

## Resumen de Ponencias

### Mesa redonda de Nefrourología

## Púrpura de Schönlein-Henoch.

## Nefropatía IgA

Resúmenes de las ponencias y comunicaciones de la CVII Reunión científica de la SPAOYEX celebrada en Cáceres 8 y 9 de marzo de 2019.

Elena Pérez González. Nefrología Infantil.  
 Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Recibido: 03/03/2019 Aceptado: 04/03/2019

Pérez González E. Púrpura de Schönlein-Henoch. Nefropatía IgA. Vox Paediatr 2019; 26:110-121

**Resumen:** La púrpura de Schönlein Henoch (PSH) es la vasculitis sistémica mas frecuente de la infancia, siendo superponible en el estudio anatómopatológico a la Nefropatía IgA (NIgA). Aunque se reconoce una etiología infecciosa, es cada vez más reconocida la predisposición genética, así como la relación con la raza asiática y caucásica. El diagnóstico es clínico y su principal determinante pronóstico es la severidad de la afectación renal, caracterizada por la presencia de lesión mesangial con diferentes grados de hiper celularidad. Es importante conocer los criterios diagnósticos, el diagnóstico diferencial de la entidad, así como los criterios de biopsia renal, la clasificación de Oxford para la NIgA y la clasificación ISKDC para la nefritis de la PSH. Las opciones terapéuticas para la nefropatía son varias: La utilización de bloqueantes del sistema renina angiotensina aldosterona ha demostrado eficacia en mejorar la supervivencia renal en pacientes tratados. El uso de corticoides e inmunosupresores viene dado por el grado de proteinuria, la función renal y la clasificación histológica. Se pueden considerar como factores pronósticos, la edad al inicio de la enfermedad renal, el número de brotes y la valoración anatomopatológica.

**Palabras clave:** Púrpura Schönlein Henoch, Nefropatía IgA, vasculitis IgA. Proliferación mesangial.

**Abstract** Schönlein Henoch purpura (PSH) is the most frequent systemic vasculitis of childhood, being similar in a pathological study of IgA nephropathy (IgAN). Although an infectious etiology is recognized, the genetic predisposition is recognized, as well as the relationship with the Asian and Caucasian race. The diagnosis is clinical and its main prognostic determinant is the severity of renal involvement, characterized by the presence of mesangial lesion with hypercellularity. It is important to know the diagnostic guideline, the differential diagnosis, as well as the criteria for renal biopsy and the Oxford

classification for IgAN and the ISKDC classification for PSH. The therapeutic options for nephropathy are several: The use of renin angiotensin aldosterone system blockers has shown efficacy in improving renal survival in treated patients. The use of corticosteroids and immunosuppressants is given by the proteinuria, renal function and histological classification. Age, number of relapses, histology and the anatomopathological assessment can be considered as prognostic factors.

**Keys words:** IgA Nephropathy, IgA vasculitis. Purpura Henoch-Schönlein. Mesangial proliferation.

## Introducción

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) es una enfermedad sistémica que a nivel histológico renal es superponible a la nefropatía IgA, lo que sugiere que ambas patologías tienen una patogenia similar. Es la vasculitis sistémica más común en la infancia, el 90% de los casos ocurre en edad pediátrica.

El cuadro fue descrito por Schönlein en 1837 como *púrpura reumática*, posteriormente en 1868, Henoch describió las manifestaciones digestivas de la púrpura reumática, refiriendo la nefritis como primera complicación de la enfermedad.

La Nefropatía IgA (NIgA) se describe en 1968 por Berger y Hinglais, es la glomerulonefritis primaria más frecuente y la principal causa de enfermedad renal crónica secundaria a patología glomerular primaria en pacientes de todas las edades. En biopsias renales en niños es la segunda causa de enfermedad renal después de la nefropatía por cambios mínimos. El 80% de los casos se diagnostican entre los 15 y los 65 años, y un 10% en menores de 15 años.

Aunque clásicamente esta nefropatía se ha asociado a un curso benigno, (en niños, menos del 1% desarrolla insuficiencia renal a los diez años de evolución, y hasta un 7% tienen remisiones espontáneas), la progresión a enfermedad renal terminal en adultos ocurre en el 15-40% de los casos tras 20-25 años de diagnóstico. Por

tanto, el pronóstico que inicialmente se creía favorable se pone en duda a largo plazo con los estudios actuales.

Existen múltiples similitudes entre la NIgA y la PSH: Por un lado el depósito en el glomérulo en ambas entidades es fundamentalmente de IgA1, con depósito cutáneo de IgA aún en piel intacta. Por otro, los niveles séricos de IgA están elevados en las dos entidades por lo menos en un 50% de los casos, tanto los polímeros como la IgA1. Además, en ambos casos existen inmunocomplejos circulantes, con presencia de factor reumatoide IgA y glicosilación anormal de la IgA1.

