

Actualización de la vasculitis por IgA con un enfoque al diagnóstico y pronóstico en pediatría

Update on IgA vasculitis with a focus on diagnosis and prognosis in pediatrics

Ana Luisa Rodríguez-Lozano^{1*}, Blanca Giovanna Delgado-Sánchez¹ , Laura Berrón-Ruiz² , Ruth Guadalupe Nájera-Velázquez¹, Chiharu Murata³ 

¹ Servicio de Inmunología.

² Laboratorio de Inmunodeficiencias

³ Departamento de Metodología de la Investigación
Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Fecha de recepción: 30-10-2025

Fecha de aceptación: 28-03-2025

Fecha de publicación: 30-09-2025

*Correspondencia: Ana Luisa Rodríguez Lozano. anarlozano@yahoo.com.mx

Resumen

La vasculitis por IgA es la vasculitis más frecuente en la infancia se caracteriza por una vasculitis leucocitoclástica en la que están afectados los capilares por depósito de complejos inmunes de IgA. La erupción cutánea es la principal manifestación clínica junto con artralgiyas o artritis, afectación del tracto digestivo y renal, a menudo tiene un curso auto limitado. Aunque se presenta a cualquier edad tiene una predilección por niños entre 3 y 7 años. Es común que se identifique un desencadenante, el más frecuentemente asociado es infeccioso, con reportes de hasta el 31% con infecciones de vías respiratorias, seguida de gastrointestinales en un 5%. Las manifestaciones dermatológicas son el elemento característico de la enfermedad y se encuentra en el 100% de los pacientes, sin embargo, la afectación renal es la que determina el pronóstico. El diagnóstico es clínico apoyado en auxiliares de laboratorio, gabinete y los criterios de clasificación; sin embargo, debido a que el pronóstico está condicionado principalmente por la afectación renal, tener alternativas simples y seguras, el adecuado seguimiento, la evaluación de la eficacia del tratamiento y el pronóstico de la enfermedad, son algunos de los principales objetivos de los biomarcadores. El tratamiento inicial se basa en medidas generales, pero en caso de afectación gastrointestinal, renal u otro órgano blanco como testículos, el tratamiento con corticosteroides e inmunosupresores es necesario. Desde finales del siglo pasado se reconoció que no todos los pacientes con vasculitis por IgA tenían un desenlace benigno, sin embargo, recientemente se ha publicado información que sustenta un desenlace deletéreo tanto en los pacientes con nefritis como en el embarazo.

Palabras clave: Vasculitis por IgA; Vasculitis leucocitoclástica; Complejos inmune por IgA; Erupción cutánea; Biomarcadores; Corticosteroides; Inmunosupresores; Nefritis.

Abstract

IgA vasculitis is the most common vasculitis in childhood, and its main feature is leukocytoclastic vasculitis, in which the capillaries are affected by the deposit of IgA immune complexes. Skin rash is the principal clinical manifestation, along with arthralgia or arthritis, digestive and renal tract involvement, and is often self-limiting. Although it occurs at any age, it prefers children between 3 and 12 years. It is common to identify a trigger, the most frequently associated with infection, with reports of up to 31% along respiratory tract infections, followed by gastrointestinal infections at 5%. Dermatological manifestations are the characteristic element of the disease; 100% of patients have purpura at some point; however, renal involvement determines the prognosis of these patients. The diagnosis is clinical, supported by laboratory and cabinet assistants and classification criteria; however, since the prognosis is mainly conditioned by renal involvement, having simple and safe alternatives, adequate follow-up, evaluation of the efficacy of the treatment, and the prognosis of the disease are some of the main objectives of biomarkers. Initial treatment consists of general measures, but in the case of gastrointestinal, renal, or other target organ involvement, such as testicles, therapy with corticosteroids and immunosuppressants is necessary. Since the end of the last century, it has been recognized that not all patients with IgA vasculitis had a benign outcome; however, recent data supports a deleterious outcome both in patients with nephritis and in pregnancy.

Keywords: IgA vasculitis; Lueukocytoclastic vasculitis; AgA immune complexes; Rash; Biomarkers; Corticosteroids; Immunosuppressants; Nephritis.

ANTECEDENTES

La vasculitis por IgA (VlgA), conocida previamente como púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) es la vasculitis más frecuente en la infancia, es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por una erupción cutánea, clásicamente púrpura palpable, artralgias, afectación gastrointestinal y renal, que a menudo tiene un curso auto limitado¹ y buen pronóstico;² sin embargo, se ha reportado tanto la recurrencia de la enfermedad como complicaciones agudas y a largo plazo.³ Las principales morbilidades son la afectación renal, la perforación gastrointestinal y la disfunción del sistema nervioso central.⁴ Un subconjunto de pacientes puede llegar a presentar púrpura persistente y al menos 2% desarrollarán complicaciones graves.⁵

La PHS fue descrita por primera vez en 1802 por Heberden y reconocida por Schönlein en 1837 como la asociación de púrpura y artralgias; Henoch añadió a este síndrome la presencia de síntomas gastrointestinales y la afectación renal en 1874.⁶

METODOLOGÍA

Para esta revisión se utilizaron términos MeSH para la búsqueda en Pubmed y MDPI: IgA vasculitis; diagnosis [subheading]; epidemiology [subheading]; physiopathology [subheading]; IgA vasculitis biomarkers; IgA vasculitis prognosis; IgA vasculitis pregnancy. Se revisaron todo tipo de estudios, desde el año 2000 al 2024.

Epidemiología

La incidencia de la VlgA se ha reportado entre 6 a 24 por 100,000 niños por año en menores de 17 años de edad, la variabilidad depende del origen étnico (hasta 70 casos por 100,000 niños al año en las personas de origen asiático).⁷ No obstante, Xu L. et al. refiere que la incidencia puede ser mayor, debido a que los pacientes con compromiso exclusivamente cutáneo habitualmente no se hospitalizan y por lo tanto podría existir un subregistro institucional.⁸ Aunque se presenta a cualquier edad tiene una predilección por niños entre 3 y 12 años, reportándose con mayor frecuencia en niños de 4-7 años de edad;⁹ aproximadamente el 75% de los pacientes son < 8 años y hasta el 90% son < 10 años de edad. La relación mujer-hombre se reporta con predominio masculino, sin embargo, algunos autores reportan 1:1 y hasta 1.8:1.^{10,11} En una revisión sistemática que condujimos en el Instituto Nacional de Pediatría encontramos que el promedio de la edad fue de 7.1 años, con un discreto predominio masculino 1:1.3.¹² Las características clínicas de la VlgA pueden ser atípicas en los extremos de la edad y más grave en adultos.¹³

La VlgA se presenta comúnmente después de la exposición a un desencadenante, el más frecuentemente asociado es el infeccioso, hasta 31% de los casos se asocian con infecciones de vías respiratorias y gastrointestinales en un 5%. Se han asociado también una amplia variedad de microorganismos, fármacos, vacunas y otros factores ambientales. El *Streptococcus* β -hemolítico del grupo A es de los más frecuentes, se ha reportado cultivo faríngeo positivo del 10-30% de los pacientes y títulos elevados de antistreptolisinas entre el 20 y el 50%.^{11,13,14} Más recientemente y como consecuencia de la pandemia por

SARS-CoV-2, se han reportado casos de VlgA asociados a este virus.^{15,16}

Etiopatogenia

Se considera una entidad multifactorial, la predisposición genética y la exposición ambiental son claras, así como el papel de las inmunoglobulinas, citocinas, quimiocinas, complemento y autoanticuerpos en los mecanismos patogénicos.^{17,18} Se ha descrito también el desequilibrio entre las células TH17 y las células T reguladoras como factores que predisponen a la autoinmunidad.¹⁹ Uno de los mecanismos patogénicos fundamentales es la glucosilación aberrante de la IgA1.^{11,20,21} Una glucosilación aberrante, confiere una propensión a formar complejos inmunes de tipo IgA1-IgA1 o IgA1-IgG, los cuales activan la vía alterna del complemento con aumento consecuente de los niveles plasmáticos de C3a y C5a, éste último desempeña un papel en conjunto con los inmunocomplejos en la patogénesis de la enfermedad mediante la activación del endotelio de los vasos pequeños a nivel cutáneo y en el mesangio renal. La VlgA es considerada una enfermedad de complejos inmunes, aunque la hipocomplementemia no es común en la etapa aguda, se ha observado que los niveles de C3 se reducen significativamente en el periodo de convalecencia, lo cual correlaciona con el depósito de C3 evidenciado en biopsias de piel y riñón.²²

