

Púrpura de Schönlein-Henoch en adultos

Henoch-Schönlein purpura in adults

Denise Carolina Valdivia Montero,¹ Gisela Vaglio Giors,² Mariana Guzzi Maqueda,³ María Carolina Baztan Piñero,³ Ana Clara Torre,³ Victoria Volonteri⁴ y Ricardo Galimberti⁵

RESUMEN

La púrpura de Schönlein-Henoch es una vasculitis sistémica mediada por inmunoglobulina A, caracterizada clínicamente por púrpura palpable, dolor abdominal, artralgias y hematuria o proteinuria en el laboratorio. La inmunofluorescencia directa de las lesiones cutáneas, así como la del riñón, revelan la presencia de depósitos perivascuales de este anticuerpo, dato de valor para confirmar el diagnóstico. Se presentan cinco pacientes adultos con PSH, insuficiencia renal aguda y neoplasias malignas en tres de ellos (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(1): 52-58).

Palabras clave:

Púrpura de Schönlein-Henoch, adulto, insuficiencia renal, neoplasias malignas.

ABSTRACT

Henoch-Schönlein Purpura is a systemic vasculitis mediated by Ig A, clinically characterized by non-thrombocytopenic palpable purpura, abdominal pain, arthritis and proteinuria or hematuria. Histologically, it is characterized by deposition of immunoglobulin A in the skin and kidneys, being these features essential for the diagnosis. We report five adult patients with Henoch-Schönlein purpura with acute kidney failure, and malignant neoplasms on three of them (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(1): 52-58).

Keywords:

Henoch-Schönlein Purpura; adults; kidney failure, malignant neoplasia.

Fecha de recepción: 24/8/2011 | Fecha de aprobación: 15/12/2011

¹ Médica residente

² Jefa de residentes

³ Médica asociada

⁴ Médica adscripta

⁵ Jefe del Servicio de Dermatología

Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Gascón 450, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Denise Carolina Valdivia Montero. denise.valdivia@hospitalitaliano.org.ar

Introducción

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) es una vasculitis sistémica caracterizada por la presencia de depósitos de inmunoglobulina A (Ig A). Clínicamente se manifiesta por púrpura palpable, artralgias, dolor abdominal y hematuria o proteinuria.

En los niños es la causa más frecuente de púrpura no trombocitopénica y vasculitis, y presenta una evolución benigna y autolimitada. Sin embargo, en los adultos es poco frecuente y su evolución puede ser desfavorable, dependiendo del compromiso renal y sistémico.

Se presentan cinco pacientes adultos con PSH que desarrollaron insuficiencia renal aguda y, en tres de ellos, neoplasias malignas asociadas

Casos clínicos

En los cuadros 1 y 2 se detallan los antecedentes per-

sonales, los factores desencadenantes, las manifestaciones clínicas, el tratamiento y la evolución de los casos clínicos.

Comentarios

La púrpura de Schönlein-Henoch es una vasculitis sistémica de pequeños vasos caracterizada por el depósito de Ig A perivascular.¹ Es una enfermedad típica de la infancia, con una incidencia de 13 a 20 casos por cada 100.000 niños menores de 17 años,¹ mientras que en adultos se describen 3 a 14 casos por millón.² Debido a su baja frecuencia de presentación en pacientes adultos, se comunican en este artículo 5 casos que fueron evaluados en el Hospital Italiano de Buenos Aires en los últimos 2 años.

La PSH es una enfermedad inmunológica. Se ha propuesto que se presenta en individuos con una predisposición genética determinada, luego de la exposición del

CUADRO 1. Casos clínicos: antecedentes personales, factores asociados y manifestaciones cutáneas