La prevalencia varía en función de áreas geográficas, según los criterios más o menos restrictivos de cada país para la realización de biopsia renal, por lo que puede variar entre el 40% y el 10-30% según las series. Puede presentarse a cualquier edad, siendo más frecuente en la 2<sup>o</sup>-3<sup>o</sup> década de la vida, con un pico de incidencia en varones en algunas áreas geográficas, más en raza asiática y caucásica. Ahora bien, el depósito de IgA mesangial no induce necesariamente nefritis, por lo que necesariamente debe haber otros factores asociados en la patogénesis de la enfermedad.

## Etiología

LA PSH es una vasculitis mediada por inmunocomplejos asociados a depósito de IgA. Se conoce como potencial desencadenante, in-

fecciones del tracto respiratorio superior por *Streptococo* beta hemolítico del grupo A, encontrándose en un 30% de los casos depósitos mesangiales del receptor de la plasmina estreptocócico, así como IgA ligada a la proteína M del *Streptococo*. Dicha proteína circulante explicaría las manifestaciones extrarrenales de la PSH.

Puede estar desencadenada también por vacunas, picaduras de insectos y traumatismos.

Otros agentes etiológicos son, infecciones virales: varicela, sarampión, rubeola, adenovirus, hepatitis A y B, parvovirus B19, herpes simple y bacterianas: *Haemophilus parainfluenzae*, *Bartonella henselae*, *Yersinia*, *Shigella*, *Mycoplasma pneumoniae*, y *Staphylococo aureus*, como ocurre en la nefropatía IgA, donde es típico el comienzo de la hematuria macroscópica con las infecciones respiratorias o gastrointestinales.

La asociación de la NIgA con la enfermedad celíaca podría ser el resultado de hipersensibilidad a antígenos de los alimentos. La ingesta de gliadina produce anticuerpos antigliadina con el consecuente depósito de los inmunocomplejos en el glomérulo. También parece relacionarse con VIH y con la cirrosis alcohólica en adultos. En niños, asociado a atresia de vías biliares y déficit de alfa-1 antitripsina, donde se observan depósitos glomerulares de IgA.

Como factores genéticos predisponentes, aunque la nefropatía IgA se considera una enfermedad esporádica, la presencia de la misma en varios miembros de la familia, sugiere una predisposición genética independiente de factores ambientales. Ghavari encuentra un modelo de transmisión autosómica dominante (AD) ligado al cromosoma 6q22-23 con penetrancia incompleta, aunque todavía no se ha descrito el gen causal. En algunos estudios, la etiología parece asociada con alteraciones en determinados locus del complejo mayor de histocompatibilidad, así como con alteraciones en las enzimas responsables de la glicosilación de la IgA, en el gen C1GAL-T1 aumentando la susceptibilidad a la NIgA en poblaciones de mayor incidencia, siendo éste el factor más frecuentemente encontra-

do. Asimismo, parece haber polimorfismos en genes, que provocarían una disregulación de la respuesta inflamatoria, particularmente en la proteína RAS causante del daño renal. Mutaciones en el gen MEFV relacionada con la fiebre mediterránea familiar también podría estar relacionada con la PSH.

### Patogénesis

La IgA circulante juega un papel fundamental en la patogénesis, pero su elevación per sé no es suficiente para producir depósitos mesangiales. En la aparición del cuadro concurren una serie de circunstancias: la IgA sérica es aniónica y las cadenas ligeras lambda están sobreexpresadas, existe más IgA polimérica en el suero y tanto en pacientes con PSH y NIgA se ha descrito una disminución en la glicosilación de la IgA, lo que favorecería una mayor tendencia a la agregación, formando inmunocomplejos, fundamentalmente de la subclase IgA1 (IgA1 polimérica conteniendo cadena J) que activarían la vía alternativa del complemento, de ahí los depósitos de C3 y la ausencia de C1q. Parece estar también implicada la vía de las lectinas, lo que explicaría la presencia de C4d en el mesangio, que además tiene relación con la progresión de la enfermedad renal.

Estos inmunocomplejos depositados en piel, intestino y glomérulo renal desencadenan una respuesta inflamatoria local que conduce a la vasculitis leucocitoclástica característica de la enfermedad con necrosis de pequeños vasos sanguíneos.

### Clínica

#### *Púrpura de Schönlein-Henoch*

La piel se afecta en el 100% de los casos y es fundamental para el diagnóstico. Inicialmente puede aparecer un exantema maculopapuloso o urticariforme que posteriormente evoluciona a púrpura palpable (2-10 mm de diámetro), simétricamente distribuida sobre la superficie extensora de extremidades inferiores y nalgas, aunque puede aparecer en otras localizaciones. Entre estas lesiones puede encontrarse petequias

puntiformes y equimosis. Las lesiones pueden progresar al tronco o la cara, también pueden aparecer lesiones bullosas. El exantema desaparece en semanas.

