



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Edema Hemorrágico Agudo da Infância: um caso raro de vasculite**

Marta de Carvalho Jordão de Mello Vieira

---

**Agosto'2018**





# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Edema Hemorrágico Agudo da Infância: um caso raro de vasculite**

Marta de Carvalho Jordão de Mello Vieira

**Orientado por:**

Ana Margarida Sameiro Moutinho Neves

---

**Agosto'2018**



## Resumo

O Edema Hemorrágico Agudo da Infância é uma vasculite leucocitoclásica cutânea rara, caracterizada pelo aparecimento de uma tríade de sintomas em crianças maioritariamente entre os 6 e 24 meses de idade: febre baixa, lesões hemorrágicas em forma de alvo e edema, distribuídos pelos membros, face e pavilhões auriculares. Pensa-se ser uma patologia mediada por complexos imunes, produzidos na sequência de uma infecção recente, vacina ou fármaco. O tratamento é apenas sintomático, sendo, geralmente, uma doença auto-limitada que desaparece em cerca de três semanas.

Relata-se um caso desta vasculite rara, uma criança de 14 meses que apresentou lesões cutâneas típicas desta patologia cerca de três semanas após o início de um quadro infeccioso bacteriano e quatro dias após início da toma de amoxicilina com ácido clavulânico. A criança tinha um bom estado geral e teve uma evolução favorável espontânea. Este caso enquadra-se nos restantes casos conhecidos na literatura, destacando-se a identificação concomitante de três possíveis factores desencadeantes (infecção viral, infecção bacteriana e antibioticoterapia) que podem ter actuado em conjunto no despoletar desta patologia.

Por ser uma patologia rara, possivelmente sub-diagnosticada, ainda há muito por esclarecer e é necessário maior reconhecimento pela comunidade científica, de modo a facilitar o diagnóstico e excluir com maior tranquilidade outras doenças mais graves com apresentações semelhantes, como a *purpura fulminans* e a púrpura de Henoch-Schönlein.

## Palavras-chave

Edema hemorrágico agudo; vasculite leucocitoclásica cutânea; imunocomplexos; reacção medicamentosa; Púrpura de Henoch-Schönlein.

**O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.**

## **Abstract**

Acute Hemorrhagic Edema of Infancy is a rare cutaneous leukocytoclastic vasculitis, characterized by a triad of symptoms which appear in children predominantly between 6 and 24-months-old: low-grade fever, hemorrhagic target-like lesions and edema, distributed by the limbs, face and ears. It is thought to be an immune-complex mediated pathology, produced after a recent infection, vaccine or drug. The treatment is only symptomatic, as it is usually a self-limited disease that disappears in about three weeks.

We report a case of this rare vasculitis, a 14-month-old child which presented with typical cutaneous lesions about three weeks after the beginning of a bacterial infectious process and four days after taking amoxicillin with clavulanic acid. The child had a good general state and had a spontaneous favourable evolution. This case fits in the reports already described in literature, though it stands out due to the concomitant identification of three possible triggers (viral infection, bacterial infection and antibiotic therapy) which may have acted together to initiate this disease.

Since it is a rare pathology, possibly under-diagnosed, there is still a lot to clarify and it is needed more recognition by the scientific community, in order to facilitate its diagnosis and exclude with greater tranquillity other more serious diseases with similar presentations, such as *purpura fulminans* and Henoch-Schönlein purpura.

## **Key-words**

Acute hemorrhagic edema; cutaneous leukocytoclastic vasculitis; immune-complexes; drug reaction; Henoch-Schönlein pupura

**The Final Work expresses the author's opinion and not FML's opinion.**

## Índice

Introdução.....	pág. 8
Caso clínico.....	pág. 9
Discussão.....	pág. 12
Conclusão.....	pág. 24
Referências bibliográficas.....	pág. 26



## Introdução

O Edema Hemorrágico Agudo da Infância (EHAI), também conhecido por Doença de Finkelstein-Seidlmayer é uma vasculite cutânea leucocitoclásica, que ocorre, essencialmente, em crianças entre os 6 e os 24 meses de idade, caracterizada por um quadro clínico cutâneo muito exuberante, mas que, geralmente, não afecta outros órgãos ou sistemas e resolve espontaneamente sem deixar sequelas <sup>[1]</sup>. Apesar da tríade de sinais que permite identificar esta patologia ser muito típica (lesões cutâneas purpúricas em alvo e edema das extremidades, da face e ouvidos e febre baixa <sup>[1]</sup>, o seu diagnóstico diferencial é extenso e inclui patologias de maior gravidade, o que dificulta a identificação dos casos de EHAI e a verdadeira percepção da sua prevalência <sup>[2]</sup>. De facto, o aparecimento de púrpura nas crianças obriga a um exame minucioso de modo a despistar causas graves e que necessitam de uma actuação urgente <sup>[3]</sup>, como a *purpura fulminans* e a púrpura de Henoch-Schönlein (PHS).

Este trabalho propõe-se a dar a conhecer mais um caso desta vasculite aparentemente rara, com o objectivo de discriminar em que aspectos se assemelha ou, pelo contrário, se diferencia dos cerca de 300 *case-reports* já existentes, destacando-se a identificação de três factores etiopatogénicos que possivelmente interagiram entre si (infecção bacteriana, viral e toma de antibiótico).

## Caso clínico

Criança do sexo masculino, 14 meses de idade, raça caucasiana. Gravidez vigiada não complicada de baixo risco com parto às 40 semanas e 2 dias por ventosa, sem complicações. O índice de Apgar ao 1º e ao 5º minuto foi de 9 e 10, respectivamente, o peso ao nascer era de 3260g (P50), o comprimento de 47,5cm (P25) e o perímetro cefálico de 35,5cm (P30), sem outros antecedentes pessoais relevantes. Como antecedentes familiares, tem uma irmã de 5 anos com artrite idiopática juvenil da anca.

Aparentemente saudável até ao início de Outubro de 2015, quando inicia quadro de rinorreia, tosse e otalgia, sendo diagnosticado com otite média aguda bilateral e medicado em ambulatório com amoxicilina oral (desconhece-se posologia). Durante a toma do antibiótico, não se identificaram quaisquer reacções de hipersensibilidade e houve uma melhoria dos sintomas no ouvido esquerdo, mas manutenção dos mesmos no ouvido direito, pelo que, cerca de duas semanas e meia mais tarde, opta-se por escalar a antibioticoterapia para amoxicilina + ácido clavulânico em posologia desconhecida.

