores determinantes da severidade da NPHS.<sup>15</sup>

Apesar da maioria das crianças apresentarem uma evolução favorável, com resolução completa dos sintomas, o prognóstico da NPHS é imprevisível. O maior obstáculo na identificação de fatores de prognóstico reside na progressão heterogénea

da doença, havendo relatos de aparecimento de DRC décadas após o diagnóstico inicial, mesmo com aparente resolução do quadro clínico.<sup>8</sup>

A DRC na infância define-se pela presença de lesão renal, estrutural ou funcional, ou declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) abaixo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de superfície corporal em crianças com mais de dois anos de idade (tabela 1).<sup>16,17</sup> A cronicidade determina-se pela duração da lesão ou perda de função superior a três meses.<sup>16,17</sup>

Apesar de pouco frequente em idade pediátrica, a DRC pode complicar-se com atraso do crescimento estato-ponderal e perturbação do desenvolvimento neurológico, anomalias hormonais, desequilíbrios hidroeletrólíticos, anemia, osteodistrofia renal, hipertensão arterial e hipertrofia ventricular esquerda.<sup>16,18</sup> Trata-se portanto de uma patologia devastadora com elevada morbidade e mortalidade a longo prazo, levando à diminuição da esperança e qualidade de vida das crianças que a desenvolvem. Por este motivo, torna-se crucial prevenir o seu aparecimento e como tal deve realizar-se precocemente o diagnóstico e o tratamento adequado das suas causas, como é exemplo a NPHS.

Atualmente recomenda-se o seguimento das crianças diagnosticadas com PHS durante um período mínimo de seis meses, com o objetivo de detetar antecipadamente a lesão renal.<sup>2,6</sup> Em cada consulta realiza-se a tira-teste urinária para pesquisa de hematúria e proteinúria bem como a medição da pressão arterial.<sup>2,6</sup>

<b>Estadio</b>	<b>TFG (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>Descrição</b>
<b>1</b>	> 90	Lesão renal mínima com TFG normal
<b>2</b>	60-89	Lesão renal com ligeira redução da TFG
<b>3</b>	30-59	Redução moderada da TFG
<b>4</b>	15-29	Redução severa da TFG
<b>5</b>	<15 (ou diálise)	Falência renal

**Tabela 1.** Classificação dos estadios da DRC. Adaptado de Marcdante et al., 2015, “Nelson Essentials of pediatrics”.

As crianças que desenvolvem NPHS devem ser tratadas de acordo com a severidade dos sinais e sintomas bem como das lesões histológicas. Todavia, não existe consenso quanto à abordagem terapêutica mais adequada às diversas formas de apresentação da nefrite, baseando-se a maioria das escolhas em estudos retrospectivos e prospetivos de pequena dimensão<sup>14</sup>.

Perante a incerteza no desenvolvimento de nefrite, em crianças com PHS, e na sua evolução quando estabelecida, torna-se fundamental determinar os fatores que permitem prever o envolvimento e a disfunção renal a longo prazo. Desta forma, é possível reconhecer as crianças que irão necessitar de vigilância personalizada e prolongada pela Nefrologia Pediátrica, devido ao elevado risco de desenvolverem complicações renais.

Assim, esta revisão apresenta como objetivo principal identificar os fatores de risco epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e histológicos que se associam a lesão renal nas crianças diagnosticadas com PHS e ao desenvolvimento de DRC naquelas com NPHS estabelecida. Além disso, pretende sumariar a informação publicada na última década relativa à investigação de biomarcadores, cujo propósito consiste em detetar precocemente o desenvolvimento e evolução da nefrite em doentes pediátricos. Será ainda realizada uma abordagem à fisiopatologia, formas de apresentação e opções terapêuticas da NPHS.



## **Materiais e Métodos**

Para a elaboração do presente artigo de revisão da literatura, realizou-se a pesquisa de artigos na base eletrônica PubMed (NCBI), utilizando os seguintes termos em combinação: “*purpura*”, “*Henoch Schonlein*”, “*nephritis*”, “*renal*”, “*disease*”, e “*child*”. Ao total de 556 artigos obtidos, foram aplicados os seguintes filtros de pesquisa: data de publicação entre janeiro de 2008 e dezembro de 2018, disponibilização do *abstract*, estudos relativos a humanos e escritos em língua inglesa, espanhola e portuguesa.

Desta forma, o número de artigos restringiu-se para 280, pelo que foram excluídos 276 trabalhos. Da leitura do título e *abstract* dos 280 artigos, selecionaram-se 50 com adequação ao conteúdo e objetivo do presente trabalho, tendo-se excluído os estudos realizados exclusivamente em adultos.

Foram ainda incluídas duas *guidelines* internacionais elaboradas pelo *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) com interesse para o tema em questão. Posteriormente, pela sua relevância, foram incluídos 23 artigos, obtidos a partir da bibliografia das publicações originalmente escolhidas.

Adicionalmente foram consultados dois livros na área de Nefrologia, são estes o *National Kidney Foundation's Primer on Kidney Disease* e o *Harrison's Principles of Internal Medicine 19th* bem como um livro correspondente à área de Pediatria, o *Nelson Essentials of Pediatrics 7th*. No final da pesquisa, fez-se um total de 78 referências a citar.



## Resultados e Discussão

### Fisiopatologia da lesão renal na nefrite da PHS

#### I. Alterações da O-glicosilação de IgA1

A IgA é uma das cinco subclasses de imunoglobulina, representando 10 a 15% da concentração total de imunoglobulinas.<sup>19</sup> Cada monómero de IgA apresenta uma estrutura básica composta por duas cadeias pesadas e duas cadeias leves, com a porção Fab que se liga aos antígenos, e a porção Fc que interage com receptores específicos.<sup>20</sup> Funcionalmente, considera-se uma região variável (VH) e três regiões constantes em cada cadeia pesada (CH1, CH2 e CH3).<sup>21</sup> As moléculas de IgA podem ligar-se entre si através de uma proteína de junção, designada de cadeia J, e adquirir uma estrutura polimérica.<sup>21</sup>

Esta Ig encontra-se difundida pelo plasma e tecido mucoso, contribuindo para a imunidade local através da ação sobre antígenos bacterianos e virais que invadem as mucosas.<sup>19,20</sup> Divide-se em duas subclasses: IgA1 e IgA2, apresentando-se ambas sob a forma monomérica (mIgA) ou polimérica (pIgA).<sup>19,21</sup> Em circulação, a IgA encontra-se sobretudo, na forma monomérica (90%) e é representada maioritariamente pela subclasse IgA1 (85%).<sup>19</sup> Nas mucosas, predomina a pIgA, sendo a proporção de IgA1 e IgA2 variável.<sup>19,21</sup>

A glicosilação é uma modificação pós-traducional que consiste na adição de cadeias de glicanos, para assegurar a resposta efetora de todas as imunoglobulinas.<sup>20,22</sup> A molécula de IgA1 apresenta uma região de charneira, localizada entre os domínios CH1 e CH2 da cadeia pesada, rica em prolina, serina e treonina aos quais se ligam cadeias de oligossacarídeos.<sup>19</sup> Existem nove locais potenciais de O-glicosilação, porém habitualmente não mais do que seis são glicosilados.<sup>19,21</sup>

A glicosilação de IgA1 é resultado de ações sequenciais de glicosiltransferases altamente específicas. Este processo inicia-se com a O-ligação de estruturas compostas por N-acetilgalactosamina (GalNAc) aos aminoácidos de serina e treonina, uma reação catabolizada pela enzima UDP-N-acetilgalactosaminil-transferase 2 (GalNAc-T2).<sup>19,23</sup>

As cadeias são alongadas pela adição de galactose (Gal) na posição  $\beta$ 1,3 e posteriormente podem ser sialiladas pela introdução de ácido siálico nos resíduos de galactose ou GalNAc na configuração  $\alpha$ 2,3 ou  $\alpha$ 2,6, respetivamente.<sup>19,23</sup> A adição de galactose depende da enzima  $\beta$ 1,3-galactosiltransferase (C1 $\beta$ 3GalT1), que por sua vez

é coordenada pelo chaperone específico Cosmc: a enzima é degradada na ausência do Cosmc.<sup>19,21,23</sup> O ácido siálico liga-se à galactose através da enzima  $\alpha$ 2,3-sialiltransferase (ST3Gal) ou à GalNac pela enzima  $\alpha$ 2,6-sialiltransferase (ST6GalNac).<sup>23</sup>

Considera-se que a IgA1 normal contém poucas cadeias de O-glicanos com déficit de galactose.<sup>19</sup> A O-glicosilação aberrante consiste na produção de IgA1-DG, com a consequente exposição dos terminais GalNac que poderão constituir auto-antígenos.<sup>12</sup> O mecanismo que leva à produção errada de IgA1 pode ser explicado por um desequilíbrio entre a atividade enzimática: diminuição da ação da enzima C1 $\beta$ 3GalT1/Cosmc *versus* aumento da sialilação por ST6GalNac.<sup>12,19</sup> Esta última promove a sialilação excessiva e prematura da molécula GalNac, impedindo a adição de galactose à cadeia de glicanos e interrompendo a galactosilação dos resíduos de GalNac.<sup>19</sup> Em ambos os casos verifica-se a existência de cadeias de glicanos pobremente glicosiladas.

A existência de O-glicosilação deficiente na região de charneira de IgA1 tem sido implicada na fisiopatologia da nefropatia por IgA e NPHS.<sup>12,19</sup> Tal foi documentado pela utilização da lectina específica para GalNac, verificando-se que os níveis séricos de IgA1-DG foram superiores nas crianças com NPHS em relação às aquelas com PHS, sem envolvimento renal.<sup>12</sup>

## **II. Formação e atividade biológica dos imunocomplexos de IgA1**

A ausência de galactose nas cadeias de glicanos leva à exposição dos terminais de GalNac na molécula de IgA1, que constituem neoepitopos reconhecidos pelos anticorpos anti-glicanos, resultando na formação de IC-IgA1.<sup>21</sup> Estes anticorpos foram descritos no plasma de doentes com NPHS, sendo predominantemente da subclasse IgG e em menor grau de IgA e IgM.<sup>19</sup>

Apesar da origem dos anticorpos anti-glicanos permanecer desconhecida, considera-se que a infeção por determinados microrganismos como vírus (EVB e VSR) e bactérias (estreptococo  $\beta$ -hemolítico do grupo A), os quais expressam na sua superfície moléculas de GalNac, podem induzir a produção de anticorpos específicos de IgG e IgA.<sup>23</sup> Em doentes com NPHS, os anticorpos previamente produzidos contra os agentes infecciosos reagem, por mimetismo molecular, com IgA1-DG em circulação, resultando na rápida formação de IC-IgA1.<sup>20</sup> Esta hipótese é sustentada pela observação do aparecimento de hematúria durante ou após infeção das VAS.

O tamanho e composição dos imunocomplexos determinam as suas atividades biológicas. Consoante o tamanho, os IC-IgA1 dividem-se em dois grupos: imunocomplexos de elevada massa molecular (> 800 kDa) e de pequena massa molecular ( $\leq$ 800 kDa).<sup>19,23</sup> Os imunocomplexos de elevada massa molecular promovem a ativação das células mesangiais (CM) e a produção exagerada de citocinas e componentes da matriz extracelular.<sup>19,23</sup> Pelo contrário, os imunocomplexos de pequena massa molecular apresentam um efeito inibitório relativamente à proliferação celular.<sup>19,23</sup> Tem sido reportado que todos os doentes com PHS apresentam imunocomplexos circulantes de baixa massa molecular, enquanto aqueles que desenvolvem nefrite têm, adicionalmente, imunocomplexos de elevada massa molecular.<sup>15</sup>

Quanto à composição dos imunocomplexos, aqueles com elevado conteúdo de IgA1-DG têm uma capacidade aumentada de induzir proliferação das CM e produção de proteínas da matriz extracelular, em contraste com as moléculas de IgA1-DG não complexadas, as quais não afetam a proliferação celular.<sup>23</sup> Assim, a sua integração em imunocomplexos, com IgG ou IgA, é capaz de induzir lesão glomerular e a quantidade de IC-IgA1 circulantes poderá correlacionar-se com a severidade e progressão da doença renal.<sup>20</sup>

Além disso, a existência de IC-IgA1 em circulação leva a que não sejam reconhecidos pelo recetor de asialoglicoproteína (ASGP-R), expresso nos hepatócitos, onde decorre habitualmente a *clearance* de IgA1.<sup>23</sup> O aumento do seu tempo de semi-vida, a existência de endotélio glomerular fenestrado e a localização das CM entre os capilares são condições que proporcionam a deposição dos IC-IgA1 a nível do glomérulo.<sup>19</sup>

### **III. Deposição mesangial e recetores dos imunocomplexos de IgA1**

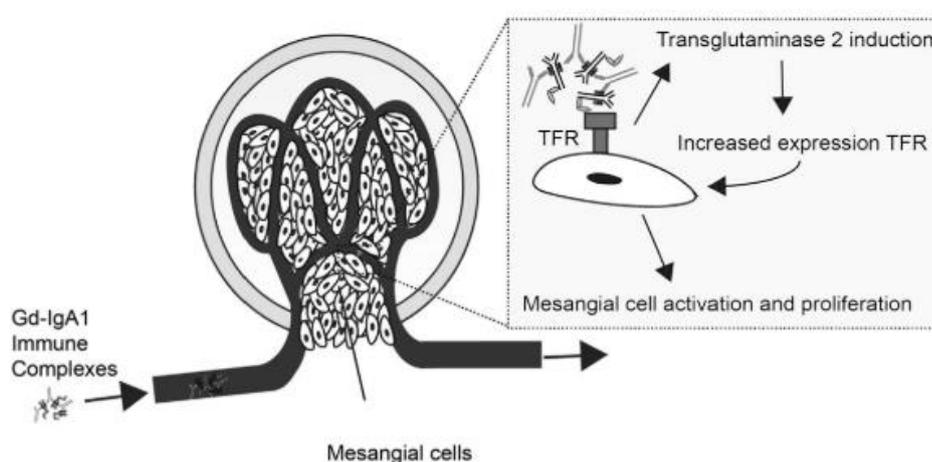
Os IC-IgA1 de elevada massa molecular presentes no plasma depositam-se no mesângio e estimulam a proliferação de CM, a produção de citocinas inflamatórias e quimiocinas, entre as quais interleucina (IL) 1, IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1 e TGF- $\beta$  assim como componentes da matriz extracelular.<sup>14,23</sup> Na NPHS verificou-se que diversas moléculas têm permitido a ligação dos IC-IgA1 às CM, tal como o recetor de transferrina (CD71).<sup>20</sup>

O CD71 é uma glicoproteína transmembranar expressa nas CM, que apresenta maior afinidade pela IgA polimérica e deficientemente glicosilada assim como pelos IC-IgA1.<sup>20</sup>

Outro recetor para IgA1-DG corresponde ao recetor Fc para IgA (Fc $\alpha$ RI), também designado de CD89, presente na superfície dos neutrófilos e monócitos em circulação.<sup>20</sup>

A ligação de IgA1-DG ao CD89 origina a ativação das células inflamatórias e a promove a clivagem da porção extracelular solúvel deste recetor (sCD89).<sup>24</sup> Origina-se a formação de complexos IgA1-sCD89, capazes de induzir lesão renal.<sup>24</sup> Estes complexos ligam-se às CM e, através da interação de sCD89 com o CD71, promovem a expressão de transglutaminase 2 (TGase2) nas superfícies celulares.<sup>25</sup> A TGase2 é responsável pela sobre-expressão de CD71 nas CM, o que leva à deposição contínua de IC-IgA1 e à amplificação da inflamação glomerular.<sup>25</sup>

Assim, sCD89 participa na formação de IC-IgA1, induz a expressão TGase2 na superfície das CM e o consequente aumento da expressão de CD71 (figura 1).<sup>24,25</sup>



**Figura 1.** Interação entre IC-IgA1 e CD71: os IC-IgA1 alcançam a circulação renal e depositam-se nas CM, via recetores de transferrina (TRF). Esta interação promove a expressão de TGase 2, que leva ao aumento da expressão de TFR. A ligação dos IC-IgA1 resulta na ativação mesangial e na produção de citocinas, quimiocinas e componentes da matriz extracelular. Adaptado de Heineke, 2017, “New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein Purpura)”.

#### IV. Ativação do sistema do complemento

O sistema do complemento participa na imunidade inata e pode ser ativado por três vias distintas. A ativação da via alternativa é considerada um fator crucial na fisiopatologia da NPHS, uma vez que contribui para a lesão glomerular.

