



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

TESIS DOCTORAL

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA PÚRPURA
DE SCHOENLEIN-HENOCH”**

AUTOR

Vanesa Calvo del Río

DIRECTORES

Miguel Ángel González Gay

Ricardo Blanco Alonso

María del Carmen González Vela

Santander 2015



Facultad de Medicina

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

MIGUEL ÁNGEL GONZÁLEZ-GAY MANTECÓN, Profesor Asociado de Medicina de la Universidad de Cantabria y Jefe del Sección de Reumatología del Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla”

CERTIFICA

Que el trabajo titulado:

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA PÚRPURA DE
SCHOENLEIN-HENOCH”**

Que presenta la Licenciada en Medicina Vanesa Calvo del Río para optar al grado de Doctor por la Universidad de Cantabria, doctorado en Ciencias de la Salud, ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las condiciones de rigor y originalidad para una tesis doctoral.

Santander, 31 de Marzo de 2015

Miguel Ángel González-Gay Mantecón



Facultad de Medicina

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

RICARDO BLANCO ALONSO, Facultativo Especialista del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla”

CERTIFICA

Que el trabajo titulado:

“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA PÚRPURA DE SCHOENLEIN-HENOCH”

Que presenta la Licenciada en Medicina Vanesa Calvo del Río para optar al grado de Doctor por la Universidad de Cantabria, doctorado en Ciencias de la Salud, ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las condiciones de rigor y originalidad para una tesis doctoral.

Santander, 31 de Marzo de 2015

Ricardo Blanco Alonso



Facultad de Medicina

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

MARÍA DEL CARMEN GONZÁLEZ VELA, Profesor Asociado de Anatomía Patológica de la Universidad de Cantabria y Facultativo Especialista de Área del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla”

CERTIFICA

Que el trabajo titulado:

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA PÚRPURA DE
SCHOENLEIN-HENOCH”**

Que presenta la Licenciada en Medicina Vanesa Calvo del Río para optar al grado de Doctor por la Universidad de Cantabria, doctorado en Ciencias de la Salud, ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las condiciones de rigor y originalidad para una tesis doctoral.

Santander, 31 de Marzo de 2015

María del Carmen González Vela

Lo importante no es la felicidad que se consigue, sino la que se busca; no la meta, sino el esfuerzo para llegar a ella.

(Anónimo)

A mis directores de tesis por todas las horas y el esfuerzo que han dedicado a mi formación.

A Javi y a Paco por las horas revisando historias y por todos los momentos compartidos.

A mis padres por su entrega y dedicación incondicional durante todos estos años.

A mi marido por ser el mejor compañero de viaje.

A mi hijo por ser la luz de mi vida.

ÍNDICE

	Página
0. LISTA DE ABREVIATURAS	1
1. INTRODUCCIÓN	3-32
• DEFINICIÓN DE VASCULITIS CUTÁNEA Y CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS.....	5-19
• PÚRPURA DE SCHONLEIN-HENOCH	20-32
Definición	20
Epidemiología	20
Etiología.....	20-21
Patogenia.....	21-22
Manifestaciones clínicas	23-26
Características analíticas	26
Anatomía patológica	26-28
Diagnóstico y diagnóstico diferencial	28-29
Pronóstico.....	30
Tratamiento.....	30-32
• VASCULITIS DE HIPERSENSIBILIDAD	33-40
Definición	33-34
Etiopatogenia	34-35
Manifestaciones clínicas	35-37
Características analíticas	37
Anatomía patológica	37-38
Diagnóstico y diagnóstico diferencial	38-39
Pronóstico.....	39
Tratamiento.....	39-40
• NEFROPATÍA Ig A.....	41-57
Definición	41
Epidemiología	42
Etiología.....	42-44

Patogenia.....	44-46
Manifestaciones clínicas	46-47
Anatomía patológica	47-49
Diagnóstico y diagnóstico diferencial	49-52
Pronóstico.....	52-53
Tratamiento.....	53-57
2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	59-70
• Púrpura de Schoenlein-Henoch como causa de vasculitis cutánea.....	61-63
• Caracterización clínica de la Púrpura de Schoenlein-Henoch	64-65
• Diferencias clínicas entre la Púrpura de Schoenlein-Henoch y la vasculitis de Hipersensibilidad.....	66-68
• Diferencias clínicas entre la nefropatía de la Púrpura de Schoenlein-Henoch y la Nefropatía Ig A	69-70
3. PACIENTES Y MÉTODOS	71-85
• Criterios de inclusión.....	73-75
• Criterios de clasificación de las vasculitis.....	75-76
• Definiciones clínicas.....	76-78
• Pruebas analíticas, valores normales y definiciones	78-79
• Recogida de datos y análisis estadístico	79-80
• <i>Anexo: protocolo de recogida de datos para el estudio sobre las vasculitis cutáneas</i>	81-85
4. RESULTADOS	87-101
• Estudio de la Púrpura de Schoenlein-Henoch en una población definida Características demográficas y factores precipitantes.....	89-90
Manifestaciones clínicas	91-93
Datos de laboratorio.....	93-95
Tratamiento.....	95-96
Evolución	97
Subgrupos clínicos.....	97-101
Distribución de la PSH según la edad de presentación.....	97-100
Datos de laboratorio y tratamiento en pacientes con	

PSH estratificados de acuerdo a la presencia de nefropatía	100-101
• Estudio clínico comparativo de la Púrpura de Schoenlein-Henoch y la Vasculitis de hipersensibilidad	
Características demográficas y factores precipitantes.....	102-103
Manifestaciones clínicas	103-106
Datos de laboratorio.....	107-108
Tratamiento.....	108-110
Evolución	110-111
• Estudio clínico comparativo de la Púrpura de Schoenlein-Henoch y la Nefropatía Ig A	
Características demográficas y factores precipitantes.....	112-113
Manifestaciones clínicas	113-116
Datos de laboratorio.....	116-118
Tratamiento.....	118-119
Evolución	119-121
5. DISCUSIÓN.....	123-139
• Estudio de la púrpura de Schoenlein-Henoch en una población definida	125-131
• Estudio clínico comparativo de la púrpura de Schoenlein-Henoch y la vasculitis de Hipersensibilidad	132-135
• Estudio clínico comparativo de la púrpura de Schoenlein-Henoch y la Nefropatía Ig A.....	136-139
6. CONCLUSIONES.....	141-143
7. BIBLIOGRAFÍA.....	145-162
8. ADDENDUM.....	163-197
• Publicaciones basadas en esta tesis.....	165-189
• Otras publicaciones relacionadas pero no incluidas en esta tesis	191-194
• Comunicaciones internacionales fundamentadas en los pacientes incluidos en esta tesis.....	195-201

LISTA DE ABREVIATURAS

- **ACR:** Colegio Americano de Reumatología
- **AINE:** antiinflamatorios no esteroideos
- **ANA:** anticuerpos antinucleares
- **ANCA:** anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo
- **AP:** anatomía patológica
- **AR:** artritis reumatoide
- **ARA II:** antagonista del receptor de angiotensina II
- **ASLO:** antiestreptolisina O
- **CO:** monóxido de carbono
- **DE:** desviación estándar
- **ECO:** ecografía
- **ELISA:** Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
- **EMG:** electromiograma
- **FR:** factor reumatoide
- **GI:** gastrointestinal
- **GMN:** glomerulonefritis
- **HLA:** antígenos leucocitario humano
- **HTA:** hipertensión arterial
- **H&E:** hematoxilina&eosina
- **IECA:** inhibidor del enzima convertidor de angiotensina
- **IFD:** inmunofluorescencia directa
- **IFI:** inmunofluorescencia indirecta
- **IC:** inmunocomplejos
- **IgA:** inmunoglobulina A
- **IgG:** inmunoglobulina G
- **IgM:** inmunoglobulina M
- **IQR:** interquartile range
- **IVRA:** infección vías respiratorias altas
- **LES:** lupus eritematoso sistémico
- **MMF:** micofenolato mofetilo
- **n:** número
- **ND:** no datos
- **NlgA:** Nefropatía IgA
- **NS:** no significativo
- **PAN:** poliarteritis nodosa
- **PSH:** púrpura de Schönlein-Henoch
- **PSHN:** nefritis de la púrpura de Schönlein-Henoch
- **SNPs:** polimorfismos individuales de un solo nucleótido
- **TGF-β:** factor de crecimiento transformante β1
- **VC:** vasculitis cutánea
- **VH:** vasculitis de hipersensibilidad
- **VHB:** virus de la hepatitis B
- **VHC:** virus de la hepatitis C
- **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana
- **VLC:** vasculitis leucocitoclástica
- **VRAS:** vías respiratorias altas
- **VSG:** velocidad de sedimentación globular

I. INTRODUCCIÓN

I.A. DEFINICIÓN DE VASCULITIS CUTÁNEA Y CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS.

El grupo genérico de las vasculitis cutáneas (VC) está formado por aquellos síndromes en los que una manifestación clínica fundamental es la afectación cutánea y cuyo sustrato histológico se corresponde con una vasculitis leucocitoclástica (VLC) (Blanco et al. 1998; Callen JP. 1993; Gibson LE. 2001; Hautmann G et al. 1999; Jennette JC, Falk RJ. 1997; Jennette JC et al. 1994; Lotti T et al 1998; Stegeman CA, Kallenberg CG. 2001; Stone JH et al. 2001; Stone JH, Nousari HC 2001). Así entendido, este concepto resulta muy amplio y un grupo extenso y heterogéneo de enfermedades y/o síndromes pueden manifestarse por una VC (Tabla 1).

Tabla 1. Procesos asociados a vasculitis leucocitoclástica en la biopsia cutánea.

Vasculitis primarias:

Vasculitis de pequeño vaso:

Vasculitis de hipersensibilidad

Púrpura de Schönlein-Henoch (vasculitis IgA)

Vasculitis urticariforme

Crioglobulinemia mixta esencial

Vasculitis de pequeño-mediano vaso:

Poliangeítis microscópica

Granulomatosis de Wegener

Síndrome de Churg-Strauss

Vasculitis secundarias:

Conectivopatías y otras enfermedades reumatológicas y autoinmunes

Neoplasias

Infecciones *mayores**

Fármacos†

*Infecciones *mayores*: aquellas en las que la resolución de la vasculitis precisa del tratamiento específico de la infección (ej: endocarditis, meningococemia,...). En estos casos, la vasculitis es una manifestación clínica más de la infección. Las infecciones *menores* (ej. vías respiratorias altas), pueden desencadenar síndromes vasculíticos que o se autorresuelven o

que pueden requerir tratamiento inmunosupresor, y son las responsables de parte de la VH o de la PSH. En estos casos, la infección es un factor precipitante de la vasculitis.

† Aunque en la tabla se incluyen los fármacos en el grupo de las vasculitis secundarias, en general producen un síndrome encuadrado en el grupo de las VH o en el de la PSH.

El campo de las VC resulta a veces confuso por varias razones; por una parte existe una nomenclatura variable según cada autor y, por otra parte, no tenemos unos criterios de clasificación de las vasculitis universalmente aceptados.

Comentaremos en primer lugar la confusión generada por el término VLC, especialmente debido a los distintos significados que cada autor le asigna. Después analizaremos el cambio cronológico en el concepto de vasculitis de hipersensibilidad (VH).

El término VLC se ha utilizado unas veces desde un punto de vista puramente histológico, otras como un concepto genérico para agrupar una serie de enfermedades y/o síndromes y otras como un diagnóstico clínico.

a) VLC como concepto histológico.

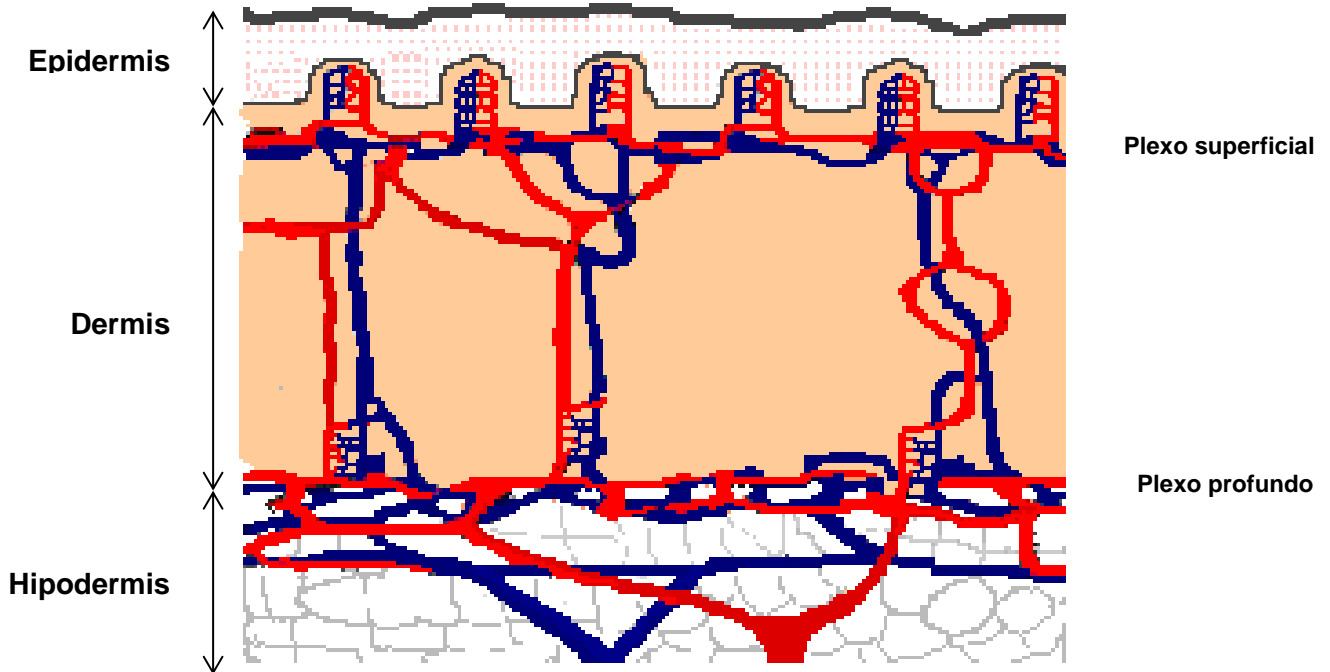
El término VLC es, en sentido estricto, un concepto histopatológico. Se caracteriza por la inflamación de los vasos de calibre pequeño (sección inferior a 70 μm), que son las arteriolas, los capilares y, especialmente, las vénulas postcapilares (Gibson LE. 1990; Lie JT et al 1990; Gibson LE, Su WPD. 1990; Jennette JC et al. 1994). Los vasos del plexo superficial de la piel, situado en la unión dermoepidérmica, son los más frecuentemente afectados aunque se puede hallar un patrón patológico idéntico en los vasos de otros órganos.

La VLC se caracteriza por:

- i) Infiltrado intra y perivascular compuesto sobre todo de neutrófilos que, de forma ocasional, presentan la fragmentación característica del núcleo denominada *polvillo nuclear* o leucocitoclasia,
- ii) Necrosis de la pared vascular con posterior depósito de fibrina (necrosis fibrinoide) y edema endotelial parietal y, en ocasiones,
- iii) Extravasación de eritrocitos.

Un cuadro histológico de estas características puede observarse en los casos descritos en la Tabla 1 (Blanco R et al 1998; Gibson LE. 1990; Lie JT et al. 1990; Gibson LE, Su WPD. 1990; Jennette JC et al. 1994; Mandell BF, Hoffman GS. 1994; Swerlick RA, Lawley TJ. 1989; Mackel SE, Jordon RE. 1982; Ekenstam E, Callen JP. 1984; Sanchez NP et al. 1985; Jessop SJ. 1995; Hodge SJ, Callen JP. 1987; Cream JJ. 1976; Blanco R et al. 1995; San José A et al. 1986).

Figura 1. Esquema de la microcirculación sanguínea en la piel. Se observará que hay dos plexos capilares, el superficial en la unión dermoepidérmica y el profundo en la dermis profunda y unión entre la dermis y la hipodermis. En la hipodermis se observan arterias de mediano calibre (>70 micras).



b) VLC como concepto clínico amplio.

En otras ocasiones, el término VLC se ha utilizado globalmente para agrupar a una serie de síndromes vasculíticos con afectación fundamentalmente cutánea. Esta concepción incluye un grupo amplio que estaría integrado por la enfermedad del suero, la púrpura de Schönlein-Henoch (PSH), la crioglobulinemia, la vasculitis urticariforme y las vasculitis secundarias a conectivopatías, neoplasias o infecciones. Se intentaba diferenciar así las vasculitis con afectación primordialmente cutánea y menor repercusión sistémica, de las denominadas *vasculitis necrotizantes sistémicas*: poliangeítis

microscópica, granulomatosis de Wegener y el síndrome de Churg-Strauss (Fauci AS et al. 1978). Este concepto global de VLC contrapuesto al de *vasculitis necrotizantes sistémicas* tiene varios problemas:

- i) El grupo resultante de las VLC es muy heterogéneo,
- ii) algunos síndromes incluidos en este grupo, como la PSH o la crioglobulinemia, pueden tener una afectación sistémica importante,
- iii) las VLC histológicamente también presentan necrosis fibrinoide y por lo tanto podrían ser consideradas como vasculitis necrotizantes,
- iv) las propias vasculitis necrotizantes sistémicas pueden presentar lesiones cutáneas que desde un punto de vista histológico se corresponden con una VLC.

c) VLC como diagnóstico clínico restringido.

En otros casos, el término VLC se ha empleado como un diagnóstico clínico y, en general, los autores que lo utilizan con esta acepción se refieren a los pacientes con una vasculitis con afectación primordialmente cutánea. En este sentido sería el equivalente al término probablemente más acertado de *angeítis leucocitoclástica cutánea*, que es el que definió para estos casos la Conferencia Internacional para la Nomenclatura de las Vasculitis en *Chapel Hill*.

Como puede verse, esta utilización del término VLC con significados tan diversos puede resultar confusa. Esta controversia podría resolverse

empleando el concepto de VLC únicamente desde un punto de vista histológico.

Como ya se ha mencionado, otro motivo de confusión es la evolución conceptual sufrida por el término VH desde hace unas décadas. Desde que *Kussmaul y Maier* describieran la poliarteritis nodosa (PAN) en 1866, a todas las vasculitis de causa desconocida (no infecciosa), se las denominaba PAN. Desde entonces y hasta la fecha, muchas son las clasificaciones que se han propuesto para clasificar las vasculitis; sin embargo, ninguna hasta el momento ha conseguido resolver esta eterna cuestión. Y es que la enorme dificultad que entraña esta labor, como hemos visto, radica en un complejo sistema vectorial cuyas componentes responden a la inexistencia de una prueba diagnóstica definitiva, y a que el diagnóstico se sustenta en criterios de clasificación que se basan en un compendio de datos epidemiológicos, clínicos, analíticos y/o histopatológicos. Por otra parte, en las vasculitis de vaso pequeño se han propuesto distintos sistemas de clasificación que, para complicarlo un poco más, en muchas ocasiones son incluso contrapuestos entre sí. La resultante de este sistema es que a día de hoy, la cuestión de la clasificación, el diagnóstico, la definición y la nomenclatura de las vasculitis de vaso pequeño está aún sin dilucidar, lo que unido a la oscuridad etiopatogénica en que todavía se hallan contribuye a reforzar aún más su aureola de misterio, generando más de un quebradero de cabeza a clínicos y patólogos.

El primer intento serio de clasificar las vasculitis se debe a *Zeek* que, en 1952 designó a todos los síndromes vasculíticos con el término universal de angeítis necrotizante (*Zeek PM et al 1948*). *Zeek* fue la primera autora en utilizar el concepto VH para separar dentro del grupo de las *angeítis*

necrotizantes a las vasculitis que atribuyó a un mecanismo patogénico de reacción de hipersensibilidad (Tabla 2). La mayoría de las clasificaciones durante los siguiente 30 años son variantes de esta clasificación. Una de las utilizadas probablemente ha sido la de Fauci et al (Fauci AS et al 1978).

Tabla 2. Clasificación de las vasculitis por Zeek (Zeek PM. 1952)

-
- Angeítis por hipersensibilidad
 - Angeítis alérgica granulomatosa
 - Arteritis reumática
 - Periarteritis nodosa
 - Arteritis de la temporal
-

Fauci divide la VH en varios subgrupos y considera a la Granulomatosis de Wegener, a la tromboangeítis obliterante y al síndrome de Kawasaki como entidades independientes (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de las vasculitis según Fauci (Fauci AS et al 1978)

-
- **Vasculitis necrotizantes sistémicas (grupo PAN):**
 - PAN clásica
 - Granulomatosis alérgica
 - "Síndrome de entrecruzamiento"
 - **Vasculitis de Hipersensibilidad, Subgrupos:**
 - Enfermedad del suero
 - Púrpura Schönlein-Henoch (Vasculitis IgA)
 - Crioglobulinemia mixta esencial
 - Vasculitis asociadas a neoplasias
 - Otras vasculitis asociadas
 - **Granulomatosis de Wegener**
 - **Granulomatosis Linfomatoide**
 - **Arteritis de células gigantes**
 - Arteritis de la temporal
 - Arteritis de Takayasu
 - **Tromboangeitis obliterante (Buerger)**
 - **Síndrome mucocutáneo y nódulos linfáticos**
 - **Vasculitis Misceláneas**
-

En la clasificación del 2002 (Tabla 4), la púrpura de Schönlein-Henoch (denominada recientemente Vasculitis IgA) ya constituye una entidad independiente y el grupo de vasculitis por hipersensibilidad pasa a denominarse vasculitis predominantemente cutáneas, distinguiéndose dos grupos: *con estímulos exógenos* (vasculitis inducida por fármacos, enfermedad del suero y reacciones afines y las vasculitis asociadas a enfermedades infecciosas) y *con probable participación de antígenos endógenos* (vasculitis asociadas a neoplasias, vasculitis asociadas a enfermedades del tejido conjuntivo, vasculitis asociadas a otras enfermedades subyacentes y vasculitis asociadas a déficits congénitos del sistema del complemento).

Tabla 4. Clasificación de las vasculitis según Fauci, 2002 (Fauci AS 2002)

-
- **Vasculitis necrosante generalizada**
 - Poliarteritis nudosa (PAN)
 - PAN clásica
 - Poliangeítis microscópica
 - Vasculitis de Churg-Strauss
 - Síndrome de superposición de polivasculitis
 - **Granulomatosis de Wegener**
 - **Arteritis de la temporal**
 - **Arteritis de Takayasu**
 - **Púrpura de Schönlein-Henoch**
 - **Vasculitis predominantemente cutánea (vasculitis de hipersensibilidad)**
 - Con estímulos exógenos
 - Vasculitis inducida por fármacos
 - Enfermedad del suero y reacciones afines
 - Vasculitis asociadas a enfermedades infecciosas
 - Con probable participación de antígenos endógenos
 - Vasculitis asociadas a neoplasias
 - Vasculitis asociadas a enfermedades del tejido conjuntivo
 - Vasculitis asociadas a otras enfermedades subyacentes
 - Vasculitis asociadas a déficits congénitos del sistema del complemento
 - **Otros síndromes vasculíticos**
 - Enfermedad de Kawasaki
 - Vasculitis aislada del sistema nervioso central
 - Tromboangeítis obliterante (enfermedad de Buerger)
 - Síndrome de Behçet
 - Vasculitis diversas
-

Posteriormente, en el año 2005, la clasificación de *Fauci* sufrió otra gran modificación en busca de la simplicidad, estableciendo únicamente dos divisiones para las vasculitis; primarias y secundarias (Tabla 5) (Sneller MC 2005).

Tabla 5. Clasificación de las vasculitis según Fauci (Sneller MC 2005)

- **Primarios**

- Granulomatosis de Wegener
- Síndrome de Churg-Strauss
- Poliarteritis nudosa
- Poliangeítis microscópica
- Arteritis de células gigantes
- Enfermedad de Takayasu
- Púrpura de Schönlein-Henoch
- Vasculitis cutánea idiopática
- Crioglobulinemia mixta esencial
- Enfermedad de Behçet
- Vasculitis aislada del Sistema Nervioso Central
- Síndrome de Cogan
- Enfermedad de Kawasaki

- **Secundarios**

- Vasculitis inducida por fármacos
- Enfermedad del suero
- Vasculitis asociadas a otras enfermedades primarias (infecciones, neoplasias)

El Colegio Americano de Reumatología “*American College of Rheumatology*” (ACR) propuso en 1990 los criterios para la clasificación de siete formas de vasculitis incluyendo a la PSH y a la VH como dos grupos diferentes, por lo tanto la PSH no se consideró un subtipo de VH (Tabla 6). Además en este estudio las vasculitis secundarias a otros procesos como neoplasias y conectivopatías fueron excluidas de estos grupos.

Tabla 6. Clasificación de vasculitis del ACR (Hunder GG et al 1990)

-
- Vasculitis de hipersensibilidad
 - Púrpura de Schönlein-Henoch
 - Poliarteritis nodosa
 - Granulomatosis de Wegener
 - Síndrome de Churg-Strauss
 - Arteritis de células gigantes
 - Arteritis de Takayasu
-

Debido a la exclusión de la PSH y de las vasculitis secundarias, la VH resultó un síndrome más restringido (Hunder GG et al 1990; Calabrese LH et al 1990; Mills et al 1990). La máxima restricción en el concepto de VH se alcanza en la clasificación de La Conferencia Internacional para la Nomenclatura de las Vasculitis (Chapel Hill, 1994) que no utiliza el término de VH, proponiendo su desaparición (Tabla 7) (Jennette JC et al 1994), y clasifica los síndromes vasculíticos en virtud del tamaño de los vasos y los hallazgos histopatológicos.

Tabla 7. Clasificación de vasculitis de la Conferencia de Chapel Hill (Jennette JC, 1994)

-
- **Vasculitis de vaso grande:**
 - Arteritis de células gigantes (temporal)
 - Arteritis de Takayasu
 - **Vasculitis de vaso medio:**
 - Poliarteritis nodosa (clásica)
 - Enfermedad de Kawasaki
 - **Vasculitis de vaso pequeño:**
 - Granulomatosis Wegener
 - Síndrome de Churg-Strauss
 - Poliangeítis microscópica
 - Púrpura Schönlein-Henoch
 - Crioglobulinemia mixta esencial
 - Angeítis leucocitoclástica cutánea
-

Las definiciones que plantea esta clasificación son, en algunas ocasiones, contrapuestas a los criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1990. Entre otras diferencias, cabe destacar que según la Conferencia Internacional de Consenso para la nomenclatura de las vasculitis (Chapel Hill, 1994), para la definición de púrpura de Schönlein-Henoch es imprescindible la presencia de IgA en la inmunofluorescencia, mientras que para ACR este es un dato intrascendente. Además, existe un gran solapamiento entre la vasculitis por hipersensibilidad y la púrpura de Schönlein-Henoch cuando se aplican los criterios ACR. Esta es la razón por la que *Michel et al.* publicaron en 1992 unos criterios de diferenciación entre la vasculitis por hipersensibilidad y la púrpura de Schönlein-Henoch (Tabla 8) (Michel BA et al 1992).

Tabla 8. Criterios de diferenciación entre la vasculitis de hipersensibilidad y la púrpura de Schoenlein-Henoch. (Michel BA et al 1992)

Púrpura palpable	Lesiones purpúricas sobreelevadas sin trombocitopenia
Angor abdominal	Dolor abdominal difuso que empeora con la ingesta
Sangrado gastrointestinal	Incluye melenas, hematoquecia y sangre oculta en heces
Hematuria (>5 hematíes/campo)	Hematuria macroscópica o microhematuria
Edad ≤ 20 años	Inicio de los primeros síntomas a los 20 años o menos
No medicación	Ausencia de medicación que pueda ocasionar el síndrome

Con la presencia de ≥ 3 criterios se clasifica correctamente de PSH en el 87.1% y con ≤ 2 de VH en el 74.2%.

En el año 2012, la Conferencia Internacional de Consenso para la nomenclatura de las vasculitis propuso una nueva clasificación para mejorar la previa de 1994 (Chapel Hill, 2012) (Jennette JC et al 2013). Esta nueva clasificación modifica algunos nombres y definiciones y añade nuevas categorías de vasculitis que no estaban presentes en la clasificación previa. Así, dentro de las vasculitis de vaso pequeño se contemplan dos grandes grupos:

- i) Vasculitis asociadas a ANCA: poliangeítis microscópica, granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener) y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (síndrome de Churg-Strauss), y
- ii) Vasculitis de vaso pequeño por inmunocomplejos: enfermedad antimembrana basal glomerular, vasculitis crioglobulinémica, vasculitis IgA (púrpura de Schönlein-Henoch) y la vasculitis urticarial hipocomplementémica (vasculitis anti-C1q).

Por otra parte, la angeítis leucocitoclástica cutánea es considerada en esta clasificación bajo el epígrafe de vasculitis de órgano único (Tabla 9) (Jennette JC et al 2013).

Tabla 9. Clasificación de vasculitis de la Conferencia de Chapel Hill (Jennette JC et al 2013)

-
- **Vasculitis de vaso grande**
 - Arteritis de Takayasu
 - Arteritis de células gigantes
 - **Vasculitis de vaso mediano**
 - Poliarteritis nodosa
 - Enfermedad de Kawasaki
 - **Vasculitis de vaso pequeño**
 - Vasculitis asociadas a ANCA
 - Poliangeítis microscópica
 - Granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener)
 - Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Churg-Strauss)
 - Vasculitis de vaso pequeño asociadas a inmunocomplejos
 - Enfermedad antimembrana basal glomerular
 - Vasculitis crioglobulinémica
 - Vasculitis IgA (púrpura de Schönlein-Henoch)
 - Vasculitis urticarial hipocomplementémica (vasculitis anti-C1q)
 - **Vasculitis de vaso variable**
 - Enfermedad de Behçet
 - Síndrome de Cogan
 - **Vasculitis de órgano único**
 - Angeítis leucocitoclástica cutánea
 - Arteritis cutánea
 - Vasculitis sistémica del sistema nervioso central primaria
 - Aortitis aislada
 - Otras
 - **Vasculitis asociadas con enfermedades sistémicas**
 - Vasculitis lúpica
 - Vasculitis reumatoide
 - Vasculitis sarcoidea
 - Otras
 - **Vasculitis asociadas a una probable etiología**
 - Vasculitis crioglobulinémica asociada a virus hepatitis C
 - Vasculitis asociada a virus hepatitis B
 - Aortitis sifilítica
 - Vasculitis por inmunocomplejos asociada a drogas
 - Vasculitis asociadas a ANCA y drogas
 - Vasculitis asociadas a neoplasias
 - Otras
-

A continuación revisamos dos de los principales síndromes caracterizados por la presencia de una VC de acuerdo a la clasificación del ACR y también hablaremos de la nefropatía IgA.

I.B. PÚRPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH.

Definición.

Este síndrome fue descrito por Schoenlein en 1837 en un niño con púrpura y artritis. En 1874, Henoch añadió la descripción de la enfermedad intestinal y renal. Por lo tanto, el epónimo de Schoenlein-Henoch es más adecuado desde el punto de vista histórico. Sin embargo, las publicaciones de origen anglosajón utilizan habitualmente la denominación Henoch-Schoenlein. También se le denomina *púrpura anafilactoide*. La PSH es la vasculitis más frecuente en la edad pediátrica, y se caracteriza clínicamente por la triada clásica de púrpura, artritis y dolor abdominal (Saulsbury FT 2007) e histológicamente por una VLC. Clásicamente se dice que por IFD se observa depósito de IgA a nivel vascular, tanto en la piel como en cualquiera de las biopsias de los órganos afectados (Cassidy JT, Petty RE 1995).

Epidemiología.

La PSH es más frecuente en varones (relación varón: mujer, 1,5:1) entre los cinco y quince años de edad y parece más frecuente en Europa que en USA.

Etiología.

La etiología es desconocida (Saulsbury FT 2010) aunque se piensa que son más importantes los factores ambientales que los genéticos. Se han implicado

como factores precipitantes sobre todo a agentes infecciosos, fármacos, alimentos y tumores (Farley TA et al 1989; García-Porrúa C et al 2002; Garcia-Porrúa C, González-Gay MA 1999; Garcia-Porrúa C et al 1999; Gonzalez-Gay MA et al 2004; Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C. 2006; Masuda M et al 2003; Cassidy JT, Petty RE 1995; Kurzrock R et al 1994). Las infecciones, especialmente las de vías respiratorias superiores, se encuentran hasta en la mitad de los casos; observándose en la PSH al igual que en estas infecciones una incidencia estacional, predominando en primavera e invierno. Entre los posibles agentes microbianos desencadenantes se han descrito el estreptococo, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* y *Yersinia*, así como el virus *Varicela-Zóster*, hepatitis B, rubéola, sarampión, citomegalovirus, parvovirus B19, adenovirus y distintas vacunas. Los fármacos habitualmente implicados son los antibióticos β -lactámicos, aunque también los macrólidos y diversos AINE están descritos como posibles agentes causantes. La asociación con tumores es rara, pero, al igual que las otras VLC, la PSH puede ser un síndrome paraneoplásico (Kurzrock R et al 1994).