Una entidad que se describe es el edema agudo hemorrágico del lactante, también llamado síndrome de Finkelstein Seidlmayer, que afecta a lactantes de 4 a 24 meses de edad. Se caracteriza por un inicio agudo de fiebre, púrpura, equimosis y un edema inflamatorio en los miembros, las orejas y la cara. Generalmente presenta una remisión espontánea en 1-3 semanas, pero puede presentar recurrencias. La afectación visceral (tracto gastrointestinal y renal) es rara. La histopatología muestra una vasculitis leucocitoclástica con depósito perivascular de IgA de forma ocasional, superponible a la PSH del niño más mayor.

Las articulaciones se afectan en un 75-82%. Se trata generalmente de una oligoartritis (de 1 a 4 articulaciones), transitoria o migratoria no deformante. Afecta preferentemente a articulaciones de las extremidades inferiores (caderas, tobillos y rodillas), es característicamente dolorosa, limitando la deambulación. Es muy frecuente la inflamación periarticular, pero sin derrame, eritema, o calor. Suele ser autolimitada.

El tracto gastrointestinal está afectado en un 50-75%. Aparece dolor abdominal (65%), generalmente dolor cólico leve-moderado que puede acompañarse de vómitos; en algunos casos el dolor abdominal puede ser muy intenso y limitante. La afectación más grave es el sangrado gastrointestinal (30%), microscópico (20%), o macroscópico (10%) siendo el sangrado masivo muy poco frecuente. La invaginación intestinal es una complicación bien reconocida pero rara. La pancreatitis, el hidrops vesicular, la enteropatía pierde-proteína y la perforación intestinal son complicaciones raras. La afectación abdominal suele aparecer una semana después del rash, pudiendo precederla en un 15% de los casos.

La afectación renal aparece en el 20-60%. Manifestaciones más habituales, hematuria micros-

cópica aislada (40%), y hematuria macroscópica (10-25%). La proteinuria acompaña la hematuria en un 60% de pacientes, siendo la proteinuria aislada poco frecuente. Lo más habitual es que aparezca una proteinuria inferior a 0,5-1 g/1,73 m<sup>2</sup>/día, o 20 mg/m<sup>2</sup>/h (70-80% de los casos). Son posibles complicaciones graves, la nefritis aguda, el síndrome nefrótico, afectación mixta nefritis-nefrótico (6-7%) y la insuficiencia renal aguda. Ésta, y la hipertensión arterial (HTA) aislada o asociada a la afectación renal, son bastante menos frecuente (20-30%) relacionándose con mayor riesgo de enfermedad renal crónica (ERC) en la etapa adulta.

El 91% de los pacientes que desarrollan complicaciones renales, lo hacen en las 6 primeras semanas de enfermedad, y el 97% en los primeros seis meses, por lo que debe haber al menos un seguimiento de 6 meses para detectar o descartar la lesión renal, no siendo preciso prolongarlo durante más tiempo.

Entre los pacientes con afectación renal se han identificado una serie de marcadores de peor pronóstico: edad al debut >8 años, afectación abdominal, púrpura persistente y aumento en la gravedad de la lesión histológica. Los niños que al debut presentan síndrome nefrítico o síndrome nefrótico tienen un riesgo 12 veces superior de desarrollar daño renal permanente que los que solo presentan alteraciones en el sedimento. Se describe que las niñas parecen tener un riesgo 2,5 veces superior que los niños de secuelas renales.

Otras afectaciones son: urogenital: (10-20% de niños), generalmente se manifiesta como orquitis que puede simular una torsión testicular. Neurológico: (2%) cefalea, más raramente convulsiones, hemorragia intracraneal o vasculitis cerebral. Pulmonar: (<1%), raramente en niños; puede presentarse clínicamente como una neumonía intersticial, con hemorragia alveolar difusa en la biopsia. Otras manifestaciones muy raras, miositis, carditis, queratitis o uveítis anterior.



### Nefropatía IgA (NlgA)

Tiene varias formas de presentación clínica, desde mínimas alteraciones urinarias asintomáticas hasta daño renal agudo.

La forma de presentación más frecuente (60-80%) es la hematuria macroscópica recurrente. Episodios de hematuria macroscópica indolora, de color pardo, como té cargado (a diferencia de la hematuria procedente de vías urinarias que es de color rojo vivo), que aparece de forma simultánea ó 2-3 días después de una infección de vías respiratorias superiores vírica o bacteriana, con amigdalitis o sin ella. Puede aparecer dolor lumbar asociado a la inflamación difusa que distiende la cápsula renal. En ocasiones con febrícula, fiebre, sospechándose una infección del tracto urinario (ITU), o cólico renal. La presión arterial puede ser normal o elevada. El cuadro clínico cede espontáneamente en menos de una semana, repitiéndose con frecuencia en los primeros años de la enfermedad. En los intervalos asintomáticos, puede existir microhematuria y proteinuria moderada.

La segunda forma de presentación (26% de los casos) es la microhematuria con o sin proteinuria. Normalmente se diagnostica de forma incidental en un examen rutinario de orina. Alrededor de un 20-30% de estos casos tienen episodios de hematuria macroscópica a lo largo de su evolución.

