

AFECTACIÓN RENAL EN LAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Marta García Ramírez⁽¹⁾, Elena García Martínez⁽²⁾

⁽¹⁾Nefrología Pediátrica. Hospital Internacional Xanit de Benalmádena. Málaga.

⁽²⁾Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

García Ramírez M, García Martínez E. Afectación renal en las enfermedades sistémicas. *Protoc diagn ter pediátr.* 2014;1:333-53.



RESUMEN

- Las vasculitis producen inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos. La clasificación más recomendada en niños es la propuesta por EULAR/PRES/PRINTO basada en el tamaño de los vasos afectados (pequeños, medianos y grandes).
- La afectación renal de las vasculitis, frecuente especialmente en las de vaso pequeño, condiciona generalmente el pronóstico, por lo que se debe de realizar una evaluación periódica de la función renal.
- La púrpura de Schönlein-Henoch es la vasculitis sistémica más frecuente en niños y se caracteriza por el depósito de inmunocomplejos que incluyen IgA en la pared de vasos pequeños. La clínica típica consiste en púrpura palpable, artritis o artralgias, dolor abdominal y afectación renal. El pronóstico depende del grado de nefropatía.
- La afectación renal del LES es más frecuente y severa en el paciente pediátrico. Al igual que en el adulto no existe correlación entre los parámetros clínico-biológicos y las lesiones histológicas por lo que es preciso realizar biopsia renal para establecer el tipo de lesión y planificar el tratamiento según el escenario clínico-histológico.
- El síndrome hemolítico-urémico y la púrpura trombótica trombocitopénica son las principales formas de las microangiopatías trombóticas. En el SHU es importante orientar, según la forma de presentación clínica, si estamos ante un caso asociado a STEC o no asociado o atípico, dadas las implicaciones diagnóstico-terapéuticas.
- El SHU atípico es mucho menos frecuente, generalmente es debido a anomalías de la regulación de la vía alternativa del complemento y se asocia a peor pronóstico y mayor tendencia a la recurrencia.
- La nefropatía diabética aumenta de forma considerable la morbilidad y mortalidad de los pacientes afectados. El objetivo fundamental es el diagnóstico precoz que se basa en la detección de microalbuminuria y realización de MAPA 24 horas. El primer escalón en el tratamiento es el control de factores de riesgo, y el segundo el uso de IECA.

1. VASCULITIS SISTÉMICAS

1.1. Introducción

Las vasculitis son un conjunto de enfermedades que producen inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos. Cada entidad afecta de forma predominante a un tipo y tamaño de vaso. La biopsia renal o la de otros órganos afectados permite el diagnóstico en la mayoría de los casos. Casi todos los síndromes vasculíticos tienen su máxima incidencia y prevalencia en la edad adulta, salvo la enfermedad de Kawasaki, que es casi exclusiva de la edad pediátrica; y la púrpura de Schönlein-Henoch, también con mayor prevalencia en niños. Otras, como la arteritis de la arteria temporal, son prácticamente inexistentes en niños.

Las manifestaciones clínicas dependerán del tamaño de los vasos afectados y de la localización de los mismos. La severidad dependerá de la afectación de múltiples órganos, especialmente cerebro, corazón y riñón. El compromiso renal condiciona generalmente el pronóstico (excepto en la enfermedad de Kawasaki). Existe un alto porcentaje de pacientes con progresión a insuficiencia renal crónica terminal, por lo que es importante, en todos los pacientes con vasculitis, realizar de forma periódica una evaluación de la función renal.

Debido a la diversidad anatómica de los vasos renales (arterias renales, arcuatas, interlobulares, arteriolas, capilares glomerulares), la afectación renal es frecuente, especialmente en las vasculitis de pequeño vaso. La afectación renal en la vasculitis de grandes y medianos vasos es rara, aunque pueden ser causa de hipertensión renovascular o fenómenos isquémicos-trombóticos, como ocurre en la arteritis de Takayasu.

1.2. Clasificación

La clasificación más aceptada en adultos es la propuesta en la Conferencia de Consenso de Chapel Hill. Aunque adultos y niños con vasculitis comparten muchos signos y síntomas, difieren en la frecuencia de presentación y algunas características clínicas, además, no se puede aplicar *a priori* en niños criterios de clasificación desarrollados para adultos. Por ello, en 2005 los grupos de trabajo de vasculitis en la European League Against Rheumatism (EULAR)/Pediatric Rheumatology European Society (PRES) junto con el American College of Rheumatology (ACR) propusieron una clasificación general para las vasculitis en niños principalmente de acuerdo al tamaño de los vasos afectados (pequeño, mediano y grande) (**Tabla 1**). Posteriormente, con el apoyo de EULAR, PRES y la Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) se estableció un proceso formal de validación estadística que culminó en la conferencia Consenso Ankara 2008. Los criterios específicos para cada tipo de vasculitis en niños fueron publicados en 2010 (**Tabla 2**).

1.3. Vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA

En la actualidad existe una tendencia a agrupar la Poliangeítis microscópica (PAM), la Granulomatosis de Wegener (GW) y el síndrome de Churg-Strauss en lo que se conoce como Enfermedad por ANCA (por la frecuente asociación con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo) o pauciinmune (dado el escaso o nulo depósito de inmunocomplejos en la pared vascular).

Tabla 1. Clasificación de las vasculitis en niños (EULAR/PRES/ACR)

Vasculitis principalmente de vaso grande	Vasculitis principalmente de vaso mediano	Vasculitis principalmente de vaso pequeño	Otras vasculitis
Arteritis de Takayasu	Poliarteritis nodosa infantil (c-PAN)	Granulomatosa: <ul style="list-style-type: none"> • Granulomatosis de Wegener • Síndrome de Churg-Strauss 	Enfermedad de Behçet
–	Poliarteritis cutánea	No granulomatosa: <ul style="list-style-type: none"> • Púrpura de Schönlein-Henoch • Poliangeítis microscópica • Vasculitis hipocomplementémica urticarial 	Vasculitis secundaria a infección (incluyendo hepatitis B asociada a infección), neoplasias y fármacos, incluyendo las vasculitis por hipersensibilidad
–	Enfermedad de Kawasaki	–	Vasculitis asociadas a enfermedades del tejido conectivo.
–	–	–	Vasculitis aisladas del SNC
–	–	–	Síndrome de Cogan
–	–	–	No clasificadas

ACR: Colegio Americano de Reumatología; EULAR: European League Against Rheumatism; PRES: Pediatric Rheumatology European Society (PRES). Tomado de Ozen S. *et al.* Ann Rheum Dis. 2006.

Se trata de vasculitis necrotizantes, idénticas morfológicamente, salvo que en la PAM no se observan granulomas en el tracto respiratorio.

Manifestaciones renales

Clinicamente, a nivel renal se manifiestan con microhematuria, proteinuria que suele ser no nefrótica e insuficiencia renal rápidamente progresiva (días/semanas). La glomerulonefritis, a menudo, se presenta de forma proliferativa agresiva o necrotizante. En la PAM la hipertensión arterial (HTA) puede ser el síntoma predominante.

