

**MARIANA PAES LEME FERRIANI**

**Urticária Crônica Espontânea Em Pacientes Com  
Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título  
de Doutor em Ciências

Programa de Pediatria

**Orientador:** Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva

**São Paulo**

**2016**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ferriani, Mariana Paes Leme

Urticária crônica espontânea em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil / Mariana Paes Leme Ferriani. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientador: Clovis Artur Almeida da Silva.

Descritores: 1.Urticária 2.Lúpus eritematoso sistêmico 3.Criança  
4.Estudo multicêntrico 5.Estudos de coortes 6.Prevalência

USP/FM/DBD-068/16

## DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, **Virginia e Rui**, os quais sempre me inspiraram com a excelência e paixão que exercem essa linda profissão, sou eternamente grata pelo apoio, carinho e amor incondicionais que sempre recebi de vocês.

## AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva**, pessoa incrível que tanto admiro. Obrigada por ter exercido seu papel de orientador com tanta perfeição, fazendo muito além do seu papel, me acolhendo como uma filha. Obrigada por todo incentivo, carinho, paciência e amizade.

Ao meu amor, **Eduardo Petrella**, por compreender meus momentos de ausência, me dar suporte, amor, trazendo leveza e felicidade aos momentos árduos dessa jornada.

À **Prof. Dra Magda Carneiro Sampaio**, grande fonte de inspiração. Obrigada pela grande amizade construída no decorrer desse projeto.

Ao amigo e braço-direito **Marco Felipe Castro da Silva**, que muito facilitou essa trajetória, dividindo comigo todo o trabalho braçal, mental e psicológico.

Aos chefes, assistentes e pós-graduandos de todos os 10 serviços de Reumatologia Pediátrica do Estado de São Paulo participantes do presente estudo: Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da USP (Adriana Maluf Elias Sallum, Cristina Miuki Abe Jacob, Gabriela Blay, Gabriela Nunes Leal, Gabriella Erlacher Lube de Almeida, Heloisa Helena de Souza Marques, João Domingos Montoni da Silva, Joaquim Carlos Rodrigues, Juliana Caires de Oliveira Achili Ferreira, Kátia Kozu, Laila Pinto Coelho, Lúcia Maria Arruda Campos, Luciana dos Santos Henriques, Magda Carneiro-Sampaio, Maria Helena Vaisbich, Mariana Paes Leme Ferriani, Nádia Emi Aikawa, Roberta Cunha Gomes, Victor Leonardo Saraiva Marques, Werther Brunow de Carvalho); Unidade de Reumatologia Pediátrica da UNIFESP (Ana Paula Sakamoto, Anandrea Simões Lopes, Cláudio Arnaldo Len, Daniela Petry Piotto, Giampaolo Faquin, Gleice Clemente, Maria Odete Esteves Hilário, Maria Teresa Terreri, Melissa Fraga, Octávio Augusto Bedin Peracchi, Vanessa Bugni); Divisão de Reumatologia da FMUSP

(Eloisa Bonfá, Glauce Leão Lima, Juliane Paupitz, Rosa Maria Pereira); UNESP (Priscila R. Aoki, Juliana de Oliveira Sato, Silvana Paula Cardin, Taciana Albuquerque Pedrosa Fernandes); Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (Andressa Guariento, Eunice Okuda, Maria Carolina dos Santos, Natali Weniger Spelling Gormenzano, Silvana Brasília Sacchetti); Universidade Estadual de Campinas (Maraísa Centeville, Renata Barbosa, Roberto Marini, Simone Appenzeller); Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP (Francisco Hugo Gomes, Gecilmara Salviatto Pileggi, Paola Pontes Pinheiro, Virgínia Paes Leme Ferriani), Hospital Infantil Darcy Vargas (Cássia Maria Passarelli Barbosa, Jonatas Libório, Luciana Tudech Pedro Paulo), Hospital Municipal Infantil Menino Jesus (Simone Lotufo, Tânia Caroline Monteiro de Castro) e PUC Sorocaba (Valéria C. Ramos). Muito obrigada pela colaboração, paciência e enorme dedicação em coletar os dados deste extenso projeto.

Aos meus antigos chefes, **Dra. Cristina Miuki Jacob**, **Dr Antônio Carlos Pastorino** e **Dra. Ana Paula Beltran Moschione Castro**, responsáveis pela minha formação na alergia e imunologia. Obrigada pela paciência, carinho e excelência nos ensinamentos dessa área tão fascinante.

À **Prof. Dra. Luisa Karla de Paula Arruda**, minha querida nova chefe que me deu todo o apoio para conseguir terminar essa tese.

Às minhas novas amigas e companheiras de trabalho, **Janaína Michelle Lima Melo** e **Thaís Mendonça Nociti**, que me receberam tão bem, sempre compreendendo minhas ausências e me ajudando no que fosse possível.

Ao **Dr. Ulysses Doria Filho**, estatístico de excelência, que com muita dedicação e paciência me ajudou imensamente nessa área tão árida que é a estatística. Obrigada pelos ensinamentos, questionamentos e pela amizade construída.

Ao **SAME**, especialmente na pessoa da **Lucimeire**, pelo carinho e destreza na disponibilidade de acesso aos prontuários médicos, essenciais para o estudo.

À **Mônica Souza**, que com muita eficiência facilitou toda a parte burocrática deste projeto.

À **Mariza Kazue Umetsu Yoshikawa**, pelo apoio e prontidão em me ajudar com a pesquisa bibliográfica.

*“Quanto mais aumenta nosso conhecimento, mais evidente fica nossa ignorância”*

**John F. Kennedy**

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2<sup>a</sup> ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.



