



Púrpura hipergamaglobulinémico de Waldenstrom como manifestación inicial de Síndrome de Sjögren primario pediátrico

Waldenstrom hypergammaglobulinemic purpura as the initial manifestation of pediatric primary Sjogren's syndrome

Gabriela Romero^a, Camila Valdés^{a,b}, Natalie Alarcón^c, Katherine Aránguiz^{a,b}, Javiera Berho^{a,b}, Camila Downey^d, Claudio Arce^e, Alejandra King^a

^aDepartamento Inmunoreumatología, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

^bDepartamento de Pediatría y Cirugía Infantil Oriente. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^cDepartamento Inmunoreumatología, Hospital Base Valdivia. Valdivia, Chile.

^dDepartamento Dermatología, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile

^eDepartamento Anatomía Patológica, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile

Recibido: 11 de marzo de 2024; Aceptado: 01 de agosto de 2024

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El púrpura hipergamaglobulinémico de Waldenstrom (PHGW) es una entidad clínica en adultos que puede asociarse a enfermedades sistémicas como Lupus Eritematoso Sistémico y síndrome de Sjögren. A la fecha, ha sido esporádicamente reportada en la literatura pediátrica sin detalles sobre su presentación clínica, evolución, asociaciones y pronóstico.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este reporte describe a una paciente pediátrica con PHGW como manifestación inicial de Síndrome de Sjögren que requirió múltiples inmunosupresores para su manejo, con respuesta favorable a rituximab. Esta publicación resalta la importancia de considerar el PHGW dentro del diagnóstico diferencial de las vasculitis cutáneas en pediatría y su asociación con enfermedades sistémicas.

Resumen

El púrpura hipergamaglobulinémico de Waldenstrom (PHGW) es una condición infrecuente, de evolución benigna, que puede asociarse a enfermedades reumatólogicas. **Objetivo:** Reportar un caso de PHGW como manifestación inicial de síndrome de Sjögren (SS) pediátrico primario, condición desconocida en pediatría, lo cual hace que su diagnóstico y manejo sean desafiantes. **Caso Clínico:** Escolar femenina, desde los 6 años con máculas y pápulas purpúricas simétricas recurrentes en extremidades inferiores con hiperpigmentación residual, artralgias de tobillos y edema de piernas, sin otras manifestaciones. En exámenes destacaba: eosinofilia, velocidad de eritrosedimentación (VHS) elevada, sin citopenias, anticuerpos antinucleares (ANA) 1/160 patrón moteado, factor reumatoideo (FR) presente, complemento y orina normales, biopsia de piel con vasculitis leucocitoclástica. Inicio prednisona con recurrencia de sintomatología cutánea. Nuevo estudio luego de 4 meses de

Palabras clave:

Síndrome de Sjögren;
Púrpura Hiper-gamaglobulinémica de Waldenstrom;
Púrpura Hiper-globulinémico;
Vasculitis Leucocitoclástica Cutánea

tratamiento: ANA 1/1280 moteado, anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles (ENA) Ro y La positivos, inmunoglobulina G (IgG) elevada (2.900 mg/dL), electroforesis de proteínas en sangre con hipergammaglobulinemia polyclonal, test de Schirmer normal. Se agregó parotiditis recurrente, biopsia de glándulas salivales compatible con compromiso por SS. Se planteó PHGW secundario a SS, indicándose corticoides e hidroxicloroquina, luego azatioprina y mofetil micofenolato, evolucionó con corticodependencia y deterioro de calidad de vida. Se manejó con rituximab, sin recurrencia a un año de seguimiento. **Conclusiones:** El PHGW es una manifestación cutánea infrecuente en pediatría que puede asociarse a enfermedades sistémicas, por lo que requiere estudio clínico y de laboratorio integral, con especial atención en patologías como SS y Lupus eritematoso sistémico (LES).