Manifestaciones extrarrenales

Las manifestaciones extrarrenales dependen de los órganos afectados, que suelen ser vía respiratoria alta y baja, piel, ojos y sistema nervioso central. Es frecuente el cuadro constitucional (fiebre, debilidad y pérdida de peso). En la PAM se observa a menudo capilaritis pul-

monar. La GW se caracteriza por la presencia de estenosis subglótica por granulomas de la tráquea, opacificación de senos, compromiso de la vía aérea inferior y presencia de masa retrorbitaria. En el cuadro clínico del síndrome de Churg-Strauss destaca asma, eosinofilia e infiltrados pulmonares.

Diagnóstico

La asociación con ANCA es útil tanto para el diagnóstico como para el seguimiento, aunque no son exclusivos de las vasculitis de pequeño vaso y pueden aparecer en otras enfermedades renales. La PAM se asocia con frecuencia a altos títulos de ANCA periféricos (pANCA), la mayoría de los cuales son anti-mieloperoxidasa (MPO). En la GW tienen más especificidad los ANCA con patrón citoplasmático (cANCA), siendo la mayoría antiproteína 3 (PR3).

Los criterios diagnósticos de la GW fueron definidos por EULAR/PRES/PRINTO, para el diag-

Tabla 2. Criterios diagnósticos de diferentes vasculitis en niños (EULAR/PRES/PRINTO)

<p>Granulomatosis de Wegener</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alteraciones en el sedimento urinario (hematuria y/o proteinuria significativa) 2. Presencia de granulomas en la biopsia¹ 3. Inflamación de senos nasales 4. Estenosis subglótica, traqueal o endobronquial 5. Alteraciones en radiografía o tomografía de tórax 6. Títulos altos de C-ANCA o PR3-ANCA²
<p>Púrpura de Schönlein-Henoch</p> <p>Presencia de púrpura palpable o petequias (sin trombocitopenia) de predominio en miembros inferiores (criterio obligatorio) más al menos uno de los siguientes cuatro:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dolor abdominal 2. Artritis aguda o artralgias 3. Vasculitis leucocitoclástica o glomerulonefritis proliferativa con depósito de IgA en la histología 4. Nefropatía (Hematuria o proteinuria)
<p>Poliarteritis nodosa infantil</p> <p>Enfermedad sistémica caracterizada por la presencia en la biopsia de vasculitis necrotizante de vasos pequeños y medianos o anomalías en la angiografía³ (aneurisma u oclusiones) (criterio obligatorio) más al menos dos de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lesiones cutáneas 2. Mialgias o debilidad muscular 3. Hipertensión arterial 4. Mononeuropatía o polineuropatía 5. Alteraciones en el sedimento urinario y/o afectación de la función renal⁴ 6. Signos o síntomas que sugieran vasculitis en otro órgano (gastrointestinal, cardíaco, pulmonar o del SNC)

PRINTO: Pediatric Rheumatology International Trials Organisation.

¹ La biopsia renal muestra característicamente glomerulonefritis paucimune necrotizante.

² C-ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos con patrón citoplasmático, PR3: antiproteinasa 3.

³ Se debe realizar angiografía convencional si la resonancia magnética es normal.

⁴ Filtrado glomerular < 50% del normal para su edad.

Tomado de Ruperto N. *et al.* Ann Rheum Dis. 2010.

nóstico en niños se requiere la presencia de tres de los seis criterios que aparecen en la **Tabla 2**. Para la PAM y síndrome de Churg-Strauss no han sido propuestos criterios específicos de clasificación.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento debe ser precoz, antes de que se instauren lesiones irreversibles. El tratamiento inmunosupresor está indicado en todos los casos, puesto que ha reducido drásticamente la mortalidad asociada. La primera línea del tratamiento de inducción consiste en bolos de glucocorticoides más ciclofosfamida, pudiéndose sustituir por rituximab en casos graves. En los casos con rápido deterioro de la función renal, necesidad de diálisis o enfermedad pulmonar asociada, debe añadirse plasmaféresis al tratamiento. El tratamiento de mantenimiento se basa en el uso de corticoides a bajas dosis, junto con inmunosupresores, siendo los más utilizados la azatioprina, el micofenolato de mofetilo y la ciclosporina.

A pesar de los avances en el tratamiento inmunosupresor, estas tres entidades todavía conllevan una importante morbilidad y mortalidad debido fundamentalmente al fallo renal y a la afectación de la vía respiratoria. La mortalidad en niños varía entre 12% y un 42% según las series publicadas.

1.4. Púrpura de Schönlein-Henoch

Introducción

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) es una vasculitis sistémica caracterizada por el depósito de inmunocomplejos que incluyen inmunoglobulina A (IgA) en la pared de vasos pequeños. Es la vasculitis más frecuente en niños con una incidencia anual que varía entre 10 y 30 casos por 100 000 niños menores de 17 años. Estudios recientes sugieren una incidencia igual entre niños y niñas.

Etiopatogenia

La mayoría de los casos se preceden de una infección del tracto respiratorio superior (*Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Parainfluenza* los más frecuentes), lo que sugiere un potencial desencadenante infeccioso. El depósito de IgA en la pared de pequeños vasos de los órganos afectados y del mesangio renal desempeña un papel muy importante en la etiopatogenia. La glucosilación anormal de IgA₁ predispone a formar grandes complejos inmunes, que hacen difícil el aclaramiento de los mismos. El depósito de estos inmunocomplejos en la pared de pequeños vasos activa la vía alternativa del complemento (con depósito de C3) y desencadena una reacción inflamatoria responsable de la clínica.

Manifestaciones clínicas

La PSH es una vasculitis sistémica con afectación multiorgánica. La tetralogía clásica incluye púrpura palpable, artritis o artralgiás, dolor abdominal y afectación renal.

- Púrpura: las manifestaciones cutáneas están presentes en todos los niños con PSH. La púrpura palpable y las petequias son las más frecuentes, pero también se describen maculas eritematosas, urticaria o exantema bulloso. La púrpura generalmente se distribuye de forma simétrica sobre las superficies de extensión de miembros inferiores, nalgas y antebrazos.
- Artritis/artralgiás: presentes en el 75% de los niños con PSH. Suele ser oligoarticular y afectar a las grandes articulaciones de miembros inferiores (rodilla, tobillo y cadera). Cursan con edema periarticular y dolor.

El pronóstico es bueno, se resuelve sin secuelas en unas semanas.

- Dolor abdominal: aproximadamente dos tercios de los niños con PSH presentan dolor abdominal, que generalmente es difuso y aumenta después de las comidas. A veces, se asocia a vómitos. Se produce por la hemorragia submucosa y edema de la pared intestinal, lo más frecuente duodenal. La invaginación ocurre en el 3-4% de los pacientes. Complicaciones más raras son la perforación y la hemorragia masiva.
- Afectación renal: se describe en el 25-50% de los niños con PSH. El hallazgo más frecuente es hematuria microscópica (asociada o no a proteinuria en diversos grados), que generalmente se desarrolla dentro de las cuatro siguientes semanas del debut de la enfermedad. Se puede presentar también como síndrome nefrítico (13%) o nefrítico (8%). La HTA puede estar presente al diagnóstico o desarrollarse más tarde. La función renal está generalmente preservada, aunque algunos pacientes desarrollan una glomerulonefritis progresiva con insuficiencia renal.
- Otras manifestaciones: de forma mucho menos frecuente se puede observar vasculitis cerebral, hemorragia testicular o escrotal, hemorragia pulmonar intersticial, vasculitis ureteral, miositis y miocarditis.