## SUMÁRIO

**Lista de Abreviaturas e Siglas**

**Lista de Tabelas**

**Resumo**

**Abstract**

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>5</b>
<b>3 MÉTODO.....</b>	<b>7</b>
3.1. Desenho do estudo e população.....	8
3.2. Urticária crônica espontânea.....	10
3.3. Dados demográficos, características clínico-laboratoriais, atividade da doença, dano cumulativo e tratamento.....	11
3.4. Análise estatística.....	13
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>14</b>
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>19</b>
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>23</b>
<b>7 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>25</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR=	<i>American College of Rheumatology</i>
cSLE=	Childhood-onset systemic lupus erythematosus
CSU=	Chronic spontaneous urticaria
FcεRI=	Receptor de alta afinidade da IgE
ESR=	Erythrocyte sedimentation rate
IgE	Imunoglobulina E
LES=	Lúpus eritematoso sistêmico
LESJ=	Lúpus eritematoso sistêmico juvenil
PCR=	Proteína C-reativa
RIFLE=	<i>Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function and End-stage kidney disease</i>
SAF=	Síndrome do anticorpo antifosfolípide
SLEDAI-2K=	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000</i>
SLICC-ACR/DI=	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index</i>
T4=	Tiroxina livre
TSH=	Hormônio estimulante da tireóide
VHS=	Velocidade de hemossedimentação
UC=	Urticária crônica
UCE=	Urticária crônica espontânea

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b>	Distribuição dos casos entre os serviços participantes do estudo.....	9
<b>Tabela 2-</b>	Características da urticária crônica espontânea (UCE) no lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ).....	16
<b>Tabela 3-</b>	Dados demográficos, manifestações clínicas e score de atividade da doença em 852 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) ao diagnóstico da urticária crônica espontânea (UCE) comparado com pacientes sem UCE, avaliados na última consulta.....	17
<b>Tabela 4-</b>	Características laboratoriais e tratamento dos 852 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) no momento da urticária crônica espontânea (UCE) comparados com os pacientes sem UCE, avaliados na última consulta.....	18

## RESUMO

Ferriani MP. *Urticária crônica espontânea em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

**Introdução:** Estudos avaliando a prevalência de urticária crônica espontânea (UCE) no lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ), assim como possíveis fatores associados são restritos a poucos relatos de caso. **Objetivos:** Avaliar a prevalência de UCE em uma população expressiva de LESJ, assim como sua possível associação com dados demográficos, manifestações clínicas, alterações laboratoriais, atividade/dano cumulativo da doença e tratamento. **Métodos:** Um estudo de coorte multicêntrico retrospectivo foi realizado em 10 serviços de Reumatologia Pediátrica provenientes do Grupo Brasileiro de Lúpus e incluiu 852 pacientes com LESJ. UCE foi diagnosticada de acordo com o *guideline* do EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO. Os pacientes foram divididos em dois grupos para a avaliação das manifestações clínicas atuais, assim como parâmetros laboratoriais e tratamento: pacientes que tiveram UCE (avaliados durante o diagnóstico da urticária) e pacientes sem UCE (avaliados na última consulta). **Resultados:** A presença de urticária foi observada em 10/852 (1,17%) pacientes com LESJ. A comparação entre os pacientes com LESJ com e sem UCE revelou uma maior frequência de sintomas constitucionais (40% vs. 8%,  $p=0,005$ ), envolvimento do sistema reticuloendotelial (30% vs. 3%,  $p=0,003$ ), sintomas mucocutâneos (90% vs. 28%,  $p<0,0001$ ), manifestações musculoesqueléticas (50% vs. 6%,  $p<0,0001$ ) e necessidade de pulso de metilprednisolona (60% vs. 8%,  $p<0,0001$ ) no grupo com UCE. A frequência do uso de imunossupressor foi menor nos pacientes com UCE (20% vs. 61%,  $p=0,017$ ). As medianas do SLEDAI-2K (12 vs. 2,  $p<0,0001$ ) e do VHS (40 vs. 19 mm/1<sup>a</sup> hora,  $p=0,024$ ), foram maiores nos pacientes com UCE. **Conclusões:** Este foi o primeiro estudo que evidenciou a possível relação da UCE com LESJ. A UCE aconteceu predominantemente no início do curso do LESJ e esteve associada com uma atividade de doença moderada/alta e sem envolvimento de órgãos nobres.

**Descritores:** urticária; lúpus eritematoso sistêmico; criança; estudo multicêntrico; estudos de coortes; prevalência.

## Abstract

Ferriani MP. *Chronic spontaneous urticaria in juvenile systemic lupus erythematosus patients* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

**Background:** Data regarding the prevalence of chronic spontaneous urticaria (CSU) in childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) patients and possible associated factors are limited to few case reports. The objectives of the present study were to assess CSU in a large cSLE population evaluating demographic data, clinical manifestations, disease activity/damage, laboratory abnormalities and treatment. **Methods:** A retrospective multicenter cohort study (Brazilian cSLE group) was performed in 10 Pediatric Rheumatology services including 852 cSLE patients. CSU was diagnosed according to EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO Guidelines. Patients with CSU (evaluated at urticaria diagnosis) and patients without CSU (evaluated at last visit) were assessed for lupus clinical/laboratory features and treatment. **Results:** CSU was observed in 10/852 (1.17%) cSLE patients. Comparison of cSLE patients with and without CSU revealed a higher frequency of constitutional (40% vs. 8%,  $p=0.006$ ), reticuloendothelial system involvement (30% vs. 3%,  $p=0.003$ ), mucocutaneous (90% vs. 28%,  $p<0.0001$ ) and musculoskeletal manifestations (50% vs. 6%,  $p<0.0001$ ) and methylprednisolone pulse therapy use (60% vs. 8%,  $p<0.0001$ ) in the former group. The frequency of immunosuppressive treatment was lower in patients with CSU ( $p=0.017$ ). The median SLEDAI-2K (12 vs. 2,  $p<0.0001$ ) and ESR (40 vs. 19 mm/1<sup>st</sup>hour,  $p=0.024$ ), was higher in patients with CSU. **Conclusions:** To our knowledge this was the first study that evidenced that CSU may be linked to cSLE. We also demonstrated that this particular skin manifestation occurs predominantly at disease onset and it was associated with lupus moderate/high disease activity without major organ involvement.

**Descriptors:** urticaria; lupus erythematosus, systemic; child; multicenter study; cohort studies; prevalence.

# **1 INTRODUÇÃO**

---

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença crônica, autoimune, cujos mecanismos fisiopatológicos estão pouco elucidados. Fatores genéticos e ambientais contribuem para o desenvolvimento dessa doença, com envolvimento tanto da imunidade inata quanto da imunidade adaptativa. Cerca de 15-20% dos casos de LES tem início na infância, sendo denominado lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) (1,2).

