

# Dor abdominal intermitente na vasculite por IgA

## Intermittent abdominal pain in IgA vasculitis

Izabel Mantovani Buscatti<sup>a</sup> , Juliana Russo Simon<sup>a</sup> , Vivianne Saraiva Leitao Viana<sup>a</sup> , Tamima Mohamad Abou Arabi<sup>a</sup> , Vitor Cavalcanti Trindade<sup>a</sup> , Ana Carolina Cortez Maia<sup>a</sup> , Lara Regina Cavalcante Melo<sup>a</sup> , Bianca Pires Ihara<sup>a</sup> , Nadia Emi Aikawa<sup>a</sup> , Clovis Artur Silva<sup>a,\*</sup> 

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a dor abdominal intermitente em pacientes com vasculite por IgA e sua relação com dados demográficos, manifestações clínicas e tratamentos.

**Métodos:** Um estudo de coorte retrospectiva incluiu 322 pacientes com vasculite por IgA (critérios EULAR/PRINTO/PRES) em uma Unidade de Reumatologia Pediátrica durante 32 anos. Dezesesseis pacientes foram excluídos em razão de dados incompletos. A dor abdominal intermitente foi caracterizada por nova dor abdominal difusa após resolução completa no primeiro mês da doença.

**Resultados:** Dor abdominal intermitente foi observada em 35/306 (11%) dos pacientes com vasculite por IgA. A mediana entre a primeira e a segunda dor abdominal foi 10 dias (3–30 dias). O principal tratamento incluiu glicocorticoide [n=26/35 (74%)] e/ou ranitidina [n=22/35 (63%)]. Análises adicionais mostraram que a frequência da púrpura/petéquia intermitente (37 vs. 21%; p=0,027) e a mediana da duração da púrpura/petéquia [20 (3–90) vs. 14 (1–270) dias; p=0,014] foram significativamente maiores em pacientes com vasculite por IgA com dor abdominal intermitente em comparação com aqueles sem essa condição. Sangramento gastrointestinal (49 vs. 13%; p<0,001), nefrite (71 vs. 45%; p=0,006), uso de glicocorticoides (74 vs. 44%; p=0,001) e de imunoglobulina endovenosa (6 vs. 0%; p=0,036) também foram maiores no primeiro grupo. A frequência do uso de ranitidina foi significativamente maior em pacientes com vasculite por IgA com dor abdominal intermitente *versus* sem dor (63 vs. 28%; p<0,001), ao passo que a mediana da duração do uso de ranitidina foi reduzida no primeiro grupo [35 (2–90) vs. 60 (5–425) dias; p=0,004].

**Conclusões:** Dor abdominal intermitente ocorreu em, aproximadamente, um décimo dos pacientes com vasculite por IgA, nos primeiros 30 dias da doença, e foi associada a manifestações clínicas graves. Este estudo sugere, portanto, que esses pacientes devem ser seguidos rigorosamente com avaliação clínica e laboratorial, principalmente durante o primeiro mês da doença.

**Palavras-chave:** Imunoglobulina A; Dor abdominal; Púrpura Henoch-Schönlein; Glicocorticoides; Ranitidina.

### ABSTRACT

**Objective:** To assess intermittent abdominal pain in IgA vasculitis patients and its relation to demographic data, clinical manifestations and treatments.

**Methods:** A retrospective cohort study included 322 patients with IgA vasculitis (EULAR/PRINTO/PRES criteria) seen at the Pediatric Rheumatology Unit in the last 32 years. Sixteen patients were excluded due to incomplete data in medical charts. Intermittent abdominal pain was characterized by new abdominal pain after complete resolution in the first month of disease.