Manifestaciones clínicas

El espectro clínico de la VlgA es altamente variable, la mayoría de los pacientes manifiestan púrpura cutánea.²³ Las manifestaciones dermatológicas son el elemento característico de la enfermedad y se encuentra en el 100% de los pacientes, las lesiones clásicas son de púrpura palpable, de 2-10 mm de diámetro, rojo-violáceas, suelen concentrarse sobre las superficies extensoras de las extremidades inferiores, alrededor de los tobillos, sobre el dorso de los pies, nalgas y menos frecuentemente antebrazos, puede afectar la cara y rara vez el tronco; también pueden presentarse petequias, equimosis coalescentes, vesículas y ampollas dentro del espectro de las manifestaciones cutáneas.²⁴ La erupción purpúrica es el motivo de consulta en más del 50% de los casos, la recurrencia de la misma podría estar asociada con el desarrollo de la afectación renal.²⁵

La artritis es la segunda característica en frecuencia, afectando al 75% de los pacientes, usualmente es oligoarticular, afectando mayormente tobillos, rodillas y cadera; por lo general hay inflamación prominente periarticular con dolor, eritema y derrame, aunque este último es menos frecuente. La artritis no es deformante y se recupera al cabo de unas pocas semanas. Esta manifestación puede preceder a las lesiones cutáneas en el 15-25% de los pacientes.¹¹

La afectación gastrointestinal o angina intestinal, se produce en el 50-75% de los casos, manifestándose como dolor abdominal tipo cólico, difuso, que se incrementa con la ingesta de alimentos. Una de las complicaciones más graves es la invaginación intestinal que afecta al 3-4% de los pacientes y en el 60% se limita al intestino delgado.²⁵ Las manifestaciones gastrointestinales se presentan en la primera semana de la enfermedad hasta en el 75% de los niños y precede a las manifestaciones cutáneas hasta en el 36%.²⁶

La afectación renal se produce en el 10-60% de los niños¹ puede llegar a ser crónica y conducir a un daño permanente, lo que determina el pronóstico de la enfermedad a largo plazo.²⁶ De los pacientes que desarrollarán afectación renal, el 85% lo hará dentro de las primeras 4 semanas, el 91% dentro de las primeras 6 semanas y el 97% dentro de los primeros 6 meses.²⁷ El hallazgo más común es hematuria microscópica aislada, la proteinuria puede presentarse en grado variable y un pequeño porcentaje de pacientes tiene hematuria macroscópica.²⁵

La nefritis por vasculitis por IgA (NVIgA) es una enfermedad glomerular secundaria,²⁸ ocupó el tercer lugar de todas las glomerulonefritis agudas, sólo precedida por las posinfecciosas y la nefritis lúpica.²⁹

Alrededor del 20% de los pacientes con NVIgA desarrollan síndrome nefrótico o nefrítico; 30-50% tienen alteraciones urinarias persistentes durante meses o años y del 1 al 3% progresan a insuficiencia renal terminal.²⁷ En los niños con NVIgA y proteinuria masiva en los que se ha realizado biopsia renal, se ha encontrado formación de medias lunas en 56%, adhesión de la cápsula glomerular 52%, glomérulo esclerosis segmentaria 19%, proliferación endocapilar 67% y lesiones en las paredes de las arteriolas 62%.^{30, 31}

Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes de la VIgA implican al sistema genital y urinario; orquitis, estenosis ureteral bilateral y afectación del pene se observan en el 9% de los pacientes.^{32,33} La hemorragia cerebral, crisis convulsivas, parestesias, neuropatía periférica, cefalea, vasculitis

cerebral, déficit neurológico, isquemia e inclusive encefalopatía posterior reversible, son manifestaciones a nivel de sistema nervioso central y se presentan en el 2% de los pacientes.³⁴⁻³⁶ La afectación pulmonar es rara, se observa en menos del 2% de los casos y se manifiesta con hemorragia pulmonar; raramente afección cardíaca y ocular, con miocarditis y uveítis, respectivamente.³⁷⁻⁴¹

Criterios de clasificación

Los criterios de clasificación para la PHS de la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR), Organización Internacional de Ensayos en Reumatología Pediátrica (PRINTO) y la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PRES) se muestran en el Cuadro 1.⁴²

Diagnóstico

No existe un dato patognomónico que nos permita diagnosticar la VIgA, por lo que la sospecha clínica es fundamental. El diagnóstico es clínico apoyado en auxiliares de diagnóstico y los criterios de clasificación.

Se solicitan estudios de rutina como la biometría hemática en donde podemos encontrar leucocitosis con desviación moderada hacia la izquierda, plaquetas normales o discretamente elevadas y el volumen plaquetario medio (VPM), si está disminuido, se relaciona con actividad de la enfermedad y la afectación gastrointestinal.⁴³ En algunos casos, el examen general de orina (EGO) evidenciará hematuria con o sin proteinuria de grado variable. En caso de observar proteinuria, es prioritario hacer una cuantificación, mediante la determinación de la relación

Cuadro 1. Criterios de clasificación para Vasculitis por IgA de EULAR/PRINTO/PRES.

Criterio	Descripción	Sensibilidad	Especificidad
Púrpura (criterio indispensable)	Púrpura comúnmente palpable o petequias con predominio en las extremidades inferiores. No relacionada con trombocitopenia.	89%	86%
Dolor abdominal	Dolor abdominal tipo cólico de inicio agudo, evaluado en la historia clínica o a la exploración física. Puede incluir invaginación intestinal y hemorragia gastrointestinal	61%	64%
Histopatología con vasculitis leucocitoclástica	Normalmente con depósito de IgA predominantemente o glomerulonefritis proliferativa con depósitos de IgA	93%	89%
Artritis o artralgias	Artritis se define como edema de las articulaciones o dolor en las articulaciones con limitación del movimiento. Artralgia se define como dolor agudo de las articulaciones sin inflamación articular o limitación del movimiento.	78%	42%
Afección renal	Proteinuria > 0.3g/24h o >30mmol/mg en la relación albúmina/creatinina en orina en una muestra matutina. Hematuria >5 eritrocitos por campo en microscopio de alta potencia, o en el sedimento urinario presencia de cilindros eritrocitarios o más de 2+ de sangre en el Labstix.	33%	70%

IgA: Inmunoglobulina A; PHS: Púrpura de Henoch-Schönlein; EULAR: Liga Europea contra el Reumatismo; PRINTO: Organización Internacional de Ensayos en Reumatología Pediátrica; PRES: Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica.

proteínas urinarias – microproteínas urinarias (UPr:Cr) que con un valor ≥ 0.2 es indicativo de proteinuria; otra forma de cuantificar la proteinuria es haciendo una recolección de orina en 24 horas.

Es importante solicitar exudado faríngeo y antiestreptolisinas por la asociación de VlgA con infecciones, así como la determinación de autoanticuerpos y complemento. Los anticuerpos antinucleares se reportan con baja frecuencia, pero en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) se presentan hasta en el 33% de los casos; los niveles de C3 y C4 suelen estar normales, y se ha observado la presencia de anticuerpos anti-cardiolipinas y anti-B2 glicoproteína 1 en la fase aguda de la enfermedad. Existen reportes que correlacionan los niveles de Leucotrieno B4 aumentados y 25 Hidroxivitamina D3 disminuidos, en relación con la gravedad de la enfermedad.^{44,45}

En los casos de dolor abdominal y con sospecha de invaginación intestinal, el ultrasonido debe ser realizado por un ecografista capacitado con experiencia en pediatría.⁴⁶

Los depósitos de IgA son la principal característica de la VlgA, los niveles en sangre pueden observarse elevados junto con los de algunas citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral, que se sabe que no solo podrían activar el complemento, sino también a los neutrófilos con su consecuente infiltración en la pared de los vasos.^{15,43,47} También se ha observado un desequilibrio entre las células Th17 y la producción de IL-17 e IL-6, la disminución de linfocitos T reguladores (Treg) y la de IL-10 durante el proceso inflamatorio.⁴⁸

Con base en las recomendaciones internacionales realizadas por Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE) en 2019, no se requiere biopsia de piel en lesiones típicas que afectan miembros inferiores y glúteos. En caso de duda diagnóstica, se podría realizar una biopsia cutánea que identificará los depósitos de complejos inmunes característicos, cabe señalar que la ausencia de depósitos de IgA no excluye el diagnóstico de VlgA. Por otro lado, la biopsia renal está indicada en pacientes que presenten proteinuria >250 mg/mmol al menos durante 4 semanas, o bien, cuando exista alteración en la tasa de filtración glomerular (TFG) <80 ml/min/1.73 m².⁴⁶ Las biopsias tienen la finalidad de detectar factores pronósticos de la afección renal.⁴⁹

