

Evolución a largo plazo de los niños con púrpura de Schönlein-Henoch asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA)

A. Blanco Quirós, F. Conde Redondo, P. Solís Sánchez, J.A. Garrote Adrados, S. Gómez García

Resumen. *Objetivo.* Valorar la frecuencia de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) en la púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) y su significado a largo plazo.

Pacientes y métodos. Estudiamos ANCA de clase IgG e IgA por inmunofluorescencia indirecta (IFI) y ANCA-IgG frente a mieloperoxidasa y frente a proteínaasa-3 (PR-3) por ELISA, en 50 niños con PSH; 8 (16%) pacientes tuvieron afectación renal en la fase aguda, pero ninguno tuvo nefropatía permanente tras un seguimiento entre 7 y 17 años.

Resultados. Encontramos ANCA-IgG positivos por IFI en 5 (10%) casos y sólo uno tenía también ANCA-IgA. El ELISA frente a MPO y frente a PR-3 fue negativo en todos los pacientes. Ninguno de los 5 niños que tenían ANCA presentó nefropatía en la fase aguda, ni recaídas, ni daño renal permanente.

Conclusiones. Los ANCA aparecen en una minoría de niños con PSH y su aparición en ausencia de nefropatía no tiene mal pronóstico a largo plazo.

An Esp Pediatr 1999;51:377-381.

Palabras clave: Púrpura de Schönlein-Henoch. Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo. ANCA. Nefropatía. Vasculitis.

LONG-TERM EVOLUTION OF CHILDREN WITH SCHÖNLEIN-HENOCH PURPURA ASSOCIATED WITH ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODIES (ANCA)

Abstract. *Objective:* The purpose of this study was to assess the frequency of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in Schönlein-Henoch purpura (SHP) and its long-term significance.

Patients and methods: IgG and IgA classes of ANCA were studied by indirect immunofluorescence (IIF) and IgG-ANCA against myeloperoxidase (MPO) and against proteinase-3 (PR-3) were determined by ELISA in 50 children with SHP. Eight (16%) of the patients had renal involvement during the acute phase, but none had a permanent nephropathy after a 7-17 year follow-up.

Results: Positive IgG ANCA were found in 5 (10%) of the cases and only one of these children also had IgA ANCA. The ELISA against MPO and P-3 was negative in all patients. None of the 5 patients with ANCA showed nephropathy during the acute phase nor relapses or permanent nephropathy.

Conclusions: A minority of children with SHP are positive for ANCA and, in the absence of nephropathy, this is not associated with a bad long-term prognosis.

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico. Universidad de Valladolid
Correspondencia: Prof. Alfredo Blanco Quirós. Facultad de Medicina. Pediatría. C/ Ramón y Cajal, 5. 47005 Valladolid.
Recibido: Marzo 1999
Aceptado: Mayo 1999

Key words: Schönlein-Henoch purpura. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. ANCA. Nephropathy. Vasculitis.

Introducción

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) es la vasculitis sistémica más común en la infancia. Afecta a vasos de pequeño tamaño, en especial capilares y vénulas. Se supone que está causada por el depósito de inmunocomplejos circulantes (ICC), conteniendo IgA o crioglobulinas^(1,2). La IgA tiene un papel fundamental en la enfermedad, con elevaciones séricas en gran parte de los pacientes, especialmente en su forma polimérica⁽³⁾. Este aumento se debe a la retrasada eliminación hepática de las formas dimericas y de los ICC en los que participa la IgA⁽⁴⁾, pero fundamentalmente, está causado por el incremento de la síntesis de IgA⁽⁵⁾, siendo posible que ello ocurra en las mucosas. Es común hallar anticuerpos de clase IgA contra proteínas alimentarias y factor reumatoide con este isotipo⁽⁶⁻⁸⁾. Nosotros publicamos que en la PSH aumentan los anticuerpos IgA dirigidos contra la fracción Fc de la IgG, y en muy pocos casos contra la fracción Fab. Por el contrario, menos del 10% de los pacientes tienen elevación de anticuerpos IgG anti IgA⁽⁹⁾.