**Results:** Intermittent abdominal pain was observed in 35/306 (11%) IgA vasculitis patients. The median time between first and second abdominal pain was 10 days (3–30 days). The main treatment of intermittent abdominal pain included glucocorticoid [n=26/35 (74%)] and/or ranitidine [n=22/35 (63%)]. Additional analysis showed that the frequency of intermittent purpura/petechiae (37 vs. 21%; p=0.027) and the median of purpura/petechiae duration [20 (3–90) vs. 14 (1–270) days; p=0.014] were significantly higher in IgA vasculitis patients with intermittent abdominal pain compared to those without. Gastrointestinal bleeding (49 vs. 13%; p<0.001), nephritis (71 vs. 45%; p=0.006), glucocorticoid (74 vs. 44%; p=0.001) and intravenous immunoglobulin use (6 vs. 0%; p=0.036) were also significantly higher in the former group. The frequency of ranitidine use was significantly higher in IgA vasculitis patients with intermittent abdominal pain *versus* without (63 vs. 28%; p<0.001), whereas the median of ranitidine duration was reduced in the former group [35 (2–90) vs. 60 (5–425) days; p=0.004].

**Conclusions:** Intermittent abdominal pain occurred in nearly a tenth of IgA vasculitis patients, in the first 30 days of disease, and was associated with other severe clinical features. Therefore, this study suggests that these patients should be followed strictly with clinical and laboratorial assessment, particularly during the first month of disease course.

**Keywords:** Immunoglobulin A; Abdominal pain; Henoch-Schönlein purpura; Glucocorticoid; Ranitidine.

\*Autor correspondente. E-mail: [clovisa.silva@hc.fm.usp.br](mailto:clovisa.silva@hc.fm.usp.br) (C.A. Silva).

<sup>a</sup>Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, SP, Brazil. Recebido em 15 de junho de 2020; aprovado em 20 de setembro de 2020.

## INTRODUÇÃO

A vasculite associada à imunoglobulina A (IgA), antes denominada púrpura de Henoch-Schönlein, é a vasculite primária mais frequente relatada em crianças e adolescentes.<sup>1-5</sup> Esta vasculite é caracterizada por envolvimento cutâneo, articular, renal e gastrointestinal.<sup>1-6</sup>

O início agudo de cólica abdominal difusa foi descrito em até 12% dos pacientes com vasculite por IgA no momento do diagnóstico. Essa manifestação gastrointestinal pode estar associada a complicações graves, como intussuscepção intestinal ou sangramento gastrointestinal.<sup>1,2</sup>

Digno de nota, a dor abdominal em cólica recorrente ou intermitente na vasculite por IgA foi raramente descrita em relatos de casos anteriores ou séries de casos.<sup>1,2,7-11</sup> No entanto, pelo que se sabe, análises adicionais comparando pacientes com e sem dor abdominal intermitente no primeiro mês de vasculite por IgA não foram realizadas.

Assim, o objetivo deste estudo foi caracterizar a dor abdominal em cólica intermitente no primeiro mês de vasculite por IgA em crianças e adolescentes e avaliar uma possível associação com dados demográficos, manifestações clínicas, anormalidades laboratoriais e tratamentos em pacientes com e sem esta manifestação gastrointestinal.

## MÉTODO

Um estudo de coorte retrospectivo foi realizado durante 32 anos em uma Unidade terciária de Reumatologia Pediátrica em São Paulo, no Brasil. Foram analisados 322 prontuários. Destes, 16 foram excluídos por falta de dados. Os 306 pacientes restantes atenderam aos critérios de classificação de vasculite por IgA da European League Against Rheumatism (EULAR), Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) e da Sociedade Europeia de Reumatologia Pediátrica (PRES).<sup>6</sup> Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Local.

Foram avaliados dados demográficos, como idade no diagnóstico em anos, sexo e índice de massa corporal (IMC).