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de la PSH propuestos por EULAR/PRES/PRINTO están definidos en la **Tabla 2**.

Los hallazgos de laboratorio (sedimento, examen microscópico de la orina, cociente albúmina/creatinina y creatinina sérica), son complementarios para definir el grado de nefropatía. Los estudios de imagen (fundamentalmente ecografía abdominal) son útiles para la evaluación de la afectación intestinal y sus posibles complicaciones.

En niños con presentación incompleta o inusual la biopsia de piel o riñón confirman el diagnóstico. La biopsia renal se realiza en los pacientes con diagnóstico incierto o aquellos en los que la afectación renal es severa (nefritis rápidamente progresiva o síndrome nefrótico). Histológicamente es indistinguible de la nefropatía IgA y se caracteriza por la presencia de lesión mesangial con diferentes grados de hiper celularidad que pueden variar desde proliferación mesangial hasta glomerulonefritis con semilunas. Los depósitos mesangiales difusos de IgA son el sello distintivo de la nefritis de la PSH, coexisten con depósitos de C3 en un 70-85% de los casos.

Tratamiento

El manejo de la PSH incluye cuidados de soporte, tratamiento sintomático y en algunos casos tratamiento inmunosupresor.

- Cuidados de soporte y tratamiento sintomático: consisten en reposo, mantener una adecuada hidratación (oral o intravenosa en casos necesarios) y controlar el dolor. En cuanto al dolor, las artritis/artralgias responden bien a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que no están asociados a aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal, pero sí requieren monitorización de su dosis, de la presión arterial y de la función renal en los casos de nefropatía.
- Tratamiento inmunosupresor:
 - Las pautas cortas de prednisona oral (1-2 mg/kg/día 5-7 días) se indican generalmente en pacientes con dolor abdominal grave, y se asocian frecuentemente a una rápida mejoría sintomática. Es tema de debate, si el uso precoz de glucocorticoides orales prescritos en el momento de diagnóstico de la PSH, evitaría la afectación renal posterior. Varios estudios recientes controlados y aleatorizados concluyen que no hay evidencia de que el uso profiláctico de prednisona prevenga la aparición de nefropatía.
 - El tratamiento inmunosupresor de la nefritis de la PSH se recomienda en los pacientes con afectación renal severa (proteinuria en rango nefrótico o glomerulonefritis progresiva), previa realización de biopsia renal. Aunque la mayoría de los estudios no aportan datos suficientes para obtener grados altos de recomendación (A o B) de ningún tratamiento específico, se han usado con éxito: Bolos intravenosos de metilprednisolona (1 g/m²/24 horas tres días), ciclofosfamida (2-2,5 mg/kg/día 8-12 semanas) asociada o no a corticoides, Plasmaféresis y ciclosporina A (5 mg/kg/día).
 - IECA y ARA-II: el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) han demostrado beneficio en los pacientes con proteinuria persistente, no solo disminuyendo la proteinuria, sino también inhibiendo la fibrosis renal.

Pronóstico

En la mayoría de los niños, el pronóstico de la PSH es excelente con resolución espontánea de todos los signos y síntomas. La recurrencia de la púrpura se observa en aproximadamente un tercio de los pacientes, siendo más probable si existe afectación renal. Típicamente ocurre tras las cuatro primeras semanas del debut, y la clínica suele ser similar al episodio inicial, pero más leve y menos duradera.

La morbilidad a largo plazo de la PSH está relacionada con el grado de nefritis. Los pacientes con afectación leve (hematuria microscópica y proteinuria mínima) tienen un riesgo menor del 1% de evolucionar a enfermedad renal crónica, los factores de riesgo para el desarrollo de la misma son: HTA al inicio, síndrome nefrótico y/o nefrítico, insuficiencia renal al debut, proteinuria persistente tras varios años de seguimiento y presencia en la biopsia renal de esclerosis glomerular, semilunas o afectación túbulo-intersticial.

1.5. Poliarteritis nodosa infantil

Vasculitis necrotizante que afecta a vasos de mediano y pequeño calibre en la que es típica la formación de aneurismas en los vasos afectados.

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico se caracteriza por síndrome general con afectación gastrointestinal frecuente, lesiones cutáneas (nódulos, *livedo reticularis*, púrpura o úlceras) y manifestaciones neurológicas como hemiplejía y pérdida de visión, siendo la mononeuritis múltiple muy sugestiva de esta enfermedad.

La afectación de arterias renales puede ocasionar isquemia, hipertensión renovascular, infartos o hematomas perirrenales. De forma menos frecuente, se puede presentar como proteinuria o microhematuria aislada, síndrome nefrítico o fallo renal.

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos definidos por EULAR/PRES/PRINTO quedan reflejados en la **Tabla 2**. A diferencia de la PAM, los ANCA son negativos. La biopsia renal no es de utilidad en el diagnóstico, existiendo además riesgo de hemorragia. La arteriografía mesentérica o renal constituye el procedimiento diagnóstico de elección.

Tratamiento y pronóstico

En cuanto al tratamiento, la mayoría de las series publicadas recomiendan corticoides (pulsos intravenosos o prednisona oral dependiendo de la gravedad), asociados a ciclofosfamida vía oral.

El pronóstico en niños es mejor que en adultos, siendo la mortalidad de aproximadamente un 10%.

1.6. Enfermedad de Behçet

La afectación renal en la enfermedad de Behçet está descrita en un tercio de los casos. Las manifestaciones renales varían desde casos asintomáticos con sedimentos patológicos a glomerulonefritis con fracaso renal. En la biopsia renal el hallazgo histológico más frecuente es amiloidosis secundaria que se manifiesta generalmente como síndrome nefrítico y es la causa más frecuente de fallo renal en

estos pacientes. También se puede encontrar cambios mínimos, glomerulonefritis proliferativa, nefropatía IgA y nefritis intersticial.

Los corticoides son los fármacos empleados con mayor frecuencia en pacientes con afectación moderada-grave, existiendo también evidencias sobre la utilidad de ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida e infliximab.

1.7. Enfermedad de Kawasaki

En la enfermedad de Kawasaki existe un compromiso arterial sistémico, que además de afectar a arterias coronarias afecta a las arterias renales aproximadamente en un 25% de los pacientes. El compromiso renal incluye también proteinuria no nefrótica asociadas a cambios mesangiales en la biopsia renal y nefritis túbulo intersticial. Los ANCAS pueden ser positivos.

2. NEFRITIS LÚPICA

2.1. Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad rara en la infancia con una incidencia de 0,5-0,6/100 000, pero de gran importancia por su elevada morbimortalidad. La afectación renal en la infancia es más frecuente que en la época adulta y suele presentarse en la segunda década de la vida. Predomina en mujeres también (5:1), aunque es algo más frecuente en los varones en edad pediátrica.