Quatro dias após o início da toma de amoxicilina + ácido clavulânico, vinte e três dias após o início do quadro infeccioso, dá-se o aparecimento de lesões máculo-papulares não pruriginosas com início no tornozelo direito que evoluíram para os membros inferiores e superiores, motivo pelo qual se dirige ao serviço de urgência (SU) do Hospital de Santa Maria. Ao exame objectivo no SU, apresentava lesões papulares nos membros inferiores dispersas (Figura 1), que poupam as nádegas, e lesões maculares nos membros superiores. Tinha bom estado geral, não apresentava febre e negava outras queixas, nomeadamente articulares, abdominais e génito-urinárias. Apesar da ausência de sinais de gravidade, foi proposto o diagnóstico de Púrpura de Henoch-Schönlein e realizada uma avaliação analítica (Tabela I) que não revelou alterações significativas (nomeadamente os parâmetros inflamatórios e função renal estavam normais), exceptuando uma ligeira trombocitose (plaquetas  $531 \times 10^9/L$ ) e ligeiro aumento da aspartato transaminase (AST 45U/L). O exame sumário de urina realizado não terá apresentado alterações. O doente teve alta com a recomendação de manter a antibioticoterapia e regressar para reavaliação quatro dias mais tarde.



**Figura 1** – Placas hemorrágicas eritemato-violáceas anulares distribuídas bilateralmente pelos membros inferiores

**Tabela I** – Avaliação laboratorial realizada após o aparecimento das lesões cutâneas

		Valores de referência
Eritrócitos	5.23	4.0-5.2 x10 <sup>12</sup> /L
Hemoglobina	12.7	11.0-14.0 g/dL
Hematócrito	37.8	34.0-40.0 %
VGM	72.3	75.0-87.0 fL
HGM	24.3	24.0-30.0 pg
CMH	33.6	31.0-36.0 g/dL
RDW	15.4	11.5-14.5 CV%
Leucócitos	14.26	5.0-15.0 x10 <sup>9</sup> /L
Plaquetas	531	200-450 x10 <sup>9</sup> /L
Ureia	35	10-50 mg/dL
Creatinina	0.3	<0.35 mg/dL
ALT	29.7	12-78 U/L
AST	45	<34 U/L
GGT	15	<73 UI/L
PCR	0.3	<0.5 mg/dL

*VGM – volume globular médio, HGM – hemoglobina globular média, CMH – concentração média de hemoglobina globular, RDW – dispersão de volumes, ALT – alanina aminotransferase, AST – aspartato aminotransferase, GGT – gama-glutamil transferase*

Quatro dias mais tarde, a criança é feita uma reavaliação electiva no SU pela Pediatria e Dermatologia. Ao exame objectivo, encontrava-se hemodinamicamente estável, apirético, corado e hidratado. Apresentava lesões nodulares palpáveis eritemato-violáceas anulares, dispersas pelos membros (em menor quantidade no membro superior direito), na face e pavilhões auriculares, associadas a edema periauricular e discreto edema das mãos e pés. O restante exame objectivo não apresentava alterações. É suspeitada uma vasculite de pequenos vasos, de etiologia farmacológica (secundária a amoxicilina), viral ou Edema Hemorrágico Agudo na Criança (EHAI), pelo que se propõe vigilância clínica e eventual realização de biópsias cutâneas, as quais não chegaram a ser realizadas dada a boa evolução da criança. A criança tem alta com a indicação de aplicação diária de hidrocortisona em creme (Pandermil®) durante 5 dias e toma de anti-histamínicos.

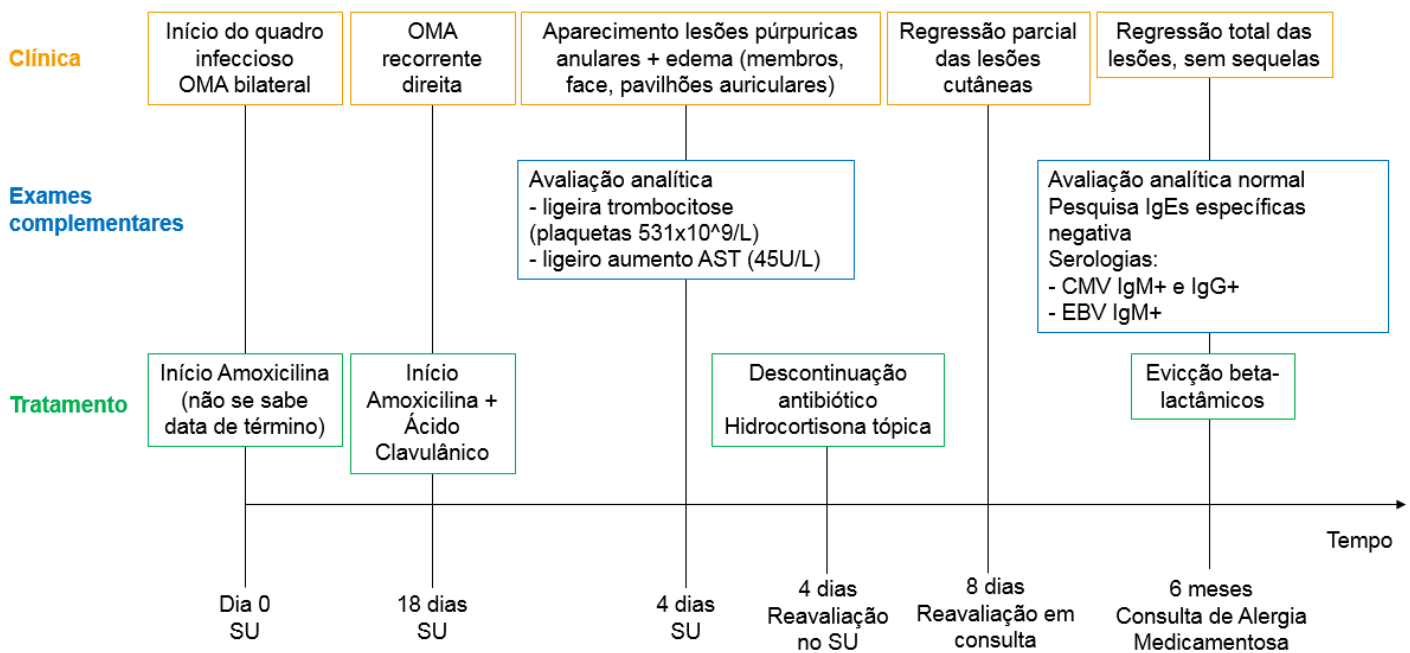
Uma semana mais tarde, em consulta, verificou-se evolução clínica favorável, apesar do incumprimento terapêutico, com regressão das lesões cutâneas, mantendo apenas lesões hiperpigmentadas residuais, sem relevo e duas pequenas crostas numa lesão da coxa e do pavilhão auricular. Dada a boa evolução, opta-se por não realizar biópsias. É referenciado à consulta de Alergia Medicamentosa para reavaliação e investigação a seis meses e é aconselhada a evicção da associação amoxicilina + ácido clavulânico.