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) se presentan en ciertas vasculitis de pequeños vasos, como la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg-Strauss y la poliangiitis microscópica⁽¹⁰⁾. Aunque son enfermedades propias de adultos también ocurren en el niño en el que se ha descrito un espectro de situaciones patológicas similar al del adulto, quizás con mayor incidencia en el sexo femenino^(11,12).

Los ANCA se comenzaron a determinar por inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre neutrófilos humanos, pero también se hace por ELISA. Los antígenos citoplasmáticos contra los que se dirigen los ANCA son mucho más numerosos de lo que se sospechó. En los enfermos de Wegener suelen reaccionar contra la llamada proteínaasa-3 (PR-3) y en IFI muestran un patrón citoplasmático. Luego se identificaron otros antígenos como mieloperoxidasa (MPO), lactoferrina, catepsina, elastasa, enolasa, beta-glucuronidasa, etc.^(13,14). El significado de los ANCA sólo está parcialmente aclarado. En la enfermedad de Wegener se relacionan con la actividad del proceso y tienen valor premonitor de recaídas, pero en otros procesos la asociación no es tan estrecha. Un asunto importante es su posible acción lesiva sobre el

vaso. Se ha afirmado que los ANCA tienen un papel patogénico en algunas vasculitis y no son meros marcadores secundarios al proceso⁽²⁾. Sólo durante la activación, y no en situación de reposo, los neutrófilos expresan en su superficie las moléculas contra las que reaccionan los ANCA^(15,16). Hay evidencias que sugieren que en las vasculitis asociadas a ANCA participan, tanto los anticuerpos anti-endotelio, como los ANCA⁽¹⁷⁾.

Métodos

Inmunofluorescencia indirecta (IFI). Para la IFI se usaron neutrófilos humanos fijados con etanol (Inova. Diagnostic. USA). Inicialmente el suero se diluyó al 1/10 en buffer fosfato salino (PBS) pH 7,4 y se incubó durante 30' a temperatura ambiente. Después de 3 lavados en PBS se hizo una segunda incubación con antisueros anti-IgG y anti-IgA marcados con fluoresceína y mezclados con azul de Evans como contratinción (Inova). Las preparaciones se lavaron otras 3 veces y se montaron con una gota de glicerol mezclado en PBS. Se observaron en un microscopio Zeiss con epi-luminiscencia a 400 aumentos, comparando los resultados a los obtenidos con un patrón positivo proporcionado por la misma casa comercial. Los sueros positivos se investigaron de nuevo a diluciones crecientes hasta su negatividad. En los enfermos en los que aparecieron ANCA con patrón perinuclear se descartó la presencia de anticuerpos anti-núcleo mediante IFI con células Hep-2.

Enzimoimmunoensayo (ELISA). Se utilizó un método de ELISA comercializado por IBL, Germany, que determina ANCA con microplacas que tienen fijadas PR-3 y MPO. Las muestras se diluyeron al 1/50 y se incubaron 2 horas a temperatura ambiente. Tras 4 lavados en un aparato automático se añadieron 100 µl al de anticuerpo anti-IgG marcado con peroxidasa. Tras nuevos lavados se añadieron 100 µl de una solución conteniendo tetrametilbenzidina. La reacción de frenado se hizo con ácido sulfúrico y las placas se leyeron en un fotómetro de microplacas a 450 nm de longitud de onda. Los niveles de ANCA presentes en las muestras se calcularon por extrapolación de densidad óptica obtenida en 5 patrones incluidos en el kit comercial, multiplicándose la cifra final por el factor de dilución.

Los resultados del sistema ELISA se compararon a datos obtenidos en 30 sueros control de niños sin ninguna afectación de carácter inmunitario o inflamatorio, generalmente ingresados para la realización de intervenciones quirúrgicas menores o niños con revisiones rutinarias por procesos ya superados.

Métodos estadísticos. Se consideraron elevados los valores de la prueba de ELISA que superaron el IC del 95% de los valores de los controles.