2.2. Etiopatogenia

El LES es el prototipo de enfermedad autoinmune con participación demostrada de los

principales componentes del sistema inmunitario. Existen factores genéticos y ambientales que conducen a la pérdida de tolerancia del sistema contra antígenos nucleares expuestos tras la apoptosis celular inducida por factores como la exposición solar, infecciones y determinados fármacos. Existe una alteración de los linfocitos B con producción de anticuerpos frente a antígenos nucleares. Estos anticuerpos pueden unirse localmente o formar inmunocomplejos que se depositan posteriormente e inducen daño en distintas localizaciones.

2.3. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son muy variadas, y esto puede dificultar el reconocimiento de la enfermedad.

Renales

La afectación lúpica puede ser muy variada, desde una alteración mínima del sedimento, hematuria macroscópica o deterioro agudo de la función renal. En la Task Force de la Academia Americana de Reumatología de 2012 se redefinieron los criterios de nefritis lúpica (**Tabla 3**).

La nefritis lúpica es la mayor causa aislada de morbilidad en el LES. Existe una clasificación de las lesiones histológicas con demostrada implicación pronóstica. Las lesiones no se correlacionan con las manifestaciones clínicas o bioquímicas de la enfermedad por lo que está indicada la realización de biopsia renal para la adecuada clasificación del grado de afectación. La clasificación vigente de la International Society of Nephrology (ISN) y la Renal Pathology Society (RPS) fue revisada en 2003 (**Tabla 4**).

Tabla 3. Criterios de afectación renal en el lupus eritematoso sistémico según la Academia Americana de Reumatología (2012)

Bioquímica de orina	Proteinuria >0,5 g/día en orina de 24 horas	Cociente proteínas/ creatinina >0,5 mg/mg en micción aislada	Proteínas >3+ en la tira reactiva
Sedimento	Cilindros granulares Cilindros tubulares Cilindros mixtos	>5 hematies/campo	>5 leucocitos/campo en ausencia de infección
Biopsia renal	Glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos		

Extrarrenales

La forma de presentación en la infancia y adolescencia es más abrupta que en los adultos y suele acompañarse de fiebre, anorexia y pérdida de peso. Las manifestaciones generales habituales son malestar general, cansancio, artralgias migratorias o entumecimiento. También pueden aparecer manifestaciones cutáneo-mucosas, en forma de eritema malar “en alas de mariposa”, caída de cabello o úlceras orales. Otras manifestaciones de la enfermedad son serositis (pleuritis o pericarditis), afectación reticuloendotelial (adenopatías, hepatomegalia), manifestaciones neurológicas (cefalea, psicosis o convulsiones) y hema-

tológicas (anemia de trastorno crónico o hemolítica, leucopenia y trombopenia).

2.4. Diagnóstico

El LES es un síndrome clínico definidos por los criterios de la Academia Americana de Reumatología (1997) de los que es necesario la presencia de 4 de 11 para hacer el diagnóstico de LES (**Tabla 5**) con una sensibilidad y especificidad alrededor del 95%. Pero hasta un 35% de los pacientes pueden tener rasgos sugestivos sin completar los criterios clínicos.

La afectación renal puede llegar hasta un 80% en el caso de los pacientes pediátricos y está

Tabla 4. Clasificación histológica de la Nefropatía Lúpica de la ISN/RPS (2003)

Clase I	Nefritis lúpica mesangial mínima (glomérulos normales con depósitos mesangiales)
Clase II	Nefritis lúpica mesangial proliferativa (hipercelularidad o aumento de matriz mesangial con depósitos subendoteliales o subepiteliales)
Clase III	Nefritis lúpica focal (< 50% glomérulos) (glomerulonefritis intracapilar o extracapilar focal): <ul style="list-style-type: none"> • III (A): lesiones activas • III (A/C): lesiones activas y crónicas • III (C): lesiones crónicas
Clase IV	Nefritis lúpica difusa (>50% glomérulos involucrados) (glomerulonefritis intracapilar o extracapilar difusa): <ul style="list-style-type: none"> • Difusa segmentaria (IV-S) o global (IV-G) • IV(A): lesiones activas • IV (A/C): lesiones activas y crónicas • IV (C): lesiones crónicas
Clase V	Nefritis lúpica membranosa (en combinación o no con clase III o IV)
Clase VI	Nefritis lúpica esclerosante avanzada (>90% de glomérulos globalmente esclerosados sin actividad residual)

Tabla 5. Criterios diagnósticos de LES (American College of Rheumatology 1997)

- Erupción malar
- Erupción discoidal
- Fotosensibilidad
- Úlceras orales: orales o nasofaríngeas por lo general indoloras
- Artritis no erosiva con afectación de dos o más localizaciones
- Serositis: pleuritis o pericarditis
- Nefropatía: proteinuria persistente o sedimento activo con cilindros
- Enfermedad neurológica: convulsiones o psicosis (en ausencia de otras causas)
- Enfermedad hematológica: anemia hemolítica con reticulocitosis o leucopenia ($<4 \times 10^3$ en dos o más ocasiones) o linfopenia ($<1,5 \times 10^3$ en dos o más ocasiones) o trombocitopenia ($<150 \times 10^3$ en dos o más ocasiones).
- Cambios inmunológicos: anti-ADN elevado, anti-Sm elevado o antifosfolípidos elevados (basados en anticuerpos anticardiolipina IgM o IgG elevados, positividad para anticoagulante lúpico o falso positivo de serología de sífilis)
- Anticuerpos antinucleares elevados (tras la exclusión de fármacos que causan LES)

indicada la realización de biopsia renal en todos los pacientes con datos de afectación renal.

La evaluación de laboratorio inicial del paciente con lupus y nefropatía lúpica debería incluir:

- Evaluación hematológica: valoración de las tres series, perfil de anemia, y determinación de Coombs directo.
- Estudio de coagulación básico y determinación de anticoagulante lúpico, anticardiolipinas (presentes 30-80% casos) y anti beta 2 glucoproteínas (IgG e IgM) para determinación de riesgo tromboembólico.
- Evaluación de la función renal: urea y creatinina séricas, así como determinación de

filtrado glomerular, proteinuria en orina de 24 horas o cociente proteína/creatinina en orina de micción aislada (preferentemente la primera de la mañana), sedimento urinario y ecografía abdominal, según indicación.

- Despiñaje de infección urinaria mediante urocultivo.
- Otros marcadores bioquímicos de interés: glucosa, albúmina y proteinograma, proteína C reactiva, factor reumatoide, perfil lipídico y tiroideo, evaluación del metabolismo mineral (calcio, fósforo, niveles de calcidiol y PTH).
- Evaluación inmunológica y de autoinmunidad: Niveles de C3 y C4 (marcadores de actividad de la enfermedad), inmunoglobulinas, título de ANA, determinación de anti-ADNn (positivos 40-90% de los casos), anti-Sm, anti-C1q (los más específicos y su descenso acompaña a la disminución de la actividad), anti-Ro, anti-La, anti-RNP y determinación de ANCA.