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Sexo	Femenino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino
Edad	75 años	65 años	72 años	55 años	75 años
Antecedentes	Asma HTA Dislipidemia	HTA Dislipidemia Púrpura palpable y nefropatía por Ig A 15 años previos	HTA Dislipidemia Púrpura palpable (7 episodios en 10 años)	HTA	HTA Fibrilación auricular Miocardiopatía Enfermedad pulmonar obstructiva
Factores asociados y posibles desencadenantes	Infección de vía aérea superior	Ninguno	Carcinoma de colon diagnosticado 2 años previos	• Carcinoma de células claras de riñón operado (nefrectomía y esplenectomía) 1 mes previo • Vacunación contra neumococo y meningococo y vacuna antigripal 14 días antes del cuadro de PSH	• Carcinoma de próstata • Sepsis por <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino sensible tratada con minociclina y ceftriaxona, 2 semanas previas
Clínica (tiempo de evolución hasta la consulta)	Púrpura palpable (7 días) y artralgias (2 días)	Púrpura palpable (15 días)	Púrpura palpable (7 días)	Púrpura palpable (7 días)	Púrpura palpable (9 días)
Manifestaciones cutáneas	Lesiones anulares en forma de escarapela con centro purpúrico y placas purpúricas de 10 cm, cubiertas por flictenas (véase foto 1)	Placas eritematovioláceas con centro purpúrico (véase foto 2)	Placas eritematovioláceas con centro purpúrico (véase foto 3)	Placas eritematovioláceas con centro purpúrico (véase foto 4)	Lesiones anulares en forma de escarapela con centro purpúrico (véase foto 5)
Distribución	MI	MS, MI	MS, MI	MS, MI y tronco	MS, MI
Histopatología	Vasculitis leucocitoclásica (Foto 5)	Vasculitis leucocitoclásica	Vasculitis leucocitoclásica	Vasculitis leucocitoclásica	Vasculitis leucocitoclásica
IFD Cutánea	Negativa	Depósitos de Ig A y C3 perivascuales en dermis	Depósitos de Ig A y C3 perivascuales en dermis	Depósitos de Ig A y C3 perivascuales en dermis	Depósitos de Ig A y C3 perivascuales en dermis

CUADRO 2. Casos clínicos: manifestaciones extracutáneas, tratamiento y evolución

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Artralgias	Tobillos y rodillas	Tobillos y rodillas	Tobillos	No	Rodillas
Compromiso gastrointestinal	Diarrea	Dolor abdominal y diarrea sanguinolenta	Dolor abdominal y diarrea	Dolor abdominal y vómitos	Dolor abdominal y diarrea
Compromiso renal	Insuficiencia renal aguda Proteinuria, hematuria, hematíes dismórficos	No	Insuficiencia renal aguda Hematuria, hematíes dismórficos (30%)	Insuficiencia renal aguda Hematuria, proteinuria	Insuficiencia renal aguda Hematuria, proteinuria, hematíes dismórficos (30%)
Otros órganos o sistemas	No	No	Hemorragia alveolar y neumonitis	No	Orquitis
Biopsia renal	Hiper celularidad mesangial	No	Necrosis tubular aguda y nefroangioesclerosis	No	Hiper celularidad mesangial
IFD Renal	Depósitos de Ig A	No	Negativa	No	Muestra insuficiente
Tratamiento	Meprednisona 40 mg VO día con descenso progresivo por 1 año	Metilprednisolona 1g EV día por 3 días y meprednisona 40 mg VO día por 1 semana	Metilprednisolona 1g EV día por 3 días y meprednisona 40 mg VO día con descenso progresivo por 1 mes. Pulsos de ciclofosfamida Azatioprina 2,5 mg/kg/día durante 1 año	Meprednisona 40 mg VO día con descenso progresivo por 1 mes	Meprednisona 40 mg VO día con descenso progresivo por 5 meses
Evolución	Remisión de lesiones cutáneas al mes de tratamiento. Úlceras residuales en ambas piernas que aún continúan en curación. Resolución del cuadro renal luego de 3 meses con corticoide	Desfavorable con isquemia intestinal. Fallece 1 semana después de iniciar el tratamiento con corticoides	Remisión de lesiones cutáneas y del compromiso renal. Evolucionó con múltiples recaídas y requirió tratamiento con azatioprina 1mg/kg/día. Luego presentó hemorragia alveolar, por lo que recibió pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida, y azatioprina 2,5 mg/kg/día hasta la fecha (lleva un año de tratamiento)	Remisión de lesiones cutáneas, compromiso renal y digestivo luego de 1 mes de tratamiento	Remisión de lesiones cutáneas luego de 2 meses de tratamiento y mejoría paulatina de la falla renal luego de 4 meses de tratamiento.