Tratamiento

La iniciativa SHARE se creó con el objetivo de mejorar y optimizar la atención de jóvenes con enfermedades reumáticas en Europa.⁴⁶ Dentro de esta iniciativa se encuentran las siguientes recomendaciones:

1. Prescripción de analgésicos para las artralgiyas y artritis
2. Corticoesteroides en caso de orquitis, vasculitis cerebral, hemorragia pulmonar, entre otras manifestaciones potencialmente mortales. La dosis de corticosteroides es de 1 a 2 mg/kg/día. Se pueden considerar pulsos de metilprednisolona 10-30 mg/kg/día
3. En casos de NVlgA se debe consultar un nefrólogo pediátrico

Hasta este momento no se cuenta con evidencia de alta calidad que permita normar la conducta que prevenga o detenga la progresión de la NVlgA.⁵⁰ Un metaanálisis

en 2009 concluyó que el uso de corticosteroides no tiene ningún papel para la prevención de NVlgA en edad pediátrica.⁵¹

La terapia combinada con corticosteroides e inmunosupresores demostró en un metaanálisis del 2019 un aumento significativo en las tasas de remisión completa. La azatioprina (AZA) en combinación con corticosteroides mostró eficacia en las formas graves de NVlgA. Mientras que el micofenolato de mofetilo (MMF) en series de casos fue eficaz para inducir remisión y prevenir recaídas. La terapia combinada disminuye la proteinuria y aumenta los niveles séricos de albúmina. Tanto la AZA como el MMF pueden ser considerados en el tratamiento de primera o segunda línea en NVlgA y en la terapia de mantenimiento en casos graves. En NVlgA grave, los pulsos intravenosos de ciclofosfamida, metilprednisolona y/o prednisolona oral, están recomendados como parte del tratamiento de primera línea.⁴⁶ Existen estudios que reportan al Tacrolimus y al MMF tan eficaces como la ciclofosfamida en el tratamiento de la enfermedad renal grave asociada a VlgA, sin embargo, aún se requiere de seguimiento para confirmar la eficacia.^{52,53}

Los ensayos clínicos con alfacalcidol concluyen que su uso puede aumentar el nivel sérico de 25-(OH) D3 que a su vez, puede mejorar la función inmune celular y disminuir los niveles de los factores inflamatorios y consecuentemente el daño el renal.⁵⁴

Factores pronósticos para nefritis crónica en pacientes con vasculitis por IgA

La evolución y el pronóstico a corto plazo de la VlgA generalmente son buenos ya que la enfermedad se auto limita en la mayoría de los casos y resuelve en 6 a 8 semanas; sin embargo, el pronóstico a largo plazo depende principalmente de la gravedad del compromiso renal. Los factores asociados para complicación renal incluyen edad > 8 años, sexo femenino, angina intestinal, recurrencia y proteinuria durante el seguimiento.^{55,56} El deterioro tardío de la función renal se ha observado en pacientes con nefritis complicada por síndrome nefrótico, síndrome nefrótico – nefrítico, y en quienes el síndrome nefrótico tiene una duración mayor a tres meses.⁵⁷

En el INP se realizó un estudio retrospectivo en donde se encontró que hasta el 33% de los pacientes con PHS tuvieron persistencia de la afección renal, caracterizada por hematuria, proteinuria, y en algunos casos proteinuria en rango nefrótico.⁵⁸ Por lo que se recomienda que el seguimiento de los pacientes se realice con EGO semanal durante el primer mes, posteriormente quincenal y mensual los primeros tres y seis meses de la enfermedad, debido a que más del 90% de los pacientes que desarrollarán nefritis lo harán en este periodo, continuando la vigilancia con EGO anualmente.

Vasculitis por IgA y lupus eritematoso sistémico

En nuestra Institución hemos identificado algunos casos en los que pacientes con diagnóstico inicial de VlgA han cumplido durante su evolución criterios de clasificación para lupus eritematoso sistémico (LES); por lo que condujimos un estudio de casos (VlgA con LES) y controles (VlgA) en donde

reportamos como factores pronósticos la edad, el sexo femenino y un valor menor de hemoglobina al diagnóstico.¹²

Pocos casos en la literatura informan de la coexistencia de PHS y LES.⁵⁹⁻⁶⁴ Ambas enfermedades autoinmunes son capaces de afectar a múltiples órganos y con frecuencia se afectan algunos órganos de manera similar, como el riñón.

La IgA es la segunda inmunoglobulina en frecuencia después de IgG, se produce en dos formas principales: monomérica (sérica) y dimérica (mucosa secretora); es más abundante la forma monomérica hasta en 84%.^{65,66}

La IgA elimina patógenos, toxinas o bacterias comensales que cruzan la barrera epitelial, neutraliza patógenos intracelulares y regula las respuestas proinflamatorias.⁶⁷ La IgA sérica disminuye la capacidad fagocítica de los polimorfonucleares y reduce las citocinas proinflamatorias.⁶⁷⁻⁶⁹ Esta función antiinflamatoria se debe a la unión de la IgA monomérica al receptor Fc alfa (FcαRI), y la transmisión de las señales inhibitorias a través de células mieloides; sin embargo también se encontró que la IgA unida a patógenos o con la formación de complejos inmunes transmite señales de activación que conduce al incremento de fagocitosis, citotoxicidad dependiente de anticuerpos, aumento en la presentación de antígenos y liberación de citocinas; éste último mecanismo se observa con niveles de IgA elevados en respuesta a infecciones.⁷⁰ Los pacientes con LES parecen sufrir de un estado infección-inflamación crónica con niveles alterados de proteínas del suero, tales como ficolinas y complemento. Adicionalmente, los pacientes con LES muestran una eliminación inadecuada de los complejos inmunes y cuando estos complejos inmunes persisten inducen liberación de citocinas provocando una respuesta inflamatoria crónica.⁷¹⁻⁷⁴

La IgA1 (monomérica) se encuentra glucosilada en la región bisagra, en el sitio tres o cinco. Los pacientes que sufren de este tipo de enfermedades presentan glucosilación aberrante de IgA, lo que ocasiona cambios conformacionales que incrementan la formación de complejos inmunes.⁷⁵ Los anticuerpos IgA con glucosilación defectuosa no sólo no son incapaces de llevar a cabo sus funciones normales, sino que se convierten en promotores de enfermedades autoinmunes como LES.⁷⁶⁻⁷⁸ Ver Figuras 1 y 2.

Biomarcadores asociados con VIgA y VIgA con nefritis

Los estudios actuales sobre biomarcadores se centran principalmente en la incidencia de complicaciones, si bien la biopsia renal sigue siendo el estándar de referencia para la evaluación de la lesión renal en NVIgA, es un procedimiento invasivo.⁸ Es deseable tener alternativas simples y seguras con alta sensibilidad y especificidad para la identificación temprana, el adecuado seguimiento, evaluación de la eficacia del tratamiento y el pronóstico de la enfermedad.

Se han descrito en la literatura biomarcadores relacionados con el desarrollo de nefritis, como Myd88 (R848), CD89, y los complejos CD89-IgA1 e IgA1-IgG tanto en sangre, como en orina y en saliva. Estos y otros biomarcadores se han mostrado útiles particularmente en nefritis.⁷⁹⁻⁸⁹

Existe relativamente poca información sobre biomarcadores específicos de nefritis en la edad pediátrica; sin embargo, los marcadores biológicos más utilizados hasta el momento son las inmunoglobulinas, la relación neutrófilo – linfocito y plaquetas – linfocito, la identificación de defectos en la glicosilación de la IgA y de complejos inmunes, la lipocalina asociada a gelatinasa del neutrófilo (NGAL) y algunas citocinas. En la afectación gastrointestinal durante la fase aguda existe una disminución en la actividad del factor XIII que ocurre debido a la acción de enzimas proteolíticas liberadas durante la inflamación.^{80, 90-92, 94-95}

Entre las citocinas séricas y urinarias presentes en VIgA y NVIgA están la IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17A, TNF-α e IFN-γ, de las cuales algunas citocinas inflamatorias como la IL-6 y el TNF-α participan en el proceso de patogénesis. Por otro lado, también es posible hacer la medición de la IgA urinaria, determinar la IgA1 con glicosilación aberrante, y los complejos IgA1-dG, IgA1-dG-IgA, IgA1-dG-IgG e IgA-dG-sCD89.⁹⁶⁻⁹⁷

Sugino H. *et al.* investigaron sobre los biomarcadores para la predicción de nefritis por VIgA en orina y reportó la molécula de lesión renal-1 (KIM-1), la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y N-acetil-β-glucosaminidasa (NAG), relacionándolos con la gravedad de la nefritis.⁹⁶

Held *et al.* en un estudio reciente del 2024 realizado en pacientes con VIgA (86 pacientes de los cuales 26 presentaron nefritis) y 70 sanos, investigó la posible relación de la proteína de grupo de alta movilidad box 1 (HMGB1), la protocaderina-1 (PCDH1), el receptor de productos finales de glicación avanzada (RAGE) y la IgA-dG en la patogénesis de la VIgA, encontrando que las concentraciones séricas y urinarias de estas moléculas se mantuvieron más elevadas en los pacientes con VIgA en comparación con el grupo control ($p < 0.001$). La concentración urinaria de HMGB1 fue mayor en los pacientes con nefritis comparado con los de VIgA sin nefritis $P 0.049$, y tuvo una correlación positiva con la relación UPr:UCr ($p < 0.05$) y hematuria ($p < 0.05$).

