

Síndrome de Schönlein-Henoch después de vacunación anti-rubéola

R. P. Mijares, E. Cuadrado * y J. Torrado **

Servicios de Nefrología, * Inmunología y ** Anatomía Patológica. Hospital Nuestra Señora de Aránzazú. San Sebastián.

Resumen

Presentamos evidencias del papel etiopatogénico del virus de la rubeola en el desarrollo de un caso típico de síndrome de Schönlein-Henoch.

La paciente, una niña, desarrolló una forma completa de la enfermedad veinticuatro horas después de ser vacunada contra la rubeola. Anticuerpos antirrubéola fueron detectados en el suero a lo largo del curso clínico y su actividad fue también encontrada en el material eluido de la biopsia renal, realizada cuarenta días después del comienzo de los signos clínicos de la enfermedad.

Palabras clave: **Síndrome de Schönlein-Henoch. Rubéola. Enfermedad del suero.**

HENOCH-SCHÖNLEIN SYNDROME AFTER VACCINATION FOR RUBELLA

SUMMARY

We suggest here, the etiopathogenic role of rubella vaccine in the development of one typical case of Henoch-Schönlein's syndrome (H-S).

The patient, a eleven year girl, developed a complete form of this disease 24 hours after being vaccinated for rubella at school.

Moderate titres of mercapto-ethanol resistant antibodies were detected in her serum during the clinical course, and also in the acidic eluted material from a renal biopsy taken out 40 days after the onset of the clinical signs of the disease. We propose that one acute form of serum sickness could be the true pathogenic mechanism in this particular case.

Key words: **Henoch-Schönlein syndrome. Rubella. Serum sickness.**

Introducción

A finales del siglo pasado, Schönlein y Henoch (S-H) describieron un síndrome clínico de presentación preferente en niños, caracterizado por la asociación de: púrpura, artralgias y diversos síntomas gastrointestinales¹. La afectación renal en dicho síndrome fue conocida pronto, variando su incidencia en niños según las diferentes series entre un 25-50%. Las lesiones renales son muy variables, desde cambios

glomerulares mínimos a glomerulonefritis focales y proliferativas difusas. A pesar de que sólo una pequeña proporción de niños afectados desarrolla una insuficiencia renal crónica representa, sin embargo, para algunos autores² alrededor del 15% entre las diversas causas de insuficiencia renal crónica terminal en niños que entran en programa de diálisis. Dicha frecuencia en otras series³ es claramente menor 5,1%, y en el registro de la EDTA de 1982 de sólo el 2%.

La etiología de este síndrome es desconocida. Frecuentemente su aparición es precedida por infecciones de vías respiratorias altas. Se han descrito como posibles factores causales a diversos agentes: infecciosos (estreptococo, mycoplasma pneumoniae, estafilococo, varicela, rubéola, shigella, yersinia enterocolítica), vacunas, drogas, alergenitos alimentarios, picaduras de insectos y agentes físicos como la exposición al frío⁴⁻¹¹. Sin embargo, las evidencias están

Correspondencia: Dr. Ramón Pérez Mijares.
Viriato, 9, 2.º
San Fernando (Cádiz).

Recibido: 12-XI-85.
En versión definitiva: 26-VI-86.
Aceptado: 10-VII-86.

generalmente basadas en asociaciones clínicas y el papel etiológico de estos agentes no ha sido todavía completamente demostrado. Igualmente, la patogenia no está aclarada, aunque parece cada vez más evidente que es una enfermedad por inmunocomplejos (IC)¹²⁻¹⁴.

En este trabajo se sugiere la implicación de IC rubéola-antirrubéola en la etiopatogenia de un paciente con un síndrome de S-H.

Caso clínico

Niña de once años de edad que encontrándose previamente bien, veinte días antes del ingreso comienza a presentar lesiones purpúricas en ambas extremidades inferiores al día siguiente de ser vacunada contra la rubéola. Una semana más tarde comienza con dolores en codos y rodillas, orinas oscuras y dolor abdominal de tipo cólico, acompañado por náuseas, vómitos alimenticios y diarreas.

En la exploración física destacaba un rash purpúrico a nivel de ambas extremidades inferiores, nalgas y codos. PA a su ingreso 120/70 mmHg.