A dor abdominal foi definida como dor em cólica difusa com início agudo avaliada por histórico médico e exame físico. Dor abdominal intensa foi descrita como presença de pelo menos um dos seguintes sintomas: angina abdominal (dor abdominal em cólica difusa pós-prandial intensa), intussuscepção intestinal ou sangramento gastrointestinal. Dor abdominal intermitente foi arbitrariamente identificada aqui como um novo episódio de dor abdominal em cólica difusa após a resolução completa do primeiro evento, ambos os episódios ocorrendo no primeiro mês da doença.<sup>10,11</sup> A dor abdominal recorrente foi definida como outro surto de dor abdominal após o primeiro mês da doença. Foi realizada ultrassonografia Doppler

abdominal em pacientes com vasculite por IgA e sangramento gastrointestinal.<sup>1</sup> O tempo entre a primeira e a segunda ocorrência de dor abdominal em cólica difusa também foi avaliado.

Púrpura/petéquias intermitentes foram caracterizadas como novas lesões cutâneas após recuperação total do primeiro episódio, e púrpura/petéquias persistentes como lesões cutâneas com duração superior a 30 dias. A definição de artrite foi dor nas articulações com limitação de movimento ou edema articular. Artralgia foi definida por dor articular sem edema ou limitação de movimento.<sup>1-3</sup> Artralgia/artrite intermitente foi definida como novo início de inflamação articular após resolução total.<sup>1-3</sup> Orquite foi descrita como a presença de edema escrotal e/ou sensibilidade ao exame físico e/ou alterações no ultrassom Doppler testicular.<sup>2</sup> A duração da orquite foi medida em dias.

A nefrite foi definida como hematúria >5 hemácias/campo de grande aumento ou presença de hemácias em sedimento urinário e/ou proteinúria >0,1g/m<sup>2</sup>/dia. Síndrome nefrótica foi diagnosticada de acordo com edema, albumina sérica <2,5g/L e proteinúria >1g/m<sup>2</sup>/dia.<sup>3</sup> A lesão renal aguda foi caracterizada por aumento da creatinina sérica >2mg/dL<sup>13</sup> ou de acordo com os critérios RIFLE modificados (risco, lesão, falha, perda de função renal e doença renal em estágio terminal).<sup>14</sup> Hipertensão arterial foi categorizada como pressão arterial sistólica e/ou diastólica ≥ percentil 95 de acordo com sexo, idade e altura em 3 ou mais ocasiões.<sup>15</sup>

Envolvimento neuropsiquiátrico foi caracterizado pela presença de pelo menos uma das seguintes manifestações: cefaleia, consciência reduzida, convulsões, hemiparesia e cegueira cortical.<sup>16</sup> Os medicamentos atuais também foram registrados: prednisona/prednisolona, metilprednisolona intravenosa, ranitidina, imunoglobulina intravenosa (IGIV), azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida intravenosa (CICIV) e plasmaférese.

Os pacientes com vasculite por IgA foram divididos em dois grupos: com e sem dor abdominal intermitente no primeiro mês de evolução da doença.

Os resultados foram apresentados como mediana (intervalo) ou média ± desvio-padrão para variáveis contínuas e número (%) para variáveis categóricas. Os testes do qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foram usados para comparar as variáveis categóricas. O teste de Mann-Whitney ou t de Student foram usados para comparar as variáveis contínuas. Para todos os testes estatísticos, valor de p inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

Dor abdominal intermitente no primeiro mês de doença foi observada em 35/306 (11%) dos pacientes com vasculite por IgA, e foi comumente relatada como cólica e dor abdominal difusa. Essa dor abdominal intermitente foi associada a novas

lesões cutâneas no primeiro mês de doença em 32/35 (91%) dos pacientes com vasculite por IgA. O tempo médio entre o primeiro e o segundo episódio de dor abdominal foi de 10 dias (3–30 dias). O principal tratamento da dor abdominal intermitente incluiu glicocorticoide [n=26/35 (74%)] e/ou ranitidina [n=22/35 (63%)]. Apenas um paciente com vasculite por IgA apresentou dor abdominal recorrente após cinco anos de doença. Nesse momento, o paciente referia cólicas abdominais difusas concomitantemente a novas lesões cutâneas e exacerbação de nefrite.