Os depósitos mesangiais observados por imunofluorescência, além de moléculas de IgA1, demonstraram a presença de componentes do complemento como properdina, C3 e C5 a C9: O fator do complemento C3 foi detetado em mais de 90% dos imunodepósitos no tecido renal enquanto a properdina em 75% dos casos.<sup>10,23</sup> Tanto C3

e C5 a C9 permitem a formação do complexo de ataque à membrana (MAC) que provoca lesão celular e estimula a produção de oxidantes, fibronectinas e outros mediadores inflamatórios pelas CM.<sup>20,23</sup>

Os podócitos são igualmente afetados pelo MAC. Além disso, os componentes quimiotáticos do complemento, como C5b, induzem o recrutamento de neutrófilos que libertam proteases e causam degradação da membrana basal glomerular.<sup>23</sup>

Raramente C1q é encontrado, sugerindo a ausência da ativação da via clássica do complemento na NPHS.<sup>20</sup> Recentemente, foi descrita a ativação da via da lectina, uma vez que a IgA interage com a proteína de ligação à manose (MBL).<sup>20</sup> Constatou-se a presença de outros elementos desta via como as serino-proteases associadas à manose (MASP-1, MASP-2 e MASP-3), L-ficolina e o fator C4d.<sup>12,26</sup>

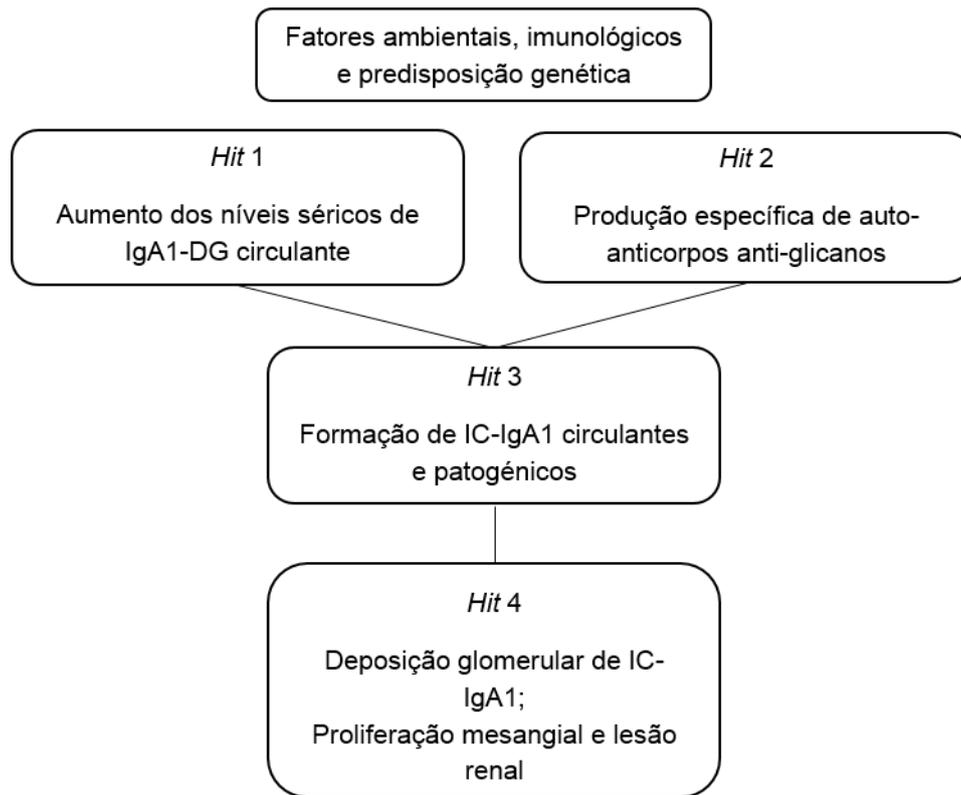
Apesar de tanto a via alternativa como da lectina estarem implicadas na NPHS, atribui-se um papel patogénico superior à ativação da via da lectina e acumulação glomerular de MBL, por se associarem a lesões histológicas severas.<sup>27</sup>

## **V. Modelo multi-hit da nefrite da PHS**

A figura 2 ilustra o modelo multi-*hit* que explica o papel nefritogénico de IgA1-DG. Primeiramente ocorre a produção, por uma subpopulação de plasmócitos, de IgA1-DG (*hit 1*).<sup>12</sup> Em circulação, estas moléculas são reconhecidas por anticorpos anti-glicanos da subclasse IgG ou IgA (*hit 2*), resultando na formação de IC-IgA1 de elevada massa molecular (*hit 3*).<sup>12</sup>

Os imunocomplexos resultantes são menos eficazmente removidos da circulação pelos recetores ASGP-R dos hepatócitos e por este motivo, são capazes de alcançar o glomérulo, atravessar o endotélio fenestrado e se depositarem a nível do mesângio (*hit 4*).<sup>12</sup> A ativação das CM resulta na produção exagerada de fatores pró-inflamatórios e proteínas da matriz extracelular.<sup>12</sup>

Têm sido descritas potenciais abordagens terapêuticas baseadas na fisiopatologia da NPHS como a diminuição dos níveis de IgA1-DG circulantes (auto-antigénio), a diminuição dos níveis de anticorpos anti-glicanos, a inibição da formação de IC-IgA1 e da ativação das CM.<sup>28</sup>



**Figura 2.** Modelo multi-hit para fisiopatologia da NPHS: papel central da IgA1-DG e dos imunocomplexos nefritogênicos. Adaptado de Novak, 2015, "New Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy".

## VI. Fisiopatologia da lesão túbulo-intersticial

A deposição de IC-IgA1 no mesângio leva à proliferação celular, à síntese de matriz extracelular e à produção de citocinas pelas CM ativadas.<sup>23</sup> Consequentemente, a liberação de mediadores inflamatórios é responsável pelo desenvolvimento de alterações estruturais na barreira de filtração glomerular, normalmente composta por três camadas: o endotélio fenestrado, a membrana basal glomerular e as células epiteliais viscerais, também conhecidas por podócitos.<sup>23</sup>

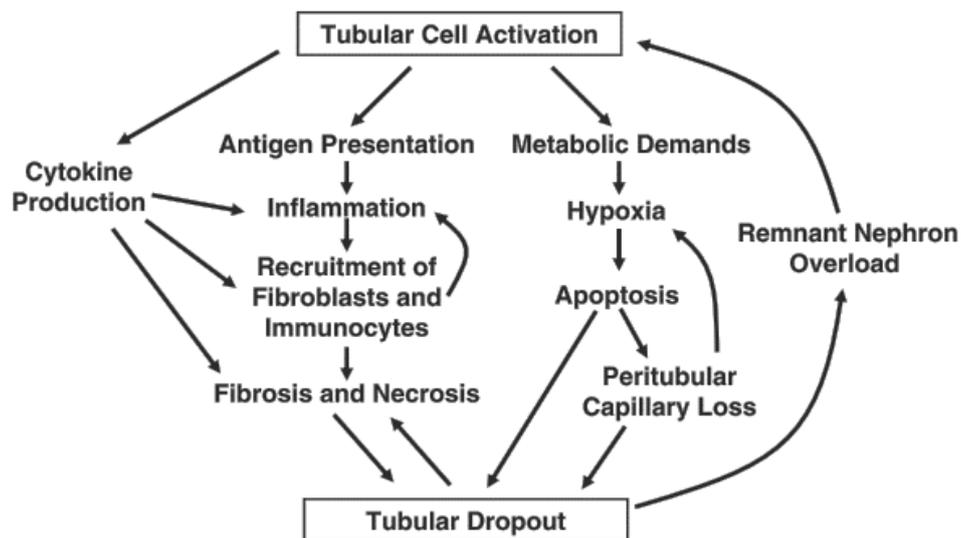
Os podócitos são células estruturalmente complexas que apresentam projeções citoplasmáticas designadas de pedicelos, os quais formam fendas de filtração entre si. Estas permitem a passagem de fluído para o espaço de Bowman, e pela sua carga negativa, impedem a filtração de proteínas.

Na NPHS, a produção e liberação de mediadores solúveis produzidos pelas CM ativadas, nomeadamente TNF- $\alpha$  e TGF- $\beta$ , levam ao desprendimento dos podócitos e à destruição da normal arquitetura da barreira de filtração glomerular.<sup>29</sup> A podocitopenia

constituiu, assim, um fator crucial para a existência de proteinúria massiva, glomeruloesclerose e lesão túbulo-intersticial.<sup>29,30</sup>

O processo através do qual a deposição mesangial de IC-IgA1 origina lesão túbulo-intersticial designa-se de comunicação glomérulo-intersticial.<sup>29,30</sup> De facto, a perda da barreira de filtração glomerular proporciona o contacto das células tubulares com proteínas e fatores humorais existentes no filtrado anormal, resultando na sua ativação. Estas células tornam-se capazes de produzir citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento, os quais irão originar atrofia tubular e inflamação intersticial.<sup>30</sup>

A lesão túbulo-intersticial é um componente de diversas glomerulonefrites agudas e crónicas e atualmente, tem sido descrita a sua associação com o declínio da função renal.<sup>31</sup> A existência de atrofia tubular resulta na redução do número de nefrónios funcionantes.<sup>31</sup> Num primeiro momento, o rim adapta-se com o objetivo de manter a TFG dentro de valores normais, sofrendo alterações morfológicas, como hipertrofia e dos nefrónios remanescentes, e alterações hemodinâmicas, hiperfiltração e hipertensão intra-glomerulares.<sup>31</sup> Com o decorrer do tempo, estes mecanismos, inicialmente compensatórios, tornam-se mal adaptativos e culminam na formação de esclerose glomerular, perda progressiva de função renal e aumento da permeabilidade às proteínas, que como um ciclo, perpetuam a lesão túbulo-intersticial (figura 3).<sup>31</sup>



**Figura 3.** Fisiopatologia da lesão túbulo-intersticial na NPHS: as células tubulares ativadas participam em eventos que levam à perda progressiva de glomérulos. De notar que a hipertrofia glomerular compensatória prolonga a lesão túbulo-intersticial. Adaptado de Hodgkins, 2012, “Tubulointerstitial injury and the progression of chronic kidney disease”.



## Nefrite da PHS

### I. Definição, clínica, diagnóstico e prognóstico

A NPHS constitui 10 a 15% das glomerulonefrites pediátricas<sup>32</sup>. Além disso, representa a complicação com maior impacto na morbidade da PHS a longo prazo.

O envolvimento renal surge em média quatro semanas após o evento inicial de PHS e, tal como esta, apresenta um curso autolimitado na maioria dos doentes. Não obstante, até 5% das crianças podem evoluir para DRC durante a infância ou na vida adulta.<sup>8,13</sup> Um caso particular corresponde às jovens adultas com antecedentes pessoais de NPHS na infância, que durante a gravidez apresentam risco aumentado de hipertensão arterial, proteinúria e pré-eclâmpsia, obrigando a um seguimento cuidadoso.<sup>6</sup>

Clinicamente, trata-se de uma glomerulonefrite de início agudo que se apresenta com vários graus de severidade, como hematuria microscópica isolada, proteinúria significativa não-nefrótica acompanhada ou não de hematuria, síndrome nefrítico, síndrome nefrótico e síndrome misto (tabela 2).<sup>8</sup> A maioria dos doentes cursa com sinais ligeiros e transitórios e cerca de 20% desenvolvem síndrome nefrítico e/ou nefrótico.<sup>11,33</sup> A hipertensão arterial pode surgir à apresentação da doença renal ou durante o período de seguimento.<sup>34</sup>

Atualmente não existem biomarcadores específicos para a NPHS e as análises laboratoriais apenas se realizam com o objetivo de avaliar a função renal e excluir outras patologias.<sup>34</sup> O diagnóstico baseia-se na clínica e em determinados casos recorre-se à biópsia renal para observação histológica. A análise da urina permite identificar hematuria de origem glomerular, pela presença de eritrócitos dismórficos e cilindros hemáticos, bem como avaliar quantitativamente a proteinúria.

A hematuria microscópica define-se pela presença de mais de cinco eritrócitos por campo grande de ampliação (CGA) à microscopia ótica, em amostra de urina fresca centrifugada.<sup>18</sup> Se a maioria (> 75%) dos eritrócitos apresentar uma morfologia dismórfica, considera-se a sua origem como glomerular.<sup>18</sup>

A proteinúria pode expressar-se em mg/m<sup>2</sup>/hora, se for determinada a partir de uma colheita de urina durante 12 ou 24 horas, ou sob a forma de um valor adimensional em mg/mg, correspondente à razão proteína/creatinina obtida numa amostra de urina isolada (U Pr/Cr).<sup>18</sup>

Usualmente, considera-se como fisiológica, a eliminação urinária de pequenas quantidades de proteínas em crianças saudáveis (<4 mg/m<sup>2</sup>/hora ou U Pr/Cr <0,2 mg/mg).

A proteinúria nefrótica em idade pediátrica é definida por valores acima de 40 mg/m<sup>2</sup>/hora ou U Pr/Cr superior a 2 mg/mg.<sup>18</sup>

A realização de análises laboratoriais, com o objetivo de avaliar a função renal, incluem a determinação dos valores séricos de creatinina, azoto ureico e ionograma bem como da albumina e proteínas totais.<sup>6,34</sup> Os níveis séricos de IgA encontram-se elevados em metade dos casos, sugerindo o diagnóstico, e os valores de C3 e C4 encontram-se normais.<sup>2</sup>

<b>Sintomas renais</b>	<b>Critérios</b>
<b>Hematúria microscópica</b>	> 5 eritrócitos/CGA no sedimento urinário. <sup>18</sup>
<b>Proteinúria significativa não-nefrótica</b>	4 mg/m <sup>2</sup> /hora < proteinúria <40 mg/m <sup>2</sup> /hora ou 0,2 mg/mg < U Pr/Cr <2 mg/mg. <sup>18</sup>
<b>Proteinúria nefrótica</b>	Proteinúria > 40 mg/m <sup>2</sup> /hora ou U Pr/Cr > 2 mg/mg. <sup>18</sup>
<b>Síndrome nefrítico</b>	Hematúria associada a pelo menos um: aumento da creatinina sérica, hipertensão e oligúria (<0,5 ml/kg/h). <sup>18</sup>
<b>Síndrome nefrótico</b>	Proteinúria > 40 mg/m <sup>2</sup> /hora, hipoalbuminemia (albumina sérica <3 g/dl), hipercolesterolemia (> 250 mg/dl) e edema. <sup>18</sup>
<b>Síndrome misto</b>	> 200 eritrócitos/CGA e proteinúria > 40 mg/m <sup>2</sup> /hora e pelo menos dois dos seguintes: oligúria, hipertensão e disfunção renal. <sup>35</sup>

**Tabela 2.** Critérios de manifestação renal na PHS. Adaptado de Marcdante et al., 2015, “Nelson Essentials of pediatrics” e Jauhola et al., 2010, “Renal manifestations of Henoch-Schönlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children”.

A biópsia renal constitui um exame fundamental para o diagnóstico da maioria das glomerulonefrites. Na NPHS é realizada apenas para confirmar o diagnóstico em apresentações atípicas bem como para fornecer informações relativas ao prognóstico e estratégias terapêuticas da doença renal.<sup>2,36</sup>

Habitualmente, reconhece-se que as crianças com doença renal severa devem ser submetidas a biópsia.<sup>2,11,34</sup> Todavia, a definição de NPHS severa não é consensual e por isso as indicações para a realização deste procedimento variam entre autores. A maioria concorda que os doentes cuja apresentação inicial consiste em síndrome nefrítico, síndrome nefrótico ou misto, proteinúria acima de 1 g/dia/1,73 m<sup>2</sup> com duração superior a um mês e proteinúria acima de 0,5 g/dia/1,73 m<sup>2</sup> por mais de três meses após o diagnóstico

de NPHS, têm indicação para biópsia renal (tabela 3).<sup>2,6,11,34,37,38</sup> Pretende-se que sejam detetadas atempadamente lesões histológicas que necessitem de terapêutica a fim de impedir a progressão para fibrose e insuficiência renal. Segundo Liu *et al.*<sup>39</sup>, Dudley *et al.*<sup>40</sup> e Rianthavorn *et al.*<sup>41</sup>, o declínio da TFG, sobretudo abaixo dos 35 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, e compromisso da função renal constituíram indicações para a biópsia.