Pacientes

En el estudio se incluyeron 50 niños afectados de PSH, hubo 23 varones y 27 mujeres, de edad comprendida entre los 18 meses y los 12 años. Los estudios se realizaron siempre en la fase aguda, en las 48 siguientes al ingreso hospitalario. El diagnóstico se basó en criterios coincidentes con los publicados por el

American College of Rheumatology⁽¹⁹⁾ que se basan, fundamentalmente, en la edad de comienzo anterior a los 20 años; púrpura palpable en extremidades inferiores y nalgas (50/50); dolor abdominal y/o hemorragia gastrointestinal (35/50); afectación articular (29/50) o nefropatía (8/50). La afectación renal consistió en hematuria macroscópica en todos los casos a excepción de 1 paciente que la tuvo microscópica, proteinuria (2/50) y síndrome nefrótico (2/50).

Los sueros de los enfermos se recogieron a partir del año 1982 y se guardaron congelados, realizándose el estudio de los ANCA durante los años 1991 y 1992. Los enfermos fueron vistos periódicamente en la consulta hasta cumplir los 14 años de edad. En algunos casos se determinaron tasas de anticuerpos IgG anti-IgA y IgA anti-IgG previamente publicados⁽⁹⁾ y subclases de IgA mediante inmunodifusión radial.

Resultados

Los ANCA fueron positivos a la mínima dilución (1/10) en 4 casos y al 1/40 en un cuarto caso. Todos los anticuerpos fueron exclusivamente positivos para IgG, salvo un paciente (SSB) que también tenía ANCA-IgA. El patrón de fluorescencia fue perinuclear en todos los casos, salvo en uno (EA) que mostró patrón citoplasmático (Figs. 1 y 2). Mediante el sistema de ELISA utilizado que sólo detectaba ANCA-IgG dirigidos contra PR-3 o MPO todos los sueros fueron negativos. Las historias de los 5 enfermos con ANCA (Tabla I) se describen sucintamente a continuación.

ER. Niña de 5 años y 9 meses que ingresa el 22/07/82 por púrpura bilateral y simétrica acompañada de artritis y es dada de alta a los 6 días de evolución. No presentó anomalías urinarias ni de la tensión arterial, tampoco tuvo abdominalgias ni otros síntomas. La IgA1: 235 mg/dl, estaba elevada para su edad, y IgA2 fue de 26 mg/dl. No sufrió recaídas.

SB. Niña de 8 años y 8 meses. Ingresó el 30/03/88 y es dada de alta 8 días más tarde. Antecedente de insuficiencia renal en un tío materno, sin conocerse detalles diagnósticos. Al ingreso presenta púrpura simétrica en extremidades y en nalgas, asociando artralgiyas y dolor abdominal, pero no mostró nefropatía, siendo la tensión arterial y el análisis de orina normales. IgG 1.793 mg/dl, IgA 259 mg/dl (IgA1 235 mg/dl e IgA2 24 mg/dl) e IgM 268 mg/dl, las tres ligeramente elevadas. Anticuerpos IgA anti-IgGfC elevados (DO 434 frente a Pc90 en controles de 189) Ac IgA frente a IgG-Fab y frente a IgA, dentro de la normalidad. C3 103 mg/dl. ICC dentro de los valores normales. La evolución fue buena y no sufrió ningún otro brote. Fue vista en consulta con carácter rutinario y nunca aquejó anomalías renales ni problemas relacionados con la PSH.

CV. Niña de 6 años, ingresa el 15/11/87 y es dada de alta a los 5 días. No había ningún antecedente familiar de interés. Presentó la púrpura vascular típica acompañada de artralgiyas. El sedimento urinario fue normal y no había hematuria ni proteinuria. Las inmunoglobulinas fueron normales, salvo ligera elevación de IgG, tenía IgG 1.793 mg/dl; IgA 139 mg/dl (IgA1 125 e IgA2 14 mg/dl) e IgM 223 mg/dl, con C3 de 104 mg/dl e ICC