A Tabela 1 inclui dados demográficos e envolvimento clínico/laboratorial de 306 pacientes com vasculite por IgA que apresentaram dor abdominal intermitente em comparação aos que não

tiveram essa condição. A frequência de púrpura/petéquias intermitente (37 vs. 21%; p=0,027) e a mediana da duração da púrpura/petéquias [20 (3–90) vs. 14 (1–270) dias; p=0,014] foram significativamente maiores em pacientes com vasculite por IgA com dor abdominal intermitente em comparação com aqueles sem essa complicação. Dor abdominal intensa (60 x 29%; p<0,001), sangramento gastrointestinal (49 x 13%; p<0,001), nefrite (71 x 45%; p=0,006) e hematuria (56 x 25%; p<0,001) foram significativamente maiores nos pacientes com vasculite por IgA com dor abdominal intermitente (Tabela 1).

Em relação ao tratamento, o uso de glicocorticoide (74 vs. 44%; p=0,001) e imunoglobulina intravenosa (6 vs. 0%;

**Tabela 1** Dados demográficos e envolvimento clínico/laboratorial em 306 pacientes com vasculite por IgA e dor abdominal intermitente em comparação aos que não tiveram a condição.

Variáveis no diagnóstico, n (%)	Com dor abdominal intermitente (n=35)	Sem dor abdominal intermitente (n=271)	p-valor
Dados demográficos			
Idade no diagnóstico, anos	7,3 (2,2–13,1)	6 (1,25–17,6)	0,073
Duração do acompanhamento, meses	12 (1–180)	12 (0–180)	0,248
Sexo feminino, n=305	16/35 (46)	131/270 (48)	0,859
Índice de massa corporal, kg/m <sup>2</sup>	15,9 (12,3–28,4)	16,1 (10,6–32,7)	0,728
Envolvimentos clínicos/laboratoriais			
Púrpura/petéquias intermitente, n=303	13/35 (37)	55/268 (21)	0,027
Duração da púrpura/petéquias, dias	20 (3–90)	14 (1–270)	0,014
Artrite/artralgia, n=305	26/35 (74)	214/270 (79)	0,499
Artrite/artralgia intermitente, n=305	4/35 (4)	15/270 (6)	0,252
Duração da artrite/artralgia, dias	4 (1–30)	5 (0–28)	0,842
Dor abdominal, n=305	35/35 (100)	153/270 (57)	<0,001
Forte dor abdominal, n=184	21/35 (60)	43/149 (29)	<0,001
Sangramento gastrointestinal, n=303	17/35 (49)	34/268 (13)	<0,001
Intussuscepção intestinal	1/35 (3)	0/271 (0)	0,115
Nefrite, n=296	24/34 (71)	119/262 (45)	0,006
Hipertensão arterial, n=256	7/30 (23)	32/226 (15)	0,185
Síndrome nefrótica, n=297	1/35 (3)	3/262 (1)	0,396
Lesão renal aguda, n=291	0/34 (0)	5/257 (2)	1,000
Leucocitúria, n=295	8/34 (23)	45/261 (17)	0,396
Modelos urinários, n=295	3/34 (8)	22/261 (8)	1,000
Hematuria, n=295	19/34 (56)	65/261 (25)	<0,001
Proteinúria, n=223	15/29 (52)	73/194 (38)	0,159
Envolvimento neuropsiquiátrico, n=305	0/35 (0)	1/270 (0)	1,000
Aumento de IgA sérica (>255mg/dL), n=168	9/20 (45)	57/148 (38)	0,577
Orquite, n=305	3/35 (9)	24/270 (9)	1,000
Duração da orquite, dias	4 (3–7)	4 (1–17)	0,842

Resultados apresentados como mediana (valor mínimo–valor máximo) ou n (%).