Além de corresponder a um meio complementar de diagnóstico, a biópsia renal pode efetuar-se durante o período de seguimento. Torna-se mandatória em crianças que mostram ausência de resposta à terapêutica instituída.<sup>8</sup> A biópsia deve ponderar-se antes do início da terapêutica imunossupressora em doentes com envolvimento renal severo.<sup>34</sup> Pelo contrário, doentes com envolvimento renal moderado (hematúria microscópica ou proteinúria significativa não-nefrótica) não necessitam de biópsia ou tratamento imunossupressor, apenas de seguimento individualizado.<sup>34</sup>

<b>Recomendações para biópsia renal em crianças com NPHS</b>
Síndrome nefrítico
Síndrome nefrótico
Síndrome misto
Proteinúria > 1 g/dia/1,73 m <sup>2</sup> com duração superior a 1 mês
Proteinúria > 0,5 g/dia/1,73 m <sup>2</sup> com duração superior a 3 meses
TFG <35 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> à apresentação.
Ausência da resposta à terapêutica

**Tabela 3.** Quadro-resumo com recomendações para realização de biópsia renal, segundo diversos autores.

A NPHS caracteriza-se pela imprevisibilidade do prognóstico, uma vez que qualquer apresentação clínica pode alcançar a remissão completa ou pelo contrário, evoluir para DRC.<sup>8,11,14</sup> Tal se deve à diversidade de mecanismos fisiopatológicos subjacentes e ao tratamento instituído, que se for atrasado origina lesões glomerulares irreversíveis. A sua principal causa de morbilidade e mortalidade a longo prazo prende-se com o desenvolvimento de DRC (tabela 4).<sup>33</sup> Por este motivo, torna-se crucial atuar antes do desenvolvimento da resposta renal mal adaptativa, a qual se caracteriza pela presença de fibrose e perda de nefrónios remanescentes, uma vez que esta promove o declínio progressivo da função renal mesmo após a resolução do processo desencadeante.

Tempo (anos)	5 anos	10 anos	20 anos
Sobrevida renal (%)	82 – 95%	78 – 90%	68 – 80%

**Tabela 4** - Prognóstico da NPHS: sobrevida renal aos 5,10 e 20 anos. Adaptado de Hicks, 2012, “Renal diseases associated with hematuria in children and adolescents: a brief tutorial”.

## II. Histopatologia e formas de apresentação

As lesões histológicas dos doentes diagnosticados com NPHS dependem fortemente do intervalo de tempo decorrido entre a realização da biópsia renal e o aparecimento e deteção das alterações urinárias.<sup>8</sup> O achado histológico típico corresponde à deposição de IgA sobretudo no mesângio, podendo ser observada igualmente no espaço subendotelial e subepitelial.<sup>11</sup>

A classificação desenvolvida pela ISKDC tem sido amplamente utilizada na NPHS. Baseia-se na percentagem de glomérulos afetados pelos crescentes e na extensão da proliferação mesangial (focal *versus* difusa), que por sua vez permite diferenciar os seis graus. O grau I corresponde a alterações histológicas mínimas; o grau II, a proliferação mesangial pura; os graus III a V consistem na proliferação mesangial focal ou difusa, com a presença de menos de 50%, 50 a 75% ou mais de 75% de glomérulos afetados pelos crescentes, respetivamente.<sup>8,15</sup> O grau VI é usado para lesões com aspeto membranoproliferativo, sendo reportado entre 1 a 8% das biópsias renais (tabela 5).<sup>42</sup> Atualmente, a proporção de crescentes detetados na biópsia é utilizada para estimar a severidade da doença renal e prever o seu prognóstico.<sup>11</sup>

À microscopia ótica observam-se uma variedade de lesões histológicas desde proliferação mesangial até à existência de glomerulonefrite crescêntica. Tipicamente pode observar-se o influxo de leucócitos, proliferação de células residentes (mesangiais e endoteliais) e formação de crescentes.<sup>8,11</sup> As fases agudas da doença caracterizam-se por hiper celularidade endocapilar e mesangial, podendo acompanhar-se de necrose fibrinóide e crescentes celulares.<sup>14,33</sup> Nas fases avançadas estão presentes lesões de esclerose segmentar e focal bem como fibrose glomerular, secundária à cicatrização das lesões proliferativas e crescentes fibróticos.<sup>8</sup>

Independentemente das características morfológicas, o aspeto predominante na imunofluorescência corresponde à deposição de IgA na região mesangial, acompanhada de C3 entre 65 a 75% dos casos.<sup>34</sup> Além disso, os componentes da via da lectina, tais como a MBP, MASP-1, ficolina 2 e C4d, estão presentes em 50% dos doentes.<sup>8</sup> Pelo

contrário, os componentes da via clássica do complemento como C1q estão ausentes, permitindo a distinção entre a NPHS e outras glomerulonefrites imunomediadas.<sup>34</sup>

À microscopia eletrônica, verifica-se a presença de depósitos elétron-densos, frequentemente pequenos e dispersos pelo mesângio.<sup>33</sup> Nos casos de doença glomerular severa, estes depósitos são alargados e numerosos, envolvendo o espaço subendotelial e subepitelial.<sup>8</sup>

<b>Classificação ISKDC</b>	<b>Achados histopatológicos</b>
<b>Grau I</b>	Alterações histológicas mínimas
<b>Grau II</b>	Proliferação mesangial pura (ausência de crescentes)
<b>Grau III</b>	Proliferação mesangial focal (a) ou difusa (b) ou esclerose com <50% de crescentes
<b>Grau IV</b>	Proliferação mesangial focal (a) ou difusa (b) ou esclerose com 50 a 75% de crescentes
<b>Grau V</b>	Proliferação mesangial focal (a) ou difusa (b) ou esclerose com > 75% de crescentes.
<b>Grau VI</b>	Lesões membranoproliferativas.

**Tabela 5.** Classificação da nefrite da PHS segundo a ISKDC. Adaptado de Chen et al., 2014, "Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management."

Embora o padrão de imunofluorescência da NPHS seja uniforme, a nível microscópico existe uma diversidade de lesões morfológicas que determinam as manifestações urinárias e o risco de progressão para doença renal crónica.

A glomerulonefrite mesangioproliferativa baseia-se na hiper celularidade mesangial (por vezes acompanhada de proliferação de células endoteliais e epiteliais) e constitui o achado histológico mais comum das biópsias renais pediátricas.<sup>43</sup> Tipicamente cursa com sedimento urinário ativo do tipo nefrítico caracterizado pela presença de hematúria e grau variável de proteinúria.<sup>43,44</sup>

A glomerulonefrite rapidamente progressiva ou crescêntica caracteriza-se pela presença de crescentes em mais de 50% dos glomérulos, que resultam da proliferação de células epiteliais parietais e da infiltração do espaço de Bowman por monócitos e macrófagos.<sup>43</sup> Os crescentes obliteram o espaço de Bowman e comprimem o tufo glomerular.<sup>44</sup> Trata-se de uma forma proliferativa agressiva que cursa com hematúria e proteinúria, podendo alcançar níveis nefróticos, hipertensão arterial, edema e oligúria grave.<sup>44,45</sup> Por este motivo associa-se a insuficiência renal dentro de semanas a meses.<sup>44,45</sup>

A glomeruloesclerose segmentar e focal, conforme o nome indica, caracteriza-se pela esclerose de alguns glomérulo (focal) e afeta apenas uma porção destes (segmentar).<sup>43</sup> Nesta entidade histológica, existe apagamento dos podócitos e consequente desprendimento das células epiteliais da membrana basal glomerular.<sup>44,45</sup> O aumento da permeabilidade glomerular às proteínas plasmáticas, a expansão da matriz extracelular e a deposição de fibrina justificam a hialinose, a esclerose glomerular e a perda de tecido renal funcionante.<sup>44,45</sup> Esta patologia resulta invariavelmente em proteinúria subnefrótica ou massiva acompanhada de síndrome nefrótica.<sup>44</sup> A hipertensão arterial é um achado típico e a insuficiência renal pode ocorrer em 50% dos casos entre seis a oito anos.<sup>44,45</sup>

Por último, a NPHS pode cursar com um padrão membranoproliferativo de lesão glomerular, caracterizado histologicamente por proliferação mesangial, infiltração de leucócitos e espessamento da membrana basal glomerular, observando-se o aspeto de duplo contorno da parede dos capilares, visível com a coloração ácido periódico-schiff (PAS).<sup>43</sup> Clinicamente, os doentes exibem um quadro nefrítico-nefrótico e cerca de 50% desenvolvem insuficiência renal após dez anos de evolução.<sup>44</sup>

## Fatores preditores de lesão renal na PHS

Ao longo das últimas décadas vários estudos focaram a sua atenção no reconhecimento de fatores que preveem o envolvimento renal na PHS.

Jauhola *et al.*<sup>35</sup> liderou o maior estudo prospetivo com o objetivo de identificar fatores preditores de desenvolvimento de nefrite. O seu trabalho incluiu 223 crianças diagnosticadas com PHS, das quais 46% desenvolveram nefrite nos seis meses seguintes ao episódio inicial. Relativamente à idade de apresentação, pela análise da figura 4 constata-se que existiu uma tendência crescente da NPHS com o aumento da faixa etária. A maioria dos casos de envolvimento renal ocorreu em idades compreendidas entre os dez e dezasseis anos (67%), isto é, os doentes com NPHS mostraram-se significativamente mais velhos do que aqueles sem nefrite ( $p < 0,001$ ).

Age group (years)	All	Nephritis	No nephritis
0–3	19	5 (26%)	14 (74%)
3–6	88	32 (36%)	56 (64%)
6–10	70	34 (49%)	36 (51%)
10–16	46	31 (67%)	15 (33%)
All	223	102 (46%)	121 (54%)

$p < 0.001$  for  $\chi^2$  test for linear trend.

**Figura 4.** Ocorrência de NPHS por faixa etária (até  $\leq 16$  anos). Adaptado de Jauhola, 2010, “Renal manifestations of Henoch-Schönlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children”.

Segundo a análise multivariada, a idade superior a oito anos ( $OR = 2,7$ ;  $p = 0,002$ ), a dor abdominal ( $OR = 2,1$ ;  $p = 0,017$ ) e a recorrência da púrpura ( $OR = 3,1$ ;  $p = 0,002$ ) mostraram-se fatores de risco independentes para o envolvimento renal. A presença de melenas não se relacionou com o aparecimento da nefrite ( $p = 0,908$ ). A acumulação de fatores de risco aumenta a probabilidade de aparecimento da doença renal e por isso, os doentes que apresentam dois ou três fatores de risco, têm uma probabilidade de 63% e 87% de desenvolverem NPHS, respectivamente.<sup>35</sup>

O trabalho de Mao *et al.*<sup>46</sup> analisou e comparou retrospectivamente as características clínicas e laboratoriais entre dois grupos de doentes: crianças com PHS, sem envolvimento renal *versus* crianças com NPHS. Dos 535 doentes pediátricos

envolvidos, cerca de 50% desenvolveram doença renal. Este estudo mostrou-se concordante com os resultados obtidos por Jauhola *et al.*<sup>35</sup> em relação à idade, uma vez que os doentes com nefrite foram significativamente mais velhos em relação àqueles sem doença renal ( $p = 0,001$ ).<sup>46</sup>

Contudo os autores discordaram em alguns aspetos: Mao *et al.*<sup>46</sup> constatou que a presença de fezes sanguinolentas ( $p = 0,007$ ) e de sangue oculto nas fezes ( $p = 0,001$ ) foi superior nos doentes com nefrite em comparação àqueles sem patologia renal e a artralgia e dor abdominal não apresentaram associação com o envolvimento renal. O facto de se tratar de um estudo retrospectivo pode justificar as diferenças observadas entre ambos os investigadores relativamente aos sintomas abdominais.

Mao *et al.*<sup>46</sup> introduziu uma nova variável com influência no aparecimento da nefrite, nomeadamente a distribuição da púrpura: todos os doentes exibiram púrpura palpável nos membros inferiores, no entanto a sua ocorrência na face, região cervical e membros superiores ocorreu com maior frequência nas crianças com nefrite ( $p = 0,002$ ).

Além disso, os doentes com envolvimento renal exibiram níveis séricos de cistatina C ( $p = 0,016$ ) superiores bem como níveis séricos de albumina ( $p = 0,013$ ) inferiores em relação àqueles sem nefrite.<sup>46</sup> Apesar da disfunção da imunidade humoral e celular estar implicada na fisiopatologia da NPHS, os valores séricos de IgA, IgM e IgG e a percentagem de linfócitos T e B no sangue periférico não revelaram diferenças estatísticas significativas entre ambos os grupos.<sup>46</sup>

As variáveis que neste estudo mostraram valor preditivo para a lesão renal na PHS consistiram na idade à apresentação superior ou igual a seis anos, ocorrência de púrpura palpável na face, região cervical e/ou membros superiores e a presença de sangue oculto nas fezes ( $p < 0,05$ ). Na análise univariada, os níveis séricos de cistatina C  $\geq 0,61$  mg/L mostraram-se associados ao desenvolvimento de nefrite ( $p = 0,024$ ).<sup>46</sup>

A meta-análise de Chan *et al.*<sup>47</sup> analisou treze estudos perfazendo um total de 2398 crianças diagnosticadas com PHS, seguidas durante um período mínimo de seis meses.<sup>47</sup> Os fatores de risco identificados incluíram características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais. Neste estudo, as crianças com idade superior a dez anos apresentaram maior probabilidade de envolvimento renal ( $p = 0,06$ ).<sup>47</sup>

Quanto aos sintomas da PHS, constatou-se que a presença de púrpura persistente, superior a um mês, e púrpura recidivante aumentaram o risco para doença renal, em quatro vezes ( $p = 0,02$ ).<sup>47</sup> Neste estudo, os sintomas abdominais, nomeadamente a dor abdominal ( $p = 0,04$ ) e a angina intestinal ( $p = 0,02$ ), exibiram uma forte relação com a nefrite.<sup>47</sup> O envolvimento constante e severo da pele e do aparelho

gastrointestinal, sobretudo com a presença de angina intestinal, traduzem a gravidade do processo vasculítico que pode estender-se ao tecido renal e levar ao aparecimento de glomerulonefrite.<sup>47</sup>

A nível laboratorial, a contagem leucocitária superior a  $15 \times 10^9/L$  ( $p < 0,05$ ) e a contagem plaquetar superior a  $500 \times 10^9/L$  ( $p = 0,02$ ) exibiram relação com a NPHS, o que significa que esta última corresponde a um provável estado pró-inflamatório e pró-trombótico.<sup>47</sup>

Classicamente, parte dos doentes com NPHS apresentam infeção das VAS de etiologia estreptocócica, prévia ou simultânea com o aparecimento de hematuria. Deste modo, o nível sérico de ASO aumentado mostrou-se associado ao aparecimento de NPHS ( $p < 0,05$ ).<sup>47</sup>

Por sua vez, o trabalho de Anil *et al.*<sup>48</sup> analisou retrospectivamente os fatores epidemiológicos, clínicos e terapêuticos de 430 crianças com PHS, das quais 45% desenvolveram manifestações urinárias. A púrpura palpável esteve presente em todos os doentes, contudo em 15% dos casos não correspondeu ao sintoma inaugural, surgindo apenas 24 horas após o quadro inicial.<sup>48</sup> Esta situação foi designada de apresentação atípica uma vez que os sintomas gastrointestinais e articulares constituíram a primeira manifestação clínica.<sup>48</sup> Neste estudo 24% dos doentes receberam tratamento com prednisolona oral (1-2 mg/kg/dia) devido à intensidade elevada dos sintomas abdominais ou renais.<sup>48</sup>

A análise multivariada demonstrou que o género feminino, a apresentação atípica da PHS e o tratamento com corticosteroides foram considerados fatores de risco para lesão renal (figura 5).<sup>48</sup> De facto, a administração de corticoides é eficaz na atenuação da dor abdominal e articular, contudo não tem benefícios na prevenção da lesão renal na PHS.<sup>2,34</sup> Neste estudo, as crianças que realizaram corticoterapia apresentaram igualmente sintomas extra-renais de elevada intensidade, não sendo possível assim garantir qual dos seguintes fatores, severidade da doença, tratamento corticoide ou ambos, constitui fator de risco para a NPHS.<sup>48</sup>

Jauhola *et al.*<sup>35</sup> recrutou cerca de 80% dos seus doentes para um ensaio clínico com prednisona oral, tendo verificado que a sua introdução precoce não preveniu o envolvimento renal. Da mesma forma, a meta-análise de Chartapisak *et al.*<sup>49</sup> baseada em quatro estudos randomizados avaliou o papel dos corticosteroides na prevenção da lesão renal na PHS. Os resultados demonstraram que o risco de nefrite nos doentes tratados com prednisona não foi significativamente diferente daqueles que receberam o placebo, aos seis meses.

