

Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas con afectación renal

Francisco Aguilar e Isabel Febrer

Servicios de Pediatría y Dermatología
 Consorcio Hospital General Universitario de Valencia
 Universidad de Valencia

INTRODUCCIÓN

La piel es un órgano importante que se afecta en muchas enfermedades sistémicas como primera manifestación, y por tal motivo la identificación de lesiones cutáneas nos sirve de orientación diagnóstica favoreciendo un diagnóstico precoz que conlleva implicaciones clínicas y terapéuticas de intervención a corto y largo plazo. Además la participación cutánea en las enfermedades sistémicas es frecuente y esto probablemente es debido a diversos factores, incluyendo el gran número de vasos dérmicos, la exposición al frío y la presencia de fenómenos de estasis vascular que favorecen el desarrollo de vasculitis. Éstas se caracterizan por la inflamación de los vasos sanguíneos y suponen un compromiso de su función, con el desarrollo de isquemia y necrosis. Las vasculitis comprenden un grupo heterogéneo de entidades de etiología y manifestaciones diversas, que son relativamente infrecuentes en la infancia, a excepción de la púrpura de Schönlein Henoch, aunque debe considerarse la posibilidad de una enfermedad de Wegener, un lupus eritematoso sistémico, una dermatomiositis o una artritis reumatoide en presencia de lesiones purpúricas o ulcerativas con clínica de afectación sistémica asociada.

La mayor parte de las vasculitis son mediadas por mecanismos inmunopatogénicos que ocurren en respuesta a ciertos estímulos antigénicos. Sin embargo, esta hipótesis no está comprobada y su causalidad verdadera es desconocida además está por definir por

qué algunos individuos desarrollan vasculitis en respuesta a ciertos estímulos antigénicos, mientras que otros no lo hacen. Es probable que varios factores estén implicados en la expresión del síndrome vasculítico. Estos factores podrían ser la predisposición genética, la exposición ambiental, y la alteración de los mecanismos reguladores asociados a la inmunorespuesta de ciertos antígenos.

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS

Definición y generalidades

Las vasculitis se caracterizan por la presencia de inflamación, y a veces necrosis, de todas las estructuras que constituyen la pared vascular, con afectación segmentaria (las zonas afectadas se intercalan con zonas sanas) y carácter sistémico (frecuentemente están afectados más de un órgano o sistema). Las vasculitis pueden manifestarse a nivel cutáneo de diversas formas, las más características son el desarrollo de púrpura palpable y de nódulos, pero pueden observarse otras manifestaciones cutáneas tales como petequias, equimosis, máculas eritematosas, lesiones de urticaria, livedo reticularis, necrosis, úlceras, vesículas, pústulas, ampollas, lesiones tipo eritema nodoso, que pueden ser la manifestación inicial y la más accesible de una vasculitis sistémica o localizada. El predominio de una lesión clínica u otra

vendrá determinado por la localización del vaso afecto y por las características del proceso inflamatorio. La inflamación vascular puede acompañarse de sintomatología general (fiebre, astenia, afectación del estado general) y/o el desarrollo de manifestaciones locales orgánicas dependientes del órgano afecto por la vasculitis: afectación cutánea, síntomas neurológicos, dolor abdominal, compromiso renal, etc.

El diagnóstico de las vasculitis requiere un alto grado de sospecha y el reconocimiento de una entidad específica exige un conocimiento general de todas las vasculitis, de las características peculiares de cada tipo y del espectro de presentaciones clínicas. El diagnóstico definitivo de vasculitis puede dividirse en tres fases conceptuales: establecer un diagnóstico genérico de vasculitis, estimar la severidad y la distribución anatómica de la enfermedad e identificar si es posible, la entidad nosológica específica que la provoca.

Clasificación

Todas las clasificaciones aunque útiles tienen limitaciones de índole clínica e histológica. La clasificación de las vasculitis se basa fundamentalmente en el tamaño del vaso afecto (tabla I) y en los mecanismos patogénicos que las producen (tabla II).

El hallazgo histológico más frecuente en las vasculitis es el de una vasculitis neutrofílica leucocitoclástica, que se caracteriza por la presencia de infiltrado inflamatorio que afecta a la pared vascular con edema endotelial y predominio de polimorfonucleares neutrófilos, leucocitoclasia (degranulación y fragmentación de los polimorfonucleares dando lugar al polvo nuclear) hemorragia y trombosis. La realización de estudios de inmunofluorescencia directa son útiles en el diagnóstico de vasculitis ya que nos permi-



Figura 1.

ten la demostración de inmunocomplejos depositados en los vasos dérmicos y saber por qué inmunoglobulina están constituidos (IgG, IgM, IgA, C3 y/o fibrinógeno). Debe realizarse como apoyo al diagnóstico clínico, en ocasiones y para que sea rentable realizarse en las primeras 24-48 horas de la aparición de las lesiones cutáneas.

PÚRPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH.

Introducción

Es una vasculitis sistémica de pequeño vaso (vénulas, capilares, arteriolas) mediada por el depósito de inmunocomplejos tipo IgA que afecta principalmente la piel, el tubo digestivo, el riñón y las articulaciones. Más frecuente en niños entre los 2 y 10 años de edad, aunque puede darse en cualquier edad, incluso en ancianos. Su prevalencia es de 14 casos por cada 100.000 niños. Presenta un ritmo estacional, con picos en invierno y primavera y en un 50-90% existe el antecedente de infección respiratoria previa.

Manifestaciones cutáneas

El inicio puede ser agudo o insidioso, con lesiones de púrpura palpable en prácticamen-

Tabla I. Clasificación de las vasculitis por tamaño del vaso afecto.

VASCULITIS DE VASO DE PEQUEÑO TAMAÑO	
Vasculitis por Hipersensibilidad. Vasculitis leucocito clástica cutánea	PÚRPURA DE SCHONLEIN-HENOCH: Vasculitis con depósitos inmunes de predominio IgA. Afecta típicamente a la piel, intestino, y glomérulos. Vasculitis crioglobulinémica esencial: Vasculitis con depósitos inmunes de crioglobulinas. La piel y el glomérulo se afectan con frecuencia. Angeitis cutánea leucocito clástica: Vasculitis cutánea aislada sin vasculitis sistémica y sin glomerulonefritis
Vasculitis de pequeños vasos asociadas a anticuerpos tipo ANCA	Granulomatosis de Wegener Inflamación granulomatosa con afectación del tracto respiratorio. Es frecuente la glomerulonefritis necrotizante. Rara en la infancia. Síndrome de Churg Strauss: Inflamación granulomatosa rica en eosinófilos, y asociando asma y eosinofilia. Poliangeitis microscópica: Vasculitis necrotizante con pocos o sin depósitos inmunes.
VASCULITIS DE VASO DE MEDIANO TAMAÑO	
Enfermedad de Kawasaki	Arteritis con afectación de arterias de pequeño, mediano y gran calibre asociadas al síndrome mucocutáneo ganglionar. Afecta con frecuencia a niños.
Poliarteritis Nodosa (PAN)	Inflamación necrotizante de arterias de pequeño y mediano calibre sin vasculitis en arteriolas, capilares o vénulas. Solo en la forma microscópica puede haber afectación glomerular.
VASCULITIS DE VASO DE GRAN TAMAÑO	
Arteritis Temporal	Arteritis granulomatosa de la aorta y sus ramas con predilección para las ramas extracraneales de la arteria carótida. Suele afectar a pacientes de más de 50 años.
Arteritis de Takayasu	Inflamación granulomatosa de la aorta y sus ramas. Generalmente afecta a pacientes de menos de 50 años.

te el 100% de los casos, que pueden cursar a brotes y tienden a distribuirse simétricamente en las nalgas, piernas y zonas de apoyo (Figura 1). Pueden coexistir con petequias, equimosis, lesiones urticariales o en escarapela. En los niños pequeños el edema en la cara y/o de las extremidades, ocurre

ocasionalmente, mientras que en los niños mayores podemos encontrar un edema equimótico escrotal. Raramente se observan ampollas y necrosis. Desde el punto de vista diagnóstico puede ser útil la biopsia cutánea (hematoxilina-eosina e inmunofluorescencia directa). El curso de la enfermedad es ge-

Tabla II. Mecanismos potenciales de daño vascular en los síndromes vasculíticos.

Formación y/o depósito de inmunocomplejos

- Púrpura de Schönlein Henoch
- Vasculitis asociada a enfermedades vasculares del colágeno
- Enfermedad del suero y síndromes de vasculitis cutánea
- Hepatitis C asociada a Crioglobulinemia mixta
- Hepatitis B asociada Poliarteritis Nodosa

Producción de anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos

- Granulomatosis de Wegener
- Síndrome de Churg-Strauss
- Poliangeitis microscópica

Respuesta patogénica anómala de los Linfocitos T y formación de granulomas

- Arteritis de células gigantes
- Arteritis de Takayasu
- Granulomatosis de Wegener
- Síndrome de Churg-Strauss

neralmente autolimitado en 2 a 4 semanas, aunque en un tercio de los casos pueden presentarse 2 o 3 brotes consecutivos, y en un 10% recaídas tardías. Entre las recomendaciones a realizar estarían el reposo relativo y el vendaje elástico compresivo con el fin de evitar la aparición de nuevas lesiones.

Manifestaciones renales.