Aos 20 meses de idade, seis meses depois do episódio de EHAI, em consulta de Alergia Medicamentosa, a criança não apresenta quaisquer alterações ao exame objectivo, nomeadamente ao nível cutâneo, tendo as lesões desaparecido completamente sem qualquer sequela. É realizado o estudo alérgico com pesquisa de IgEs específicas (para ácaros, gramíneas, pêlo de gato e cão, ampicilina, cefador, amoxicilina, penicilina, amoxicilina + ácido clavulânico), o qual foi negativo, e infeccioso, com serologias para vírus (citomegalovírus - CMV, vírus do Epstein-Barr, echovírus e coxsackie), que foi positivo para CMV (com IgG+ e IgM+) e Epstein-Barr (com IgM+), indicando infecção recente (Tabela II). Dado que se suspeita de uma reacção de tipo III preponderantemente causada por imunocomplexos, decide-se não efectuar testes *patch* ou intradérmicos. A criança tem alta com o diagnóstico de Edema Hemorrágico Agudo da Infância, no momento já ultrapassado e é recomendada evicção de beta-lactâmicos. A evolução do caso clínico está representada na Figura 2.

**Tabela II – Serologias realizadas seis meses após resolução do EHAI**

		IgM	IgG
Ac. Anti-CMV		+	+
Ac. Anti-Adenovírus		-	-
Ac. Anti-Coxsackie		-	+
Ac. Anti-Echovírus		-	+
Ac. Anti-EBV	Ac. Anti-VCA	+	-
	Ac. Anti-EBNA1		-

Ac. - Anticorpo  
 CMV – citomegalovírus;  
 EBV – vírus do Epstein-Barr;  
 VCA – antigénios da cápsula viral;  
 EBNA – antigénio nuclear de Epstein-Barr.



**Figura 2** – Evolução do quadro clínico; OMA – otite média aguda, AST – aspartato transaminase, CMV – citomegalovírus, EBV – vírus do Epstein-Barr

## Discussão

O Edema Hemorrágico Agudo da Infância é uma vasculite leucocitoclásica cutânea de pequenos vasos benigna, também conhecida como doença de Finkelstein-Seidlmayer e síndrome de Henoch-Schönlein da pequena infância [1,4, 5]. Foi descrita pela primeira vez em 1913 nos Estados Unidos por I. M. Snow, mas as melhores descrições foram feitas na Alemanha pelos dois nomes que ficaram associados a esta patologia: H. Seidlmayer em 1939 e H. Finkelstein em 1929 [6].

Desde então foram registados mais de 300 casos na literatura [7,8], a maioria em crianças entre os 6 e os 24 meses (mediana de aproximadamente 12 meses [1,5,7]), faixa etária em que, com 14 meses, se inclui o nosso paciente, embora também já tenha sido identificado um caso neonatal [9] e um caso de um paciente de 21 anos [10]. A prevalência e incidência desta patologia são desconhecidas e o número de casos registados não é fidedigno, julgando-se ser uma patologia subdiagnosticada [1,5,11], devido ao seu difícil diagnóstico diferencial. O rácio sexo masculino/sexo feminino é de 2:1 [7] e não existe

predomínio racial [11]. Vários estudos apontaram uma maior incidência de EHAI no Inverno [7], o que poderia dever-se à maior incidência de infecções nessa altura do ano, no entanto, um estudo mais recente num grande centro pediátrico terciário não encontrou uma associação estatística significativa [8]. Em Portugal não há registo do número de casos, existindo já alguns casos descritos na literatura [12].

A etiologia e fisiopatologia do EHAI não estão bem compreendidas, mas pensa-se que poderá ser uma vasculite mediada por complexos imunes [6], produzidos no seguimento de uma reacção a uma infecção recente, vacina ou fármaco [4]. Ocorrerá uma deposição dos complexos imunes nas paredes dos vasos, o que conduz a infiltração por células inflamatórias e libertação de citocinas, com conseqüente lesão dos vasos [11,13]. De facto, em cerca de 70 a 75% dos casos descritos [1,4,7,11,14], uma infecção precedeu o aparecimento de EHAI (em média 7 a 13 dias), principalmente infecções do tracto respiratório superior, otite média aguda ou conjuntivite [6], na sua maioria de etiologia viral, mas também bacteriana. Não se encontra associação com infecção a *Mycoplasma pneumoniae* ou *Streptococcus* do grupo A, o que pode ser explicado por a faixa etária típica do EHAI ser inferior à que caracteriza a infecção por estes microorganismos – mais frequente a partir dos 5 anos de idade [1]. Em 10% dos casos, o factor etiopatogénico identificado foi uma imunização [5,7] (como a vacina do sarampo, DPT, parotidite, varicela, *Haemophilus influenza* tipo B, H1N1 ou uma combinação destas) e, menos frequentemente, a toma de fármacos (como penicilina, cefalosporinas, trimetoprim-sulfametazol, paracetamol ou uma combinação dos mesmos) [5,7].

No caso aqui descrito, existem três factores precipitantes possíveis: infecção bacteriana, uma vez que os sintomas cutâneos apareceram durante o período de resolução de uma otite média aguda (três semanas após o início da sintomatologia); toma de amoxicilina e ácido clavulânico quatro dias antes do aparecimento dos sintomas; infecção viral a citomegalovírus e vírus do Epstein-Barr, identificadas posteriormente na consulta de Alergia Medicamentosa. A presença concomitante destes três factores desencadeantes leva-nos a ponderar que possa ter havido uma interacção entre a infecção viral e os beta-lactâmicos, algo que está descrito na literatura para reacções de

hipersensibilidade do tipo IV [15-20], mas não para o tipo III (nas quais se enquadra o EHAI).

De facto, em certas reacções de hipersensibilidade do tipo IV graves, está bem documentada a associação temporal com infecções virais, como o DRESS (*drug-reaction eosinofilia with systemic symptoms*) e o vírus do herpes 6 [15,16,17] ou o síndrome de Stevens-Johnson e os vírus do Epstein-Barr e citomegalovírus [17,18], apesar de não ser claro se é o vírus que é reactivado pelo medicamento ou se a presença do vírus causa um estado de maior sensibilidade imunológica transitório [19,20] que leva a uma reacção exagerada ao entrar em contacto com os antígenos do fármaco. Sabe-se ainda que é frequente a existência de reacções medicamentosas a antibióticos prescritos erroneamente no contexto de mononucleose, nomeadamente reacções a ampicilina, azitromicina e amoxicilina (dois estudos recentes apontam para uma incidência à volta de 30%) [20]. Tal como nos casos de DRESS e síndrome de Stevens-Johnson, pensa-se que as células T estão implicadas neste mecanismo, sendo que a presença do vírus do Epstein-Barr levará ao aumento do número de células T citotóxicas com produção de interferão- $\gamma$ , o qual vai inibir uma resposta Th2, com consequente supressão da produção de IL-10, uma citocina que se pensa estar envolvida em mecanismos de tolerância imunológica [20]. A existência de maior número de reacções a fármacos em doentes HIV positivos também está a favor desta associação [19,20]. Apesar desta relação não estar descrita para reacções do tipo III, no nosso caso é difícil perceber qual terá sido o factor que despoletou o quadro e não se exclui uma possível interacção entre os três factores identificados.