Patogenia.

No está bien establecida (Saulsbury FT 2010). Para muchos autores, la IgA parece tener un papel patogénico primordial tanto en la PSH como en la nefropatía IgA (Casanueva B et al 1983; Casanueva B et al 1990). En ambas enfermedades se ha encontrado un aumento de células circulantes productoras de IgA con aumento de IgA sérica, inmunocomplejos con IgA y depósitos de IgA en glomérulo, piel e intestino. Varios autores han destacado la importancia

de una glicosilación aberrante en la región bisagra de la IgA 1 [Saulsbury FT 2010; Saulsbury FT 1999; Saulsbury FT 2001). Por lo tanto, se ha sugerido que la PSH y la nefropatía IgA sean expresiones clínicas distintas de una misma entidad nosológica. Por otra parte, en la nefropatía IgA, a diferencia de la PSH, el curso clínico es más grave y la hiperproducción de IgA no se normaliza en las etapas de inactividad de la enfermedad, por lo que otros autores piensan que se trata de entidades distintas (Casanueva B et al 1983; Casanueva B et al 1990).

Una posible explicación patogénica sería que diferentes alteraciones en la regulación de la síntesis de IgA permitirían la formación de inmunocomplejos con IgA en respuesta a distintos antígenos y estos inmunocomplejos serían los responsables de la lesión tisular, especialmente de la nefritis. En este sentido, se han encontrado inmunocomplejos con IgA-fibronectina que parecen relacionarse con la presencia de nefritis (Jennette JC et al 1991). Por el contrario, otros autores piensan que debe haber otros mecanismos implicados, debido a la escasa potencia inflamatoria de la IgA y a la inespecificidad de los depósitos tisulares de IgA, que también pueden hallarse en individuos sanos y en entidades nosológicas tan dispares de la PSH como la enfermedad celíaca, enfermedades hepáticas y etilismo (Hené RJ et al 1986). En este sentido, en pacientes con PSH se han identificado inmunoglobulinas de tipo IgG dirigidas contra células mesangiales renales; estos anticuerpos, se relacionan con la gravedad de la nefritis y además la IgG posee un mayor efecto inflamatorio que la IgA, como por ejemplo una mayor capacidad de activar el complemento (O'Donoghue DJ et al 1991).

Manifestaciones clínicas.

La PSH se manifiesta típicamente como una triada, que puede cursar en brotes de púrpura, artritis y dolor abdominal (Saulsbury FT 2007).

Las manifestaciones cutáneas se presentan en casi todos los pacientes y suelen ser de tipo purpúrico que ocasionalmente confluyen formando placas. Es característica la distribución simétrica con afectación de las extremidades inferiores (Figura 3) y ocasionalmente superiores y abdomen; excepcionalmente se afecta la cara. Estas lesiones pueden presentar peculiaridades según la edad de los pacientes y así en los niños a veces son de tipo urticariforme y en adultos pueden necrosarse.

Figura 3. Púrpura palpable no trombocitopénica en las extremidades inferiores de un paciente con la púrpura de Schönlein-Henoch.



Las artralgias y/o artritis se presentan hasta en un 85% de los casos. Las articulaciones más afectadas son los tobillos y las rodillas; en caso de producirse artritis, ésta es transitoria y no deformante. El edema de partes blandas de las extremidades inferiores en ocasiones conduce al diagnóstico erróneo de artritis de tobillo.

Las manifestaciones gastrointestinales se presentan hasta en un 80% de los pacientes, siendo más frecuentes si hay nefritis; el dolor abdominal cólico o *anginoso* (dolor que empeora con la ingesta) es la manifestación más característica y puede acompañarse de náuseas, vómitos, diarrea y melenas. La búsqueda de sangre oculta en heces puede detectar afectación gastrointestinal subclínica. Con la realización de endoscopia digestiva alta o colonoscopia, lo más típico es observar lesiones mucosas como petequias, hemorragias o erosiones que en la biopsia paradójicamente no se suelen corresponder con vasculitis (Katos et al 1992). La ecografía es útil para la valoración de complicaciones digestivas como la hemorragia, la perforación y la invaginación intestinal (Couture A et al 1992; Connolly B, O´Halpin D 1994). Recientemente, se ha descrito la posible afectación de la serosa intestinal con VLC en la misma, así como la presencia de ascitis hemorrágica (Santiago J et al 1996).

Sin embargo, la afectación renal es la complicación más grave de esta vasculitis (Saulsbury FT 2007; González-Gay MA, García-Porrúa C 1999; Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C. 2006; Rai A et al 1999; Saulsbury FT 2001). Así, la nefritis es el principal factor pronóstico de la PSH. Su frecuencia oscila entre el 20 y el 100%, dependiendo de la definición de nefritis adoptada y de la posible selección de los pacientes de algunas series procedentes de

servicios de referencia de nefrología. En general tienen mayor riesgo de nefropatía los pacientes adultos, si se asocia afectación intestinal y cuando la duración de las lesiones cutáneas es prolongada. El espectro clínico es variado, manifestándose generalmente por hematuria y/o proteinuria leves y ocasionalmente como un síndrome nefrítico y/o nefrótico, con o sin hipertensión arterial e insuficiencia renal. La afectación renal es dinámica y puede evolucionar con los años, incluso en ausencia de manifestaciones extrarrenales (Goldstein AR et al 1992).

También se ha descrito afectación subclínica pulmonar en la mayoría de los niños con PSH (Chaussain M et al 1992), se caracteriza por una reducción en el test de difusión de CO. Esta reducción es paralela a la actividad de la enfermedad. Otras formas más graves, incluso mortales de afectación pulmonar como la hemorragia pulmonar, se presentan excepcionalmente.

La orquitis por inflamación de los vasos testiculares puede afectar a un tercio de los niños con PSH (Chamberlain RS, Greenberg LW 1992). El principal problema de diagnóstico diferencial se presenta con la torsión testicular. Al ser la exploración física similar en ambos procesos, es de gran ayuda la ECO-Doppler, que muestra flujo sanguíneo normal o aumentado en la orquitis de la PSH y reducido en la torsión testicular (Singer JI et al 1992).

Otras manifestaciones menos frecuentes de la PSH incluyen el infarto de miocardio, pancreatitis, colecistitis alitiásica y alteraciones neuropsiquiátricas como cefalea, hematomas subdurales, convulsiones, mononeuritis múltiple y apatía o hiperactividad (White RHR 1992).

La edad de presentación de la PSH puede asociarse a peculiaridades clínicas importantes. La PSH cuando se presenta en pacientes adultos suele

ser más grave y con mayor afectación visceral, especialmente renal y gastrointestinal en forma de melenas (Michel BA et al 1992; Blanco R et al 1997; García-Porrúa C et al 2002; Garcia-Porrúa C, González-Gay MA 1999). Por otra parte, las lesiones cutáneas en los adultos tienden a ulcerarse más frecuentemente (Michel BA et al 1992).

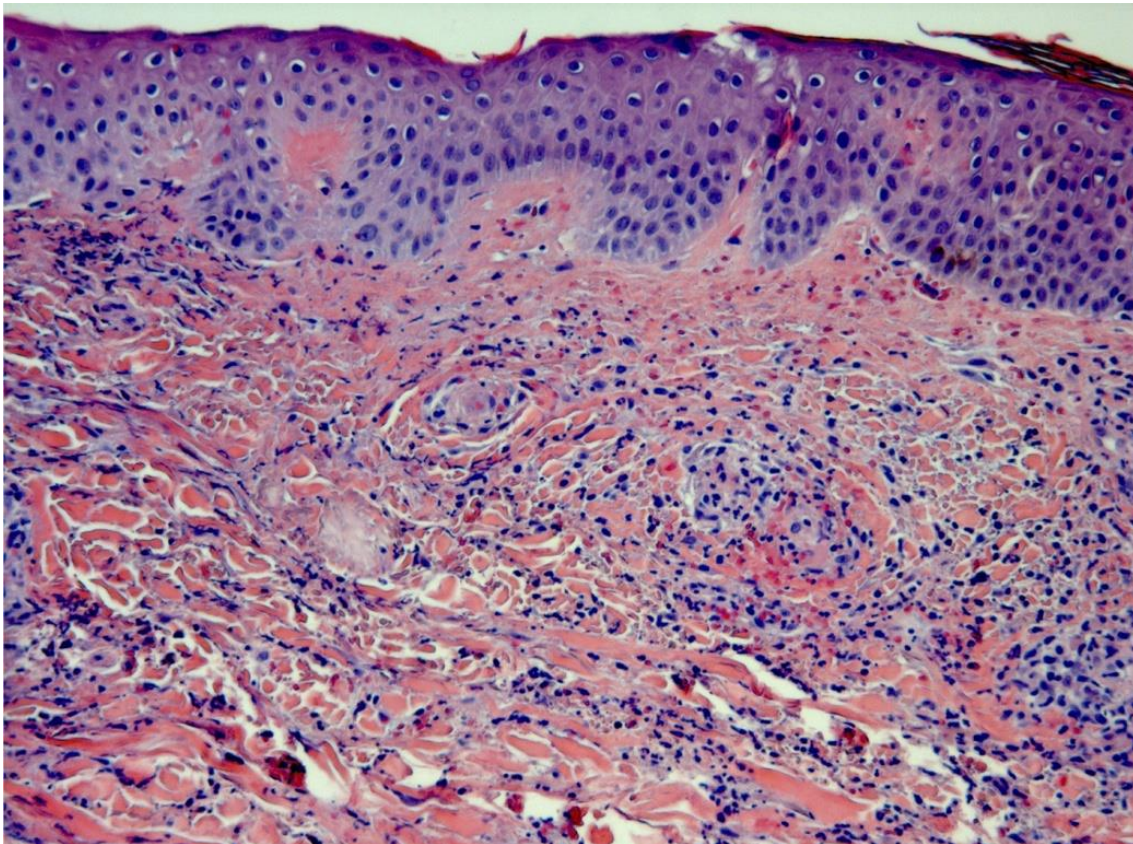
Características analíticas.

Las pruebas de laboratorio rutinarias en general son inespecíficas, y muestran una elevación de los reactantes de fase aguda. Clásicamente, se dice que los niveles séricos de IgA suelen estar elevados; sin embargo, esto ocurrió en menos del 10% de los pacientes del grupo de la *ACR* y la proporción fue similar a la de los pacientes con *VH*. Los niveles séricos del C3 y C4 suelen ser normales; en cambio, el CH50 puede estar descendido en más de un tercio de los pacientes (White RHR 1992). Se han detectado crioglobulinas sobre todo de IgA. Los ANCA suelen ser negativos (O'Donogue DJ et al 1992).

Anatomía patológica.

La histología de las lesiones cutáneas muestra una VLC (Figura 4) y es clásica la observación por IFD del depósito vascular de IgA.

Figura 4. Vista microscópica de una biopsia cutánea de un paciente con púrpura de Schönlein-Henoch mostrando vasculitis leucocitoclástica. (H&E, aumento original x6).



La biopsia renal (Figura 5) suele realizarse ante nefritis graves, aunque su indicación no está bien establecida, pero en general se acepta que tiene mayor utilidad pronóstica que diagnóstica (White RHR 1992). A nivel renal la lesión histológica más frecuente es la proliferación mesangial, que suele regresar de manera espontánea, pero pueden encontrarse las siguientes formas (White RHR 1992):

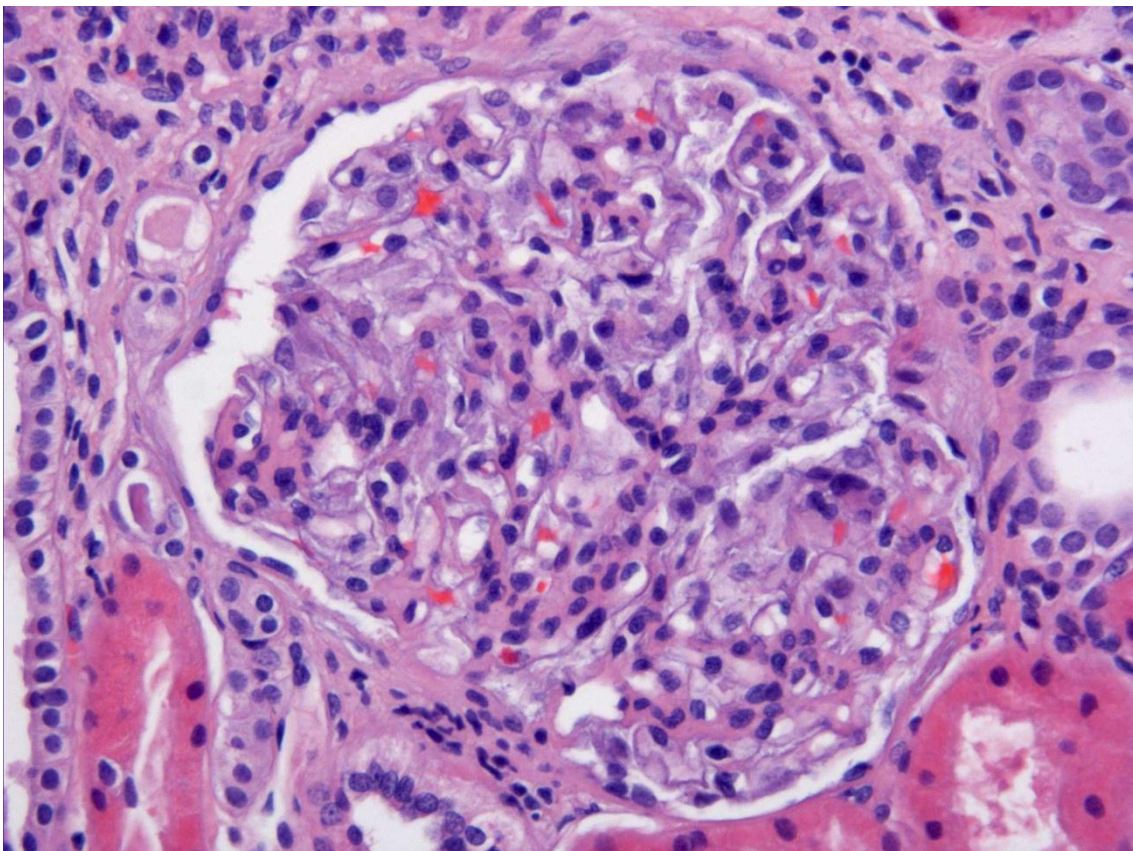
Cambios mínimos.

1. GMN mesangial.

- a. Focal

- b. Difusa
- 2. GMN segmentaria con semilunas.
 - a. Focal
 - b. Difusa
- 3. GMN pseudomesangiocapilar.

Figura 5. Biopsia renal de un paciente con nefropatía de la púrpura de Schönlein-Henoch con glomerulonefritis mesangial (H&E, magnificación original x100).



Diagnóstico y diagnóstico diferencial.

Como hemos mencionado, la presencia de vasculitis debería confirmarse con la realización de una biopsia y después se clasificará según los criterios propuestos por el ACR (Tabla 6).

En caso de reunir simultáneamente criterios para VH se emplearán los anteriormente mencionados en la Tabla 8 para su diferenciación. La PSH es sobre todo una vasculitis de la edad infantil (Cassidy JT, Petty RE 1995; Saulsbury FT 2007), el cuadro clínico de los niños puede resultar obvio y en muchas ocasiones no se realiza biopsia cutánea.

El principal problema de diagnóstico diferencial, especialmente si la PSH se acompaña de afectación sistémica, se produce en los adultos. En estos casos, habrá que descartar una PAN, una granulomatosis de Wegener o un síndrome de Churg-Strauss y serán de ayuda el cuadro clínico global y las peculiaridades histopatológicas de cada síndrome vasculítico. La *PAN microscópica* puede ser indistinguible clínica e histológicamente de la PSH, en estos casos, los ANCA son de gran utilidad, ya que habitualmente son negativos en la PSH (O'Donogue DJ et al 1992) y positivos en el 50-80% de las PAN microscópicas (Guillevein L, Lhote F 1995).

También se ha descrito un síndrome denominado edema hemorrágico agudo en la infancia (Legrain V et al 1991), que suele afectar a menores de 2 años después de una infección, vacuna o toma de fármacos. Se caracteriza por una púrpura acompañada de edema en las extremidades y dolor genital; no suele haber afectación visceral y evoluciona espontáneamente hacia la curación entre 1 y 3 semanas. La histología muestra una VLC pero a diferencia de la PSH no se deposita IgA sino IgM, por lo que actualmente se considera una entidad diferente de la PSH.

Pronóstico.

La mayoría de los pacientes con PSH, especialmente los de edad pediátrica, presentan un curso benigno y no precisan tratamiento (Blanco R et al 1998; Calvino MC et al 2001; Cassidy JT, Petty RE 1995; Trapani S et al 2005). En general, el pronóstico depende de la afectación renal. En caso de no tener nefropatía, la presencia de melenas y/o lesiones cutáneas persistentes (> 2 ó 3 meses) parecen incrementar el riesgo de desarrollar nefropatía (Allen DM et al 1960; Niaudet P et al 1993). Los factores de mal pronóstico una vez establecida la nefropatía son la gravedad del cuadro clínico renal inicial y la presencia de semilunas y de esclerosis en la biopsia renal (Goldstein AR et al 1992). Los pacientes de peor pronóstico son los que presentan síndrome nefrótico o que tienen en la biopsia renal una glomerulonefritis con semilunas en más del 50% de los glomérulos (Allen DM et al 1960; Niaudet P et al 1993). Aunque en general menos del 5% de los pacientes con PSH terminan en diálisis, en alguna serie hasta el 12% de los pacientes sometidos a trasplante renal se deben a una PSH, siendo en estos casos relativamente frecuente la recurrencia de la nefritis (Hasegawa A et al 1989). Si hay afectación renal es recomendable un seguimiento prolongado por la posible evolución de la nefropatía y en caso de embarazo se recomienda una vigilancia estrecha por el posible empeoramiento renal (Goldstein AR et al 1992).

Tratamiento.

En general, no disponemos de estudios controlados sobre el tratamiento de esta vasculitis. La artritis responde a antiinflamatorios no esteroideos

(AINEs), sin embargo, debido a la predisposición a la afectación digestiva y/o renal de estos pacientes puede ser preferible el empleo como antiinflamatorio de corticoides a dosis bajas.

Por lo general, las lesiones cutáneas habitualmente se resuelven con reposo, si existe afectación cutánea extensa o tendencia a la cronicidad pueden usarse corticoides a dosis bajas.

El tratamiento de las manifestaciones digestivas y renales es controvertido. Las manifestaciones digestivas son, en general, autolimitadas, pero para algunos autores los corticoides pueden acelerar su recuperación y prevenir complicaciones como la invaginación intestinal y el sangrado digestivo (Allen DM et al 1960; Roseblum ND, Winter HS 1987). En estos casos, la pauta terapéutica habitual inicial es prednisona a dosis de 0,5-2 mg/Kg/día. Por el contrario, otros autores consideran que los esteroides no influyen en la evolución de las manifestaciones digestivas (Glasier CM et al 1981).

El tratamiento de la nefropatía es el apartado más debatido. Generalmente, es obligado el tratamiento sintomático (White RHR 1992); la hipertensión arterial con restricción hidrosalina y diuréticos, y si con ello no se controlan las cifras tensionales elevadas se emplearán antihipertensivos más potentes. El síndrome nefrótico también se trata con restricción hidrosalina pero debido a la posible hipovolemia, si hay que emplear diuréticos se hará con cautela. La eficacia de los esteroides en la nefropatía, al igual que en las manifestaciones digestivas, también es contradictoria. Algunos autores consideran que la afectación renal puede prevenirse usando esteroides desde el inicio del cuadro clínico (Buchanec J et al 1988; Mollica F et al 1992); otros en cambio, consideran que no la previenen (Saulsbury F 1993). Una vez que la

nefropatía está establecida, la eficacia de los corticoides es igualmente controvertida; unos consideran que mejoran la nefritis (Hurley RM, Drummond KN 1972) y otros que no (Counahan R et al 1977). Si la nefropatía es grave se suelen emplear empíricamente corticoides a dosis altas, solos o asociados a inmunosupresores como azatioprina o ciclofosfamida, ocasionalmente se ha empleado plasmaféresis y danazol. Recientemente se está usando también micofenolato mofetilo. Sin embargo, al no disponer de estudios controlados, no está claro si estos tratamientos mejoran la historia natural de la nefritis. Se han descrito buenos resultados en nefropatías graves empleando tratamiento combinado con varios fármacos: pulsos de metilprednisolona intravenosa (30 mg/Kg/día durante 3 días), seguidos de prednisona a dosis altas (2 mg/Kg/día durante 2 meses), ciclofosfamida (2 mg/Kg/día durante 2 meses) y dipiridamol (5 mg/Kg/día durante 6 meses) (Oner A et al 1995). Una alternativa terapéutica mucho menos agresiva se ha utilizado tanto en nefropatías graves (Rostoker G et al 1994) como en leves (Rostoker G et al 1995) con inmunoglobulinas intravenosas y/o intramusculares, respectivamente. En el caso de utilizar este último tratamiento con inmunoglobulinas habrá que considerar la posibilidad de empeoramientos paradójicos de la función renal, probablemente debido a la formación de inmunocomplejos (Blanco R et al 1997).

Existen evidencias que apuntan a una eficacia del micofenolato mofetilo en combinación con esteroides como terapia útil para inducir y mantener remisión clínica en pacientes con nefritis asociada a PSH (Ren P et al 2012).

I.C. VASCULITIS DE HIPERSENSIBILIDAD, ANGEÍTIS LEUCOCITOCLÁSTICA CUTÁNEA Y VASCULITIS DE VASO PEQUEÑO LIMITADA A LA PIEL.

Definición.

Son las vasculitis más frecuentes en la práctica clínica y se caracterizan por una afectación primordialmente cutánea en ausencia de afectación visceral importante. El término VH fue usado inicialmente por Zeek (Zeek PM et al 1948) al suponerse que eran secundarias a un determinado antígeno mediante un mecanismo alérgico o de hipersensibilidad. Debido a que este antígeno en un gran número de casos no puede ser identificado y a la ausencia de afectación sistémica, la Conferencia Internacional de Consenso para la nomenclatura de las vasculitis, reunida en la pequeña localidad de Chapel Hill (Carolina del Norte) en 1994, prefirió el término, probablemente más apropiado de angeítis leucocitoclástica cutánea (Jennette JC et al 1994). Este concepto excluye parte de los enfermos que la ACR consideró como VH, ya que tenían afectación sistémica, y podrían corresponder a PAN microscópicas (Jennette JC et al 1994). Como se ha mencionado, desde la aparición en 1990 de los criterios de clasificación de las vasculitis del ACR, el concepto de VH es mucho más restringido que el clásico. Por otra parte, en el año 2012, la Conferencia Internacional de Consenso para la nomenclatura de las vasculitis volvió a reunirse en Chapel Hill, definiendo un nuevo concepto, el de Vasculitis de Órgano Único (Jennette JC et al 2013), para definir la vasculitis con afectación de arterias y venas de cualquier tamaño de un órgano único. Cuando está confinada a la piel recibe el nombre de *vasculitis de vaso pequeño limitada a la piel*, concepto equivalente al de *angeítis leucocitoclástica cutánea*. Como

hemos visto, es un término mucho más estricto que el de VH, puesto que además, exige de la confirmación histológica de una vasculitis leucocitoclástica.

Etiopatogenia.

En una proporción importante de pacientes no se encuentra un factor desencadenante. Además de vacunas, herbicidas, hidrocarburos, insecticidas, o polivitamínicos, los agentes etiológicos más frecuentes son las infecciones y los fármacos. Entre las infecciones destacan las de las vías respiratorias altas.

Aunque la mayoría de los medicamentos pueden producir una VH (Tabla 10), son sobre todo los antibióticos, en especial los β -lactámicos (penicilinas) los descritos más frecuentemente (Jessop SJ 1995; Calabrese LH et al 1990).

Tabla 10. Fármacos que pueden producir una vasculitis de hipersensibilidad.

• Acetabulol	• Griseofluvina
• Ácido acetilsalicílico	• Hidrazidas
• Alopurinol	• Indio-113
• Ampicilina	• Levamisol
• Busulfan	• Mefalan
• Carbamazepina	• Meticilina
• Cloranfenicol	• Naproxeno
• Clorotiazida	• Penicilamina
• Cimetidina	• Penicilina
• Colchicina	• Fenacetina
• Cotrimoxazol	• Fenotiacina
• Dextrano	• Fenilbutazona
• Diclofenaco	• Yoduro potásico
• Difenilhidantoina	• Propiltiouracilo
• Difenhidramina	• Quinidina
• Eritromicina	• Sulfadiazina
• Espironolactona	• Sulfapiridina
• Estreptokinasa	• Sulfonamida
• Furosemida	• Tetraciclina
• Gentamicina	• Terbutalina

El mecanismo patogénico clásicamente más aceptado es el de una reacción de tipo III, con depósito de inmunocomplejos circulantes en la pared vascular, activación del complemento y posterior quimiotaxis de neutrófilos, que serán los responsables del daño tisular.

Manifestaciones clínicas.

La VH se caracteriza por lesiones cutáneas que se suelen presentar de forma brusca. La púrpura palpable (Figura 2) es la manifestación más frecuente, aunque también puede manifestarse como lesiones máculo-papulares y, ocasionalmente, urticaria, úlceras, nódulos, vesículas, bullas, pústulas y *livedo reticularis*. La localización más típica son las extremidades inferiores y nalgas, aunque también pueden afectarse el tronco, extremidades superiores y más raramente cara y mucosas. Estas lesiones se encuentran a menudo en el mismo estadio evolutivo, se exacerban con la bipedestación, se acompañan muchas veces de sensación de quemazón y más raramente de prurito, dolor y edemas distales.

Aunque pueden presentarse varios brotes, en general, se caracterizan por un solo episodio de lesiones cutáneas que desaparecen en el plazo de 1 a 4 semanas, dejando de forma ocasional lesiones hiperpigmentadas residuales.

Figura 2. Púrpura palpable no trombocitopénica en las extremidades inferiores de un paciente con vasculitis por hipersensibilidad.



Junto con las lesiones cutáneas pueden aparecer síntomas generales como fiebre, malestar general, anorexia y mialgias. Se presentan artralgiyas y/o artritis en aproximadamente la mitad de los casos. Clásicamente se ha dicho que la afectación sistémica es excepcional y en caso de ocurrir será de intensidad leve. La nefropatía se caracteriza por hematuria leve y proteinuria sin rango nefrótico ni insuficiencia renal. También es raro el dolor abdominal y el sangrado gastrointestinal. Se han descrito de forma excepcional la presencia de infiltrados pulmonares, derrame pleural, polineuropatía mixta periférica, cefalea, diplopía y síndrome cerebral orgánico. De todas formas, como hemos comentado, la frecuencia de las distintas manifestaciones clínicas dependerá del concepto que adoptemos y así los pacientes con VH según la *ACR* tendrán

más componente sistémico que si considerásemos como VH las vasculitis cutáneas sin afectación sistémica, que es el concepto que más se parece al de angeítis leucocitoclástica cutánea establecido por la Conferencia de Consenso de Chapel Hill.

Características analíticas.

Los hallazgos de laboratorio rutinarios son inespecíficos como la presencia de elevación de reactantes de fase aguda con una VSG elevada en más del 50% de los enfermos. Los datos inmunológicos, como los anticuerpos antinucleares (ANA) y el factor reumatoide (FR) pueden ser positivos a títulos bajos en el 10-20% y 15-30%, respectivamente. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) son negativos.

Anatomía patológica.

El hallazgo histológico fundamental es el de una VLC de las características descritas inicialmente (Blanco R et al 1998; Gibson LE 1990). Este cuadro histológico debe ser diferenciado de las dermatosis neutrofílicas como el Síndrome de Sweet en las que, aunque existe un infiltrado de neutrófilos, se respeta la pared vascular y no hay necrosis fibrinoide (Callen JP 1993). En algunas ocasiones, en la VH, se observa un infiltrado con predominio de células mononucleares en vez del infiltrado polimorfonuclear típico; lo que para algunos autores esto podría representar una entidad distinta denominada vasculitis linfocítica, mientras que para otros (Zax RH et al 1990),

sólo reflejaría diferentes estadios evolutivos de un mismo proceso. Por inmunofluorescencia directa (IFD) se pueden observar depósitos de inmunoglobulinas, especialmente IgM, C3 y fibrina en la pared vascular.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial.

Debido a que la presencia de púrpura no indica invariablemente el diagnóstico de vasculitis, es aconsejable confirmar el diagnóstico de presunción de VLC con una biopsia cutánea (Lie JT et al 1990; Gibson LE, Su WPD. 1990). Posteriormente el paciente puede clasificarse como VH si reúne los criterios de clasificación del *ACR* (Tabla 11) (Calabrese LH et al 1990). Si el paciente reuniese simultáneamente criterios de VH y PSH podrían aplicarse los criterios de *Michel et al* (Tabla 8) (Michel BA et al 1992).

Otros síndromes vasculíticos con posible afectación cutánea y VLC en la biopsia cutánea, como la PAN, la granulomatosis de Wegener y el síndrome de Churg-Strauss presentan una afectación sistémica importante y los ANCA suelen ser en la mayor parte de los casos positivos. Además estas formas de vasculitis sistémicas tienen peculiaridades clínicas e histológicas que apoyan su diagnóstico.

Tabla 11. Criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR) de las vasculitis de hipersensibilidad (VH) (Formato tradicional) (Calabrese 1990)

1. Edad > 16 años.	Inicio de los primeros síntomas a los 16 años o más.
2. Medicación al inicio	Presencia de medicación que pueda ocasionar el síndrome
3. Púrpura palpable	Lesiones purpúricas sobreelevadas sin trombocitopenia
4. Rash maculopapular	Placas sobreelevadas de varios tamaños
5. Biopsia cutánea	Granulocitos peri o extravascularmente de arteriola y/o vénula

Pronóstico.

Generalmente es bueno ya que la mayoría de los pacientes con VH sufren un único episodio autolimitado y por definición la enfermedad carece de compromiso sistémico grave.

Tratamiento.

Cualquier fármaco o agente potencialmente desencadenante del cuadro clínico debe ser retirado. El tratamiento farmacológico es empírico, no

conocemos la existencia de estudios controlados que demuestren la eficacia de ningún medicamento en particular.

Las manifestaciones cutáneas generalmente ceden con el reposo y las articulares pueden precisar AINEs. Si existe afectación cutánea extensa o tendencia a la cronicidad puede ser necesario el uso de corticoides. La dosis inicial varía desde 0,25 hasta 1 mg/Kg/día de prednisona según la gravedad de los síntomas. Si aun así no se controlan las manifestaciones clínicas o aparece iatrogenia esteroidea importante, puede considerarse el uso de fármacos inmunosupresores. Se han conseguido resultados satisfactorios en pequeñas series de pacientes tratados con azatioprina (Callen JP et al 1991). Otros tratamientos utilizados con resultados variables son los siguientes: colchicina, sulfonas, nicotinamida, pentoxifilina, danazol, anticoagulantes a dosis bajas y plasmaféresis (Turner AN et al 1990).

I. D. NEFROPATÍA Ig A

Definición

La nefropatía IgA fue descrita por primera vez por Berger y Hinglais en el año 1968 (Berger J, Hinglais N 1968). La NIgA es la causa más común de glomerulonefritis primaria en los países desarrollados (Donadio JV, Grande JP 2002; D'Amico G 2004; Julian BA et al 1988; Levy M, Berger J 1988; Barratt J, Feehally J 2005).

La NIgA primaria es una glomerulonefritis mediada por complejos inmunes que se caracteriza por la presencia de depósitos de IgA glomerulares acompañados por distintas lesiones histopatológicas (Donadio JV, Grande JP 2002; Emancipator SN 1994; Habib R et al 1994).

Existen muchas otras enfermedades que también se asocian con depósitos de IgA glomerulares, siendo la más común de todas ellas la Púrpura de Schönlein-Henoch, pudiendo ser indistinguible en ocasiones de la NIgA (Habib R et al 1994; Rai A et al 1999).

Aunque la NIgA se ha considerado durante muchos años una entidad benigna, se ha observado que un gran número de casos pueden progresar a fracaso renal (D'Amico G et al 1987; Radford MG Jr et al 1997; Ibels LS, Gyory AZ 1994; Hogg RJ et al 1994). De hecho, la NIgA es la principal causa de enfermedad renal terminal en pacientes con enfermedad glomerular primaria que requiere diálisis (Ibels LS, Gyory AZ 1994; Hogg RJ et al 1994; Briganti EM et al 2001; Maisonneuve P et al 2000).

Epidemiología

La NIgA se puede ocurrir en cualquier edad, aunque la mayoría de los casos se observan entre la segunda y la tercera décadas de la vida (Donadio JV, Grande JP 2002; D'Amico G et al 1987; Radford MG Jr et al 1997; Ibels LS, Gyory AZ 1994; Hogg RJ et al 1994). La NIgA es más frecuente en varones, con una proporción de hombre:mujer que varía desde 2:1 en Japón hasta 6:1 en el norte de Europa y en Estados Unidos. Además, la raza blanca y los asiáticos son más propensos a la NIgA que la raza negra, lo cual hasta la fecha permanece sin explicación (Jennette JC et al 1985; Seedat YK et al 1988).