El síndrome nefrítico agudo se presenta en alrededor del 10% de los casos, indistinguibles de las formas de Glomerulonefritis (GN) postinfecciosa aguda excepto por el periodo de latencia entre el proceso infeccioso que precede a las manifestaciones clínicas, que es más corto en la GNlgA siendo excepcional que progrese a una GN aguda rápidamente progresiva con semilunas en la biopsia renal y/o daño renal por la hematuria intensa que provoca obstrucción a nivel tubular y descenso del Filtrado Glomerular (FG). En ocasiones puede asociar síndrome nefrítico con /sin hematuria con mala respuesta a corticoides.

### Diagnóstico

#### *Púrpura de Schönlein-Henoch*

Aunque distintos estudios abogan por la búsqueda de metales biomarcadores en la orina, así como celulares en sangre, el diagnóstico sigue siendo clínico. La confirmación puede requerir biopsia de piel, que se realiza en caso de duda, donde encontramos la vasculitis leucocitoclástica referida previamente, de pequeño vaso, infiltración por neutrófilos y monocitos en la dermis papilar. La Inmunofluorescencia observa IgA, C3 y depósitos de fibrina en las paredes de los vasos.

En 1990 la Academia Americana de Reumatología (ACR) propuso unos criterios clasificatorios para los pacientes con vasculitis mediante el análisis de un importante grupo de adultos con vasculitis. La ACR para la púrpura de Schönlein-Henoch (sensibilidad del 87,1%, especificidad del 87,7%) requiere la presencia de al menos, dos de los siguientes criterios:

- Edad  $\leq$  20 años al debut de la enfermedad.
- Púrpura palpable.
- Dolor abdominal agudo.
- Biopsia con granulocitos en las paredes de vénulas y pequeñas arteriolas.

En 2005, el grupo de trabajo de vasculitis de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PRES), bajo el respaldo de la European League Against Rheumatism (EULAR), propuso unos nuevos criterios clasificatorios para las vasculitis en Pediatría, que fueron validados en 2008. Estos nuevos criterios, con una mayor sensibilidad y especificidad (sensibilidad del 100%, especificidad del 87%), sustituyeron a los criterios ACR:

Criterios EULAR/PRES para la PSH:

*Criterio obligado:*

Púrpura (frecuentemente palpable) o petequias, predominante en extremidades inferiores y no debida a trombocitopenia. En caso de púrpura con distribución atípica se requiere la demostración de depósito de IgA en una biopsia.

**Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la púrpura de Schönlein Henoch**

Lesiones de Piel	Dolor abdominal sin lesiones
Púrpura trombocitopénica idiopática	Apendicitis
Glomerulonefritis postestreptocócica	Pancreatitis aguda
Lupus eritematoso sistémico	Invaginación intestinal
Coagulación intravascular diseminada	Perforación intestinal
Síndrome hemolítico urémico	Colecistitis
Sepsis	
Síndrome pápulo purpúrico en guante y calcetín	

Al menos uno de los siguientes criterios:

1. Dolor abdominal: dolor abdominal cólico, difuso, de inicio agudo, determinado por anamnesis y exploración física. Puede acompañarse de invaginación y/o sangrado gastrointestinal.
2. Histopatología: típicamente vasculitis leucocitoclástica con depósito predominante de IgA o glomerulonefritis proliferativa con depósito de IgA.
3. Artritis o artralgias. Artritis de inicio agudo, definida como tumefacción articular o dolor articular con limitación de la movilidad y/o artralgia de inicio agudo, definida como dolor articular sin tumefacción ni limitación de la movilidad.
4. Afectación renal: proteinuria  $> 0,3$  g/24 horas, o cociente albúmina/creatinina en orina  $> 30$  mmol/mg en muestra de orina matutina. Hematuria o cilindros de hematíes:  $> 5$  hematíes/campo de gran aumento, o cilindros de glóbulos rojos en el sedimento o  $\geq 2+$  en la tira reactiva.

Aunque el diagnóstico es clínico, en el estudio de estos pacientes se recomiendan exploraciones complementarias encaminadas a realizar diagnóstico diferencial con otras entidades (tabla 1):

1. Hemograma: puede mostrar anemia y/o leucocitosis.
2. Velocidad de sedimentación globular: normal o elevada.
3. Coagulación: normal.

4. Bioquímica: puede haber aumento de creatinina en los pacientes con afectación renal. La albúmina puede estar disminuida (en relación con la afectación renal o gastrointestinal).

5. Antiestreptolisinas (ASLO): un aumento progresivo en el título nos permitirá diagnosticar los casos relacionados con infección estreptocócica previa.