A doença de Finkelstein-Seidlmayer parece ser esporádica, não se conhecendo associações familiares ou hereditárias, embora exista um caso de EHAI familiar [21] (mãe e três filhos) recorrente durante a infância, idade adulta e gravidez, o que aponta para uma condição de transmissão autossómica dominante ou ligada ao X. Está também publicado um caso de EHAI num rapaz de 19 meses com febre mediterrânica familiar [8] (com mutações M694V e V726A no gene MEFV), no qual se desenvolveram complicações graves. É conhecida a associação de febre mediterrânica familiar a certas vasculites como a púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) [22], mas foi a primeira vez que foi

descrita associada ao EHAI, sendo que os autores sugerem um estudo familiar mais aprofundado em casos de maior gravidade [23]. No nosso caso, a criança era previamente saudável e não houve recorrências até à data. Não existem outros casos de EHAI na família, nem casos de febre mediterrânica familiar ou de outras vasculites. Existe um antecedente familiar relevante de artrite juvenil idiopática (irmã), que nos pode fazer pensar num desvio familiar de resposta imune para tipo III, apesar da irmã nunca ter tido episódios semelhantes nem o doente complicações articulares. Na literatura não existe nenhuma relação descrita com outras doenças auto-imunes.

O EHAI é caracterizado por uma tríade de sintomas [1,2,5,6,7] que se desenvolvem em cerca de 24 a 48 horas: febre baixa (presente em cerca de 50% dos casos); placas palpáveis eritematosas a purpúricas grandes, redondas, anulares ou em forma de alvo ou roseta com cerca de 1-6 cm de diâmetro, fixas e não pruriginosas; edema sem Godet e doloroso. O *rash* papular encontra-se, habitualmente, distribuído pela face, ouvidos e extremidades, enquanto o edema aparece, predominantemente, nos membros, ouvidos, lábios e região genital (no sexo masculino pode haver edema escrotal e peniano) [1]. O tronco, na grande maioria dos casos, está livre de lesões. Apesar desta apresentação clínica cutânea exuberante, a criança tem um bom estado geral [1]. Neste caso, tal como na literatura, a criança tinha bom estado geral, não tinha febre e apresentava lesões cutâneas purpúricas muito típicas, anulares, de início súbito e distribuídas pelos membros, face e pavilhões auriculares, poupando o tronco e nádegas, assim como um edema discreto das mãos e dos pés e peri-auricular.

Outros sinais cutâneos e mucosos menos comuns incluem lesões vesiculares, bolhas, lesões de urticária, prurido (menos de 2% dos casos), hiperémia conjuntival e petéquias orais [1]. O envolvimento de outros órgãos e sistemas verifica-se em menos de 5% dos pacientes e pode incluir dor abdominal (com ou sem hemorragia intestinal e invaginação [5], artralgia ou artrite, hematoma da coxa, torção testicular e vários graus de envolvimento renal (desde proteinúria e hematuria a glomerulonefrite) [1]. No caso descrito, não se verificaram queixas extra-cutâneas ou complicações.

Não existem achados laboratoriais específicos de EHA e a avaliação analítica, geralmente, é não contributiva [2,4], embora alguns autores recomendem a realização de um hemograma, testes de coagulação e testes de urina de modo a excluir patologias mais graves. O hemograma é frequentemente normal, embora possa ser encontrada uma ligeira leucocitose, linfocitose, trombocitose ou, mais raramente, eosinofilia e um fraco aumento da velocidade de sedimentação e da proteína C reactiva. Os testes da coagulação, testes de urina e níveis de circulação do complemento são normais, a pesquisa de autoanticorpos antinucleares e de IgG antineutrófilos citoplasmáticos negativa. Podem ser encontrados complexos imunes circulantes. Por vezes, existe um ligeiro aumento das enzimas hepáticas e, mais raramente, pode existir uma ligeira proteinúria e/ou hematúria temporárias, sem alteração da pressão arterial nem da função renal, que desaparecem com o curso natural da doença, sem necessidade de tratamento [7,14]. Os achados neste doente foram compatíveis, tendo sido encontrada uma ligeira trombocitose com parâmetros inflamatórios normais. Existiu um ligeiro aumento da AST transitório, sem sintomas hepáticos. Não houve alteração da função renal e as provas de coagulação estavam normais. Não foi realizada a pesquisa de autoanticorpos.

O estudo histopatológico que não é obrigatório dada a boa evolução, quando realizado, mostra os aspectos típicos de uma vasculite leucocitoclásica dos capilares e vénulas da derme, ou seja, um infiltrado leucocitário, essencialmente constituído por neutrófilos com fragmentação do núcleo e extravasão do conteúdo leucocitário, a qual pode ser acompanhada de necrose fibrinóide e extravasão de eritrócitos. Através de imunofluorescência, podem ser detectados depósitos na parede e à volta dos pequenos vasos, constituídos por fibrinogénio (100%), C3 (100%), C1q (100%), IgG (22%), IgM (78%), IgA (33%) e IgE (33%) [5]. Dada a evolução clínica favorável e resolução espontânea do quadro, a criança não foi submetida a biópsia.

O diagnóstico é feito com base nos achados clínicos, embora muitos dermatologistas defendam a necessidade de uma biópsia sempre que exista suspeita de vasculite [1,7]. Na literatura, a biópsia foi feita em cerca de 50% dos casos descritos e permitiu apoiar o diagnóstico. Não existem critérios de

diagnóstico definidos, pelo que se admite a existência de EHA na presença das seguintes pistas diagnósticas [4,7,14]: idade inferior ou igual a 24 meses; lesões cutâneas purpúricas em alvo na região geniana, ouvidos e extremidades com edema da face, aurículas e extremidades, sem prurido; bom estado geral (sem cianose ou palidez, sem extremidades frias e tempo de preenchimento capilar inferior a 2s, sem hipo/hiperventilação); ausência de envolvimento clínico articular ou abdominal evidente; recuperação espontânea em 2-3 semanas) [24]. Neste caso, a criança apresentava as pistas diagnósticas indicadas, nomeadamente 14 meses de idade, lesões purpúricas em alvo na face, membros inferiores, pavilhões auriculares com edema periauricular e das mãos e dos pés, bom estado geral, sem envolvimento sistémico e recuperação espontânea numa semana.