Datos analíticos: Hto., 36 %; leucocitos, 8.500/mm³, con 51 segmentados, 40 linfocitos, 7 monocitos y 1 eosinófilo; plaquetas, 492.000/mm³; BUN, 46 mg/dl.; creatinina, 0,96 mg/dl.; proteínas totales, 6 g/dl.; albúmina, 2,9 g/dl.; globulinas, 3,1 g/dl. Glucosa, calcio, fósforo, ácido úrico, bilirrubina, ionograma, GOT, GPT, amilasa y estudio completo de coagulación dentro de la normalidad. Orina: densidad 1.020, sedimento con 15 leucocitos/campo y 30 hematíes/campo. Proteinurias entre 2,2 a 4,5 g/24 horas. Aclaramiento de creatinina 79,5 ml/m/1,73 m². Urocultivo negativo.

En el curso clínico de la enferma aparecieron varios brotes de lesiones purpúricas, artralgias, síntomas gastrointestinales y hematuria. La paciente fue tratada con prednisona (30 mg/día) durante treinta días, sin cambios en las lesiones purpúricas o función renal. La terapia con corticoides, sin embargo, mejoró las manifestaciones gastrointestinales y músculo-esqueléticas.

Hallazgos serológicos

Las determinaciones de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM) y factores del complemento (C₃, C₄, C_{3p-a}) por inmunodifusión radial (Partigen-Behring) mostraron valores normales y de actividad hemolítica total estimada con la técnica de hemólisis en placas¹⁵ fue también normal. El título de ASLO fue de 200 U. Todd y la búsqueda de AgHBs, ANA, factor reumatoide y crioglobulinas fue negativa. No se objetivó la presencia de IC circulantes en muestras seriadas de suero estudiadas por dos técnicas diferentes: inmuoen ensayo con conglutinina bovina¹⁶ y consumo de complemento en complejos precipitados con polieti-



Fig. 1.—Microscopia óptica: se aprecian dos glomerulos con marcada proliferación de células y matriz mesangial, uno de ellos con proliferación extracapilar (Masson X 130).

lenglicol al 2 %¹⁷. Los títulos séricos para anticuerpos antirrubéola fueron analizados por la técnica de inhibición de hemaglutinación (Organon-Teknica) en muestras no tratadas o reducidas con mercaptoetanol. Los títulos oscilaron en un rango de 1/60 a 1/120 a lo largo del estudio y no se modificaron con la reducción del suero.

Biopsia renal

Se realizó una biopsia renal por lumbotomía y los fragmentos de tejido renal fueron procesados para estudio por microscopia óptica, inmunofluorescencia y microscopia electrónica.

Al microscopio óptico se objetivó un aumento difuso de células y matriz mesangial con proliferación extracapilar, afectando aproximadamente al 35 % de los glomerulos (fig. 1); intersticio edematoso y ausencia de alteraciones en túbulos o vasos.

Por inmunofluorescencia se evidenciaron depósitos granulares difusos de IgA a nivel del mesangio y asas capilares, resultando negativos el resto de los sueros utilizados específicos para IgG, IgM, C₃ y fibrinógeno (fig. 2).

Al microscopio electrónico el estudio ultraestructural mostró depósitos electrodensos en el mesangio (fig. 3).

Un eluido ácido fue obtenido de la biopsia renal como se describe a continuación: fragmentos de tejido renal se homogeneizaron dos veces en pequeñas cantidades de un tampón de citrato sódico 0,05 M en



Fig. 2.—Fotografía que muestra positividad para IgA de tipo granular en áreas mesangiales y en asas capilares (X 400).

cloruro sódico 2 N (pH 2,7) y se incubaron una hora a 37° C en el mismo tampón; el sobrenadante final dializado frente a acetato sódico 0,005 M a pH 5,5 fue concentrado a un volumen final de 0,5 ml. en un concentrador Minicon B¹⁵ (Amicon). Este material fue probado para actividad antirrubéola por inhibición de hemaglutinación en diluciones seriadas preincubadas con el suero. Actividad inhibidora mercaptoetanol resistente fue demostrada hasta la dilución 1/8.

Controles de especificidad incluían: suero con conocida actividad positiva y negativa antirrubéola; incubación del material eluido con hematíes no sensibilizados e incubación de hematíes sensibilizados con tampón solo.