Variable	P	OR	95% CI
Sex	0.007	1.726	1.161-2.566
Atypical presentation	0.005	2.300	1.278-4.139
Corticosteroid treatment	0.006	1.960	1.213-3.167

OR: Odds ratio. CI: Confidence interval.

**Figura 5.** Análise multivariada para fatores de risco de envolvimento renal em 430 doentes com PHS. Adaptado de Anil, 2009, "Henoch-Schönlein purpura in children from western Turkey: a retrospective analysis of 430 cases".

Na tabela 6 encontram-se reunidos os fatores de risco identificados nos estudos pediátricos acima descritos, para o desenvolvimento de NPHS. Constata-se que o género feminino, a idade à apresentação maior do que seis a dez anos, a severidade dos sintomas abdominais (dor abdominal intensa, hemorragia digestiva, incluindo sangue oculto nas fezes e angina intestinal) e a persistência ou recidiva dos sintomas cutâneos são os principais fatores de risco para aparecimento de nefrite, sobretudo no primeiro mês após o diagnóstico de PHS. Além disso, a nível laboratorial constata-se que o número de leucócitos superior a  $15 \times 10^9/L$  e de plaquetas superior a  $500 \times 10^9/L$ , valores de cistatina C iguais ou superiores a 0,61 mg/L bem como títulos elevados de ASO aumentam o risco para lesão renal. Por sua vez, os sintomas articulares e os níveis séricos de IgA, IgG e IgM não influenciam no desenvolvimento de nefrite.

Por fim, existe evidência científica consolidada que não recomenda o recurso aos corticosteroides em crianças com PHS como forma de prevenir a nefrite.<sup>9,40,49</sup>

<b>Fatores de risco de lesão renal</b>		
<b>Epidemiológicos</b>		Idade à apresentação $\geq 6$ a 10 anos. <sup>35,46,47</sup>
		Sexo feminino. <sup>48</sup>
<b>Clínicos</b>	<b>Cutâneos</b>	Púrpura persistente com duração $> 1$ mês ou recidivante nos 6 meses seguintes ao diagnóstico de PHS. <sup>35,47,48</sup>
		Apresentação atípica, com surgimento da púrpura 24 horas após episódio inicial de PHS. <sup>48</sup>
		Localização da púrpura a nível cervical e dos membros superiores. <sup>46</sup>
	<b>Abdominais</b>	Dor abdominal intensa. <sup>35,47</sup>
		Hemorragia gastrointestinal. <sup>46,47</sup>
		Angina intestinal. <sup>47</sup>
<b>Laboratoriais</b>	Aumento da cistatina C sérica ( $\geq 0,61$ mg/L). <sup>46</sup>	
	Contagem leucocitária $> 15 \times 10^9$ /L e contagem plaquetar $> 500 \times 10^9$ /L. <sup>47</sup>	
	Aumento do título de ASO. <sup>47</sup>	

**Tabela 6.** Fatores de risco epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos para lesão renal na PHS.



## Fatores preditores do prognóstico da nefrite da PHS

### I. Fatores clínicos e laboratoriais

Geralmente é aceite que as crianças cuja apresentação inicial consiste em hematuria e/ou proteinúria significativa não-nefrótica, exibem um prognóstico superior relativamente àquelas com síndrome nefrítico, nefrótico ou misto à apresentação.<sup>8</sup>

A maioria dos autores classifica a evolução da nefrite como favorável ou desfavorável, com base na reavaliação clínica após o seu diagnóstico. Considera-se que o prognóstico favorável se caracteriza pela ausência de alterações da pressão arterial, da análise de urina e da função renal, podendo incluir a presença de alterações urinárias mínimas como a proteinúria significativa não-nefrótica (U Pr/Cr entre 0,2 a 2 mg/mg) acompanhada ou não de hematuria microscópica.<sup>36,42,50,51</sup> O prognóstico renal desfavorável corresponde a hipertensão arterial, definida pela pressão arterial acima do percentil 95 para a idade, género e peso em três medições diferentes, proteinúria nefrótica (U Pr/Cr > 2mg/mg), TFG inferior a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ou insuficiência renal com necessidade de diálise ou transplante renal.<sup>36,42,51,52</sup>

O estudo retrospectivo liderado por Halling *et al.*<sup>50</sup> teve como objetivo identificar fatores clínicos com influência no prognóstico da NPHS. Os doentes foram agrupados de acordo com as suas manifestações urinárias iniciais: o grupo 1 apresentou-se com hematuria micro ou macroscópica; o grupo 2, com proteinúria inferior a 1g/L e/ou hematuria; o grupo 3, com síndrome nefrítico; o grupo 4, com síndrome nefrótico e o grupo 5, com síndrome misto.<sup>50</sup> Os grupos 1 e 2 (52%) corresponderam a manifestações clínicas intermédias e os grupos 3 a 5 (48%), a sintomas severos.<sup>50</sup>

Na avaliação clínica final, constatou-se que 74% obtiveram prognóstico favorável e pelo contrário, 26% prognóstico desfavorável. Analisando retrospectivamente o conjunto de doentes que evoluiu de forma desfavorável verificou-se que a maioria (65%) cursou inicialmente com sintomas do grupo 3 a 5.<sup>50</sup> Por outro lado, no conjunto de doentes com prognóstico favorável, a maioria (67%) apresentou-se com sintomas do grupo 1 e 2.<sup>50</sup>

Este estudo concluiu que os sintomas e sinais à apresentação influenciam o prognóstico renal e que deve ser dada uma atenção especial às crianças com síndrome nefrítico, nefrótico e misto, pelo maior risco de exibirem um desfecho desfavorável.<sup>50</sup>

O estudo de Koskela *et. al.*<sup>66</sup> vem no seguimento do anterior, apoiando que a severidade do envolvimento renal à apresentação influencia o prognóstico da nefrite a longo prazo. Os doentes cujo prognóstico renal se revelou desfavorável, após sete anos

de seguimento, apresentaram níveis de proteinúria superiores àqueles com prognóstico favorável ( $p = 0,018$ ).<sup>36</sup>

Bogdanovic<sup>13</sup> reitera que a severidade das manifestações iniciais são preditivas de prognóstico renal a longo-prazo. O risco de progressão para DRC é inferior nos doentes que se apresentam com hematúria e/ou proteinúria comparativamente àqueles que desenvolvem síndrome nefrítico e/ou nefrótico (tabela 7).<sup>13</sup>

Apesar da severidade das manifestações clínicas iniciais estar associada ao risco de progressão para DRC a longo prazo, esta relação não é linear: doentes com anomalias urinárias mínimas podem apresentar prognóstico desfavorável com insuficiência renal décadas após o episódio inaugural, sugerindo a persistência de uma inflamação renal indolente.<sup>14,53</sup> Por outro lado, doentes com sintomas renais severos podem curar espontaneamente e sem recurso a terapêutica imunossupressora.<sup>14</sup>

<b>Fase de apresentação</b>	<b>Sintomas</b>	<b>Risco de para DRC</b>
<b>Apresentação inicial da NPHS</b>	Hematúria ou proteinúria isoladas	<5%
	Proteinúria não-nefrótica e/ou hematúria	15%
	Síndrome nefrítico	15%
	Síndrome nefrótico	40%
	Síndrome nefrótico-nefrítico	>50%
<b>Durante período de seguimento</b>	TFG <70 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> aos 3 anos	100%

**Tabela 7.** Preditores clínicos do prognóstico a longo prazo da NPHS. Adaptado de Bogdanovic, 2009, "Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: risk factors, prevention and treatment".

De facto, o estudo retrospectivo de Soylemezoglu *et al.*<sup>54</sup> demonstrou que as manifestações clínicas não se relacionaram com o prognóstico renal e que doentes com sintomas renais ligeiros a moderados desenvolveram declínio da função renal a longo prazo. Tal se verificou igualmente, em estudos realizados por Coppo *et al.*, Goldstein *et al.* e Ronkainen *et al.* que mostraram uma deterioração inesperada da função renal em doentes com sintomas renais mínimos à apresentação.<sup>54</sup>

Esta situação pode explicar-se pela ausência de tratamento atempado e seguimento prolongado nos doentes com manifestações consideradas como benignas ao contrário do que acontece àqueles com síndrome nefrítico e/ou nefrótico.<sup>54</sup>

Assim, a conclusão do estudo de Soylemezoglu *et al.*<sup>54</sup> deve-se provavelmente à inclusão de doentes provenientes de diversos centros de referência, que foram submetidos a diferentes abordagens terapêuticas, e por sua vez influenciaram o prognóstico renal.<sup>54</sup>

A presença de proteinúria num quadro de glomerulonefrite é reconhecida como um potencial fator de risco para DRC. Liu *et al.*<sup>39</sup> afirmou que a proteinúria constitui um indicador de detioração renal, traduzindo a severidade da lesão na membrana basal glomerular.

Wakaki *et al.*<sup>55</sup> analisou retrospectivamente 42 crianças diagnosticadas com nefrite e que cursaram com proteinúria nefrótica à apresentação. Após um período de seguimento de seis anos, 66% dos doentes alcançaram a recuperação completa dos sintomas enquanto 33% evoluíram para DRC.

Dentro do grupo de doentes com proteinúria nefrótica inferior a três meses, 89% evoluíram favoravelmente.<sup>55</sup> Pelo contrário, dentro do grupo de doentes cuja duração da proteinúria nefrótica ultrapassou os três meses, 60% apresentaram prognóstico desfavorável, com 45% a progredir para DRC.<sup>55</sup>

Através da análise multivariada verificou-se que a duração da proteinúria nefrótica superior a três meses constituiu um fator preditivo de evolução desfavorável (OR = 11,6 e p = 0,03).<sup>55</sup> Este resultado sugere assim que o aparecimento de proteinúria nefrótica no quadro inicial não é condição necessária para o desenvolvimento de DRC.<sup>55</sup> De facto, a sua duração, superior a três meses, e o aumento dos seus níveis durante o período de seguimento parecem desempenhar um papel de maior relevância no prognóstico da NPHS.<sup>14,55</sup>

Esta observação foi igualmente confirmada por Halling *et al.*<sup>50</sup>, uma vez que o nível de proteinúria à apresentação não se revelou um fator determinante para o prognóstico renal: 65% dos doentes com proteinúria não-nefrótica *versus* 63% dos doentes com síndrome nefrótica apresentaram uma recuperação completa dos sintomas.<sup>50</sup> Pelo contrário, a persistência da proteinúria (U Pr/Cr > 144 mg/mmol) um ano após o diagnóstico mostrou correlação com a progressão para DRC (p <0,010).<sup>50</sup>

Feng *et al.*<sup>53</sup> verificou também a existência de marcadores laboratoriais com influência no prognóstico renal. Neste estudo as crianças foram divididas em dois grupos, consoante o grau de proteinúria à apresentação: o primeiro englobou doentes com proteinúria nefrótica e o segundo grupo, doentes com proteinúria significativa não-nefrótica.<sup>53</sup>

Constatou-se -se que o grupo com proteinúria nefrótica evidenciou uma diminuição dos níveis plasmáticos de IgG e de albumina (p <0,05) bem como um aumento dos níveis séricos de azoto ureico e cistatina C (p <0,05) em relação ao grupo

de doentes com proteinúria não-nefrótica.<sup>53</sup> Tal pode justificar-se pela existência de lesões estruturais ou físico-químicas na membrana basal glomerular, que leva ao aumento da permeabilidade às proteínas plasmáticas e à sua passagem para o filtrado glomerular, o que não ocorreria sob condições fisiológicas.<sup>44,45</sup> Inicialmente, a proteinúria designa-se de seletiva devido à perda de proteínas de baixo peso molecular, como a albumina.<sup>44,45</sup> Durante a progressão da doença renal, a proteinúria vai-se tornando pouco seletiva, o que significa que ocorre excreção de proteínas de alto peso molecular, como as gamaglobulinas.<sup>44,45</sup> A proteinúria massiva provoca igualmente depleção dos níveis plasmáticos de albumina abaixo da capacidade compensatória por parte do fígado, surgindo assim hipoalbuminemia.<sup>44,45</sup>

Desta forma, os resultados do estudo de Feng *et al.*<sup>53</sup> apontam para a utilização dos parâmetros acima mencionados como indicadores da severidade da NPHS.

Por último, Garcia *et al.*<sup>51</sup> demonstrou que a idade e a recorrência da púrpura influenciaram e o prognóstico da NPHS. Neste trabalho, as crianças com mais de oito anos à apresentação da nefrite, que exibiram um número de recidivas da púrpura superior a quatro, durante o período de seguimento, evoluíram de forma desfavorável ( $p < 0,05$ ).<sup>51</sup>

Na tabela 8, estão resumidos os fatores que se associam a prognóstico renal desfavorável: verifica-se que as crianças mais velhas, que se apresentam com síndrome nefrítico, nefrótico ou misto e/ou proteinúria com duração superior a três meses ou recorrência dos sintomas cutâneos em mais de quatro episódios devem manter-se sob vigilância prolongada. A nível laboratorial, embora não estejam definidos valores *cut-off*, reconhece-se que o aumento dos níveis séricos de azoto ureico e/ou da cistatina C bem como a redução dos níveis séricos de IgG e albumina se associam a desfecho renal desfavorável.

<b>Fatores preditores de evolução renal desfavorável na NPHS</b>	
<b>Clínicos</b>	Idade ao diagnóstico de NPHS > 8 anos. <sup>51</sup>
	Sintomas e sinais à apresentação, como: <sup>13,36,50</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome nefrítico;</li> <li>• Síndrome nefrótico;</li> <li>• Síndrome misto.</li> </ul>
	Duração da proteinúria nefrótica > 3 meses. <sup>55</sup>
	Recidivas da púrpura palpável > 4 durante o período de seguimento. <sup>51</sup>
<b>Laboratoriais</b>	U Pr/Cr > 144 mg/mmol, após 1 ano de seguimento. <sup>50</sup>
	Diminuição da função renal, com TFG < 70 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> após 3 anos de seguimento. <sup>13</sup>
	Aumento dos níveis séricos de azoto ureico e cistatina C. <sup>53</sup>
	Diminuição dos níveis séricos de IgG e albumina (< 3g/dl). <sup>53</sup>

**Tabela 8.** Fatores clínicos e laboratoriais associados ao prognóstico da NPHS.

## II. Fatores histológicos

Tal como acontece para as manifestações da nefrite, é habitualmente aceite que o risco de progressão para DRC aumenta com a severidade das lesões histopatológicas.

O estudo retrospectivo de Garcia *et al.*<sup>51</sup> confirmou esta relação, uma vez que a presença de lesões membranoproliferativas (grau VI) à observação histológica foram preditivas de prognóstico renal desfavorável tanto a curto como a longo prazo.

Por sua vez, no trabalho de Halling *et al.*<sup>50</sup>, das biópsias renais realizadas à altura do diagnóstico de NPHS, 64% exibiram achados histológicos avançados (grau III a VI) e apenas 36%, lesões histológicas moderadas (grau I e II). Dentro do grupo de doentes com lesões severas, 37% evoluíram desfavoravelmente; em comparação, todos os doentes com histologia de grau I e II cursaram com prognóstico favorável (tabela 9).

Os achados histológicos (moderados *versus* severos) ao momento do diagnóstico da nefrite mostraram uma relação significativa com o prognóstico renal a curto (três anos) e longo prazo (cinco anos), ( $p = 0,002$ ).<sup>50</sup>

<b>Doentes biopsados (n=59)</b>	<b>Prognóstico favorável</b>	<b>Prognóstico desfavorável</b>
<b>Achados histológicos moderados (grau I e II) (n=21)</b>	100 %	0%
<b>Achados histológicos severos (grau III a V) (n=38)</b>	63%	37%

**Tabela 9.** Prognóstico renal em relação aos achados histopatológicos e graus ISKDC. Adaptado de Halling, 2010, “Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis”.