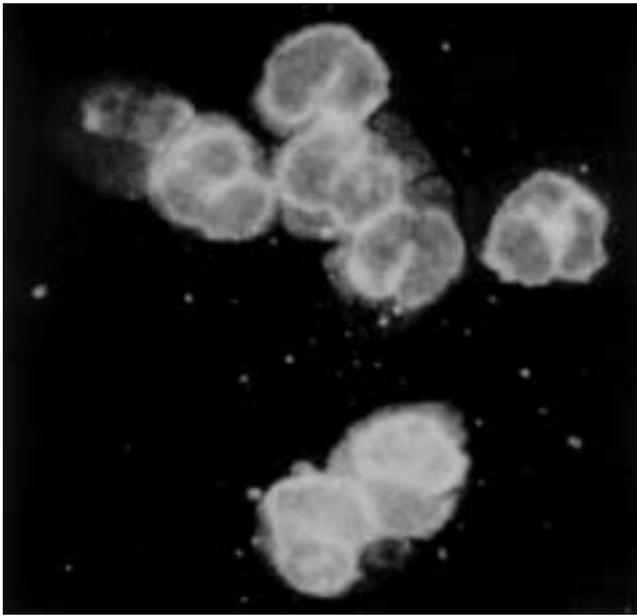


Figura 1. ANCA positivos para anticuerpos de clase IgG con patrón perinuclear (caso: SB) (x400).

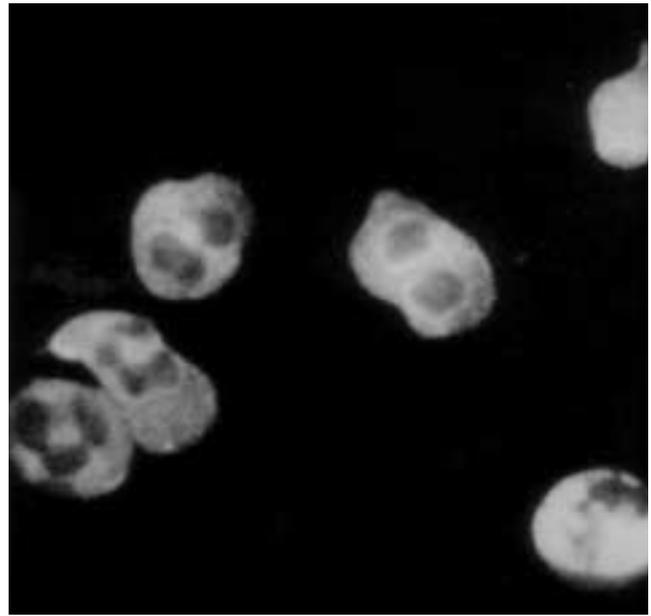


Figura 2. Patrón citoplasmático de ANCA de clase IgG (caso: EA) (x400).

Tabla I Características clínicas de los casos de PSH con anticuerpos anticitoplasma positivos

	Sexo	Edad	ANCA-IgG	ANCA-IgA	PV	N	A	D	O	brotes
CV	M	6 a	(1/10)	neg.	Sí	No	Sí	No	No	No
ER	M	5a 9m	(1/10)	neg.	Sí	No	Sí	No	No	No
JF	V	1a 1m	(1/10)	neg.	Sí	No	Sí	No	No	No
SB	M	8a 8m	(1/40)	(1/10)	Sí	No	Sí	Sí	No	No
EA	M	2a 6m	(1/10)	neg.	Sí	No	Sí	Sí	No	No

PV: púrpura vascular; N: nefropatía; A: artralgias; D: dolor abdominal; O: otras manifestaciones

negativos. La evolución fue satisfactoria y no ocurrió ninguna recaída posterior.

JF. Varón de 1 año y 1 mes que ingresó el 15/06/87 y se dio el alta a los 2 días. Presentó lesiones purpúricas y artralgias, sin nefropatía ni afectación abdominal. El análisis de orina fue normal, sin hematuria microscópica ni proteinuria. Las inmunoglobulinas estaban altas y mostraron los siguientes valores: IgG 1.132 mg/dl; IgA 273 mg/dl (IgA1 250 e IgA2 23 mg/dl) e IgM 523 mg/dl, con C3 normal e ICC detectables, pero dentro de límites normales. No sufrió ninguna recaída ni proceso relacionado con la PSH.