Abstract

Hypergammaglobulinemic Purpura of Waldenström (HGPW) is an uncommon benign condition that can be associated with rheumatic diseases. **Objective:** To report a clinical case of HGPW as the initial manifestation of primary pediatric Sjögren's syndrome (SS), an unknown condition in pediatrics, which makes its diagnosis and management challenging. **Clinical Case:** A 6-year-old female with symmetrical purpura on lower extremities, residual hyperpigmentation, ankle arthralgia, and recurrent leg edema without other manifestations. Laboratory tests showed eosinophilia, elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR), antinuclear antibodies (ANA) titer 1/160 with speckled pattern, and rheumatoid factor (RF) as well as no cytopenia nor complement and urinalysis alterations. Skin biopsy showed leukocytoclastic vasculitis. Prednisone was started with a good response initially, but with recurrence of skin symptoms. After 4 months of treatment, a new analysis showed ANA titer 1/1280 with speckled pattern, positive antibodies against extractable nuclear antigens (ENA) anti-Ro and anti-La, high serum immunoglobulin G (IgG) titers (2,900 mg/dL), hypergammaglobulinemia on serum protein electrophoresis, and normal Schirmer test. Recurrent parotitis was reported and salivary gland biopsy was compatible with SS. HGPW secondary to SS was suspected, therefore, she was treated with prednisone and hydroxychloroquine, then azathioprine and mycophenolate mofetil; she developed corticosteroid dependence and deterioration of her quality of life. She was treated with rituximab without recurrence at one year of follow-up. **Conclusions:** HGPW is a rare skin manifestation in pediatrics that can be associated with systemic diseases, thus it requires a comprehensive clinical and laboratory study, especially in diseases such as SS and systemic lupus erythematosus (SLE).

Keywords:

Sjogren's Syndrome;
Hypergammaglobulinemic Purpura of Waldenström;
Hyperglobulinemic Purpura;
Cutaneous Leukocytoclastic Vasculitis

Introducción

El púrpura hipergammaglobulinémico de Waldenstrom (PHGW) fue descrito por primera vez en 1943¹ y corresponde a una condición poco frecuente, caracterizada por episodios de púrpura recurrente, transitorio, no trombocitopénico, asociado a edema. Compromete principalmente las extremidades inferiores de forma bilateral y resuelve con hiperpigmentación cutánea residual. Puede acompañarse de prurito, sensación urente y artralgias. Entre los factores desencadenantes, se encuentran el aumento de la presión hidrostática sostenida, como sedestación prolongada, caminata, uso de ropa ajustada y exposición al calor. La duración de las lesiones es diversa y pueden prolongarse hasta 7 días, con episodios que recurren en intervalos variables, con frecuencia de hasta una vez por semana².

Por otro lado, el SS es una enfermedad autoinmune sistémica crónica caracterizada por el desarrollo de autoanticuerpos e inflamación de las glándulas exo-

crinas, aunque otros órganos también pueden estar afectados³. Es la segunda enfermedad reumatólogica más frecuente en adultos en EEUU⁴. En niños, su prevalencia e incidencia son desconocidas, con un aumento en el número de reportes en los últimos años, llegando a más de 500 casos en el año 2020^{5,6}. En una cohorte multinacional de SS primario, solo el 1,3% de 12.083 casos fue diagnosticado antes de los 19 años y, en este grupo, más del 80% de los pacientes eran de sexo femenino con edad promedio de inicio de los síntomas a los 13,2 años⁶. No existen datos epidemiológicos chilenos en relación a esta patología.

El SS pediátrico tiene un espectro amplio de presentaciones clínicas, pudiendo estar ausentes las manifestaciones clásicas del síndrome sicca (xerostomía y xeroftalmia). Se reporta compromiso cutáneo en el 6-29% de los pacientes³, con cuadros variados que incluyen púrpura, vasculitis, eritema anular, eritema nodoso, amiloidosis cutánea y fenómeno de Raynaud⁴. En adultos, el PHGW no es infrecuente como parte del compromiso cutáneo del SS, sin embargo en

pediatría, sólo se describe en reportes de casos, con alrededor de 50 pacientes menores de 18 años publicados al año 2020², población donde se han descrito pacientes a partir de los 2 años de edad².