p=0,036) também foram significativamente maiores em pacientes com vasculite por IgA com dor abdominal intermitente em comparação aos que não tiveram dor abdominal intermitente. A mediana da duração da terapia com glicocorticoides foi maior no primeiro grupo [72,5 (1–365) vs. 40 (1–144) dias; p=0,012]. A frequência de uso de ranitidina foi significativamente maior em pacientes com vasculite IgA com dor abdominal intermitente versus sem (63 vs. 28%; p<0,001), enquanto a mediana da duração da terapia com ranitidina foi reduzida no primeiro grupo [35 (2–90) vs. 60 (5–425) dias; p=0,004] (Tabela 2).

## DISCUSSÃO

Até onde sabemos, este foi o primeiro estudo que reportou a dor abdominal intermitente no primeiro mês de doença como uma manifestação rara de pacientes com vasculite por IgA e associada a manifestações cutâneas, nefrite e comprometimento gastrointestinal grave. Além disso, a dor abdominal recorrente foi raramente observada em pacientes com vasculite por IgA.

A vantagem do presente estudo foi a seleção da população acompanhada em um centro terciário da América Latina com predomínio de pacientes complexos.<sup>17</sup> Além disso, todos os indivíduos atenderam aos critérios de classificação validados da EULAR/PRINTO/PRES<sup>6</sup> e foram sistematicamente avaliados de acordo com nosso banco de dados padronizado, conforme relatado anteriormente.<sup>1,2</sup>

No início da doença, aproximadamente três quartos de nossos pacientes com vasculite por IgA e dor abdominal intermitente apresentavam nefrite, sugerindo um envolvimento sistêmico grave e periódico dessa vasculite. Na verdade, a nefrite também está comumente associada a episódios de vasculite por IgA, conforme relatado em um estudo com a população da Finlândia.<sup>18</sup>

Além disso, dor abdominal intermitente ocorreu nos primeiros 30 dias de pacientes com vasculite por IgA. Portanto, esses

pacientes devem ser seguidos rigorosamente com avaliação clínica e laboratorial, principalmente durante o primeiro mês de evolução da doença.

Em relação ao tratamento, a ranitidina se mostrou eficaz nas manifestações gastrointestinais em pacientes com vasculite por IgA, diminuindo a duração e a gravidade da dor e sangramento gastrointestinal, conforme descrito em uma pesquisa turca.<sup>19</sup> Nosso estudo demonstrou que, apesar do maior uso de ranitidina em pacientes com vasculite por IgA com dor abdominal intermitente, o tempo de uso da ranitidina foi reduzido, sugerindo que esse antagonista do receptor H2 possa ser um fator protetor para a dor abdominal periódica.

É importante notar que, recentemente, a US Food and Drug Administration alertou os profissionais de saúde de que a ranitidina contém baixos níveis de impureza de nitrosamina chamada N-nitrosodimetilamina (NDMA).<sup>20</sup> Esta substância é identificada como um provável cancerígeno humano, e o risco e o benefício devem ser individualmente considerados para cada paciente.<sup>21</sup> Novos estudos serão necessários para esclarecer essa questão.

Além disso, o uso de glicocorticoides é indicado para dor abdominal grave e complicada em pacientes com vasculite por IgA.<sup>22</sup> Nosso estudo demonstrou que pacientes com vasculite por IgA e dor abdominal intermitente necessitaram desse medicamento com maior frequência e por um período mais longo.

O tempo médio entre o primeiro e o segundo episódio de cólica abdominal difusa intermitente foi curto e na grande maioria dos pacientes foi associada a novas lesões cutâneas, indicando que a etiologia da dor provavelmente se deve à atividade da doença. O diagnóstico de dor abdominal na vasculite por IgA é geralmente fácil e raramente

**Tabela 2** Tratamento de 306 pacientes com vasculite por IgA com dor abdominal intermitente\* em comparação com pacientes sem a condição.