EA. Niña de 2 años y 6 meses que ingresó el 23/11/92 y se le dio de alta a los 8 días. Además de la púrpura mostró artralgias y abdominalgias intensas, pero sin síntomas renales ni alteraciones en el análisis de orina. Curó sin recaídas. Inmunoglobulinas normales: IgG 1.246 mg/dl; IgA 198 mg/dl y IgM 310 mg/dl. El C3 fue normal y los ICC (16,5 µg/ml) ligeramente superiores a nuestros límites normales; PCR 20,0 mg/dl.

Discusión

La presencia de ANCA en la PSH es motivo de discusión y su significado permanece bastante oscuro. En un principio se hallaron en más de la mitad de los enfermos con glomerulonefritis rápidamente progresivas, pero no en las PSH sin afectación renal⁽²⁰⁾, aceptándose aquella nefropatía como una forma localizada de vasculitis⁽²¹⁾.

Los datos recogidos en la bibliografía sobre los ANCA y la PSH son contradictorios. Los porcentajes de positividad comunicados son habitualmente más altos cuando los ANCA se determinan por ELISA que cuando se utiliza IFI⁽²¹⁾. A pesar de ello, bastantes autores no encontraron ANCA en enfermos con PSH ni siquiera en los que asociaban nefropatía con IgA⁽²²⁾, al menos con la técnica de inmunofluorescencia⁽²³⁾, y en los enfermos de PSH en los se publican hallazgos positivos, por lo general, no hay ANCA-IgG, siendo más frecuentes los ANCA-IgA, aunque sea cierto que su especificidad técnica esté en discusión⁽²⁴⁾. En el sentido contrario, varias publicaciones avalan

la presencia de ANCA en enfermos con PSH. Ronda y cols.⁽²⁵⁾ detectaron ANCA-IgA en el 79% de adultos con PSH mediante ELISA e IFI, acompañados rara vez de ANCA-IgG. En otra publicación, la actividad de la PSH se correlaciona con la presencia de ANCA-IgA⁽²⁶⁾. Una posible causa de la disparidad de hallazgos puede radicar en la edad de los enfermos. Los adultos con PSH presentan nefropatía con más frecuencia que los niños, tanto en la fase aguda, como a lo largo de la evolución⁽²⁷⁾.

Para algunos autores la positividad de ANCA en enfermos con PSH debe ser motivo de alarma, ante la posibilidad de un error diagnóstico. Se han descrito niños diagnosticados de PSH con ANCA+ que luego resultaron presentar un síndrome de Wegener asociado a nefropatía progresiva con medias lunas⁽²⁸⁾. Otros han sugerido que la presencia de ANCA-IgG en enfermos con nefropatía por IgA sea un dato de mal pronóstico y de evolución rápidamente progresiva, recomendándose su determinación rutinaria⁽²⁴⁾.

La molécula contra la que reaccionan los ANCA-IgA en los enfermos con PSH no es habitual. No suelen reaccionar ni contra proteinasa-3 ni contra mieloperoxidasa, sino que lo hacen frente a una proteína de 50 kD que está asociada a la membrana nuclear, descartándose que sea fibronectina^(25,29,30). Se ha dicho que la afinidad de los estos anticuerpos pudiera relacionarse con la actividad de la enfermedad y que la coexistencia de ANCA-IgA y de ANCA-IgG se puede interpretar como un solapamiento de PSH y poliangeítis microscópica⁽³⁰⁾.

La nefropatía purpúrica y los ANCA-IgA, pero no los ANCA-IgG, reaparecieron en pacientes poco tiempo después de ser trasplantados⁽³⁰⁾, sin embargo los niveles pretrasplante de ANCA no parecen tener valor predictivo del resultado, aunque la aparición posterior pueda indicar una recaída del proceso renal⁽³¹⁾.