Etiología

La causa de la NIgA primaria es desconocida.

No se han identificado agentes infecciosos o ambientales que puedan ser considerados como responsables de la respuesta de IgA-anticuerpo.

Se ha sugerido que pueden existir factores genéticos que predisponen al desarrollo de la NIgA y se han descrito casos de agregación familiar (Hsu SI et al 2000). Algunos estudios han establecido una asociación de ciertos antígenos HLA con la susceptibilidad para desarrollo de la NIgA y también para la progresión de la enfermedad. Sin embargo, otros estudios no han sido capaces de establecer esta relación (Habib R et al 1994; Hsu SI et al 2000; Galla JH 2001)

Un gran número de estudios han investigado los polimorfismos individuales de un solo nucleótido (SNPs) y su relación con las manifestaciones

o el curso de la NIgA. Muchos de estos estudios se han centrado en los genes relacionados con el sistema renina-angiotensina (Hunley TE et al 1996; Yoshida H et al 1995; Bjorck S et al 1997; Amoroso A et al 1998; Beige J et al 1998; Schmidt S et al 1995) o genes específicos de las células mesangiales.(Li YJ et al 2004; Xia Y et al 2006) Otros, incluyendo la hemoxigenasa, citoquinas proinflamatorias, el factor de crecimiento transformante, y la uteroglobina, también han sido estudiados.(Courtney AE et al 2008; Tuglular S et al 2003; Vuong MT et al 2009; Aupetit C et al 2000; Masutani K et al 2003; Matsunaga A et al 2002). Pero la mayoría de estos estudios son demasiado pequeños para proporcionar respuestas definitivas o se han estudiado en poblaciones étnicamente heterogéneas.

En cuanto a las asociaciones con el HLA, algunos estudios han identificado una asociación consistente de los loci HLA-DQ con el curso de la NIgA (Fennessy M et al 1996; Feehally J et al 2010; Gharavi A et al 2011). Las asociaciones genéticas que sugieren rasgos autosómicos dominantes con penetrancia muy variable también se han detectado en casos de NIgA familiar (Gharavi AG et al 2000; Bisceglia L et al 2006; Paterson AD et al 2007). En la actualidad, ninguna de estas asociaciones genéticas es útil para la toma de decisiones clínicas.

Las condiciones ambientales también pueden tener un fuerte impacto en la manifestación de la nefropatía por IgA

Cuando la NIgA se ha manifestado, su curso es modulado por complicaciones inflamatorias e infecciosas. La hematuria macroscópica está asociada con infecciones del tracto respiratorio superior. En casos raros, la

resolución completa espontánea de la NlgA se asoció a la resolución de una infección vírica.

Patogenia

Los seres humanos producen dos subclases de isotipo de IgA, la IgA1 y la IgA2 (Mestecky J et al 1986). Los depósitos glomerulares de IgA en la NlgA parecen ser exclusivamente de la subclase IgA1 (Lomax-Smith JD et al 1983).

A pesar de investigación activa sobre este proceso, el mecanismo por el cual se producen los depósitos de IgA glomerular en la nefropatía por IgA permanece desconocido.

El inicio de la NlgA puede estar asociado con infecciones en el tracto respiratorio superior (Bene MC, Faure GC. Mesangial IgA in IgA nephropathy arises from the mucosa. *Am J Kidney Dis* 1988;12:406-9).

En algunos pacientes con NlgA, la producción de IgA1 en la médula ósea está incrementada y puede ser responsable del aumento de los niveles séricos de IgA1 (Galla JH 1995; Harper SJ et al 1994; Layward L et al 1993; Harper SJ et al 1996; Buck KS et al 2008). Así la NlgA se ha descrito tras un trasplante alogénico de médula ósea (Hu SL et al 2010) y se han observado casos de desaparición de la NlgA pre-existente después de un trasplante de médula ósea. (Iwata Y et al 2006). Sin embargo, el aumento de la producción de IgA no es suficiente para producir NlgA. En este sentido, los pacientes con mielomas secretores de IgA o los pacientes infectados con el virus de la

inmunodeficiencia humana a menudo tienen niveles de IgA sérica elevados pero rara vez desarrollan NIgA (Bene MC et al 1991; Kilgore LL et al 1985).

Diferentes estudios se han centrado en el posible papel de distintas anomalías de la molécula de IgA como un factor implicado en la patogénesis de la NIgA (Mestecky J et al 1993; Tomana M et al 1997; Allen AC et al 2001). Estos estudios han demostrado que existe un defecto en la galactosilación de la IgA1. La producción de IgA1 deficientemente galactosilada en los pacientes con NIgA es resultado de un defecto en los linfocitos B. Sin embargo, se desconoce lo que desencadena la sobreproducción de la IgA1 deficientemente galactosilada en la NIgA. Además el aclaramiento hepático de la IgA1 está disminuido en pacientes con NIgA (Roccatello D et al 1993).

La autoinmunidad puede contribuir también a la NIgA. No se ha confirmado que exista una respuesta autoinmune frente a las células mesangiales (O'Donoghue DJ et al 1991), pero la región bisagra de IgA1 deficientemente galactosilada es aberrante (Kokubo T et al 1999) y pueden inducir una respuesta inmune humoral. (Kokubo T et al 2000; Tomana M et al 1999). Los linfocitos de los pacientes con NIgA producen IgG que forma complejos con la IgA1 deficientemente galactosilada desencadenando la formación de inmunocomplejos IgA1-IgG.

Una vez depositados en el riñón, los complejos inmunes que contienen IgA1 darían lugar a la inflamación glomerular.

Aunque existe un predominio de depósitos de IgA en el glomérulo renal estos pueden ir acompañados, o no, de depósitos de IgG, IgM, C3, C4 y properdina (Robert J et al 2013).

Distintas citoquinas y factores de crecimiento se han relacionado con el desarrollo y la progresión de la lesión renal en los pacientes con NIgA. Por ejemplo, el aumento de expresión renal y de la excreción urinaria de interleucina-6 se correlaciona con el grado de daño renal en pacientes con NIgA (Bene MC, Faure GC 1988; Taniguchi Y et al 1996).

El factor de crecimiento derivado de plaquetas ha sido implicado en la proliferación de células mesangiales en pacientes con NIgA y otras enfermedades glomerulares (Niemir ZI et al 1995).

Otra citoquina que se ha sugerido que podría desempeñar un papel el daño renal en los pacientes con NIgA es el factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) que se ha correlacionado con la gravedad del daño tubulointerstitial en estos pacientes (Grande JP 1997; Yoshioka K et al 1993; Taniguchi Y et al 1999).

Manifestaciones clínicas

En el momento del diagnóstico, muchos de los pacientes con NIgA no presentan síntomas clínicos (Madani A et al 2003; Nozawa R et al 2005). Sin embargo, incluso estos pacientes sin sintomatología pueden mostrar una curso progresivo, desarrollar insuficiencia renal crónica y, finalmente, progresar a una enfermedad renal terminal (Fofi C et al 2001; Sezto C et al 2001).

En general, hay pocos signos clínicos característicos, sin embargo la hematuria microscópica y la proteinuria se pueden detectar de forma persistente o intermitente durante muchos años.

Los pacientes con NlgA generalmente se presentan con uno de los siguientes síntomas (Donadio JV, Grande JP 2002; Floege J, Feehally J 2000):

- Episodios de hematuria macroscópica que pueden coincidir con una infección del tracto respiratorio superior. Esta presentación por lo general ocurre en pacientes menores de 40 años y a menudo se acompaña de dolor lumbar.
- Sedimento urinario anormal y proteinuria en pacientes asintomáticos. Esta presentación por lo general es más común en pacientes de mayor edad aunque puede observarse en pacientes de todas las edades.

Hasta un 20% de los pacientes presentan niveles anormalmente altos de compuestos nitrogenados en la sangre, tales como la urea, lo que representa una enfermedad de larga duración.

Anatomía patológica

Las características típicas de la NlgA se identifican por microscopía y estudios de inmunofluorescencia. La alteración más común asociada con la NlgA, identificada por microscopía óptica, es la expansión focal o difusa de las regiones mesangiales con células y matriz extracelular. Esta expansión no es específica de la NlgA y se puede observar en otras enfermedades renales, como la nefropatía diabética, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria y distintas enfermedades glomerulares asociadas con enfermedades sistémicas. Otras lesiones glomerulares que pueden ser identificadas también mediante

microscopía óptica son como la proliferación endocapilar difusa, la esclerosis segmentaria, la necrosis segmentaria y formación de medias lunas celulares en el espacio de Bowman.

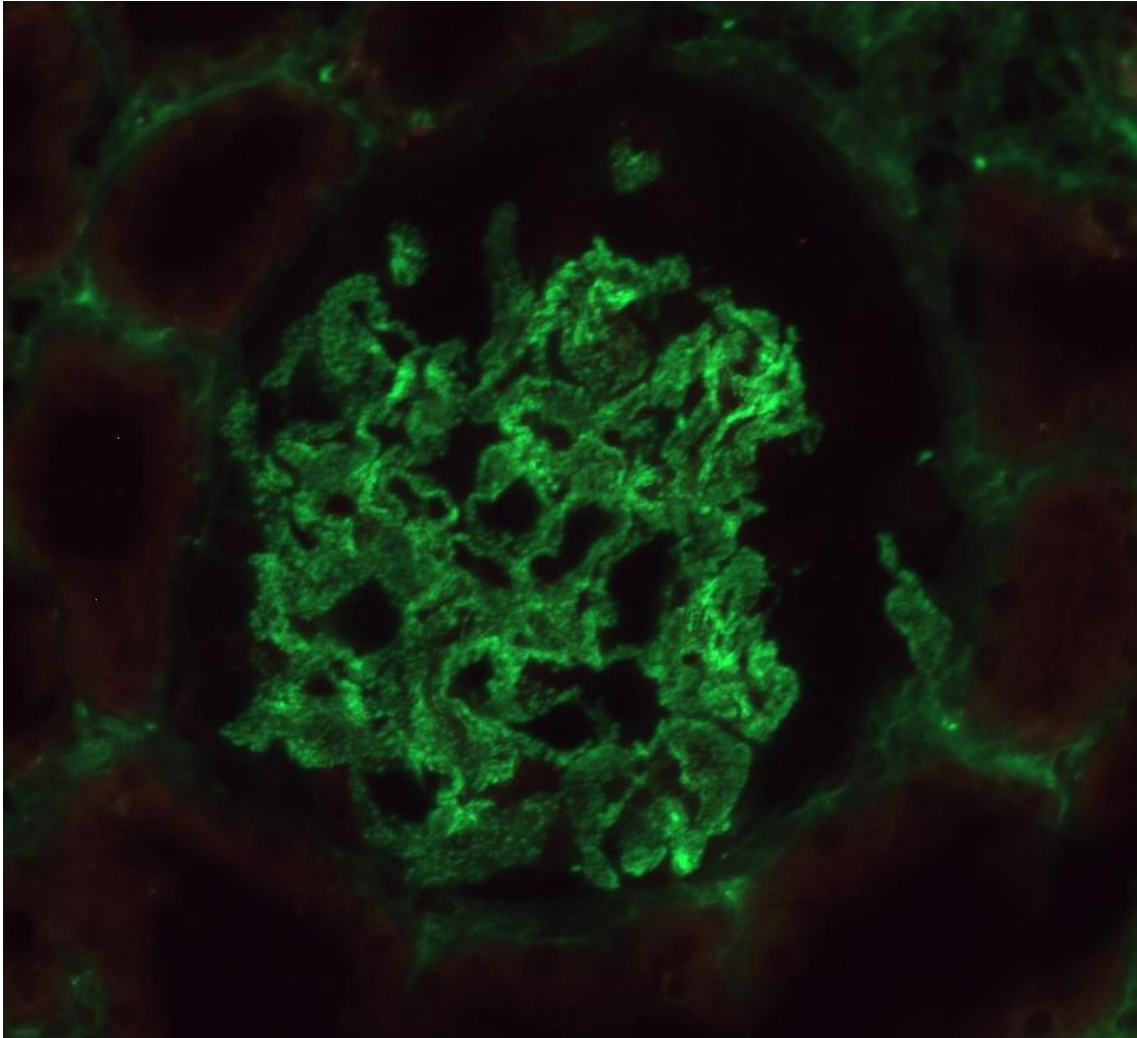
Un panel internacional de nefrólogos y nefropatólogos establecieron la clasificación de Oxford para estandarizar el grado de afectación de la NIgA según las características observadas a la microscopía óptica (Cattran DC et al 2009).

Mediante microscopía electrónica podemos identificar depósitos electrón-densos, que corresponden a depósitos inmunes, que predominan en de las regiones mesangiales del glomérulo. Además se visualiza una expansión focal o difusa de las regiones mesangiales, con células, matriz, o ambas.

Además de las alteraciones glomerulares, puede identificarse una variedad de cambios tubulointersticiales y vasculares en pacientes con NIgA, incluyendo la fibrosis intersticial, la atrofia tubular, la inflamación intersticial, la esclerosis vascular o cilindros hemáticos y proteicos dentro de los túbulos. Sin embargo, estas características se pueden observar en pacientes con enfermedad renal progresiva de cualquier causa.

Puesto que estas características anteriormente descritas son inespecíficas, la inmunofluorescencia o estudios de inmunoperoxidasa que demuestran un depósito predominante de IgA, son esenciales para establecer el diagnóstico definitivo. Los depósitos de inmunocomplejos se encuentran predominantemente dentro de las regiones mesangiales del glomérulo, con extensión paramesangial o subendotelial focal (Figura 6).

Figura 6. Glomérulo de un paciente con de nefropatía de la púrpura Schönlein-Henoch (PSHN) con depósitos mesangiales granulares de IgA. (IgA inmunofluorescencia x 400)



Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico definitivo de NIgA sólo puede hacerse mediante una biopsia renal y un examen inmunohistológico.

La indicación de la biopsia renal en un paciente asintomático con hematuria microscópica y proteinuria leve es controvertida incluso cuando la NIgA es altamente sospechosa. Esto se debe en parte a la falta de tratamientos eficaces en las etapas tempranas de la enfermedad y la constatación de que en ocasiones puede no ser necesario el tratamiento. Por otra parte, a pesar de que algunos casos leves progresan hacia la insuficiencia renal, no hay marcadores que nos ayuden a predecir la progresión de la enfermedad en los pacientes asintomáticos que tienen anomalías urinarias leves (Donadio JV, Grande JP 2002; Floege J, Feehally J 2000).

Hay dos condiciones que deben distinguirse de la NIgA primaria: la púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) y la enfermedad de la membrana basal glomerular delgada. La púrpura de Schönlein-Henoch se distingue de la NIgA por la presencia de síntomas sistémicos, incluyendo las lesiones purpúricas, las artralgias y el dolor abdominal (Jean-Claude Davin et al 2001; Donadio JV, Grande JP 2002). En ambas condiciones, el hallazgo característico es la presencia de depósitos de IgA en el mesangio observado por inmunofluorescencia (Galla JH 1995; Barratt J, Feehally J 2005; Edström Halling S et al 2012; Oortwijn BD et al 2007; Hamada K 1984). Este patrón de inmunofluorescencia es indistinguible en ambos procesos (Jean-Claude Davin et al 2001; Barratt J, Feehally J 2005; Keith K Lau et al 2010; Evans DJ et al 1973; Rai A et al 1999). Además, en ambas entidades el compromiso renal puede variar desde la afectación leve hasta la afectación severa, incluyendo la enfermedad renal terminal.

Las alteraciones morfológicas observadas en la biopsia renal de pacientes con púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) son idénticas a las observadas en

pacientes con NIgA. En ambas entidades los depósitos glomerulares están formados exclusivamente por IgA1. Además la IgA1 sérica de los pacientes con púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) tiene defectos de glicosilación similares a los descritos en la IgA1 sérica de pacientes con NIgA (Rena G et al 2001).

La enfermedad de la membrana basal glomerular fina se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino y tiene un curso clínico benigno (Kashtan C et al 1994). Aunque la hematuria microscópica, la proteinuria y la hipertensión son formas de presentación común tanto de la enfermedad de la membrana basal glomerular fina y de la NIgA, los pacientes con NIgA es probable que tengan más hematuria y proteinuria y la enfermedad renal terminal no se desarrolla en pacientes con enfermedad de la membrana basal glomerular fina (Kashtan C et al 1994; Auwardt R 1999). Estas dos entidades pueden distinguirse por la biopsia renal. El diagnóstico de la enfermedad de la membrana basal glomerular delgada se establece evaluando mediante microscopía electrónica por los bucles de los capilares glomerulares donde se observan las membranas basales difusamente atenuadas. No existen depósitos de IgA en los glomérulos.

La presencia de depósitos de IgA mesangiales también se asocia con muchas otras enfermedades (Tabla 12) aunque pueden ser un hallazgo incidental.

Tabla 12. Enfermedades asociadas con el depósito glomerular de IgA

Causas primarias

- Nefropatía IgA
- Púrpura de Schönlein-Henoch

Causas secundarias

- Enfermedades del hígado: alcohólica, biliar primaria o cirrosis criptogénica, hepatitis B (zonas endémicas), esquistosomiasis crónica
 - Enfermedades intestinales: enfermedad celíaca, colitis ulcerosa crónica, enfermedad de Crohn
 - Enfermedades de la piel: dermatitis herpetiforme, psoriasis
 - Enfermedades pulmonares: sarcoidosis, hemosiderosis pulmonar idiopática, fibrosis quística bronquiolitis obliterante
 - Neoplasias: carcinoma de pulmón, laringe y páncreas, micosis fungoide
 - Infecciones: virus de la inmunodeficiencia humana, lepra
 - Otros trastornos sistémicos o inmunológicos: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, crioglobulinemia, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, síndrome de Sjögren, síndrome de Behçet, síndrome de Reiter, trombocitopenia inmune familiar, enfermedades mediadas por autoanticuerpos (Ig A monoclonal), síndrome de Goodpasture.
 - Enfermedades coincidentes con NlgA: vasculitis asociadas a anticuerpos antineutrófilos, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, granulomatosis de Wegener
-

Pronóstico

La NlgA se caracteriza por un curso muy variable, que puede ir desde una forma totalmente benigna a una insuficiencia renal rápidamente progresiva. Entre un 15 a un 40 por ciento de los pacientes puede desarrollar una enfermedad renal terminal (Donadio JV, Grande JP 2002; D'Amico G et al 1987; Radford MG Jr et al 1997; Ibels LS, Gyory AZ 1994; Hogg RJ et al 1994;

Nicholls KM et al 1984; Bogenschutz O et al 1990; Johnston PA et al 1992; Rekola S et al 1989; Alamartine E et al 1991; Katafuchi R et al 1994). La insuficiencia renal crónica lentamente progresiva se desarrolla en la mayoría de estos pacientes.

Tanto en niños como en adultos, la hipertensión, la hematuria microscópica persistente, la proteinuria de más de 1 g/24 horas y la insuficiencia renal en el momento del diagnóstico son factores predictores de mal pronóstico renal.

Tratamiento

A pesar de una mejor comprensión del mecanismo patogénico no hay ningún tratamiento específico para la NlgA. Además, existen pocos ensayos clínicos aleatorizados y controlados sobre este tema.

Los pacientes con NlgA primaria "típica" deben estratificarse en tres grupos: bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo.

En los pacientes de bajo riesgo (tensión arterial normal, tasa de filtrado glomerular estimada normal, y un cociente de proteínas/creatinina en orina <0,20) el consenso general es no tratar pero si hacer un seguimiento a largo plazo (Donadio JV, Grande JP 2002; D'Amico G et al 1987; Radford MG Jr et al 1997; Ibels LS, Gyory AZ 1994; Bogenschutz O et al 1990; Johnston PA et al 1992; Usui J et al 2001; Floege J, Feehally J 2013).

En los pacientes con riesgo intermedio (proteinuria > 1 g por día, asociada o no a hipertensión y/o una reducción lenta de la tasa de filtrado glomerular

estimada, es importante valorar a un subgrupo que incluye a los pacientes que en el momento del diagnóstico presentan una enfermedad renal crónica avanzada (tasa de filtrado glomerular estimada $<30-50$ ml/min/ 1.73m^2).

Los pacientes de alto riesgo son los que muestran una pérdida rápida de la tasa de filtrado glomerular estimada.

Los cuidados de soporte son aquellas medidas cuyo objetivo es retardar la progresión de la NIgA. Estas medidas no son específicas de la NIgA sino que se aplican a cualquier enfermedad glomerular. Distintas guías de tratamiento de las enfermedades renales enfatizan en el control de la proteinuria y de la tensión arterial con un IECA o un ARA II. El objetivo es conseguir una presión arterial sistólica inferior a 130 mmHg con una proteinuria de menos de 1 g por día o bien inferior a 125 mm Hg cuando la proteinuria es superior a 1 g por día (KDIGO 2012). Cuando la proteinuria es persistentemente mayor de 1 g al día a pesar de un tratamiento adecuado (IECA, ARA II, o ambos y control de la tensión arterial) durante 3-6 meses y la tasa de filtración glomerular es de más de 50 ml/minuto/ $1,73$ m², las guías KDIGO sugieren añadir aceite de pescado, un curso de 6 meses de glucocorticoides, o ambos.

El uso del aceite de pescado es controvertido aunque sí se recomienda por algunas guías aunque con un nivel de evidencia bajo (KDIGO 2012).

La inmunosupresión intensiva (glucocorticoides con ciclofosfamida o azatioprina) se reserva para los pacientes con semilunas en más de la mitad de los glomérulos y una rápida disminución de la función renal. Los pacientes con un menor número de semilunas y una función renal estable deben ser tratados con un IECA o un ARA II.

Respecto a los corticosteroides existen varios estudios clínicos prospectivos con resultados diversos, algunos que no muestran ningún beneficio y otros que reducen la progresión de la NIgA. Según la guía KDIGO (KDIGO 2012) los corticosteroides sólo deben iniciarse en pacientes de alto riesgo si la proteinuria se mantiene por encima de 1 g al día después de un tratamiento de apoyo durante 3-6 meses y sólo si la tasa de filtrado glomerular se mantiene por encima de 50 ml/min/1,73 m².

El micofenolato mofetilo (MMF) no se recomienda para el tratamiento de la NIgA según las guías KDIGO (KDIGO 2012).

La ciclofosfamida tampoco se recomienda por las guías KDIGO salvo en pacientes con NIgA con semilunas y con un rápido deterioro de la función renal.

La azatioprina, los agentes antiplaquetarios y los anticoagulantes orales como la a warfarina tampoco se recomiendan para el tratamiento de la NIgA.

La amigdalectomía continúa siendo utilizado regularmente para tratar la nefropatía por IgA en una serie de centros japoneses pero dada su naturaleza invasiva y su asociación con la morbilidad y la mortalidad, más en adultos que en los niños, las guías KDIGO no recomiendan su uso en la nefropatía por IgA.

Los episodios de macrohematuria en la NIgA en ocasiones se acompañan de daño renal agudo. Si la función renal no mejora de forma constante después de 2-3 días con la terapia de apoyo, se requiere una biopsia renal para excluir la NIgA asociada a semilunas, ya que la terapia inmunosupresora puede estar indicada si se encontrasen estos hallazgos.

El término NIgA semilunar debe reservarse para los casos en los que las semilunas celulares están presentes en al menos el 50% de los glomérulos, en asociación con inflamación glomerular aguda en el contexto de un rápido deterioro de la función renal. La respuesta a la inmunosupresión y el pronóstico parece ser menos favorable en NIgA asociada a semilunas que en la nefritis con semilunas observada en las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos o en la enfermedad de Goodpasture, tal vez debido a que algunos pacientes desarrollan la NIgA semilunar sobre una nefropatía ya establecida con lesiones glomerulares y tubulointersticiales crónicas, lo que impide la plena recuperación de la función renal en respuesta a la terapia inmunosupresora. Otra explicación podría ser que la hipertensión, que es más común y más severa en la NIgA asociada a semilunas que en otros tipos de nefritis con semilunas, puede agravar aún más el pronóstico (Floege J, Feehally J 2013).

No hay resultados de ensayos clínicos randomizados y controlados para guiar el tratamiento de la NIgA asociada a semilunas, aunque existen algunos estudios observacionales que apoyan el papel de la inmunosupresión en el tratamiento de esta entidad (Tang Z et al 2002); Tumlin J et al 2003; Pankhurst T et al 2009) Un régimen aceptado es la ciclofosfamida y corticoides a dosis altas, seguido de tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de corticosteroides y azatioprina. La inmunosupresión intensiva se debe reservar para los casos de NIgA asociada a semilunas con un curso rápidamente progresivo y sin evidencia patológica de daño crónico notable (Floege J, Feehally J 2013).

La proteinuria en rango nefrótico está presente en la presentación en sólo el 5-10% de los pacientes con nefropatía por IgA, y sólo una pequeña minoría de ellos tiene síndrome nefrótico franco.

El síndrome nefrótico en los pacientes con NlgA, con enfermedad de cambios mínimos en la anatomía patológica, parecen responder plenamente a los esteroides (Kim SM et al 2009; Lai KN et al 1986). Las guías KDIGO también apoyan este dato pero no existe evidencia para sustentar el uso de corticosteroides cuando el síndrome nefrótico se produce en el contexto de otras anormalidades histológicas, como hiper celularidad mesangial o glomeruloesclerosis.

Para los pacientes que requieren diálisis, el trasplante renal es el tratamiento de elección. Aunque los depósitos de IgA glomerulares con frecuencia reaparecen después del trasplante (Ponticelli C et al 2001; Berger J 1988), algunos de estos pacientes nunca desarrollan enfermedad clínica. La terapia inmunosupresora de inducción con inmunoglobulina antitimocito (Berthoux F et al 2008) y el uso de prednisona con terapia de mantenimiento (Clayton P et al 2011) pueden reducir la frecuencia de NlgA recurrente.

II. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

II. A. PÚRPURA DE SCHOENLEIN-HENOCH COMO CAUSA DE VASCULITIS CUTÁNEA

Como se ha mencionado una VC puede ser la expresión clínica de un grupo amplio y heterogéneo de enfermedades y/o síndromes (Gibson LE 1990; Lie JT et al 1990)

Las características clínico-histológicas fundamentales pueden ser indistinguibles entre los diferentes subtipos etiológicos, sin embargo su individualización etiológica es importante ya que el tratamiento y pronóstico depende fundamentalmente de la enfermedad subyacente.

La actitud terapéutica esencial en muchas de estas enfermedades o síndromes, como en casi todas las vasculitis primarias, puede ser similar y basada en la terapia inmunosupresora. Por el contrario en determinados síndromes vasculíticos como en las secundarias a infecciones graves (por ej. en la endocarditis bacteriana subaguda o en la meningococemia) ese tratamiento está contraindicado. En este sentido algunos procesos neoplásicos, especialmente hematológicos, pueden presentarse por una vasculitis cutánea, que en este caso es un síndrome paraneoplásico. En estos enfermos la terapia esteroides puede contribuir al enmascaramiento de la neoplasia subyacente.

También la mayoría de las vasculitis denominadas necrotizantes sistémicas, PAN, granulomatosis de Wegener y síndrome de Churg-Strauss, pueden manifestarse por una VC, pero como es bien sabido su tratamiento, evolución clínica y pronóstico es muy distinto de las que hemos considerado como vasculitis primarias de pequeño vaso (VH, PSH y crioglobulinemia), aún en los casos en los que la VC sea su manifestación primordial.

Sobre las VC globalmente consideradas disponemos en la literatura

médica de varias revisiones que presentan varios inconvenientes:

- En general o no se especifican los criterios de clasificación o no se sigue criterios estandarizados clínicamente (Mackel SE, Jordon RE 1982; Ekenstam Eaf, Callen JP 1984; Sanchez NP et al 1985; Jessop SJ. 1995; Hodge SJ et al 1987; Cream JJ 1976).
- En muchos casos los estudios se fundamentan en series de enfermos relativamente pequeñas (Mackel SE, Jordon RE 1982; Jessop SJ. 1995; Hodge SJ et al 1987).
- En ocasiones proceden de series seleccionadas, en unos casos de hospitales de referencia con lo cual pueden estar aumentados los procesos más graves (Sanchez NP et al 1985). En otros estudios se excluyen a los enfermos ingresados y solo se incluyen aquellos vistos en consultas con lo cual ocurre todo lo contrario (Ekenstam Eaf, Callen JP 1984).
- Otras veces se incluyen solo a los enfermos con diagnóstico probado por biopsia cutánea (Mackel SE, Jordon RE 1982; Ekenstam Eaf, Callen JP 1984; Sanchez NP et al 1985; Hodge SJ et al 1987). Esto implica que los pacientes con diagnóstico clínico evidente y que en la práctica clínica habitual no son biopsiados son excluidos, lo que resulta en otra posible vía de selección. Por el contrario, en estas series solo se incluyen a los enfermos sindrónicamente más complejos, que requieren más pruebas complementarias, incluida biopsia cutánea. Todo esto conlleva también una posible selección de las poblaciones, con lo que la frecuencia relativa de las distintas etiologías de VC resulta

afectada.

- Muchos de los estudios consideran como un grupo distinto a las VC relacionadas con los procesos infecciosos (incluidos los de vías respiratorias altas) y los fármacos. Sin embargo es bien sabido que muchos de estos procesos lo que desencadenan es una PSH o una VH. Por lo tanto en estas series la proporción de enfermos clasificados como PSH o como VH se reducen sensiblemente o incluso ni se consideran (Mackel SE, Jordon RE 1982; Ekenstam Eaf, Callen JP 1984; Sanchez NP et al 1985; Hodge SJ et al 1987;14:279-84).
- La mayoría de estos trabajos suelen comentar los aspectos clínicos y analíticos globales de toda la serie sin diferenciar qué datos son los más útiles para el diagnóstico diferencial en cada grupo etiológico o sindrómico (Mackel SE, Jordon RE 1982; Ekenstam Eaf, Callen JP 1984; Sanchez NP et al 1985; Hodge SJ et al 1987;14:279-84).

Teniendo en cuanto todo lo anterior, nuestros objetivos fueron analizar una serie numerosa y no seleccionada de enfermos con vasculitis cutánea y a continuación:

- I. Clasificar a los enfermos según criterios estandarizados como los propuestos por el ACR.
- II. Caracterización clínica de la PSH.
- III. Establecer las diferencias existentes entre la PSH y la VH.
- IV. Establecer las diferencias existentes entre la PSH y la nefropatía Ig A.

II. B. CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA PÚRPURA DE SCHOENLEIN-HENOCH

Como se ha mencionado, la PSH es la vasculitis más frecuente en los pacientes jóvenes y típicamente afecta a pacientes con edades comprendidas entre los 5 y los 15 años (Cassidy JT, Petty RE 2011; Saulsbury FT 2007). Esta vasculitis ha sido ampliamente estudiada en la edad pediátrica, en cambio disponemos de menos estudios en los pacientes de edad adulta.

En la tabla 21 se resumen distintas características de varias series publicadas en la literatura de pacientes con PSH, incluyendo tanto niños como adultos.

Como ya se ha señalado en otros estudios (Saulsbury FT 2010), a pesar de los recientes avances en nuestra comprensión de la PSH, su patogenia, el espectro clínico y tratamiento requieren más estudios e investigación (Saulsbury FT 2007).

Existen varios factores que pueden influir en la gran variabilidad en las características clínicas y la evolución de la PSH en función de la serie que se estudie:

- a) Los criterios utilizados para definir la PSH suelen variar de una serie a otra.
- b) El número de enfermos en muchas series es escaso (Hung SP et al 2009; Ilan Y, Naparstek Y 1991; Mills JA et al 1990).
- c) El sesgo de selección ya que algunos estudios se basan en series procedentes del servicio de nefrología de hospitales de referencia o sólo describen series de niños que acuden a un centro de referencia, por lo que en el primer caso estaría

sobreestimada la incidencia de afectación renal y los casos más graves en niños en el segundo. (Jauhola O et al 2010; Pillebout E et al 2002; Rai A et al 1999; Saulsbury FT 1999).

d) El uso de diferentes criterios para el diagnóstico de PSH, es decir, en algunas series se requiere la biopsia para el diagnóstico de PSH mientras que en otras, sobre todo en los casos típicos de PSH en niños, no se obtuvieron ni una biopsia cutánea ni una biopsia renal, sobre todo cuando la afectación renal era leve (Pillebout et al 2002).

e) La ausencia de un manejo terapéutico estandarizado, especialmente en los casos con nefropatía.

A partir de una serie amplia y no seleccionada de enfermos con PSH diagnosticados en un mismo centro, nuestros objetivos fueron:

- Clasificar los enfermos según una metodología similar a la empleada en el estudio del ACR para la clasificación de las vasculitis (Hunder GG et al 1990).
- Establecer el espectro clínico y la evolución de la PSH en todos los grupos de edad.