Esta vasculite é, geralmente, benigna e autolimitada, com recuperação completa espontânea em 2 a 62 dias, sendo que 80% dos casos resolveram em 6 a 21 dias (1 a 3 semanas) [1,14]. Tipicamente, esta patologia não recorre, mas já chegaram a ser descritas quatro recaídas durante o tempo habitual de resolução da doença [21]. As lesões purpúricas podem tornar-se necróticas, principalmente nos pavilhões auriculares, e deixar cicatriz. No nosso caso, existiu recuperação completa em poucas semanas e, à data da reavaliação (6 meses depois) não recorreu, o que está de acordo com o descrito na literatura. As lesões não deixaram sequelas ou cicatriz.

A maior parte dos estudos demonstra que as complicações (doença extra-cutânea) são raras, embora *Parker et al* [8] tenha verificado a existência de complicações em cerca de 50% dos pacientes estudados num centro hospitalar em Israel entre 2003 e 2012. Entre os casos estudados, como já foi referido anteriormente, descreveu-se uma nova complicação, o síndrome compartimental do pé, identificado numa criança de 19 meses do sexo masculino, que mais tarde foi diagnosticada com febre mediterrânica familiar, uma doença auto-inflamatória que se caracteriza por crises recorrentes de febre com peritonite, pleurite, artrite e lesões cutâneas do tipo erisipela e elevação de parâmetros inflamatórios laboratoriais (VS, PCR, fibrinogénio, leucócitos, proteína amilóide sérica), intercaladas de intervalos de inflamação subclínica. É uma doença mais prevalente no Médio Oriente e regiões

mediterrânicas que envolve factores ambientais (como infecções) e genéticos que terão transmissão autossómica recessiva, tendo sido identificadas 5 mutações no exão 10 do gene MEFV no cromossoma 16p, o gene que codifica a proteína pirina [22], envolvida na inibição da inflamação. Quando mutada, verifica-se activação da caspase 1 (ou *IL1b converting enzyme*) que converte pro-IL1b em IL-1b maduro, uma citocina pró-inflamatória, que leva a uma reacção inflamatória tipo Th1. Estes autores propõem que o aparecimento de EHA1 na presença febre mediterrânica familiar possa estar associado a um maior número de complicações, o que pode explicar a frequência de envolvimento extra-visceral no estudo em questão, dado tratar-se de uma região onde a prevalência de febre mediterrânica familiar é elevada.

O tratamento desta doença é alvo de discussão [8]. Uma vez que se trata de uma patologia auto-resolutiva, muitos autores defendem que não deve ser instituída qualquer terapêutica para além de uma boa explicação aos familiares [14] e vigilância. Outros autores, pelo contrário, defendem o uso de corticosteróides para uma resolução mais rápida da doença [2], embora não seja claro se estes realmente aceleram a recuperação ou se as melhorias verificadas se devem ao curso natural da doença expectável. Na presença de edemas mais exuberantes ou de complicações (nomeadamente articulares), a prescrição de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) ou de paracetamol pode ajudar no alívio dos sintomas. Vulgarmente também são prescritos anti-histamínicos, apesar do prurido ser uma manifestação rara [7]. Em muitos pacientes é prescrita antibioticoterapia numa fase inicial, até que seja excluída uma infecção potencialmente grave (por exemplo, *purpura fulminans*). Se necessário, o factor desencadeante deve ser tratado [5]. Neste caso, optou-se por uma abordagem conservadora, pelo que o tratamento foi unicamente sintomático, com a aplicação de hidrocortisona tópica e toma de anti-histamínicos, tratamento que não foi cumprido. Pela relação temporal com a toma de amoxicilina com ácido clavulânico, aconselhou-se a evicção deste antibiótico. A resolução do EHA1 foi espontânea nalgumas semanas.

O diagnóstico diferencial do EHA1 é vasto e difícil, sendo importante excluir patologias potencialmente fatais, nomeadamente *purpura fulminans*. Apesar de ser rara e ter uma apresentação clínica muito distinta,

frequentemente, é iniciada antibioticoterapia sem necessidade em crianças com EHA para cobrir uma possível sépsis. Através de uma avaliação clínica e analítica sumária, pode ser facilmente excluída esta hipótese, uma vez que estes pacientes geralmente têm alterações sistêmicas muito marcadas, como febre alta, letargia, anorexia, taquicardia, hipotensão, choque distributivo e sépsis. As lesões cutâneas são achados tardios, caracterizadas por petéquias que coalescem em púrpura distribuída pelo tronco e extremidades inferiores. Pode existir edema na sequência de choque, pelo que o seu aparecimento também é tardio. [4]

O principal diagnóstico diferencial de EHA, também o primeiro diagnóstico proposto no nosso *case-report*, é a púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) uma vasculite leucocitoclásica de pequenos vasos sistêmica, caracterizada pela presença de depósitos perivasculares de IgA (isolado ou dominante) [24]. Aparece em crianças entre os 3 e os 15 anos de idade (na sua maioria do sexo masculino), com um pico de incidência entre os 4 e 6 anos, de uma forma esporádica, embora se verifique maior incidência em pacientes com febre mediterrânica familiar ou portadores desta mutação [22]. Ocorrerá um aumento geneticamente determinado da imunoglobulina A1 que não é glicosilada normalmente, o que leva a que seja reconhecida pelos autoanticorpos circulantes IgG e IgA1, com formação de complexos imunes na circulação. A sua deposição vai provocar lesões microvasculares e glomerulares, responsáveis pela clínica característica deste síndrome: *rash* purpúrico polimórfico (distribuído pelas extremidades inferiores e nádegas simetricamente, menos intenso na face, tronco, braços e punhos) associado ou não a petéquias e equimoses, que, geralmente, desaparece em menos de 2 meses; edema subcutâneo (em 50% dos casos), localizado na face dorsal das mãos, tornozelos e pés (menos frequente nos tecidos peri-orbitários, lábios, testa e escalpe), sem Godet, indolor; sintomas articulares ou abdominais com ou sem manifestações renais que podem persistir. O diagnóstico é clínico, baseado nos critérios da EULAR/PReS/PRINTO de 2008 [25] que determinam a existência de púrpura ou petéquias com predominância nos membros inferiores não relacionada com trombocitopenia associada a 1 ou mais dos seguintes: dor abdominal (difusa, tipo cólica, de início agudo, com ou sem hemorragia e

intuscepção); histopatologia característica (vasculite leucocitoclásica com predomínio deposição IgA ou glomerulonefrite proliferativa com deposição predomínio IgA); artrite ou artralgia (edema ou dor articular com ou sem limitação do movimento); envolvimento renal (proteinúria >0,3g/24h ou >30mmol/mg de albumina/creatinina numa análise matinal; hematúria >5 eritrócitos/campo ou *casts* de eritrócitos no sedimento urinário ou 2+ na urina II) [1]. O tratamento da PHS não é consensual e reserva-se para certos casos. [24]