El PHGW se clasifica en primario, si ocurre en pacientes sin comorbilidades o secundario cuando se asocia a enfermedades sistémicas. Inicialmente se consideró que, en la infancia, la mayoría de los casos eran primarios, sin embargo, una publicación reciente de Theisen et al² sugiere que hasta dos tercios de los pacientes son diagnosticados con una enfermedad sistémica en el seguimiento a largo plazo. Las patologías reportadas incluyen LES, SS, fibrosis quística, esclerosis múltiple, inmunodeficiencia, colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune, enfermedad mixta del tejido conectivo, artritis reumatoide (AR) y enfermedad de Crohn⁷. Estos datos sugieren, que el diagnóstico de PHGW en un paciente menor de 18 años, debe incluir una evaluación exhaustiva para descartar patología concomitante.

La patogenia del PHGW no está completamente dilucidada. Se postula que complejos inmunes, que contienen inmunoglobulinas (Ig) IgG, IgA y/o factor reumatoideo (FR), jugarían un rol en el desarrollo de la enfermedad⁸, depositándose en los vasos sanguíneos. Sin embargo, una serie de 9 casos reportados por Kimura et al., mostró que los niveles séricos de IgG no se modificaron durante los episodios de púrpura, sugiriendo que otros mecanismos estarían involucrados en la aparición de este⁹. Cabe mencionar, que esta entidad tiene un curso benigno en adultos y no debe ser confundida con la macroglobulinemia de Waldenstrom, patología de carácter oncológico.

El objetivo del manuscrito es reportar el caso clíni-

co de una paciente escolar con PHGW como manifestación inicial de un SS primario pediátrico, condición desconocida en pediatría, lo que plantea un desafío en su diagnóstico y manejo.

Caso Clínico

Paciente femenina, eutrófica, con antecedente de asma en tratamiento. Inició a los 6 años de vida, cuadro caracterizado por máculas y pápulas purpúricas algunas palpables, simétricas, en extremidades inferiores, desde rodilla a distal, que resolvían espontáneamente con hiperpigmentación residual, asociadas a artralgia intensa de tobillos y edema de piernas, de duración variable (de 24 a 72 horas), sin otros síntomas (figura 1). Inicialmente, el púrpura tuvo una frecuencia de 1 vez al mes, pero al año de evolución aumentó hasta 1 vez por semana. Se planteó en primera instancia el diagnóstico de vasculitis IgA.

Dos años después, con 8 años de edad, por persistencia de síntomas, se derivó para evaluación por inmunoreumatología infantil. El estudio inicial se describe en tabla 1, destacando hemograma con eosinofilia, VHS elevada (70 mm/hr), sin citopenias, ANA 1/160 patrón moteado, FR presente (202 UI/ml, valor normal < 10 UI/ml), antiestreptolisina O (ASO) negativo, anti DNA negativo, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) por inmunofluorescencia directa (IFI) positivo 1/160 sin disponibilidad de anticuerpos anti MPO ni PR3 en ese momento, complemento C3-C4 y orina completa normales. Biopsia de piel efectuada previo a la derivación, compatible con vasculitis leucocitoclástica.



Figura 1. Imágenes de paciente al momento de la primera evaluación. Se observan lesiones maculares y papulares purpúricas simétricas en extremidades inferiores, desde rodilla a distal, asociadas a edema de tobillos y pies. Se observan también áreas de hiperpigmentación. Sin evidencia de úlceras ni costras.