A análise retrospectiva de Halling *et al.*<sup>50</sup> constatou ainda que os doentes com pior prognóstico exibiram com maior frequência proliferação mesangial ( $p = 0,002$ ), expansão da matriz mesangial ( $p = 0,005$ ), inflamação intersticial ( $p = 0,007$ ) e fibrose intersticial ( $p = 0,018$ ). De facto, a análise univariada demonstrou que tanto as lesões agudas, proliferação mesangial e expansão da matriz mesangial, como as lesões crónicas, inflamação e fibrose intersticiais, devem ser consideradas para o prognóstico renal.<sup>50</sup> Ao contrário dos crescentes, a proporção de esclerose glomerular correlacionou-se inversamente com a TFG na última avaliação clínica ( $p < 0,05$ ) e por isso, os doentes com esta característica morfológica desenvolveram prognóstico inferior aos restantes.<sup>50</sup>

Classicamente, a ausência de crescentes glomerulares na observação histológica é considerada como fator de bom prognóstico.<sup>52</sup> Na verdade, diversos estudos indicam que a evolução da nefrite é influenciada negativamente pela presença de crescentes glomerulares na biópsia renal, contudo outros não confirmam esta observação.<sup>8</sup>

Um desses exemplos é o estudo retrospectivo de Soylemezoglu *et al.*<sup>54</sup>, no qual não se constataram diferenças significativas do prognóstico entre as crianças cujas biópsias renais não evidenciaram crescentes (grau I e II) *versus* a presença de crescentes (grau III, IV e V), ( $p > 0,05$ ). Tal pode justificar-se pela instituição de terapêutica imunossupressora em 94% dos doentes com proliferação extracapilar.

O estudo de Delbet *et al.*<sup>52</sup> consistiu num coorte de crianças, no qual todas as biópsias renais evidenciaram nefrite de grau II, ou seja, sem proliferação extracapilar. Todavia, verificou-se que, apesar da ausência de lesões histológicas severas como os crescentes, 25% dos casos apresentaram proteinúria persistente na avaliação clínica final.<sup>52</sup> Desta forma, torna-se fundamental perceber qual a influência dos crescentes no prognóstico da NPHS.

Os crescentes são formações histológicas em meia-lua constituídas pela proliferação de células epiteliais parietais da cápsula de Bowman e infiltração de

monócitos e macrófagos, estando a fibrina depositada entres os componentes celulares.<sup>41</sup> A formação de crescentes tem como estímulo inicial, a disrupção da membrana basal glomerular que possibilita a migração das células inflamatórias e a liberação de fibrina para o espaço de Bowman.<sup>41</sup> A principal consequência da presença dos crescentes prende-se com a compressão e obliteração dos glomérulos.<sup>41</sup> Com o decorrer do tempo pode originar esclerose glomerular e associar-se a disfunção renal.<sup>39</sup>

Existem três tipos de crescentes, são estes os crescentes celulares, se apenas estão presentes células epiteliais, os fibróticos, com presença exclusiva de fibroblastos ou os fibrocelulares, se existir uma combinação de ambas as células.<sup>14,41</sup>

A observação histológica de mais de metade dos glomérulos afetados pela formação de crescentes designa-se de glomerulonefrite crescêntica ou rapidamente progressiva. Trata-se de uma forma de glomerulonefrite agressiva com rápida progressão para insuficiência renal terminal em semanas a meses.<sup>41</sup>

Portanto, a presença de crescentes trata-se de um achado histopatológico que indica lesão glomerular severa e está associada a prognóstico desfavorável, se observados na NPHS.<sup>41</sup>

Segundo a análise multivariada de Bogdanovic<sup>13</sup>, a existência de crescentes em mais de 50% dos glomérulos, esclerose glomerular e fibrose intersticial mostraram-se associadas a evolução desfavorável.

Como já se referiu, a classificação da ISKDC avalia a severidade da NPHS com base na proporção de glomérulos afetados por crescentes e na proliferação mesangial.<sup>36</sup> Contudo, não considera as características morfológicas dos crescentes (celular *versus* fibrótico) e a presença de outras lesões histológicas com influência bem documentada no prognóstico renal, nomeadamente a inflamação e fibrose túbulo-intersticiais, esclerose glomerular segmentar e arteriosclerose.<sup>8,14</sup> Não inclui igualmente a avaliação por microscopia eletrónica nem por imunofluorescência.<sup>14</sup> Assim, é possível que a biópsia renal classificada no grau I ou II da ISKDC possa evoluir desfavoravelmente a longo-prazo.<sup>36</sup>

Segundo Lim *et al.*<sup>56</sup>, a discrepância observada entre a classificação da ISKDC e o verdadeiro prognóstico renal deve-se à influência das alterações túbulo-intersticiais, que apresentam um valor preditivo superior às lesões glomerulares na severidade da NPHS.

No sentido de melhorar a previsão da evolução da doença renal, várias classificações têm surgido, entre as quais se destaca a desenvolvida por Koskela *et al.*<sup>36</sup> em 2017. Trata-se de uma escala semi-quantitativa (SQC) que pontua os achados histológicos glomerulares, túbulo-intersticiais e vasculares, de forma separada, bem

como a atividade e cronicidade da NPHS, atribuindo um score máximo por biópsia renal de 26 pontos (figura 6).

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

SQC, Semiquantitative classification

<sup>a</sup> 0 = absent; 1 = present

<sup>b</sup> 0 = 0% of glomeruli affected; 1 = 0-5% of glomeruli affected; 2 = 5-10% of glomeruli affected; 3 = >10% of glomeruli affected

<sup>c</sup> 0 = 0% of glomeruli affected; 1 = 0-5% of glomeruli affected; 2 = >5% of glomeruli affected

**Figura 6.** Classificação histológica semi-quantitativa para os casos de NPHS. Adaptado de Koskela, 2017, “The ISKDC classification and a new semiquantitative classification for predicting outcomes of Henoch-Schönlein purpura nephritis”.

Este estudo incluiu a avaliação de 53 biópsias de crianças diagnosticadas com NPHS, utilizando a classificação ISKDC e SQC. No final do período de seguimento, 85% dos doentes alcançaram um prognóstico favorável enquanto dos restantes 15% exibiram um prognóstico desfavorável.<sup>36</sup>

Segundo a SQC, os doentes com prognóstico desfavorável apresentaram um score total da biópsia ( $p = 0,001$ ) e índice de atividade ( $p = 0,003$ ) superiores aos doentes com prognóstico favorável, constituindo por isso, os melhores fatores preditores

do prognóstico renal.<sup>36</sup> O *score* total da biópsia superior a dez pontos foi definido como valor *cut-off* para prognóstico desfavorável com um risco aumentado de disfunção renal.<sup>36</sup> A SQC mostrou ser mais sensível que a ISKDC na previsão do prognóstico da NPHS e desta forma, sugere-se a sua inclusão na prática clínica dado que possibilita avaliar o índice de atividade e cronicidade da doença renal e ainda a presença de lesões glomerulares, túbulo-intersticiais e vasculares.<sup>36</sup>

A classificação da ISKDC tem uma utilidade limitada para o prognóstico da NPHS. Desta forma recomenda-se a introdução de outros parâmetros histológicos como a hiper celularidade mesangial e endocapilar, a infiltração de células inflamatórias, o tipo de crescentes, a existência de glomeruloesclerose, fibrose intersticial e atrofia tubular com o objetivo de melhorar a previsão do prognóstico, seguindo-se o exemplo da nova classificação elaborada para a nefropatia por IgA.<sup>8,14,36</sup>

Portanto, verifica-se que a presença de pelo menos 50% de glomérulos afetados por crescentes, lesões membranoproliferativas, túbulo-intersticiais e esclerose glomerular são os principais fatores histopatológicos de evolução renal desfavorável uma vez que se associam a irreversibilidade e rápida progressão para insuficiência renal. A existência de lesões histológicas agudas, como proliferação mesangial e expansão da matriz mesangial, bem como o *score* da escala de SQC superior a dez pontos e o índice da atividade da doença renal são igualmente considerados fatores de mau prognóstico (tabela 10).

<b>Fatores histológicos de evolução renal desfavorável</b>
Presença de > 50% de glomérulos afetados pelos crescentes (> grau III da ISKDC). <sup>13,50</sup>
Lesões membranoproliferativas (grau VI da ISKDC). <sup>51</sup>
Proliferação mesangial. <sup>50</sup>
Expansão da matriz mesangial. <sup>50</sup>
Esclerose glomerular. <sup>13,14,50</sup>
Lesões túbulo-intersticiais, nomeadamente inflamação e fibrose intersticiais. <sup>13,14,50</sup>
<i>Score</i> total da biópsia renal > 10 pontos e índice de atividade da doença renal, utilizando a escala SQC. <sup>36</sup>

**Tabela 10.** Fatores histológicos associados ao prognóstico da NPHS.



## Abordagens terapêuticas da nefrite da PHS

Até à data, a evidência científica relativa ao tratamento da NPHS é insuficiente, decorrendo sobretudo de estudos retrospectivos ou ensaios clínicos de pequena dimensão.<sup>57</sup> Os doentes que se apresentam com hematúria e/ou proteinúria significativa não-nefrótica, por norma, não requerem tratamento específico, esperando-se uma resolução espontânea dos sintomas.<sup>15,34</sup> Pelo contrário, naqueles com perda rápida e progressiva da função renal bem como proteinúria nefrótica, existe evidência, ainda que limitada, a favor da utilização de terapêutica agressiva.<sup>58</sup> Os regimes podem incluir diversas combinações de corticosteroides com agentes imunossuppressores, entre os quais se destacam a azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina A, micofenolato de mofetil (MMF) e outras intervenções como plasmaferese e tonsilectomia.<sup>57</sup> Atualmente os pulsos intravenosos de metilprednisolona seguidos de corticosteroide oral são a abordagem mais utilizada, uma vez que não existe evidência conclusiva acerca das restantes opções.<sup>59</sup>

Em 2012, foram publicadas as recomendações do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) para o tratamento de várias glomerulonefrites, dentro das quais se inclui a NPHS.<sup>60</sup> As indicações para o seu tratamento apresentam semelhanças com as da nefropatia por IgA (tabela 11). Apesar de ambas as glomerulonefrites partilharem características fisiopatológicas em comum, o que poderá justificar as mesmas recomendações terapêuticas, verifica-se que a NPHS exibe um início agudo e cursa com lesões histológicas mais agressivas e severas comparativamente às da nefropatia por IgA.

Deste modo, seguindo as indicações da KDIGO, poderá atrasar-se o início do tratamento da NPHS e assim, aumentar o risco de progressão para DRC.<sup>8</sup> Um dos casos corresponde ao doente com proteinúria nefrótica e grau III da ISKDC (<50% de glomérulos com crescentes), que apresenta lesões renais inflamatórias extensas: segundo a KDIGO, a administração de IECA ou ARA seria o mais indicado e apenas se adicionaria corticosteroide, na ausência de melhoria da proteinúria.<sup>8,60</sup> Todavia é pouco provável que o tratamento com inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) interfira na inflamação glomerular e o atraso de três a seis meses em instituir um tratamento efetivo pode permitir o desenvolvimento de lesões cicatriciais.<sup>8</sup>

Portanto, as recomendações da KDIGO nem sempre são seguidas na prática clínica, pelo risco de subtratamento de lesões glomerulares inflamatórias potencialmente agressivas, que poderão evoluir para esclerose e fibrose.

Situação clínica	Recomendações da KDIGO
Tratamento da NPHS	Se proteinúria de 0,5 a 1 g/dia/1,73 m <sup>2</sup> , optar por IECA ou ARA durante 3 a 6 meses.
	Se proteinúria > 1 g/dia/1,73 m <sup>2</sup> e TFG > 50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , após um período de IECA ou ARA, tratar com corticosteroide durante 6 meses.
Tratamento de NPHS crescêntica	Se presença de > 50% dos glomérulos afetados por crescentes, com síndrome nefrótica e/ou deterioração da função renal, tratar com corticosteroides associados a ciclofosfamida.

**Tabela 11.** Recomendações para tratamento da NPHS. Adaptado de Kasiske, 2012, "KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis".

Seguindo as recomendações da KDIGO, os doentes com proteinúria superior a 0,5 a 1g/ dia/1,73 m<sup>2</sup> ou superior a 1g/dia/1,73 m<sup>2</sup> associada a TFG > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, recebem em primeiro linha, tratamento com IECAs ou ARAs.<sup>60</sup> Estes são fármacos inibidores do SRAA que atuam, reduzindo a pressão intracapilar e inibindo a proliferação das CM, através da ligação da angiotensina aos recetores destas últimas.<sup>57</sup> Promovem a diminuição da proteinúria e da ativação mesangial, contudo não intervêm na proliferação endocapilar nem na formação de crescentes.<sup>57</sup> Apesar da ausência de evidência dos inibidores do SRAA no tratamento da nefrite, verificou-se que a sua administração em doentes com proteinúria mostrou benefícios na redução dos seus níveis e a longo prazo, aumentou a sobrevivência renal<sup>34</sup>. Além disso, são considerados como tratamento de primeira-linha em crianças com hipertensão arterial secundária à nefrite.

O estudo retrospectivo de Ninchoji *et al.*<sup>37</sup> sugeriu a utilização de IECA ou ARA em crianças diagnosticadas com nefrite moderadamente severa (grau I-III da ISKDC e albumina sérica > 2,5 g/dl), uma vez que se verificou uma redução significativa da U Pr/Cr após três anos de seguimento (p <0,05). Este autor defendeu que a decisão terapêutica está dependente da severidade clínica e histológica da nefrite à apresentação e deste modo, aqueles com doença renal severa (grau da ISKDC > III ou albumina ≤ 2,5 g/dl) devem tratar-se com a combinação de corticosteroides e agentes imunossupressores.<sup>37</sup>

O estudo de Tudorache *et al.*<sup>32</sup> revelou que a administração de IECA ou ARA dentro das duas primeiras semanas após o diagnóstico de nefrite permitiu reduzir significativamente os níveis de proteinúria a médio e longo prazo. A sua utilização mostrou ainda benefícios na fisiopatologia da doença, nomeadamente na diminuição da ativação mesangial e da acumulação de matriz extracelular.<sup>32</sup>

Apesar da proteinúria ser alvo da ação dos inibidores do SRAA, o seu aparecimento traduz a existência de inflamação glomerular, justificando-se a necessidade de tratamento imunossupressor capaz de impedir a progressão para lesões escleróticas e irreversíveis.<sup>57,59</sup>

Nos doentes que não apresentam remissão da proteinúria após o tratamento com IECA ou ARA, persistindo superior a 1g/dia/1,73 m<sup>2</sup> e com TFG > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a KDIGO sugere iniciar corticoterapia durante um período de seis meses.<sup>60</sup> Os corticosteroides diminuem a produção de IgA e suprimem a resposta inflamatória.<sup>57</sup> Até à data não existem ensaios clínicos randomizados relativos à utilização de corticosteroides orais ou pulsos intravenosos de metilprednisolona no tratamento da proteinúria nefrótica na NPHS.

O trabalho de Delbet *et al.*<sup>52</sup> avaliou o efeito dos pulsos de metilprednisolona *versus* corticosteroide oral na nefrite de grau II, caracterizada pela ausência de crescentes. Verificou-se que a probabilidade de remissão da nefrite foi superior com recurso a corticoterapia oral em relação aos pulsos intravenosos de metilprednisolona.<sup>52</sup> Este estudo concluiu que os pulsos de metilprednisolona não tem vantagem na ausência de proliferação extracapilar, devendo ser usados em casos de glomerulonefrite crescêntica<sup>52</sup>.

Segundo Davin *et al.*<sup>57</sup> os pulsos de metilprednisolona devem preferir-se em detrimento dos corticosteroides orais no tratamento de síndrome nefrótico ou nefrítico, uma vez que apresentam eficácia superior na inflamação glomerular. Assim, os pulsos de metilprednisolona parecem adequar-se a situações de NPHS com grau da ISKDC > III e que cursam com proteinúria nefrótica.