Las manifestaciones renales pueden observarse en un 20-40% de los casos⁽¹⁾. Frecuentemente la nefropatía no forma parte del cuadro inicial, pero suele manifestarse en los tres meses siguientes a la aparición de las lesiones cutáneas. Existe un amplio espectro de patrones clínicos de nefropatía que van desde:

a) *Manifestaciones clínicas mínimas: microhematuria aislada o asociada a brotes de hematuria macroscópica intermitente.* Es la forma habitual de presentación de la en-

fermedad renal en la Púrpura de Schönlein-Henoch (más del 90%) y los brotes de hematuria macroscópica (5-10% de los casos), no implican mal pronóstico.

- b) *Proteinuria significativa en rango no nefrótico, asociada a microhematuria (3-5%).* Un 10-15% de los enfermos de este grupo evolucionan hacia la insuficiencia renal.
- c) *Proteinuria significativa, microhematuria con hipertensión arterial y disminución del filtrado glomerular.*
- d) *Glomerulonefritis rápidamente progresiva con síndrome nefrótico.*

Estas dos últimas formas de presentación son poco frecuentes pero nos pueden llevar en pocas semanas a la insuficiencia renal.

La mayor parte de los casos pertenecen al primer grupo y presentan buena evolución.

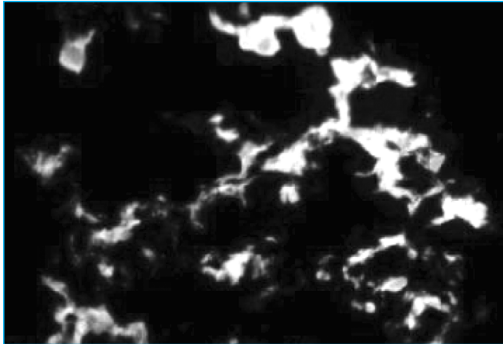


Figura 2. Inmunofluorescencia con la presencia de grandes depósitos mesangiales de IgA característicos de la nefropatía de la púrpura de Schönlein Henoch.

El pronóstico global de la afectación renal es favorable con una prevalencia de nefropatía clínica persistente entre el 1 y el 5% según las series y menos del 1% de evolución a insuficiencia renal terminal ^(2,3,4).

La lesión histológica más característica es la de una **glomerulonefritis proliferativa segmentaria y focal**, con proliferación de una parte del ovillo en menos del 50% de los glomérulos, pero no son infrecuentes las **glomerulonefritis mesangiales** puras. Ambas pueden presentar proliferación extracápsular asociada. En todos los casos de nefropatía de la púrpura de Schönlein-Henoch, la inmunofluorescencia demuestra depósitos difusos (incluso en las formas focales) de IgA y menos de IgG, C3 e IgM de localización mesangial predominante, aunque también se pueden ver en posición subendotelial y subepitelial (Figura 2). El estudio de la biopsia renal es uno de los elementos determinantes para conocer pronóstico de la nefropatía en la púrpura de Schönlein-Henoch. La clasificación anatomopatológica de la nefropatía de la púrpura de Schönlein-Henoch en la infancia se resume en la tabla III.

Tabla III. Clasificación de las glomerulonefritis de SCHÖNLEIN-HENOCH

- I. Cambios glomerulares mínimos
- II. Glomerulonefritis proliferativa mesangial pura
- III. Glomerulonefritis proliferativa mesangial con < 50% semilunas
- IV. Glomerulonefritis proliferativa mesangial con 50-75% semilunas
- V. Glomerulonefritis proliferativa mesangial con > 75% semilunas
- VI. Glomerulonefritis membranoproliferativa

Tratamiento. La mayor parte de los casos de nefropatía evolucionan de forma favorable espontáneamente. Se han propuesto múltiples pautas terapéuticas para intervenir en los casos con nefropatía activa severa, en evolución hacia la insuficiencia renal. Estos casos podrían ser tratados con bolos de metilprednisolona, 3 mg/kg/día durante 3 días, seguidos de corticoides orales (2 mg/kg/día) y ciclofosfamida (2 mg/kg/día) durante 2 meses. También se puede asociar a esta pauta dipiridamol durante 6 meses. De todas formas cualquier intervención terapéutica debe realizarse mediante una valoración del riesgo-beneficio según todos los datos clínicos e histológicos de cada caso en concreto.