En la fase aguda, las concentraciones de HMGB1 y RAGE se mantuvieron elevadas cuando se compararon al inicio y a los 6 meses, por lo que podrían ser un marcador de actividad de la enfermedad.⁹⁷

Por otra parte, Xu L. *et al.* mencionaron al angiotensinógeno urinario (UAGT), como otro biomarcador asociado con la gravedad, que en conjunto con KIM-1 y NAG, participan con la inflamación, aumentan después de la lesión tubulointersticial y su concentración urinaria disminuye en la remisión.⁸ En un estudio de cohorte pediátrica realizado por Dyga *et al.* en 2020 en 29 niños con VIgA (11 de ellos con NVIgA) y 39 controles, reportaron que los niveles séricos y urinarios de NGAL, KIM-1 y la proteína de unión de ácidos grasos hepáticos (L-FABP) estuvieron significativamente más elevados en la fase aguda de VIgA en comparación con el grupo control ($p < 0.001$) y disminuían con el tiempo.⁹⁸

En el 2021 Williams *et al.* lograron identificar 23 biomarcadores urinarios relacionados con NVIgA. Los más relevantes fueron la medición de la proteína en orina durante 24 horas (24 h-UPRO), la relación proteína-creatinina en orina (UPr:UCr), la concentración de albúmina en orina (Malb), la beta-2 microglobulina (β2-MG), KIM-1, MCP-1, NAG y UAGT.⁹⁹

Algunos biomarcadores en orina están en estudio con el uso de tecnología proteómica, como la proteína zinc-alfa-2-glicoproteína (AZGP1), reportada a la alza en un estudio en pacientes pediátricos con VIgA y NVIgA en comparación con niños sanos¹⁰⁰ y otros como el factor activador de células B (BAFF), apolipoproteína M, metaloproteínasa de matriz-9 (MMP-9), pentraxina 3, actina alfa del músculo liso y c-Met que también pueden diferenciar a pacientes con nefritis de los pacientes con IgA sin nefritis y los controles sanos.¹⁰¹

Frkovic et al. en el 2024 investigaron la actividad de glutatión S-transferasa de los eritrocitos (e-GST) a nivel sérico,

del cual se sabe que está relacionado con múltiples padecimientos renales. Incluyó 149 niños menores de 18 años, 97 de ellos con VIgA (34 con NVIgA) y 52 controles. Al comparar los resultados de e-GST, la actividad fue significativamente mayor en los niños con NVIgA en comparación con el grupo sin nefritis y el grupo control. El e-GST fue reportado como un biomarcador económico y fácil de aplicar en pacientes con deterioro de la función renal.¹⁰² El **Cuadro 2** muestra un listado de biomarcadores.

Existen múltiples biomarcadores en la literatura; sin embargo, la mayoría están en investigación o son poco accesibles en práctica clínica cotidiana. La medición inmunoglobulinas

Cuadro 2. Descripción de biomarcadores en pacientes con vasculitis por IgA.

Biomarcadores	Observación	Referencia
NLR	Niveles altos en pacientes con NVIgA, puede ser útil como factor pronóstico independiente.	Makay B. et al., 2014 Nagy GR. et al., 2017 Brogan P. et al., 2018 Jaszczura M. et al., 2019 Xu L. et al., 2022
Factor XIII	Disminución de la actividad de este factor durante la fase aguda de la VIgA y sus niveles se relacionan con la gravedad de la afectación gastrointestinal.	d'Angelo DM et al., 2020 Xu L. et al., 2022
e-GST	Niveles elevados en pacientes con NVIgA con deterioro de la función renal	Frkovic et al., 2024
TfR/CD71	Favorece la formación de IgA1-dG en NVIgA. Se relaciona con los hallazgos histopatológicos.	An JK, Xia D. et al., 2018 Xu L. et al., 2022
IgA	Las concentraciones séricas de las inmunoglobulinas e interleucinas estuvieron elevadas en pacientes con NVIgA en comparación con los controles y con los pacientes sin nefritis. Su hallazgo en orina podría identificar a los pacientes con NVIgA en el momento del diagnóstico. Además la IL-6 se observó incrementada en pacientes con colitis por VIgA.	Pillebout E. et al., 2017 Sugino H. et al., 2021
IgG		
IgM		
Igλ/Igκ ratio		
IL-6		
IL-8		
IL-10		
TNF-α	Se observaron niveles séricos más elevados en pacientes con NVIgA y en la fase activa de la VIgA en comparación con los controles. Se relaciona con daño endotelial.	Del Vecchio GC et al., 2008 Ye Q. et al., 2015 Sugino H. et al., 2021

Biomarcadores	Observación	Referencia
IFN- γ	Elevado en VlgA.	Sugino H. <i>et al.</i> , 2021
PTX 3	Los niveles séricos y urinarios elevados en pacientes con VlgA.	Ge W. <i>et al.</i> , 2014
HMGB1	Elevación de las concentraciones séricas y urinarias en pacientes con VlgA y NVlgA en comparación con el grupo sano.	Held M. <i>et al.</i> , 2024
PCDH1		
RAGE		
NGAL	Los niveles urinarios de NGAL se asocian con la gravedad de la VlgA.	Dyga K. <i>et al.</i> , 2020 Sugino H. <i>et al.</i> , 2021
MCP-1	Se encuentra elevada en pacientes con NVlgA en comparación con vasculitis por IgA y los grupos controles.	Fuentes Y. <i>et al.</i> , 2014 Wang J. <i>et al.</i> , 2017 Williams CEC. <i>et al.</i> , 2021
NAG	Se encontraron niveles más altos en pacientes con VlgA. Además, el NAG urinario discriminó a los pacientes con NVlgA. Es el primer indicador de daño tubular.	Williams <i>et al.</i> , 2021
KIM-1	Valores urinarios incrementados en niños con VlgA y NVlgA en comparación con los controles.	Dyga K. <i>et al.</i> , 2020 Williams <i>et al.</i> , 2021
L-FABP	Niveles elevados en la fase aguda de pacientes con VlgA.	Dyga K. <i>et al.</i> , 2020
IgA1-AECA	Niveles séricos aumentados	Xu L. <i>et al.</i> , 2022 Held M. <i>et al.</i> , 2024
24 h-UPRO	Niveles elevados en pacientes con NVlgA.	Williams <i>et al.</i> , 2021
Malb (orina)	Incrementada en NVlgA comparado con pacientes con VlgA y se relaciona con los hallazgos patológicos.	Williams <i>et al.</i> , 2021
β 2-MG (orina)	Incrementada en pacientes con NVlgA en comparación con pacientes con VlgA y controles. Se propone como predictor de la respuesta al esteroide en pacientes con NVlgA.	Ge <i>et al.</i> , 2014 Chen X. <i>et al.</i> , 2020 Williams <i>et al.</i> , 2021
UAGT (orina)	Incrementado en pacientes con NVlgA y se relaciona con la gravedad de la enfermedad.	Williams <i>et al.</i> , 2021 Xu L. <i>et al.</i> , 2022
IgA (orina)	Niveles altos al inicio de la enfermedad podrían predecir un peor pronóstico.	Pillebout <i>et al.</i> , 2021 Xu L. <i>et al.</i> , 2022
IgA1-dG (orina)	Niveles elevados en pacientes con VlgA. Su incremento se correlaciona con la presencia de NVlgA.	Xu L. <i>et al.</i> , 2022 Held M. <i>et al.</i> , 2024

...continuación cuadro 2.