II. C. DIFERENCIAS CLÍNICAS ENTRE LA PÚRPURA DE SCHOENLEIN-HENOCH Y LA VASCULITIS DE HIPERSENSIBILIDAD

Tal y como se ha comentado anteriormente, desde que Zeek propuso el término VH, éste ha sufrido cambios conceptuales importantes, especialmente en los últimos años.

Probablemente la aportación más novedosa se deba a la del subcomité del ACR para la clasificación de las vasculitis (Hunder GG et al 1990). Dicho subcomité ha considerado siete subtipos de vasculitis: VH, PSH, PAN, Granulomatosis de Wegener, Síndrome de Churg-Strauss, arteritis de células gigantes y la arteritis de Takayasu. A diferencia de clasificaciones anteriores como la de Zeek (Zeek PM et al 1948) o la de Fauci (Fauci AS et al 1978) en esta nueva clasificación se consideró a la PSH como una entidad distinta de la VH, por lo que este concepto se hizo más restringido. En dicho trabajo también se excluyeron de las VH a las vasculitis secundarias a otros procesos como las conectivopatías. Todo esto contribuyó a delimitar de forma más estrecha el concepto de VH con respecto al establecido anteriormente (Hunder GG et al 1990; Calabrese LH et al 1990).

Por otra parte, de acuerdo a los criterios del ACR de 1990, la VH y la PSH resultan ser muy similares y existe un porcentaje importante de enfermos, aproximadamente un tercio, que podrían cumplir criterios de forma simultánea tanto para la VH como para la PSH. Puesto que estos dos síndromes vasculíticos no disponen de un “*gold standard*” diagnóstico, cualquier criterio que se utilice para su diferenciación podría ser materia de controversia. Por

otra parte, podría elegirse un sistema puramente clínico como la triada clásica de PSH. Así los pacientes que tuviesen púrpura, dolor abdominal y artritis se clasificarían como PSH. Sin embargo, el uso de esta posible clasificación no se ha generalizado.

Otra forma de clasificación podría basarse en la utilización de criterios puramente inmunohistoquímicos y/o analíticos y se basaría en el papel patogénico que clásicamente se atribuye a la IgA. Se dice que en la PSH puede haber un aumento de las células circulantes productoras de IgA. También a nivel sérico la IgA puede estar aumentada. Muchos autores, especialmente dermatólogos, consideran que para el diagnóstico de PSH debe encontrarse IgA a nivel tisular. Por lo tanto, si se aplicase este criterio, para la clasificación como PSH se precisaría de un incremento de Ig A sérica y/o de la presencia de IgA a nivel tisular por inmunofluorescencia. Sin embargo la IgA sérica estaba elevada en menos del 10% de la serie de enfermos con PSH del ACR (Mills JA et al 1990; Michel BA et al 1992). Por otra parte la detección de células productoras de IgA no está estandarizada (Casanueva B et al 1983). Por último, la inmunofluorescencia para IgA en la biopsia cutánea exige que ésta sea de lesiones recientes (<24 horas) y que se procesen rápidamente. Por otra parte la presencia de IgA a nivel tisular es inespecífica y se puede encontrar en enfermedades dispareas como la enfermedad celiaca, etilismo, o hepatopatías y también se han descrito en algunos casos en personas sanas (Hené RJ et al 1986). Además el valor diagnóstico de la IgA no está suficientemente validado.

Teniendo en cuenta lo anterior, en el presente estudio utilizamos los criterios diferenciadores de Michel et al que están basados en el estudio multicéntrico prospectivo del ACR (Michel BA et al 1992).

Por otro lado mientras la VH es una vasculitis generalmente observada en los adultos, la PSH es el prototipo de vasculitis cutánea en niños (Gibson LE, Su WP 1995; Gonzalez-Gay MA et al 2003). Por ello, nuestro objetivo fue establecer las diferencias clínicas entre la VH y la PSH en una serie amplia y no seleccionada de adultos con VC a partir de una población definida.

II. D. DIFERENCIAS CLÍNICAS ENTRE LA NEFROPATÍA DE LA PÚRPURA DE SCHOENLEIN-HENOCH Y LA NEFROPATÍA IgA

La afectación renal en la PSH es relativamente común y determina el pronóstico de la enfermedad. Diversos estudios sobre la nefropatía de la PSH han arrojado resultados dispares. Estas discrepancias podrían estar relacionadas con varios factores:

- 1) Sesgo de selección debido a que algunos estudios son el resultado de series procedentes de servicios de nefrología en los que la afectación renal puede estar excesivamente representada (Pillebout E et al 2002).
- 2) El uso de criterios variables para la clasificación de la nefropatía de la PSH, que a menudo requiere una biopsia para obtener un diagnóstico, aunque en los casos típicos de PSH en niños con enfermedad renal leve generalmente no suele realizarse la biopsia renal (Pillebout E et al 2002).
- 3) La falta de un manejo terapéutico estandarizado de la PSH, especialmente en los casos de nefropatía.

La NIgA es la causa más común de glomerulonefritis primaria en los países desarrollados (Donadio JV, Grande JP 2002; D'Amico G 2004; Julian BA et al 1988; Levy M, Berger J 2005). La nefropatía de la PSH y la NIgA se han considerado clásicamente síndromes relacionados. Diferentes estudios han demostrado muchas semejanzas entre la nefropatía de la PSH y la NIgA (Donadio JV, Grande JP 2002; Jean-Claude Davin et al 2001; Zhou J et al

2005). En ambos síndromes el rasgo patogénico característico es el aumento de la síntesis de IgA1 por los linfocitos B es. Esto da lugar a un aumento en el suero de la IgA1 y de los complejos inmunes circulantes que contienen IgA1, así como al aumento del depósito de IgA en los tejidos (Sanders JT, Wyatt RJ 2008). Este patrón de inmunofluorescencia es habitualmente indistinguible en ambos procesos (Jean-Claude Davin et al 2001; Barratt J, Feehally J 2005; Keith K Lau et al 2010; Evans DJ et al 1973; Rai A et al 1999). Además, en ambas entidades el compromiso renal puede variar desde una enfermedad leve hasta afectación severa, incluyendo la enfermedad renal terminal.

Aunque muchos estudios han demostrado una gran cantidad de semejanzas entre ambas entidades, existen otros trabajos que destacan muchas diferencias entre estos dos procesos (Jean-Claude Davin et al 2001; Zhou J et al 2005). Además, muchos de los datos descritos en la literatura se basan en series pequeñas o series seleccionadas de pacientes (Jean-Claude Davin et al 2001).

Nuestro objetivo fue comparar las características clínicas y la evolución de una serie amplia y no seleccionada de pacientes con PSH que presentaron nefropatía con otra de NIgA en la que tampoco se realizó selección previa de los pacientes.

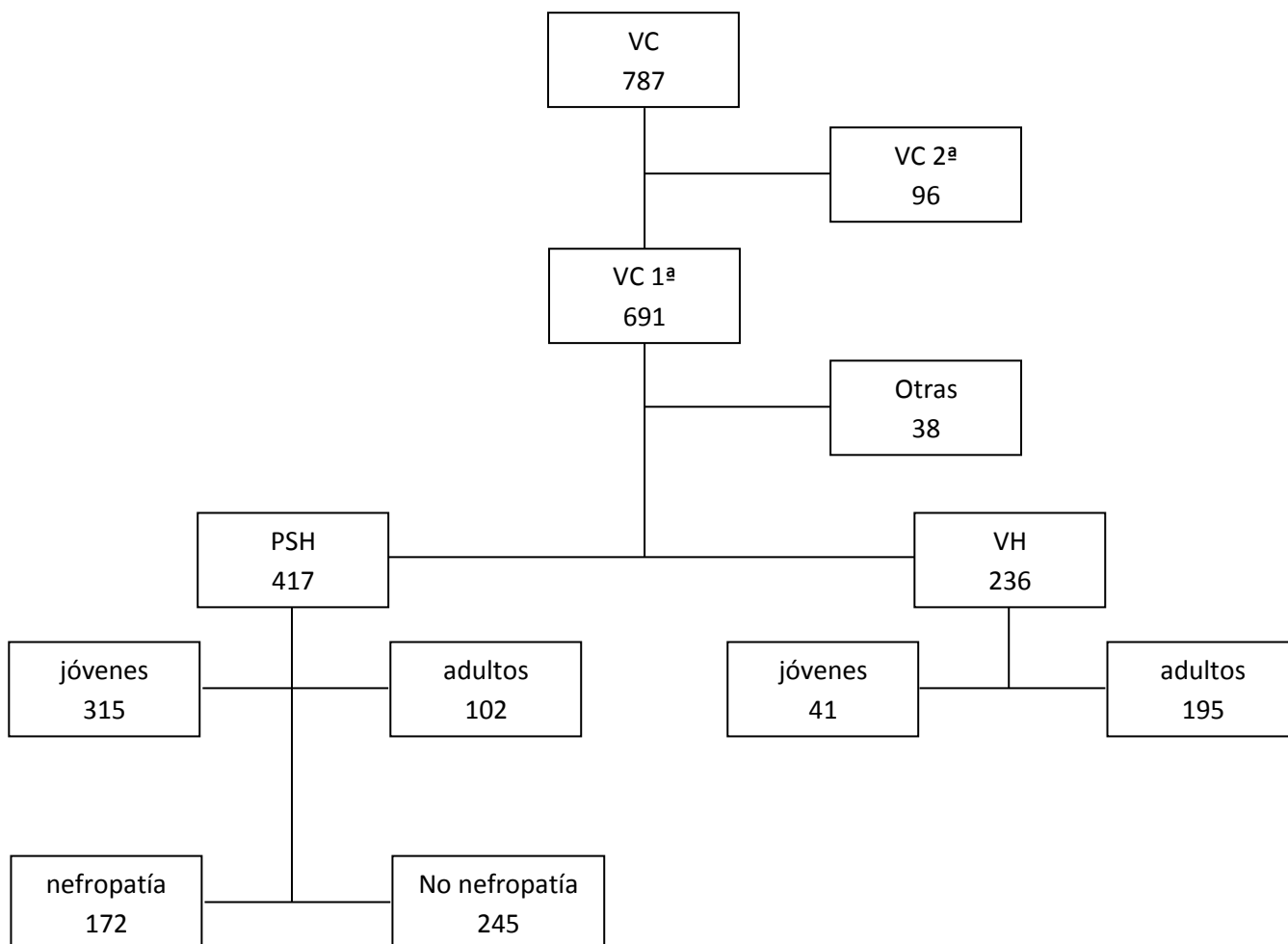
III. PACIENTES Y MÉTODOS

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Vasculitis cutáneas

Estudio retrospectivo de 787 pacientes diagnosticados consecutivamente de VC en los servicios de Reumatología, Dermatología, Nefrología y Pediatría del Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla” desde Enero de 1975 hasta Diciembre de 2012 (Figura 7). Los pacientes con afectación renal, incluidos los pacientes con PSH y con NIgA fueron reclutados desde Enero de 1977 hasta Mayo de 2012.

Figura 7. Distribución de las vasculitis cutánea diagnosticadas entre Enero de 1975 y Diciembre de 2012 en el Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla”



El diagnóstico de VC se basó en los siguientes criterios:

I. Criterios histológicos: en 251 casos se realizó una biopsia cutánea que mostró los típicos hallazgos de la VCL, como infiltrado neutrofílico, leucocitoclasia, edema de las células endoteliales y necrosis fibrinoide dentro de los pequeños vasos de arteriolas, capilares y/o vénulas postcapilares y extravasación de hematíes (Gonzalez-Gay MA et al 2005; Lie JT et al 1990; Gibson LE 1990).

II. Criterios clínicos: Los 536 enfermos restantes sin una biopsia cutánea presentaban la típica púrpura palpable no trombocitopénica, generalmente afectando a las extremidades inferiores. Estos enfermos fueron diagnosticados por especialistas con experiencia en este tipo de procesos.

La mayoría de estos enfermos diagnosticados de VC por criterios clínicos eran niños con PSH o bien el diagnóstico se sustentó en un cuadro clínico típico.

Nefropatía IgA

84 pacientes diagnosticados de NIgA en el servicio de Nefrología del Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla” desde Enero de 1977 hasta Mayo de 2012.

Para evitar el sesgo de selección, se excluyeron a 23 de los 84 pacientes diagnosticados de Nefropatía IgA ya que habían sido enviados al hospital desde centros de otras regiones por nefritis severa. La nefropatía IgA fue diagnosticado por biopsia renal en los 61 pacientes, de acuerdo con la

clasificación de Oxford (Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society 2009).

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LAS VASCULITIS

Con el objeto de hacer una clasificación simple, las vasculitis se dividieron en primarias y secundarias. Dicha división se siguió de acuerdo a las clasificaciones de las vasculitis sugeridas por expertos como Lie, Bacon o van Traver (Scott DGI, Watts RA 1994; Cohen Tervaert JW, Kallenberg C 1993; Lie JT 1994).

Nosotros tomamos como referencia estas clasificaciones y sobre todo la metodología seguida por el subcomité del ACR para la clasificación de las vasculitis. Según la última clasificación de las vasculitis de la conferencia de Chapel Hill, publicada en el año 2013 (Jennette JC et al 2013), se sigue clasificando las vasculitis en tres subgrupos en función del tamaño del vaso pero se introduce un matiz importante que es la diferenciación de las vasculitis de vaso pequeño en aquellas que son ANCA + y en las que son por IC, lo cual es importante dada la diferente gravedad clínica y las diferencias a nivel histopatológico entre estos dos subtipos.

Según esta clasificación la PSH es un subtipo de vasculitis por inmunocomplejos y pasa a denominarse vasculitis Ig A, teniendo en cuenta que este término incluye tanto la PSH como la NIgA.

Las vasculitis primarias se separan por exclusión de las secundarias, que son aquellas que se asocian a conectivopatías, infecciones mayores o neoplasias.

La clasificación de las vasculitis primarias de nuestra serie la hacemos según el tamaño del vaso afectado.

a) vasculitis de vaso grande.

b) vasculitis de vaso mediano o *vasculitis necrotizantes sistémicas* y

c) vasculitis de vaso pequeño

Las vasculitis necrotizantes sistémicas se consideran las formadas por la PAN, Granulomatosis de Wegener (denominada ahora poliangeitis granulomatosa) y el síndrome de Churg Strauss (que ahora se denomina glomerulonefritis eosinófila con poliangeitis). Estas vasculitis se clasificaron de acuerdo a los criterios propuestos por el ACR (Lightfoot RW Jr et al 1990 ; Leavitt RY et al 1990; Masi AT et al 1990).

El resto de los pacientes con una vasculitis primaria de pequeño vaso se clasificaron como PSH o VH, si reunían ≥ 3 ó < 3 de los siguientes criterios, respectivamente (Tabla 8) (Michel BA et al 1992): 1) púrpura palpable, 2) “angina” abdominal (dolor abdominal difuso que empeora después de las comidas o isquemia intestinal generalmente acompañada de diarrea sanguinolenta), 3) sangrado gastrointestinal (incluyendo melena o sangre oculta en heces), 4) hematuria (macro o microhematuria), 5) edad de inicio ≤ 20 años y 6) no medicaciones al inicio.

DEFINICIONES CLÍNICAS

1) Clasificación por grupos de edad: de acuerdo a los criterios del ACR y según estudios previos, los pacientes mayores de 20 años se consideraron

como adultos y los de edad ≤ 20 años como niños (Blanco R et al 1997; Blanco R et al 1998; Michel BA et al 1992; Mills JA et al 1990).

2) Factores precipitantes: se consideraron como posibles factores precipitantes a un proceso infeccioso previo o a un fármaco si existía una estrecha relación temporal entre estos factores (<1 semana) y la aparición de las lesiones de VC de la piel. Cuando un paciente desarrolló VC después de haber presentado un proceso infeccioso (generalmente leve y relacionado con cuadro respiratorio de vías altas) que había sido tratado con antibióticos o analgésicos, tanto la infección como el medicamento se consideraron como posibles eventos precipitantes.

3) Fiebre: se consideró presente si la temperatura $> 37,7$ ° C.

4) Síntomas articulares: artralgias y/o artritis.

5) La nefropatía se clasificó en uno de los siguientes grupos:

a) “nefropatía leve”: microhematuria (≥ 5 hematíes/campo) y/o proteinuria que no alcanzó el rango nefrótico (>300 mg/24 h).

b) “nefropatía grave” si el paciente presentaba: a) síndrome nefrótico, que se define como niveles de albúmina plasmática ≤ 25 g/litro y, o bien proteinuria de 1 g/día/m² de superficie corporal en los niños o $> 3,5$ g/día en los adultos, con o sin edema, o b) síndrome nefrótico agudo que se define como hematuria con al menos 2 de las siguientes anomalías: HTA, aumento de los niveles de urea o creatinina plasmáticas y oliguria. La insuficiencia renal fue definida por una creatinina plasmática mayor del 125% del límite superior de la normalidad.

6) Manifestaciones gastrointestinales: “angina” intestinal (dolor abdominal

difuso después de las comidas) o sangrado gastrointestinal (melena, hematoquecia o sangre oculta en heces positiva).

7) Síndrome constitucional se definió como astenia y/o anorexia y pérdida de peso de al menos 4 kg.

8) Recaída se definió como presente si un paciente asintomático durante al menos un mes presentaba un nuevo brote de lesiones cutáneas u otras complicaciones sistémicas en relación con la VC.

PRUEBAS ANALÍTICAS, VALORES NORMALES Y DEFINICIONES

a) La velocidad de sedimentación globular (VSG) se consideró elevada si era >15 y 20 mm/1^a hora en los hombres y mujeres respectivamente.

b) Anemia: hemoglobina ≤ 110 g/L.

c) Leucocitosis: leucocitos $\geq 11 \times 10^9$ /L.

d) El aumento de los niveles de IgA se definieron como nivel de IgA total > 400 mg/dl.

e) Las pruebas inmunológicas se realizaron de la siguiente forma:

- El Factor reumatoide (FR) fue realizado por la prueba cuantitativa de aglutinación de látex hasta 1989 y posteriormente por nefelometría.
- Los anticuerpos antinucleares (ANA) se determinaron por inmunofluorescencia indirecta (IFI) inicialmente utilizando como sustrato hígado de roedores hasta 1986 y más tarde células Hep-2.
- Los anticuerpos anti-DNA nativo se determinaron por IFI usando como sustrato *crithidia lucilae*.

- Los niveles séricos de C3 y C4 se determinaron en primer lugar por inmunodifusión radial y más tarde por nefelometría.
- Los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) se determinaron en pacientes que habían sido diagnosticados desde 1992. Los métodos utilizados fueron IFI en neutrófilos fijados en alcohol y más tarde por ELISA con mieloperoxidasa y proteinasa-3 purificadas.
- Las crioglobulinas son moléculas de inmunoglobulina (Ig) que precipitan de forma reversible a baja temperatura. Su detección precisa de una técnica cuidadosa. Si se obtiene crioprecipitado, este se puede cuantificar por determinación directa de su volumen tras centrifugación a 4°C (criocrito) o mediante determinación de la concentración de proteínas por espectrofotometría. Tras redisolución de las crioglobulinas a 37°C, se determina su composición mediante inmunodifusión con anticuerpos específicos. y las inmunoglobulinas determinados por nefelometría.

f) Las pruebas adicionales tales como los hemocultivos, la sangre oculta en heces, las serologías para hepatitis B o C o la infección por el VIH, se llevaron a cabo sólo cuando se consideraron indicadas de acuerdo a la práctica clínica.

RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos clínicos, analíticos y las distintas pruebas complementarias se recogieron de acuerdo a un protocolo preestablecido (anexo en la siguiente

página). Todos los datos se introdujeron en una base de datos. Para evitar errores los datos fueron doblemente comprobados.

El estudio estadístico se realizó con el paquete de software STATISTICA (Statsoft Inc. Tulsa, OK, EE.UU.). El análisis estadístico se realizó con la t de Student para las variables continuas con una distribución normal y con métodos no paramétricos (mediana y U de Mann-Whitney) para los valores de distribución no normal. La prueba chi-cuadrado y el de Fisher se emplearon para comparar las variables categóricas. La significación estadística se consideró como un valor de $p \leq 0,05$.

PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS PARA EL ESTUDIO DE LA VASCULITIS CUTÁNEA

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

- Nombre
- Nº de historia
- Servicio:
 - reumatología
 - pediatría
 - nefrología
 - dermatología
- Fecha de nacimiento
- Fecha de diagnóstico
- Sexo:
 - Varón
 - mujer
- Edad
- Mes de inicio:
 - Enero
 - Febrero
 - Marzo
 - Abril
 - Mayo
 - Junio
 - Julio
 - Agosto
 - Septiembre
 - Octubre
 - Noviembre
 - Diciembre
- Estación de inicio:
 - Primavera
 - Verano
 - Otoño
 - Invierno

FACTORES PRECIPITANTES

- Factores precipitantes
 - Sí
 - No
- Medicación previa (última semana)
 - Sí
 - No
- Tipo de medicación previa (especificar)
- Infección previa:
 - Sí
 - No
- Tipo de infección previa:
 - VRAS
 - Otras (especificar)
- Frotis faríngeo
 - Estéril
 - Positivo
 - No realizado
- ASLO:
 - Alto
 - Normal
 - No datos
- Adicto a drogas por vía parenteral:
 - Sí
 - No

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

- Síntoma inicial:
 - Cutánea
 - Abdominal
 - Articular

- Fiebre
- Hematuria
- Proteinuria
- Otros (especificar)

Manifestaciones clínicas durante el curso clínico

- Fiebre
 - Sí
 - No
- S. constitucional
 - Sí
 - No
- Púrpura palpable:
 - Sí
 - No
- Rash maculopapular:
 - Sí
 - No
- Otras lesiones cutáneas: (especificar)
- Distribución de las lesiones cutáneas: (especificar)
- Duración del brote cutáneo (días): (especificar)
- Alteración gastrointestinal:
 - Sí
 - No
- Dolor abdominal:
 - Sí
 - No
- Náuseas/vómitos:
 - Sí
 - no
- Triada clásica PSH (púrpura+artritis+dolor abdominal):
 - Sí
 - No
- Melena/rectorragia:
 - Sí
 - No

- Sangre oculta en heces:
 - Sí
 - No
- Otras manifestaciones digestivas: (especificar)
- Artralgias/artritis:
 - Sí
 - No
- Artralgias/artritis: (especificar)
- Localización artritis (especificar)
- Patrón artritis:
 - Monoartritis
 - Oligoartritis
 - poliartritis
- HTA:
 - Sí
 - No
- Nefropatía:
 - Si
 - No
- Momento nefropatía:
 - Inicio
 - Evolución
 - Previa
 - No datos
- Neuropatía periférica:
 - Si
 - No
- EMG anormal:
 - Sí
 - No

MANIFESTACIONES ANALÍTICAS

- Elemental y sedimento de orina:
 - Normal
 - Anormal
- Elemental y sedimento de orina (especificar)

- Insuficiencia renal:
 - Sí
 - No
- Peor valor de creatinina (especificar)
- Alteración renal:
 - Grave
 - Leve
- Peor nº hematíes campo (especificar)
- Peor proteinuria (g/24 h): (especificar)
- Peor cilindruria (especificar)
- Síndrome nefrótico:
 - Sí
 - No
- Síndrome nefrítico:
 - Sí
 - No
- Hemoglobina(valor) (especificar)
- Anemia:
 - Sí
 - No
- Leucocitos (valor) (especificar)
- Leucocitosis (>11000):
 - Sí
 - No
- Neutrófilos (valor) (especificar)
- Eosinófilos (valor) (especificar)
- Eosinofilia:
 - Sí
 - No
- VSG mujeres (valor) (especificar)
- VSG varones (valor) (especificar)
- VSG elevada:
- Sí
- No
- Factor reumatoide (valor) (especificar)
- Factor reumatoide positivo:
 - Sí
 - No
 - No datos
- ANA (valor) (especificar)
- ANA positivo:
 - Sí
 - No
 - No datos
- Anti-DNA positivo:
 - Sí
 - No
 - No datos
- C3 (valor) (especificar)
- C3 bajo:
 - Sí
 - No
 - No datos
- C4 (valor) (especificar)
- C4 bajo:
 - Sí
 - No
 - No datos
- Crioglobulinas positivas:
 - Sí
 - No
 - No datos
- Crioglobulinas tipo (especificar)
- ANCAS (valor) (especificar)
- ANCAS (patrón) (especificar)
- Valor Ig A (especificar)

- Ig A alto:
 - Sí
 - No
- Virus Hepatitis B
 - positivo
 - negativo
 - No datos
- Virus Hepatitis C
 - positivo
 - negativo
 - No datos
- Virus HIV
 - positivo
 - negativo
 - No datos
- PAN
- Wegener
- Churg-Strauss
- Crioglobulinemia mixta esencial
- PSH según *Michel et al*
 - Sí
 - No
- VH según *Michel et al*
 - Sí
 - No

DIAGNÓSTICO

(especificar)

BIOPSIAS

- Biopsia de piel
 - Sí
 - No
- Resultado biopsia de piel (especificar)
- Otras biopsias:
 - Sí (especificar)
 - No

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Vasculitis secundaria:

- Enfermedad del tejido conectivo:
 - AR
 - LES
 - S. Sjögren
 - Otras (especificar)

Vasculitis primaria:

- Vasculitis necrotizantes sistémicas:

TRATAMIENTO

- Tratamiento farmacológico:
 - Sí
 - no
- Tipo de tratamiento:
 - Ninguno
 - AINEs
 - Esteroides
 - Citotóxicos
 - Otros
- Duración del tratamiento (meses) (especificar)
- Infecciones durante el tratamiento (especificar)

SEGUIMIENTO

- Duración del seguimiento (meses) (especificar)
- Recurrencias:

- Sí
 - No
- Nº de recurrencias:
(especificar)
- Evolución final:
 - Curación sin secuelas
 - Insuficiencia renal
 - Hematuria,
microhematuria
 - HTA
 - Perdido para
seguimiento
 - Otras
- Trasplante renal:
 - Sí
 - No
- Diálisis:
 - Sí
 - No
- Causa de muerte
(especificar)

OBSERVACIONES

IV. RESULTADOS

IV. A. ESTUDIO DE LA PÚRPURA DE SCHOENLEIN-HENOCH (Vasculitis IgA) EN UNA POBLACIÓN DEFINIDA

Características demográficas y factores precipitantes

Cuatrocientos diecisiete pacientes (240 hombres y 177 mujeres) fueron clasificados como PSH de acuerdo con los criterios propuestos. De ellos 315 eran niños (edad ≤ 20 años) y 102 adultos (edad > 20 años). La edad media al diagnóstico de la enfermedad fue de 7,5 años (rango 8-87 meses; IQR 5,3 a 20,1 años). La tabla 13 resume las principales características demográficas, epidemiológicas y etiológicas de esta serie.

Tabla 13. Principales características demográficas, etiológicas y epidemiológicas de una serie de 417 pacientes diagnosticados de Púrpura de Schönlein-Henoch.

• Número de pacientes	417
• Características demográficas	
- Edad mediana (IQR) (años)	7,5 (5,3-20,1)
- Sexo (hombres / mujeres)	240/177
• Patrón estacional (%)	
- primavera	26,4
- invierno	31,6
- otoño	24,7
- verano	17,3
• Factores etiológicos (%)	
- Infecciones	38
IVRA*	32,8
Hepatitis vírica	1,2
otras	4,1
- Fármacos	18,5
β-lactámicos	8,6
otros antibióticos	2,6
Analgésicos/AINES	1,7
Otros	1,4

*IVRA=infección de vías respiratorias altas

La enfermedad fue más prevalente en hombres y algo menos frecuente durante el verano. Al inicio del cuadro clínico, 77 pacientes (18,5%) estaban tomando medicamentos, la mayoría de ellos a causa de una infección de vías respiratorias altas. Con respecto a esto, los antibióticos β-lactámicos fueron los fármacos más frecuentemente utilizados, seguidos de otros antibióticos.

Se encontró infección por el virus de la hepatitis en 5 pacientes (4 de tipo B y 1 de tipo C). Todos los pacientes fueron negativos para la prueba del VIH.

Manifestaciones clínicas

Las principales características clínicas se resumen en la tabla 14.

Al inicio de la enfermedad la PSH se caracterizó por la presencia de lesiones cutáneas en el 55,9% de los pacientes, afectación gastrointestinal en el 13,7%, síntomas articulares en el 9,1%, nefropatía en el 24% y fiebre en el 6,2%.

Durante el curso clínico, se observaron lesiones cutáneas en el 100% de los casos. La púrpura palpable se observó en el 97,6% de los casos. Las lesiones cutáneas fueron más frecuentes en las extremidades inferiores (99%) seguido de las extremidades superiores (31,9%) y el tronco (31,9%). La mediana de la duración de las lesiones cutáneas fue de 10 días (IQR 6-15).

Las manifestaciones articulares (artralgias y/o artritis) se observaron en el 63,1% de los pacientes con PSH. Sin embargo, en la exploración física sólo se observó artritis en el 37,4% de los pacientes. El patrón articular más frecuente fue una oligoartritis no erosiva que afectó principalmente a las rodillas y a los tobillos.

En el curso de la PSH la afectación gastrointestinal estuvo presente en el 64,5% de los pacientes. Las principales manifestaciones gastrointestinales fueron dolor abdominal tipo cólico en el 64,5%, náuseas y vómitos en el 14,4%, melenas y/o rectorragia en el 12,9%, y el sangre oculta en heces positiva en el 10,3%.

La afectación renal se observó en el 41,2% de los casos, siendo en la mayoría de ellos una nefropatía leve. El síndrome nefrótico se observó en el

4,8%, síndrome nefrítico en el 2,9% y la insuficiencia renal en el 4,8%. La media del peor valor de proteinuria de los pacientes con síndrome nefrótico fue de $7,9 \pm 5,4$ g/24 h. En los pacientes con afectación renal la media \pm SD del peor valor de creatinina sérica fue de $4,5 \pm 3,1$ mg/dl.

Con respecto a los síntomas generales, la fiebre estuvo presente en 85 pacientes (85/354) (20,4%) y el síndrome general en 12 (12/215) (2,9%).

Otras manifestaciones menos frecuentes fueron la neuropatía periférica, en 8 pacientes (1,9%), presentando 7 de ellos una polineuropatía mixta de predominio distal y 1 una mononeuritis. Se observó edema escrotal en 2 pacientes. En otro paciente se puso de manifiesto una meningitis linfocitaria y se describió un caso de epididimitis.

Tabla 14. Principales características clínicas de una serie de 417 pacientes diagnosticados de Púrpura de Schönlein-Henoch (datos expresados en %).

Lesiones cutáneas	100
púrpura palpable	97,6
otras	20,6
Afectación gastrointestinal	64,5
dolor abdominal	64,5
náuseas y/o vómitos	14,4
melena y/o rectorragia	12,9
SOH* positiva	10,3
Afectación articular	63,1
artralgia	43,8
artritis	37,4
Nefropatía	41,2
leve†	34,1
grave ‡	7,1
insuficiencia renal £	4,8
Neuropatía Periférica	1,9

* SOH= sangre oculta en heces

† Nefropatía leve= microhematuria (≥ 5 glóbulos rojos/HPF) y/o proteinuria que no alcanzó el rango nefrótico.

‡ Nefropatía grave= a) el síndrome nefrótico o b) síndrome nefrítico

£ Insuficiencia renal= creatinina en plasma fue $>125\%$ del límite superior de la normalidad

Datos de laboratorio

Los principales datos analíticos se resumen en la Tabla 15. Las pruebas de laboratorio de rutina -hemograma, VSG, perfil bioquímico y elemental y sedimento- se realizaron en la mayoría de los pacientes en el momento del diagnóstico de la enfermedad. En cambio las pruebas inmunológicas- FR, los ANA, las crioglobulinas y los niveles de C3 y C4- aunque se realizaron en la

mayoría de los pacientes adultos, solo se determinaron en una minoría de los jóvenes.

La leucocitosis estuvo presente en el 36,7% de los pacientes y la anemia en el 8,9%. La media de la VSG fue de $42,6 \pm 27$ mm/1^a hora. Los niveles séricos de IgA estaban elevados en el 31,7% de los casos (20 de 63 pacientes testados). La media \pm desviación estándar del valor de IgA fue de $323,8 \pm 206,4$ mg/dl. Otras pruebas inmunológicas tales como el FR y los ANA fueron negativos en la mayoría de los casos y en los pocos casos en los que resultaron ser positivos lo fueron a título bajo. Otras enfermedades como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades del tejido conectivo fueron excluidas. En los enfermos en los que la determinación de crioglobulinas fue positiva, el precipitado fue escaso (+/+++ o solo trazas), y ninguno de estos casos pudo ser clasificado de vasculitis crioglobulinémica. Los ANCA se realizaron casi rutinariamente en pacientes que habían sido diagnosticados desde 1992 y fueron negativos en todos los pacientes.

Tabla 16. Hallazgos analíticos e inmunológicos en 417 pacientes con púrpura de Schönlein-Henoch.