Relativamente aos agentes imunossupressores, a evidência científica é mais uma vez limitada quanto aos seus benefícios no tratamento da NPHS. A KDIGO apenas recomenda o uso de corticosteroides associados a ciclofosfamida na glomerulonefrite crescêntica, com síndrome nefrótico e declínio da TFG.<sup>60</sup>

O estudo de Halling *et al.*<sup>61</sup> comparou dois regimes terapêuticos em crianças com nefrite severa: corticosteroides isolados ou a combinação de pulsos intravenosos de metilprednisolona, prednisolona e ciclofosfamida orais. O grupo de crianças tratado com ciclofosfamida revelou diminuição da U Pr/Cr, aumento significativo da TFG e da albumina sérica.<sup>61</sup> No grupo não submetido a ciclofosfamida, verificou-se igualmente redução dos níveis de proteinúria, contudo a TFG manteve-se inalterada.<sup>61</sup> De facto, a combinação de pulsos intravenosos de metilprednisolona, prednisolona e ciclofosfamida orais mostrou melhorar o quadro clínico, manter a função renal normal e reduzir o grau histopatológico.<sup>59,61</sup>

Outros agentes imunossupressores têm sido descritos para o tratamento da glomerulonefrite crescêntica ou proteinúria nefrótica, entre os quais se destaca a ciclosporina A e o MMF.<sup>15,57</sup>

O estudo randomizado de Jauhola *et al.*<sup>62</sup> teve como objetivo confrontar os efeitos de ciclosporina A administrada durante um ano *versus* terapêutica corticoide durante quatro meses, em crianças com nefrite severa. Os resultados demonstraram que a ciclosporina A permitiu alcançar a resolução da proteinúria nefrótica em todos os casos bem como alcançar 100% de sobrevivência renal aos seis anos.<sup>62</sup>

Por sua vez, o trabalho retrospectivo de Park *et al.*<sup>63</sup> incluiu 29 crianças diagnosticadas com NPHS, tendo sido submetidas a terapêutica com ciclosporina A após o aparecimento de proteinúria nefrótica. Verificou-se que no final do tratamento, a proteinúria diminuiu de forma significativa ( $p = 0,02$ ) e a albumina sérica recuperou valores normais ( $p = 0,05$ ).<sup>63</sup> Sugere-se que a ciclosporina A, além dos efeitos imunossupressores, é responsável pela estabilização dos filamentos de actina presentes no citoesqueleto dos podócitos, mecanismo pelo qual contribui para a diminuição da proteinúria.<sup>57</sup>

Por sua vez, MMF é um agente imunossupressor que bloqueia de forma seletiva a proliferação de linfócitos T e B *in vivo*.<sup>10</sup> Recentemente foi demonstrada a sua eficácia em diversas doenças glomerulares. O trabalho de Lu *et al.*<sup>64</sup>, que incluiu crianças diagnosticadas com nefrite de grau I a III e proteinúria nefrótica, comparou a utilização de MMF associado a corticosteroide de baixa dose *versus* tratamento apenas com corticosteroide de alta dose. Constatou-se que o tratamento com MMF e corticosteroide de baixa dose acelerou a remissão da proteinúria.<sup>64</sup>

O estudo retrospectivo de Du *et al.*<sup>65</sup>, que avaliou os efeitos do MMF em crianças com NPHS, concluiu que o MMF foi eficaz no tratamento de proteinúria nefrótica resistente aos corticosteroides, sendo que todos os doentes apresentaram função renal normal aos catorze meses após o diagnóstico. Desta forma, o MMF constitui uma opção terapêutica para a proteinúria persistente em doentes com NPHS, e se utilizado em associação, permite reduzir a dose de corticosteroide bem como os seus efeitos colaterais em idades pediátricas.

Por último, a plasmaferese deve ser ponderada em caso de glomerulonefrite crescêntica e creatinina plasmática acima dos 500  $\mu\text{mol/L}$ .<sup>57,60</sup> Esta intervenção permite remover os imunocomplexos em circulação bem como substâncias inflamatórias e pró-coagulantes. Na NPHS, a plasmaferese tem sido utilizada com sucesso em crianças com insuficiência renal aguda, proteinúria nefrótica ou grau histológico da ISKDC  $\geq$ III.<sup>14</sup> Estes

resultados sugerem o recurso à plasmaferese em fases precoces da glomerulonefrite crescêntica de forma a minimizar a progressão para DRC.

Em conclusão, as indicações da KDIGO constituem uma proposta terapêutica para a NPHS, contudo o seu cumprimento integral pode levar ao atraso do tratamento efetivo, aumentar a probabilidade de subtratamento e conseqüentemente originar DRC a longo prazo. Na tabela 12, estão resumidas as principais abordagens terapêuticas baseadas na prática clínica.

Devido à reduzida quantidade de crianças que desenvolvem nefrite severa, torna-se crucial promover ensaios clínicos multicêntricos capazes de recrutar um número suficiente de doentes, como objetivo de estabelecer um protocolo para o tratamento da PHS.<sup>13,14,57,59</sup>

<b>Apresentação clínica e histológica</b>	<b>Tratamento recomendado</b>
Hematúria e/ou proteinúria <0,5 g/dia/1,73 m <sup>2</sup>	- Ausência de tratamento específico; - Optar por vigilância.
Proteinúria > 0,5 g/dia/1,73 m <sup>2</sup> e/ou Hematúria	- Administrar IECA ou ARA na dose máxima tolerada.
Síndrome nefrítico, nefrótico ou proteinúria nefrótica (> 40 mg/m <sup>2</sup> /hora)	- 1º linha: considerar tratamento corticosteroide (intravenosos e/ou orais); - 2º linha: se ausência de melhoria da proteinúria ou situação de risco, adicionar agentes imunossupressores como: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciclosporina A</li> <li>• MMF</li> </ul>
Glomerulonefrite com <50% crescentes	- Considerar corticosteroides, associados ou não a agentes imunossupressores.
Glomerulonefrite crescêntica e síndrome nefrótico	- Considerar a seguinte combinação: pulsos intravenosos de metilprednisolona, seguidos de tratamento oral com corticoide e ciclofosfamida; - Considerar plasmaferese, se insuficiência renal aguda ou falha do tratamento imunossupressor.

**Tabela 12.** Abordagens terapêuticas baseadas na prática clínica corrente, de acordo com apresentação clínica e histológica. Adaptado de Gilbert, 2014, “National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases” e Davin, 2013, “Pitfalls in recommending evidence-based based guidelines for a protean disease like Henoch-Schönlein purpura nephritis”.



## Biomarcadores de lesão renal na PHS

Atualmente poucos biomarcadores séricos e urinários são conhecidos para utilização na prática clínica. A creatinina sérica continua a ser usada por rotina para avaliação da função renal. Infelizmente, constitui um marcador pouco sensível para alterações agudas da TFG, sendo necessários vários dias até que disfunção renal seja detetada.<sup>66</sup> Deste modo, torna-se necessária a introdução de novos marcadores capazes de prever o desenvolvimento de lesão renal em crianças com PHS.

O estudo de Pillebout *et al.*<sup>67</sup> testou biomarcadores tanto séricos como urinários em 50 crianças com PHS, das quais 33 desenvolveram nefrite, e em 21 crianças saudáveis. Os marcadores incluíram citocinas, imunoglobulinas, IC-IgA1, glicosilação de IgA e a gelatinase neutrofílica associada à lipocalina (NGAL).

Relativamente às citocinas, a excreção urinária de IL-6, IL-8 e IL-10 mostrou-se significativamente superior no grupo de crianças com nefrite do que naqueles sem doença renal ( $p < 0,01$ ).<sup>67</sup> Deste modo, as concentrações das citocinas podem ser utilizadas para prever o aparecimento de nefrite (IL-6: AUC = 0,88, CI = 0,76-0,99,  $p = 0,0002$ ; IL-8: AUC = 0,85, CI = 0,73-0,97,  $p = 0,0002$ ; IL-10: AUC = 0,73, CI = 0,56-0,89,  $p = 0,02$ ).<sup>67</sup> Tal se pode dever ao facto das citocinas estarem implicadas na deposição dos IC-IgA1, na ativação das CM e na formação de crescentes.<sup>14,67</sup>

Por sua vez, a excreção urinária de IgA, IgG e IgM mostrou-se superior nos doentes com nefrite, ao contrário das suas concentrações plasmáticas, que foram semelhantes entre aqueles com e sem nefrite.<sup>67</sup> Assim sendo, os valores urinários de IgA, IgG e IgM revelaram-se preditores de lesão renal (IgA: AUC = 0,86, CI = 0,75-0,96,  $p < 0,0001$ ; IgG: AUC = 0,78, CI = 0,66-0,90,  $p < 0,0001$ ; IgM: AUC = 0,87, CI = 0,77-0,97,  $p < 0,0001$ ).<sup>67</sup>

Através da medição dos níveis de glicosilação da molécula de IgA1, constatou-se que o seu défice foi maior nos doentes com nefrite em relação àqueles sem patologia renal.<sup>67</sup> Pela análise da curva AUC, os níveis séricos de IgA1-DG mostraram-se capazes de prever a doença renal nas crianças diagnosticadas com PHS (AUC = 0,73, CI = 0,56-0,89,  $p = 0,02$ ).<sup>67</sup> Da mesma forma, Kiryluk *et al.*<sup>68</sup> demonstrou que os níveis plasmáticos de IgA1-DG podem constituir um biomarcador sensível e específico em crianças com doença renal, apresentando um valor preditivo superior aos níveis séricos de IgA (IgA1-DG: AUC = 0,94, CI = 0,90-0,99; IgA: AUC = 0,87, CI = 0,78-0,96).

Outros marcadores foram testados para a NPHS, tais como os IC-IgA1 (imunocomplexos de IgA1-sCD89 e IgA1-IgG). A nível sérico, a quantidade de imunocomplexos foi superior em todos dos doentes com PHS em comparação ao grupo controlo.<sup>67</sup> Em amostras urinárias, a excreção de IC-IgA1 mostrou-se superior nas

crianças com NPHS em relação aos restantes, embora sem aumento estatisticamente significativo.<sup>67</sup>

A gelatinase neutrofílica associada à lipocalina (NGAL) corresponde a uma proteína de fase aguda, de 25 kDa, ligada covalentemente à gelatinase dos neutrófilos.<sup>67</sup> É produzida durante a maturação dos granulócitos na medula óssea e em células epiteliais nos casos de inflamação. A NGAL é libertada na circulação sanguínea, sendo livremente filtrada pelo glomérulo e reabsorvida pelas células tubulares proximais.<sup>66</sup> Em diversas situações inflamatórias, os níveis séricos de NGAL aumentam e, quando se ultrapassa a capacidade de reabsorção renal, a NGAL filtrada a nível glomerular, é excretada na urina.<sup>66</sup> Na existência de lesão tubular, ocorre aumento da produção de NGAL pelas células tubulares distais, promovendo-se a elevação dos seus níveis séricos e urinários.<sup>66</sup>

Pillebout *et al.*<sup>67</sup> verificou que o nível sérico de NGAL se encontrou aumentado em todos os doentes com PHS, provavelmente devido ao estado pró-inflamatório subjacente. Apesar de não se ter obtido um valor preditivo para este marcador, constatou-se uma tendência crescente dos seus valores urinários em doentes com nefrite.

Este estudo propõe, assim, a introdução dos níveis séricos de IgA1-DG e urinários de IgA, IgM, IgG e de citocinas como IL-6, IL-8 e IL-10 para deteção das crianças com envolvimento renal no momento do diagnóstico de PHS.<sup>67</sup> Os níveis urinários de IC-IgA1, nomeadamente IgA1-sCD89, e de NGAL poderão ser igualmente utilizados com este propósito, embora ainda não estejam descritos valores *cut-off* para a NPHS.<sup>67</sup>

O estudo de Chen *et al.*<sup>69</sup> dividiu as crianças com PHS em dois grupos de acordo com a presença ou não de nefrite. Foram testados 20 biomarcadores possíveis, tendo-se verificado que apenas os níveis urinários de NGAL e cistatina C se mostraram significativamente superiores nos doentes com nefrite em comparação àqueles sem envolvimento renal ( $p < 0,001$ ).<sup>69</sup>

A cistatina C, proteína de 13 kDa, é responsável pela inibição da protease da cisteína.<sup>66</sup> Tal como a NGAL, é livremente filtrada pelo glomérulo, reabsorvida e catabolizada nos túbulos renais proximais, não sofrendo secreção sob condições fisiológicas.<sup>66,69</sup> A existência de níveis urinários de cistatina C elevados refletem disfunção tubular.<sup>66</sup> De facto, a análise da curva AUC demonstrou que os valores urinários de NGAL e cistatina C poderão ser promissores para o diagnóstico precoce de nefrite em crianças com PHS (AUC = 0,789 *versus*. AUC = 0,692; respetivamente), tendo sido identificados valores *cut-off* com ótima sensibilidade e especificidade (NGAL: 71,45 ng/ml, sensibilidade = 77,4%, especificidade = 70,7%; cistatina C: 1102,36 ng/ml, sensibilidade = 51,6%, especificidade = 80,5%).<sup>69</sup>

A pentraxina 3 tem sido igualmente apontada como um marcador precoce de lesão renal em doentes com PHS.<sup>12</sup> Estudos indicam que a expressão de PTX3 aumenta em lesões de vasculite leucocitoclástica, como a PHS, e a sua deposição no órgão-alvo correlaciona-se com a quantidade de células inflamatórias infiltradas.<sup>70</sup>

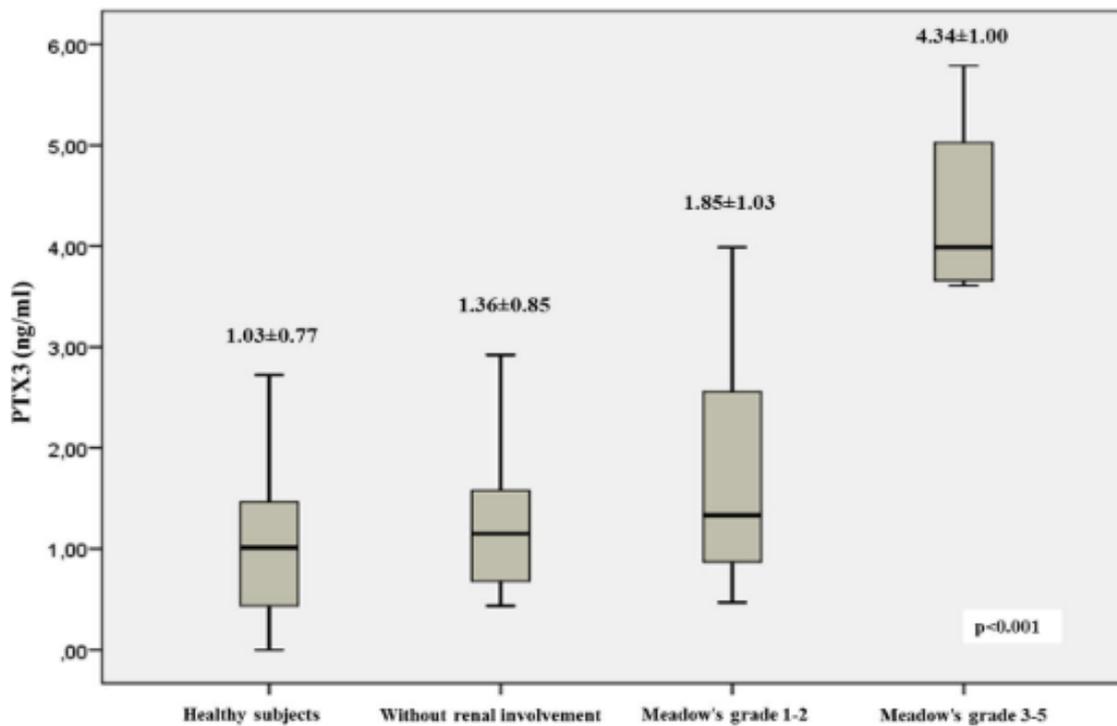
As pentraxinas constituem uma superfamília de proteínas filogeneticamente conservadas, dividida em dois grupos de acordo com a sua estrutura: pentraxinas curtas (25 kDa) e pentraxinas longas (40-50 kDa).<sup>71</sup> A proteína C reativa (PCR) representa um exemplo de pentraxina curtas, produzida a nível hepático em resposta à inflamação, sendo por isso designa-se de proteína de fase aguda.<sup>71</sup>

Por outro lado, o protótipo das pentraxinas longas consiste na proteína pentraxina 3 (PTX3), que ao contrário da PCR, pode ser rapidamente produzida no local da inflamação por diversas células, como monócitos, macrófagos, células endoteliais, epiteliais e fibroblastos. A sua produção é estimulada pela libertação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) e endotoxinas como os lipopolissacarídeos.<sup>71</sup> Desta forma, a PTX3 desempenha um papel essencial na imunidade inata e além disso é considerada uma proteína de fase aguda mais rapidamente detetada que a PCR, devido à sua produção extra-hepática.<sup>70,71</sup>

No trabalho de Ge *et al.*<sup>71</sup>, cujo objetivo consistiu em investigar a relação entre a NPHS e a PTX3, foram analisados os níveis séricos de PTX3 num total de 108 crianças, das quais 31% apresentaram PHS sem envolvimento renal, 34% nefrite da PHS e 34% eram saudáveis. Verificou-se que os níveis plasmáticos de PTX3 foram significativamente mais elevados no grupo de doentes com NPHS em relação ao grupo apenas com PHS ( $p < 0,05$ ).<sup>71</sup>

Estas observações permitiram concluir que a PTX3 desempenha um papel importante na fisiopatologia da PHS, podendo estar envolvida no aparecimento da nefrite (AUC = 0,837, CI = 0,745-0,929,  $p < 0,001$ ).<sup>71</sup> O valor *cut-off* de PTX3 obtido com a máxima sensibilidade (73%) e especificidade (80%) foi de 4,30 ng/ml.<sup>71</sup>

Da mesma forma, o estudo prospectivo conduzido por Yuksel, o qual incluiu 60 crianças com PHS e ausência de alterações urinárias à apresentação, demonstrou que os níveis séricos de PTX3 iniciais foram significativamente superiores naquelas que desenvolveram nefrite ( $p = 0,004$ ) aos dezoito meses. Além disso, constatou que os valores séricos de PTX3 aumentaram consoante a severidade do envolvimento renal (figura 7). Este resultado mostra que as crianças diagnosticadas com PHS e níveis plasmáticos de PTX3 aumentados na primeira avaliação têm elevada probabilidade de desenvolverem nefrite durante o período de seguimento.<sup>70</sup>



**Figura 7.** Relação dos níveis séricos de PTX3 e a severidade de envolvimento renal de acordo com a classificação de Meadow (Grau 1- hematúria microscópica; Grau 2- proteinúria não nefrótica e/ou hematúria; Grau 3- Síndrome nefrítico; Grau 4- Síndrome nefrítico; Grau 5- Síndrome nefrítico-nefrótico). Adaptado de Yüksel, 2015, “Could serum pentraxin 3 levels and IgM deposition in skin biopsies predict subsequent renal involvement in children with Henoch-Schönlein purpura?”.