Se sospechó granulomatosis eosinofílica con poliangeítis por lo que se solicita tomografía computada de cavidades paranasales con cambios inflamatorios polisinusales, sin otros hallazgos y radiografía de tórax normal, sin síntomas respiratorios. No cumplió criterios de dicha patología, por lo que, a los 3 meses desde la derivación, se postuló una vasculitis de vaso pequeño, y se decidió iniciar prednisona 1 mg/kg/día por 2 semanas, con descenso progresivo.

Evolucionó con buena respuesta inicial al uso de corticoides, con ausencia de lesiones cutáneas por 2 meses, pero al disminuir dosis de prednisona bajo 0,5 mg/kg/día, evolucionó con reaparición de vasculitis cutánea con frecuencia de una vez al mes, con artralgia de tobillo que dificulta la marcha, por lo que consultó en urgencias, donde se realizó manejo del dolor con antiinflamatorios no esteroidales (AINES). En una oportunidad presentó púrpura distal de extremidades superiores. También manifestó dos episodios de parotiditis, sin xerostomía ni xeroftalmia.

Cuatro meses después de iniciado el tratamiento, volvió a control, donde se solicitaron nuevos exámenes en los que destacó ANA 1/1.280 moteado, nuevo ANCA por IFI negativo con anticuerpos anti MPO y PR3 negativos, ENA con anticuerpos anti RO positivo (> 200 U) y anti La positivo (51 U), VHS persistentemente elevada (97 mm/hr), IgG 2.900 mg/dL (valor normal para la edad entre 858-1.855 mg/dL). La ecografía de parótidas mostró signos de parotiditis recurrente bilateral, con sialografía normal.

Por parotiditis recurrente y serología descrita, se sospechó un SS, se indicó hidroxicloroquina 5 mg/kg/día y reinició prednisona 1 mg/kg/día que se disminuyó progresivamente hasta 5 mg/día. Mantuvo tratamiento por 3 meses y luego suspendió, refiriendo falta de respuesta, retomando controles a los 11 años de edad, donde relató que persistía con púrpura recurrente (2 episodios por mes) y 3 parotiditis durante ese año, se reevaluó el caso, con estudio actualizado que se describe en tabla 1. Destacó la persistencia de hipergammaglobulinemia, por lo que se solicitó electroforesis de proteínas que mostró hipergammaglobulinemia policlonal. Para completar la evaluación de un SS y realizar el diagnóstico diferencial de vasculitis, se solicitó serología de virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH), virus hepatitis C (VHC) y B (VHB) que resultaron negativas, VDRL negativo, crioglobulinas negativas, test de Schirmer normal, ecografía de tobillos sin signos de sinovitis, radiografía de tórax y ecografía abdominal que resultaron normales.

Se tomó nueva biopsia de piel (figura 2) con inmunofluorescencia, informando vasculitis leucocitoclásica con depósitos de IgA, C3 y fibrina en paredes vasculares capilares e inmunoglobulina M (IgM) en cuerpos citoides subepidérmicos. La biopsia de glán-

dulas salivales muestra inflamación linfoplasmocitaria leve a moderada, con leve fibrosis y atrofia focal acinar, compatible con compromiso por SS.

Luego de la evaluación multidisciplinaria con reumatología, inmunología y dermatología, se postuló el diagnóstico de Púrpura Hipergammaglobulinémico de Waldenstrom secundario a SS primario con compromiso glandular y cutáneo. Se inició prednisona 1 mg/kg/día con hidroxicloroquina 5 mg/kg/día y como fármaco ahorrador de corticoides, azatioprina 2 mg/kg/día evolucionando con episodios aislados de púrpura en extremidades inferiores (2 recurrencias en 5 meses, sin dolor asociado), sin nuevos episodios de parotiditis ni otros síntomas, sin embargo, al disminuir corticoides sistémicos a dosis de prednisona 7,5 mg al día, paciente manifestó que lesiones purpúricas recurrían (nuevamente con dolor y con frecuencia de 2 veces por mes) principalmente al estar de pie por tiempos prolongados, al realizar actividad física, al viajar en avión o en días calurosos.