Leucocitosis *	36,7% (128/347) §
Anemia †	8,9% (36/403)
Aumento de VSG ‡	80,1% (105/131)
Aumento de los niveles de IgA £	31,7% (20/63)
Factor Reumatoide positivo	4,9% (8/162)
Anticuerpos antinucleares positivos	14,2% (25/176)
ANCA positivos	0% (0/53)
Crioglobulinas	20,4% (19/93)
C3 y/o C4 bajos	7,9% (17/215)

* Leucocitosis = leucocitos $\geq 11 \times 10^9/L$.

† Anemia = hemoglobina ≤ 110 g/L.

‡ VSG elevada = ≥ 20 o 25 mm/hora para los hombres o las mujeres, respectivamente.

£ Aumento de los niveles de IgA = nivel de IgA sérica > 400 mg/dL

§ Los números entre paréntesis indican el número de casos con resultados anormales o positivos sobre el total de casos testados.

Tratamiento

En la Figura 8 se resumen las principales características del tratamiento.

La mitad de los pacientes de esta serie recibió algún tipo de tratamiento.

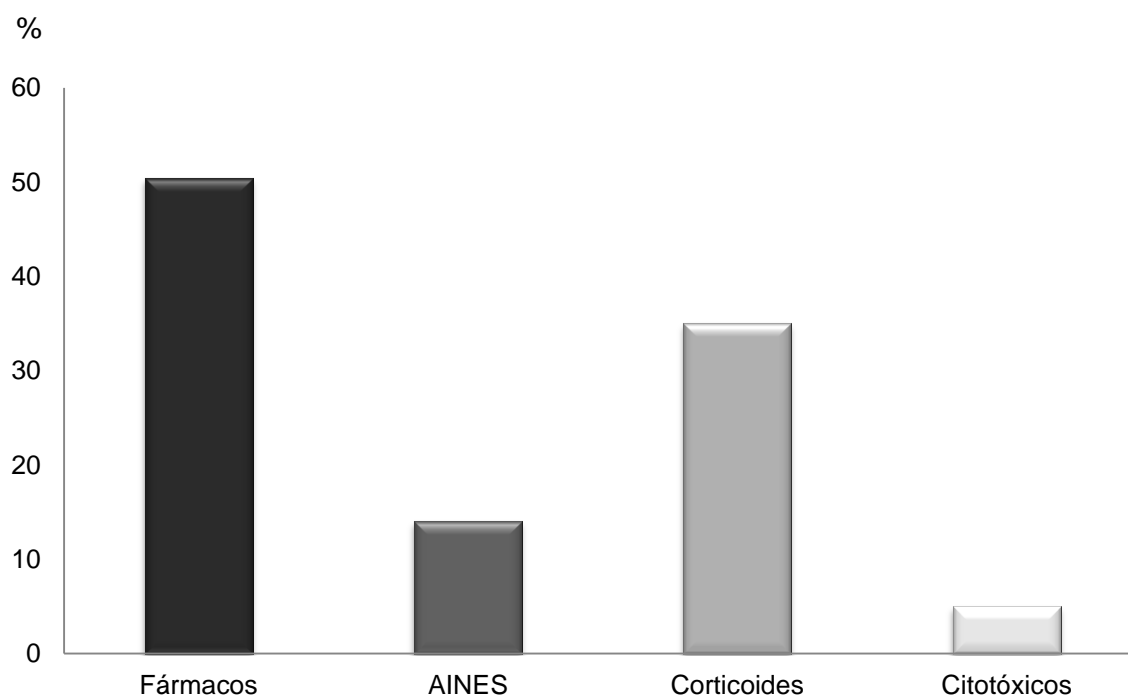
Los fármacos más utilizados fueron los corticosteroides que se emplearon en el 35% de los pacientes. Estos se prescribieron generalmente debido a

lesiones cutáneas persistentes o por la presencia de afectación visceral, como dolor abdominal intenso, sangrado gastrointestinal o nefropatía.

Los fármacos citotóxicos se administraron a un 5% de los pacientes, bien como agentes ahorradores de corticosteroides, en casos de dosis excesivamente altas durante periodos prolongados, o como terapia adicional en pacientes con afectación renal grave. Además, el 14% de los pacientes fueron tratados con AINES.

La mediana de duración del tratamiento con corticosteroides fue de 1 mes (IQR 0,5-4 meses) y la mediana de la dosis de prednisona inicial o equivalente fue de 30 mg/día (IQR 25-45 mg/dL).

Figura 8. Requerimientos terapéuticos en 417 pacientes con PSH.



Evolución

Cinco de los pacientes que estaban con tratamiento tuvieron infecciones graves: 4 una neumonía bacteriana y 1 una infección por herpes zoster.

Tras una mediana de seguimiento de 12 meses (IQR 2-38 meses) se observó una recuperación completa en el 83,2% de los pacientes.

Se observó nefropatía persistente (secuelas renales) en 32 pacientes (7,7%) siendo la afectación, en la mayoría de los casos, leve, observándose hematuria en 21 casos (5%), y hematuria con proteinuria en 5 casos (1%). En la última visita se objetivó insuficiencia renal crónica, generalmente leve, sólo en 6 pacientes (1,5%).

Las recaídas se produjeron en el 31,9% de los pacientes.

Durante la fase aguda y durante todo el curso de la enfermedad, incluyendo el seguimiento prolongado, la diálisis se requirió en 4 pacientes.

Subgrupos clínicos

Distribución de la PSH según la edad de presentación

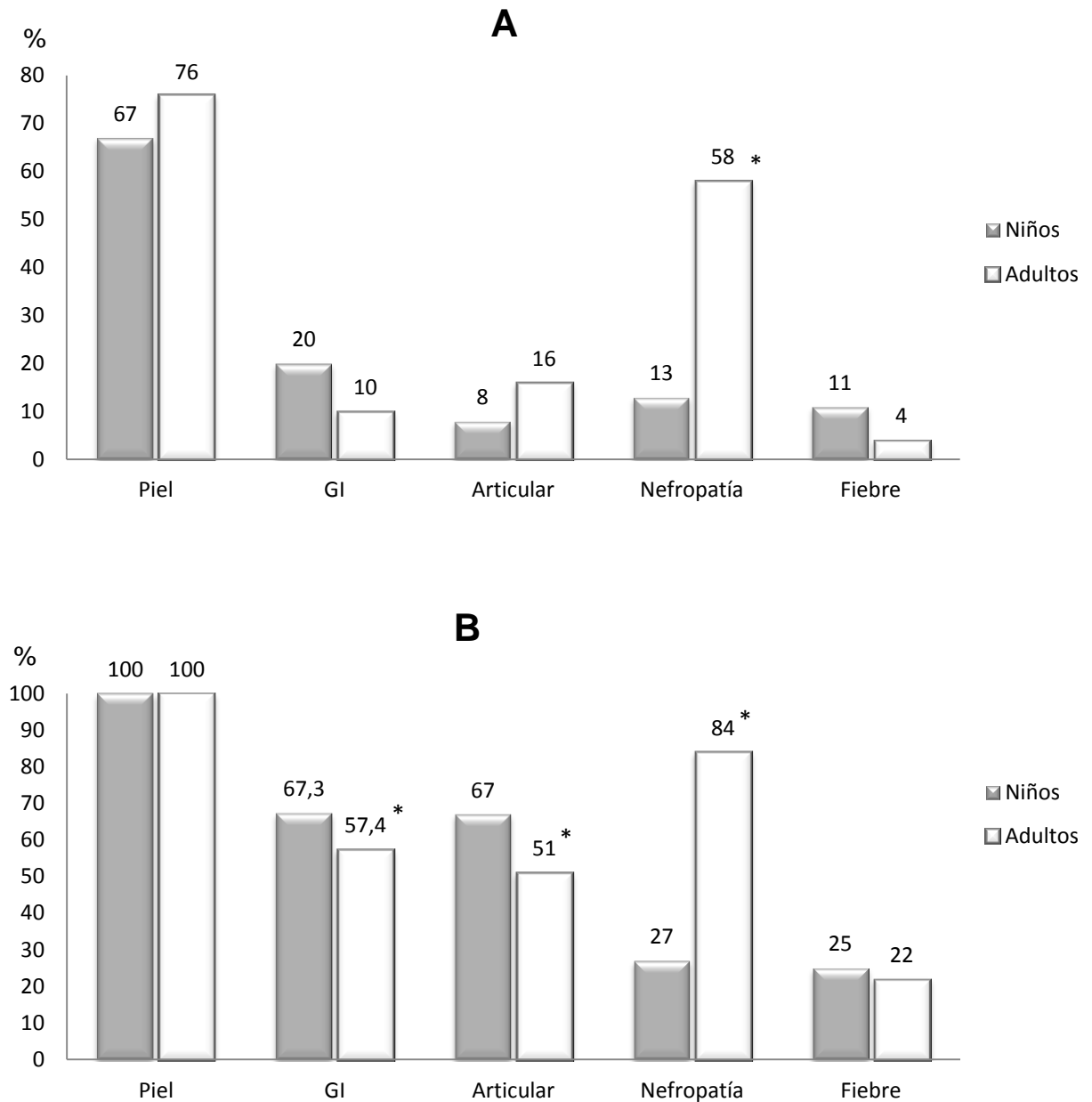
Se encontraron diferencias significativas en las características epidemiológicas, los datos clínicos y de laboratorio, el tratamiento y la evolución entre los niños (≤ 20 años) y los adultos (> 20 años) con PSH (Figura 9).

En los niños, la proporción de hombres (hombres/mujeres; 54%/46%) fue menor que en los adultos (70%/30%), ($p < 0,05$). La presencia de un factor

desencadenante se observó con mayor frecuencia en los niños (44% versus 28%, $p<0,05$), tanto las infecciones en general (43% vs 23%, $p<0,05$) como las IVRAS en particular (39% vs 14%, $p<0,05$).

En cuanto a las manifestaciones clínicas, la afectación gastrointestinal (67,3% vs 57,4%, $p<0,05$) y las manifestaciones articulares (67% vs 51%, $p=0,04$) fueron más frecuentes en los niños. En contraste, la nefropatía (84% vs 27%, $p<0,01$), el síndrome nefrótico (14,3% vs 4,5%, $p=0,01$), el síndrome nefrítico (11,3% vs 3,8%, $p=0,04$), y la insuficiencia renal (31% vs 4%, $p<0,01$) se observaron con mayor frecuencia en los adultos que en los niños.

Figura 9. Principales características clínicas de una serie de 417 pacientes con PSH en adultos y niños al inicio de la enfermedad (A) y cuando la enfermedad ya estaba establecida (B). Los datos se expresan como porcentajes.



* $p \leq 0.05$. GI= gastrointestinal

En cuanto a los datos de laboratorio, la leucocitosis (41% vs 24%, $p < 0.01$) fue más frecuente en los niños, mientras que la anemia (15,7% vs 6,3%,

$p=0,01$), la elevación de la IgA (55% vs 9%, $p<0,01$) y los ANA positivos (20% vs 9,5%, $p<0,05$) fueron más frecuentes en los adultos.

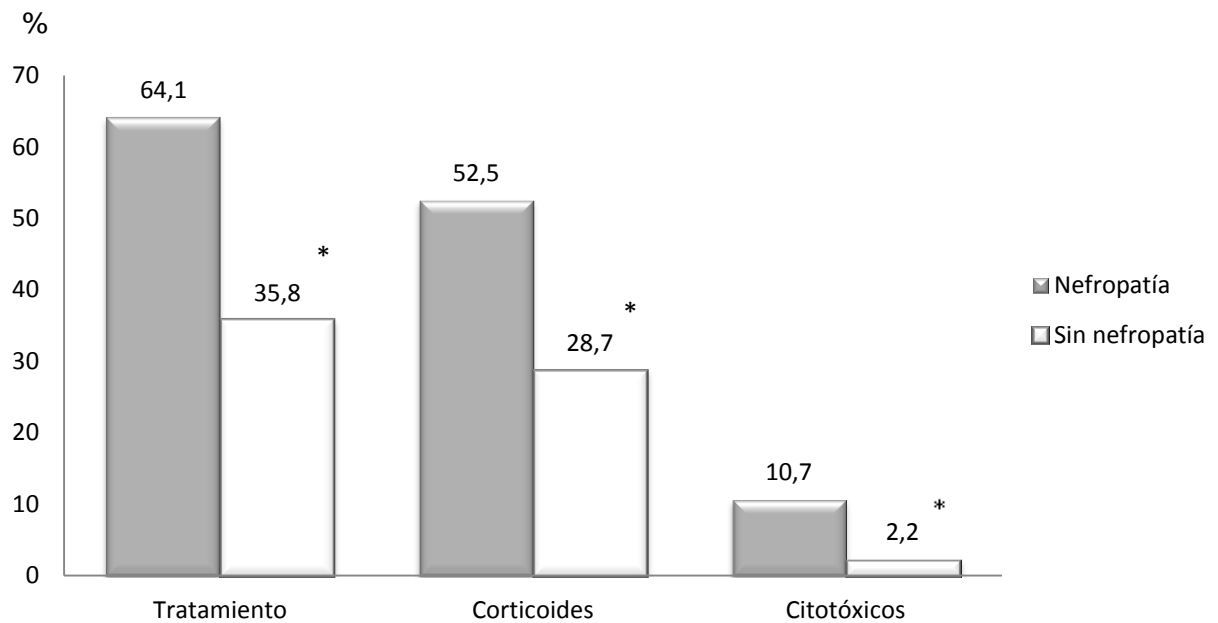
Tanto la biopsia cutánea (82% vs 9%, $p<0,01$) como la renal (27% vs 10%, $p<0,01$) se realizaron con mayor frecuencia en los adultos que en los niños.

Datos de laboratorio y tratamiento en pacientes con PSH estratificados de acuerdo a la presencia de nefropatía

Como era de esperar, el porcentaje de pacientes con nefropatía residual al final del seguimiento fue mayor en el subgrupo de pacientes que presentaban afectación renal en el momento del diagnóstico de la enfermedad que en los que no experimentaron afectación renal al inicio (18% frente al 1,7%, $p<0,001$).

Además, la elevación de los niveles de IgA sérica se observó con mayor frecuencia en el subgrupo de pacientes con nefropatía (41,8% vs 10%; ($p=0,01$)). El porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento farmacológico fue superior en el grupo de pacientes con nefropatía (64,1% vs 35,8%, $p<0,001$), tanto el tratamiento con corticosteroides (52,5% vs 28,7%, $p<0,001$) como la terapia con fármacos citotóxicos (10,7% vs 2,2%, $p<0,001$) (Figura 10). En cuanto a la evolución, la recuperación completa fue más frecuente en el grupo de pacientes sin nefropatía (74,7% versus 97,1%, $p<0,001$).

Figura 10. Requerimientos terapéuticos de 172 pacientes con PSH y afectación renal y 245 pacientes con PSH sin afectación renal.



* $p \leq 0.05$

En resumen, se describe una serie amplia de enfermos clasificados como PSH. Encontramos diferencias importantes en la frecuencia y gravedad del cuadro clínico, especialmente en la afectación renal que fue más frecuente y grave en los adultos que en los niños. La afectación renal al final del seguimiento así como los requerimientos de terapia farmacológica fueron mayores en los pacientes con afectación renal en el momento del diagnóstico de la enfermedad que en aquellos que no presentaban manifestaciones renales al inicio.

IV. B. ESTUDIO CLÍNICO COMPARATIVO DE LA PÚRPURA DE SCHOENLEIN-HENOCH Y LA VASCULITIS DE HIPERSENSIBILIDAD

Según los criterios propuestos por *Michel et al* (Michel BA et al 1992) un total de 102 pacientes adultos (71 hombres/31 mujeres) fueron clasificados como PSH y 195 (104 hombres/91 mujeres) como VH.

Características demográficas y factores precipitantes

Las principales características demográficas y etiológicas se resumen en la Tabla 16.

La edad media en el momento del inicio de la vasculitis cutánea fue similar en ambos grupos, $55,8 \pm 16,5$ años (rango, 20,5-87,2) en los pacientes con PSH y $56,8 \pm 18,3$ años (rango, 20,1-95,4) en los pacientes con VH ($p=0,6$). Ambas entidades fueron más comunes en los hombres y se produjeron con más frecuencia en otoño. Al inicio de la enfermedad, el 16,7% de los pacientes con PSH y el 49,2% de los enfermos con VH ($p<0,001$) estaban tomando algún medicamento, la mayoría de ellos por una IVRAS. Los antibióticos β -lactámicos fueron los medicamentos más comúnmente prescritos. La infección por el virus de la hepatitis sólo se encontró en 3 enfermos con PSH (2 tipo B y 1 tipo C) y en 8 pacientes con VH (2 Tipo B y 6 Tipo C). Todos los pacientes fueron negativos la prueba del VIH.

Tabla 16. Principales características demográficas y etiológicas de los pacientes con púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) y vasculitis de hipersensibilidad (VH).

	PSH	VH	p
Número de pacientes	102	195	
Edad media ± DE (años)	55,8±16,5	56,8± 8,3	p = 0,6
Sexo (♂/♀) n;%	71/31; 69,6/30.4%	104/91;53,3/46,7%	p <0,01
Patrón estacional,%			
primavera	26,5%	24,6%	p = 0,7
invierno	28,4%	25,6%	p = 0,6
otoño	27,4%	23,6%	p = 0,5
verano	16,7%	24,6%	p = 0,1
Factores etiológicos, no. (%)	29 (28,4%)	119 (61%)	p <0,01
Infecciones	23 (22,5%)	69 (35,4%)	p = 0,02
IVRAS *	14 (14%)	37 (19,4%)	p = 0,25
Infección virus de la hepatitis			
VHB	2 (2,8%)	2 (1,5%)	p = 0,5
VHC	1 (2,7%)	6 (8,8%)	p = 0,2
Drogas al inicio	17 (16,7%)	96 (49,2%)	p <0,01
antibióticos β-lactámicos	7 (43,7%)	24 (25%)	p = 0,12
Analgésicos / AINES	3 (20%)	21 (21,8%)	p = 0,86
otros	6 (37,5%)	53 (55,2%)	p = 0,2

*IVRAS= infección de vías respiratorias altas

Manifestaciones clínicas

Las principales características clínicas se resumen en la Figura 11.

Al inicio de la enfermedad se encontraron las siguientes diferencias entre la PSH y la VH: lesiones cutáneas (76,5% en PSH vs 85,6% en VH , p=0,06),

afectación gastrointestinal (10% en PSH vs 0,5 % en VH , $p<0,001$), síntomas articulares (15,7 % en PSH vs 10,8 % en VH , $p=0,3$), nefropatía (57,8% en PSH vs 51,5% en VH, $p=0,5$) y fiebre (4,2 % en PSH vs 1,5% en VH, $p=0,2$) .

Durante el curso clínico se observaron lesiones cutáneas en todos los pacientes. La púrpura palpable estuvo presente en el 100% de los pacientes con PSH y en el 95% de los enfermos con VH ($p=0,03$). Otras lesiones cutáneas, tales como úlceras o ampollas, se observaron en un 23,7% de los pacientes con PSH y en el 24,2% de los pacientes con VH ($p=0,9$). En ambas entidades las lesiones cutáneas fueron más comunes en las extremidades inferiores, aunque también se encontró afectación de las extremidades superiores y del tronco. La mediana de la duración de las lesiones cutáneas fue de 10 días (IQR 7-15) en la PSH y 10 días (IQR 6-15) en la VH ($p=0,4$).

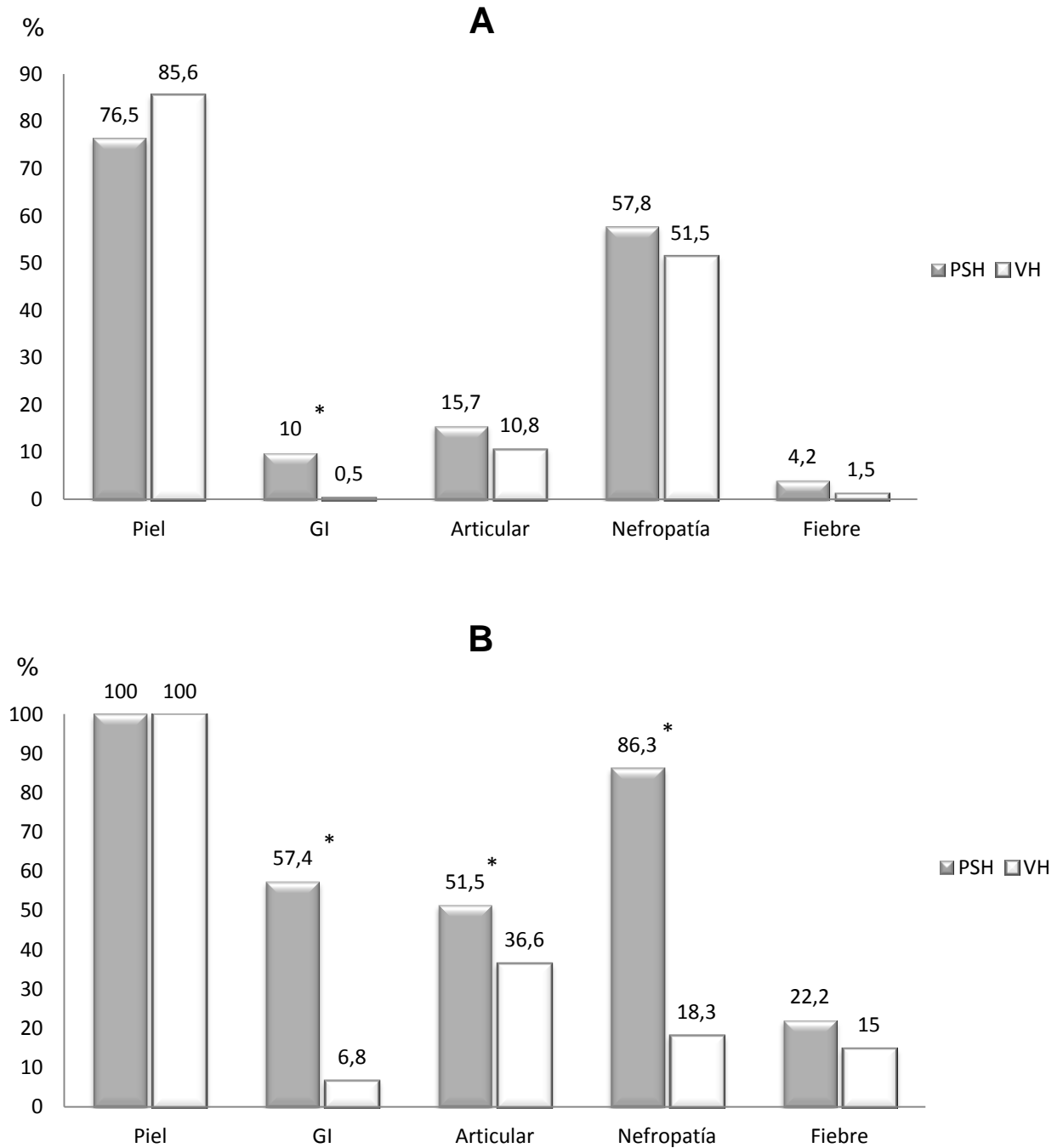
La afectación gastrointestinal fue más frecuente en la PSH (57,4% vs 6,8% en VH, $p<0,001$). El síntoma principal fue el dolor abdominal tipo cólico, que también fue significativamente más frecuente en pacientes con PSH (57,4% en PSH vs 4,7% en VH, $p<0,001$). Otras manifestaciones gastrointestinales como las náuseas y/o vómitos (21% vs 2%, $p<0,001$) y la melena/rectorragia (26% vs 4%, $p<0,001$) también fueron más frecuentes en la PSH. La sangre oculta en heces fue positiva en el 47,5% (19 de 40 testados) de los pacientes con PSH y en el 6,8% de los pacientes con VH (3 de 44 testados) ($p<0,001$).

Las manifestaciones articulares en general (artralgias y/o artritis) y la artritis en el examen físico fueron más frecuentes en la PSH que en la VH (51,5% vs 36,6%, $p=0,01$, y el 28,7% vs 18%, $p=0,03$; respectivamente). El

patrón de afectación más frecuente fue una oligoartritis no erosiva que afectaba a los tobillos y/o rodillas.

La afectación renal también fue más común en la PSH que en la VH (86,3% vs 18,3%, $p < 0,001$). El síndrome nefrótico (14% vs 4%, $p = 0,007$) y el síndrome nefrítico (11,3% vs 1,4%, $p = 0,001$) fueron más frecuentes en la PSH. La creatinina sérica (mg/dl) fue algo superior en la PSH (mediana; IQR) (1,3; 1-2.2 vs 1,2; 0,9-1,7 en VH) ($p = 0,2$).

Figura 11. Principales características clínicas de 102 pacientes adultos con púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) y 195 con vasculitis de hipersensibilidad (VH), al inicio de la enfermedad (A) y cuando la enfermedad estaba establecida (B).



* $p \leq 0.05$; GI= gastrointestinal

Datos de laboratorio

Los principales hallazgos de laboratorio se resumen en la Tabla 17.

Las pruebas de rutina se realizaron en todos los pacientes en el momento del diagnóstico. La anemia estaba presente en el 10,8% de los pacientes con PSH y en el 9,4% de los pacientes con VH ($p=0,7$). La leucocitosis fue más común en los enfermos con PSH que en los pacientes con VH (24,2% vs 19,4%, $p=0,3$). La media de la VSG, fue similar en los pacientes con PSH ($47,9 \pm 29,5$ mm/1 hora) y VH ($46,8 \pm 26,7$ mm/1 hora) ($p=0,8$). Los niveles séricos de IgA estaban elevados en el 54,8% (17 de 31 testados) de los pacientes con PSH y en el 48,9% (22 de 45 testados) de los pacientes con VH ($p=0,6$). La media \pm desviación estándar del valor de IgA fue similar en ambas entidades (PSH: $452,7 \pm 208,4$ mg/dl; VH: $432,3 \pm 282,5$ mg/dl) ($p=0,73$).

Otras pruebas inmunológicas tales como el FR y los ANA fueron generalmente negativos en ambos grupos y en los pocos pacientes en los que fueron positivos lo fueron a título bajo. Otras enfermedades, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y otras enfermedad del tejido conectivo fueron excluidas. En los pacientes con crioglobulinas positivas el precipitado fue escaso (+/+++), o pequeñas cantidades), y ninguno de ellos pudo ser clasificado como vasculitis crioglobulinémica. Los ANCA fueron negativos en todos los pacientes con PSH y positivos en sólo 2 pacientes con VH ($p=0,3$) (en 1 paciente pANCA y en el otro indeterminado, en ambos casos a título bajo y sin cumplir las definiciones de vasculitis necrotizante sistémica primaria).

Tabla 17. Hallazgos de laboratorio y pruebas inmunológicas en los pacientes con púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) y vasculitis de hipersensibilidad (VH).

	PSH	VH	p
Leucocitosis	24,2% (22/91)	19,4% (37/191)	p = 0,3
Anemia	10,8% (11/102)	9,4% (18/192)	p = 0,7
VSG elevada	83% (49/59)	84,4% (92/109)	p = 0,8
Aumento IgA sérica	54,8% (17/31)	48,9% (22/45)	p = 0,6
Factor Reumatoide positivo	7,3% (6/82)	19,7% (30/152)	p = 0,01
ANA positivos	19,5% (17/87)	21,6% (33/153)	p = 0,7
ANCA positivos	0% (0/40)	3% (2/65)	p = 0,3
Crioglobulinas positivas	20% (14/70)	22,7% (27/119)	p = 0,7
C3 y/o C4 bajos	9,6% (8/83)	4,9% (7/143)	p = 0,16

Los valores se expresan en porcentajes (nº positivos / nº total testados).

La leucocitosis se definió como un recuento de leucocitos $\geq 11 \times 10^9$ /litros, la anemia como hemoglobina < 110 g/litro, velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada si era superior a 20 o 25 mm/1 hora para los hombres o las mujeres respectivamente, y el aumento de niveles de IgA si el nivel de IgA total era > 400 mg/dl.

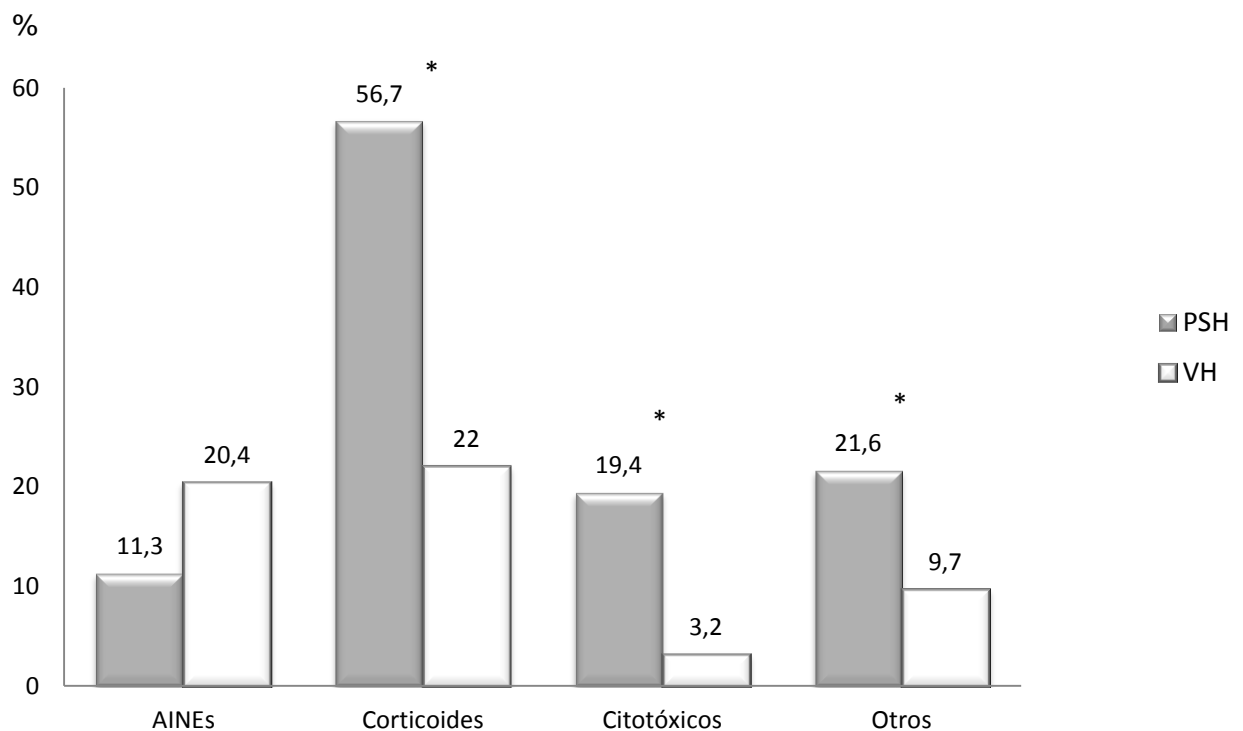
Tratamiento

Los corticosteroides y los fármacos citotóxicos fueron el tratamiento habitual en ambas enfermedades. Los corticosteroides se prescribieron debido a lesiones cutáneas persistentes o afectación visceral como dolor abdominal intenso, sangrado gastrointestinal o nefropatía. Los fármacos citotóxicos fueron prescritos, bien como agentes ahorradores de corticosteroides o como tratamiento adicional en pacientes con afectación renal grave.

Cuando se evaluó específicamente el tratamiento con corticosteroides y e inmunosupresores en pacientes con PSH y VH, se observó que ambos

fármacos fueron utilizados con mayor frecuencia en pacientes con PSH (Figura 12): corticoides (56,7% en la PSH vs 22% en VH, $p < 0,001$) y fármacos citotóxicos (19,4% en la PSH vs 3,2% en VH, $p < 0,001$).

Figura 12. Tratamiento de 102 pacientes adultos con púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) y 195 con vasculitis de Hipersensibilidad (VH).