En función de la presentación clínica, serán necesarias otras pruebas como radiografía de tórax, ECG o ecocardiograma, espirometría y/o estudios de neuroimagen.

2.5. Tratamiento

El tratamiento será individualizado según el escenario clínico e histopatológico en caso de afectación renal. Siempre será multidisciplinar con papel especial de reumatología pediátrica y nefrología pediátrica, si bien puede ser necesaria la participación de otros especialistas pediátricos según la situación clínica.

Es necesaria la realización de biopsia renal para la indicación de tratamiento inmunosupresor que estará indicado inicialmente en las clases más graves de nefritis lúpica:

- Nefritis lúpica clase III (A) o (A/C).
- Nefritis lúpica clase IV (A/C) +/- V.
- Nefritis lúpica clase V si proteinuria >1 g/24 horas.

El objetivo del tratamiento es preservar la función renal y prevenir la aparición de brotes, evitando efectos secundarios de la medicación y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

En el control de la actividad de la enfermedad distinguimos dos fases de tratamiento:

- Fase de inducción: más intenso, durante los seis primeros meses:
 - Corticoides: solo oral, 2 mg/kg/día durante seis semanas con un máximo de 60 mg con descenso de 10 mg/semana hasta llegar a 20 mg/día a lo largo de seis meses; o *bolus* IV de 500-750 mg diarios durante tres días, seguidos de 0,5 mg/kg/día durante cuatro semanas y reducción posterior hasta 10 mg/día a lo largo de 4-6 meses.
 - Inmunosupresión: ciclofosfamida IV 750 mg/m² mensual durante seis meses; o micofenolato mofetilo 600 mg/m²/12 horas (máximo de 2-3 g/día) durante seis meses.
- Fase de mantenimiento: hasta completar al menos tres años:

- Corticoides: bajas dosis de corticoides (5-10 mg/día o cada 48 horas) durante el tratamiento inmunosupresor y durante un tiempo posterior a la suspensión de éste. Posteriormente plantear suspensión según la actividad de la enfermedad.
- Inmunosupresión: micofenolato mofetilo a dosis más bajas que las de inducción, sobre todo si ha habido respuesta en la fase de inducción.

Otros tratamientos:

- Hidroxicloroquina: previene las recurrencias y mejora la supervivencia a largo plazo. Es preciso monitorizar los efectos secundarios oftalmológicos anualmente, más frecuente si existe alteración de la función renal.
- Antiproteinúricos: IECA o ARA-II de manera similar que en otras glomerulopatías o en la nefropatía diabética.
- Antihipertensivos: el control de la presión arterial disminuye el riesgo cardiovascular y enlentece la progresión del daño renal crónico.
- Fármacos hipolipemiantes: existe una mayor incidencia de aterosclerosis en pacientes con LES por el estado inflamatorio crónico y los tratamientos.
- Gastroprotección: sobre todo en casos de asociar corticoides con antiinflamatorios no esteroideos.
- Protección ósea: Es aconsejable la administración de suplementos orales de calcio y

vitamina D si no existe contraindicación en todos los pacientes que reciban esteroides.

- Vacunaciones: se recomienda completar los calendarios vacunales apropiados a la edad.

Nuevas perspectivas en el tratamiento de la nefritis lúpica: terapias biológicas.

Las terapias biológicas en el campo de la nefritis lúpica se han desarrollado en torno a 4 aspectos fundamentales en la patogenia de la enfermedad.

- Modulación de los linfocitos B:
 - Rituximab: anticuerpo quimérico anti-células CD 20 positivas, que produce una depleción de linfocitos B, pero que no ha demostrado eficacia superior que placebo.
 - Belimumab: es un anticuerpo completamente humanizado contra la fracción soluble del estimulador de linfocitos B. Los resultados han sido positivos por lo que la FDA y la EMEA han aprobado su uso en LES.
 - Bortezomib: inhibidor de proteasoma de las células plasmáticas que en series pequeñas ha mostrado eficacia en casos refractarios.
- Inhibición de células T, cuya disfunción se ha demostrado en pacientes con LES: Abatacept ha mostrado resultados positivos en combinación con otras drogas.
- Inhibición de citoquinas: tocilizumab (anti-receptor de IL-6), infliximab y etanercept

(ambos, anti-TNF), sin existir de momento evidencia científica sobre su eficacia.

- Inhibición del complemento: aún no se ha demostrado la eficacia de eculizumab (anticuerpo anti-C5) en pacientes con LES.

2.6. Evolución y pronóstico

Existen numerosos estudios que demuestran un peor pronóstico de la nefropatía lúpica en pacientes pediátricos con respecto a los adultos. Parece que el factor pronóstico fundamental es la lesión histológica responsable aunque existen otros factores de mal pronóstico como la elevación de creatinina, descenso de niveles de C3 y la hipertensión, sobre todo si se presentan en combinación.

3. MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA

3.1. Introducción

La microangiopatía trombótica (MAT) comprende un grupo amplio de enfermedades caracterizadas por proceso patológico común caracterizado por lesión endotelial, pérdida de integridad, acumulación de detritus y formación de microtrombos que ocluyen la luz de los vasos de pequeño calibre. Ocasiona daño en territorios muy vascularizados como el riñón, el cerebro, el corazón, los pulmones y el tracto gastrointestinal.

De forma secundaria a la alteración de la microvasculatura se produce fragmentación de los hematíes (anemia hemolítica) y consumo plaquetario en la formación de trombos (trombopenia) y daño renal agudo que conforman la triada clásica de la MAT. Cuando existe

afectación de otros territorios pueden aparecer afectación neurológica, pulmonar, isquemia miocárdica, etc.

3.2. Clasificación

El Grupo Europeo Pediátrico de Investigación de SHU en 2006 propuso una clasificación común las microangiopatías trombóticas de acuerdo a la etiología. El síndrome hemolítico urémico (SHU) y la Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) son las principales formas y comparten similitudes clínicas aunque fisiopatológicamente son muy diferentes.

3.3. Síndrome hemolítico urémico

Definición

Es una forma de MAT en la que destaca el daño renal agudo. Se clasifica en formas típicas (90%) asociadas a diarrea o D+, que actualmente se denominan asociadas a toxina Shiga, debido al principal causante, *E. coli* productor de Shiga-toxina (STEC); y formas atípicas (5%) que es un grupo muy heterogéneo.

Síndrome hemolítico urémico típico o clásico

Es la causa más frecuente de daño renal agudo en la infancia. Existen diferencias geográficas en cuanto a su incidencia siendo muy poco frecuente en Europa, mientras que en Argentina la incidencia llega a los 22 casos/100 000 niños sanos.