Tratamentos, n (%)	Número de pacientes estudados	Com dor abdominal intermitente (n=35)	Sem dor abdominal intermitente (n=271)	p-valor
Glicocorticoide	305	26/35 (74)	119/270 (44)	0,001
Prednisona/prednisolona (mg/kg/dia)		1,8 (1–2)	1,5 (0–3)	0,801
Glucocorticoide (dias de uso)		72,5 (1–365)	40 (1–144)	0,012
Ranitidina	304	22/35 (63)	76/269 (28)	<0,001
Ranitidina (dias de uso)		35 (2–90)	60 (5–425)	0,004
Agentes imunossupressores**	305	1/35 (3)	0/270 (0)	0,115
Imunoglobulina intravenosa	305	2/35 (6)	1/270 (0)	0,036

Os resultados são apresentados como mediana (valor mínimo - valor máximo) ou n (%). \*No primeiro mês de doença; \*\*azatioprina, ciclosporina ou ciclofosfamida intravenosa.

requer um diagnóstico diferencial com esofagite, gastrite ou úlcera gástrica.

A principal limitação observada neste estudo foi a análise retrospectiva, com potenciais dados perdidos. Também não avaliamos a IgA<sup>1</sup> sérica com deficiência de galactose, um conhecido biomarcador de vasculite por IgA associada a anormalidades graves no diagnóstico.<sup>23</sup> A ultrassonografia Doppler abdominal foi avaliada apenas em pacientes com vasculite por IgA com sangramento gastrointestinal.

Em conclusão, a dor abdominal intermitente ocorreu em quase um décimo dos pacientes com vasculite por IgA nos primeiros 30 dias de doença e foi associada a outras características clínicas graves. Portanto, nosso estudo sugere que esses pacientes devem ser acompanhados rigorosamente com avaliação clínica e laboratorial, principalmente durante o primeiro mês de evolução da doença.

## Financiamento

Este estudo teve o apoio de bolsas do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq

303422/2015-7 para CAS), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP 2015/03756-4 para CAS) e do Núcleo de Apoio à Pesquisa “Saúde da Criança e do Adolescente” da USP (NAP-CriAd) para CAS.

## Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Declaração

O banco de dados que deu origem ao artigo está disponível com o autor correspondente.

## Contribuição dos autores

*Desenho do estudo:* Silva CA. *Coleta de dados:* Simon JR. *Análise dos dados:* Buscatti IM, Simon JR, Silva CA. *Redação do manuscrito:* Buscatti IM, Simon JR, Viana VS, Arabi T, Trindade VC, Maia AC, Melo LR, Ihara B, Aikawa NE, Silva CA. *Revisão do manuscrito:* Buscatti IM, Simon JR, Viana VS, Arabi T, Trindade VC, Maia AC, Melo LR, Ihara B, Aikawa NE, Silva CA. *Supervisão do estudo:* Silva CA.