O LESJ tem uma incidência que varia de acordo com a raça em 0,3-0,9 por 100.000 crianças por ano, sendo mais frequente entre os hispânicos e descendentes de africanos e asiáticos (3). A distribuição entre os gêneros feminino e masculino é de 5:1,4. Pode afetar múltiplos órgãos e sistemas e apresenta maior gravidade, e tem maior dano cumulativo quando comparada ao LES de início na vida adulta (1,4).

Cerca de 70% dos pacientes com LESJ cursam com manifestações mucocutâneas, sendo mais frequentes o *rash* malar, a fotossensibilidade e as úlceras orais (3). Diversas outras manifestações mucocutâneas podem ser observadas nos pacientes com lúpus (3,5), dentre elas, a urticária (6–9). Esta forma de acometimento cutâneo é definida como o aparecimento súbito de placas, angioedema ou ambos. As placas urticariformes (urticas) são caracterizadas por lesões evanescentes, de tamanho variável, com edema central, geralmente circundado por um eritema reflexo, associado com as sensações de coceira ou queimação (10) .

A urticária é subdividida de acordo com seu tempo de duração em urticária aguda, com duração menor que 6 semanas, e urticária crônica (UC), com duração maior ou igual a 6 semanas (10–12). A urticária aguda é comum na

infância, com prevalência de 20% na vida, suas principais causas são as infecções virais, alimentos e uso de medicamentos (10,13).

A UC tem uma prevalência geral estimada em 0,1 a 5% e frequentemente não tem uma etiologia identificada (11,12,14–16). É uma doença com baixa gravidade e duração média de 2 a 5 anos, entretanto é associada a importante redução da qualidade de vida relacionada à saúde (14,15). O angioedema está associado às placas urticariformes em 40% dos casos de UC, e pode aparecer de forma isolada em cerca de 10-20% dos casos (11,14). O tratamento inicial inclui o uso rotineiro de anti-histamínicos de segunda geração (12,13,17). A UC é atualmente classificada em urticária crônica espontânea (UCE), na qual não se reconhecem causas elicitantes e urticária crônica induzível, anteriormente chamada de física, desencadeada por estímulos como calor, frio, vibração, pressão e contato (10,18).

Acredita-se que cerca de 30% a 60% das UCE em crianças e adultos apresentam uma etiologia autoimune, sendo então denominada urticária crônica autoimune. Embora a fisiopatologia dessa entidade seja pouco compreendida, ela é sugerida pela positividade do teste do soro autólogo e dos autoanticorpos contra a IgE e/ou contra o receptor de alta afinidade da IgE (FcεRI) (11,14,16,19–21). Outro fator contribuinte para essa hipótese é a associação da UCE com tireoidite autoimune. Entre 15-30% dos pacientes com UC apresentam auto-anticorpos contra a tireóide, em comparação com 6% da população geral (14,21).

Pacientes adultos com UC tiveram uma maior incidência de LES, no entanto sem uma avaliação sistemática dos parâmetros relacionados a doença (6). Além disto, poucos relatos de caso avaliaram a presença de urticária no



LES e no LESJ (7–9). No entanto, a prevalência dessa manifestação na população de lúpus pediátrico bem como dos possíveis fatores associados, ainda não tinha sido estudada.

Assim sendo, a ausência de estudos sobre a prevalência de UCE em pacientes brasileiros com LESJ, bem como sua associação com características da doença e dos pacientes, utilizando uma expressiva população de lúpus, torna este estudo de relevante impacto para a Reumatologia Brasileira.

## **2 OBJETIVOS**

---

1. Avaliar a prevalência de UCE em pacientes com LESJ.
2. Avaliar a possível associação entre a presença de UCE em pacientes com LESJ com: dados demográficos, características clínico-laboratoriais, atividade e dano cumulativo da doença, e tratamento nos pacientes com LESJ.

## **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

---

### 3.1 Desenho do estudo e população

Este estudo foi uma coorte retrospectiva multicêntrica, proveniente do Grupo Brasileiro de Lúpus, e que incluiu 1.017 pacientes acompanhados em 10 serviços de referência em Reumatologia Pediátrica do estado de São Paulo. Cento e sessenta e cinco pacientes foram excluídos devido a: prontuários incompletos (n=96), doença do tecido conjuntivo indiferenciada [com 3 ou menos critérios do *American College of Rheumatology (ACR)*] (22) (n=43), lúpus cutâneo isolado (n=11), lúpus neonatal (n=8), lúpus induzido por droga (n=5) e outras doenças autoimunes (n=2). A Tabela 1 contém a distribuição de número de pacientes incluídos e excluídos de cada serviço. Nenhum dos pacientes apresentava urticária vasculítica, síndrome da urticária vasculítica hipocomplementêmica e neoplasias. O grupo final de estudo foi então constituído pelos 852 pacientes restantes.

**Tabela 1 - Distribuição dos casos entre os serviços participantes do estudo**

<b>Serviços de Reumatologia Pediátrica</b>	<b>Total de casos enviados e incluídos no banco de dados (n=852)</b>	<b>Casos excluídos (prontuários incompletos ou não encontrados; doença indiferenciada do tecido conectivo com 3 ou menos critérios do ACR; lúpus cutâneo; lúpus induzido por drogas, outras doenças autoimunes] (n=165)</b>
1. Instituto da Criança, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	n=259	n=43 (18 prontuários incompletos/ não encontrados; 14 lúpus indiferenciado; 8 lúpus cutâneo; 3 lúpus neonatal; 2 lúpus induzido por drogas)
2. Universidade Federal de São Paulo	n=152	n=19 (4 prontuários incompletos/ não encontrados; 9 lúpus indiferenciado; 3 lúpus cutâneo; 3 lúpus neonatal)
3. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo	n=119	n=68 (60 prontuários incompletos/ não encontrados; 7 lúpus indiferenciado; 1 superposição – LESJ e arterite Takayasu)
4. Universidade Estadual de Campinas	n=90	n=6 (4 lúpus indiferenciado; 2 lúpus induzido por drogas)
5. Divisão de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	n=77	n=6 (3 lúpus indiferenciado; 1 superposição LES e DM)
6. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo	n=61	n=10 (5 prontuários incompletos/ não encontrados, 2 lúpus indiferenciado, 2 lúpus neonatal, 1 lúpus induzido por drogas)
7. Universidade Estadual de São Paulo - Faculdade de Medicina de Botucatu	n= 7	n=1 (1 lúpus indiferenciado)
8. Hospital Darcy Vargas	n=31	n=4 (3 prontuários incompletos/ não encontrados e 1 lúpus indiferenciado)
9. Pontífice Universidade Católica de Sorocaba	n=15	n=7 (4 prontuários incompletos/ não encontrados e 3 lúpus indiferenciado)
10. Hospital Menino Jesus	n=11	n=2 (2 prontuários incompletos/ não encontrados)