Alguns autores defendem que a PHS e o EHAI serão variantes da mesma doença [1,8,9], sendo o EHAI a versão mais benigna que acontecerá em crianças mais pequenas. De facto, o EHAI assemelha-se à PHS, uma vez que são ambas vasculites leucocitoclásicas que predominam no sexo masculino e provocam um *rash* purpúrico de aparecimento súbito, frequentemente antecedidas de um pródromo inflamatório nas duas semanas precedentes. Estão associadas a trombocitose e ao achado de imunoglobulinas circulantes, com autoanticorpos antinucleares e antineutrófilos citoplasmático ausentes e complemento normal. A existência de sobreposição de sintomas de PHS e EHAI em vários casos de crianças entre os 2 a 5 anos e o caso de dois irmãos, de 16 meses e 43 meses que, após uma faringite e toma de amoxicilina, desenvolveram, respectivamente, EHAI e HSP [1,5,7], apoiam esta teoria. Certos autores especulam ainda que a distribuição das lesões relacionada com a posição e gravidade presente na PHS só não existirá em crianças mais pequenas dado estarem predominantemente em decúbito e que o facto destas terem uma região cefálica maior com conseqüente maior quantidade de vasos poderá explicar o desenvolvimento de púrpura nesta região apenas nestas crianças.

Actualmente, no entanto, a maioria dos autores considera que o EHAI e a PHS são duas entidades diferentes, dadas as diferenças clínicas, patológicas/imunohistoquímicas, epidemiológicas e prognósticas [1,7,8,14,24]. O diagnóstico diferencial pode ser feito tendo em conta a idade de aparecimento (no EHAI, inferior a 2 anos; na PHS, 3 aos 6 anos), morfologia e distribuição cutânea do *rash* (no EHAI, placas purpúricas redondas na face e membros; na PHS púrpura mais polimórfica e incomparável de distribuição gravitacional, presente nas nádegas, superfície extensora das pernas e extremidades

inferiores e poupando a face), a existência de envolvimento extra-cutâneo (incomum no EHAI; complicações renais e gastrointestinais comuns na PHS que podem resultar em comorbilidades), a evolução (no EHAI, episódios mais curtos e recaídas incomuns; PHS tem evolução mais longa e existem recaídas ou recorrências em 1/3 dos casos), e os achados histológicos e imunohistoquímicos (no EHAI, predomina a deposição não-IgA, verificando-se deposição de IgA em apenas 1/3 dos casos [1,7,14,24]; na PHS é frequente a deposição perivascular de IgA) [8,11]. O tratamento acaba por ser conservador em ambas, embora na PHS a utilização de corticosteróides tenha maior importância nas manifestações extra-cutâneas, nomeadamente renais [24]. No nosso caso, o diagnóstico de PHS foi excluído por inexistência de alterações laboratoriais, assim como de envolvimento extra-cutâneo. O curto tempo de evolução com resolução rápida do quadro, sem recaídas ou recorrências, também foi um elemento a favor de EHAI.

Dada a relação temporal com a toma de um antibiótico, no caso apresentado, um dos diagnósticos diferenciais mais difíceis foi com vasculite induzida por fármacos, uma vasculite dos pequenos vasos da pele secundária a uma resposta imune de hipersensibilidade a um fármaco [26]. O diagnóstico de vasculite induzida por fármacos é feito através dos critérios do *American College of Rheumatology* de 1990 [13] que, apesar de não serem específicos para crianças, são utilizados em pediatria. A presença de três ou mais dos seguintes critérios tem sensibilidade de 71% e especificidade de 84% para o diagnóstico de vasculite de hipersensibilidade em adultos: idade superior a 16 anos, uso de um possível fármaco causador com relação temporal com os sintomas, púrpura palpável, eritema máculo-papular e biópsia de uma lesão cutânea que mostre neutrófilos à volta de uma arteríola ou vénula. Dos fármacos mais frequentemente implicados na vasculite de hipersensibilidade, destacam-se os antibióticos (entre eles penicilina, cefalosporinas e macrólidos), diuréticos de ansa e tiazídicos, sulfanamidas, alopurinol, fenitoína e AINEs. Apesar destas reacções de hipersensibilidade estarem bem documentadas na literatura, é importante referir que é muito difícil provar a relação de causalidade entre a toma do fármaco e a origem da vasculite.

Na vasculite induzida por fármacos, as primeiras lesões cutâneas geralmente aparecem 7 a 10 dias após exposição ao antigénio (tempo necessário para a produção de imunocomplexos), embora possa ser um período mais curto, se for uma exposição secundária ao antigénio, ou mais longo, se se tratar de um fármaco de acção longa. Caracterizam-se por lesões purpúricas palpáveis e/ou petéquias, todas no mesmo estadió de desenvolvimento, mais comuns nas áreas de fluxo sanguíneo diminuído ou mais lento (como as extremidades inferiores ou sob roupa apertada), associadas ou não a edema, máculas, pápulas, nódulos subcutâneos ou urticária. Estas lesões resolvem espontaneamente em dias a semanas após cessação da exposição ao antigénio. Pode existir ainda febre, mal-estar, mialgias, artralgias, artrite, dor abdominal e linfadenopatias. Não existe nenhum teste analítico específico, mas pode verificar-se leucocitose ligeira, diminuição dos níveis de complemento (C3 e C4) e elevação VS e PCR. Se existir envolvimento renal, pode haver hematúria ou proteinúria. A biópsia mostrará os aspectos típicos de uma vasculite leucocitoclásica. [3,4,7,27]

O tratamento consiste na descontinuação do fármaco ou antigénio (a qual deve conduzir a resolução do quadro em dias a semanas) associado a medidas de suporte. [3,4]

É de notar que os critérios acima descritos não permitem distinguir uma vasculite de hipersensibilidade do EHAI e, mesmo na classificação de EULAR/Pres 2005 [29], as características e definições sobrepõem-se. O facto da própria toma de fármacos poder ser um precipitante do EHAI torna esta distinção ainda menos clara, pelo que, nestes casos, se poderá considerar o EHAI pertencente ao grupo de vasculites induzidas por fármacos. A descontinuação do fármaco implicado serve de prova terapêutica: se houver resolução do quadro, apoia o diagnóstico de vasculite secundária a fármacos. [3,4]

No nosso caso específico, a hipersensibilidade proposta foi a amoxicilina com ácido clavulânico a qual, como vimos, não pode ser totalmente excluída. A vasculite provocada pela amoxicilina está bem documentada e, geralmente é recomendada a evicção dos beta-lactâmicos [28], que foi o que aconteceu neste *case-report*. Verifica-se, contudo, que na maioria dos casos da literatura não

foram realizados testes de alergia nem testes de tolerância a outros antibióticos do mesmo grupo.