Otras manifestaciones

En un 80% de los pacientes se presentan artralgias o artritis (mono o poliarticular), de naturaleza no migratoria, afectando habitualmente los tobillos y rodillas. Las manifestaciones gastrointestinales, presentes en un 60% de los casos, tienden a reflejar la

afectación duodenal (dolor abdominal periumbilical); en algunos casos se producen intususcepciones, obstrucciones, melenas y perforaciones. Otras manifestaciones infrecuentes pueden ser neurológicas (cefaleas, convulsiones, déficit focal, hemorragias, neuritis), pulmonares (hemorragia pulmonar o pleural), pancreatitis, colecistitis, etc.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (L.E.S.), es la forma de lupus eritematoso más frecuente en la infancia. Entre un 10 y un 25 % de todos los casos de L.E.S. se inician antes de los 16 años, con un pico entre los 10 y los 14 años. El inicio antes de los cinco años de edad es excepcional. Se observa una preferencia por el sexo femenino a partir de los 5 años de edad, con una relación femenino/masculino de entre 4,2 y 18,5 / 1.

Clínica

Las manifestaciones clínicas del L.E.S. en pediatría son muy similares a las del adulto, aunque con algunas diferencias, especialmente la mayor proporción de casos con afectación renal.

En la clínica de inicio las manifestaciones articulares suelen tener un papel predominante siendo las artralgias con o sin artritis asociadas al eritema malar, la fiebre y malestar general una de las formas más habituales de comienzo. Aunque no obstante, en algunos casos faltan los síntomas y signos típicos iniciales, siendo entonces de especial importancia las alteraciones analíticas para llegar al diagnóstico. Las manifestaciones cutáneas son especialmente importantes en el L.E.S. infantil, pues aparecen muy fre-

cuentemente, entre el 75% y el 90 % de los casos según las series, y suponen cuatro de los criterios de la A.R.A. (Academia Americana de Reumatología) para el diagnóstico del L.E.S. Dentro de las manifestaciones cutáneas del L.E.S., hay un grupo de lesiones específicas de las que la más característica es el rash malar, un eritema en alas de mariposa sobre dorso nasal y mejillas muy característico (Figura 3). Dentro de las lesiones cutáneas inespecíficas, son las úlceras orales y las lesiones de vasculitis con expresión clínica de petequias, púrpura palpable, urticaria o livedo reticularis las que cuando aparecen indican un pronóstico más sombrío (Figura 4).



Figura 3. Eritema malar



Figura 4. Pulpejo de los dedos

Marcadores de mal pronóstico en los niños son la existencia de afectación renal y/o neurológica, la existencia de hipertensión arterial y la edad precoz al diagnóstico.

Diagnóstico

Según las recomendaciones del grupo nacional francés⁽⁵⁾ constituido para el estudio y seguimiento del LES de comienzo pediátrico existen una serie de exámenes indispensables ante la sospecha diagnóstica inicial que hay que realizar:

- *Anticuerpos antinucleares* (ANA), aumentando su especificidad en función de la tasa (igual o superior a 1/1280, especificidad de más del 95%).
 - *Anticuerpos anti-DNA* nativo que tienen gran valor diagnóstico.
 - *Anticuerpos anti-Sm* poco sensibles pero muy específicos de LES.
 - Estudio de las *fracciones del complemento C3 y C4*, disminuidas en el 65%-90% de los casos.
 - *Estudio de la VSG y proteína C reactiva*.
 - *Hemograma y fórmula leucocitaria* para valorar la presencia de citopenias.
 - *Sedimento urinario* y en caso de proteinuria, determinación de proteínas en orina de 24 horas.
 - *Proteinograma e Inmunograma* con el fin de evaluar posibles déficits de inmunoglobulinas.
 - Estudio de función renal mediante *urea, creatinina e ionograma*.
 - *Estudio de coagulación, determinación de anticoagulante lúpico y anticuerpos antifosfolípido*.
- Examen oftalmológico basal especialmente si van a utilizarse antipalúdicos.
 - *Radiografía de tórax*, ECG y ecocardiografía cardíaca.
 - Otros estudios de imagen como ecografía abdominal, resonancia cerebral, etc., se realizarán en función de las manifestaciones clínicas presentadas.

La biopsia de las lesiones cutáneas es en ocasiones necesaria para establecer el diagnóstico definitivo y se caracteriza por la degeneración hidrópica de la capa basal con depósitos de mucina en la dermis papilar con depósitos de Igs y complemento en la membrana basal a la inmunofluorescencia.

Los anticuerpos antifosfolípido (aPL) también se encuentran en el L.E.S. infantil (38-87 % de los casos), y se asocian a un riesgo incrementado de fenómenos tromboembólicos. Las concentraciones de anticuerpos anticardiolipina (aCL) se correlacionan con la actividad de la enfermedad y los títulos elevados se han asociado a afectación del S.N.C.