\*8 casos acompanharam em 2 serviços, escolhido o serviço que ficou por mais tempo

Todos os pacientes preencheram os critérios de lúpus do ACR (22), com início da doença antes dos 18 anos de idade (23) e idade atual até 25

anos incompletos. O Comitê de Ética em Pesquisa local de cada instituição aprovou este estudo.

Um workshop com os pesquisadores envolvidos foi realizado em 29 de setembro de 2012, afim de garantir um preenchimento uniforme do banco de dados e padronizar definições relacionadas às variáveis em estudo. Os dados foram coletados entre novembro de 2012 e outubro 2014.

Os prontuários dos pacientes foram cuidadosamente analisados de acordo com um extenso protocolo, incluindo dados demográficos, características clínicas, dados laboratoriais, tratamento recebido e características específicas da urticária crônica espontânea. Pacientes com UCE (avaliados ao diagnóstico da urticária) e pacientes sem UCE (avaliados no momento da última consulta) foram divididos em dois grupos para estudo das características clínicas, laboratoriais e de tratamento relativos ao LESJ.

### **3.2 Urticária crônica espontânea**

UCE foi definida como surgimento espontâneo de placas e/ou angioedema com duração  $\geq 6$  semanas, excluindo as urticárias induzíveis, de acordo com o recente *guideline* EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO [*Dermatology Section of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the EU-funded network of excellence, the Global Allergy and Asthma European Network (GA<sup>2</sup>LEN), the European Dermatology Forum (EDF), and the World Allergy Organization (WAO)*] (10).

No grupo com UCE foram avaliadas também as seguintes características: duração total da urticária (do início até completa resolução dos sinais e sintomas), tempo entre o diagnóstico da urticária e o diagnóstico do

LESJ, distribuição das placas, presença de angioedema, presença de lesões dolorosas, alergias concomitantes (rinite alérgica e asma), história familiar de atopia e infecções concomitantes. Eosinofilia ( $> 500$  eosinófilos/mm<sup>3</sup>) e IgE sérica elevada ( $>200$ UI/ml) também foram estudadas.

### **3.3 Dados demográficos, características clínico-laboratoriais, atividade da doença, dano cumulativo e tratamento**

Os dados demográficos incluíram idade atual, idade de início do LESJ, duração da doença, gênero e raça. Manifestações clínicas do LES foram definidas como: sintomas constitucionais (febre e perda de peso), acometimento do sistema retículo-endotelial (adenomegalia, hepatomegalia e esplenomegalia), lesões mucocutâneas (eritema malar ou discóide, fotossensibilidade, úlcera oral ou nasal, alopecia e vasculite cutânea: ulceração, infarto ou hemorragia periungueal), acometimento do sistema músculoesquelético (artrite não erosiva e miosite), serosite (pleurite e pericardite), nefrite [proteinúria  $\geq 0,5$  g/24h, presença de cilindros celulares, hematúria ( $\geq 5$  hemácias por campo) e leucocitúria ( $\geq 5$  leucócitos por campo)], alterações hematológicas [anemia hemolítica autoimune, leucopenia (contagem de leucócitos  $< 4.000/\text{mm}^3$ ), linfopenia (linfócitos  $< 1.500/\text{mm}^3$ ) e trombocitopenia (contagem de plaquetas  $< 100.000/\text{mm}^3$ ) em duas ou mais ocasiões, na ausência de uso de drogas ou infecção relacionadas]. Lúpus neuropsiquiátrico foi avaliado de acordo com a classificação das 19 síndromes neuropsiquiátricas propostas pelo ACR (24). Hipotireoidismo foi definido como redução da tiroxina livre (T4) e aumento dos níveis do hormônio estimulante da tireóide (TSH), e hipotireoidismo subclínico como TSH elevado com T4 normal. O diagnóstico de



tireoidite autoimune foi realizado pela presença concomitante de hipotireoidismo com pelo menos um dos seguintes anticorpos antitireóide: antitireoperoxidase, antitireoglobulina e anti-TSH (25). Síndrome do anticorpo antifosfolípide pediátrica (SAF) foi diagnosticada de acordo com a presença de trombose arterial ou venosa associada à positividade para anticorpos antifosfolípidos (26).

Hipertensão arterial foi definida como pressão sistólica ou diastólica maior ou igual ao percentil 95 para gênero, idade e peso em 3 ou mais ocasiões (27). Lesão renal aguda foi determinada pelo aumento súbito na creatinina sérica acima de 2 mg/dl (28) ou segundo os critérios modificado do *Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function and End-stage kidney disease* (RIFLE) (29). A doença renal crônica foi definida como anormalidades estruturais ou funcionais do rim com duração  $\geq 3$  meses (com ou sem diminuição da taxa de filtração glomerular) ou taxa de filtração glomerular  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> com duração  $\geq 3$  meses (30).

A avaliação laboratorial incluiu velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C-reativa (PCR), hemograma completo, uréia e creatinina séricas, urina I e proteinúria de 24 horas. Níveis séricos de complemento (C3, C4 e CH50) e anticorpo anti-DNA nativo foram realizados em cada centro, e os valores de normalidades foram estabelecidos pelo fabricante de cada teste. Atividade da doença foi mensurada através do *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K), que pode variar de 0 a 105 (31). Dano cumulativo da doença foi mensurado através do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index* (SLICC-ACR/DI), score

validado no LESJ e realizado nos pacientes com duração da doença acima de seis meses, podendo variar de 0 a 47 (32).

Também foram obtidos dados sobre o tratamento atual com: prednisona, pulsoterapia com metilprednisolona, difosfato de cloroquina, sulfato de hidroxicloroquina, metotrexato, azatioprina, ciclosporina, micofenolato mofetil, ciclofosfamida endovenosa, gamaglobulina endovenosa e rituximabe.