Das outras patologias confundíveis com EHA, destaca-se o eritema multiforme e a urticária multiforme [4,7,27]. O eritema multiforme [4,30] é uma doença cutânea aguda autolimitada, mediada por uma resposta imune, caracterizada por lesões eritematosas em forma de alvo que evoluem para equimoses, fixas, dolorosas ou pruriginosas e que podem afectar qualquer superfície da pele, mas que, geralmente, aparecem no dorso das mãos com progressão centrípeta para as extremidades e tronco. Ocorre principalmente em jovens adultos, mas também pode aparecer em crianças e, em cerca de 90% dos casos, é precedida por uma infecção, dos quais, nos adultos, 70% após infecção pelo vírus herpes simplex, percentagem muito inferior nas crianças em que a infecção por herpes simplex antecede o eritema em apenas até 14% dos casos [30]. As lesões cutâneas no eritema multiforme podem ser típicas – lesões em forma de alvo de limites bem definidos com menos de 3 cm com uma zona central escura rodeada por dois anéis concêntricos de coloração diferente – ou atípicas – lesões com apenas duas zonas ou mal delimitadas. O eritema multiforme pode ser classificado em *minor* ou *major*, caso afecte apenas a pele ou a pele e mucosas. O tratamento é controverso e inclui medidas de suporte (fluidos, esteróides tópicos e sistémicos e anti-histamínicos) e terapêutica dirigida à infecção prodrómica (anti-virais). A distinção de EHA pode ser feita através da distribuição das lesões, da ausência de edema das extremidades e de febre e do estado geral do paciente que costuma estar alterado no eritema multiforme. A urticária *multiformes* [4,7,27] ou urticária anular é uma variante rara da urticária, na qual se dá o aparecimento de máculas e pápulas que evoluem para lesões anulares, com possível edema das extremidades e da face associado. Ao contrário do EHA, as lesões são transitórias, migratórias e pruriginosas, distribuem-se pelo tronco, extremidades e face e, frequentemente, estão associadas à presença de dermatografismo. Aparece em crianças entre os 4 meses a 4 anos e resolve espontaneamente em 2 a 12 dias sem sequelas cutâneas. A terapêutica é sintomática com anti-histamínicos orais.

Outros diagnósticos diferenciais [4,6,7,8,27], de menor importância no nosso caso incluem a urticária com elementos hemorrágicos, mau-tratos, síndrome de Sweet, lúpus neonatal, infecções graves da pele com extensão para tecidos subcutâneos, doença de Kawasaki, trombocitopenia idiopática, lesões cutâneas após picada de insectos, síndrome de Gianotti-Crosti, eritema nodoso, escorbuto e celulite eosinofílica de Wells.

## **Conclusão**

Ainda há muito por esclarecer em relação ao EHAI. O facto de ser uma patologia rara, torna difícil o seu estudo em grande escala, sendo que o maior estudo encontrado tem 26 doentes [18]. A sua fisiopatologia ainda não está bem explicada, o que seria importante para compreender as diferenças em relação aos seus principais diagnósticos diferenciais, dos quais se destaca a PHS e a vasculite de hipersensibilidade. Talvez a melhor compreensão da fisiopatologia pudesse permitir uma melhor classificação das vasculites pediátricas e definição de critérios mais dirigidos.

A identificação pela primeira vez da presença concomitante de três factores precipitantes deixa em aberto a possibilidade de existência de interacção entre estes diferentes factores. A relação entre vírus e reacções adversas a fármacos é já conhecida para reacções de hipersensibilidade do tipo IV, pelo que seria útil perceber se o mesmo poderá acontecer em reacções do tipo III como o EHAI e por que mecanismos imunológicos.

Seria interessante também perceber se existe uma relação com doenças auto-inflamatórias, nomeadamente a febre mediterrânica familiar (FMF) [23]. Sabe-se que esta patologia coexiste frequentemente com algumas doenças inflamatórias e como espondiloartrite, esclerose múltipla, colite ulcerosa e vasculites [23]. De facto, parece que os pacientes com FMF têm risco aumentado para vasculite, não sendo claro se a vasculite faz parte ou não da fisiopatologia desta doença. Pensa-se que as citocinas envolvidas na FMF poderão causar dano endotelial com infiltração leucocitária e necrose fibrinóide

dentro da parede arterial. Em relação à PHS, a sua frequência em crianças com FMF (7,2%) é superior à sua frequência na população geral (0,8%) e a PHS costuma ser o primeiro diagnóstico, permitindo um diagnóstico mais precoce de FMF [22]. Assim, é aconselhado procurar sintomas de FMF em pacientes com PHS do grupo étnico em que esta doença é mais prevalente, sendo que se deve ponderar até realização de um estudo genético. Até à data, não se conhece uma associação provada com o EHAI e o estudo retrospectivo de Parker L. *et al* [8] é o único que faz referência a esta possível relação. Contudo, o facto de ser um estudo com poucos pacientes e numa população onde predomina esta doença auto-inflamatória, não permitiu aos autores extrapolar as suas conclusões.

Do mesmo modo, a relação com doenças auto-imunes não é conhecida. A irmã do nosso doente apresentava artrite idiopática juvenil, uma doença inflamatória articular, causada por uma reacção imunitária, possivelmente condicionada por factores genéticos e desencadeada por uma infecção ou traumatismo, um mecanismo fisiopatológico não muito diferente do mecanismo proposto para o EHAI, o que nos leva a pensar se existirá uma predisposição genética para reacções inflamatórias sistémicas nestes dois irmãos e, assim sendo, se existem factores genéticos na génese do EHAI.

O papel dos métodos complementares de diagnóstico e do tratamento também não é claro, seria útil um estudo com um maior número de doentes e com outras vasculites para se perceber em que vasculites se justifica, de facto, o uso de exames. A maior parte dos estudos recomenda a utilização mínima de exames complementares, assim como a restrição do tratamento apenas aos casos mais graves, sendo que o bom senso deve sempre pesar no momento da decisão clínica.

Existem muito poucos casos descritos na literatura Portuguesa, não sendo conhecida a sua incidência em Portugal, pelo que este *case-report* poderá ser útil para haver maior reconhecimento pela comunidade científica.