Se indicó cambio de azatioprina a mofetil micofenolato en dosis de 690 mg/m²/día, con mantención de hidroxicloroquina y suspensión de prednisona, asociado a medidas de evitación de desencadenantes físicos, con excelente respuesta clínica por 6 meses, luego con recurrencia de síntomas cutáneos de forma semanal y compromiso de calidad de vida por estos. Se decidió administrar rituximab 750 mg/m² en dos dosis (día 1 y 15), evolucionando asintomática a un año de seguimiento, manteniendo solo el uso de hidroxicloroquina.

Discusión

El diagnóstico del PHGW en pediatría es desafiante. El cuadro clínico de la paciente descrita en este reporte es bastante clásico, sin embargo, el diagnóstico fue complejo dado la baja frecuencia de la patología en este grupo etario y la baja sospecha sobre esta condición. Entre los diagnósticos diferenciales en pediatría se deben considerar las dermatosis purpúricas pigmentadas, vasculitis leucocitoclásica idiopática, crioglobulinemia mixta esencial y vasculitis hipocomplementémica¹⁰. En el estudio de laboratorio del PHGW es frecuente encontrar hipergammaglobulinemia policlonal, con aumento de niveles de IgG y en ocasiones IgA o IgM; elevación de la VHS, FR positivo, anticuerpos anti Ro/La y ANA positivos, leve anemia y leucopenia¹¹. A diferencia de otras vasculitis, la PHGW no tiene compromiso renal ni intestinal y en comparación a las púrpuras pigmentadas, estas últimas no tienen edema y tiene un curso crónico. La histopatología es una herramienta útil, sin embargo, la biopsia en el PHGW es inespecífica, encontrándose

Tabla 1. Resumen de exámenes solicitados desde el inicio de evaluaciones en inmummoreumatología

	Primera evaluación (8 años de edad)	Segunda evaluación (9 años de edad)	Tercera evaluación (11 años de edad)
Laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> - VHS 70 mm/hr (VN < 20 mm/hr) - ANA 1/160 patrón moteado (VN negativo). No disponible ENA en ese momento - ANCA por IFI positivo patrón c-ANCA 1/160 (VN: negativo). No disponible MPO ni PR3 en ese momento - Anti DNA negativo - Factor reumatoideo 202 UI/ml (VN < 20 UI/ml) - Hemograma con 1.462 mil/ul eosinófilos (10% del total de leucocitos), sin citopenias - Complemento C3 105 mg/dl (VN: 86-206 mg/dl), C4 12 mg/dl (VN: 8-55 mg/dl) - Orina completa normal 	<ul style="list-style-type: none"> - VHS 97 mm/hr (VN < 20) - ANA 1/1280 moteado (VN: negativo) - ANCA por IFI negativo, con anticuerpos anti MPO y PR3 negativos - ENA con anticuerpos anti RO positivo (> 200) y La positivo (51) (VN: < 20U) - IgG 2.900 mg/dL (VN: 858-1.855 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> - Serología VIH, VHC y VHB negativas - VDRL no reactivo - EFP con hipergammaglobulinemia políclonal - Crioglobulinas negativas
Imagenes	<ul style="list-style-type: none"> - Tomografía computarizada de cavidades paranasales: cambios inflamatorios polisinusales 	<ul style="list-style-type: none"> - Ecografía de parótidas: signos de parotiditis recurrente bilateral - Sialografía de glándulas salivales: normal 	<ul style="list-style-type: none"> - Ecografía de tobillos: sin signos de sinovitis - Radiografía de tórax: sin hallazgos - Ecografía abdominal: normal
Biopsias	<ul style="list-style-type: none"> - Piel: vasculitis leucocitoclástica 		<ul style="list-style-type: none"> - Piel: Dermatitis perivasicular superficial y profunda, focalmente purpúrica, linfoplasmocitaria con eosinófilos y ocasionales neutrófilos, con focal polvo nuclear. Inmunofluorescencia: vasculitis leucocitoclástica con depósitos de IgA - Glándulas salivales: inflamación linfoplasmocitaria leve a moderada, con leve fibrosis y atrofia focal acinar, compatible con compromiso por Síndrome de Sjogren. - Test de Schirmer: no alterado
Otros			