### **3.4 Análise estatística**

Os resultados foram apresentados como número (%) para variáveis categóricas e mediana (variação) ou média  $\pm$  desvio padrão para variáveis contínuas. As variáveis categóricas foram comparadas através do teste do qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. As variáveis contínuas dos pacientes com LESJ com e sem UCE foram comparadas pelo teste *t* ou teste de Mann-Whitney. Os níveis de significância da variável independente foram fixados em 5% ( $p < 0,05$ ).

## **4 RESULTADOS**

---

UCE foi observada em 10/852 (1,17%) pacientes com LESJ, sendo a mediana do tempo total de duração da urticária de 6,3 meses (1,5 a 25,3). A mediana da idade ao diagnóstico da urticária foi de 13 anos (7 a 17). Em dois pacientes o diagnóstico da UCE precedeu o diagnóstico do LESJ em 6 e 36 meses, os dois casos já apresentavam FAN positivo ao diagnóstico da UCE. Em 5/10 casos os diagnósticos de UCE e LESJ foram concomitantes e em três o diagnóstico da urticária ocorreu após o início do LESJ. Os 10 pacientes apresentaram as placas típicas de urticária e três apresentaram também angioedema. A distribuição das placas foi difusa (tronco, membros e/ou face) em 9/10 e em um paciente foi restrita aos membros inferiores. Todos os pacientes apresentaram prurido associado às placas. Nenhum paciente apresentou lesões dolorosas, infecções agudas ou crônicas, nem parasitoses. Alergias concomitantes foram reportadas em 4/10 pacientes: rinite alérgica em 2 e asma em outros 2. História familiar de atopia foi observada em 3/10 pacientes. Eosinofilia foi evidenciada em um paciente sem espectro alérgico. A dosagem sérica de IgE foi realizada em 5/10 pacientes e em 1/5 foi visto aumento da IgE sérica, sem associação com asma ou rinite. Todos os pacientes apresentaram SLEDAI-2K  $\geq$  6. Dois pacientes (20%) apresentaram tireoidite autoimune associada a UCE, nenhum paciente apresentou SAF. O tratamento dos dois pacientes que apresentaram urticária crônica espontânea antes do diagnóstico de LESJ incluiu anti-histamínicos e corticóide. Dos pacientes que apresentaram UCE concomitante ou após o diagnóstico do lúpus, 50% receberam anti-histamínicos, 100% corticóide, 87% antimaláricos e 25% imunossupressores. A Tabela 2 descreve as características da UCE nos pacientes com LESJ.

Tabela 2 - Características da urticária crônica espontânea (UCE) no lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ)

Características	Pacientes									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Idade ao diagnóstico da UCE, em anos</b>	13,1	10,7	10,2	13,2	17,1	16,2	7,1	8,7	13,8	15,7
<b>Duração do LESJ até a UCE, em meses</b>	-36	0	-6	7	1	0	0	0	61	0
<b>Duração total UCE, em meses</b>	2,2	2	9	9	4,7	8	24	4,7	1,5	25,3
<b>Angioedema</b>	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim
<b>Asma alérgica</b>	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
<b>Rinite alérgica</b>	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
<b>Tireoidite autoimune</b>	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
<b>Eosinofilia (&gt;500 eosinófilos/mm<sup>3</sup>)</b>	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
<b>IgE sérica aumentada (&gt;200UI/ml)</b>	Não	Não	Não	Sim	NA	NA	NA	NA	NA	Não
<b>Tratamento medicamentoso</b>	CE, AH	CE, AH	CE, AH, AM	CE, AH, AM	CE, AM	CE, AH, AM	CE, AM, Aza	CE, AM	CE, AM, Mtx	CE, AH, AM

NA- não avaliado, CE - corticosteróides, AH - antihistamínicos, AM - antimaláricos, Aza – azatioprina, Mtx – metotrexate.

Os dados demográficos, manifestações clínicas e escore de atividade da doença nos 852 pacientes com LESJ de acordo com a presença ou não de UCE são apresentados na Tabela 3. A comparação entre os pacientes com LESJ com e sem UCE evidenciou maiores frequências de sintomas constitucionais (40% vs. 8%,  $p=0,005$ ), manifestações mucocutâneas (90% vs. 28%,  $p<0,0001$ ), musculoesqueléticas (50% vs. 6%,  $p<0,0001$ ) e de acometimento reticuloendotelial (30% vs. 3%,  $p=0,003$ ) no primeiro grupo. A mediana do SLEDAI-2K (12 vs. 2,  $p<0,0001$ ) também foi significativamente maior nos pacientes com UCE. Não foi possível a comparação do SLICC/ACR-DI entre os grupos, uma vez que dentre os pacientes com UCE, apenas 2/10 tinham uma duração do lúpus maior que 6 meses.

**Tabela 3 - Dados demográficos, manifestações clínicas e score de atividade da doença em 852 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) ao diagnóstico da urticária crônica espontânea (UCE) comparado com pacientes sem UCE, avaliados na última consulta**