En el grupo de enfermos incluido en el presente estudio sólo un 16% (8 casos) presentaron alteraciones renales en la fase aguda y ninguno de ellos tuvo posteriormente ningún tipo de nefropatía. Son cifras bajas que contrastan con las aparecidas en los primeros estudios. Sin embargo, más recientemente se afirmó que menos del 1% desarrollan nefropatía persistente severa con insuficiencia renal⁽³²⁻³⁴⁾.

Los hallazgos contradictorios recogidos en la literatura sobre los ANCA en la PSH pueden ser debidos a una interferencia técnica, más influyente en la determinación por el sistema ELISA, provocándose falsos resultados positivos por la anormal composición hidrocarbonada de la IgA en los enfermos con PSH⁽³⁵⁾. Por otra parte, el factor reumatoide de clase IgA también puede causar falsos resultados positivos en la determinación de ANCA-IgA por ELISA, y según Saulsbury y cols.⁽³⁶⁾ una vez anulados los problemas técnicos es raro hallar ANCA-IgA en PSH, al menos en los casos infantiles. Sinico y cols.⁽³⁷⁾ también piensan que la positividad de los ANCA-IgA en la PSH está ocasionada por contaminantes y que carecen de especificidad diagnóstica e inmunológica.

El significado de los ANCA no está bien dilucidado. Quizás participen en la patogenia de algunos procesos porque tienen capacidad para activar a los polinucleares "in vitro" liberando radicales libres de oxígeno y enzimas lisosomales^(12,15,38), pero tam-

bién se afirmó que pueden ser secundarios a procesos infecciosos. La aparición de ANCA en la PSH podría ir ligada a un presunto desencadenante infeccioso de este proceso, como se ha propuesto en enfermos de fibrosis quística con ANCA, pero el origen infeccioso de los ANCA es una cuestión todavía debatida^(39,40).

La evolución de la PSH a largo plazo parece ser más incierta de lo que anteriormente se pensaba y se vio que a los 20 años el 44% de los casos que cursaron en el brote agudo con nefropatía llegaron a una situación de hipertensión arterial y algún grado de insuficiencia renal, aunque el pronóstico era mucho mejor cuando sólo habían presentado hematuria⁽³⁵⁾. Precisamente el embarazo de mujeres que tuvieron PSH con nefropatía es un momento de especial riesgo nefrológico⁽⁴¹⁾.

En un reciente trabajo se afirmó que el 60% de las nefropatías asociadas a ANCA+ terminan en insuficiencia renal, aunque el pronóstico mejora si desde el inicio se hace un seguimiento cercano y un tratamiento más intenso⁽⁴²⁾. Artículos como éste podrían sugerir que la presencia de ANCA en enfermos portadores de PSH sería un factor de mal pronóstico, o al menos un elemento que pudiera introducir un factor de intranquilidad y aconsejara un seguimiento especial de estos enfermos. De acuerdo a nuestra experiencia no ocurre así. Pensamos que al menos en ausencia de nefropatía los enfermos con PSH y ANCA+ evolucionan bien, sin ninguna característica que les diferencie de los casos de PSH sin ANCA. Más de diez años después del brote inicial, ninguno de nuestros enfermos con anticuerpos ANCA-IgG tuvo ningún problema, ni siquiera sufrieron recaídas. Por otra parte, los ANCA fueron negativos en los 8 casos en los que hubo participación renal durante la fase aguda de la PSH, lo que sugiere que la positividad de los ANCA en la PSH no tiene relación con la existencia de nefropatía.

En conclusión. En nuestra experiencia los ANCA no son frecuentes en los enfermos con PSH, mediante IFI son preferentemente de clase IgG y aparecen en tasas bajas. No se asocian a afectación renal ni a ninguna característica clínica y a los 10 años de evolución no se asocian a ningún dato de alerta.