6. Estudio de sepsis: en pacientes con púrpura cuyo diagnóstico no sea claro.

7. Sedimento o tira reactiva en orina e índice proteína/creatinina: para detectar hematuria y/o proteinuria.

En casos de diagnóstico dudoso o de afectación renal significativa, se recomienda ampliar el estudio con las siguientes exploraciones:

1. Anticuerpos antinucleares (ANA), Anti-ADN de doble hebra (anti-ADNs), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), para descartar el lupus eritematoso sistémico y las vasculitis ANCA positivas.
2. Fracciones C3 y C4 del complemento para descartar la nefritis lúpica. Generalmente, los niveles serán normales en la PSH, aunque ocasionalmente pueden estar disminuidos.
3. Inmunoglobulinas: en la PSH habitualmente hay un aumento de IgA con IgG e IgM normales.

#### *Nefropatía IgA (NlgA)*

La evaluación del niño con sospecha de enfermedad glomerular debe incluir el examen del

sedimento urinario, determinación de la proteinuria y/o albuminuria de forma cuantitativa, bien en orina de 24 horas o mediante índices en una muestra aislada de orina, (preferentemente la primera orina de la mañana), la presencia de HTA y la estimación del FG. En función de la sospecha clínica, será preciso realizar estudios etiológicos específicos (microbiológicos, inmunológicos...) para determinar un origen idiopático o secundario de la enfermedad.

### Indicaciones de biopsia renal

Insuficiencia renal: ascenso brusco de la creatinina con oliguria en la fase aguda.

Síndrome nefrítico con proteinuria nefrótica > 40 mg/m<sup>2</sup>/hora mantenida más de 30 días.

Deterioro progresivo de la función renal.

Proteinuria nefrótica > 40 mg/m<sup>2</sup>/hora durante más de 30 días.

Proteinuria moderada más de 0,5-1 g/1,73 m<sup>2</sup>/día, o entre 20-40 mg/m<sup>2</sup>/hora durante más de 3 meses, o significativa entre 4-20 mg/m<sup>2</sup>/hora durante más de 6 meses.

Hematuria micro o macroscópica persistente de más de dos años de evolución.

En la anatomía patológica, la nefritis secundaria a la PSH se caracteriza por la presencia de lesión mesangial con diferentes grados de hiper-

celularidad, pudiendo aparecer hasta una glomerulonefritis con presencia de semilunas, siendo indistinguible de la encontrada en la GNlgA. Hallazgos patognomónicos se observan en la Inmunofluorescencia que demuestra los depósitos granulares de IgA, aislados y en menor grado en la pared del capilar glomerular, hecho que se asocia con peor pronóstico. Los depósitos son predominantemente cadenas que contiene IgA1 polimérica.

La clasificación histológica utilizada en la nefropatía de la PSH se basa en el Estudio Internacional de Enfermedades Renales en Niños (ISKDC): Tabla 2.

La gravedad de la enfermedad va asociada a la existencia de proteinuria con síndrome nefrítico e insuficiencia renal y se corresponde con las lesiones histológicas en biopsia renal de hiper celularidad endocapilar y semilunas en más del 50% de los glomérulos.(Clase IV y V de la Clasificación).

La clasificación de Oxford se establece para mejorar la capacidad pronóstica en la NlgA: Resultado de un extenso trabajo llevado a cabo desde 2005 por un grupo numeroso de nefrólogos y patólogos, se realizó seguimiento de 265 pacientes adultos y niños con nefropatía por IgA, durante 5 años, de las lesiones histológicas más relevantes para el pronóstico. El objetivo

**Tabla 2. Clasificación morfológica de la nefritis de la PSH del ISKDC**

I	Lesiones glomerulares mínimas.	Focal Difusa
II	Proliferación mesangial pura.	Focal Proliferación mesangial difusa
III	Lesiones glomerulares mínimas o proliferación mesangial con semilunas /lesiones segmentarias < 50% glomérulos	Focal Proliferación mesangial difusa
IV	Estadio III con semilunas /lesiones segmentarias 50-75% glomérulos	Focal Proliferación mesangial difusa
V	Estadio III con semilunas/lesiones segmentarias >75% glomérulos.	Focal Proliferación mesangial difusa
VI	Lesiones membrano-proliferativas o pseudomesangiocapilar.	Focal Proliferación mesangial difusa

**Tabla 3. Clasificación de Oxford pronóstica en la NlGA**

Variable	Definición	Score
Hiper celularidad mesangial	< 4 cél por área = 0 4-5 cél por área = 1 6-7 cél por área =2 >8 cél por área = 3	MO ≤ 0,5 M1 ≥ 0,5
Hiper celularidad endocapilar	Hiper celularidad por aumento de células intracapilares que reduzcan la luz.	E0 ausente E1 presente
Esclerosis glomerular segmentaria	Cualquier % de esclerosis sin que comprometa todo el glomérulo (incluye adherencias)	S0 ausente S1 presente
Atrofia tubular/fibrosis intersticial	% de área cortical comprometida (se considera la variable con mayor %)	T0 = 0-25% T1 = 25-50% T2 = >50%

fue desarrollar una clasificación histopatológica que incluyera sólo las variables relacionadas con la evolución de la enfermedad, independientemente de los datos clínicos.