Variáveis	Com UCE (n=10)	Sem UCE (n=842)	P
<b>Dados demográficos</b>			
Sexo feminino, n=852	8/10 (80)	724/842 (86)	0,639
Raça branca, n=830	8/10 (80)	584/820 (71)	0,733
Idade ao diagnóstico LESJ, anos, n=846	11,62 (7,1-17)	11,87 (0,25-17,83)	0,554
<b>Manifestações clínicas</b>			
<b>Sintomas constitucionais, n=849</b>			
Febre, n=849	2/10 (20)	45/839 (5)	0,102
Perda ponderal, n=824	3/10 (30)	27/814 (3)	<b>0,004</b>
<b>Envolvimento sistema reticulo-endotelial, n=849</b>			
Adenomegalia, n=848	2/10 (20)	10/838 (1)	<b>0,008</b>
Hepatomegalia, n=849	0/10 (0)	17/839 (2)	1,000
Esplenomegalia, n=849	0/10 (0)	5/839 (1)	1,000
<b>Envolvimento mucocutâneo, n=850</b>			
Rash malar, n=848	6/10 (60)	114/838 (14)	<b>0,001</b>
Rash Discóide, n=850	0/10 (0)	11/840 (1)	1,000
Fotossensibilidade, n=850	8/10 (80)	107/840 (13)	<b>&lt;0,0001</b>
Úlceras mucosas, n=849	1/10 (10)	34/839 (4)	0,345
Alopecia, n=849	4/10 (40)	63/839 (7)	<b>0,005</b>
Vasculite Cutânea, n=848	4/10 (40)	51/838 (6)	<b>0,003</b>
<b>Envolvimento musculoesquelético, n=850</b>			
Artrite, n=849	4/10 (40)	45/839 (5)	<b>0,002</b>
Miosite, n=849	1/10 (10)	6/839 (1)	0,080
<b>Serosite, n=850</b>			
Pleurite, n=848	0/10 (0)	12/840 (1)	1,000
Pericardite, n=848	0/10 (0)	10/838 (1)	1,000
<b>Envolvimento neuropsiquiátrico, n=850</b>			
Sistema nervoso central, n=847	1/10 (10)	70/840 (8)	0,584
Sistema nervoso periférico, n=845	0/10 (0)	4/835 (0)	1,000
<b>Nefrite, n=830</b>	3/10 (30)	164/820 (20)	0,430
<b>Outros</b>			
Hipertensão arterial, n=842	1/10 (10)	108/832 (13)	1,000
Insuficiência renal aguda, n=841	0/10 (0)	30/831 (4)	1,000
Insuficiência renal crônica, n=841	0/10 (0)	25/831 (3)	1,000
<b>Atividade da doença</b>			
SLEDAI-2K, n=753	12 (4-24)	2 (0-45)	<b>&lt;0,0001</b>

Os resultados são apresentados em n (%) ou mediana (intervalo), SLEDAI-2K - *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*

Características laboratoriais e tratamento dos 852 pacientes com LESJ de acordo com a presença ou não de UCE são apresentados na Tabela 4. As medianas do VHS (40 vs. 19 mm/1<sup>a</sup> hora, p=0,024), da dose atual de prednisona em mg/dia (30 vs. 12,5; p=0,011) e em mg/kg/dia (0,89 vs. 0,22; p<0,0001) foram significativamente maiores nos pacientes com UCE comparados com o grupo sem UCE. Necessidade de pulsoterapia com metilprednisolona foi significativamente maior no grupo com UCE (60% vs. 8%,

$p < 0,0001$ ), enquanto o uso de imunossupressores foi menor neste grupo (20% vs. 61%,  $p = 0,017$ ). (Tabela 4)

**Tabela 4 - Características laboratoriais e tratamento dos 852 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) no momento da urticária crônica espontânea (UCE) comparados com os pacientes sem UCE, avaliados na última consulta**

Variáveis	Com UCE (n=10)	Sem UCE (n=842)	P
<b>Laboratório</b>			
VHS (mm/1 <sup>a</sup> hora), n=709	40 (15-95)	19 (1-135)	<b>0,024</b>
PCR (mg/dL), n=551	1,79 (0-14)	0,7 (0-404)	0,320
Anemia hemolítica autoimune, n=826	0/10 (0)	26/816 (3)	1,000
Leucopenia < 4,000/mm <sup>3</sup> , n=789	1/10 (10)	65/779 (8)	0,585
Linfopenia < 1,500/mm <sup>3</sup> , n=789	3/10 (30)	138/779 (18)	0,396
Trombocitopenia, <150,000/mm <sup>3</sup> , n=794	0/10 (0)	36/784 (5)	1,000
Hematúria, n=755	3/10 (30)	132/745 (18)	0,396
Cilindrúria, n=746	0/10 (0)	25/736 (3)	1,000
Proteinúria, n=639	1/10 (10)	148/629 (23)	0,467
C3, C4 e/ou CH50 baixos, n=622	5/8 (62)	273/614 (44)	0,477
Anti-DNA nativo, n=723	3/10 (30)	268/713 (38)	0,751
<b>Tratamento</b>			
<b>Anti-inflamatório não hormonal, n=840</b>	0/10 (0)	46/832 (5)	1,000
<b>Glicocorticóides</b>			
Prednisona, n=845	10/10 (100)	657/835 (79)	0,132
Dose atual, mg/dia, n=665	30 (1-60)	12,5 (2-90)	<b>0,011</b>
mg/kg/dia, n=644	0,89 (0,35-1,2)	0,22 (0,02-10)	<b>&lt;0,0001</b>
Metilprednisolona endovenosa, n=841	6/10 (60)	69/831 (8)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Antimaláricos, n=841</b>			
Difosfato de cloroquina, n=816	8/10 (80)	561/831 (67)	0,514
Sulfato de hidroxicloroquina, n=818	2/10 (20)	129/806 (16)	0,667
<b>munossupressores, n=845</b>			
Azatioprina, n=842	6/10 (60)	447/808 (55)	1,000
Ciclosporina, n=845	2/10 (20)	508/835 (61)	<b>0,017</b>
Azatioprina, n=842	1/10 (10)	288/832 (35)	0,178
Ciclosporina, n=845	0/10 (0)	30/835 (4)	1,000
Metotrexato, n=844	1/10 (10)	71/834 (8)	0,592
Micofenolato mofetil, n=845	0/10 (0)	119/835 (14)	0,373
Ciclofosfamida endovenosa, n=844	0/10 (0)	45/834 (5)	1,000
<b>Outros</b>			
Gamaglobulina endovenosa, n=843	0/10 (0)	14/833 (2)	1,000
Rituximabe, n=843	0/10 (0)	1/833 (0)	1,000

Resultados são apresentados em n (%) ou mediana (intervalo), VHS – velocidade de hemossedimentação, PCR – proteína C reativa.

## **5 DISCUSSÃO**

---



Este foi o primeiro estudo que evidenciou uma possível relação entre UCE e atividade moderada a intensa do LESJ.