Abreviaturas

HTA = hipertensión arterial

MS = miembros superiores

MI = miembros inferiores

sistema inmune a diversos factores desencadenantes, como infecciones (*Streptococcus B hemolítico*, *Bartonella spp*, *Staphylococcus aureus*, adenovirus, etc.), neoplasias, fármacos y vacunas.³⁻⁵

En su fisiopatogenia parecen estar implicados diferentes mecanismos, entre los cuales se refieren la amplificación del epítipo, el estímulo por superantígenos y el mimetismo molecular para los desencadenantes infecciosos. En los casos de PSH asociados a neoplasias, se describen la disminución de la eliminación de inmunocomplejos, la producción de autoanticuerpos frente

a antígenos tumorales, el mimetismo molecular entre estos últimos y las células endoteliales, el viraje de la síntesis de Ig M a Ig A, el aumento de la viscosidad sanguínea y la producción de citocinas inflamatorias aberrantes y TGF por el tumor.⁶

En la PSH se observa un incremento de los niveles séricos de Ig A con una alteración de la Ig A1, que ocasiona que se agreguen y formen macromoléculas. Éstas se depositarían en las paredes vasculares de los capilares de los órganos diana (tubo digestivo, dermis y glomérulos) y el mesangio renal, y se unirían a las células endoteliales. Esto ocasionaría la destrucción de las mismas.⁷

Se cree que la etiología de la PSH difiere en niños y adultos. En los niños, la predilección estacional de esta patología, junto con la tendencia a la autorresolución, hacen pensar en una etiología viral o bacteriana, mientras que en los adultos

se ha observado la ausencia de dicha propensión y una fuerte asociación con neoplasias.⁴

Entre nuestros pacientes, uno presentó una infección respiratoria previa al brote cutáneo y en otro caso se registró que el cuadro de PSH había estado precedido en 14 días por una bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. Además, en tres pacientes se evidenció relación con neoplasias de órganos sólidos, y uno de ellos refirió vacunación previa para neumococo, meningococo y gripe.

La forma clínica clásica se presenta con púrpura palpable, artralgias o artritis, dolor abdominal y hematuria.³ Las lesiones cutáneas más habituales suelen ser pápulas y placas purpúricas, de forma y tamaño variable, de distribución simétrica. Las petequias, las placas eritematosas, las lesiones urticarianas y las ampollas son menos frecuentes.^{8,9} Entre nuestros pacientes, tres evidenciaron placas purpúricas, uno de ellos lesiones ampollares y dos lesiones anulares con centro purpúrico (fotos 1 a 4). Según la bibliografía, las lesiones se localizan con mayor frecuencia en las regiones de decúbito de los miembros inferiores y los glúteos, los miembros superiores se ven afectados en menor medida y el compromiso del tronco sucede en el 20% de los casos.¹ Todos nuestros pacientes presentaban lesiones en la superficie de extensión de los miembros inferiores, cuatro de ellos en miembros superiores, y el compromiso del tronco se observó sólo en un caso (foto 2).

El compromiso renal por la PSH se describe en el 20 al 60% de los casos, se manifiesta con hematuria, proteinuria, insuficiencia renal e hipertensión arterial, y se evidencia entre las 4 semanas (75% de los casos) y los 3 meses desde el comienzo de los síntomas (97-100% de los casos).^{1,2} En nuestra casuística, éste se observó en cuatro de los cinco pacientes. Las manifestaciones más habituales fueron la microhematuria y la proteinuria, como parte de un síndrome nefrótico o nefrítico que llevó a la insuficiencia renal aguda.

Las artralgias y artritis se deberían a edema periarticular y suelen afectar a los tobillos, las rodillas y las muñecas, provocando disminución de la movilidad sin causar daño permanente. Se describen tanto en la literatura como en nuestra experiencia hasta en el 80% de los casos.^{1-3,8}

Del 50 al 75% de los pacientes suele presentar compromiso gastrointestinal, y la manifestación más común son los cólicos abdominales producto del edema y la isquemia de la pared intestinal, seguidos por los vómitos, la hemorragia digestiva y la diarrea.¹⁻³ Todos nuestros pacientes mostraron afección del tubo digestivo, y el síntoma más frecuente fue la diarrea. Destacamos la evolución de uno de nuestros pacientes, que desarrolló hemorragia digestiva masiva y falleció debido a esto, situación descrita en la literatura en el 2% de los pacientes con compromiso del tubo digestivo.¹⁻³



Foto 1. Placas purpúricas y ampollas de contenido hemático distribuidas en los miembros inferiores.



Foto 2. Placas purpúricas, vitropresión negativas, localizadas en ambas piernas.

La orquitis es la manifestación más frecuente del compromiso del sistema genitourinario por la PSH, y puede ocurrir hasta en el 24% de los pacientes de sexo masculino.¹ En nuestra casuística, sólo un paciente se vio afectado. El daño pulmonar (hemorragia alveolar, neumonitis) y del sistema nervioso central (cefalea, convulsiones, sangrado) es infrecuente y suele ocurrir en los adultos.¹ Uno de nuestros pacientes presentó



Foto 3. Placas purpúricas en región lumbo-sacra y en los miembros inferiores, distribución clásica de púrpura en pantalón.