Biomarcadores	Observación	Referencia
IgA1-sCD89	Puede identificar pacientes con daño renal al inicio de la enfermedad y predecir el grado de NVIgA. Niveles séricos y urinarios incrementados en NVIgA en comparación con niños sanos y pacientes sin nefritis.	Pillebout et al., 2017
IgA1-dG-IgG	El nivel sérico es mayor en pacientes con NVIgA en la fase aguda y se relacionan con la actividad de la enfermedad y el pronóstico renal.	Xu L. et al., 2022
IgA1-dG-IgA	Niveles séricos elevados se asocian con VlgA y NVIgA y se correlacionan con la actividad de la enfermedad, pero no NVIgA	

VlgA: vasculitis por IgA; NVIgA: nefritis por VlgA; NLR: Relación neutrófilos/linfocitos; Factor XIII: Factor XIII de la coagulación; e-GST: Glutación S-transferasas de los eritrocitos; TfR/CD71: Receptor de transferrina; A IgA: Inmunoglobulina; IgG : Inmunoglobulina G; IgM: Inmunoglobulina M; Igλ/Igκ: Inmunoglobulina λ; IL-6: Interleucina 6; IL-8: Interleucina 8; IL-10: Interleucina 10; TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa; IFN-γ: Interferon gamma; PTX 3: Pentraxina 3; HMGB1: Proteína de grupo de alta movilidad box 1; PCDH1: Protocadherina-1; RAGE: Receptor de productos finales de glicación avanzada; NGAL: Lipocalina asociada a gelatinasa del neutrófilo; MCP-1: Proteína quimiotáctica de monocitos 1; NAG: β-N-acetilglucosaminidasa; KIM-1: Molécula de lesión renal-1; L-FABP: Proteína de unión a ácidos grasos hepáticos; 24 h-UPRO: Proteínas en orina de 24 h; Malb: Concentración de microalbúmina en orina; β2-MG: β2- microglobulina; UAGT: Angiotensinógeno urinario; IgA: Inmunoglobulina A; IgA1-dG: Inmunoglobulina A-1 deficiente de Galactosa; IgA1-sCD89: Inmunoglobulina A-1/CD89 soluble; IgG: Inmunoglobulina G; AECA: Anticuerpos anti-célula endotelial.

séricas, el cálculo de NLR, la determinación de Malb, el EGO con la cuantificación de proteínas urinarias 24h-UPRO o la relación proteínas creatinina urinarias (U Pr:Cr), son los biomarcadores más útiles y accesibles. Algunos que podrían estar disponibles en hospitales de tercer nivel de atención son el Factor XIII y la determinación de algunas IL e inmunocomplejos.

Pronóstico

Se sabe que los pacientes con VlgA limitada a la piel presentan un curso auto limitado de la enfermedad y tienen un buen pronóstico; sin embargo, el pronóstico a largo plazo dependerá principalmente de la presencia y gravedad de la afectación renal. Las recaídas, descritas como reaparición de las lesiones cutáneas imitando a las del primer episodio que se acompañan del involucro de los mismos órganos afectados, suelen ocurrir en los primeros seis meses después de la fase aguda.^{103,26}

Está descrito que la recuperación es espontánea en la mayoría de los pacientes, los síntomas se resuelven en alrededor de cuatro semanas y en el 94% de los casos se logra una recuperación completa en 2 años. No obstante, existen factores relacionados con la progresión y un pronóstico desfavorable, como el inicio de la enfermedad en niños > 6.5 años quienes desarrollan dependencia a los corticosteroides y enfermedad refractaria, las recaídas en pacientes mayores de 8 años,¹⁰⁴ la distribución atípica de las lesiones, las lesiones necróticas y ulcerativas o la presencia de una erupción generalizada, que se relaciona con una afectación gastrointestinal grave (hematoquecia, sangrado masivo del tracto gastrointestinal y intususcepción o perforación intestinal) y una mayor frecuencia de nefritis en comparación con los pacientes que tenían lesiones típicas.¹⁰⁵

Otro de los aspectos estudiados en la VlgA, es la relación neutrófilos - linfocitos (NLR por sus siglas en inglés). Un estudio en adultos⁹¹ concluyó que los niveles de NLR se asociaron con la presencia de mayor proteinuria, medias lunas y necrosis fibrinoide, así como mayor frecuencia de enfermedad renal crónica terminal y un decremento del 30% del índice de filtración glomerular estimado, concluyendo que el NLR puede servir como un factor pronóstico independiente para una mala evolución renal en pacientes con NVIgA.

Jaszczura M. et al.,⁹³ realizaron un estudio en 71 niños con vasculitis por IgA en quienes se determinó la gravedad de la enfermedad utilizando la escala de puntaje modificada de Musla et al. y De Matia et al. modificada por Fessatou S. et al., definiendo una VlgA grave si el paciente tenía 4 o más puntos o leve si tenía menos. Un punto de corte para el NLR de 2.77 (1.59 a 3.93) se asoció con enfermedad grave mientras que los que tuvieron un NLR de 1.8 (1.28 a 2.84), tenían una enfermedad leve, P < 0.000. Más recientemente, un estudio en China que incluyó 1,179 niños con VlgA identificó un punto de corte para el NLR de 4.40 (2.33 a 7.79) en pacientes que tuvieron una afección gastrointestinal severa comparado con los que no la tuvieron, P 0.000.¹⁰⁶

Es crucial realizar una clasificación histológica en las primeras etapas de la enfermedad, la clasificación de Oxford podría proporcionar información sobre la progresión de la afectación, ya que la presencia de fibrosis intersticial y daño glomerular pueden correlacionarse con el desenlace a largo plazo.¹⁰⁷

Está descrito en la literatura que la afección renal determina el pronóstico de la enfermedad, los estudios más relevan-

tes al respecto son los de Goldstein y Davin.^{108, 57} Goldstein *et al.* publicaron en 1992 un estudio que incluyó 78 adultos con nefritis por VlgA de inicio en la infancia a quienes siguieron por un promedio de 23.4 años, encontrando que la gravedad de la presentación inicial si bien correlaciona con el pronóstico, no es realmente predictiva para la enfermedad renal crónica. El 5% de los pacientes con hematuria con o sin proteinuria leve al inicio de la enfermedad desarrolló enfermedad renal crónica, pero más del 50% de los que debutaron con síndrome nefrítico-nefrótico lo hicieron.

Davin, retomó el estudio de Goldstein y además calculó el riesgo relativo del incremento de la proteinuria en el seguimiento y la proteinuria mínima al inicio comparado con la presencia de síndrome nefrótico con un RR 1.77 $P < 0.001$ (por cada gramo de incremento en la proteinuria) y RR 4.74 $p < 0.17$, respectivamente para el desarrollo de enfermedad renal crónica.⁵⁷

Otra de las aportaciones del estudio de Goldstein *et al.*, fue el reporte del desenlace de 56 embarazos que tuvieron 24 mujeres. Se reportaron 7 abortos y 1 prematuro que murió en etapa neonatal; el 36% de los embarazos se complicaron con hipertensión o la presencia de proteinuria, si bien 12 pacientes se recuperaron por completo, 4 continuaron con complicaciones incluyendo enfermedad renal crónica.

Nossent *et al.* en un estudio de casos y controles en Australia con mujeres con VlgA ($n = 121$ y 247 embarazos) y un grupo control de pacientes ($n=284$ y 556 embarazos) que acudieron a controles prenatales de 1980 a 2015, encontró que las mujeres con VlgA tuvieron mayor probabilidad de aborto espontáneo con un OR 1.9 [IC 95% 1.1 a 3.1] $P 0.04$, parto prematuro con un OR 2.0 [IC95%: 1.1 a 3.9] $p = 0.02$ y tuvieron más visitas obstétricas y mayor prevalencia de hipertensión gestacional con un OR 4.7 [IC95%: 2.3 a 9.8] $p < 0.01$ en comparación con el grupo control.¹⁰⁹ En otro estudio, Besse *et al.* compararon las complicaciones obstétricas en 15 pacientes con diagnóstico de VlgA previo al embarazo (26 embarazos), 7 pacientes con VlgA diagnosticada después del embarazo (15 embarazos) y 52 mujeres sanas (52 embarazos). Los resultados mostraron que las pacientes con diagnóstico de VlgA previo al embarazo tuvieron un aumento en la frecuencia de hipertensión gestacional (23 vs 0 vs 0%, $p < 0.01$) y preeclampsia (12 vs 7 vs 0%, $p = 0.04$).¹¹⁰

En el estudio retrospectivo realizado por Becca *et al.* identificaron 20 pacientes y 30 embarazos, con diferentes tipos de vasculitis, evaluaron resultados maternos, obstétricos, fetales y neonatales. En esta cohorte estaban incluidos 3 pacientes con antecedente de VlgA y 4 embarazos registrados, los cuales lograron llegar a término. Tres embarazos se presentaron mientras las pacientes no tenían tratamiento durante el embarazo y no presentaron complicaciones o actividad de la enfermedad. El otro embarazo se presentó mientras la paciente estaba en tratamiento con azatioprina y prednisona, en esta paciente los resultados fueron distintos, desarrolló síndrome nefrótico y preeclampsia a las 24 semanas de gestación, requirió tratamiento inmunosupresor, pulsos de metilprednisolona, anticoagulante, aspirina y antihipertensivos.¹¹¹

La repercusión de la vasculitis en el embarazo puede depender de varios factores, como la actividad de la enfer-

medad previa y actual y el tipo de vasculitis, sin hacer a un lado las comorbilidades subyacentes y los daños orgánicos acumulativos, por lo que la planificación del embarazo es fundamental y debe llevarse a cabo por un equipo multidisciplinario.