As vantagens deste estudo multicêntrico foram a inclusão de uma grande população de pacientes com LESJ (acompanhados em 10 serviços terciários do estado de São Paulo) e a utilização de um banco de dados padronizado para minimizar vieses. A definição de UCE foi também baseada em um recente consenso internacional realizado por especialistas (10). Doenças relacionadas a urticária/angioedema foram excluídas, particularmente urticária vasculítica e síndrome da urticária vasculítica hipocomplementêmica (33–35), uma vez que essas outras condições associadas ao LESJ são caracterizadas por lesões vasculíticas localizadas, dolorosas (35), persistindo por mais de 24 horas e deixando habitualmente lesão residual amarronzada ou atrofia cutânea (34).

A principal limitação deste estudo foi o desenho retrospectivo, estando sujeito a perda de dados por preenchimento incompleto dos prontuários. Além disto, não foi possível a avaliação de marcadores autoimunes relacionados a UCE, como o teste do soro autólogo, anticorpos contra a IgE ou contra seu receptor de alta afinidade (FcεRI) (36–39), assim como a dosagem sérica de IgE não estava disponível para todos os pacientes com UCE. A deficiência hereditária ou adquirida do inibidor de C1 bem como as síndromes periódicas associadas a criopirinas (CAPS) também não foram sistematicamente avaliadas.

Outras desordens autoimunes foram previamente descritas como associadas a UCE, incluindo dermatomiosite, polimiosite, síndrome de Sjögren e artrite idiopática juvenil (12). Este estudo descreveu uma reduzida frequência desta manifestação cutânea em uma grande população de pacientes com

LESJ. Notou-se também que a maioria dos pacientes com LESJ apresentaram a UCE antes ou concomitante ao diagnóstico do lúpus, em concordância com o observado em relatos de casos de pacientes adultos com LES e crianças ou adolescentes com LESJ (7,9).

Este estudo indicou que a UCE pode estar relacionada ao LESJ ativo, com predomínio de acometimento dos sistemas mucocutâneos, musculoesqueléticos e de sintomas constitucionais. Um outro aspecto interessante foi a raridade de manifestações graves do lúpus em pacientes com UCE, indicando que a presença desta manifestação está associada com uma doença de menor gravidade.

A presença de anticorpos antitireóide também foi avaliada. Estes são os auto-anticorpos mais frequentemente relatados em adultos (14-33%) e crianças (4,3%) em associação com a urticária crônica (6,13,14,36,40). Vinte por cento dos pacientes com LESJ e UCE avaliados neste estudo apresentaram tireoidite autoimune, em contraste com a prevalência de 7% dessa anormalidade endócrina relatada em uma população de LESJ seguido em um centro terciário de Reumatologia Pediátrica (25). A fisiopatologia da associação urticária com tireoidite autoimune é desconhecida, acredita-se que esteja relacionada a uma susceptibilidade compartilhada a autoimunidade ou processo inflamatório crônico (6). Entretanto, a fisiopatologia desta associação ainda não foi estudada em pacientes pediátricos e adultos com LES.

A frequência de UCE no LESJ encontrada no presente estudo foi semelhante a frequência esperada dessa condição em populações gerais de crianças e adolescentes (0,1 a 3%) (16,41). Entretanto não existem estudos sistemáticos brasileiros avaliando a prevalência de UCE na população pediátrica. A análise da influência da raça nesta doença foi também

prejudicada neste estudo devido a pequena representatividade da população não branca na nossa amostra.

Um aspecto interessante é que UCE pode ser causada por medicamentos usados no tratamento do lúpus, em particular os anti-inflamatórios não hormonais (10,12,13), mas nenhum dos pacientes deste estudo estava em uso destes medicamentos ao diagnóstico da UCE. A maioria dos pacientes com LESJ e UCE foi tratada com anti-histamínicos, em concordância com as recomendações da literatura (12,13,17). Doses moderadas de glicocorticoides e/ou pulsoterapia com metilprednisolona foram necessários para o tratamento destes pacientes e a maioria deles não necessitou de agentes imunossupressores.

Esta manifestação rara pode ser acompanhada inicialmente pelo pediatra, alergista, imunologista ou dermatologista, reforçando a necessidade da inclusão de LESJ no diagnóstico diferencial de UCE. O encaminhamento ao reumatologista pediátrico destes 10 serviços terciários, que são indiscutíveis centros de excelência no atendimento de pacientes com LESJ, pode ter contribuído para o melhor prognóstico destes pacientes com UCE.

Além disto, a presente pesquisa estimula a realização de futuros estudos multicêntricos, internacionais e prospectivos (como coorte de inepção), avaliando sistematicamente etiopatogenia (incluindo fatores genéticos), clínica e tratamento da UCE e de urticária vasculítica em uma grande população de LESJ.

## **6 CONCLUSÕES**

---

1. Urticária crônica espontânea foi raramente evidenciada em pacientes com LESJ.
2. Pacientes com LESJ e UCE apresentaram doença ativa, com manifestações clínicas leves e sem maior envolvimento de órgãos nobres.

## **7 REFERÊNCIAS**

---

1. Faco MM, Leone C, Campos LM, Febrônio MV, Marques HH, Silva CA. *Risk factors associated with the death of patients hospitalized for juvenile systemic lupus erythematosus*. Brazilian J Med Biol Res. 2007 Jul;40(7):993–1002.
2. Brunner HI, Huggins J, Klein-Gitelman MS. *Pediatric SLE--towards a comprehensive management plan*. Nat Rev Rheumatol; 2011;7(4):225–33.
3. Chiewchengchol D, Murphy R, Morgan T, Edwards SW, Leone V, Friswell M, Pilkington C, Tullus K, Rangaraj S, McDonagh JE, Gardner-Medwin J, Wilkinson N, Riley P, Tizard J, Armon K, Sinha MD, Ioannou Y, Mann R, Bailey K, Davidson J, Baildam EM, Pain CE, Cleary G, McCann LJ, Beresford MW. *Mucocutaneous manifestations in a UK national cohort of juvenile-onset systemic lupus erythematosus patients*. Rheumatology (Oxford). 2014;53(8):1504–12.
4. Midgley A, Watson L, Beresford MW. *New insights into the pathogenesis and management of lupus in children*. Arch Dis Child. 2014;99(6):563–7.
5. Lourenço DM, Cunha Gomes R, Aikawa NE, Campos LM, Romiti R, Silva CA. *Childhood-onset bullous systemic lupus erythematosus*. Lupus. 2014;23(13):1422–5.
6. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. *Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study*. J Allergy Clin Immunol. 2012 May;129(5):1307–13.
7. Spadoni M, Jacob C, Aikawa N, Jesus A, Fomin A, Silva C. *Chronic autoimmune urticaria as the first manifestation of juvenile systemic lupus erythematosus*. Lupus. 2011;20(7):763–6.
8. Yell JA, Mbuagbaw J, Burge SM. *Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus*. Br J Dermatol. 1996 Sep;135(3):355–62.
9. Kutlu A, Oztürk S, Onem Y, Nalbant S, Kiralp MZ, Taskapan O, Ozçakar L. *Simple urticaria and systemic lupus erythematosus: why they wait?* Lupus. 2010 Mar;19(3):334.

10. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FE, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, Maurer M. *The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update*. *Allergy*. 2014 Jul;69(7):868–87.
11. Fine LM, Bernstein JA. *Urticaria Guidelines: Consensus and Controversies in the European and American Guidelines*. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(6).
12. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, Sheikh J, Weldon D, Zuraw B, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph CR, Schuller DE, Spector SL, Tilles SA, Wallace D. *The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update*. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 May;133(5):1270–7.
13. Bailey E, Shaker M. *An update on childhood urticaria and angioedema*. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(4):425–30.
14. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT. *BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema*. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):547–65.
15. Ye YM, Park JW, Kim SH, Ban GY, Kim JH, Shin YS, Lee HY, Park HS. *Prognostic Factors for Chronic Spontaneous Urticaria: A 6-Month Prospective Observational Study*. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016 Mar;8(2):115–23.
16. Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, Yavuz ST, Karabulut E, Sackesen C, Sekerel BE. *Chronic urticaria: etiology and natural course in children*. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(2):224–30.
17. Vestergaard C, Deleuran M. *Chronic spontaneous urticaria: latest developments in aetiology, diagnosis and therapy*. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(6):304–13.



18. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Kapp A, Merk HF, Rogala B, Saini S, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Schunemann H, Staubach P, Vena GA, Wedi B, Maurer MI. *EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: Definition, classification and diagnosis of urticaria*. *Allergy*. 2009;64(10):1417–26.
19. Chansakulporn S, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Pacharn P, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Jirapongsananuruk O. *The natural history of chronic urticaria in childhood: A prospective study*. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(4):663–8.
20. Ferrer M. *Immunological events in chronic spontaneous urticaria*. *Clin Transl Allergy*; 2015;5:30.
21. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, Schmid-Grendelmeier P, Skov PS, Grattan CE. *EAACI taskforce position paper: Evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria*. *Allergy*. 2013;68(1):27–36.
22. Hochberg MC. *Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725.
23. Silva CA, Avcin T, Brunner HI. *Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood*. *Arthritis Care Res*. 2012;64(12):1787–93.
24. American College of Rheumatology ad hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Syndromes. *The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes*. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):599–608.
25. Aikawa NE, Jesus AA, Liphaus BL, Silva CA, Carneiro-Sampaio M, Viana VS, Sallum AM. *Organ-specific autoantibodies and autoimmune diseases in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis patients*. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(1):126–31.
26. Avcin T, Cimaz R, Rozman B. *The Ped-APS Registry: the antiphospholipid syndrome in childhood*. *Lupus*. 2009;18(10):894–9.

27. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents*. Pediatrics. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555–76.
28. Chan JC, Williams DM, Roth KS. *Kidney failure in infants and children*. Pediatr Rev. 2002;23(2):47–60.
29. 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 May;71(10):1028–35.
30. National Kidney Foundation. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Am J Kidney Dis. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1–266.
31. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. *Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000*. J Rheumatol. 2002;29(2):288–91.
32. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, Bacon P, Bombardieri S, Hanly J, Hay E, Isenberg D, Jones J, Kalunian K, Maddison P, Nived O, Petri M, Richter M, Sanchez-Guerrero J, Snaith M, Sturfelt G, Symmons D, Zoma A. *The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum. 1996 Mar;39(3):363–9.
33. Moreno-Suárez F, Pulpillo-Ruiz Á, Zulueta Dorado T, Conejo-Mir Sánchez J. *Urticarial vasculitis: a retrospective study of 15 cases*. Actas dermo-sifiliográficas. 2013 Sep;104(7):579–85.
34. Roy K, Talukdar A, Kumar B, Sarkar S. *Hypocomplementaemic urticarial vasculitis syndrome: a mimicker of systemic lupus erythematosus*. BMJ Case Rep. 2013 May;22:2013.
35. DeAmicis T, Mofid MZ, Cohen B, Nousari HC. *Hypocomplementemic urticarial vasculitis: report of a 12-year-old girl with systemic lupus erythematosus*. J Am Acad Dermatol. 2002 Nov;47(5 Suppl):S273–4.

36. Yadav S, Kanwar A, Parsad D, Minz R. *Chronic idiopathic urticaria and thyroid autoimmunity: perplexing association*. Indian J Dermatol. 2013 Jul;58(4):325.
37. Du Toit G, Prescott R, Lawrence P, Johar A, Brown G, Weinberg EG, , Motala C, Potter PC. *Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in children with chronic urticaria*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006 Feb;96(2):341–4.
38. Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, Platzer MH, Rizzi D, Lospalluti ML, Poulsen LK, Armenio L, Skov PS. *High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria*. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:922–7.
39. Cho CB, Stutes SA, Altrich ML, Ardoin SP, Phillips G, Ogbogu PU. *Autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and nonurticarial systemic autoimmune disorders*. Ann allergy, asthma Immunol. 2013 Jan;110(1):29–33.
40. Lee XH, Ong LX, Cheong JY, Sultana R, Rao R, Lim HH, Ding XM, Loh WY, Punan M, Chiang WC. *A stepwise approach in the management of chronic spontaneous urticaria in children*. Asia Pac Allergy. 2016 Jan;6(1):16–28.
41. Cantarutti A, Donà D, Visentin F, Borgia E, Scamarcia A, Cantarutti L, Peruzzi E, Egan CG, Villa M, Giaquinto C, Pedianet. *Epidemiology of Frequently Occurring Skin Diseases in Italian Children from 2006 to 2012: A Retrospective, Population-Based Study*. Pediatr Dermatol. 2015 Sep;32(5):668–78.