Estas 4 lesiones histológicas predicen de manera independiente el deterioro de la función renal -pérdida de un 50% de la función renal o Enfermedad Renal Terminal- Tablas 3 y 4.

1. Score de celularidad mesangial (M).
2. Porcentaje de glomérulos con hiper celularidad endocapilar (E).
3. Porcentaje de glomérulos con esclerosis segmentaria o adherencias (S).
4. Porcentaje de fibrosis intersticial/atrofia tubular (T).

Debido a la baja prevalencia de semilunas (9%) y a la ausencia de lesiones arteriolares y arteriales en la mayoría de los pacientes seleccionados, se excluyeron el porcentaje de glomérulos con semilunas celulares o fibrocelulares y el score arterial.

El informe de una nefropatía por IgA debe incluir las 4 variables mencionadas (MEST). Es recomendable incluir una descripción detallada de los hallazgos de la microscopia óptica (MO), inmunohistoquímica y microscopia electrónica, así como la cuantificación de la proliferación endocapilar, extracapilar (semilunas celulares y fibrosas), necrosis, esclerosis segmentaria y global.

**Tabla 4. Correlación clinicopatológica en la NlGA.**

Variable	Parámetro Clínico	P
Hiper celularidad mesangial	Proteinuria	0,001
Hiper celularidad endocapilar		0,01
Proliferación extracapilar		0,002
Glomeruloesclerosis segmentaria		0,004
Atrofia tubular/fibrosis intersticial		0,03
Hiper celularidad endocapilar	Presión arterial	0,008
Glomeruloesclerosis segmentaria		0,04
Atrofia tubular/fibrosis intersticial		0,03
Score arterial		0,02
Hiper celularidad endocapilar	Filtrado	0,01
Esclerosis segmentaria		0,003
Atrofia tubular/fibrosis intersticial		<0,001
Score arterial		<0,001



La microscopia electrónica (ME) revela depósitos electrón densos que inicialmente están limitados al mesangio, pero pueden encontrarse también en los espacios subendoteliales y subepiteliales diferentes a la GN postestreptocócica.

En algunos pacientes con Nefropatía IgA coexisten alteraciones en la membrana basal difícilmente diferenciables de la membrana basal delgada. Parece que estos pacientes tienen un pronóstico más benigno debido a que la hematuria persistente hace que se detecten antes.

### Tratamiento

El curso natural de la PSH es generalmente autolimitado y no requiere tratamiento.

En estos pacientes se recomienda reposo, a pesar de que no parece modificar la evolución de la enfermedad.

Normalmente el seguimiento es ambulatorio, aunque existen unos criterios de hospitalización: dolor abdominal grave, hemorragia del tracto gastrointestinal, dolor articular invalidante, alteración neurológica, incapacidad de asegurar la hidratación oral, insuficiencia renal, hipertensión y síndrome nefrótico.

#### *Manifestaciones cutáneas*

Raramente necesitan tratamiento, pero en caso de lesiones bullosas, se ha descrito buena respuesta a los corticoides. También se han utilizado agentes ahorradores de corticoides como dapsona y colchicina.

#### *Articulaciones*

Los antiinflamatorios no esteroideos generalmente muestran una rápida respuesta sintomática. Los corticoides a 1 mg/kg/día durante dos semanas (con descenso posterior) han demostrado una disminución del dolor y su duración respecto al placebo.

#### *Tracto gastrointestinal*

El tratamiento con corticoides ha sido utilizado desde hace años para los pacientes con síntomas gastrointestinales. A pesar de la ausen-

cia de datos definitivos sobre su eficacia, debe considerarse el tratamiento con corticoides en pacientes con dolor abdominal significativo (tras exclusión de invaginación intestinal) a dosis de 1 mg/kg/día de prednisona o equivalente. También estarían indicados en pacientes con evidencia de otras afectaciones gastrointestinales significativas, como la enteropatía pierde-proteínas. En algunos niños con dolor abdominal, la ingesta puede desencadenar más dolor, por lo que otras medidas recomendadas son la dieta y la sueroterapia endovenosa, sobre todo si coexisten vómitos.

En caso de sangrado significativo o dolor abdominal intenso, debe vigilarse el estado hemodinámico del paciente y considerar con el equipo de Gastroenterología en casos graves la realización de endoscopia. En pacientes con vasculitis graves del tracto gastrointestinal se han descrito casos de buena respuesta al tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas, metilprednisolona endovenosa y plasmaféresis.

#### *Afectación renal. NlgA*

El tratamiento con corticoides durante el brote de PSH, comparado con placebo, no ha demostrado una reducción en la prevalencia de nefropatía a los 12 meses. Por lo tanto, la corticoterapia no está indicada como prevención de la afectación renal.

La afectación renal puede ser grave al debut y resolverse completamente, mientras que en otros niños condicionará secuelas a largo plazo.