Bibliografía

- 1 García Fuentes M, Chantler C, Williams DG. Cryoglobulinaemia in Henoch-Schönlein purpura. *Br Med J* 1977; **2**:163-165.
- 2 Cid Xutgla MC. Mecanismos patogénicos de la vasculitis sistémicas. Nuevos conceptos. *Med Clin* 1998; **110**:587-596.
- 3 Savage COS, Harper L, Adu D. Primary systemic vasculitis. *Lancet* 1997; **349**:553-558.
- 4 Montoliu J, Lens XM, Torras A, Revert L. Henoch-Schönlein purpura and IgA nephropathy in father and son. *Nephron* 1990; **54**:77-79.
- 5 Iijima K, Yoshikawa N, Shiozawa S, Matsuyama S, Kobayashi K, Yoshiya K, Nakamura H. Immune abnormalities and clinical course in childhood IgA nephropathy. *Nephron* 1990; **56**:255-260.
- 6 Jackson S. Immunoglobulin-antiimmunoglobulin interactions and immune complexes in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1988; **12**:425-429.
- 7 Jones CL, Powell HR, Kincaid-Smith P, Robertson DM. Polymeric IgA and immune complex concentrations in IgA-related renal disease. *Kidney Int* 1990; **38**:323-331.

- 8 Knight JF. The rheumatic poison: a survey of some published investigations of the immunopathogenesis of Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 1990; **4**:533-541.
- 9 Blanco Quirós A, Blanco C, Alvarez J, Solís P, Conde F, Gómez S. Anti-immunoglobulin antibodies in children with Schönlein-Henoch syndrome. Absence of serum anti-IgA antibodies. *Eur J Pediatr* 1994; **153**:103-106.
- 10 Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *Lancet* 1997; **337**:1512-1523.
- 11 Ellis EN, Wood EG, Berry P. Spectrum of disease associated with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in pediatric patients. *J Pediatrics* 1995; **126**:40-43.
- 12 Nash MC, Dillon MJ. Antineutrophil cytoplasm antibodies and vasculitis. *Arch Dis Child* 1997; **77**:261-264.
- 13 Halbwachsmecarelli L, Nusbaum P, Noel LH, Reumaux D, Erlinge Sr, Grunfeld JP, Lesavre P. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) directed against Cathepsin-G in ulcerative colitis, Crohn's disease and primary sclerosing cholangitis. *Clin Exp Immunol* 1992; **90**:179-84.
- 14 Kaneko K, Suzuki Y, Yamashiro Y, Yabuta K. Is p-ANCA in ulcerative colitis directed against beta-Glucuronidase? *Lancet* 1993; **341**:320.
- 15 Jennette JC, Falk RJ. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated diseases: A review. *Am J Kidney Dis* 1990; **15**:517-529.
- 16 Kallenberg CGM, Mulder AHL, Tervaert JWC. Antineutrophil cytoplasmic antibodies - a Still- Growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. *Am J Med* 1992; **93**:675-682.
- 17 Gross WL, Schmit WHt, Csernok E. ANCA and associated diseases - immunodiagnostic and pathogenetic aspects. *Clin Exp Immunol* 1993; **91**:1-12.
- 18 Fujieda M, Oishi N, Naruse K, Hashizume M, Nishiya K, Kurashige T, Ito K. Soluble thrombomodulin and antibodies to bovine glomerular endothelial cells in patients with Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child* 1998; **78**:240-244.
- 19 Mills JA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lightfoot RW, Masi AT, McShane DJ, Stevens MB, Wallace SL, Zvaifler NJ. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990; **33**:1114-1121.
- 20 Nassberger L, Sjöholm AG, Bygren P, Thysell H, Hojer-Madsen M, Rasmussen N. Circulating anti-neutrophil cytoplasm antibodies in patients with rapidly progressive glomerulonephritis and extracapillary proliferation. *J Intern Med* 1989; **225**:191-196.
- 21 Rollino C, Roccatello D, Coppo R, et al. Classic and perinuclear anti-neutrophil cytoplasm antibodies and antimyeloperoxidase antibodies in rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 1991; **11**:318-324.