Tratamiento

Quizás entre las consideraciones más importantes a destacar, está que el Lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad multisistémica y requiere un abordaje multidisciplinar. El LES es el prototipo de enfermedad autoinmune sistémica. Sus manifestaciones pueden ser muy variadas y afectar a la práctica totalidad de los tejidos y órganos de la economía. Su evolución es impredecible, y su gravedad depende de los órganos afectados, de la intensidad de la afectación y de los efectos secundarios de la medicación utilizada. Actualmente no existe ningún tratamiento etiológico del LES lo cual establece un pronóstico sombrío sobre esta en-

fermedad. El objetivo del tratamiento es conseguir mantener al paciente en remisión clínica con la dosis de fármaco más baja posible. Por ello, no es preciso perseguir la normalización de parámetros analíticos que pueden persistir alterados de forma indefinida, incluso en periodos de remisión clínica.

Recomendaciones generales

- **Información:** Antes de iniciarse cualquier terapéutica debe explicarse de forma asequible la naturaleza y pronóstico de la enfermedad al paciente y su familia.
- **Brote clínico:** Las medidas imprescindibles son reposo, horas de sueño suficientes y evitar cansancio físico o psíquico. Una vez superado el brote, reanudar progresivamente vida normal.
- **Radiación solar:** Es importante evitar la exposición a fuentes de rayos UVA, tanto solares como artificiales. En caso de exposición, es imperativo aplicar en las partes expuestas un filtro solar (superior a factor 50), una hora antes de la exposición y de nuevo tras el baño o sudoración profusa.
- **Otras normas:** No tomar preparados hormonales con estrógenos (anticonceptivos).

Atención especial deberán tener las situaciones que puedan reactivar la enfermedad como el embarazo, aborto, infecciones o intervenciones quirúrgicas. Se deberá considerar la vacunación contra patógenos comunes: gripe, varicela, neumococo y haemofilus.

Tratamiento farmacológico

Los fármacos más utilizados en el LES son: antipalúdicos, AINES, glucocorticoides y citostáticos.

Los ANTIPALÚDICOS son útiles en las manifestaciones cutáneas, también en la enfermedad sistémica asociados a corticoides. Precisan controles hematológicos y oftalmológicos, incluyendo campimetría y agudeza visual con visualización de colores aproximadamente cada 6 meses. Pueden producir molestias gastrointestinales, raramente neuromiotoxicidad y miocardiopatía. Se puede utilizar una dosis máxima durante tres semanas, reduciendo la misma posteriormente a la mitad. Se suelen utilizar *Clo-roquina* a dosis de 5 mg/kg/día (máx 300 mg/día), aunque infrecuente su toxicidad, sobre todo si no se sobrepasan las dosis habituales, tiene riesgo de producir retinopatía tóxica. También se puede utilizar Hidroxicloroquina a dosis de 7 mg/kg/día (máx 400 mg/día).

Los AINES están indicados en manifestaciones articulares y serositis menores. Todos ellos presentan como efectos secundarios riesgo de gastritis y hemorragia digestiva, por lo que conviene asociar Omeprazol en dosis única nocturna, sobre todo si se asocian glucocorticoides.

Los GLUCOCORTICOIDES, *prednisona*, *metilprednisolona* y *deflazacort* son los más aconsejables y su uso es habitual en el Lupus eritematoso sistémico. Se utilizan en:

- **Manifestaciones que no ponen en peligro la vida:** serositis, artritis, alteraciones hematológicas, exantemas a dosis de 0,5 mg/kg/día de Prednisona o equivalente, preferiblemente en una dosis matutina.
- **Manifestaciones graves pero que no ponen la vida en peligro de forma inmediata:** nefropatía, alteración neurológica, anemia hemolítica 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, en 1 a 3 dosis.

- *Situaciones de riesgo vital:* hemorragia pulmonar, afectación neurológica grave, insuficiencia renal rápidamente progresiva. Utilizar bolos intravenosos de Metilprednisolona a dosis de 20 mg/kg/día, hasta un máximo de 1g, en 3 días consecutivos, seguidos de prednisona oral a 2 mg/kg/día, en 3 dosis.

La terapia inicial debe mantenerse de 4 a 8 semanas. Si hay desaparición de los síntomas y mejoría significativa de los parámetros analíticos y serológicos, iniciar un descenso lento y progresivo, con estrecha vigilancia. Si se objetivan signos de recaída, aumentar la dosis en un 25-50%. Es recomendable conociendo el curso clínico de esta enfermedad, mantener dosis pequeñas (2.5-5 mg/día) durante meses o años y si el paciente persiste en remisión, entonces plantearse la retirada. Si no se consigue mejoría ni control adecuado de las alteraciones analíticas o serológicas, evaluar un aumento de dosis. Si los corticoides ya estaban a dosis altas, hay que valorar añadir un inmunosupresor. Siempre que se utilicen tratamientos prolongados con corticoides, es recomendable asociar suplementos de calcio y Vit D₃ con el fin de evitar osteoporosis.