Está asociado a infección por STEC, habitualmente el serotipo O157:H7, aunque se han descrito otros serotipos. El principal reservorio son especies bovinas infectadas y la transmisión se debe al consumo de leche no pasteurizada o carne deficientemente cocinada. Tras la

ingestión del microorganismo se produce destrucción de la mucosa intestinal que produce diarrea y deshidratación. La toxina (Stx) pasa a la circulación y se une a su receptor Gb3 (globotriaosilceramida), muy abundante en la corteza renal induciendo daño endotelial y formación de trombos. Además, la Stx induce respuesta inflamatoria y se ha demostrado la activación de la vía alternativa del complemento con aumento de los niveles de Factor B activado y C5b9 soluble.

La clínica se inicia con diarrea sanguinolenta (91% de los casos) y deshidratación, a lo que se asocian palidez, púrpura y/o equimosis, junto con oliguria, hematuria e hipertensión. Pueden existir síntomas neurológicos.

El diagnóstico de laboratorio se basa en la triada clásica. Tras confirmar la hemólisis intravascular, el diagnóstico etiológico se basa en la investigación de *E. coli* productor de toxina Shiga en cultivo de heces en medio de McConckey o mediante técnicas de PCR.

El tratamiento es de soporte del daño renal agudo, no existe tratamiento específico. En cuanto al uso de hemoderivados, se transfundirá concentrado de hematíes sólo con cifras de hemoglobina entre 5-7 g/dl según la situación clínica del paciente y plaquetas solo si existe sangrado activo o ante un procedimiento quirúrgico con recuento plaquetario inferior a 10 000/mcl.

Los antibióticos para tratar la infección están contraindicados porque destruyen la pared bacteriana y liberan la toxina.

El curso de la enfermedad suele ser autolimitado y de buen pronóstico, aunque también

puede ocasionar enfermedad renal crónica (ERC) e insuficiencia renal terminal (IRT). No se asocia a recurrencia en el trasplante en caso necesario.

Síndrome hemolítico urémico atípico

En este grupo se incluyen todos los casos no relacionados con toxina Shiga. Incluye a un grupo heterogéneo aunque, normalmente, el término SHU atípico es usado para denominar condiciones de activación incontrolada de la vía alternativa del complemento. Es menos común (5-10% casos) y suelen tener un peor pronóstico con tendencia a la recurrencia y mayor evolución a IRT.

Patogenia

- En el SHU esporádico, existen numerosos desencadenantes como infecciones neumocócicas, VIH, H1N1, drogas, malignidad, trasplante, inmunosupresores y gestación.
- En el SHU recurrente o familiar se produce activación no controlada de la vía alternativa del complemento debido al déficit de los factores reguladores circulantes (factor H o CFH, factor I o CFI, factor B o CFB, trombo-modulina) y factores de membrana (MCP). Habitualmente la regulación se mantiene aunque existan factores deficientes, pero desencadenantes como infecciones, vacunas, embarazo se asocian con inflamación y activación del complemento con la formación final de un complejo de ataque de membrana que ocasiona daño endotelial.

El capilar glomerular es especialmente sensible, debido a que por su fenestración, existe una exposición constante de la matriz subendotelial.

Diagnóstico

Ante la triada clásica (anemia, trombopenia y daño renal agudo) sin proceso diarreico tenemos que sospechar que pueda tratarse de un SHU y analizar sus posibles causas. Sin olvidar las causas esporádicas, determinaremos la actividad de ADAMTS13 y analizaremos un posible defecto del metabolismo de la cobalamina (ácido metilmalónico en orina y homocisteína en plasma). Posteriormente, es necesario realizar el estudio de la regulación del complemento: niveles de C3 y C4, CFH, CFI y CFB, determinación de anticuerpos antiCFH, expresión de MCP en la superficie de los leucocitos y, según resultados, búsqueda de mutaciones en los genes de las principales proteínas implicadas.

Tratamiento del SHU atípico

Al igual que en el SHU típico, esta forma requiere un tratamiento de soporte para alteraciones hidroelectrolíticas, hipertensión, y alteraciones hematológicas.

Además en población pediátrica, ante la sospecha de síndrome hemolítico urémico atípico, se aconseja administración de eculizumab, cuyo uso está aprobado por la FDA y por la EMEA como tratamiento de primera línea independientemente de la causa (excepto en el déficit de cobalamina). Eculizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que bloquea específicamente C5, eslabón final de la cascada del complemento, e impide la formación del complejo de ataque de membrana.

El bloqueo del complemento supone un riesgo aumentado de infección por *Neisseria meningitidis*.

gitidis por lo que se exige la vacunación previa a su uso. No obstante, y dado que no existe vacunación disponible frente al serotipo B, es necesaria la vigilancia de síntomas y la profilaxis antibiótica indefinida en pacientes con tratamiento con eculizumab. En pacientes pediátricos, es también necesaria la vacunación frente *Haemophilus influenzae* y neumococo.

La plasmaféresis ha sido tratamiento de primera línea hasta fechas muy recientes, pero actualmente se desaconseja en pacientes pediátricos por la escasa disponibilidad, dificultad para los accesos vasculares en niños y la morbilidad asociada a la técnica.

3.4. Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)

Definición

En la PTT, a la triada clásica de la MAT se asocian la presencia de fiebre y síntomas neurológicos. A diferencia del SHU, en el que predomina la fibrina, en la PTT las formaciones plaquetarias son más prominentes.

Dado que en el SHU pueden existir también manifestaciones neurológicas, como en la PTT, donde un proceso gastrointestinal también puede ser el desencadenante, puede existir solapamiento de estas dos entidades y es necesario establecer el diagnóstico diferencial.

Patogenia

La PTT se debe a un defecto de la escisión del factor de Von Willebrand que habitualmente circula en forma de multímeros de gran tamaño. Su degradación por parte de la molécula ADAMTS-13 (*a dysintegrin-like and metallo-*

protease domain with trombospondin type 1, number 13) secretada por las células endoteliales, impide la acumulación en el torrente sanguíneo. El déficit congénito (síndrome de Upshaw-Schulman) o adquirido de ADAMTS-13 (por producción de anticuerpos; secundario a neoplasias, embarazo, trasplante, fármacos) se asocia con episodios de PTT. Los niveles de ADAMTS13 se normalizan con la resolución del evento agudo.

Clínica

La microangiopatía trombótica en la PTT tiene como órganos diana el cerebro, riñones, corazón y ocasionalmente pulmones y otros órganos, de forma similar al SHU aunque a la triada clásica se añaden la fiebre y síntomas neurológicos. La afectación neurológica es predominante y puede producirse cefalea, alteración del nivel de conciencia, afasia, alteraciones sensitivo-motoras y convulsiones.

Diagnóstico

Con la sospecha clínica, la confirmación se realiza mediante determinación de la actividad de ADAMTS-13. Se puede determinar los niveles de antígeno, actividad y títulos de autoanticuerpos. En la actualidad, se requiere para el diagnóstico la determinación de niveles de ADAMTS-13 y de la actividad enzimática. El diagnóstico habitualmente se basa en los niveles de actividad que estarán por debajo del 5%. En las formas congénitas, la actividad desciende coincidiendo con algún proceso intercurrente.