El objetivo del tratamiento de estos pacientes es evitar la progresión hacia la enfermedad renal crónica. Por tanto, las posibilidades de tratamiento se basan en:

A) Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): han demostrado ser eficaces en disminuir la proteinuria y el ritmo de progresión del deterioro renal en pacientes con nefropatía IgA. Dada la similitud entre esta enfermedad y la nefropatía de la PSH, los IECA deben considerarse como tratamiento de primera línea en pacientes con hipertensión arterial secunda-

ria a la PSH y considerarse en el tratamiento de la proteinuria persistente.

1. En los casos en los que no hay HTA, la función renal es normal, la proteinuria es leve y no hay datos de cronicidad en la biopsia, no hay que dar ningún tratamiento farmacológico.

2. Se recomienda tratamiento con antiproteinúricos, IECA y/o ARA-II, en pacientes con proteinuria persistente moderada ( $>0,5-1$  g/ día/ $1,73$  m<sup>2</sup>) con función renal normal, y hallazgos histológicos leves o moderados en biopsia.

B) Corticoides: están indicados en pacientes con actividad clínica, como es hematuria con proteinuria mayor de  $1$  g/ día/ $1,73$  m<sup>2</sup> a pesar de tratamiento óptimo antiproteinúrico durante 3-6 meses y/o evidencias morfológicas de actividad, comprobada con biopsia, siempre y cuando mantengan función renal alterada pero con FG  $>50$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>. durante 6 meses. En caso o evidencias histológicas de glomeruloesclerosis con fibrosis y atrofia tubular no estaría indicado su uso.

Una pauta sería utilizar prednisona  $1$  mg/ kg/ día durante dos meses seguido de reducciones mensuales de  $0,2$  mg/kg/día durante los cuatro meses posteriores. Las guías KDIGO recomiendan, en caso de aparecer como síndrome nefrótico, que se trate como tal.

C) Inmunosupresores: La última Cochrane Database Syst Rev, de 2015 sobre prevención y tratamiento de la enfermedad renal en la púrpura de Henoch-Schönlein, no encuentra evidencia de beneficio para el tratamiento con inmunosupresores en niños o adultos con PSH y enfermedad renal grave, debido al pequeño número de pacientes de los estudios y los resultados imprecisos.

En relación al Micofenolato mofetilo (MMF), dado sus escasos efectos secundarios y su beneficio observado en algunos pacientes asiáticos, se podría valorar su utilización en pacientes seleccionados, pero no es un tratamiento de primera línea. Las Guías KDIGO sugieren no utilizar MMF en la NIgA

En relación a los anticalcineurínicos, a pesar de que pueden reducir la proteinuria, no está indicado su uso, debido a la nefrotoxicidad.

Las Guías KDIGO sugieren no tratar con corticoides asociados a ciclofosfamida o azatioprina en pacientes con NIgA, a menos que sea una nefritis grave (disminución de la función renal, síndrome nefrótico o  $>50\%$  de semilunas en la biopsia renal) y por tanto, deben ser tratados de forma agresiva. No obstante, no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados para el tratamiento. Algunos autores han obtenido buena respuesta a los bolus de metilprednisolona ( $30$  mg/kg/día durante tres días consecutivos) seguidos de corticoterapia oral para revertir la nefritis grave y prevenir la progresión de la nefropatía.

En el reconocido estudio STOP IgAN, realizado en una amplia población en pacientes adultos, solo el  $17\%$  de los pacientes en el grupo de inmunosupresión tuvo una remisión clínica completa, a pesar de recibir una terapia inmunosupresora intensa, lo que indujo un número considerable de efectos adversos. En niños, sin embargo, parece haber remisión de la proteinuria después del tratamiento inmunosupresor para la nefropatía por IgA. El hecho de que la remisión de la proteinuria aparezca en niños con proteinuria de bajo grado y FG normal, sugiere que los pacientes con nefropatía por IgA en etapa temprana, enfermedad leve o ambos, probablemente tienen más probabilidades de tener remisión de la proteinuria, no así en adultos.

Cabe destacar también la importancia cada vez más creciente, en adultos, de la asociación clínica de proteinuria  $> 0,75-1$ g/día, asociada a microhematuria persistente y significativa, para seleccionar a pacientes candidatos de tratamiento inmunosupresor, -excluyendo a aquellos con FG  $< 30- 50$ ml/min/ $1,73$ m<sup>2</sup>, fibrosis túbulo-intersticial extensas y glomeruloesclerosis avanzada en la biopsia renal, -punto de no retorno en la NIgA- en los que ya no se aconseja utilizar terapia Inmunosupresora.

D) Amigdalectomía: no debe realizarse rutinariamente por no existir evidencia de beneficio.

F) Aceite de pescado (omega 3), antioxidantes (vitamina E): Las recomendaciones de las KDI-GO para adultos es utilizarlo en combinación con antiproteínúricos y proteinuria persistente 6 meses.