Los INMUNOSUPRESORES están indicados en pacientes con glomerulonefritis clase III y IV que no responden a corticoides, en la afectación severa del SNC o en las manifestaciones clínicas que precisan para su control dosis intolerables de corticoides. Deben administrarse asociados a los corticoides. Sus principales inconvenientes son las infecciones oportunistas que pueden asociarse a su uso, el riesgo de esterilidad y el probable papel oncogénico que presentan a largo plazo. La *Ciclofosfamida por vía oral* a dosis de 2 mg/kg/día o intravenosa, con bolos mensuales durante 6 meses (comenzar

con 600 mg/m² de superficie corporal e ir aumentando a 750 mg/m² y a 1000 mg/m²) es de las propuestas terapéuticas más aceptadas en la actualidad. La ciclofosfamida se elimina en un 60% por vía renal de ahí que si existe un descenso de la función renal la dosis deba ajustarse. La Azatioprina a dosis de 2-3 mg/kg/día vía oral sin sobrepasar la dosis diaria de 200 mg (puesto que las dosis mayores son a menudo hepatotóxicas) es otro de los inmunosupresores ampliamente utilizados en el Lupus Eritematoso Sistémico. La dosis de mantenimiento suele oscilar entre 1-2 mg/kg/día. En los niños últimamente se utiliza menos en favor de nuevos fármacos inmunosupresores. El *Metotrexate* a dosis de 10 mg/m²/semana asociado a Ac. Fólico 5 mg/día es otra de las alternativas. Los efectos secundarios más importantes son la afectación hematológica en forma de anemia, leucopenia y trombopenia, la afectación hepática (colestasis y citolisis) y pulmonar (neumonitis intersticial). El *Micofenolato de mofetilo* (MMF) a dosis de 1,5- 2 g/día (máximo 3 g/día) es uno de los fármacos que actúan como inmunosupresores que más expectativa ha levantado entre la comunidad científica gracias a los resultados publicados en los últimos años^(6,7). Hay que considerar que se han de monitorizar los niveles plasmáticos y realizar controles hematológicos cada 3-4 semanas. El *Rituximab* a dosis de 375 mg/m² por semana durante 4 semanas, es otro de los inmunosupresores más utilizados. Se han descrito efectos secundarios del tipo de prurito, eritema facial e hipotensión transitoria así como una forma de *leucoencefalopatía multifocal progresiva* asociados a la administración de Rituximab.

Otras terapéuticas como la plasmaféresis que es una técnica compleja y no exenta de riesgos está indicada en procesos con marcados fenómenos vasculíticos, hemorragia pul-

monar y/o casos con afectación neurológica grave. Las inmunoglobulinas i.v. a dosis de 400 mg/kg/día durante 5 días pueden ser utilizadas en la trombopenia sintomática asociada a los corticoides y la anticoagulación tiene utilidad en revertir las manifestaciones trombóticas del síndrome antifosfolípido.

La afectación renal en el Lupus Eritematoso Sistémico

La afectación renal es frecuente en el lupus eritematoso sistémico. Si consideramos criterios clínicos, está presente en el 50% de los casos en el momento del diagnóstico y, eventualmente, se desarrolla hasta en el 75% de los pacientes. Si consideramos criterios anatomopatológicos, más del 90% presentan afectación renal lúpica ya que existen casos que no tienen datos clínicos de nefropatía y en que la biopsia renal demuestra inmunofluorescencia positiva y un espectro variable de lesión. En el LES puede encontrarse toda la gama de daño renal: nefropatías glomerulares, daño vascular como la microangiopatía trombótica y tubulointersticial. La mayor parte de los enfermos presentan una glomerulonefritis mediada por el depósito de inmunocomplejos, glomerulonefritis lúpica. La biopsia renal se debe realizar cuando los signos clínicos de nefritis son evidentes con el fin de acelerar el comienzo del tratamiento específico de la nefropatía en función de los datos de la misma y de esta forma, poder elegir el inmunosupresor asociado a los corticoides para minimizar el riesgo de daño renal irreversible (figura 5). Existe controversia sobre cuál es el significado pronóstico de los índices de actividad (proliferación e infiltración celular, necrosis, semilunas, depósitos, etc.) y cronicidad (esclerosis, fibrosis intersticial, atrofia tubular, etc.) en las glomerulonefritis lúpicas proliferativas difusas. Aunque

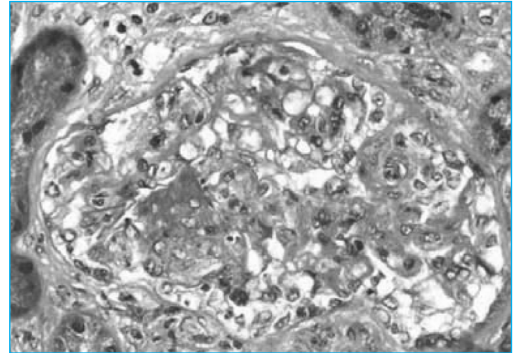


Figura 5. Las lesiones necrotizantes del penacho glomerular indican una agresión inmune severa en la nefropatía lúpica. Los segmentos necrotizantes (flecha roja) se ven fuschinofílicos con la coloración de tricrómico y se acompañan de distorsión del penacho y, con frecuencia, de fragmentos nucleares (cariorraxis) (flecha verde). (Tricrómico de Masson, X400).