* $p \leq 0.05$

Los fármacos citotóxicos utilizados en la PSH fueron los siguientes: azatioprina en 8 pacientes, ciclofosfamida en 8, micofenolato mofetilo en 1, cloroquina en 1, y azatioprina más micofenolato mofetilo en 1 paciente, y los utilizados en la VH fueron los siguientes: azatioprina en 2 pacientes,

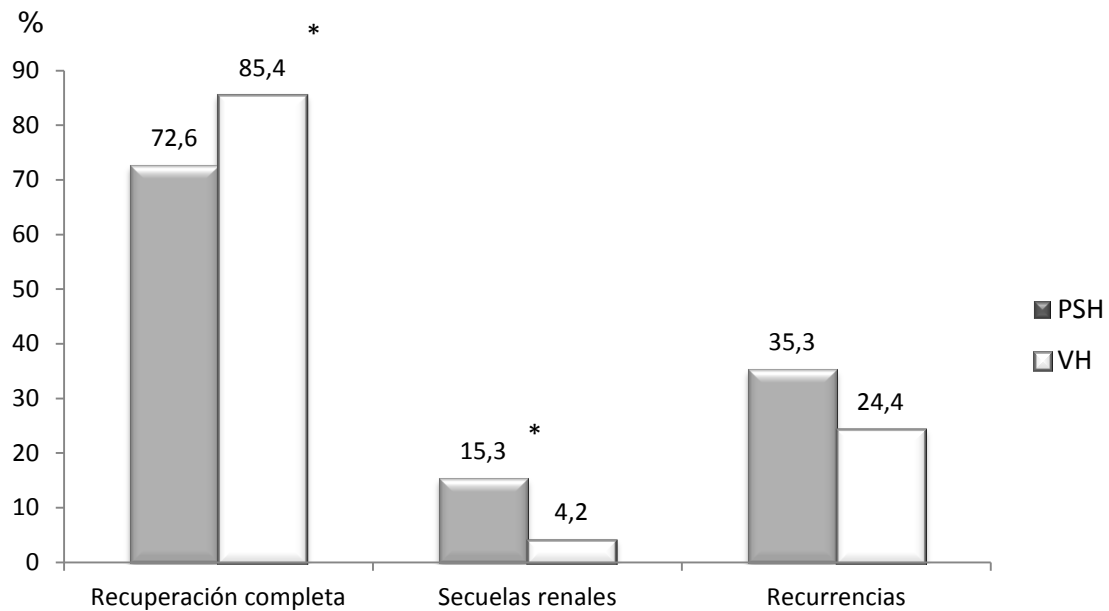
ciclofosfamida en 2, metotrexato en 1 y micofenolato mofetilo más ciclosporina en 1 paciente.

Evolución

Las infecciones secundarias al tratamiento sólo se observaron en 5 pacientes con PSH (neumonía en 4 y herpes zoster en un solo caso) y en 2 pacientes con VH (1 neumonía y 1 infección del tracto respiratorio superior). A parte de 1 paciente con neumonía que falleció, el resto de los pacientes experimentaron una recuperación completa después de la terapia con antibióticos o de la terapia antiviral en el caso de herpes zoster.

Tras una mediana de seguimiento de 15,5 meses (IQR; 3-37) en la PSH y 4 meses (IQR; 2-12) en la VH, la evolución fue mejor en la VH que en la PSH (Figura 13). La recuperación completa se observó con mayor frecuencia en los pacientes con VH (85,4% en VH vs 72,6% en PSH, $p=0,01$). Las secuelas renales se observaron con mayor frecuencia en los pacientes con PSH que en aquellos con VH (15,3% en la PSH vs 4,2% en VH, $p<0,001$). Las recurrencias se observaron en el 35,3% de los pacientes con PSH y en el 24,4% de los pacientes con VH ($p=0,07$).

Figura 13. Evolución de 102 pacientes adultos con púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) y 195 con vasculitis de hipersensibilidad (VH).



* $p \leq 0.05$

IV. C. ESTUDIO CLÍNICO COMPARATIVO DE LA PÚRPURA DE SCHOENLEIN-HENOCH Y LA NEFROPATÍA Ig A

De acuerdo con los criterios de inclusión 142 pacientes (88 hombres / 54 mujeres) fueron clasificados como PSH con afectación renal (PSHN) y 61 (45 hombres / 16 mujeres) como nefropatía IgA (NIgA).

Características demográficas y factores precipitantes

Los principales factores demográficos y etiológicos se resumen en la Tabla 18.

Los pacientes con PSHN eran más jóvenes que los pacientes con NIgA. En este sentido, la edad media de inicio fue de $30,6 \pm 26,4$ años (rango, 2,9-82,7) en los pacientes con PSHN y $37,1 \pm 16,5$ años (rango, 14,7-78,5) en los pacientes con NIgA ($p < 0,001$). Setenta y cuatro (52%) de los 142 pacientes con PSHN eran niños. En contraste, sólo 14 pacientes (22,9%) con nefropatía NIgA eran niños. Tanto en NIgA y como en la PSHN la enfermedad fue más común en los hombres. El inicio de la PSHN fue significativamente más frecuente en otoño.

Al inicio de la enfermedad, el 19% de los pacientes con PSHN y el 11,5% de los pacientes con NIgA ($p = 0,19$) estaban tomando medicamentos, la mayoría de ellos por una infección del tracto respiratorio superior. Los antibióticos β -lactámicos fueron los fármacos más utilizados. La infección por el virus de la hepatitis sólo se detectó en 2 casos de PSHN y en 1 de NIgA (tipo B en los 3 casos). Todos los pacientes fueron negativos para la prueba del VIH.

Tabla 18. Principales características demográficas y etiológicas de los pacientes con nefritis de la púrpura de Schönlein-Henoch (PSHN) y nefropatía IgA (NIgA).

	PSHN	NIgA	p
Número de pacientes	142	61	
Edad media ± DE (años)	30,6 ± 26,4	37,1 ± 16,5	p <0,001
Sexo (♂/♀) n;%	88/54	45/16	p = 0,1
Patrón estacional,%			
primavera	30,3%	31,1%	p = 0,9
invierno	24,6%	32,8%	p = 0,25
otoño	31%	14,7%	p = 0,02
verano	14%	21,3%	p = 0,3
Factores etiológicos, no. (%)	54 (38%)	14 (23%)	p = 0,03
Infecciones	50 (35,2%)	15 (24,6%)	p = 0,13
IVRAS *	43 (30,5%)	13 (23,6%)	p = 0,33
Infección virus de la hepatitis	2 (3,7%)	1 (2,4%)	p = 0,72
Drogas al inicio	27 (19%)	7 (11,5%)	p = 0,18
antibióticos β-lactámicos	8 (30,7%)	3 (42,8%)	p = 0,54
Analgésicos / AINES	1 (3,8%)	2 (28,6%)	p = 0,04
Otros	18 (66,6%)	2 (28,6%)	p = 0,8

*IVRAS= infección de vías respiratorias altas

Manifestaciones clínicas

Las principales características clínicas se resumen en la Figura 14.

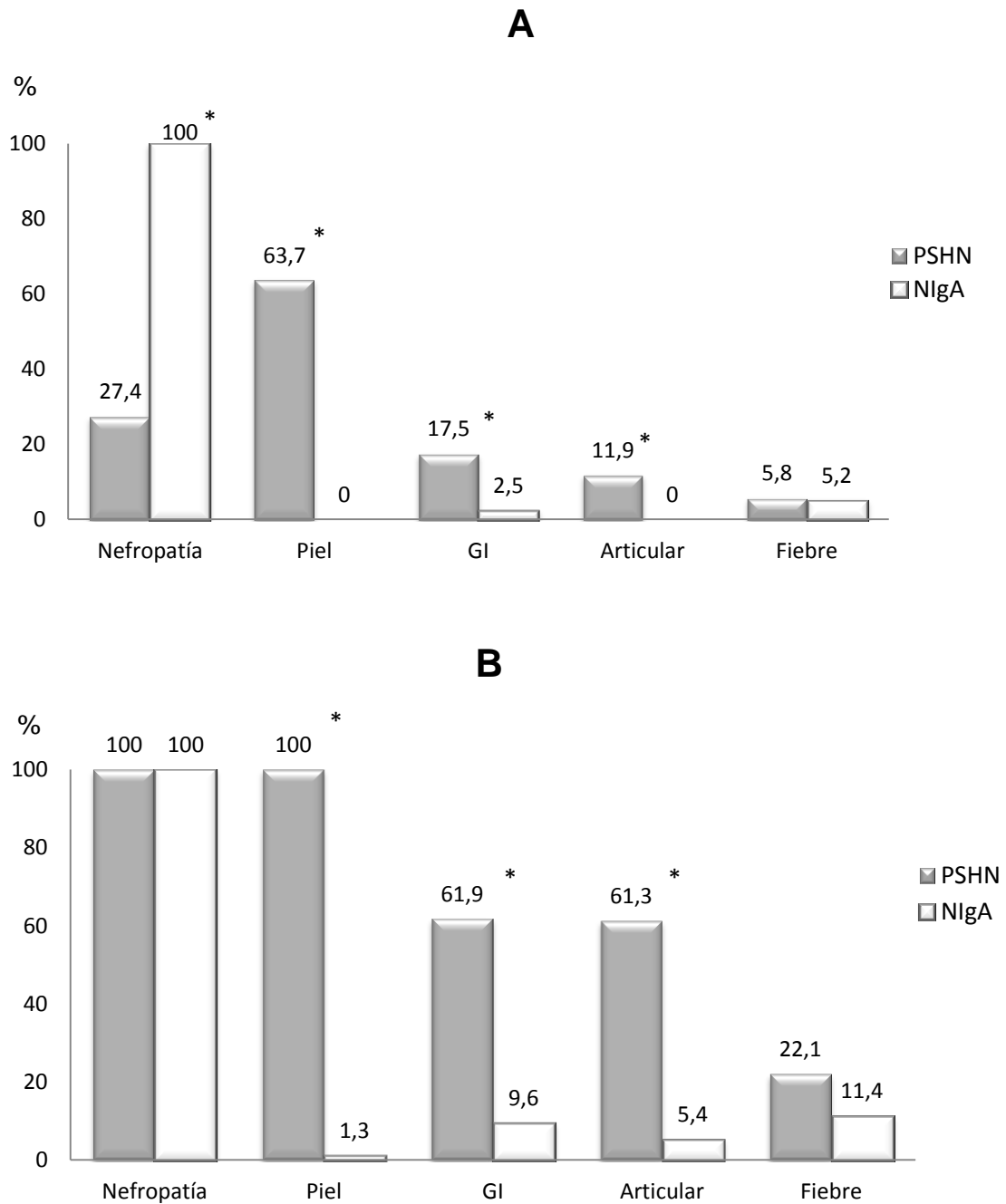
Al inicio la afectación renal se observó con mayor frecuencia en los pacientes con NIgA que en los pacientes con PSHN (100% vs 27,4%, p<0,001). Por el contrario, las manifestaciones extrarrenales, incluyendo las

manifestaciones cutáneas, gastrointestinales y los síntomas articulares se observaron con mayor frecuencia en pacientes con PSHN (Figura 14).

Durante el curso clínico, la afectación extrarrenal siguió siendo más frecuente en los pacientes con PSHN (Figura 14). Con respecto a esto, las lesiones cutáneas, por lo general púrpura palpable, estuvieron presentes en el 100% de los casos de PSHN pero sólo en un caso (1,8%) con NIgA ($p < 0,001$). La afectación gastrointestinal fue más frecuente en los pacientes con PSHN (62% vs 7,4%, $p < 0,001$). El síntoma principal fue el dolor abdominal tipo cólico. Otros síntomas gastrointestinales como las náuseas y/o vómitos (17,8% vs 1,7%, $p = 0,005$) y las melenas/rectorragia (32,7% vs 0%, $p < 0,001$) también fueron más frecuentes en los enfermos con PSHN. La sangre oculta en heces fue positiva en el 56,8% (25 de 44 testados) de los casos de PSHN y en el 0% (0 de 6 a prueba) de los casos de NIgA ($p = 0,009$).

Las manifestaciones articulares (artralgias y/o artritis) fueron más frecuentes en los pacientes con PSHN (61,3% vs 3,6%, $p < 0,001$). Sin embargo, la presencia de artritis en el examen físico sólo se observó en el 38% de los casos de PSHN y en ningún caso de NIgA. El patrón de afectación articular más frecuente fue una oligoartritis no erosiva que afectaba a los tobillos y/o rodillas

Figura 14. Principales características clínicas de 142 pacientes con nefritis de la púrpura de Schönlein-Henoch (PSHN) y 61 con nefropatía IgA (NIgA), al inicio de la enfermedad (A) y cuando la enfermedad estaba establecida (B).

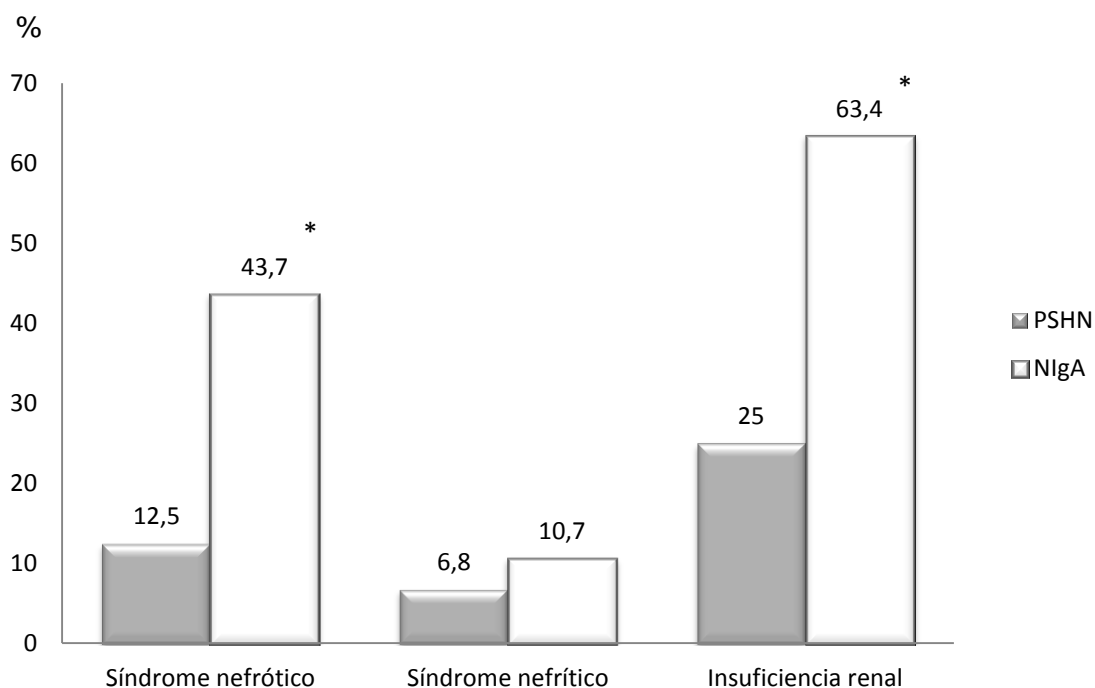


* $p \leq 0.05$; GI= gastrointestinal

La afectación renal fue más severa en la NIgA (Figura 15): el síndrome nefrótico (12,5% en PSHN vs 43,7% en NIgA, $p < 0,001$), el síndrome nefrítico

(6,8% vs 10,7%, $p=0,5$), y la insuficiencia renal (25% vs 63,4%, $p<0,001$). El valor medio de la proteinuria (gr/24h) fue mayor en los pacientes con NIgA (mediana; IQR) (1; 0,5-2,2 en PSHN vs 3,1; 1,4-7,7 en la NIgA) ($p<0,001$). También, la creatinina sérica (mg/dl) fue mayor en los pacientes con NIgA (1,2; 1-2,4 en PSHN vs 1,8; 1.2-3 en NIgA) ($p=0,01$).

Figura 15. Comparación de la afectación renal en 142 pacientes con nefritis de la púrpura de Schönlein-Henoch (PSHN) y 61 con nefropatía IgA (NIgA).



* $p \leq 0.05$

Datos de laboratorio

Los principales hallazgos de laboratorio se resumen en la Tabla 19.

Las pruebas de laboratorio de rutina se realizaron en todos los pacientes en el momento del diagnóstico. La anemia fue mas frecuente en los pacientes

con NIgA (12,7% en PSHN vs 36% en NIgA, $p < 0,001$), mientras que la leucocitosis fue más común en los pacientes con PSHN (22,5% vs 8,2%, $p = 0,015$). La media de la VSG se incrementó de manera similar en ambas entidades ($47,1 \pm 30,2$ mm/1 hora en PSHN vs $49,2 \pm 24,7$ mm/1 hora en NIgA). Los niveles séricos de IgA se incrementaron en el 60% (15 de 25 testados) de los pacientes con PSHN y en el 53,8% (21 de 39 testados) de los pacientes con NIgA ($p = 0,62$). La media \pm desviación estándar del valor de IgA fue similar en ambas condiciones (PSHN: 442 ± 240 mg/dl; NIgA: $447,2 \pm 242,3$ mg/dl) ($p = 0,97$).

Otras pruebas inmunológicas tales como el FR y los ANA fueron generalmente negativos en ambos grupos y en los pocos casos en los que resultaron positivos lo fueron a título bajo. Otras enfermedades, tales como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades del tejido conectivo fueron excluidas. En aquellos pacientes con crioglobulinas positivas el crioprecipitado fue escaso (+/+++), o pequeñas cantidades), y ninguno de ellos pudo ser clasificado de vasculitis crioglobulinémica. Los ANCA fueron negativos en todos los pacientes con PSHN y positivos en 2 pacientes con NIgA ($p = 0,17$) (uno cANCA y otro pANCA), en ambos casos a título bajo y sin cumplir las definiciones de vasculitis necrotizante sistémica primaria.

Tabla 19. Hallazgos de laboratorio y pruebas inmunológicas en los pacientes con nefritis de la púrpura de Schönlein-Henoch (PSHN) y nefropatía IgA (NIgA).

	PSHN	NIgA	p
Leucocitosis	22,5% (142/142)	8,2% (61/61)	p = 0,015
Anemia	12,7% (142/142)	36% (61/61)	p < 0,001
VSG elevada	88,9% (48/54)	83,3% (20/24)	p = 0,5
Aumento IgA sérica	60% (15/25)	53,8% (21/39)	p = 0,62
Factor Reumatoide positivo	2,5% (2/79)	4,5% (1/22)	p = 0,62
ANA positivos	13,8% (12/87)	18,2% (6/33)	p = 0,54
ANCA positivos	0% (0/27)	6,4% (2/31)	p = 0,17
Crioglobulinas positivas	16,7% (8/48)	20% (3/15)	p = 0,76
C3 y/o C4 bajos	12,8% (13/101)	12,7% (6/47)	p = 0,98

Los valores se expresan en porcentajes (nº positivos / nº total testados).

La leucocitosis se definió como un recuento de leucocitos $\geq 11 \times 10^9$ /litros, la anemia como hemoglobina <110 g/litro, velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada si era superior a 20 o 25 mm/1 hora para los hombres o las mujeres respectivamente, y el aumento de niveles de IgA si el nivel de IgA total era >400 mg/dl.

Tratamiento

Los corticoesteroides y fármacos citotóxicos fueron la terapia habitual para ambas enfermedades.

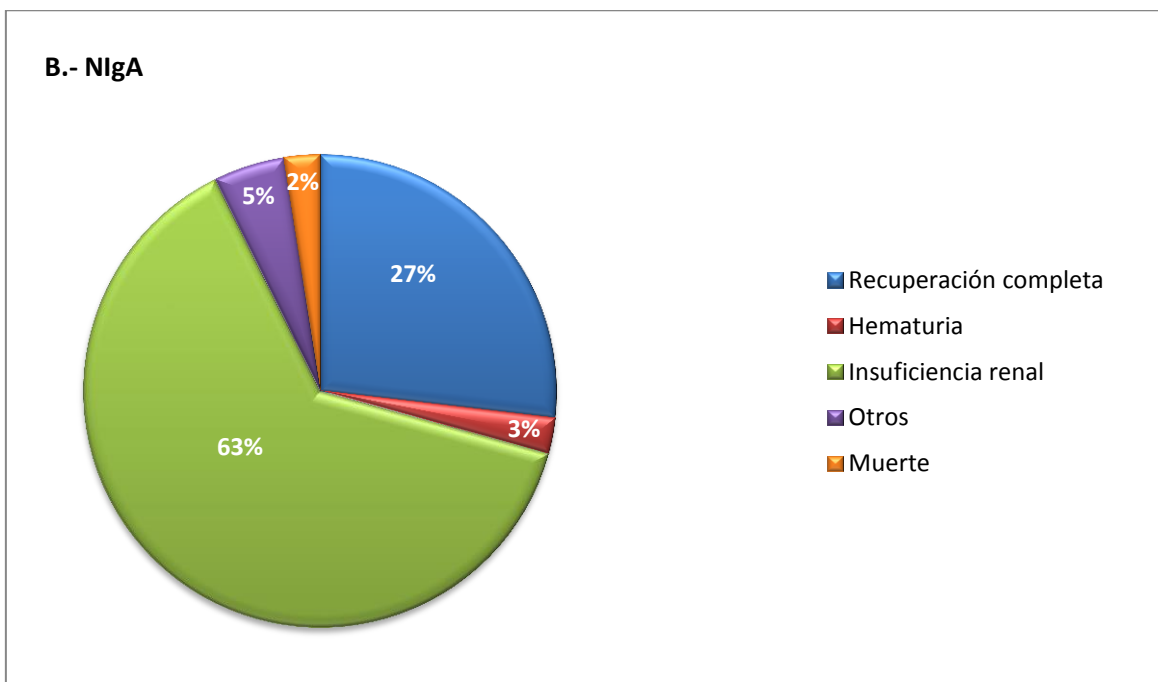
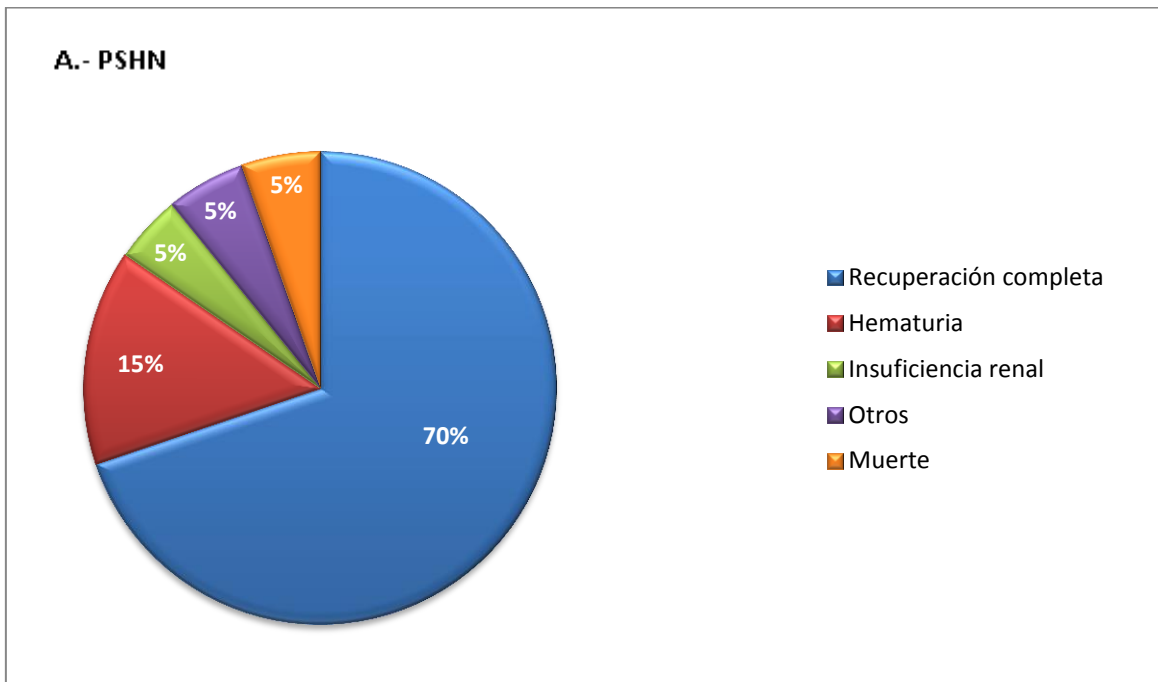
Los corticosteroides se prescribieron generalmente por lesiones cutáneas persistentes o afectación visceral como, dolor abdominal intenso, sangrado gastrointestinal o nefropatía. Los fármacos citotóxicos se prescribieron generalmente como agentes ahorradores de corticosteroides o como tratamiento adicional en pacientes con afectación renal grave .

La frecuencia de administración de los corticosteroides y de los inmunosupresoras fue similar en ambos grupos: corticoides (79,6% en PSHN vs 69% en la nefropatía por IgA, $p=NS$) y fármacos citotóxicos (19% en PSHN vs 16,5% en la nefropatía por IgA, $p=NS$). Los fármacos citotóxicos utilizados en PSHN fueron los siguientes: azatioprina en 7 casos, ciclofosfamida en 6 y micofenolato mofetil en 2 y en la NIgA: ciclofosfamida en 8 casos y ciclosporina en 2. La duración del tratamiento con corticosteroides fue mayor en los pacientes con NIgA (mediana: 6 meses, IQR 1-48 meses) que en los pacientes con PSHN (mediana: 2 meses, IQR 1-7 meses) ($p<0,001$).

Evolución

Tras una mediana de seguimiento de 120,8 meses (IQR; 110-132) en la PSHN y 138,6 meses (IQR; 117-156) en la NIgA, la evolución fue mejor en los pacientes con PSHN que en los pacientes con NIgA. La recuperación completa se observó con mayor frecuencia en los casos de PSHN (69,7% vs 26,5%, $p<0,001$), aunque se observó una hematuria persistente, generalmente leve, con mayor frecuencia en los pacientes con PSHN (14,8% vs 2%, $p<0,03$), la insuficiencia renal crónica fue más frecuente en los casos con NIgA (4,9% en PSHN vs 63,8% en la NIgA, $p<0,001$) (Figura 16).

Figura 16. Evolución final de los pacientes con nefritis de la púrpura de Schönlein-Henoch (PSHN) y nefropatía IgA (NIgA).



Durante la fase aguda de estas enfermedades y durante todo el seguimiento se requirió diálisis en el 43,5% (27/61 testados) de los pacientes con NIgA, mientras que sólo se necesitó en el 2,9% (4/142 testados) de los pacientes con PSHN ($p < 0,001$). Ninguno de los pacientes con PSHN requirió trasplante renal, mientras que este se realizó en el 36% (22/61 testados) de los pacientes con NIgA ($p < 0,001$). Las recurrencias de la enfermedad se observaron en el 38,6% de los pacientes con PSHN y en el 36,3% de los pacientes con NIgA ($p = 0,8$).

En resumen, presentamos una serie amplia de pacientes con afectación renal debida a la PSH y a la NIgA observándose que ambas entidades pueden representar diferentes síndromes clínicos, siendo la enfermedad renal más grave en la NIgA, mientras que las manifestaciones extrarrenales son más frecuentes en la PSHN, teniendo una mejor evolución los casos de PSHN que los de NIgA.

V. DISCUSIÓN

V. A. ESTUDIO DE LA PÚRPURA DE SCHOENLEIN-HENOCH EN UNA POBLACIÓN DEFINIDA

Nuestro trabajo describe la serie más amplia de pacientes con PSH de una sola área sanitaria hasta ahora descritos en la literatura. Además, para analizar el espectro clínico de esta enfermedad y evitar selección de pacientes según datos de gravedad, se incluyeron en el estudio a todos los pacientes que reunían criterios de clasificación bien establecidos para PSH (Michel BA 1992).. Este procedimiento nos permitió establecer las características clínicas de PSH en una población del Norte de España

Como ha señalado Saulsbury (Saulsbury FT 2010), a pesar de los recientes avances en la comprensión de la PSH, su patogenia, el espectro clínico y su tratamiento no se conocen completamente (Saulsbury FT 2007). Varios factores pueden haber influido en la gran variabilidad de las características clínicas y de la evolución de la PSH descritos en la literatura. Entre ellos podemos destacar los siguientes: a) el sesgo de selección, ya que los datos que aparecen en algunos estudios son el resultado de series de servicios de nefrología o sólo describen los datos de series seleccionadas de pacientes que se enviaban a un centro de referencia debido a la gravedad del proceso (Jauhola O et al 2010; Pillebout E et al 2002; Rai A et al 1999; Saulsbury FT 1999), b) el uso de diferentes criterios para el diagnóstico de la PSH (en algunos estudios se requiere la biopsia para el diagnóstico de la PSH mientras que en otros, sobre todo en los casos típicos de PSH en niños, la biopsia de piel o incluso la biopsia renal, cuando la afectación renal es leve, no se llevan a cabo (Pillebout E et al 2002) y c) la ausencia de guías establecidas para un manejo terapéutico estandarizado, especialmente en los casos de

nefropatía.

Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, en el presente estudio se estudió una serie amplia y no seleccionada de pacientes con PSH. En un intento de minimizar el sesgo de selección, a diferencia de otros estudios en los que se estudiaron pacientes de un único departamento, en nuestro estudio se incluyeron todos los pacientes con PSH atendidos en los servicios de Reumatología, Pediatría, Nefrología, Dermatología y Medicina Interna de nuestro centro (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla). Además, para llegar a conclusiones sólidas sobre la gravedad y el espectro clínico real de la enfermedad, se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de PSH, independientemente de si se realizó o no biopsia, ya que en la mayoría de los niños con PSH típica, con o sin afectación renal leve, la biopsia no se llevó a cabo. Seguimos este procedimiento porque creemos que la inclusión de los niños sin biopsia reduciría el riesgo de sesgo de selección por severidad proporcionando una visión más precisa y real del espectro clínico de la enfermedad.

En línea con lo anterior, no se llevó a cabo ninguna selección previa de acuerdo con la edad en el momento del diagnóstico. Este hecho nos permitió establecer además las posibles diferencias en el espectro clínico y en la evolución entre los adultos y los niños. Esto es de vital importancia, ya que estudios previos han indicado que la enfermedad es más grave en los adultos (Blanco R et al 1997; Faull RJ et al 1987; García-Porrúa C et al 2002; Schaiier M et al 2011; Uppal SS et al 2006).

Clásicamente, la PSH se consideró un subgrupo de vasculitis por hipersensibilidad (Fauci AS et al 1978). Sin embargo, el Subcomité del Colegio

Americano de Reumatología (ACR) definió los criterios para la clasificación de varias vasculitis, incluyendo la vasculitis por hipersensibilidad y la PSH como dos entidades diferentes (Mills JA et al 1990). Dado que la PSH y la vasculitis por hipersensibilidad comparten muchas características clínico-patológicas, existe un alto porcentaje de los pacientes que pueden ser clasificados de forma errónea. Por lo tanto, basándose en la misma base de datos recogidos por el ACR, *Michel et al* (Michel BA et al 1992) propusieron un nuevo conjunto de criterios para diferenciar estas dos entidades (tabla 8). Estos criterios fueron usados en nuestro estudio.

Además de describir las características de nuestra serie, realizamos un análisis comparativo de las series previamente publicadas de PSH, incluyendo a todos los grupos de edad, es decir tanto a niños como adultos con esta vasculitis (Tabla 20).

Tabla 20. Comparación entre la presente serie y otras series publicadas en la literatura de pacientes con púrpura de Schönlein-Henoch, incluyendo niños y adultos.

	Presente estudio Calvo-Rio et al, Santander, España	Lin et al, (130) China	ACR 1990, (144) USA, México, Canada	Uppal et al, (198) Kuwait	Hung et al, (93) China	Garcia-Porrúa et al, (63) Lugo, España	Ilan et al (97) Israel
Nº pacientes	417	122	85	102	87	104	61
Sexo	♂ > ♀	♂ > ♀	♂ > ♀	♀ > ♂	♂ > ♀	♂ > ♀	♀ > ♂
Edad, media (años)							
Serie global	18,9	ND	17,4	ND	ND	ND	ND
Niños/adultos	ND	6,6/40,5	ND	6,2/32,1	6,9/43,5	6,1/44,8	7/42
Niños, n (%)	315 (75,5)	84 (68,8)	60 (70,6)	82 (80,4)	65 (74,7)	73 (70,2)	46 (75,4)
Adultos, n (%)	102 (24,5)	38(31,2)	25 (29,4)	20 (19,6)	22 (25,3)	31 (29,8)	15 (24,6)
Evento precipitante							
IVRAs (%)	32,8	37,7	ND	46	44,8	47,1	55,7
Medicaciones (%)	18,5	9,8	18	7,8	5,7	35,6	0
Características clínicas							
Lesiones cutáneas (%)	100	100	100	100	100	100	100
Gastrointestinal (%)	64,5	85,2	67	59,8	≈ 60	75	65,6
Articular (%)	63,1	54	50	67,6	≈ 70	72,1	67,2
Renal (%)	41,2	36,8	60	59,8	30	56,7	37,7
Leve	34,1	23,7	ND	55,9	20,7	40,2	34,4
Grave	7,1	ND	ND	3,9	9,2	17,6	11,5
Insuficiencia renal	4,8	5,7	9,3	2,9	6,9	5,8	11,5
Datos de laboratorio							
Leucocitosis (%)	36,7	63,9	ND	19,6	47,1	45,2	14,7
Anemia (%)	8,9	ND	ND	ND	2,3	7,7	1,6
IgA elevada (%)	31,7	52,4	5,6	ND	30,2	46,8	ND
Biopsia cutánea (%)	26,4	31,1	61,2	ND	25,3	ND	41
Tratamiento							
Corticosteroides (%)	35	78,7	ND	ND	73,6	ND	14,7
Citotóxicos* (%)	5	2,4	ND	ND	ND	ND	1,6
Pronóstico							
Recuperación completa (%)	83,2	89,4	ND	ND	94,3	80,8	67,2
Secuelas renales (%)	7,7	10,6	ND	ND	5,7	19,2	9,8
Recaidas (%)	31,9	32,8	ND	ND	13,8	17,3	32,8

VRAs: infección de vías respiratorias altas.

ND: no datos

*Citotóxicos: incluyendo azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato, y metotrexato.