¿Qué aporta este artículo?

1. Actualización del conocimiento de la vasculitis por IgA a través de la revisión extensa de la literatura
2. Plantear una nueva perspectiva de la enfermedad, en donde la cronicidad, la asociación con otras enfermedades autoinmunes y las complicaciones del embarazo, mantengan alerta a los médicos.

CONCLUSIONES

La vasculitis por IgA es la vasculitis más frecuente en la edad pediátrica; aunque en la literatura se describe como una enfermedad benigna de curso auto limitado, la etiopatogenia y su curso a largo plazo no están del todo dilucidados. Se sabe que el mejor determinante del pronóstico es la afectación renal; sin embargo, más recientemente se ha descrito su asociación con otras enfermedades autoinmunes que también podrían empobrecer el pronóstico. El seguimiento a largo

plazo debe garantizarse debido a la posibilidad de afectación renal posterior y en el caso de las mujeres, asegurar su vigilancia por la presencia de complicaciones cada vez más reconocidas relacionadas con el embarazo y la salud neonatal.

Agradecimientos

Agradecemos la asistencia de C. Wilfrido Fernando Guerrero Uriarte y al Licenciado José Luis Galindo Ortega, personal del Centro de Información y Documentación Científica del Instituto Nacional de Pediatría quienes brindaron apoyo para la obtención de artículos para esta publicación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiamiento

Para realizar esta revisión los autores no recibieron ningún tipo de financiamiento.

REFERENCIAS

1. Masarweh K, Horovitz Y, Avital A, Spiegel R. Establishing hospital admission criteria of pediatric Henoch-Schönlein purpura. *Rheumatol Int* 2014; 34: 1497-1503. doi: 10.1007/s00296-014-2971-9.
2. Nutan Kamath, Suchetha Rao. Henoch-Schönlein purpura: An update. *Indian J Rheumatol* 2012; 7: 92-98. doi: 10.1016/S0973-3698(12)60034-X.
3. Lei WT, Tsai PL, Chu SH, et al. Incidence and risk factors for recurrent Henoch-Schönlein purpura in children from a 16-year nationwide database. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018; 16:25. doi: 10.1186/s12969-018-0247-8.
4. Ding Y, Zhou Y, Li HR, Xiong YH, et al. Characteristics of immune function in the acute phase of Henoch-Schönlein purpura. *Clin Rheumatol* 2021; 40: 3711-3716. doi: 10.1007/s10067-021-05707-6.
5. Pohl M. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 245-252. doi: 10.1007/s00467-014-2815-6.

6. Cantillo-Turbay JJ, Iglesias-Gamarra A. Historia de la púrpura de Henoch-Schönlein. *Acta Med Colomb* 2007; 32: 97-100.
7. Chen JY, Mao JH. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management. *World J Pediatr* 2015; 1: 29-34. doi: 10.1007/s12519-014-0534-5.
8. Xu L, Li Y, Wu X. IgA vasculitis update: Epidemiology, pathogenesis, and biomarkers. *Front Immunol* 2022; 13: 921864. doi: 10.3389/fimmu.2022.921864.
9. Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 171-178. doi: 10.1097/BOR.0b013e-32835d8e2a.
10. González LM, Janniger CK, Schwartz RA. Pediatric Henoch-Schönlein purpura. *Int. J. Dermatol* 2009; 48: 1157-65.
11. Trapani S, Michell A, Grisolia F, Resti M, et al. Henoch Schönlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 143-153.
12. Murata C, Rodríguez-Lozano AL, Hernández-Huirache HG, et al. IgA vasculitis (Henoch - Schönlein Purpura) as the first manifestation of juvenile Systemic Lupus Erythematosus: Case-control study and systematic review. *BMC Pediatrics* 2019; 19: 461. doi: 10.1186/s12887-019-1829-4.
13. Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura. *Lancet* 2007; 369: 976-978.
14. Rigante D, Castellazzi L, Bosco A, Esposito S. Is there a crossroad between infections, genetics, and Henoch-Schönlein purpura? *Autoimmun Rev* 2013; 12:1016-21.
15. Batu ED, Sener S, Ozen S. COVID-19 associated pediatric vasculitis: A systematic review and detailed analysis of the pathogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2022; 55: 152047. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152047.
16. Messova A, Pivina L, Muzdubayeva Z, Sanbayev D, et al. COVID-19 and New Onset IgA Vasculitis: A Systematic Review of Case Reports. *J Emerg Nurs* 2022; 48: 348-365. doi: 10.1016/j.jen.2022.05.002.
17. Park SJ, Suh JS, Lee JH, et al. Advances in our understanding of the pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura and the implications for improving its diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9: 1223-1238. doi: 10.1586/1744666X.2013.850028.
18. Hastings MC, Rizk DV, Kiryluk K, Nelson R, et al. IgA vasculitis with nephritis: update of pathogenesis with clinical implications. *Pediatr Nephrol* 2022; 37: 719-33. doi: 10.1007/s00467-021-04950-y.
19. Li B, Ren Q, Ling J, Tao Z, et al. The change of Th17/Treg cells and IL-10/IL-17 in Chinese children with Henoch-Schönlein purpura: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e13991. doi: 10.1097/MD.00000000000013991.
20. Saulsbury FT. Alterations in the O-linked glycosylation of IgA1 in children with Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 1997; 24: 2246-2249.
21. Allen AC, Willis FR, Beattie TJ, Feehally J. Abnormal IgA glycosylation in Henoch-Schönlein purpura restricted to patients with clinical nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 930-934. doi: 10.1093/ndt/13.4.930.
22. Yang YH, Tsai IJ, Chang CJ, Chuang YH, et al. The interaction between circulating complement proteins and cutaneous microvascular endothelial cells in the development of childhood Henoch-Schönlein purpura. *PLoS One* 2015; 10: e0120411.
23. Yang YH, Yu HH, Chiang BL. The diagnosis and classification of Henoch-Schönlein purpura: an update review. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 355-8.
24. Maguiness S, Balma-Mena A, Pope E, Weinstein M. Bullous Henoch-Schönlein purpura in children: a report of 6 cases and review of the literature. *Clin Pediatr* 2010; 49: 1033-7.
25. Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: 995-1003.
26. Marro J, Williams C, Pain CE, Oni L. A case series on recurrent and persisting IgA vasculitis (Henoch Schönlein purpura) in children. *Pediatr Rheumatol Online J* 2023; 21: 85.
27. Kamei K, Ogura M, Sato M, Ito S, et al. Evolution of IgA nephropathy into anaphylactoid purpura in six cases-Further evidence that IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis share common pathogenesis. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 779-85.
28. Mao S, Xuan Xiaoyan, Sha Y, Zhao S, et al. Clinico-pathological association of Henoch-Schoenlein purpura nephritis and IgA nephropathy in children. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 2334-42.
29. Alhasan K, Aloudah NM, Bakhit AA, et al. Renal histopathology spectrum in children with kidney diseases in Saudi Arabia, 1998-2017. *Saudi Med J* 2020; 41: 369-375. doi: 10.15537/smj.2020.4.24999.
30. Tu J, Chen C, Cao L, Chen D, et al. Analysis of clinical manifestations and pathological findings in children with massive proteinuria with Henoch Schönlein purpura nephritis. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2015; 53: 379-82.
31. Liu LJ, Yu J, Li YN. Clinical characteristics of Henoch-Schönlein purpura in children. *Zhongguo Dan Dai Er Ke Za Zhi* 2015; 17: 1079-83.
32. Paydary K, Emamzadeh Fard S, Mahboubi AH, Ziaee V, et al. Penile Skin Involvement as the First Presentation of Henoch-Schönlein Purpura Report of Nine Cases and Review of Literature. *Iran J Pediatr* 2015; 25: e2177. doi: 10.5812/ijp.2177.
33. Reamy BV, Servey JT, Williams PM. Henoch-Schönlein Purpura (IgA Vasculitis): Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician* 2020; 102: 229-33.
34. Stefek B, Beck M, Loffreda M, Gardner L, et al. Henoch-Schönlein Purpura with Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *J Pediatr* 2015; 167: 1152-4.
35. Zhang S, Wang Q, Li Z, Guo Q. Testicular ischemia associated with IgA vasculitis in a child: a case report and literature review. *Front Pediatr* 2023; 11: 1219878.
36. Garzoni L, Vanoni F, Rizzi M, et al. Nervous system dysfunction in Henoch-Schönlein syndrome: systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1524-1529.
37. Di Pietro GM, Castellazzi ML, Mastrangelo A, Montini G, et al. Henoch-Schönlein Purpura in children: not only kidney but also lung. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019; 17: 75. doi: 10.1186/s12969-019-0381-y.
38. Kang Z, Wu W, Xun M, Ding Y, et al. Henoch-Schönlein Purpura /IgA Vasculitis Complicated by Coronary Artery Aneurysm: A Case Report and Literature Review. *Front Pediatr* 2022; 9: 781106.
39. Yılmaz N, Yüksel S, Becerir T, Girişgen İ, et al. Myocarditis and intracardiac thrombus due to Henoch-Schönlein purpura: case report and literature review. *Clin Rheumatol* 2020; 40: 1635-44.
40. Kaur S, Maheshwari A, Aneja S, et al. Henoch-Schönlein purpura with uveitis: an unusual case and review of literature. *Rheumatol Int* 2012; 32: 4057-59.
41. Shivpuri A, Turtsevich I, Solebo AL, Compeyrot-Lacassagne S. Pediatric uveitis: Role of the pediatrician. *Front Pediatr* 2022; 10: 874711.
42. Ozen S, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 798-806.
43. Li B, Ren Q, Ling J, Tao Z, et al. Clinical relevance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume in pediatric Henoch-Schönlein Purpura: a meta-analysis. *Bioengineered* 2021; 12: 286-295. doi: 10.1080/21655979.2020.1865607.
44. Zhu L, Zhang C, Xiang R, Luo Y. Correlations of Leukotriene B4 and 25-Hydroxyvitamin D3 Levels with Disease Severity in Children with Henoch-Schönlein Purpura. *Clin Lab* 2022; 68: 211030. doi: 10.7754/Clin.Lab.2021.211030.