algunos autores opinan que los altos índices de cronicidad se acompañan de progresión a la insuficiencia renal, sin respuesta al tratamiento, otros no encuentran diferencias en los índices entre enfermos que evolucionan a la insuficiencia renal o los que permanecen estables. El problema fundamental radica en la elevada variabilidad entre observadores que existe en la elaboración de estos índices, lo que reduce su utilidad clínica.

Las manifestaciones clínicas de nefropatía aparecen habitualmente en los primeros momentos de la enfermedad (generalmente en los primeros 6-36 meses) y suelen ser subclínicas (aparición de proteinuria y/o microhematuria). No obstante, en ocasiones, su inicio es el de un cuadro agudo que evoluciona rápidamente a la insuficiencia renal terminal. La evolución suele ser insidiosa, presentando un curso crónico salpicado de exacerbaciones y remisiones. No existe correlación entre la actividad extrarrenal y la

renal en el lupus eritematoso sistémico, existen formas de LES con afectación extrarenal severa y sin datos de nefropatía y, al contrario, nefropatías severas con escasas manifestaciones extrarrenales. El seguimiento de la actividad de la nefropatía se realiza por criterios clínicos: sedimento urinario, cuantificación de la proteinuria, función renal medida por la concentración de creatinina y su aclaramiento, etc. Se ha demostrado que la hipocomplementemia persistente es un signo de mal pronóstico a largo plazo, pero no se correlaciona bien con el comienzo de un brote clínico⁽⁸⁾. La biopsia renal constituye el único método de filiar exactamente la situación del parénquima renal y la orientación terapéutica.

La presencia de infiltrados intersticiales (linfocitos, monocitos, células plasmáticas) y lesiones del epitelio tubular son manifestaciones comunes de la nefropatía lúpica, casi siempre asociadas a alguna forma de glomerulonefritis lúpica. Frecuentemente pueden observarse depósitos inmunes (C3, C4, IgG, etc.) a lo largo de la membrana basal tubular. A veces la afectación tubulointersticial es la única manifestación de nefropatía en el LES, caracterizada clínicamente por hipertensión arterial e insuficiencia renal con pocas alteraciones en el sedimento, que pueden acompañarse de datos de tubulopatía (acidosis tubular tipo I asociada a hipopotasemia o tipo IV asociada a hiperpotasemia). El daño vascular es frecuente en el LES, habitualmente como depósitos subendoteliales asociados a los de localización glomerular. La trombosis glomerular es muy frecuente en la glomerulonefritis lúpica proliferativa difusa: el 50% de los casos presentan trombosis glomerular en la biopsia renal. Con escasa frecuencia, pueden verse otras formas de afectación vascular en el lupus, como una *microangiopatía* trombótica

con trombosis microvascular glomerular y en otros pequeños vasos.

OTRAS VASCULITIS DE ESPECIAL CONSIDERACIÓN: ENFERMEDAD DE KAWASAKI Y POLIARTERITIS NODOSA.

La *Enfermedad de Kawasaki* es una vasculitis sistémica que afecta primariamente a niños pequeños y que tiene una considerable variabilidad geográfica y racial. Afecta fundamentalmente a las arterias de mediano calibre, aunque también están afectadas pequeñas y grandes arterias, capilares y venas. Es más frecuente en menores de 4 a 5 años, siendo poco frecuente por debajo de los tres meses. Su etiología continúa siendo desconocida, sin embargo, diversos aspectos clínicos y epidemiológicos sugieren una etiología infecciosa. La afectación de las arterias coronarias es frecuente y característica y desde el punto de vista anatomopatológico, es indistinguible de la poliarteritis nodosa, por eso hoy en día se piensa que puede ser la misma enfermedad. El diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki es fundamentalmente clínico y se establece en base al reconocimiento de los criterios diagnósticos que incluyen (figuras 6 y 7):

- Fiebre de más de 5 días de duración
- y cuatro o más de los siguientes signos:
 - *conjuntivitis bilateral no exudativa*,
 - *rash polimorfo*,
 - *cambios en labios y boca* (labios rojos secos fisurados, eritema de boca y faringe),
 - *cambios en extremidades* (eritema, edema y descamación de manos y pies),



Figura 6 y 7. Enf. de Kawasaki

- adenopatía cervical mayor 15 mm, unilateral, única, dolorosa, no supurada.