ANA: anticuerpos antinucleares. ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Anti DNA: anticuerpos anti DNA de doble cadena. EFP: electroforesis de proteínas. ENA: antígeno nuclear extraíble. IgG: inmunoglobulina G. MPO: mieloperoxidasa. PR3: proteinasa 3. VDRL: Laboratorio de Investigación de Enfermedades Venéreas. VHB: virus hepatitis B, VHC: virus hepatitis C. VHS: velocidad de eritrosedimentación. VIH: virus inmunodeficiencia humana. VN: valor normal.

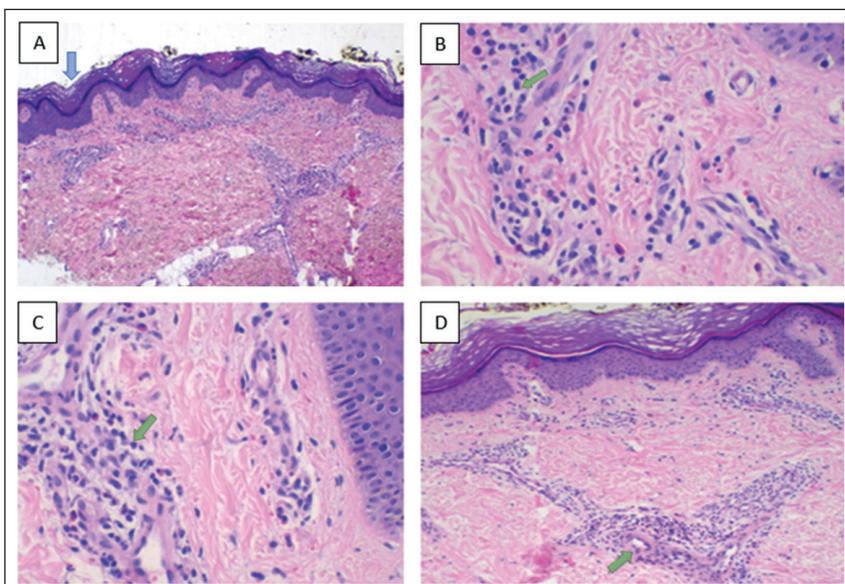


Figura 2. Biopsia de piel de lesiones cutáneas. Piel revestida por epitelio escamoso de aspecto conservado (Panel A, flecha azul), dermis superficial y profunda presenta infiltrado inflamatorio perivasicular compuesta de linfocitos, plasmocitos, eosinófilos, aisladamente se observa algunos neutrófilos a nivel intersticial y focal polvo nuclear (Panel B,C y D, flechas verdes). Se observan escasos glóbulos rojos extravasados. No se observan microorganismos, depósitos de mucina, necrosis fibrinoide ni degeneración de paredes vasculares.

generalmente extravasación eritrocitaria con infiltrado linfocítico perivascular leve o, en ocasiones, vasculitis leucocitoclástica.