## Biomarcadores do prognóstico da nefrite da PHS

Diversos biomarcadores têm sido igualmente investigados com o objetivo de determinarem precocemente a evolução da NPHS a longo prazo.

O fator de transformação de crescimento  $\beta 1$  (TGF-  $\beta 1$ ) é uma citocina que estimula a produção de colagénio e a deposição de proteínas da matriz extracelular *in vivo*, iniciando o processo de fibrose túbulo-intersticial.<sup>72,73</sup> Esta última constitui uma lesão histopatológica com influência crucial no prognóstico da NPHS, apesar de não estar contemplada na classificação da ISKDC.

Por sua vez, a proteína quimiotática de monócitos tipo 1 (MCP-1) ativa os monócitos e macrófagos, induz inflamação intersticial e estimula a produção de IL-6, moléculas de adesão celular e outros fatores inflamatórios, os quais contribuem para a fibrose renal.<sup>73</sup>

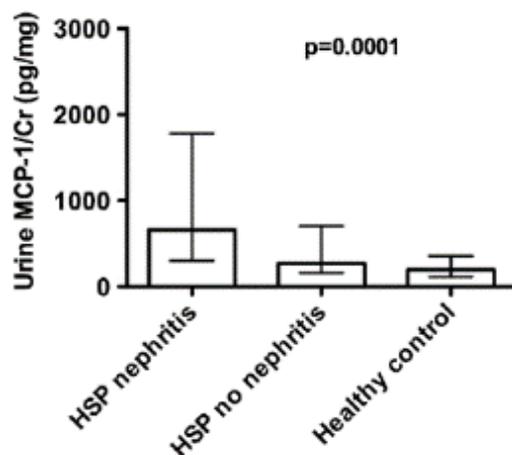
A expressão renal destas duas moléculas, TGF-  $\beta 1$  e MCP-1, foi o alvo do estudo de Shuai *et al.*<sup>73</sup> que pretendeu avaliar a sua relação com o grau de fibrose túbulo-intersticial na NPHS. Foram obtidas 50 biópsias renais de crianças diagnosticadas com nefrite, tendo sido posteriormente observadas à microscopia ótica, eletrónica e imunofluorescência para determinar o grau de fibrose túbulo-intersticial. A expressão renal de TGF-  $\beta 1$  e MCP-1 foi analisada através de técnicas de imunohistoquímica e classificada como negativa ou positiva (fraca, se <25% de células coradas; moderada, entre 25-50% de células coradas e forte, se > 50% de células coradas).<sup>73</sup>

Constatou-se que a fibrose túbulo-intersticial se correlacionou moderadamente com a expressão renal de TGF-  $\beta 1$  (coeficiente de correlação de Spearman=0,56) e MCP-1 (coeficiente de correlação de Spearman=0,63).<sup>73</sup> Desta forma, a expressão renal aumentada de TGF-  $\beta 1$  e MCP-1 pode estar associada à progressão para fibrose túbulo-intersticial.<sup>73</sup>

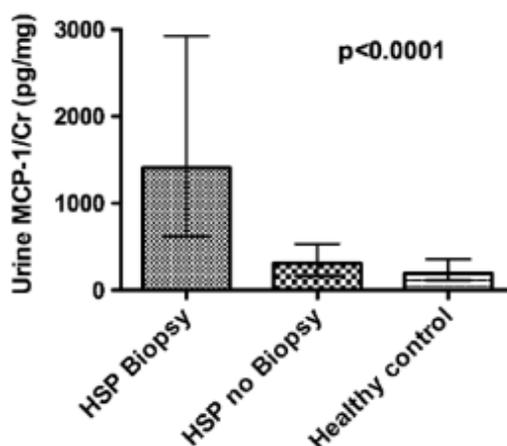
Fuentes *et al.*<sup>74</sup> conduziu um estudo que teve como propósito comparar os níveis urinários de MCP-1/creatinina entre 57 crianças com nefrite e 20 com PHS (sem lesão renal), e determinar a sua relação com a severidade das lesões histológicas. Os níveis urinários de MCP-1/creatinina foram significativamente superiores nos doentes com nefrite em relação aos doentes com PHS e ao grupo controlo ( $p = 0.0001$ ) (figura 8).<sup>74</sup>

Dentro do grupo de doentes com nefrite, os níveis urinários de MCP-1/creatinina foram superiores naqueles que apresentaram indicação para biópsia renal relativamente aos restantes (figura 9).<sup>74</sup> Além disso, os valores de excreção urinária de MCP-1/creatinina mostraram-se elevados nos doentes com proliferação extracapilar em comparação àqueles com proliferação mesangial isolada.<sup>74</sup> O valor *cut-off* obtido através da curva AUC foi de 530 pg/mg, permitindo diferenciar os doentes com nefrite e que necessitam de realizar biópsia renal, com uma sensibilidade de 81% e especificidade

de 77%.<sup>74</sup> Desta forma, Fuentes *et al.* propõe o valor urinário de MCP-1/creatinina como provável biomarcador não-invasivo, sendo necessários mais estudos para avaliar a sua relação com o prognóstico renal.<sup>74</sup>



**Figura 8.** Níveis urinários de MCP-1/creatinina em doentes com NPHS, sem NPHS e no grupo controlo Adaptado de Fuentes, 2014, “Urinary MCP-1/creatinine in Henoch-Schönlein purpura and its relationship with nephritis”.



**Figura 9.** Níveis urinários de MCP-1/creatinina em doentes com NPHS com ou sem indicação para biópsia renal e no grupo controlo. Adaptado de Fuentes, 2014, “Urinary MCP-1/creatinine in Henoch-Schönlein purpura and its relationship with nephritis”.

Estudos recentes têm demonstrado o papel do sistema monocítico-macrofágico, nomeadamente a infiltração e a acumulação de macrófagos no tecido renal, na progressão de várias glomerulonefrites, dentro das quais se inclui a NPHS.<sup>10,74</sup>

O fator de inibição de migração dos macrófagos (MIF) é uma citocina pleiotrópica e inflamatória que regula a função dos macrófagos e a ativação das células T.<sup>75</sup> Este mediador promove a concentração dos macrófagos nos locais inflamatórios, uma vez que bloqueia a sua migração, levando conseqüentemente à produção aumentada de citocinas, como TNF- $\alpha$  e IL-1, e à amplificação da resposta inflamatória.<sup>75,76</sup>

No rim humano, MIF é constitutivamente expresso nas células epiteliais tubulares e em parte, nas células glomerulares.<sup>76,77</sup> Na glomerulonefrite experimental verificou-se a sobreexpressão do mRNA de MIF nas células endoteliais, glomerulares e tubulares, que por sua vez se mostrou estritamente relacionada com a acumulação de macrófagos e lesão do tecido renal.<sup>75,76</sup>

No estudo de Silva *et al.*<sup>72</sup>, a quantidade de macrófagos intersticiais mostrou-se associada a fibrose intersticial moderada a severa ( $p < 0,01$ ). O recurso a anticorpos neutralizantes anti-MIF limitou e melhorou a lesão renal, demonstrando que MIF participa ativamente no processo de progressão da glomerulonefrite para DRC.<sup>75-77</sup> Wang *et al.*<sup>75</sup> pretendeu estudar a tradução clínica dos níveis urinários de MIF, em crianças diagnosticadas com NPHS.

Os resultados do seu trabalho demonstraram que os valores de excreção urinária de MIF foram superiores no grupo de doentes com NPHS relativamente ao grupo de doentes com PHS (sem doença renal), ( $p < 0,001$ ).<sup>75</sup> Para além disso, constatou-se a existência de uma correlação positiva entre os níveis urinários de MIF e microalbuminúria e a proteinúria das 24 horas.<sup>75</sup> Ao contrário, não se verificou correlação com a creatinina sérica e azoto ureico sérico, ambos reconhecidos como marcadores clássicos de disfunção renal, contudo que impossibilitam a identificação precoce de lesão renal aguda (tabela 13).

Observou-se a elevação dos níveis urinários de MIF prévia à existência de proteinúria em cinco doentes com NPHS, sugerindo que a sua deteção urinária pode ocorrer em fases precoces da doença renal antes do aparecimento de proteinúria e alterações da creatinina e azoto séricos.<sup>75</sup> A par desta conclusão, acrescenta-se que a inibição da atividade de MIF pode constituir uma perspetiva futura na abordagem terapêutica da NPHS.

Valores urinários de MIF	Proteinúria das 24 h	Microalbuminúria	Creatinina sérica	Azoto ureico sérico
<i>r</i>	0,483	0,418	0,202	0,095
<i>P</i>	0,003	0,012	0,243	0,588

**Tabela 13.** Correlação (*r*) entre os níveis urinários de MIF e os parâmetros laboratoriais (proteinúria das 24h, microalbuminúria, creatinina e azoto ureico séricos). Adaptado de Wang, 2017, “Urinary Macrophage Migration Inhibitory Factor as a Noninvasive Biomarker in Pediatric Henoch-Schönlein Purpura Nephritis”.

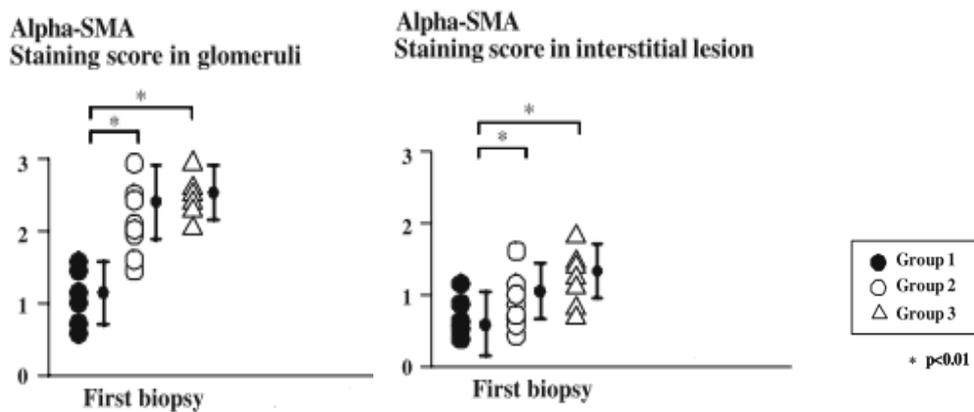
Por último, diversos estudos mostraram que a progressão da glomerulonefrite está associada a alterações fenotípicas das CM.<sup>72</sup> Na glomerulonefrite mesangioproliferativa ocorre expressão de actina  $\alpha$  do músculo liso ( $\alpha$ -SMA), a isoforma da actina predominante no músculo liso da parede vascular, que pode igualmente ser encontrada nas CM.<sup>72,78</sup> Além disso está presente no citoplasma dos miofibroblastos, desempenhando um papel importante na fibrinogénese.<sup>78</sup>

O trabalho realizado por Kawasaki *et al.*<sup>78</sup> pretendeu avaliar a associação entre a expressão renal de  $\alpha$ -SMA e o prognóstico da NPHS. A população do estudo envolveu 35 crianças com nefrite, tendo sido dividida em três grupos com base nas características histológicas e clínicas na última observação clínica. O grupo 1 incluiu biópsias renais de grau  $\leq$  II, o grupo 2 incluiu biópsias de grau  $\geq$  III e ausência de alterações urinárias e o grupo 3 consistiu em biópsias de grau  $\geq$  III associadas à presença de alterações urinárias e/ou insuficiência renal.<sup>78</sup>

A presença de  $\alpha$ -SMA foi detetada utilizando técnicas de imunohistoquímica e avaliou-se a sua expressão segmentar ou difusa nos glomérulos e no interstício. Todos os doentes do grupo 2 e 3 apresentaram  $\alpha$ -SMA no mesângio e além disso, todos os doentes do grupo 3 expressaram  $\alpha$ -SMA no interstício.<sup>78</sup> A expressão de  $\alpha$ -SMA nos glomérulos e no interstício foi significativamente mais evidente nos grupos 2 e 3 em relação ao grupo 1 (figura 10).<sup>78</sup>

O mesmo se constatou no estudo de Silva *et al.*<sup>72</sup>, o qual mostrou uma correlação positiva entre a expressão renal de  $\alpha$ -SMA e o grau de fibrose intersticial ( $p=0,01$ ), creatinina sérica ( $p = 0,03$ ) e proteinúria ( $p = 0,03$ ).

Assim concluiu-se que a expressão de  $\alpha$ -SMA foi mais forte nas biópsias renais com lesões severas e nos doentes com prognóstico renal desfavorável.<sup>72,78</sup> Esta observação permite inferir que a expressão glomerular e intersticial de  $\alpha$ -SMA constitui um marcador histopatológico que se relaciona com a progressão da NPHS para lesões histológicas severas.<sup>78</sup>



**Figura 10.** Comparação da expressão renal de  $\alpha$ -SMA em cada grupo. No eixo das ordenadas está marcado o grau de expressão de  $\alpha$ -SMA: 0 = coloração negativa; 1 = coloração fraca, segmentar ou periglomerular; 2 = coloração forte; 3 = coloração forte e difusa. Adaptado de Kawasaki, 2008, "Renal expression of alpha-smooth muscle actin and c-Met in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis".



## Conclusão

A NPHS corresponde entre 10 a 15% de todas as glomerulonefrites pediátricas e constitui uma importante causa de DRC na infância. Além disso, pode recorrer décadas após o episódio inicial e ser causa de disfunção renal na adolescência ou vida adulta.

As crianças do gênero feminino, mais velhas, que se apresentam com sintomas abdominais intensos e púrpura recorrente e/ou persistente merecem atenção especial pelo elevado risco de desenvolverem nefrite, sobretudo durante o primeiro mês após o diagnóstico de PHS.

Por sua vez, verifica-se que as crianças que se apresentam com síndrome nefrítico e/ou nefrótico ao diagnóstico da NPHS ou recorrência dos sintomas cutâneos têm maior probabilidade de evolução renal desfavorável. Naquelas submetidas a biópsia renal, a presença de crescentes, sobretudo fibróticos, esclerose glomerular, lesões membranoproliferativas e túbulo-intersticiais correspondem a alterações histológicas irreversíveis e que ultrapassaram a janela de oportunidade para tratamento eficaz. A proliferação mesangial e a expansão de matriz, ainda que associados a prognóstico renal desfavorável, podem ser revertidas. Todavia, são necessários estudos prospectivos que confirmem a relação do prognóstico renal com a severidade das manifestações clínicas e lesões histológicas à apresentação.