## Referências bibliográficas

- [1] Fiore E., Rizzi M., Ragazzi M., Federica V., Bernasconi M, Bianchetti M.G., Simonetti G.D. (2008). Acute hemorrhagic edema of young children (cockade purpura and edema): A case series and systematic review. J Am Acad Dermatol 59(4):684-695
- [2] Ceci M., Conrieri M., Raffaldi I., Pagliardini V. And Urbino A.F. (2016) Acute Hemorrhagic Edema of Infancy Still a Challenge for the Pediatrician. Pediatr Emer Care 00: 00–00
- [3] Cabral D. and Morishita K. (2017) Hypersensitivity vasculitis in children. UptoDate. Retirado a 5 de Dezembro de 2017 de <https://www.uptodate.com/contents/hypersensitivity-vasculitis-in-children>
- [4] Homme J.L., Block J.M. (2016) Acute hemorrhagic edema of infancy and common mimics. American Journal of Emergency Medicine 34(5):936.e3-936.e6
- [5] Karremann M., Jordan A.J., Bell N., Witsch M. and Dürken M. (2009) Acute Hemorrhagic Edema of Infancy: Report of 4 Cases and Review of the Current Literature. Clinical Pediatrics 48(3): 323-326
- [6] Dubin B.A., Bronson D.M., Eng A.M. (1990) Acute hemorrhagic edema of childhood: An unusual variant of leukocytoclastic vasculitis. J Am Acad Dermatol 23:347-350
- [7] Fiore E., Rizzi M, Simonetti G.D., Garzoni L., Bianchetti M.G., Bettinelli A. (2011) Acute hemorrhagic edema of young children: a concise narrative review. Eur J Pediatr 170:1507–1511
- [8] Parker L., Shahr-Nissan K., Ashkenazi-Hoffnung L., Harel L., Amir J., Trivizki O. and Bilavsky E. (2017) Acute hemorrhagic edema of infancy: the experience of a large tertiary pediatric center in Israel. World J Pediatr 13(4):341-345

- [9]** Cunningham B.B., Caro W.A., Eramo L.R. (1996) Pediatric Neonatal Acute Hemorrhagic Edema of Childhood: Case Report and Review of the English-Language Literature. *Dermatology* 13(1):39-44
- [10]** Ilknur T., Fetil E., Lebe B., Tahsin Günes A. (2011) Leukocytoclastic vasculitis presenting as acute hemorrhagic edema in a 21-year-old patient. *International Journal of Dermatology* 50, 860–862
- [11]** Cunha D.F.S., Darcie A.L.F., Benevides G.N., et al. (2015) Acute Hemorrhagic Edema of Infancy: an unusual diagnosis for the general pediatrician. *Autopsy Case Rep [Internet]* 5(3):37-41
- [12]** Oliveira J. A., Lopes L., Fraga A., Soares-de-Almeida L (2015). Acute Hemorrhagic Edema of Infancy: A Rare Cause of Purpuric Exanthema. *The Journal of Pediatrics* 166(2): 498
- [13]** Mwirigi N.W. and Thomas Jr C.F. (2009) Hypersensitivity Vasculitis with Leukocytoclastic Vasculitis Associated with Alpha-1-Proteinase Inhibitor. *Case Rep Med* 2009:941258
- [14]** Smitt J.H.S., Vermeer M.H., Faber W.R. (2002) Acute Hemorrhagic Edema of Infancy (AHEI). *Clinics in Dermatology* Y 20:2-3
- [15]** Camous X., Calbo S., Picar D. and Musette P. (2012) Drug reaction and eosinophilia and systemic symptoms: an update on pathogenesis. *Current Opinion in Immunology* 24:730–735
- [16]** Criado P.R., Avancini J., Santi C.G., Medrado A.T.A., Rodrigues C.E. and Carvalho J.F. (2012). Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS ): A Complex Interaction of Drugs, Viruses and the Immune System. *IMAJ* 14:577-582
- [17]** Ishida T., Kano Y., Mizukawa Y, and Shiohara T. (2014) The dynamics of herpesvirus reactivations during and after severe drug eruptions: their relation to the clinical phenotype and therapeutic outcome. *Allergy* 69: 798–805
- [18]** Chen Y.C., Chiang H.H., Cho Y.T., Chang C.Y., Chen K.L., Yang C.W., Lee Y.H., Chu C.Y. (2015) Human herpes virus reactivations and dynamic

cytokine profiles in patients with cutaneous adverse drug reactions – a prospective comparative study. *Allergy* 70: 568–575

**[19]** Ozcan D., Seckin D., Bilezikci B. and Arslan H. (2010). The role of human herpesvirus-6, Epstein–Barr virus and cytomegalovirus infections in the etiopathogenesis of different types of cutaneous drug reactions. *International Journal of Dermatology* 49:1250–1254

**[20]** Thompson D.F. and Ramos C.L. (2017). Antibiotic-Induced Rash in Patients with Infectious Mononucleosis. *Annals of Pharmacotherapy* 51(2):154–162

**[21]** Ostini A., Ramelli G.P., Mainetti C., Bianchetti M.G. and Ferrarini A. (2015) Recurrent Finkelstein-Seidlmayer Disease in Four First-degree Relatives. *Acta Derm Venereol* 95: 622–623

**[22]** Gershoni-Baruch R., Broz Y. and Brik R. (2003) Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schönlein Purpura. *J Pediatr* 143:658-61

**[23]** Aksu K. and Keser G. (2011) Coexistence of vasculitides with Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int* 31:1263–1274

**[24]** Lava S.A.G., Milani G.P., Fossali E.F., Simonetti G.D., Agostoni C. and Bianchetti M.G. (2017) Cutaneous Manifestations of Small-Vessel Leukocytoclastic Vasculitides in Childhood. *Clinic Rev Allerg Immunol* 53:439-451

**[25]** Seza O. et al. (2010) 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* 69:798-806

**[26]** Cabral D. and Morishita K. (2017) Vasculitis in children: Classification and incidence. Uptodate. Retirado a 5 de Dezembro de 2017 de <https://www.uptodate.com/contents/vasculitis-in-children-classification-and-incidence>

**[27]** Ferrarini A., Benetti C., Camozzi P., Ostini A., Simonetti G.D., Milani G.P., Bianchetti M.G. and Lava S.A.G. (2016) Acute hemorrhagic edema of young children: a prospective case series. *Eur J Pediatr* 175:557-561

**[28]** Garcia M.S.S.M., Morales-Cabeza C., Noguerado-Mellado C., Rojas-Pérez-Ezquerria P. and Zubeldia J.M. (2016) Cutaneous leukocytoclastic vasculitis due to amoxicillin hypersensitivity. *Letter / Ann Allergy Asthma Immunol* xxx (2016) 1e2

**[29]** Ozen S. et al. (2006) EULAR/PReS endorsed consensus criteria\* for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 65:936-941

**[30]** Siedner-Weintraub Y., Gross I., David A., Reif S. and Molho-Pessach V. (2017) Paediatric Erythema Multiforme: Epidemiological, Clinical and Laboratory Characteristics. *Acta Derm Venereol* 97: 489–492