45. Rigante D, Guerriero C, Silvaroli S, et al. Predictors of Gastrointestinal Involvement in Children with IgA Vasculitis: Results from a Single-Center Cohort Observational Study. *Children (Basel)*. 2024; 11: 215. doi: 10.3390/children11020215.
46. Ozen S, Marks SD, Brogan P, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58: 1607-1616. doi: 10.1093/rheumatology/kez041.
47. Ekinci RMK, Balci S, Sari Gokay S, et al. Do practical laboratory indices predict the outcomes of children with Henoch-Schönlein purpura? *Postgrad Med* 2019; 131: 295-298. doi: 10.1080/00325481.2019.1609814.
48. Chen Q, Zhu XB, Ren H, Wang YB, et al. The imbalance of Th17/Treg in Chinese children with Henoch-Schönlein purpura. *Int Immunopharmacol* 2013; 16: 67-71. doi: 10.1016/j.intimp.2013.03.027.
49. Parums DV. A Review of IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein Purpura) Past, Present, and Future. *Med Sci Monit* 2024; 30: e943912. doi:10.12659/MSM.943912.
50. Williams CEC, Lamond M, Marro J, Chetwynd AJ, Oni L. A narrative review of potential drug treatments for nephritis in children with IgA vasculitis (HSP). *Clin Rheumatol* 2023; 42: 3189-3200. doi: 10.1007/s10067-023-06781-8.
51. Tan J, Tang Y, Zhong Z, et al. The efficacy and safety of immunosuppressive agents plus steroids compared with steroids alone in the treatment of Henoch-Schönlein purpura nephritis: A meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2019; 51: 975-985. doi: 10.1007/s11255-019-02092-7.
52. Hahn D, Hodson EM, Craig JC. Interventions for preventing and treating kidney disease in IgA vasculitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 2: CD005128. doi: 10.1002/14651858.CD005128.pub4.
53. Delbet JD, Parmentier C, Herbez Rea C, et al. Management of IgA Vasculitis with Nephritis. *Paediatr Drugs* 2021; 23: 425-435. doi: 10.1007/s40272-021-00464-0.
54. Fu Q, Shi MF, Chen Y. Clinical effect of alfalcidol in children with Henoch-Schönlein purpura: a prospective randomized controlled trial. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2021; 23: 797-801. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2105136.
55. Hoeger PH. Prognostic parameters in Henoch-Schönlein purpura. *Br J Dermatol* 2015; 172: 1191-1192. doi: 10.1111/bjd.13723.
56. de Almeida JL, Campos LM, Paim LB, Leone C, et al. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: 259-266. doi: 10.2223/JPED.1638.
57. Davin JC. Henoch-Schönlein purpura nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 679-689. doi: 10.2215/CJN.06710810.
58. Carmona Cruz S, García Romero M. Manifestaciones clínicas y paraclínicas iniciales en pacientes con púrpura de Henoch Schönlein y persistencia de actividad renal. [tesis especialidad en pediatría]. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México, 2019; pp: 70.
59. Caltik A, Demircin G, Bülbül M, Erdogan O, et al. An unusual case of ANA negative systemic lupus erythematosus presented with vasculitis, long-standing serositis and full-house nephropathy. *Rheumatol Int* 2013; 33: 219-222. doi: 10.1007/s00296-010-1540-0.
60. Al-Attrach I, Al-Shibli A, Al-Riyami L, Al-Salam S. Systemic lupus erythematosus with severe nephritis that mimicked Henoch-Schoenlein purpura. *Arab J Nephrol Transplant* 2011; 4: 159-161. doi: 10.4314/ajnt.v4i3.71029.
61. Abdwani R, Abdalla E, El-Naggari M, Al Riyami M. Henoch-Schönlein purpura with lupus-like nephritis: an uncommon occurrence. *Int J Rheum Dis* 2017; 20: 1853-1855. doi: 10.1111/1756-185X.12461.
62. Hu P, Huang BY, Zhang DD, Jiang GM, et al. Henoch-Schönlein purpura in a pediatric patient with lupus. *Arch Med Sci* 2017; 13: 689-90.
63. Zubair A, Frieri M. Lupus Nephritis: review of the literature. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 580-586.
64. Sinha R, Raut S. Pediatric lupus nephritis: Management update. *World J Nephrol* 2014; 6:16-23.
65. Corthesy B. Multi-faceted functions of secretory IgA at mucosal surfaces. *Front Immunol* 2013; 4: 185.
66. Ding L, Chen X, Cheng H, Zhang T, et al. Advances in IgA glycosylation and its correlation with diseases. *Front Chem* 2022; 10: 974854. doi: 10.3389/fchem.2022.974854.
67. Leong KW, Ding JL. The unexplored roles of human serum IgA. *DNA Cell Biol* 2014; 33: 823-829. doi: 10.1089/dna.2014.2639.
68. Kotzin BL. Susceptibility loci for lupus: a guiding light from murine models? *J Clin Invest* 1997; 99: 557-558.
69. Mathsson L, Ahlin E, Sjowall C, Skogh T, et al. Cytokine induction by circulating immune complexes and signs of in-vivo complement activation in systemic lupus erythematosus are associated with the occurrence of anti-Sjogren's syndrome antibodies. *Clin Exp Immunol* 2007; 147: 513-520.
70. Truedsson L, Bengtsson AA, Sturfelt G. Complement deficiencies and systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2007; 40: 560-566.
71. Panda S, Zhang J, Tan NS, Ho B, et al. Natural IgG antibodies provide innate protection against ficolin-opsonized bacteria. *EMBO J* 2013; 32: 2905-2919.
72. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2001; 21: 303-309.
73. Wang N, Shen N, Vyse TJ, Anand V, Gunnarson I, et al. Selective IgA deficiency in autoimmune diseases. *Mol Med (Cambridge, Mass)* 2011; 17: 1383-1396.
74. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 368: 2402-2414.
75. Suzuki H, Novak J. IgA glycosylation and immune complex formation in IgAN. *Semin Immunopathol* 2021; 43: 669-678. doi: 10.1007/s00281-021-00883-8.
76. Han S, Collins BE, Bengtson P, Paulson JC. Homomultimeric complexes of CD22 in B cells revealed by protein-glycan cross-linking. *Nat Chem Biol* 2005; 1: 93-97.
77. Goulabchand R, Batteux F, Guilpain P. Glycosylation des autoanticorps au cours des maladies auto-immunes [Glycosylation of autoantibodies in autoimmune diseases]. *Rev Med Interne* 2013; 34: 746-753. doi: 10.1016/j.revmed.2013.09.005.
78. Parekh R, Dwek R, Sutton B, et al. Association of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis with changes in the glycosylation pattern of total serum IgG. *Nature* 1985; 316: 452-457. doi: 10.1038/316452a0.
79. Moresco RN, Speeckaert MM, Zmonarski SC, et al. Urinary myeloid IgA Fc alpha receptor (CD89) and transglutaminase-2 as new biomarkers for active IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. *BBA Clinical* 2016; 5: 79-84.
80. Pillebout E, Jamin A, Ayari H, et al. Biomarkers of IgA vasculitis nephritis in children. *PLoS One* 2017; 12: e0188718. doi: 10.1371/journal.pone.0188718.
81. An JK, Xia D. Diagnostic performance of urinary proteins as biomarkers in evaluating Henoch Schönlein purpura nephritis. *Int J Clin Exp Med* 2018; 11: 12354-12360.
82. Del Vecchio GC, Penza R, Altomare M, et al. Cytokine pattern and endothelium damage markers in Henoch-Schönlein purpura. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2008; 30: 623-629. doi: 10.1080/08923970801973646.
83. Ye Q, Shang SQ, Liu AM, et al. 24h Urinary Protein Levels and Urine Protein/Creatinine Ratios Could Probably Forecast the Pathological Classification of HSPN. *PLoS One* 2015; 10: e0127767. doi: 10.1371/journal.pone.0127767.