Cabe mencionar que inicialmente la paciente fue diagnosticada como una vasculitis IgA dado que cumplía criterios clasificatorios de EULAR/PRINTO/PRES por el compromiso cutáneo y la biopsia que describe vasculitis leucocitoclástica con depósitos de IgA¹², sin embargo, estos criterios tienen una sensibilidad de 93% y especificidad de 89%¹³. Luego de la evaluación multidisciplinaria con reumatología, inmunología y dermatología, impresiona que el diagnóstico más probable es un PHGW, debido a que el cuadro estaba asociado a hipergammaglobulinemia de tipo G persistente, sin compromiso multisistémico (renal, gastrointestinal u otros), con recurrencias durante 5 años, en asociación con SS que es la patología más frecuentemente asociada a PGHW en adultos², en contraste a la vasculitis IgA donde a la fecha, no se describe relación con SS. Si bien hay casos excepcionales, las recurrencias cutáneas de la vasculitis IgA se manifiestan en su mayoría durante el primer año desde el debut¹³, mientras que el PHGW tiene un curso prolongado, como ocurre con esta paciente. En la literatura hay reportes similares en pacientes pediátricos con biopsias con vasculitis leucocitoclástica y, dos casos, en que se describen además inmunocomplejos compuestos por IgA en la biopsia de piel^{14,15,16} al igual que en esta paciente.

El tratamiento del PHGW secundario a enfermedades autoinmunes no está estandarizado. Un estudio publicado en 1995 reportó que indometacina e hidroxicloroquina podrían ser útiles en el tratamiento de PHGW leve, mientras que los corticoides serían útiles en formas severas¹⁷. Se han publicado casos de esta condición con buena respuesta a colchicina^{18,19}, cuyo mecanismo de acción en este escenario se desconoce. En 2013, se reportó el uso de rituximab con buenos resultados, en una paciente en tratamiento previo con hidroxicloroquina y azatioprina^{20,21}. El bortezomib también se ha planteado como opción terapéutica²².

En este caso, se decidió el uso de corticoides sistémicos inicialmente, a pesar de la ausencia de compromiso de otros órganos, debido a la afectación en la calidad de vida por artralgias y edema. Luego se indicó tratamiento con hidroxicloroquina y azatioprina, pero

presentó una evolución corticodependiente, por lo que se definió iniciar micofenolato por su efecto tanto en inmunidad celular como humoral, con buena respuesta inicial, sin embargo, evolucionó con recurrencia del cuadro, por lo que finalmente se decidió uso de rituximab con remisión completa de síntomas al año de seguimiento.