En el presente estudio se describe la mayor serie de pacientes con PSH. Observamos un predominio de los hombres frente a las mujeres, lo que está en consonancia con la mayoría de series previas. Sin embargo, no en todos los estudios ha sido así ya que en algunos el número de mujeres fue mayor que el de los hombres (Ilan Y, Naparstek Y 1991; Uppal SS et al 2006).

La relación entre niños y adultos fue muy similar en todas las series, con una proporción de adultos en torno a una cuarta parte. En la mayoría de las series se identificaron eventos precipitantes en aproximadamente un tercio de los casos. No obstante, existe una serie en la que se describen eventos precipitantes en más de la mitad de los casos (Ilan Y, Naparstek Y 1991).

La frecuencia de la afectación cutánea fue similar en todos los estudios. Sin embargo, se han descrito diferencias en la prevalencia de las manifestaciones gastrointestinales. En este sentido, aunque en la mayoría de las series las manifestaciones gastrointestinales se describieron en aproximadamente el 60% de los casos, *Lin et al* publicaron la presencia de manifestaciones gastrointestinales en más del 80% de sus pacientes (Lin SJ, Huang JL1998).

Se han encontrado grandes discrepancias con respecto a la frecuencia de la nefritis. En este sentido, en la serie descrita por Hung et al, la nefropatía estaba presente en sólo el 30% de los pacientes (Hung SP et al 2009), mientras que en la serie del ACR la afectación renal se describió en el 60% de los pacientes con PSH (Mills JA et al 1990).

Con respecto a los datos de laboratorio, la frecuencia más alta de leucocitosis y niveles séricos de IgA elevada se describe en la serie de Lin et al

(Lin SJ, Huang JL 1998). Una explicación plausible de este dato puede ser que en esta serie se incluye un alto porcentaje de adultos, que generalmente presentan una enfermedad más grave y, en consecuencia, mayor anormalidad de las pruebas de laboratorio.

En cuanto a la terapia, en nuestra serie el porcentaje de pacientes que recibieron agentes citotóxicos fue ligeramente mayor que en otras series (Figura 8).

La frecuencia de secuelas renales fue mayor en la serie de García-Porrúa et al (García-Porrúa C et al 2002). Esto probablemente se deba a una mayor frecuencia de nefritis y a una afectación renal más grave que en otras series.

Si dividimos nuestra cohorte de pacientes con PSH en dos grupos, niños y adultos, como se realizó en estudios anteriores (Calvino MC et al 2001; Hung SP et al 2009; Ilan Y, Naparstek Y 1991; Lie JT et al 1990), en nuestra serie del norte de España la existencia de un evento precipitante potencial, principalmente infección de VRAs, fue más frecuente en los niños que en los adultos. Al igual que en estudios anteriores, el dolor abdominal (Hung SP et al 2009; Ilan Y, Naparstek Y 1991; Lie JT et al 1990; Uppal SS et al 2006) y la afectación articular (Uppal SS et al 2006) también fueron más frecuentes en los niños, mientras que la presencia de nefropatía y afectación renal severa fue también más frecuente en los adultos (Calvino MC et al 2001; Ilan Y, Naparstek Y 1991; Lie JT et al 1990; Trapani S et al 2005). En consonancia con estudios previos, en nuestra serie la leucocitosis fue más común en los niños (Calvino MC et al 2001; Hung SP et al 2009; Ilan Y, Naparstek Y 1991; Lie JT et al 1990), mientras que la anemia fue más frecuente en los adultos (Hung SP et al 2009).

En nuestra serie la frecuencia de IgA sérica elevada fue mayor en el subgrupo de pacientes con PSH con afectación renal en comparación con el resto de pacientes. Este hallazgo no fue observado por otros autores (Jauhola O et al 2010).

Los datos relacionados con la terapia en nuestra serie no difieren de los publicados en estudios anteriores. Los pacientes con afectación renal recibieron una terapia más agresiva, basada fundamentalmente en el uso de corticoides.

En conclusión, nuestros resultados refuerzan la idea de que a pesar de que la PSH es una vasculitis típica de la infancia, no es excepcional en adultos y una cuarta parte de los pacientes con PSH son adultos. El pronóstico es generalmente favorable, estando relacionado principalmente con la afectación renal.

V. B. ESTUDIO CLÍNICO COMPARATIVO DE LA PÚRPURA DE SCHONLEIN-HENOCH Y LA VASCULITIS DE HIPERSENSIBILIDAD

La PSH y la VH se consideran dos entidades relacionadas incluidas dentro del amplio grupo de las vasculitis cutáneas. Ambas entidades comparten muchas características clínicas y patológicas. Este hecho dio lugar en algunos casos a un diagnóstico erróneo debido al gran solapamiento que existe entre las dos entidades. Debido a esto y basándose en la misma base de datos recogidos por el ACR, *Michel et al* (Michel BA et al 1992) propusieron unos nuevos criterios para diferenciar la PSH de la VH. En el presente estudio hemos aplicado estos criterios a una gran serie de pacientes adultos con vasculitis cutánea, que cumplían criterios de clasificación ACR para PSH o VH (Calabrese LH et al 1990; Mills JA et al 1990).

En un intento de minimizar el sesgo de selección, a diferencia de otros estudios, en nuestro estudio hemos incluido a todos los pacientes con PSH o VH vistos en los servicios de Reumatología, Nefrología, Dermatología y Medicina Interna de nuestro centro. Dado que en algunos pacientes no se realizó una biopsia cutánea, especialmente en aquellos pacientes con un síndrome vasculítico leve que presentaban púrpura palpable no trombocitopénica típica, y para reducir el riesgo de la posible selección en función de la gravedad de la enfermedad, en el presente estudio se incluyeron a todos los pacientes de edad > 20 años diagnosticados de PSH o VH en nuestro centro, independientemente de si se les realizó o no una biopsia.

Comose ha comentado anteriormente, debido a la considerable superposición que existe entre la PSH y la VH, en particular cuando se aplican

los criterios de clasificación del ACR 1990 (Mills JA et al 1990), para discriminar la PSH de la VH se utilizaron los criterios propuestos por Michel et al (Michel BA et al 1992). Según estos criterios los pacientes de nuestra serie que presentaron únicamente púrpura palpable, sin otras manifestaciones clínicas, fueron clasificados como VH.

En un estudio previo realizado para establecer las diferencias entre la PSH y la VH en adultos, García-Porrúa y González-Gay describieron síntomas gastrointestinales más severos, aumento del riesgo de complicaciones renales y recaídas más graves en pacientes con PSH (García-Porrúa C y González-Gay MA 1999).

En nuestra serie confirmamos resultados previos en los que se resaltaba que los pacientes con VH tienen a menudo una historia de exposición a algún fármaco poco antes del inicio de la vasculitis cutánea (García-Porrúa C et al 1999). Sin embargo, en consonancia con estudios anteriores (González-Gay MA, García-Porrúa C 1999; García-Porrúa C et al 2001), en los pacientes atendidos en nuestro centro la evolución de los pacientes con VH fue en general favorable, y en muchos casos cursaron como un proceso benigno limitado a la piel.

Estudios previos han indicado que la afectación sistémica, la necesidad de tratamiento y la evolución difieren entre los pacientes con PSH y aquellos con VH (Michel BA et al 1992; García-Porrúa C, González-Gay MA 1999). En este sentido, nuestro estudio confirma una mayor frecuencia de manifestaciones gastrointestinales y articulares, así como mayor frecuencia de afectación renal en pacientes con PSH. En línea con la presencia de una enfermedad más grave, nuestros pacientes con PSH recibieron corticoides y

fármacos inmunosupresores más comúnmente que aquellos con VH.

Las razones de las diferencias entre estas dos entidades clínicas que muestran unas manifestaciones cutáneas similares pero una afectación sistémica diferente son desconocidas. Varios autores han confirmado la implicación potencial de la glicosilación aberrante de la región bisagra de IgA1 en la patogénesis de la PSH (Saulsbury FT 2001; Saulsbury FT 2007; Saulsbury FT 2010). Aunque la PSH y la VH se caracterizan por la infiltración de los pequeños vasos sanguíneos por leucocitos polimorfonucleares y la presencia de leucocitoclasia, en los casos típicos de PSH la inmunofluorescencia directa pueden revelar la presencia de depósitos inmunes de IgA en las paredes de los vasos pequeños. Sin embargo, en el estudio reportado por *Mitchel et al.* no hubo diferencias en la frecuencia de elevación de los niveles séricos de IgA entre los pacientes con PSH y VH. Esta ausencia de diferencias significativas en los niveles de IgA sérica entre estas dos entidades también se observó en nuestra serie.

Una explicación plausible para las diferencias entre estas dos condiciones estrechamente relacionadas puede ser un componente genético diferente. En este sentido, en los pacientes con PSH se ha encontrado una asociación entre varios polimorfismos genéticos y la susceptibilidad a la enfermedad (Amoli MM et al 2002; Amoli MM et al 2001). Este no parece ser el caso de los pacientes con VH. Con respecto a esto, los pacientes con PSH y VH presentan un patrón diferente de HLA-DRB1*, con un mayor riesgo de desarrollar PSH en individuos portadores del alelo HLA-DRB1*01. Además, los polimorfismos de citoquinas, tales como los localizados en el gen antagonista del receptor de la interleucina 1 se han asociado con la presencia de afectación renal grave en pacientes con

vasculitis cutánea primaria clasificados como PSH pero no en aquellos con VH (Amoli MM et al 2002).

En conclusión, nuestros resultados confirman que estas dos enfermedades que se presentan con una afectación cutánea similar son dos entidades separadas con mayor afectación sistémica y una evolución menos favorable en la PSH. Basándonos en nuestra experiencia clínica, la ausencia de una historia previa de exposición fármacos en un paciente con vasculitis cutánea y manifestaciones gastrointestinales o nefritis nos debería hacer pensar en una PSH en lugar de una VH.

V. C. ESTUDIO CLÍNICO COMPARATIVO DE LA PÚRPURA DE SCHOENLEIN-HENOCH Y LA NEFROPATÍA Ig A

La tríada clínica clásica de la PSH se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas, síntomas abdominales y afectación articular. Además, la aparición de una nefropatía es relativamente común y determina el pronóstico de la enfermedad. Estudios previos sobre nefritis en pacientes con PHS (PSHN) han mostrado resultados dispares. Las discrepancias podrían estar relacionados con varios factores: 1) Sesgo de selección debido a que algunos estudios son el resultado de una serie obtenida de servicios de nefrología en los que la frecuencia de la afectación renal puede estar excesivamente representada (Pillebout E et al 2002). 2) El uso de criterios variables para la clasificación de PSH, que a menudo requieren una biopsia para obtener un diagnóstico, aunque en los casos típicos de PSH en niños con enfermedad renal leve no se realiza generalmente la biopsia renal (Pillebout E et al 2002). 3) La falta de un manejo terapéutico estandarizado de la PSH, especialmente en casos de nefropatía.

La NIgA es la causa más común de glomerulonefritis primaria en los países desarrollados (Donadio JV, Grande JP 2002; D'Amico G 2004; Julian BA et al 1988; Levy M, Berger J 1988; Barratt J, Feehally J 2005). La NIgA es más común en hombres que en mujeres (razón hombre: mujer 2:1). El inicio de la NIgA puede estar asociado con infecciones en el tracto respiratorio superior (Barratt J, Feehally J 2005). Los pacientes con NIgA generalmente se presentan con una de las siguientes características: episodios de hematuria macroscópica que puede coincidir con una infección del tracto respiratorio superior o sedimento urinario anormal y proteinuria en pacientes asintomáticos.

El curso clínico de la NIgA es muy variable y puede variar desde la recuperación completa al desarrollo de insuficiencia renal terminal. En este sentido y de acuerdo con las diferentes series, hasta un 15-40% de los pacientes con NIgA pueden desarrollar una enfermedad renal terminal (Donadio JV, Grande JP 2002; D'Amico G 2004; Galla JH 1995).

Diferentes estudios han demostrado muchas similitudes entre la PSHN y la NIgA (Donadio JV, Grande JP 2002; Jean-Claude Davin 2001; Zhou J et al 2005). En ambos síndromes el rasgo patogénico característico es el aumento de la síntesis de IgA1 por los linfocitos B. Esto conduce a un aumento en el suero de IgA1, de complejos inmunes circulantes que contienen IgA1, así como a un aumento del depósito de IgA en el tejido (Sanders JT, Wyatt RJ 2008). Sin embargo, los datos sobre las características demográficas, de laboratorio, clínica de la enfermedad, afectación renal y su tratamiento y la evolución en ambos síndromes son muy variables en función de la serie considerada. Como ya se ha comentado, esto puede ser debido a la selección de los pacientes. Por lo tanto, el objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar una serie no seleccionada de pacientes diagnosticados de PSHN y NIgA.

Las características demográficas revelan un predominio del sexo masculino en ambos procesos, siendo los pacientes con PSHN más jóvenes que aquellos con NIgA (Blanco R et al 1997; Donadio JV, Grande JP 2002; Pillebout E et al 2002), ya que la PSH es más frecuente en la infancia. Además, los eventos precipitantes son similares en ambos grupos, por lo general una infección del tracto respiratorio superior y/o el consumo de fármacos (Blanco R et al 1997; Barratt J, Feehally J 2005).

De acuerdo con estudios anteriores, las manifestaciones extra-renales,

como la afectación cutánea, las manifestaciones gastrointestinales y las manifestaciones articulares, se observan con mayor frecuencia en pacientes con PSHN mientras que sólo se observan en un número limitado de casos con NIgA (Donadio JV, Grande JP 2002; Pillebout E et al 2002).

Por el contrario, la afectación renal es más severa en pacientes con NIgA (Barratt J, Feehally J 2005; Pillebout E et al 2002). En este sentido, en nuestra serie, el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con NIgA que en aquellos con PSHN.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, en nuestro estudio observamos diferencias en la anemia, que fue más frecuente en la NIgA, mientras que la leucocitosis fue más frecuente en la PSHN. El porcentaje de pacientes con aumento de los niveles séricos de IgA fue similar en ambos grupos. No observamos diferencias importantes si comparamos nuestros resultados con los de otros estudios (Pillebout E et al 2002; D'Amico G 2004; Galla JH 1995).

Aunque en nuestra población la afectación renal fue más severa en los pacientes con NIgA, el número de pacientes que recibieron tratamiento con corticosteroides y/o agentes citotóxicos fue similar en ambos grupos, probablemente debido a la presencia de manifestaciones extrarrenales en los pacientes con PSHN que obligó a instaurar tratamiento a estos pacientes. Nuestro estudio demostró un mejor pronóstico a largo plazo en pacientes con PSHN con un mayor número de pacientes que mostraron recuperación completa y una menor frecuencia de pacientes con PSHN con insuficiencia renal crónica, diálisis o trasplante renal en comparación con los pacientes con NIgA.

En comparación con otras series, nuestros pacientes con PSHN

desarrollaron afectación renal menos severa. Por lo tanto, observamos un número menor de casos que tuvieron que ser dializados (Pillebout E et al 2002). Por el contrario, en nuestra población el porcentaje de pacientes con NIgA que progresó a enfermedad renal terminal fue mayor que en otros estudios (Donadio JV, Grande JP 2002; Galla JH 1995).

En un estudio que comparó una amplia serie de pacientes chinos, atendidos en un centro de nefrología de referencia con PSHN y NIgA demostradas por biopsia (Oh HJ et al 2012) los autores no observaron diferencias en la evolución clínica (frecuencia de insuficiencia renal terminal o muerte) entre ambas entidades. Los diferentes resultados observados en este estudio en comparación con nuestros datos pueden ser el resultado de diferentes factores genéticos y un sesgo de selección, ya que la serie china sólo incluyó pacientes diagnosticados de PSH mediante una biopsia, algunos de ellos con nefritis severa, que requirieron estudio en una unidad de nefrología. Por el contrario, nuestra cohorte incluyó a pacientes con PSHN independientemente de la gravedad de la afectación renal asociada a esta vasculitis.

En conclusión, nuestros resultados indican que la PSHN y la NIgA pueden representar diferentes síndromes clínicos. En la NIgA la enfermedad renal es más grave con una mayor frecuencia de insuficiencia renal y de síndrome nefrótico, mientras que en la PSHN son más frecuentes las manifestaciones extrarrenales. En pacientes no seleccionados la evolución es mejor en la PSHN que en la NIgA.

VI. CONCLUSIONES

- La púrpura de Schönlein-Henoch es una vasculitis frecuente en niños pero no es excepcional en adultos.

- El pronóstico de la púrpura de Schönlein-Henoch es generalmente favorable, estando determinado principalmente por la afectación renal.

- Aunque la púrpura de Schönlein-Henoch y la vasculitis de hipersensibilidad presentan una afectación cutánea similar, son dos entidades clínicamente diferentes, con mayor afectación sistémica y un pronóstico menos favorable en la púrpura de Schönlein-Henoch.

- La nefropatía de la púrpura de Schönlein-Henoch y la nefropatía IgA constituyen dos entidades clínicas diferentes, siendo la afectación renal más severa en la NIgA y las manifestaciones extra-renales más frecuentes en la púrpura de Schönlein-Henoch.

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Alamartine E, Sabatier J-C, Guerin C, Berliet J-M, Berthoux F. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: an extensive study with univariate and multivariate analyses. *Am J Kidney Dis* 1991;18:12-9.
2. Allen AC, Bailey EM, Brenchley PE, Buck KS, Barratt J, Feehally J. Mesangial IgA1 in IgA nephropathy exhibits aberrant O-glycosylation: observations in three patients. *Kidney Int* 2001;60:969-73
3. Allen DM, Diamond LK, Howell DA. Anaphylactoid purpura in children. *Am J Dis Child*. 1960; 99: 147-168
4. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH et al. HLA-DRB1*01 association with Henoch-Schönlein purpura in patients from northwest Spain. *J Rheumatol*. 2001; 28:1266-70
5. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH et al. Henoch-Schönlein purpura and cutaneous leukocytoclastic angiitis exhibit different HLA-DRB1 associations. *J Rheumatol* 2002; 29:945-7
6. Amoroso A, Danek G, Vatta S, et al. Polymorphisms in angiotensin-converting enzyme gene and severity of renal disease in Henoch-Schoenlein patients. Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:3184-3188
7. Aupetit C, Drouet M, Pinaud E, et al. Alleles of the alpha1 immunoglobulin gene 3' enhancer control evolution of IgA nephropathy toward renal failure. *Kidney Int*. 2000;58:966-971
8. Auwardt R, Savige J, Wilson D. A comparison of the clinical and laboratory features of thin basement membrane disease (TBMD) and IgA glomerulonephritis (IgA GN). *Clin Nephrol* 1999;52:1-4
9. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2088-97
10. Beige J, Offermann G, Distler A, Sharma AM. Angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion genotype and long-term renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:735-738
11. Bene MC, Canton P, Amiel C, May T, Faure G. Absence of mesangial IgA in AIDS: a postmortem study. *Nephron* 1991;58:240-1
12. Bene MC, Faure GC. Mesangial IgA in IgA nephropathy arises from the mucosa. *Am J Kidney Dis* 1988;12:406-9
13. Berger J, Hinglais N. Les depots intercapillaires d'IgA-IgG. *J Urol Nephrol* 1968; 74:694-5
14. Berger J. Recurrence of IgA nephropathy in renal allografts. *Am J Kidney Dis* 1988;12:371-2

15. Berthoux F, El Deeb S, Mariat C, Diconne E, Laurent B, Thibaudin L. Antithymocyte globulin (ATG) induction therapy and disease recurrence in renal transplant recipients with primary IgA nephropathy. *Transplantation* 2008;85:1505-7
16. Bisceglia L, Cerullo G, Forabosco P, et al. Genetic heterogeneity in Italian families with IgA nephropathy: suggestive linkage for two novel IgA nephropathy loci. *Am J Hum Genet.* 2006;79(6):1130-1134
17. Blanco R, González-Gay MA, Ibáñez D, Sánchez-Andrade A, González-Vela C. Paradoxical and persistent renal impairment in Henoch-Schönlein Purpura after high-dose immunoglobulin therapy. *Nephron.* 1997; 76: 247-248
18. Blanco Alonso R, Martínez-Taboada VM, Armona J, Fernández-Sueiro JL, Sánchez-Andrade A, Rodríguez-Valverde V. Disease associations and etiologic factors in 334 patients with cutaneous vasculitis. *Arthritis Rheum.* 1995; (suppl) 38: 1426 (S 391)
19. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and in childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 859-864
20. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M. Cutaneous Vasculitis in Children and Adults. Associated Diseases and Etiologic Factors in 303 Patients. *Medicine.* 1998;77: 403-18
21. Bjorck S, Blohme G, Sylven C, Mulec H. Deletion insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and progression of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(suppl 2):67-70
22. Briganti EM, Dowling J, Finlay M, et al. The incidence of biopsyproven glomerulonephritis in Australia. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16: 1364-7
23. Bogenschutz O, Bohle A, Batz C, et al. IgA nephritis: on the importance of morphological and clinical parameters in the long-term prognosis of 239 patients. *Am J Nephrol* 1990;10:137-47
24. Buchanec J, Galanda V, Belakova S, Minarik M, Zibolen M. Incidence of renal complications in Henoch-Schönlein Purpura síndrome in dependence of an early administration of steroids. *Int Urol Nephrol.* 1988; 20: 409-412
25. Buck KS, Smith AC, Molyneux K, El-Barbary H, Feehally J, Barratt J. B-cell O-galactosyltransferase activity, and expression of O-glycosylation genes in bone marrow in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2008;73:1128-1136
26. Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS, Fries JF, Hunder GG, Leavitt RY, Lightfoot Jr. RW, Masi AT, McShane DJ, Mills JA, Stevens MB, Wallace SL, Zvaifler NJ. The American College of Rheumatology

- 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1108-1113
27. Callen JP. Cutaneous vasculitis and other neutrophilic dermatoses. *Curr Opin Rheumatol* 1993;5:33-40
 28. Callen JP, Spencer LV, Barruss JB, Holtman J. Azathioprine. An effective, corticosteroid-sparing therapy for patients with recalcitrant cutaneous Leukocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol.* 1991; 127: 515-522
 29. Calvino MC, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Fernandez-Iglesias JL, Rodriguez-Ledo P, González-Gay M A. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore).* 2001; 80: 279-90
 30. Casanueva B, Rodríguez-Valverde V, Fariñas MC, Vallo A, Rodríguez-Soriano J. Autologous mixed lymphocyte reaction and T-cell suppressor activity in patients with Henoch-Schönlein purpura and IgA nephropathy. *Nephron.* 1990; 54:224-228
 31. Casanueva B, Rodríguez-Valverde V, Merino J, et al. Increased IgA-producing cells in the blood of patients with active Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum.* 1983;26:854-860
 32. Cassidy JT, Petty RE. Vasculitis. In: Cassidy JT and Petty RE, eds. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* Third Edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company; 1995:365-422
 33. Cassidy JT, Petty RE (1995). Henoch-Schönlein purpura. *Textbook of pediatric rheumatology; Cassidy, J. T. and Petty, R. E., eds), 3rd edn, pp. 384-8.* W. B. Saunders Company, Philadelphia. Chapter 31 -Brogan P, Bagga A. Leukocytoclastic Vasculitis. *Textbook of Pediatric Rheumatology (Sixth Edition).* 2011:483-497
 34. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009;76:534-45
 35. Chamberlain RS, Greenberg LW. Scrotal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care.* 1992;8:213-215
 36. Chaussain M, De Boissieu D, Kalifa G, Epelbaum S, Niaudet P, Badoual J, Gendrel D. Impairment of lung diffusion capacity in Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr.* 1992;121:12-16
 37. Clayton P, McDonald S, Chadban S. Steroids and recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2011;11:1645-9

38. Cohen Tervaert JW, Kallenberg C: Neurologic manifestations of systemic vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am.* 1993;19:913-940
39. Connolly B, O'Halpin D. Sonographic evaluation of the abdomen in Henoch-Schönlein purpura. *Clin Radiol.* 1994;49:320-323
40. Counahan R, Winterborn MH, White RHR, Heaton JM, Meadow SR, Bluett NH, Swetschin H, Cameron JS, Chantler C. Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children. *Br Med J.* 1977;2:7
41. Courtney AE, McNamee PT, Heggarty S, Middleton D, Maxwell AP. Association of functional haem oxygenase-1 gene promoter polymorphism with polycystic kidney disease and IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:608-611.
42. Couture A, Veyrac C, Baud C, Galifer RB, Armelin I. Evaluation of abdominal pain in Henoch-Schönlein syndrome by high frequency ultrasound. *Pediatr Radiol.* 1992;22:12-17
43. Cream JJ. Clinical and immunological aspects of cutaneous vasculitis. *Q J Med.* 1976;178:255-276
44. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 2004; 24:179-196
45. D'Amico G, Colasanti G, Barbiano di Belgioioso G, et al. Long-term follow-up of IgA mesangial nephropathy: clinico-histological study in 374 patients. *Semin Nephrol* 1987;7:355-8
46. Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2002; 347:738-748
47. Edström Halling S, Söderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in paediatric IgA nephropathy with regard to clinical and histopathological variables (Oxford classification). *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(2):715–722
48. Ekenstam E, Callen JP. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: Clinical and laboratory features of 82 patients seen in private practice. *Arch Dermatol.* 1984;120:484-489
49. Emancipator SN. IgA nephropathy: morphologic expression and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 1994;23:451-62
50. Evans DJ, Williams DG, Peters DK, Sissons JG, Boulton-Jones JM, Ogg CS, et al. Glomerular deposition of properdin in Henoch-Schönlein syndrome and idiopathic focal nephritis. *Br Med J* 1973;3:326-328
51. Farley TA, Gillespi S, Rasoulpour M, Tolentino N, Hadler JL, Hurwitz E. Epidemiology of a cluster of Henoch-Schönlein purpura. *Am J Dis Child* 1989; 143:798-803
52. Fauci AS, Haynes BF, Katz P. The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med.* 1978;89:660-676

53. Fauci AS. Síndrome de las vasculitis. En: Harrison Principios de Medicina Interna. 15.^a ed. Barcelona: Mc Graw Hill; 2002. p.2288-302.
54. Faull RJ, Aarons I, Woodroffe AJ, Clarkson AR. Adult Henoch-Schönlein nephritis. *N Z J Med.* 1987;17:396-401
55. Feehally J, Farrall M, Boland A, et al. HLA has strongest association with IgA nephropathy in genome-wide analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1791-1797
56. Fennessy M, Hitman GA, Moore RH, et al. HLA-DQ gene polymorphism in primary IgA nephropathy in three European populations. *Kidney Int.* 1996;49:477-480
57. Floege J, Feehally J. IgA nephropathy: recent developments. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2395-403
58. Floege J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9:320-7
59. Fofi C, Pecci G, Galliani M, et al. IgA nephropathy: multivariate statistical analysis aimed at predicting outcome. *J Nephrol.* 2001;14:280-285
60. Galla JH. IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995;47:377-87
61. Galla JH. Molecular genetics in IgA nephropathy. *Nephron* 2001;88:107-12
62. García-Porrúa C, Calvo MC, Llorca J, Couselo JM, González-Gay MA. Henoch-Schönlein Purpura in children and adults: Clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum.* 2002; 32:149-156
63. Garcia-Porrúa C, González-Gay MA. Comparative clinical and epidemiologic study of hypersensitivity vasculitis versus Henoch-Schönlein purpura in adults. *Semin Arthritis Rheum.* 1999; 28:404-12
64. Garcia-Porrúa C, González-Gay MA, Lopez-Lazaro L. Drug-associated cutaneous vasculitis in adulthood. Clinical and epidemiological associations in a defined population of Northwestern Spain. *J Rheumatol.* 1999; 26:1942-4
65. García-Porrúa C, Llorca J, González-Louzao C, González-Gay MA. Hypersensitivity vasculitis in adults: a benign disease usually limited to skin. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19:85-8
66. Gharavi AG, Yan Y, Scolari F, et al. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet.* 2000;26:354-357
67. Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet.* 2011;43(4):321-327
68. Gibson LE. Cutaneous vasculitis: Approach to diagnosis and systemic associations. *Mayo Clin Proc.* 1990; 65: 221-229
69. Gibson LE. Cutaneous vasculitis update. *Dermatol Clin* 2001; 19:603-15

70. Gibson LE, Su WPD. Cutaneous vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990; 16: 309-324
71. Gibson LE, Su WP. Cutaneous vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1995; 21:1097-113
72. Glasier CM, Siegel MJ, McAlister WH, Shackerford GD. Henoch-Schönlein síndrome in children: gastrointestinal manifestations. *Am J Roentgenol.* 1981; 136: 1081-1085
73. Goldstein AR, White RHR, Akuse R, Chandler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet.* 1992; 339: 280-282
74. Gonzalez-Gay MA, Calviño MC, Vazquez-Lopez ME, Garcia-Porrúa C, Fernandez-Iglesias JL, Dierssen T, Llorca J. Implications of upper respiratory tract infections and drugs in the clinical spectrum of Henoch-Schönlein purpura in children. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22:781-4
75. González-Gay MA, García-Porrúa C. Systemic vasculitis in adults in northwestern Spain, 1988-1997. Clinical and epidemiologic aspects. *Medicine (Baltimore).* 1999; 78: 292-308
76. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C. Henoch-Schönlein Purpura. In: *Vasculitis* Ball GV and Bridges SL Jr. Editors. Oxford University Press. New York 2006. 2nd Edition, 2006:511-528
77. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Pujol RM. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:56-61
78. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Salvarani C, Lo Scocco G, Pujol RM. Cutaneous vasculitis: a diagnostic approach. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(6 Suppl 32):S85-8
79. Grande JP. Role of transforming growth factor-beta in tissue injury and repair. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;214:27-40
80. Guillevein L, Lhote F. Distinguishing polyarteritis nodosa from microscopic polyangiitis and implications for treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 1995; 7: 20-24
81. Habib R, Niaudet P, Levy M. Schönlein-Henoch purpura nephritis and IgA nephropathy. In: Tisher C, Brenner BM, eds. *Renal pathology.* Philadelphia: J.B. Lippincott, 1994:472-523
82. Hamada K. IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis: clinicopathological, histopathological immunohistological, and electronmicroscopical characteristics. *Hokkaido Igaku Zasshi* 1984; 59:456-470
83. Harper SJ, Allen AC, Pringle JH, Feehally J. Increased dimeric IgA producing B cells in the bone marrow in IgA nephropathy determined by in situ hybridisation for J chain mRNA. *J Clin Pathol.* 1996;49:38-42

84. Harper SJ, Pringle JH, Wicks AC, et al. Expression of J chain mRNA in duodenal IgA plasma cells in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1994;45: 836-44
85. Hasegawa A, Kawamura T, Ito H, Hasegawa O et al. Fate of renal grafts with recurrent Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Transplant Proc.* 1989; 21: 2130-2133
86. Hautmann G, Campanile G, Lotti TM. The many faces of cutaneous vasculitis. *Clin Dermatol* 1999; 17:515-31
87. Hené RJ, Velthuis P, van de Wiel A, Klepper D, Mees EJD, Kater L. The relevance of IgA Deposits in Vessel walls of clinically Normal Skin. *Arch Intern Med.* 1986; 146: 745-749
88. Hodge SJ, Callen JP, Ekenstam E. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: correlation of histopathological changes with clinical severity and course. *J Cutan Pathol.* 1987; 14: 279-284
89. Hogg RJ, Silva FG, Wyatt RJ, Reisch JS, Argyle JC, Savino DA. Prognostic indicators in children with IgA nephropathy — report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol* 1994;8:15-20
90. Hsu SI, Ramirez SB, Winn MP, Bonventre JV, Owen WF. Evidence for genetic factors in the development and progression of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2000;57:1818-35
91. Hu SL, Colvin GA, Rifai A, et al. Glomerulonephritis after hematopoietic cell transplantation: IgA nephropathy with increased excretion of galactose-deficient IgA1. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1708-1713
92. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, Leavitt RY, Lie JT, Lightfoot Jr. RW, Masi AT, McShane DJ, Michel BA, Mills JA, Stevens MB, Wallace SL, Zvaifler NJ. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1065-1067
93. Hung SP, Yao-Hsu Yang, Yu-Tsan Lin, Li-Chieh Wang, Jyh-Hong Lee, Bor-Luen Chiang. Clinical Manifestations and Outcomes of Henoch Schönlein Purpura: Comparison between Adults and Children. *Pediatr Neonatol.* 2009; 50:162-168.
94. Hunley TE, Julian BA, Phillips JA III, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism: potential silencer motif and impact on progression in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1996;49:571-577
95. Hurley RM, Drummond KN. Anaphylactoid purpura nephritis: clinicopathological correlations. *J Pediatr.* 1972;91:904-911
96. Ibels LS, Gyory AZ. IgA nephropathy: analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:79-102