Além disso, torna-se clara a necessidade de substituir a classificação da ISKDC por uma nova que inclua outros parâmetros além da proliferação mesangial e a proporção de glomérulos afetados pelos crescentes, como a hiperplasia endocapilar, glomerulosclerose segmentar e focal, arteriosclerose e lesões túbulo-intersticiais, uma vez que apresentaram valor prognóstico.

O estudo dos defeitos moleculares de IgA1, dos mecanismos que levam ao reconhecimento de IgA1-DG pelos anticorpos anti-glicanos, da atividade biológica dos imunocomplexos e das vias de sinalização implicadas na ativação das CM e na lesão glomerular permitirão definir biomarcadores não-invasivos e terapêuticos específicos baseadas na patogênese da NPHS.

Relativamente ao tratamento da NPHS; é fundamental a realização de estudos randomizados e controlados a fim de se estabelecerem abordagens terapêuticas adequadas às diversas formas de apresentação da nefrite e ao risco de progressão para DRC. Além disso, considera-se como prioridade a realização de estudos prospectivos, com um número estatisticamente considerável de crianças, que permitam validar e introduzir os biomarcadores investigados na prática clínica corrente.

O objetivo central na abordagem da NPHS passar por definir as crianças com risco de desenvolverem sequelas, instituir o tratamento de forma atempada e vigiar os doentes durante um período prolongado, garantindo a sobrevivência renal a longo prazo.





## **Agradecimentos**

À Dr.<sup>a</sup> Carmen do Carmo pelo empenho, dedicação, disponibilidade constante e correta orientação, os quais me possibilitaram desenvolver e aprofundar os conhecimentos neste tema, que tanto aprecio.

À Professora Doutora Guiomar Oliveira pela pronta receptividade aquando da escolha da área científica e pela contribuição fundamental no meu interesse pela Pediatria.

A toda a família, em particular aos meus pais e irmão, pelo apoio incondicional e por me proporcionarem a possibilidade de alcançar e concluir esta etapa.

Aos meus amigos e colegas por toda a compreensão e incentivo que me transmitiram ao longo deste percurso.



## Bibilografia

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Journal of the American College of Rheumatology*. 2012;20(4):5–15.
2. Brogan P, Eleftheriou D, Dillon M. Small vessel vasculitis. *Pediatric Nephrology*. 2010;25(6):1025–35.
3. Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schonlein): Current state of knowledge. *Current Opinion in Rheumatology*. 2013;25(2):171–8.
4. Lava S, Milani G, Fossali E, Simonetti G, Agostoni C, Bianchetti M. Cutaneous manifestations of small-vessel leukocytoclastic vasculitides in childhood. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2017;53(3):439–51.
5. Hetland LE, Susrud KS, Lindahl KH, Bygum A. Henoch-Schonlein purpura: a literature review. *Acta Dermato-Venereologica*. 2017;97(10):1160–6.
6. McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: diagnosis and management of Henoch-Schonlein purpura. *European Journal of Pediatrics*. 2010;169(6):643–50.
7. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(5):798–806.
8. Davin J-C, Coppo R. Henoch–Schonlein purpura nephritis in children. *Nature Reviews Nephrology*. 2014;10(10):563–73.
9. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Hölttä T, et al. Outcome of Henoch-Schonlein purpura 8 years after treatment with a placebo or prednisone at disease onset. *Pediatric Nephrology*. 2012;27(6):933–9.
10. Kawasaki Y. The pathogenesis and treatment of pediatric Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2011;15(5):648–57.
11. Pohl M. Henoch–Schonlein purpura nephritis. *Pediatric Nephrology*. 2014;30(2):245–52.
12. Lau KK, Suzuki H, Novak J, Wyatt RJ. Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatric Nephrology*. 2010;25(1):19–26.

13. Bogdanović R. Henoch-Schonlein purpura nephritis in children: risk factors, prevention and treatment. *Acta Paediatrica*. 2009;98(12):1882–9.
14. Davin JC. Henoch-Schonlein Purpura Nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(3):679–89.
15. Chen JY, Mao JH. Henoch-Schonlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management. *World Journal of Pediatrics*. 2014;11(1):29–34.
16. Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. *Clinical Kidney Journal*. 2016;9(4):583–91.
17. Wheeler DC, Kasiske BL. KDIGO Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):19–33.
18. Behrman RE, Kliegman RM. *Nelson Essentials of pediatrics*. 7th edit. Elsevier Saunders; 2010. 556-564 p.
19. Novak J, Julian BA, Tomana M, Mestecky J. IgA glycosylation and IgA immune complexes in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Seminars in Nephrology*. 2008;28(1):78–87.
20. Heineke MH, Ballering A V., Jamin A, Ben Mkaddem S, Monteiro RC, Van Egmond M. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schonlein purpura). *Autoimmunity Reviews*. 2017;16(12):1246–53.
21. Novak J, Julian BA, Mestecky J, Renfrow MB. Glycosylation of IgA1 and pathogenesis of IgA nephropathy. *Seminars in Immunopathology*. 2012;34(3):365–82.
22. Gajewski Ł, Mizerska-Wasiak M, Cichoń-Kawa K, Małydk J, Dziedzic-Jankowska K, Leszczyńska B. Serum GDlgA1 levels in children with IgA nephropathy and Henoch-Schonlein nephritis. *Central European Journal of Immunology*. 2018;43(2):162–167.
23. Knoppova B, Reily C, Maillard N, Rizk D V., Moldoveanu Z, Mestecky J, et al. The origin and activities of IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy. *Frontiers in Immunology*. 2016;7:117.
24. Moura IC, Benhamou M, Launay P, Vrtovsniak F, Blank U, Monteiro RC. The Glomerular response to IgA deposition in IgA nephropathy. *Seminars in Nephrology*. 2008;28(1):88–95.

25. Aleyd E, Heineke MH, van Egmond M. The era of the immunoglobulin A Fc receptor Fc $\alpha$ RI; its function and potential as target in disease. *Immunological Reviews*. 2015;268(1):123–38.
26. Sanders J, Wyatt R. IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(2):163–70.
27. Oortwijn BD, Eijgenraam JW, Rastaldi MP, Roos A, Daha MR, van Kooten C. The Role of Secretory IgA and Complement in IgA Nephropathy. *Seminars in Nephrology*. 2008;28(1):58–65.
28. Novak J, Rizk D, Takahashi K, Zhang X, Bian Q, Ueda H, et al. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Kidney Diseases*. 2015;1(1):8–18.
29. Lai KN, Leung JCK, Chan LYY, Saleem MA, Mathieson PW, Lai FM, et al. Activation of podocytes by mesangial-derived TNF- $\alpha$ : glomerulo-podocytic communication in IgA nephropathy. *AJP: Renal Physiology*. 2008;294(4):945–55.
30. Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney International*. 2012;81(9):833–43.
31. Hodgkins KS, Schnaper HW. Tubulointerstitial injury and the progression of chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2012;27(6):901–9.
32. Tudorache E, Azema C, Hogan J, Wannous H, Aoun B, Decramer S, et al. Even mild cases of paediatric Henoch-Schonlein purpura nephritis show significant long-term proteinuria. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2015;104(8):843–8.
33. Hicks J, Mierau G, Wartchow E, Eldin K. Renal diseases associated with hematuria in children and adolescents: a brief tutorial. *Ultrastructural Pathology*. 2012;36(1):1–18.
34. Trnka P. Henoch-Schonlein purpura in children. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2013;49(12):995–1003.
35. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Marja AH, Arikoski P, Hölttä T, et al. Renal manifestations of Henoch-Schonlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children. *Archives of Disease in Childhood*. 2010;95(11):877–82.
36. Koskela M, Ylinen E, Ukonmaanaho EM, Autio-Harmainen H, Heikkilä P, Lohi J, et al. The ISKDC classification and a new semiquantitative classification for predicting outcomes of Henoch–Schonlein purpura nephritis. *Pediatric Nephrology*. 2017;32(7):1201–9.

37. Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Hashimura Y, Kanda K, Kamioka I, et al. Treatment strategies for Henoch-Schonlein purpura nephritis by histological and clinical severity. *Pediatric Nephrology*. 2011;26(4):563–9.
38. Kawasaki Y, Ono A, Ohara S, Suzuki Y, Suyama K, Suzuki J, et al. Henoch-Schonlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment. *Fukushima journal of medical science*. 2013;59(1):15–26.
39. Liu Z, Wei Y dan, Hou Y, Xu Y, Li X jiang, Du Y jun. Differences in pathological characteristics and laboratory indicators in adult and pediatric patients with Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Journal of Huazhong University of Science and Technology - Medical Science*. 2016;36(5):659–66.
40. Dudley J, Smith G, Llewelyn-Edwards A, Bayliss K, Pike K, Tizard J, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schonlein Purpura. *Archives of Disease in Childhood*. 2013;98(10):756–63.
41. Rianthavorn P, Chacranon M. Long-term renal outcome in pediatric glomerulonephritis associated with crescent formation. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2018;22(3):661–7.
42. Huang YJ, Yang X-Q, Zhai W-S, Ren X-Q, Guo Q-Y, Zhang X, et al. Clinicopathological features and prognosis of membranoproliferative-like Henoch-Schonlein purpura nephritis in children. *World Journal of Pediatrics*. 2015;11(4):338–45.
43. Wenderfer SE, Gaut JP. Glomerular Diseases in Children. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2017;24(6):364–71.
44. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th edit. McGraw-Hill Education; 2015.
45. Gilbert S, Weiner DE. *National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases*. 6th edit. Elsevier; 2014. 152-192 p.
46. Mao Y, Yin L, Huang H, Zhou Z, Chen T, Zhou W. Henoch-Schonlein purpura in 535 Chinese children: clinical features and risk factors for renal involvement. *Journal of International Medical Research*. 2014;42(4):1043–9.
47. Chan H, Tang Y-L, Lv X-H, Zhang G-F, Wang M, Yang H-P, et al. Risk factors associated with renal involvement in childhood Henoch-Schonlein Purpura: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(11):e0167346.

48. Anil M, Aksu N, Kara OD, Bal A, Anil AB, Yavaşcan Ö, et al. Henoch-Schonlein purpura in children from western Turkey: a retrospective analysis of 430 cases. *The Turkish journal of pediatrics*. 2009;51(9):429–36.
49. Chartapisak W, Opastirakul S, et al. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;8(3):CD005128.
50. Halling SE, Söderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatric Nephrology*. 2010;25(6):1101–8.
51. García J, Blanco O, Ibáñez M, Ortega López P, Martín I. Outcome of Henoch-Schönlein nephropathy in pediatric patients. Prognostic factors. *Nefrología: publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología*. 2008;28(6):627–32.
52. Delbet JD, Hogan J, Aoun B, Stoica I, Salomon R, Decramer S, et al. Clinical outcomes in children with Henoch–Schonlein purpura nephritis without crescents. *Pediatric Nephrology*. 2017;32(7):1193–9.
53. Feng D, Huang WY, Hao S, Niu XL, Wang P, Wu Y, et al. A single-center analysis of Henoch-Schonlein purpura nephritis with nephrotic proteinuria in children. *Pediatric Rheumatology*. 2017;15(1):15.
54. Soylemezoglu O, Ozkaya O, Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Peru H, et al. Henoch-Schonlein nephritis: a nationwide study. *Nephron - Clinical Practice*. 2009;112(3):199–204.
55. Wakaki H, Ishikura K, Hataya H, Hamasaki Y, Sakai T, Yata N, et al. Henoch-Schonlein purpura nephritis with nephrotic state in children: predictors of poor outcomes. *Pediatric Nephrology*. 2011;26(6):921–5.
56. Lim BJ, Shin J II, Choi S eun, Rhim H, Lee JS, Kim PK, et al. The significance of tubulointerstitial lesions in childhood Henoch–Schonlein nephritis. *Pediatric Nephrology*. 2016;31(11):2087–93.
57. Davin JC, Coppo R. Pitfalls in recommending evidence-based guidelines for a protean disease like Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Pediatric Nephrology*. 2013;28(10):1897–903.
58. Andersen RF, Rubak S, Jespersen B, Rittig S. Early high-dose immunosuppression in Henoch–Schonlein nephrotic syndrome may improve outcome. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2009;43(5):409–15.
59. Zaffanello M, Fanos V. Treatment-based literature of Henoch-Schonlein purpura nephritis in childhood. *Pediatric Nephrology*. 2009;24(10):1901–11.

60. Kasiske BL, Eckardt K-U. KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney International Supplements*. 2012;2(2):209–20.
61. Halling SE, Söderberg MP, Berg UB. Treatment of severe Henoch-Schönlein and immunoglobulin A nephritis. A single center experience. *Pediatric Nephrology*. 2009;24(1):91–7.
62. Jauhola O, Ronkainen J, Autio-Harmainen H, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, et al. Cyclosporine A vs. methylprednisolone for Henoch-Schonlein nephritis: a randomized trial. *Pediatric Nephrology*. 2011;26(12):2159–66.
63. Park JM, Won SC, Shin J II, Yim H, Pai KS. Cyclosporin A therapy for Henoch-Schonlein nephritis with nephrotic-range proteinuria. *Pediatric Nephrology*. 2011;26(3):411–7.
64. Lu Z, Song J, Mao J, Xia Y, Wang C. Evaluation of mycophenolate mofetil and low-dose steroid combined therapy in moderately severe Henoch-Schonlein Purpura nephritis. *Medical Science Monitor*. 2017;23:2333–9.
65. Du Y, Hou L, Zhao C, Han M, Wu Y. Treatment of children with Henoch-Schönlein purpura nephritis with mycophenolate mofetil. *Pediatric Nephrology*. 2012;27(5):765–71.
66. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre J V. Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008;48:463–93.
67. Pillebout E, Jamin A, Ayari H, Housset P, Pierre M, Sauvaget V, et al. Biomarkers of IgA vasculitis nephritis in children. *PLoS ONE*. 2017;12(11).
68. Kiryluk K, Moldoveanu Z, Sanders JT, Eison TM, Suzuki H, Julian BA, et al. Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Kidney International*. 2011;80(1):79–87.
69. Chen T, Lu YH, Wang WJ, Bian CY, Cheng XY, Su Y, et al. Elevated urinary levels of cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in Henoch-Schonlein purpura patients with renal involvement. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e101026.
70. Yüksel S, Çağlar M, Evrengül H, Becerir T, Tepeli E, Ergin A, et al. Could serum pentraxin 3 levels and IgM deposition in skin biopsies predict subsequent renal involvement in children with Henoch–Schonlein purpura? *Pediatric Nephrology*. 2015;30(6):969–74.
71. Ge W, Wang HL, Sun RP. Pentraxin 3 as a novel early biomarker for the prediction of Henoch-Schonlein purpura nephritis in children. *European Journal of Pediatrics*. 2014;173(2):213–8.

72. Silva GE, Costa RS, Ravinal RC, dos Reis MA, Dantas M, Coimbra TM. Mast Cells, TGF-1 and  $\alpha$ -SMA Expression in IgA Nephropathy. *Disease Markers*. 2008;24(3):181–90.
73. Shuai Z, Huijun S, Weizhong G, Aimin L, Jianhua M. Evaluation of TGF- $\beta$ 1 and MCP-1 expression and tubulointerstitial fibrosis in children with Henoch-Schonlein purpura nephritis and IgA nephropathy: A clinical correlation. *Clinics*. 2017;72(2):95–102.
74. Fuentes Y, Hernández AM, García-Roca P, Valverde S, Velásquez-Jones LF, Sosa G, et al. Urinary MCP-1/creatinine in Henoch-Schonlein purpura and its relationship with nephritis. *Pediatric Nephrology*. 2014;29(6):1047–52.
75. Wang J, Li Y, Chen Y, Dai X, Di Y, Shen M, et al. Urinary Macrophage Migration Inhibitory Factor as a Noninvasive Biomarker in Pediatric Henoch-Schonlein Purpura Nephritis. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2017;23(5):258–61.
76. Bruchfeld A, Wendt M, Miller EJ. Macrophage Migration Inhibitory Factor in Clinical Kidney Disease. *Frontiers in immunology*. 2016;7(8):8.
77. Lan HY. Role of macrophage migration inhibition factor in kidney disease. *Nephron Experimental Nephrology*. 2008;109(3):e79-83.
78. Kawasaki Y, Imaizumi T, Matsuura H, Ohara S, Takano K, Suyama K, et al. Renal expression of alpha-smooth muscle actin and c-Met in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatric Nephrology*. 2008;23(6):913–9.