Conclusiones

El PHGW es una manifestación cutánea infrecuente en pediatría, cuya evolución es benigna, pero se asocia en la mayoría de los casos a una condición sistémica, principalmente a enfermedades del tejido conectivo como LES y SS, por lo que requiere una evaluación clínica y de laboratorio integral, con énfasis en estas patologías. El caso reportado ejemplifica el desafío diagnóstico y terapéutico que implica, además de la importancia de incorporar esta condición en el diagnóstico diferencial del púrpura no trombocitopénico.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los padres (tutores) de la paciente y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Waldenstrom J. Clinical methods for the detection of hyperproteinemia and their practical, diagnostical value. *Nord Med.* 1943;20:2288-95.
2. Theisen E, Lee DE, Pei S, et al. Hypergammaglobulinemic purpura of Waldenström in children. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(3):467-75. doi: 10.1111/pde.14120.
3. Randell R, Lieberman S. Unique Aspects of Pediatric Sjögren Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2021;47(4):707-23. doi: 10.1016/j.rdc.2021.07.008.
4. Vivino FB, Bunya VY, Massaro-Giordano G, et al. Sjögren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clin Immunol.* 2019;203:81-121. doi: 10.1016/j.clim.2019.04.009.
5. Basiaga ML, Stern SM, Mehta JJ, et al. Childhood Sjögren syndrome: features of an international cohort and application of the 2016 ACR/EULAR classification criteria. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(7):3144-55. doi: 10.1093/rheumatology/keaa757.
6. Ramos-Casals M, Acar-Denizli N, Vissink A, et al. Childhood-onset of primary Sjögren's syndrome: phenotypic characterization at diagnosis of 158 children. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(10):4558-67. doi: 10.1093/rheumatology/keab032.
7. DeBiasio C, Cyr J, Petkiewicz S, Glassman SJ. Hypergammaglobulinemic purpura of Waldenström-Unusual and impressive case in a patient with myeloma: A case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2022;10:2050313X221086321. doi: 10.1177/2050313X221086321.
8. Mathis J, Zirwas M, Elkins CT, et al. JAAD grand rounds. Persistent and progressive purpura in a patient with an elevated rheumatoid factor and polyclonal gammopathy (hypergammaglobulinemic purpura of Waldenström). *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(2):374-6. doi: 10.1016/j.jaad.2013.02.020.
9. Kimura K, Miyabe C, Miyata R, et al. Hypergammaglobulinemic purpura: Does hypergammaglobulinemia cause purpura? *J Dermatol.* 2021;48(11). doi: 10.1111/1346-8138.16122.
10. Finder KA, McCollough ML, Dixon SL, et al. Hypergammaglobulinemic purpura of Waldenström. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(4 Pt 1):669-76. doi: 10.1016/0190-9622(90)70271.
11. Malaviya AN, Kaushik P, Budhiraja S, et al. Hypergammaglobulinemic purpura of Waldenström: report of 3 cases with a short review. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(4):518-22.
12. Ruperto N, Ozen S, Pistorio A, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis. Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(5):790-7. doi: 10.1136/ard.2009.116624
13. Leung AKC, Barankin B, Leong KF. Henoch-Schönlein Purpura in Children: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev.* 2020;16(4):265-76. doi: 10.214/1573396316666200508104708.
14. Gupta L, Edavalath S, Choudhary N, et al. Hypergammaglobulinemic Purpura as the First Presentation of Juvenile Onset Sjögren Syndrome-Case-Based Review of Literature. *J Clin Rheumatol.* 2021;27(8S):S357-S361. doi: 10.1097/RHU.0000000000001582
15. Hagio Y, Kurokawa M, Eguchi K, et al. Hypergammaglobulinemic purpura misdiagnosed as IgA vasculitis in a girl with primary Sjögren syndrome. *Int J Rheum Dis.* 2023;26(10):2091-2. doi: 10.1111/1756-185X.14751.
16. Senecal JL, Chartier S, Rothfield N. Hypergammaglobulinemic purpura in systemic autoimmune rheumatic diseases: predictive value of anti-Ro(SSA) and anti-La(SSB) antibodies and treatment with indomethacin and hydroxychloroquine. *J Rheumatol.* 1995;22(5):868-75.
17. Roberts-Thomson PJ, Kemp AS. IgA and temperature dependent IgG complex formation in a patient with Waldenström's hypergammaglobulinaemic purpura. *Clin Exp Immunol.* 1980;39(1):164-9.
18. Habib GS, Nashashibi M. Hypergammaglobulinemic purpura in two sisters with Sjögren's syndrome responding to colchicine treatment. *Clin Rheumatol.* 2004;23(2):170-1. doi: 10.1007/s10067-003-0852-9.
19. Kimura K, Miyabe C, Nakamura S, et al. Case of hypergammaglobulinemic purpura successfully treated with colchicine. *J Dermatol.* 2021;48(10):E524-E525. doi: 10.1111/1346-8138.16078
20. Jain N, Duggal L. Hypergammaglobulinemic purpura of Waldenström associated with Sjögren's syndrome in a young female responding to rituximab treatment. *Case Rep Clin Med.* 2013;2:129-30. doi: 10.4236/crcm.2013.22034.
21. Scheinberg M, Hamerschlak N, Kutner JM, et al. Rituximab in refractory autoimmune diseases: Brazilian experience with 29 patients (2002-2004). *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:65-9.
22. Jakez-Ocampo J, Atisha-Fregoso Y, Llorente L. Refractory primary Sjögren syndrome successfully treated with bortezomib. *J Clin Rheumatol.* 2015;21(1):31-2. doi: 10.1097/RHU.0000000000000210.