84. GeW, WangHL, SunRP. Pentraxin3 as a novel early biomarker for the prediction of Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 213-218. doi: 10.1007/s00431-013-2150-0.
85. Fuentes Y, Hernández AM, García-Roca P, et al. Urinary MCP-1/creatinine in Henoch-Schönlein purpura and its relationship with nephritis. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1047-1052. doi: 10.1007/s00467-013-2740-0.
86. Wang J, Ying Q, Zhong S, et al. Elevated urinary monocyte chemoattractant protein-1 levels in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Neonatol* 2018; 59: 238-243. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.08.008.
87. Chen X, Hou Y, Chen C, Jiang G. The predictive value of β 2-microglobulin for steroid resistance in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Int J Dermatol* 2020; 59: e363-e364. doi: 10.1111/ijd.15052.
88. Pillebout E, Sunderkötter C. IgA vasculitis. *Semin Immunopathol* 2021; 43: 729-738. doi.org/10.1007/s00281-021-00874-9.
89. Li Q, Shi S, Liu L, Lv J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent inflammatory indicator for poor renal prognosis in adult IgA vasculitis with nephritis. *Int Immunopharmacol* 2022; 111: 109178. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109178.
90. Makay B, Gücenmez ÖA, Duman M, Ünsal E. The relationship of neutrophil-to-lymphocyte ratio with gastrointestinal bleeding in Henoch-Schönlein purpura. *Rheumatol Int* 2014; 34: 1323-1327. doi: 10.1007/s00296-014-2986-2.
91. Nagy GR, Kemény L, Bata-Csörgő Z. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: a biomarker for predicting systemic involvement in adult IgA vasculitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 1033-1037. doi: 10.1111/jdv.14176.
92. Brogan P, Eleftheriou D. Vasculitis update: pathogenesis and biomarkers. *Pediatr Nephrol* 2018; 33: 187-198. doi: 10.1007/s00467-017-3597-4.
93. Jaszczura M, Góra A, Grzywna-Rozenek E, Barć-Czarnecka M, et al. Analysis of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio and mean platelet volume to platelet count ratio in children with acute stage of immunoglobulin A vasculitis and assessment of their suitability for predicting the course of the disease. *Rheumatol Int* 2019; 39: 869-878. doi: 10.1007/s00296-019-04274-z.
94. d'Angelo DM, Franchini S, Mohn A, Breda L. Factor XIII as a potential predictor of severe gastrointestinal involvement in Henoch Schoenlein purpura: A case study research. *J Paediatr Child Health* 2020; 56: 1821-1823. doi: 10.1111/jpc.14886.
95. Marro J, Chetwynd AJ, Edwards S, Wright RD, et al. Increased Urinary IgA in Paediatric IgA Vasculitis Nephritis. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 14548. doi: 10.3390/ijms232314548.
96. Sugino H, Sawada Y, Nakamura M. IgA Vasculitis: Etiology, Treatment, Biomarkers and Epigenetic Changes. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 7538. doi: 10.3390/ijms22147538.
97. Held M, Kozmar A, Sestan M, et al. Insight into the Interplay of Gd-IgA1, HMGB1, RAGE and PCDH1 in IgA Vasculitis (IgAV). *Int J Mol Sci* 2024; 25: 4383. doi: 10.3390/ijms25084383.
98. Dyga K, Machura E, Świętochowska E, Szczepańska M. Analysis of the association between kidney injury biomarkers concentration and nephritis in immunoglobulin A vasculitis: A pediatric cohort study. *Int J Rheum Dis* 2020; 23: 1184-1193. doi: 10.1111/1756-185X.13904.
99. Williams CEC, Toner A, Wright RD, Oni L. A systematic review of urine biomarkers in children with IgA vasculitis nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 3033-3044. doi: 10.1007/s00467-021-05107-7.
100. Zhu ZQ, Zhang T, Chang S, Ren ZH, et al. AZGP1 as a potential biomarker of IgA vasculitis with nephritis in a children based urinary proteomics study by diaPASEF. *Mol Med Rep* 2023; 28: 157. doi: 10.3892/mmr.2023.13044.
101. Marro J, Chetwynd AJ, Wright RD, D'Isa S, Oni L. Urinary Protein Array Analysis to Identify Key Inflammatory Markers in Children with IgA Vasculitis Nephritis. *Children (Basel)*. 2022; 9: 622. doi: 10.3390/children9050622.
102. Frkovic M, Turcic A, Gagro A, et al. Erythrocyte Glutathione S-Transferase Activity as a Sensitive Marker of Kidney Function Impairment in Children with IgA Vasculitis. *Int J Mol Sci* 2024; 25: 3795. doi: 10.3390/ijms25073795.
103. Deki S, Hamada R, Mikami N, et al. Half of children with IgA vasculitis-associated nephritis with nephrotic state spontaneously recover. *Nephrology (Carlton)* 2022; 27: 681-689. doi: 10.1111/nep.14041.
104. Liao CH, Tsai M, Yang YH, Chiang BL, et al. Onset age is a risk factor for refractory pediatric IgA vasculitis: a retrospective cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2020; 18: 86. doi: 10.1186/s12969-020-00480-3.
105. Sestan M, Kifer N, Sozeri B, et al. Clinical features, treatment and outcome of pediatric patients with severe cutaneous manifestations in IgA vasculitis: Multicenter international study. *Semin Arthritis Rheum* 2023; 61: 152209. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152209.
106. Li Y, Zhang X, Liu H, et al. Severe gastrointestinal involvement in pediatric IgA vasculitis: a retrospective single-center cohort study in China. *Front Pediatr* 2023; 11: 1194214. doi: 10.3389/fped.2023.1194214.
107. Jelusic M, Sestan M, Cimaz R, Ozen S. Different histological classifications for Henoch-Schönlein purpura nephritis: which one should be used? *Pediatr Rheumatol Online J* 2019; 17: 10. doi: 10.1186/s12969-019-0311-z.
108. Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet* 1992; 339: 280-282. doi: 10.1016/0140-6736(92)91341-5.
109. Nossent J, Raymond W, Keen H, Inderjeeth C, Preen D. Pregnancy outcomes in women with a history of immunoglobulin A vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 884-888. doi: 10.1093/rheumatology/key408.
110. Besse MC, Perrotin F, Aouba A, et al. Pregnancy outcome in patients with a medical history of immunoglobulin A vasculitis: a case-control study. *Scand J Rheumatol* 2024; 53: 36-43. doi: 10.1080/03009742.2023.2226518.
111. Beça S, Alba MA, Hernández-Rodríguez J, et al. Maternal and fetal outcomes of pregnancy in women with primary systemic vasculitis: A single-center cohort study of 20 patients and 30 pregnancies. *Semin Arthritis Rheum* 2024; 66: 152412. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152412.