Tratamiento

El pilar fundamental del tratamiento de la PTT es el recambio plasmático, habitualmente con

un volumen diario, aunque en casos refractarios se puede aumentar el volumen y frecuencia de los recambios. En pacientes pediátricos suele existir mejor respuesta a la terapia de soporte por lo que se reserva la plasmaféresis para casos refractarios. Los corticoides pueden inducir la remisión hasta en un tercio de los casos y también pueden emplearse agentes inmunosupresores.

Pronóstico

La respuesta al tratamiento suele ser buena aunque hasta un 40% de los pacientes tiene recaídas. La mortalidad de esta enfermedad es menor de un 10%.

4. NEFROPATÍA DIABÉTICA

4.1. Introducción

La nefropatía diabética (ND) es uno de los principales factores que aumentan la morbilidad y mortalidad de los niños con diabetes mellitus tipo I. Además, en adultos, es hoy en día la causa más frecuente de insuficiencia renal terminal y de la entrada en programas de tratamiento renal sustitutivo. Por ello, los objetivos deben ser la prevención de su aparición y el diagnóstico precoz. La hiperglucemia crónica es el hecho determinante en la etiopatogenia y fisiopatología de la nefropatía diabéti-

ca. El curso evolutivo se desarrolla en cinco estadios marcados por la aparición de albuminuria (mal llamada microalbuminuria porque no se trata de una molécula de menor peso molecular) y proteinuria, según la cantidad de albúmina en orina (Tabla 6).

4.2. Estadios de la nefropatía diabética

Estadio 1. Hipertrofia renal e hiperfiltración

Tras un corto periodo evolutivo, y en algunos casos desde el momento del diagnóstico, se producen cambios funcionales (hiperfiltración) y estructurales (aumento del volumen renal) muy relacionados con el control metabólico y de carácter reversible. Tiene una duración aproximada de 3 años. No existe HTA pero si puede aparecer albuminuria (Alb) transitoria, que se suele normalizar después de un control metabólico adecuado, en 3-6 meses.

Estadio 2. Lesión renal sin evidencia clínica

Abarca un periodo aproximado entre tres y diez años tras el diagnóstico. Persiste la hiperfiltración glomerular y a nivel histológico aparecen las primeras lesiones (engrosamiento de la membrana basal glomerular y proliferación mesangial). Puede aparecer Alb intermitente. No hay HTA, pero si pérdida del patrón *dipper* nocturno detectable mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial 24 ho-

Tabla 6. Definición de albuminuria y proteinuria, según la cantidad de Alb en orina

	Orina de 24 horas (mg/día/1,73 m ²)	Cociente albúmina:creatinina (mg:g o µg:mg) en muestra aislada	Orina minutada (µg/min/1,73 m ²)
Normal	<30	<30	<20
Albuminuria	30-299	30-299	20-199
Proteinuria	≥300	≥300	≥200

ras (MAPA). El patrón *dipper* se define como caída nocturna del 10 al 20% del valor promedio de presión arterial sistólica y/o diastólica diurna.

Estadio 3. Nefropatía diabética incipiente

Generalmente ocurre diez años después del diagnóstico de la enfermedad. Está definido por la aparición de Alb (Tabla 6). Inicialmente la Alb puede ser intermitente, relacionada con factores de riesgo, fundamentalmente mal control metabólico; posteriormente se hace persistente. El filtrado glomerular es normal. Las lesiones histológicas progresan y se hacen irreversibles. Se suele asociar a HTA y alteraciones en el perfil lipídico.

Estadio 4. Nefropatía diabética establecida

Se caracteriza por la aparición de proteinuria (Tabla 6) que aparece después de 5-diez años de establecerse la Alb. Histológicamente encontramos hialinosis arteriolar, expansión mesangial y glomeruloesclerosis difusa. La proteinuria es menos selectiva para la albúmina, con pérdida de otras proteínas, y puede dar lugar a síndrome nefrótico. La función renal comienza a deteriorarse desde el comienzo de la proteinuria. La HTA es constante.

Estadio 5. Insuficiencia renal terminal

Tras 25-30 años de evolución de la diabetes, un tercio de los pacientes desarrolla insuficiencia renal terminal. Se caracteriza por la pérdida progresiva del filtrado glomerular, con la aparición de sintomatología urémica y sus complicaciones asociadas.

4.3. Diagnóstico (Figura 1)

Se basa en la detección y estimación de la Alb y del filtrado glomerular.

Se debe realizar despistaje anual de Alb en todos los niños con diabetes mellitus de tres a cinco años después del diagnóstico y/o inicio de pubertad. Aunque el método “gold estándar” es la cuantificación de la excreción de albúmina en orina de 24 horas, en el despistaje inicial se recomienda el cociente albúmina:creatinina (Alb:Cr), que evita errores derivados de una mala recogida de orina. Para un correcto diagnóstico la Alb, esta debe ser persistente (2-3 determinaciones positivas en un periodo de 3-6 meses) y deben descartarse factores precipitantes como fiebre, ejercicio físico intenso, mal control metabólico o infecciones.

Hay series que demuestran que si al cociente Alb:Cr sumamos la determinación de cistatina C sérica aumenta la rentabilidad diagnóstica.

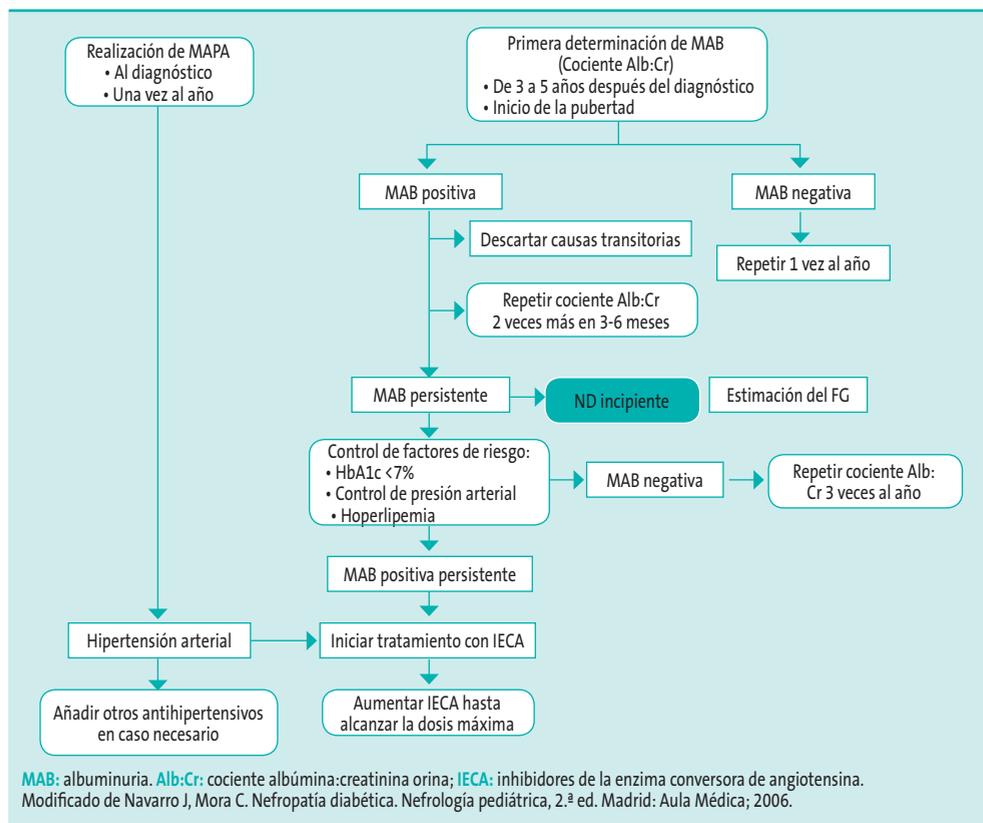
Igualmente se recomienda realizar MAPA de 24 horas cada 1-2 años en estadios iniciales, pues se ha demostrado que la pérdida del patrón circadiano de la presión arterial precede a la aparición de Alb.