CUADRO 3: Criterios diagnósticos de púrpura de Schönlein-Henoch

Púrpura palpable más uno de los siguientes

- 1- Dolor abdominal agudo
- 2- Cualquier biopsia que evidencie predominio de depósitos de Ig A en la IFD
- 3- Artritis aguda o artralgiás
- 4- Hematuria y/o proteinuria

compromiso respiratorio con hemorragia alveolar difusa e insuficiencia respiratoria, por lo que requirió asistencia respiratoria mecánica.

En la bibliografía no se comunican hallazgos de relevancia en la analítica de laboratorio. Se destaca que en nuestros pacientes el análisis de orina fue de utilidad, ya que evidenció la presencia de proteinuria y/o hematuria en el sedimento urinario, que contribuyó a determinar de forma temprana la existencia de afección glomerular.¹

El diagnóstico se basó, en todos los casos, en los criterios del consenso realizado en 2006 por la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR, tal su sigla en inglés) y la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PReS, tal su sigla en inglés). El mismo es una modificación del consenso de 1990 del Colegio Americano de Reumatología (cuadro 3).^{10,11}

En el estudio histológico de las lesiones cutáneas con tinción de hematoxilina-eosina, se observaron los cambios típicos de una vasculitis leucocitoclásica, es decir un denso infiltrado inflamatorio perivascular con predominio de leucocitos polimorfonucleares, polvillo nuclear, acúmulos de fibrina, tumefacción de las células endoteliales y extravasación de hematíes en la dermis (foto 5).^{1,2}

En la PSH, mediante la inmunofluorescencia directa (IFD) de piel, se pueden detectar los depósitos de Ig A y fracción C3 del complemento a nivel perivascular en todas las lesiones purpúricas de menos de 48 horas de evolución.¹ Creemos que en el caso de nuestro primer paciente, el resultado negativo de la IFD de piel se debió a que el tiempo de procesamiento de la muestra fue superior a 48 horas, considerando que la IFD de la biopsia renal mostró el depósito de Ig A que permitió confirmar el diagnóstico.^{1,2,9}

Las indicaciones más aceptadas de biopsia renal en la PSH son el síndrome nefrótico o nefrítico, la insuficiencia renal aguda y la proteinuria en rango nefrótico por 4 a 6 semanas.¹² Tres de nuestros pacientes debieron ser sometidos a la misma por presentar las tres primeras condiciones clínicas nombradas. Según la literatura, el estudio histológico del riñón muestra, en la mayor parte de los casos, glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria y, en ocasiones, la formación de semilunas.^{4,12} Esto no lo pudimos constatar en nuestros casos, entre los cuales prevaleció el hallazgo de hiper celularidad mesangial.

Se estima que del 2 al 5% de los pacientes adultos que presentan vasculitis tienen neoplasias subyacentes. Existen casos comunicados en la literatura que demuestran la asociación de PSH y neoplasias, entre las que se destacan el carcinoma de pulmón, próstata

y glándula suprarrenal, y las neoplasias oncohematológicas como el mieloma múltiple y el linfoma no Hodgkin.^{6,13} En nuestra casuística, esta relación se evidenció en tres pacientes (adenocarcinoma de colon y próstata, y carcinoma de células claras de riñón). La PSH paraneoplásica suele manifestarse de modo simultáneo o posterior al diagnóstico de la enfermedad maligna. En este último caso, la vasculitis podría ser un indicador de la progresión metastásica de la enfermedad.⁶ Debido a esta probable relación se sugiere, en todo paciente adulto que presente esta vasculitis, realizar estudios complementarios que descarten la presencia de procesos malignos y, en aquellos con una neoplasia previa conocida, reestadificar la enfermedad oncológica.^{6,13}

Si bien la PSH suele ser una enfermedad autolimitada, hasta el 30% de los pacientes puede presentar recaídas durante su convalecencia, situación más frecuente en aquellos con daño renal.⁴ Uno de nuestros pacientes presentó 7 recaídas a lo largo de un período de 10 años. El primer episodio ocurrió luego del diagnóstico y tratamiento de un adenocarcinoma de colon. Por otro lado, destacamos el segundo caso comunicado, donde el paciente consulta a nuestra institución por una recaída después de 15 años del diagnóstico inicial de PSH, un período de tiempo libre de enfermedad mucho más prolongado de lo que se refiere en la mayoría de los trabajos publicados. En ninguno de los dos episodios se pudo determinar el factor desencadenante del cuadro.