### Conclusiones

La PSH es la vasculitis sistémica más frecuente de la infancia, siendo superponible en el estudio anatomopatológico a la NIgA.

El diagnóstico de la PSH es clínico, viniendo determinado por los criterios del grupo de trabajo de vasculitis de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PRES), bajo el respaldo de la European League Against Rheumatism (EULAR), con una sensibilidad del 100%, y especificidad del 87%.

El curso natural de la PSH es generalmente autolimitado y sin necesidad de tratamiento.

El seguimiento es ambulatorio, aunque existen unos criterios de hospitalización: dolor abdominal grave, hemorragia del tracto gastrointestinal, dolor articular invalidante, alteración neurológica, incapacidad de asegurar la hidratación oral, insuficiencia renal, hipertensión y síndrome nefrótico.

El tratamiento de la NIgA es conservador, sin disponer de suficiente evidencia para establecer recomendaciones claras sobre el mejor tratamiento en caso de nefropatía severa en niños.

### Bibliografía

1.- S. Ricart Campos. Púrpura de Schönlein Henoch. Protocolos diagnósticos y terapéuticos de pediatría. Protoc diagn ter pediatr. AEP 2014;1:131-40.

2.- Dra. Mar Espino Hernández, Dra. Julia Vara Martín. Nefropatía IgA. Nefropatía Schönlein Henoch. Patología glomerular. 1º curso de Experto universitario en nefrología pediátrica avanzada. Universidad de Oviedo, 2017.

3.- Delbet JD, Hogan J, Aoun B, Stoica I, Salomon R, Decramer S, Brocheriou I2, Deschênes G3, Ulinski T, Clinical outcomes in children with Henoch-Schönlein púrpura nephritis without crescents. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32(7):1193-1199.

4.- Li B, Ren Q, Ling J, Tao Z, Yang X, Li Y. The change of Th17/Treg cells and IL-10/IL-17 in Chinese children with Henoch-Schonlein purpura: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(3): e13991.

5.- Deng Z, Yang Z, Ma X, Tian X, Bi L, Guo B, Wen W, Han H, Huang Y, Zhang S

Urinary metal and metalloid biomarker study of Henoch-Schonlein purpura nephritis using inductively coupled plasma orthogonal acceleration time-of-flight mass spectrometry.

*Talanta* 2018; 178:728-735.

6.- Hitoshi Suzuki, Junichi Yasutake, Yuki Tanbo, Kohei Yamasaki, Tadashi Sofue et al. IgA nephropathy and IgA vasculitis with nephritis have a shared feature involving galactose-deficient IgA1-oriented pathogenesis. *Kidney Int* 2018; 93:700-705.

7.- Yao-HsuYang, Hsin-HuiYu, Bor-Luen Chiang. The diagnosis and classification of Henoch-Schönlein purpura: An updated review *Autoimmunity Reviews.* Volume 13, Issues 4-5, April-May 2014, Pages 355-358.

8.- Zhang Q, Guo Q, Gui M, Ren Z, Hu B, Lu L, Deng F. Henoch-Schönlein purpura with acute pancreatitis: analysis of 13 cases. *BMC Pediatr* 2018; 18(1): 159.

9.- Dos Santos D, Langer FW, Dos Santos T, Rafael Tronco Alves G, Feiten M, Teixeira de Paula Neto W. Posterior reversible encephalopathy syndrome as a complication of Henoch-Schönlein purpura in a seven-year-old girl. *Scott Med J* 2017; 62(1): 34-37.

10.- Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for preventing and treating kidney

- disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). Cochrane Database Syst Rev 2015 Aug 7.
- 11.- Fatma Dedeoglu, Susan Kim. IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): Management. Literature review current through: UpToDate. Jan 2019.
- 12.- KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Vol 2 | Supplement 2 | June 2012. Kidney International Supplements 2012; 2,v.
- 13.- Ingo Franke, Malik Aydin , Lisa Kurylowicz, Corinna Elke Llamas Lopez, Rainer Ganschow, Michael J. Lentze et al. Clinical course & management of Childhood nephrotic syndrome in Germany: a large epidemiological ESPED study. BMC Nephrology 2019; 20:45.
- 14.- Lucas García J, Álvarez Blanco O, Sanahuja Ibáñez MJ, Ortega López PJ, Zamora Martí I. Evolución de la nefropatía de Schönlein-Henoch en pacientes pediátricos. Factores pronósticos. Nefrología 2008; 28 (6) 627-632.
- 15.- Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B et al. Intensive Supportive Care plus. Immunosuppression in IgA Nephropathy. N Engl J Med 2015; 373:2225-2236.
- 16.- Praga M, Caravaca F, Yuste C, Caverio T, Hernández E, Morales E et al. Nefropatía IgA ¿qué pacientes están en riesgo de progresar a enfermedad renal terminal y cómo deberían ser tratados Nefrología 2018; 38:347-352.