4.4. Tratamiento (Figura 1)

El tratamiento en fase de Alb es efectivo para prevenir la progresión de la enfermedad renal. Para ello, el primer escalón es el control de factores de riesgo: control glucémico (hemoglobina glucosilada <7%), control de hiperlipemia y control de presión arterial.

El segundo escalón, es el tratamiento farmacológico, siendo el de elección un IECA, con el

Figura 1. Manejo diagnóstico-terapéutico de la nefropatía diabética



objetivo de conseguir el control de la presión arterial (PA) y la Alb. En caso de intolerancia o efectos secundarios se recomienda un ARA-II. Este tratamiento debe establecerse en todos los casos de Alb persistente, aunque no exista aún HTA. La dosis de estos fármacos se aumentará de forma progresiva hasta alcanzar la dosis máxima recomendada, y en caso necesario se añadirán otros antihipertensivos para el control de la PA.

En cuanto a las medidas dietéticas, en niños no se recomienda restricción de proteínas, sino una dieta normoproteica, que no exceda los requerimientos mínimos diarios recomendados.

5. MISCELÁNEA

En la **Tabla 7** resumimos los aspectos más importantes de otras enfermedades sistémicas en las que se produce afectación renal.

Mención especial al Dr. Guillem Pintos Morell, que ha realizado la revisión externa de este capítulo.

Los criterios y opiniones que aparecen en este capítulo son una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria, sin ser de obligado cumplimiento, y no sustituyen al juicio clínico del personal sanitario.

Tabla 7. Miscelánea de enfermedades sistémicas con afectación renal

	Sarcoidosis	Sjögren	Amiloidosis	Enfermedad de Fabry
Etiología y patogenia	Infiltración multiorgánica de monocitos con formación de granulomas no caseificantes	Afectación autoinmune de glándulas exocrinas Desregulación de linfocitos T con hiperreactividad de linfocitos B	Desconocida Depósito de sustancia amorfa (amiloides)	Enfermedad de depósito lisosomal debida a deficiencia de la actividad de α -galactosidasa A
Tipos y epidemiología	<ul style="list-style-type: none"> Afectación renal primaria (Infiltración) Secundaria a hipervitaminosis D 	<ul style="list-style-type: none"> Primario Secundario a otras enfermedades autoinmunes 	AL o primaria (afectación renal más severa) AA o secundaria ATTR (transtiretina)	Afectación renal subclínica en niños (Alb)
Clínica	<ul style="list-style-type: none"> Depende del órgano afectado En crisis riñón: Nefritis intersticial; hipercalcemia 	<ul style="list-style-type: none"> Xerostomía Xeroftalmía Parotidomegalia Síndrome febril Renal: disfunción tubular o glomerular 	Proteinuria ERC Afectación neurológica, cardíaca y hematológica	Acroparestesias Angioqueratomas Córnea <i>verticillata</i> Proteinuria ERC Miocardiopatía Ictus
Diagnóstico	Detección de nódulos linfoides y biopsia Biopsia renal	Criterios clínicos Americano-Europeos de 2002	Sospecha clínica Inmunofijación Biopsia rectal y/o renal	Determinación de actividad α -galactosidasa A y mutaciones de gen GAL. Biopsia renal
Tratamiento	Corticoides	<ul style="list-style-type: none"> Sintomático Evitar sequedad bucal Lágrimas artificiales 	Ensayos con múltiples fármacos. Colchicina en la AA asociada a fiebre mediterránea familiar	Tratamiento enzimático sustitutivo
Pronóstico	Depende de la extensión de afectación	Depende de afectación extraglandular	Mal pronóstico	Mejor con tratamiento precoz

Alb: albuminuria; ERC: enfermedad renal crónica.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Akpolat T, Dilek M, Aksu K, Keser G, Toprak O, Cirit M, *et al.* Renal Behçet's disease: an update. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;38:241-8.
- Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema A, Berden JHM, *et al.* Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1771-82.
- Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyo JM, *et al.* Actualización en Síndrome Hemolítico Urémico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología.* 2013;33:27-45.
- Eknoyan G. Renal Involvement in Sarcoidosis. En: *Atlas of Kidney Diseases.* www.kidneyatlas.org. Chapter 8. Editor: Robert Schrier. Current Medicine Inc. 1999.
- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, *et al.* American College of Rheumatology Guidelines for screening, treatment and management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64:797-808.
- KDIGO clinical practice guidelines for glomerulonephritis. Chapter 11: Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Kidney International Supplements.* 2012;2:218-20.
- Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Orph J Rare Dis.* 2011;6:60.
- Morcillo Valle M. Síndrome de Sjögren. *Medicine.* 2009;1029:1942-8.
- Murphy G, Lisnevskaja L, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. *Lancet.* 2013;382(9894):809-18.
- Navarro J, Mora C. Nefropatía diabética. En: García V, Santos F, Rodríguez B (eds.). *Nefrología pediátrica*, 2nd ed. Madrid: Aula Médica; 2006. p. 391-7.
- Niaudet P, Salomon R. Systemic Lupus Erythematosus. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds.). *Pediatric Nephrology*, 6th Edition. Vol 2. Springer; 2009. p. 1127-53.
- Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, *et al.* EULAR/PRES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:936-41.
- Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez-Alonso J, Praga M, Pallarés L, *et al.* Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del grupo de enfermedades autoinmunes de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). *Nefrología.* 2012;32 (suppl1): 1-35.
- Ruperto N, Ozen S, Pistorio A, Dolezalova P, Brogan P, Cabral DA, *et al.* EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:790-7.
- Salgado PP, Silva IN, Vieira EC, Silva AC. Risk factors for early onset of diabetic nephropathy in pediatric type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(12):1311-20.
- Trachtman H. HUS and TTP in children. *Pediatr Clin N Am.* 2013;60:1513-26.
- Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. *J Paediatr Child Health.* 2013;49(12):995-1003.

- Ubetagoyena Arrieta M, Areses Trapote R, Artola Aizalde E, Cancela Muñiz V, Arruebarrena Lizarraga D. Renal function and blood pressure in type 1 diabetes mellitus. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78(2):104-8.
- Van't Hoff WG. Renal manifestations of metabolic disorders. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds.). *Pediatric Nephrology*, 6th ed. Vol 2. Springer; 2009. p. 1219-34.