El curso de la afección renal suele ser autolimitado en los niños, ya que sólo el 1% de la población infantil desarrolla insuficiencia renal crónica (IRC). En los adultos, la glomerulonefritis es mucho más frecuente y por lo tanto el pronóstico no es tan favorable. Se ha propuesto que los pacientes con niveles altos de creatinina al inicio de la enfermedad, proteinuria mayor a 1 g/día, hipertensión arterial, incremento de la proteinuria durante su seguimiento, proliferación extracapilar, fibrosis o atrofia tubular en la biopsia renal o disminución de los niveles de factor XIII, tienen peor pronóstico.² Según la bibliografía, esto se observa en el 30% de los casos, aunque no se evidenció en nuestros pacientes.^{1,2,12}

El tratamiento de la PSH se enfoca a controlar los síntomas agudos (artritis y dolor abdominal), y monitorear la función renal para prevenir la complicación más frecuente: la insuficiencia renal crónica. No existe una terapéutica estandarizada para esta enfermedad. Los corticoides han sido utilizados ampliamente con resultados dispares.^{2,14,15}

Una revisión sistemática sobre el efecto de los mis-



Foto 4. Placas anulares en forma de escarpela, con centro purpúrico palpable, localizadas en los miembros inferiores.

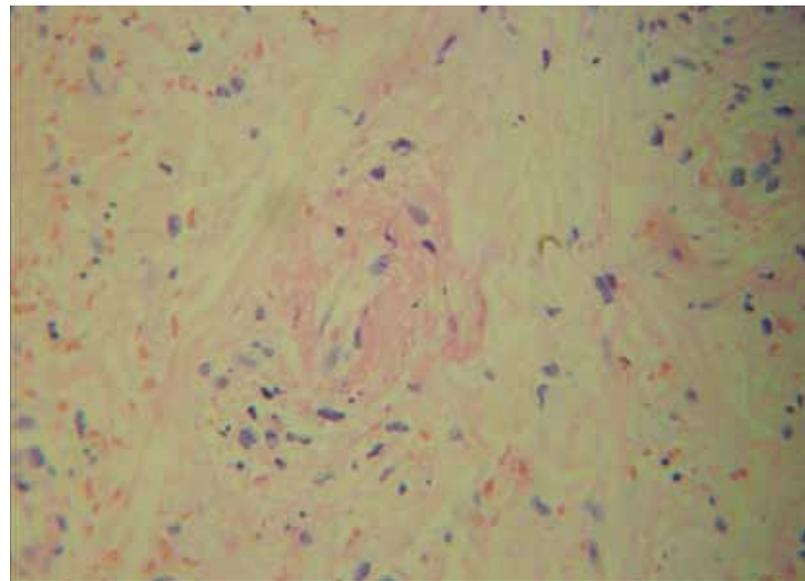


Foto 5. (H-E 400x). Vasculitis leucocitoclástica: infiltrado inflamatorio perivascular con predominio de polimorfonucleares, polivillo nuclear, acúmulos de fibrina, tumefacción de células endoteliales y extravasación de hematías.

mos (prednisolona 1-2 mg/kg/día) en la PSH, sugiere que existe un beneficio potencial en su administración temprana para mitigar los síntomas abdominales intensos de la etapa aguda, controlar las lesiones cutáneas ampollares y reducir los riesgos de enfermedad renal persistente en la etapa crónica.^{8,16} Si bien todos nuestros pacientes recibieron tratamiento esteroide y tres de ellos presentaron buena evolución, no podemos afirmar que la mejoría se haya debido al mismo, ya que la PSH es un patología de carácter benigno, con tendencia a la resolución espontánea.