97. Ilan Y, Naparstek Y. Schönlein-Henoch Syndrome in adults and children. *Sem Arthritis Rheum.* 1991; 21:103-109
98. Iwata Y, Wada T, Uchiyama A, et al. Remission of IgA nephropathy after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation followed by immunosuppression for acute lymphocytic leukemia. *Intern Med.* 2006;45:1291-1295
99. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Hölttä T, Jahnukainen T, Rajantie J, Ormlä T, Turtinen J, Nuutinen M. Renal manifestations of Henoch-Schonlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children. *Arch Dis Child.* 2010;95:877-82
100. Jean-Claude Davin, Ineke J, Ten Berge, Jan J Weening. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? *Kidney International* 2001;59:823-834
101. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med.* 1997;337:1512-23
102. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37:187-192
103. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CGM, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DGI, Specks U, Stone JH, Takahashi K and Watts RA. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65:1-11
104. Jennette JC, Milling DM, Falk RJ. Vasculitis affecting the skin. *Arch Dermatol.* 1994; 130: 899-906
105. Jennette JC, Wall SD, Wilkman AS. Low incidence of IgA nephropathy in blacks. *Kidney Int* 1985;28:944-50
106. Jennette JC, Wieslander J, Tuttle R, Falk RJ. Serum IgA-fibronectin aggregates in patients with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura: diagnostic value and pathogenic implications. *Am J Kidney Dis.* 1991;18:466-471
107. Jessop SJ. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: a clinical and aetiological study. *Br J Rheumatol.* 1995; 34: 942-945
108. Johnston PA, Brown JS, Braumholtz DA, Davison AM. Clinico-pathological correlations and long-term follow-up of 253 United Kingdom patients with IgA nephropathy: a report from the MRC Glomerulonephritis Registry. *Q J Med* 1992;84:619-27

109. Julian BA, Waldo FB, Rifai A, Mestecky J. IgA nephropathy, the most common glomerulonephritis worldwide: a neglected disease in the United States? *Am J Med* 1988; 84:129-132
110. Katafuchi R, Oh Y, Hori K, et al. An important role of glomerular segmental lesions on progression of IgA nephropathy: a multivariate analysis. *Clin Nephrol* 1994;41:191-8
111. Kashtan C, Sibley R, Michael A, Vermer R. Hereditary nephritis: Alport syndrome and thin glomerular basement membrane disease. In: Tisher C, Brenner B, eds. *Renal pathology*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1994:1239-66
112. Katos, Shibuya H, Naganuma H, Nakahawa H. Gastrointestinal endoscopy in Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr*. 1992; 151: 482-484
113. KDIGO clinical practice guidelines for glomerulonephritis — chapter 10: immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2012;2:S209-S217
114. KDIGO clinical practice guidelines for glomerulonephritis *Kidney Int Suppl* 2012;2:S139-S274
115. Keith K Lau, Hitoshi S, Novak J, Wyatt RJ. Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 19-26
116. Kilgore LL, Patterson BW, Parenti DM, Fisher WR. Immune complex hyperlipidemia induced by an apolipoprotein-reactive immunoglobulin A paraprotein from a patient with multiple myeloma: characterization of this immunoglobulin. *J Clin Invest* 1985;76:225-32
117. Kim, S. M. et al. Clinicopathologic characteristics of IgA nephropathy with steroid-responsive nephrotic syndrome. *J. Korean Med. Sci.* 2009;24 (Suppl.): S44–S49
118. Kokubo T, Hashizume K, Iwase H, et al. Humoral immunity against the proline-rich peptide epitope of the IgA1 hinge region in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15: 28-33
119. Kokubo T, Hiki Y, Iwase H, et al. Exposed peptide core of IgA1 hinge region in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:81-85
120. Kurzrock R, Cohen P, Markowitz. Clinical manifestations of vasculitis in patients with solid tumors. *Arch Intern Med*. 1994; 154: 334-340
121. Lai, K. N., Lai, F. M., Ho, C. P. & Chan, K. W. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: a long-term controlled trial. *Clin. Nephrol*. 26, 174–180 (1986)
122. Layward L, Allen AC, Hattersley JM, Harper SJ, Feehally J. Elevation of IgA in IgA nephropathy is localized in the serum and not saliva and is restricted to the IgA1 subclass. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:25-8

123. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, Calabrese LH, Fries JF, Lie JT, Lightfoot RW Jr, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990 ;33:1101-7
124. Legrain V, Lejean S, Taïeb A, Guillard JM, Battin J, Maleville J. Infantile acute hemorrhagic edema of the skin: study of ten cases. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 24: 17-22
125. Levy M, Berger J. Worldwide perspective of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1988; 12:340-347
126. Li YJ, Du Y, Li CX, et al. Family-based association study showing that immunoglobulin A nephropathy is associated with the polymorphisms 2093C and 2180T in the 3' untranslated region of the megalin gene. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1739-1743
127. Lie JT. Nomenclature and Classification of Vasculitis: plus ça change, plus c'est la même chose. *Arthritis Rheum* 1994; 37:181-186
128. Lie JT and the Members and Consultants of the American College of Rheumatology Subcommittee on classification of vasculitis. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1074-1087
129. Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ, Arend WP, Calabrese LH, Leavitt RY, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 1990 ;33:1088-93
130. Lin SJ, Huang JL. Henoch-Schonlein Purpura in Chinese Children and Adults. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 1998: 16:21-25
131. Lomax-Smith JD, Zabrowarny LA, Howarth GS, Seymour AE, Woodroffe AJ. The immunochemical characterization of mesangial IgA deposits. *Am J Pathol* 1983;113:359-64
132. Lotti T, Ghersetich I, Comacchi C, Jorizzo JL. Cutaneous smallvessel vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:667-87
133. Mackel SE, Jordon RE. Leukocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol.* 1982; 118: 296-301
134. Madani A, Fahimi D, Esfehiani ST, et al. Glomerular diseases in Iranian children: clinico-pathological correlations. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:925-928
135. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New

- Zealand: results from an international comparative study. *Am J Kidney Dis* 2000;35:157-65
136. Mandell BF, Hoffman GS. Differentiating the vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994; 20: 409-442
 137. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990;33:1094-100
 138. Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, Iijima K and Yoshikawa N. Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:366-70
 139. Matsunaga A, Numakura C, Kawakami T, et al. Association of the uteroglobin gene polymorphism with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:36-41
 140. Masutani K, Miyake K, Nakashima H, et al. Impact of interferon-gamma and interleukin-4 gene polymorphisms on development and progression of IgA nephropathy in Japanese patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:371-379.
 141. Mestecky J, Russell MW, Jackson S, Brown TA. The human IgA system: a reassessment. *Clin Immunol Immunopathol* 1986;40:105-14
 142. Mestecky J, Tomana M, Crowley-Nowick PA, Moldoveanu Z, Julian BA, Jackson S. Defective galactosylation and clearance of IgA1 molecules as a possible etiopathogenic factor in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 1993;104:172-82
 143. Michel BA, Hunder GG, Bloch DA, Calabrese LH. Hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schönlein purpura: a comparison between the two disorders. *J Rheumatol.* 1992; 19: 721-728
 144. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, Lightfoot RW, Masi AT, McShane DJ, Stevens MB, Wallace SL, Zvaifler NJ. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1114-1121
 145. Mollica F, Li Volti S, Garozzo R, Russo G. Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr.* 1992; 151: 140-144
 146. Niaudet P, Murcia I, Beaufils H, Broyer M, Habib R. Primary IgA nephropathies in children: prognosis and treatment. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1993; 2: 121-40
 147. Nicholls KM, Fairley KF, Dowling JP, Kincaid-Smith P. The clinical course of mesangial IgA associated nephropathy in adults. *Q J Med* 1984; 53:227-50

148. Niemir ZI, Stein H, Noronha IL, et al. PDGF and TGF-beta contribute to the natural course of human IgA glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995;48:1530-41
149. Nozawa R, Suzuki J, Takahashi A, et al. Clinicopathological features and the prognosis of IgA nephropathy in Japanese children on long-term observation. *Clin Nephrol.* 2005;64:171-179
150. O'Donoghue DJ, Darvill A, Ballardie FW. Mesangial cell autoantigens in immunoglobulin A nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *J Clin Invest.* 1991; 88: 1522-1530
151. O'Donoghue DJ, Nusbaum P, Noel LH, Halbwachs-Mecarelli L, Lesavre PH. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in IgA nephropathy and Henoch-Schönlein Purpura. *Nephrol Dial Transplant.* 1992; 7: 534-538
152. Oh HJ, Ahn SV, Yoo DE, Kim SJ, Shin DH, Lee MJ, et al. Clinical outcomes, when matched at presentation, do not vary between adult-onset Henöch-Schönlein purpura nephritis and IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2012;82:1304-1312
153. Oner A, Tinaztepe K, Erdogan O. The effect of triple therapy on rapidly progressive type of Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol.* 1995; 9: 6-10
154. Oortwijn BD, Rastaldi MP, Roos A, et al. Demonstration of secretory IgA in kidneys of patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:3191-5
155. Pankhurst, T. et al. Vasculitic IgA nephropathy: prognosis and outcome. *Nephron Clin. Pract.* 2009;112:c16–c24
156. Paterson AD, Liu XQ, Wang K, et al. Genome-wide linkage scan of a large family with IgA nephropathy localizes a novel susceptibility locus to chromosome 2q36. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2408-2415
157. Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 1271-1278
158. Ponticelli C, Traversi L, Feliciani A, Cesana BM, Banfi G, Tarantino A. Kidney transplantation in patients with IgA mesangial glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001;60:1948-54
159. Radford MG Jr, Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Grande JP. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:199-207
160. Rai A, Nast C, Adler S. Henoch-Schönlein Purpura Nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 2637-2644
161. Rekola S, Bergstrand A, Bucht H. IgA nephropathy: a retrospective evaluation of prognostic indices in 176 patients. *Scand J Urol Nephrol* 1989;23:37-50

162. Ren P, Han F, Chen L, Xu Y, Wang Y, Chen J. The combination of mycophenolate mofetil with corticosteroids induces remission of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Am J Nephrol.* 2012; 36: 271-7
163. Rena G, Begg F, Ross A, et al. Molecular cloning, genomic positioning, promoter identification, and characterization of the novel cyclic ampspecific phosphodiesterase PDE4A10. *Mol Pharmacol* 2001;59:996-1011
164. Robert J. Wyatt, M.D., and Bruce A. Julian, M.D. IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 368:2402-2414
165. Roccatello D, Picciotto G, Torchio M, et al. Removal systems of immunoglobulin A and immunoglobulin A containing complexes in IgA nephropathy and cirrhosis patients: the role of asialoglycoprotein receptors. *Lab Invest* 1993;69:714-23
166. Roseblum ND, Winter HS. Steroid effects on the course of abdominal pain in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatrics.* 1987; 79: 1018-1021
167. Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, Petit-Phar M, Philippon C, Deforges L, Terzidis H, Intrator L, André C, Adnot S, Bonin P, Bierling P, Remy P, Lagrue G, Lang P, Weil B. High-Dose Immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Ann Intern Med.* 1994; 120: 476-484
168. Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, Petit-Phar M, Philippon C, Deforges L, Terzidis H, Intrator L, André C, Adnot S, Bonin P, Bierling P, Remy P, Lagrue G, Lang P, Weil B. Immunomodulation with low-dose immunoglobulins for moderate IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Nephron.* 1995; 69: 327-334
169. San José A, Bosch JA, Knobel H, Valdés M, Oristrell J, Biosca M, Vilardell M. Vasculitis por hipersensibilidad. Estudio de 106 casos. *Rev Clin Esp.* 1986; 178: 368-372
170. Sanders JT, Wyatt RJ. IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Current Opinion in Pediatrics* 2008, 20:163-170
171. Sanchez NP, Hale HM, Su WPD. Clinical and histopathologic spectrum of necrotizing vasculitis. Report of findings in 101 cases. *Arch Dermatol.* 1985; 121: 220-224
172. Santiago J, Blanco R, González-Gay MA, Mateos A, Rosés L, Sánchez-Andrade A, González-Vela C. Henoch-Schönlein purpura with hemorrhagic ascites and intestinal serositis. *Gastrointestinal Endosc.* 1996; 44: 624-625
173. Saulsbury FT. Corticosteroid therapy does not prevent nephritis in Henoch-Schönlein Purpura. *Pediatr Nephrol.* 1993; 7: 69-71
174. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1999; 78:395-409
175. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol.* 2001; 13:35-40

176. Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura. *Lancet*. 2007; 369:976-8
177. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 22:598-602
178. Schaier M, Freitag J, Dikow R, Sommerer C, Gross-Weissmann ML, Waldherr R, Andrassy K, Zeier M, Schwenger V. Henoch-Schönlein purpura in adults is not uncommon in elderly patients with an adverse prognosis. *Clin Nephrol*. 2011; 76: 49-56
179. Schmidt S, Stier E, Hartung R, et al. No association of converting enzyme insertion/deletion polymorphism with immunoglobulin A glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 1995;26:727- 731
180. Scott DGI, Watts RA: Classification and epidemiology of systemic vasculitis. *Br J Rheumatol* 1994; 33:897-900
181. Seedat YK, Nathoo BC, Parag KB, Naiker IP, Ramsaroop R. IgA nephropathy in blacks and Indians of Natal. *Nephron* 1988;50:137-41
182. Sezto C, Lai F, To K, et al. The natural history of immunoglobulin A nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med*. 2001;110:434-437
183. Singer JI, Kisson N, Gloor J. Acute testicular pain: Henoch-Schönlein purpura versus testicular torsión. *Pediatr Emerg Care*. 1992; 8: 51-53
184. Sneller MC, Langford CA, Fauci AS. Síndromes de las vasculitis. En: *Harrison Principios de Medicina Interna*. 16ªed. Barcelona: Mc Graw Hill Edit; 2005. p. 2203-2215
185. Stegeman CA, Kallenberg CG. Clinical aspects of primary vasculitis. *Springer Semin Immunopathol*. 2001;23:231-51
186. Stone JH, Calabrese LH, Hoffman GS, Pusey CD, Hunder GG, Hellmann DB. Vasculitis. A collection of pearls and myths. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:677-728
187. Stone JH, Nousari HC. "Essential" cutaneous vasculitis: what every rheumatologist should know about vasculitis of the skin. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:23-34
188. Swerlick RA, Lawley TJ. Cutaneous vasculitis: its relationship to systemic disease. *Medical Clinics of North America*. 1989; 73: 1221-1235
189. Tang, Z. et al. Idiopathic IgA nephropathy with diffuse crescent formation. *Am. J. Nephrol*. 2002;22:480–486

190. Taniguchi Y, Yorioka N, Masaki T, Asakimori Y, Yamashita K, Yamakido M. Localization of transforming growth factors beta1 and beta2 and epidermal growth factor in IgA nephropathy. *Scand J Urol Nephrol* 1999; 33:243-7
191. Taniguchi Y, Yorioka N, Oda H, Yamakido M. Platelet-derived growth factor, interleukin (IL)-1 beta, IL-6R and tumor necrosis factor-alpha in IgA nephropathy: an immunohistochemical study. *Nephron* 1996;74:652- 60
192. Tomana M, Matousovic K, Julian BA, Radl J, Konecny K, Mestecky J. Galactose-deficient IgA1 in sera of IgA nephropathy patients is present in complexes with IgG. *Kidney Int* 1997;52:509-16
193. Tomana M, Novak J, Julian BA, Matousovic K, Konecny K, Mestecky J. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest.* 1999;104:73-81
194. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, De Martino M. Henoch Schönlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheumatism.* 2005; 35:143-53
195. Tuglular S, Berthoux P, Berthoux F. Polymorphisms of the tumour necrosis factor alpha gene at position 308 and TNFd microsatellite in primary IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(4):724-731
196. Tumlin, J. A., Lohavichan, V. & Hennigar, R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 1321–1329
197. Turner AN, Whittaker S, Banks I, Jones RR, Pussey CD. Plasma Exchange in refractory cutaneous vasculitis. *Br J Dermatol.* 1990; 122: 411-415
198. Uppal SS, Hussain MA, Al-Raqum HA, Nampoory MR, Al-Saeid K, Al-Assousi A, Abraham M, Malaviya AN. Henoch-Schönlein's purpura in adults versus children/adolescents: A comparative study. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24:26-30
199. Uthman I, Kassak K, Nasr FW. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood. *Arthritis Rheum.* 1998; 41:1518
200. Vuong MT, Lundberg S, Gunnarsson I, et al. Genetic variation in the transforming growth factor-beta1 gene is associated with susceptibility to IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3061-3067
201. White RHR. Henoch-Schönlein purpura. In *Systemic Vasculitides*. Edited by Churg A, Churg J. New York: Igaku-Shoin; 1992: 203-217
202. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. Oxford classification, *Kidney Int* 2009; 76:534-545

203. Xia Y, Li Y, Du Y, et al. Association of MEGSIN 2093C- 2180T haplotype at the 3' untranslated region with disease severity and progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:1570-1574
204. Yoshida H, Mitarai T, Kawamura T, et al. Role of the deletion of polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J Clin Invest*. 1995;96:2162-2169
205. Yoshioka K, Takemura T, Murakami K, et al. Transforming growth factor- beta protein and mRNA in glomeruli in normal and diseased human kidneys. *Lab Invest* 1993;68:154-63
206. Zax RH, Hodge SJ, Callen JP. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: serial histopathologic evaluation demonstrates the dynamic nature of the infiltrate. *Arch Dermatol*. 1990;126: 69-72
207. Zeek PM. Periarthritis nodosa: a critical review. *Am J Clin Pathol* 1952;22:777-90)
208. Zeek PM, Smith CC, Wector JC. Studies on periarthritis nodosa. III. The differentiation between the vascular lesions of periarthritis nodosa and of hypersensitivity. *Am J Pathol*. 1948;24:889-917
209. Zhou J, Huang A, Liu T, Kuang Y. Childhood Henoch-Schönlein purpura nephritis and IgA nephropathy: one disease entity? A clinico-pathologically comparative study. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2005;25:538-542

VIII. ADDENDUM

PUBLICACIONES BASADAS EN ESTA TESIS

Calvo-Río V., Loricera J., Mata C., Martín L., Ortiz-Sanjuán F., Alvarez L., González-Vela M.C., González-Lamuño D., Rueda-Gotor J., Fernández-Llaca H., González-López M.A., Armesto S, Peiró E, Arias M, González-Gay MA, Blanco R. *Henoch-Schönlein purpura in northern Spain: clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center.* (2014) *Medicine* (Baltimore). Mar;93(2):106-13.

[DOI: 10.1097/MD.0000000000000019](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000019)

Calvo-Río V., Loricera J., Ortiz-Sanjuán F., Mata C., Martín L., Alvarez L., González-Vela M.C., Rueda-Gotor J., González-López M.A., Armesto S., Peiró E., Arias M., Pina T., González-Gay M.A., Blanco R. *Revisiting clinical differences between hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schönlein purpura in adults from a defined population.* (2014) [Clin Exp Rheumatol. May-Jun;32\(3 Suppl 82\):S34-40](#)

Calvo-Río V., Loricera J., Martín L., Ortiz-Sanjuán F., Alvarez L., González-Vela M.C., González-Lamuño D., Mata C., Gortázar P., Rueda-Gotor J., Arias M., Peiró E., Martínez-Taboada V.M., González-Gay M.A., Blanco R. *Henoch-Schönlein purpura nephritis and IgA nephropathy: a comparative clinical study.* (2013) [Clin Exp Rheumatol. Jan-Feb;31\(1 Suppl 75\):S45-51](#)

VIII. ADDENDUM

**OTRAS PUBLICACIONES RELACIONADAS PERO NO INCLUIDAS EN
ESTA TESIS**

- Ortiz-Sanjuan F, Blanco R, Hernandez JL, Gonzalez-Lopez MA, Loricera J, Lacalle-Calderon M, Pina T, Calvo-Rio V, Alvarez L, Gonzalez-Vela MC, Rueda-Gotor J, Gonzalez-Gay MA. *Applicability of the 2006 European League Against Rheumatism (EULAR) criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. An analysis based on 766 patients with cutaneous vasculitis.* Clin Exp Rheumatol. 2015 Feb 9.
- Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Hernández JL, Pina T, González-Vela MC, Fernández-Llaca H, Calvo-Río V, Loricera J, Armesto S, González-López MA, Rueda-Gotor J, González-Gay MA. *Drug-associated cutaneous vasculitis: study of 239 patients from a single referral center.* J Rheumatol. 2014 Nov;41(11):2201-7.
- Loricera J, Blanco R, Ortiz-Sanjuán F, Hernández JL, Pina T, González-Vela MC, Calvo-Río V, Rueda-Gotor J, Alvarez L, González-López MA, Marcellán M, González-Gay MA. *Single-organ cutaneous small-vessel vasculitis according to the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides: a study of 60 patients from a series of 766 cutaneous vasculitis cases.* Rheumatology (Oxford). 2015 Jan;54(1):77-82.
- Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Loricera J, Hernández JL, Pina T, Calvo-Río V, Alvarez L, González-Vela MC, Rueda-Gotor J, González-López MA, González-Gay MA. *Reappraisal of the 1990 American College of Rheumatology criteria for the classification of cutaneous vasculitis: an analysis based on 766 patients.* Clin Exp Rheumatol. 2014 May-Jun;32(3 Suppl 82):S51-4
- Loricera J, Calvo-Río V, Mata C, Ortiz-Sanjuán F, González-López MA, Alvarez L, González-Vela MC, Armesto S, Fernández-Llaca H, Rueda-Gotor J, González-Gay MA, Blanco R. *Urticarial vasculitis in northern Spain: clinical study of 21 cases.* Medicine (Baltimore). 2014 Jan;93(1):53-60.
- Loricera J, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, González-López MA, Fernández-Llaca H, Rueda-Gotor J, Gonzalez-Vela MC, Alvarez L, Mata C, González-Lamuño D, Martínez-Taboada VM, González-Gay MA, Blanco R. *The spectrum of paraneoplastic*

cutaneous vasculitis in a defined population: incidence and clinical features. Medicine (Baltimore). 2013 Nov;92(6):331-43.

VIII. ADDENDUM

**COMUNICACIONES NACIONALES E INTERNACIONALES
FUNDAMENTADAS EN LOS PACIENTES INCLUIDOS EN ESTA TESIS**

- **XXXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología. Zaragoza, 2012**

- **[comunicación oral 25]**. V. Calvo-Rio, L. Martín, J. Loricera, F. Ortiz-Sanjuan, D. Lamuño, M.A. Gonzalez-Lopez, H. Fernandez-Llaca, J. Rueda-Gotor, M.C. Gonzalez-Vela, M. Arias, M.E. Peiró, M.A. Gonzalez-Gay, R. Blanco. *Nefritis de la púrpura de Schoenlein-Henoch y Nefropatía IgA: estudio clínico comparativo. Reumatol Clin. 2012; 8 (supl):14. Presentación oral*
- **[póster 127]**. J. Loricera, V. Calvo-Rio¹, F. Ortiz-Sanjuan, M.A. Gonzalez-Lopez, H.Fernandez-Llaca, J. Rueda-Gotor, M.C. Gonzalez-Vela, M.A. Gonzalez-Gay, R. Blanco. *Angéftis leucocitoclástica cutánea: estudio de 162 pacientes. Reumatol Clin. 2012; 8 (supl):94.*
- **[póster 149]**. V. Calvo-Rio, J. Loricera, F. Ortiz-Sanjuan, D. Lamuño, L. Martín, M.A. Gonzalez-Lopez, H. Fernandez-Llaca, J. Rueda-Gotor, M.C. Gonzalez-Vela, M. Arias, C. Mata-Arnaiz, E. Peiró, M.A. Gonzalez-Gay, R. Blanco. *Púrpura de schoenlein-heno ch: estudio clínico de 340 pacientes. Reumatol Clin 2012; 8 (supl):107.*

- **XXXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología. Tenerife, 2013**

- **[abstract 72]**. Vanesa Calvo-Río, Javier Loricera, Luis Martín, Francisco Ortiz-Sanjuán, Lino Álvarez, M Carmen González-Vela, Domingo González-Lamuño, Cristina Mata, Pilar Gortázar, Javier Rueda-Gotor, Manuel Arias, Enriqueta Peiró, Víctor M Martínez-Taboada, Miguel A. González-Gay, Ricardo Blanco. *NEFROPATÍA EN LA PÚRPURA DE SCHOENLEIN-HENOCH: ESTUDIO DE 142 PACIENTES. Reumatol Clin. 2013; 9 (supl): 49.*

- **XLII Congreso Nacional de la SEN. VII Iberoamericano de nefrología**
 - **Púrpura de Henoch-Schoenlein: estudio clínico de 340 pacientes.** L. Martín, J. Rueda-Gotor, V. Calvo-Río, J. Loricera, E. Peiró, Gonzalez-Lopez, M.C. Gonzalez-Vela, M.A. Gonzalez-Gay, R. Blanco, M. Arias.

- **Annual European Congress of Rheumatology-EULAR 2012. Berlín**
 - J. Rueda-Gotor, V. Calvo-Río, L. Martín, J. Loricera, F. Ortiz-Sanjuán, D. Lamuño, M.A. González-López, H. Fernández-Llaca, M.C. González-Vela, M. Arias, E. Peiró, M.A. González-Gay, R. Blanco. HENOCH-SCHOENLEIN PURPURA NEPHRITIS AND IGA NEPHROPATHY: A COMPARATIVE CLINICAL STUDY. **Ann Rheum Dis 2012**; 71 (Suppl3):391

 - J. Rueda-Gotor, V. Calvo-Río, J. Loricera, F. Ortiz-Sanjuán, D. Lamuño, L. Martín, M.A. González-López, H. Fernández-Llaca, M.C. González-Vela, M. Arias, C. Mata-Arnáiz, E. Peiró, M.A. González-Gay, R. Blanco. HENOCH-SCHOENLEIN PURPURA: CLINICAL STUDY OF 340 PATIENTS. **Ann Rheum Dis 2012**;71(Suppl3):704

 - J. Rueda-Gotor, J. Loricera, V. Calvo-Río, F. Ortiz-Sanjuán, M. González-López, H. Fernández-Llaca, M. González-Vela, M. González-Gay, R. Blanco. CUTANEOUS LEUKOCYTOCLASTIC ANGITIS: STUDY OF 162 PATIENTS. **Ann Rheum Dis 2012**; 71(Suppl3):681

- **76 Annual Scientific Meeting. American College of Rheumatology. Washington, 2012**
 - **[abstract 2389]**. Loricera, Javier; Calvo-Río, Vanesa; Ortiz-Sanjuan, Francisco; Gonzalez-Lopez, Marcos; Fernandez-Llaca, Hector; Rueda-Gotor, Javier; Gonzalez-Vela, Carmen; Gonzalez-Gay, Miguel A.; Blanco, Ricardo. CUTANEOUS LEUKOCYTOCLASTIC ANGIITIS: STUDY OF 173 PATIENTS. **Arthritis Rheum 2012**; 64; (Supplement: **S1006**). Published: **OCT 2012**

- **Annual European Congress of Rheumatology-EULAR 2013. Madrid**
 - V. Calvo-Río, J. Loricera, L. Martín, F. Ortiz-Sanjuán, L. Alvarez, M. C. González-Vela, D. González-Lamuño, C. Mata, P. Gortázar, J. Rueda-Gotor, M. Arias, V. Martínez-Taboada, M. A. González-Gay, R. Blanco. NEPHROPATHY IN HENOCHE-SCHÖNLEIN PURPURA: STUDY OF 142 PATIENTS. **Ann Rheum Dis 2013**; 72 (Suppl 3): 635

- **77 Annual Scientific Meeting. American College of Rheumatology. ACR 2013. San Diego**
 - **Abstract: 2633.** Javier Loricera, Vanesa Calvo-Río, Francisco Ortiz-Sanjuan, Héctor Fernández-Llaca, Marcos A. González-López, Lino Álvarez, M. Carmen González-Vela, Domingo González-Lamuño, Cristina Mata, Javier Rueda-Gotor, Víctor M. Martínez-Taboada, Miguel Angel González-Gay and Ricardo Blanco. CLINICAL SPECTRUM OF CUTANEOUS VASCULITIS. **Arthritis Rheum 2013**; 65; (Supplement: S10). Pages: S1122; Meeting Abstract: 2633, Published: OCT 2013.
 - **Abstract: 2634.** Ortiz-Sanjuán, F; Calvo-Rio, V; Loricera, J; Mata, C; Penagos, LM; Alvarez, L; Gonzalez-Vela, MC; Gonzalez-Lamuno, D; Rueda-Gotor, J; Fernandez-Llaca, H; Gonzalez-Lopez, MA; Armesto, S; Peiro, ME; Arias, M; Gonzalez-Gay, MA; Blanco, R. HENOCHE- SCHONLEIN PURPURA: CLINICAL SPECTRUM OF THE DISEASE IN 417 PATIENTS FROM A SINGLE CENTER. **Arthritis Rheum 2013**; 65; (Supplement: S10). Pages: S1122; Meeting Abstract: 2634, Published: OCT 2013.

- **40 Congreso Anual Sociedad Española de Reumatología. Santiago de Compostela**
 - **Comunicación Oral: 5.** J. Loricera, R. Blanco, V. Calvo-Río, F. Ortiz-Sanjuán, C. Mata, J. Rueda-Gotor, L. Álvarez, M.C. González-Vela, M.A. González-López, S. Armesto, T. Pina y M.A. González-Gay. DIFERENCIAS CLÍNICAS ENTRE VASCULITIS POR HIPERSENSIBILIDAD Y PÚRPURA DE SCHOENLEIN-HENOCHE EN ADULTOS DE UNA POBLACIÓN DEFINIDA.

Reumatol Clin. 2014; 10 (Espec Cong). Páginas: 3; Abstract a Congreso: 5, Publicado Mayo 2014.

- **Comunicación Póster: 56.** R. López-Mejías , B. Sevilla Pérez, F. Genre , S. Castañeda, N. Ortego-Centeno, J. Llorca, B. Ubilla , V. Calvo-Río , T. Pina , M.C. González-Vela, A. Márquez, L. Sala-Icardo, J.A. Miranda-Filloy, J. Rueda-Gotor, J. Martín, R. Blanco y M.A. González-Gay. AUSENCIA DE ASOCIACIÓN DEL GEN IL6 Y LA PÚRPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH. Reumatol Clin. 2014; 10 (Espec Cong). Páginas: 71; Abstract a Congreso: 56, Publicado Mayo 2014.

- **Annual Scientific Meeting. EULAR 2014. Paris**

- **Abstract: AB0583.** J. Loricera, V. Calvo-Río, F. Ortiz-Sanjuán, M. Santos-Gómez, C. Mata, L. Martín, L. Álvarez, M.C. González-Vela, J. Rueda-Gotor, M.A. González-López, S. Armesto, E. Peiró, M. Arias, T. Pina, M.A. González-Gay, R. Blanco. REVISITING CLINICAL DIFFERENCES BETWEEN HIPERSENSITIVITY VASCULITIS AND HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA IN ADULTS FROM A DEFINED POPULATION. **Ann Rheum Dis 2014**; 73 (Suppl 2). Pages: 998-999; Meeting Abstract: AB0583 Published: JUNE 2014.
- **Abstract: AB0584.** J. Loricera, V. Calvo-Río, C. Mata, L. Martín, F. Ortiz-Sanjuán, M. Santos-Gómez, L. Álvarez, M.C. González-Vela, D. González-Lamuño, J. Rueda-Gotor, H. Fernández-Llaca, M.A. González-López, S. Armesto, E. Peiró, M. Arias, M.A. González-Gay, R. Blanco. CLINICAL FEATURES OF PATIENTS WITH HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA. **Ann Rheum Dis 2014**; 73 (Suppl 2). Pages: 999; Meeting Abstract: AB0584 Published: JUNE 2014.
- **Abstract: AB0587.** F. Ortiz-Sanjuán, R. Blanco, T. Pina, V. Calvo-Río, J. Loricera, L. Martín, L. Álvarez, M. C. González-Vela, J. Rueda-Gotor, M. A. González-López, M. E. Peiró, M. Santos-Gómez, M. Arias, M. A. González-Gay. LIMITATIONS OF THE 1990 AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY CRITERIA IN THE CLASSIFICATION OF CUTANEOUS VASCULITIS. STUDY OF 773 CUTANEOUS VASCULITIS. **Ann Rheum Dis**

2014; 73 (Suppl 2). Pages: 1000; Meeting Abstract: AB0587 Published: JUNE 2014.

- **78 Annual Scientific Meeting. American College of Rheumatology. ACR 2014 Boston**

- **Abstract: 1791.** Montserrat Santos-Gómez, Francisco Ortiz Sanjuán, Jose L. Hernández, Marcos A. González-López, Ricardo Blanco, Javier Loricera, Vanesa Calvo-Río, Trinitario Pina Murcia, Carmen Gonzalez-Vela, Marina Lacalle, Javier Rueda-Gotor, Lino Álvarez, Leyre Riancho-Zarrabeitia, Miguel A. González-Gay. APPLICABILITY OF THE 2006 EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM (EULAR) CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA. AN ANALYSIS BASED ON 766 PATIENTS WITH CUTANEOUS VASCULITIS. **Arthritis Rheum** 2014; 66; (Supplement: S11). Pages: S786-S787; Meeting Abstract: 1791, Published: NOV 2014.