Todo ello sin evidencia de otra enfermedad que explique estas manifestaciones clínicas.

Los pacientes que presentan cuatro criterios principales (incluyendo la fiebre), pueden ser catalogados como enfermedad de Kawasaki, si presentan anomalías coronarias demostrables por ecocardiografía o coronariografía.

La poliarteritis nodosa (PAN) es una enfermedad sistémica, con múltiples manifestaciones, descrita en 1886 por Küssmaul y Maier. Tiene una incidencia global de 0,7/100.000 y una prevalencia de 6,3/100.000. Los estudios en la infancia son escasos, aunque recientemente Ozen y col han publicado una revisión multicéntrica de 110 niños⁽⁹⁾. La etiología es desconocida, habiéndose implicado a veces procesos infecciosos desencadenantes. Los mecanismos inmunopatogénicos que conducen a daño vascular en la PAN son solo parcialmente conocidos y probablemente heterogéneos. Histológicamente se define como una inflamación necrotizante, segmentaria y focal de las arterias de mediano o pequeño tamaño, sin glomerulonefritis y sin vasculitis en arteriolas, capilares o vénulas. En la fase aguda

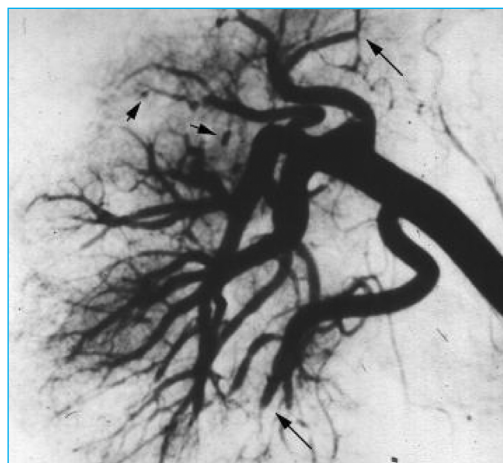


Figura 8. Poliarteritis nodosa

Arteriograma renal de grandes vasos mostrando microaneurismas característicos (flechas pequeñas) e interrupciones bruscas de los pequeños vasos (flechas largas).

se observa necrosis fibrinoide de la media e infiltración intensa de predominio polimorfonuclear, con número variable de linfocitos y eosinófilos. La arquitectura de la pared vascular aparece rota y reemplazada por una banda de material eosinófilo parecido a la fibrina. Pueden formarse aneurismas y trombosis (Figura 8). La forma microscópica de

la PAN, llamada poliangeítis microscópica, fue individualizada en 1948 por Davson y colaboradores en un subgrupo de pacientes con PAN que presentaban afectación renal caracterizada por glomerulonefritis necrotizante y segmentaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldstein AR, White RH, Akuse R et al. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein Nephritis. *Lancet* 1992; 339:280-282.
2. Habib R, Niaudet P, Levy M. Schönlein-Henoch purpura nephritis and IgA nephropathy. En: Tisher CC, Brenner BM, eds. *Renal pathology with clinical and functional correlations*. Filadelfia: Lippincott, 1993; 472-523.
3. Haycock GB. The nephritis of Schönlein-Henoch purpura. The kidney in systemic disease. En: Davison AM, Cameron JS, Güntfeld JP, Kerr D, eds. *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford: Oxford University Press, 1998.
4. Dedeoglu F, Kim S and Sundel R. Henoch-Schönlein Purpura. En base de datos: Up-to-Date, 2007.
5. Lupus érythémateux disséminé chez l'enfant: recommandations concernant les examens à effectuer lors de l'évaluation initiale et du suivi. Guidelines about investigations to be performed at the diagnosis and during the follow-up of childhood-onset systemic lupus erythematosus. Groupe d'étude du lupus érythémateux systémique à début pédiatrique. *Arch Pédiatr* 2004; 11: 941-944.
6. Walsh, M., James, M., Jayne, D., Tonelli, M., Manns, B. J., Hemmelgarn, B. R. (2007). Mycophenolate Mofetil for Induction Therapy of Lupus Nephritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CJASN* 2: 968-975.
7. Wang, J., Hu, W., Xie, H., Zhang, H., Chen, H., Zeng, C., Liu, Z., Li, L. (2007). Induction therapies for class IV lupus nephritis with non-inflammatory necrotizing vasculopathy: mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 16: 707-712
8. Howard A Austin, Dimitrios T Boumpas, Ellen M Vaughan and James E Balow. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: Contributions of clinical and histologic data. *Kidney International* (1994) 45, 544-550
9. Ozen S, Anton J, Arisoy N, Bakaloglu A, Besbas N, Brogan P, et al. Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children. *J Pediatr* 2004, 145:517-22.