## REFERÊNCIAS

1. Buscatti IM, Casella BB, Aikawa NE, Watanabe A, Farhat SC, Campos LM, et al. Henoch-Schönlein purpura nephritis: initial risk factors and outcomes in a Latin American tertiary center. *Clin Rheumatol.* 2018;37:1319-24. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3972-3>
2. Buscatti IM, Abrão HM, Kozu K, Marques VL, Gomes RC, Sallum AM, et al. Characterization of scrotal involvement in children and adolescents with IgA vasculitis. *Adv Rheumatol.* 2018;58:38. <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0039-3>
3. Almeida JL, Campos LM, Paim LB, Leone C, Koch VH, Silva CA. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *J Pediatr.* 2007;83:259-66. <https://doi.org/10.2223/jped.1638>
4. Rabelo Jr CR, Yamaguti R, Ribeiro AM, Melo BA, Campos LA, Silva CA. Hemorrhagic vesicle-bullous lesions in Henoch-Schönlein purpura and review of literature. *Acta Reumatol Port.* 2008;33:452-6.
5. Suehiro RM, Soares BS, Eisenkraft AP, Campos LM, Silva CA. Acute hemorrhagic edema of childhood. *Turk J Pediatr.* 2007;49:189-92.
6. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:798-806. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.116657>
7. Pabunruang W, Treepongkaruna S, Tangnararatchakit K, Chunharas A, Phuapradit P. Henoch-Schönlein purpura: clinical manifestations and long-term outcomes in Thai children. *J Med Assoc Thai.* 2002;85(Suppl 4):S1213-8.
8. Chou T, Louissant VR, Adams A, Gurkan S, Chefitz D, Weller AS, et al. Successful treatment of Henoch-Schönlein purpura with recurrent gastrointestinal involvement with mycophenolate mofetil: a brief report. *Clin Pediatr (Phila).* 2015;54:900-3. <https://doi.org/10.1177/0009922814568288>
9. Lim CJ, Chen JH, Chen WL, Shen YS, Huang CC. Jejunojejunum intussusception as the single initial manifestation of Henoch-Schönlein purpura in a teenager. *Am J Emerg Med.* 2012;30:2085. E1-2085.E3. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2011.12.003>
10. Karakayali B, Yilmaz S, Çakir D, Günes PG, Güven S, Islek I. Henoch-Schönlein purpura associated with primary active Epstein-Barr virus infection: a case report. *Pan Afr Med J.* 2017;27:29. <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.27.29.10481>
11. Belman AL, Leicher CR, Moshé SL, Mezey AP. Neurologic manifestations of Schönlein-Henoch purpura: report of three cases and review of the literature. *Pediatrics.* 1985;75:687-92.
12. Gomes RC, Marques VL, Cavalcante EG, Campos LA, Sallum AM, Silva CA, et al. Severe intestinal involvement as initial manifestation of systemic childhood polyarteritis nodosa: report of two cases. *J Pediatr Surg.* 2013;48:425-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.10.057>

13. Chan JC, Williams DM, Roth KS. Kidney failure in infants and children. *Pediatr Rev.* 2002;23:47-60. <https://doi.org/10.1542/pir.23-2-47>
14. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2007;71:1028-35. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002231>
15. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2017;140:e20171904. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-3035>
16. Pacheva IH, Ivanov IS, Stefanova K, Chepicheva E, Chochkova L, Grozeva D, et al. Central nervous system involvement in Henoch-Schönlein purpura in children and adolescents. *Case Rep Pediatr.* 2017;2017:5483543. <https://doi.org/10.1155/2017/5483543>
17. Passone CG, Grisi SJ, Farhat SC, Manna TD, Pastorino AC, Alveno RA, et al. Complexity of pediatric chronic disease: cross-sectional study with 16,237 patients followed by multiple medical specialties. *Rev Paul Pediatr.* 2019;38:e2018101. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018101>
18. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Hölttä T, et al. Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schönlein purpura: a 6-month prospective study. *Arch Dis Child.* 2010;95:871-6. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.167874>
19. Narin N, Akçoral A, Aslin MI, Elmastas H. Ranitidine administration in Henoch-Schönlein vasculitis. *Acta Paediatr Jpn.* 1995;37:37-9. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.1995.tb03682.x>
20. U.S. Food and Drug Administration [homepage on the Internet]. Statement alerting patients and health care professionals of NDMA found in samples of ranitidine. New Hampshire (US): U.S. Food and Drug Administration; 2019 [cited 2020 Feb 17]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-alerting-patients-and-health-care-professionals-ndma-found-samples-ranitidine>.
21. Mahase E. FDA recalls ranitidine medicines over potential cancer causing impurity. *BMJ.* 2019;367:l5832. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5832>
22. Rosenblum ND, Winter HS. Steroid effects on the course of abdominal pain in children with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatrics.* 1987;79:1018-21.
23. 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:e0188718. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188718>