En los casos con manifestaciones severas y recurrencias se han utilizado otros inmunosupresores, como la ciclofosfamida y el micofenolato, pero sólo en casos aislados y con respuesta regular.¹⁵ En cuanto a la terapéutica con azatioprina, cabe destacar que todos los trabajos fueron realizados en población pediátrica y su resultado es controvertido. Existen estudios que refieren la utilidad de la misma en la mejoría de parámetros histopatológicos y clínicos de la nefritis severa por PSH.^{17,18} Sin embargo, un trabajo realizado por Shenoy *et al.*¹⁹ sobre 27 niños con nefritis por PSH demostró que no hubo diferencias entre los que recibieron tratamiento de inmunosupresión y aquellos que no. Uno de nuestros pacientes requirió tratamiento con azatioprina (1mg/kg/día) debido al inadecuado control de la enfermedad (nefritis severa y recurrencias frecuentes) con los corticoides. Durante el mismo, presentó un episodio de hemorragia alveolar y neumonitis con insuficiencia respiratoria, por lo que requirió la administración de pulsos de corticoides y ciclofosfamida. Evolucionó con rápida mejoría de los síntomas, y continúa con tratamiento con corticoides y azatioprina (2,5 mg/kg/día) hasta la actualidad.

La PSH, aunque frecuente en la infancia, es rara y de más difícil tratamiento en los adultos, en los que debemos descartar siempre la presencia de una neoplasia subyacente. Presentamos cinco casos que nos permiten acercarnos a la patología y nos generan nuevos interrogantes sobre su fisiopatología.

Bibliografía

1. Tizard E.J., Hamilton-Ayres M.J.J. Henoch-Schönlein purpura, *Arch. Dis. Child.*, 2008, 93: 1-8.
2. López Meiller M.J., Cavallasca J.A., Maliandi M., Nasswettwer G.G. Henoch Schonlein pupura in Adults, *Clinics*, 2008, 63: 273-276.
3. Heller M., Mijelshon L., Speroni E., Massone C. et ál. Púrpura de Schönlein-Henoch en un adulto, *Arch. Argent. Dermatol.*, 2006, 56: 93-97.
4. Kellerman P.S. Henoch Schönlein purpura in adults, *American Journal of Kidney Diseases*, 2006, 48: 1009-1016.
5. Yang Y.H., Chuang Y.H., Wang L.C., Huang H.Y. et ál. The immunobiology of Henoch-Schönlein purpura, *Autoimmunity reviews*, 2008, 7: 179-184.
6. Mitsui H., Shibagaki N., Kawamura T., Matsue H. et ál. A clinical study of Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2009, 23: 394-401.
7. Saulsbury F.T. Henoch-Schönlein purpura, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2010, 22: 598-602.
8. Massimo J., Meo M. Síndrome de Schönlein-Henoch vésico-ampollar, *Rev. Argent. Dermatol.*, 1995, 76: 253-257.
9. Boixeda J.P., Torrelo F., Allegue A., Rocamora A. et ál. Síndrome de Schonlein Henoch del adulto, *Actas Dermosif.*, 1990, 81: 319-322.
10. Mills J.A., Michel B.A., Bloch D.A., Calabrese L.H. et ál. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura, *Arthritis Rheum.*, 1990, 33: 1114-1121.
11. Ozen S., Ruperto N., Dillon M.J., Bagga A. et ál. EULAR/ PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides, *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65: 936-941.
12. Coppo R., Andrulli S., Amore A., Gianoglio B. et ál. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults, *Am. J. Kidney Dis.*, 2006, 47: 993-1003.
13. Zurada J.M., Ward H., Grossman M.E.. Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy in adults, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006, 55: S65-70.
14. Saulsbury F.T. Corticosteroid therapy does not prevent nephritis in Henoch-Schönlein purpura, *Pediatr. Nephrol.*, 1993, 7: 69-71.
15. Ronkainen J., Koskimies O., Ala-Houhala M., Huttunen N.P. et ál. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized double-blind, placebo-controlled trial, *J. Pediatr.*, 2006, 149: 241-247.
16. Liu P.M., Bong C.N., Chen H.H., Huang Y.C. et ál. Henoch-Schönlein purpura with hemorrhagic bullae in children: report of two cases, *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2004, 37: 375-378.
17. Jae Il Shin, Jee Min Park, Youn Ho Shin, Ji Hong Kim et ál. Can azathioprine and steroids alter the progression of severe Henoch Schonlein nephritis in children?, *Pediatr. Nephrol.*, 2005, 20: 1087-1092.
18. Surjit Singh C., Devidayal A., Lata K., Kusum J. et ál. Severe Henoch-Schonlein nephritis: resolution with azathioprine and steroids, *Rheumatol. Int.*, 2002, 22: 133-137.
19. Shenoy M. Bradbury M.G., Lewis M.A., Webb N.J.A. Outcome of Henoch-Schönlein purpura nephritis treated with long-term immunosuppression, *Pediatr. Nephrol.*, 2007, 22:1717-1722.