- 22 Kaneko K, Suzuki Y, Yabuta K. Absence of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in Henoch-Schönlein purpura and immunoglobulin A nephropathy. *Acta Paediatr Jpn* 1994; **36**:619-622.
- 23 Robson WL, Leung AK, Woodman RC. The absence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 1994; **8**:295-298.
- 24 Ramírez SB, Rosen S, Niles J, Somers MJ. IgG antineutrophil cytoplasmic antibodies in IgA nephropathy: a clinical variant? *Am J Kidney Dis* 1998; **31**:341-344.
- 25 Ronda N, Esnault VL, Layward L, et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies (ANCA) of IgA isotype in adult Henoch-Schönlein purpura. *Clin Exp Immunol* 1994; **95**:49-55.
- 26 Shaw G, Ronda N, Bevan JS, Esnault V, Griffiths DF, Rees A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) of IgA class correlate with disease activity in adult Henoch-Schönlein purpura. *Nephrol Dial Transplant* 1992; **7**:1238-1241.
- 27 Blanco R, Martínez Taboada VM, Rodríguez Valverde V, García Fuentes M, González Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood. *Arthr Rheum* 1997; **40**:859-864.
- 28 Baldree LA, Gaber LW, McKay CP. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in a child with pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 1991; **5**:296-299.
- 29 Esnault VL, Ronda N, Jayne DR, Lockwood CM. Association of ANCA isotype and affinity with disease expression. *J Autoimmun* 1993; **6**:197-205.
- 30 Martin SJ, Audrain MA, Baranger T, et al. Recurrence of immunoglobulin A nephropathy with immunoglobulin A antineutrophil cytoplasmic antibodies following renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1997; **29**:125-131.
- 31 Nyberg G, Akesson P, Norden G, Wieslander J. Systemic vasculitis in a kidney transplant population. *Transplantation* 1997; **63**:1273-1277.
- 32 Coppo R, Cirina P, Amore A, Sinico RA, Radice A, Rollino C. Properties of circulating IgA molecules in Henoch-Schönlein purpura nephritis with focus on neutrophil cytoplasmic antigen IgA binding (IgA-ANCA): new insight into a debated issue. Italian Group of Renal Immunopathology Collaborative Study on Henoch-Schönlein purpura in adults and in children. *Nephrol Dial Transplant* 1997; **12**:2269-2276.
- 33 Athreya BH. Vasculitis in children. *Pediatr Clin N Amer* 1995; **42**:1239-1261.
- 34 Stewart M, Savage JM, Bell B et al. Long term renal prognosis of Henoch-Schönlein purpura in an unselected childhood population. *Eur J Pediatr* 1988; **147**:113-118.
- 35 Acin P, Laclaustra B, Heras M, Plaza L, Loris C. Evolución de la nefropatía en el síndrome de Schönlein-Henoch en la infancia. *Acta Pediatr Esp* 1989; **47**:440-445.
- 36 Saulsbury FT, Kirkpatrick PR, Bolton WK. IgA antineutrophil cytoplasmic antibody in Henoch-Schönlein purpura. *Am J Nephrol* 1991; **11**:295-300.
- 37 Sinico RA, Tadros M, Radice A, et al. Lack of IgA antineutrophil cytoplasmic antibodies in Henoch-Schönlein purpura and IgA nephropathy. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; **73**:19-26.
- 38 Gross WL, Schmit WHt, Csernok E. ANCA and associated diseases - immunodiagnostic and pathogenetic aspects. *Clin Exp Immunol* 1993; **91**:1-12.
- 39 Efthimiou J, Spickett G, Lane D, Thompson A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, cystic fibrosis and infection. *Lancet* 1991; **337**:1037-1038.
- 40 Schmitt WH, Csernok E, Gross W. ANCA and infection. *Lancet* 1991; **337**:1416-1417.
- 41 Goldstein AR, White RHR, Akuse R, Chantler. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet* 1992; **399**:280-282.
- 42 Valentini RP, Smoyer WE, Sedman AB, Kershaw DB, Gregory MJ, Bunchman TE. Outcome of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies-positive glomerulonephritis and vasculitis in children: A single-center experience. *J Pediatr* 1998; **132**:325-328.