Ela análisis inmunoquímico del eluido no reveló la presencia de inmunoglobulinas por inmunoprecipitación (Ouchterlony); sin embargo, al emplear la técnica más sensible de inhibición de aglutinación usando hematíes de carnero sensibilizados con proteínas humanas purificadas IgG, IgA e IgM por medio de glutaraldehído al 2,5 %¹⁸ demostró la presencia de trazas de IgG e IgA (títulos de dilución recíproca uno y cuatro, respectivamente).

Discusión

Osler fue el primero que sugirió que esta enfermedad tenía una gran similitud con la enfermedad del



Fig. 3.—Microscopia electrónica, muestra depósitos electrodensos (flechas) en el mesangio (X 8.250).

suero¹⁹. El cuadro clínico: rash cutáneo, artralgias y artritis, síntomas gastrointestinales y glomerulonefritis son comunes en las formas agudas y crónicas de las enfermedades mediadas por IC. La histología de las lesiones cutáneas de la púrpura anafiláctica caracterizadas por infiltración leucocitaria perivascular de los pequeños vasos sanguíneos y también las lesiones renales, semejan a las observadas en ciertas enfermedades por IC. Diversos estudios han mostrado la presencia de IC circulantes en pacientes con S-H¹²⁻¹⁴ y de IgA en las lesiones renales y en los IC circulantes.

La concentración sérica de IgA está aumentada en aproximadamente el 50 % de los pacientes, los niveles del complemento sérico están usualmente en valores normales, aunque niveles ligeramente reducidos de CH-50 y properdina se han encontrado en un tercio de los enfermos, lo cual ha sido interpretado como debido a la activación de la vía alterna del

complemento por IC conteniendo IgA o agregados de IgA²⁰. La presencia de niveles elevados de IC de IgA durante las fases de actividad clínica sugiere un posible papel patogénico de estos complejos en el síndrome de S-H¹⁴. Se han identificado también otras clases de IC pero se correlacionan mal con los signos clinicopatológicos de la enfermedad. La combinación de plasmaféresis y drogas inmunosupresoras podría ser una forma más de tratamiento para los pacientes con síndrome de S-H e insuficiencia renal progresiva²¹.

Nuestra paciente fue estudiada para demostrar la presencia de IC circulantes a intervalos de dos semanas, a lo largo del período de estudio, por dos diferentes técnicas con resultados negativos. Repetidas determinaciones del complemento sérico no mostraron evidencia de activación y la cuantificación de las diferentes Igs fue normal.

La etiología del síndrome de S-H permanece desconocida. Ocasionalmente agentes infecciosos, tales como el estreptococo, micoplasma pneumoniae, varicela, rubéola, shigella y yersinia, se han considerado sobre la base de asociaciones epidémicas y clínicas. Otros factores exógenos: drogas, vacunas y agentes físicos, también han sido sugeridos en la etiología del síndrome de S-H, pero basados en evidencias indirectas en casos individuales. El antígeno toxoplasma y anticuerpos antitoxoplasma fueron encontrados en un paciente con glomerulonefritis, rash maculopapular en el cuello y artralgias²², y el antígeno de la hepatitis B se ha encontrado en las biopsias renales de pacientes con panarteritis nodosa y glomerulonefritis^{23, 24}.

Nuestra paciente desarrolló un típico síndrome de S-H pocas horas después de ser vacunada para la rubéola. Desafortunadamente el ingreso no ocurrió hasta veinte días más tarde, por lo que no dispusimos de estudio analítico del comienzo de su enfermedad. Es sorprendente la ausencia de IC circulantes y de signos de activación del complemento a lo largo del curso clínico a pesar de los repetidos brotes de manifestaciones clínicas, las cuales pueden ser atribuidas al depósito de IC. La presencia de IC no es un dato frecuente en el S-H; la incidencia varía según las series y también según las diferentes formas de la enfermedad. Puede también relacionarse a diferencias en la sensibilidad y especificidad de los métodos empleados en su detección.

Se encontraron en el suero títulos moderados de anticuerpos antirrubéola mercaptoetanol resistentes a lo largo del período de estudio y lo más importante es que estos anticuerpos fueron eluidos del tejido renal. Este dato es muy sugestivo de la implicación de IC rubéola-antirrubéola en la patogenia de este caso; nosotros creemos que una posible interpretación etiopatogénica podría ser el desarrollo de una forma aguda de la enfermedad del suero después de la vacunación para la rubéola en una niña previamente sensibilizada.

Bibliografía

- Schonlein JL: Allgemeine und Specielle Pathologie und Therapie, ed 3. Herisau. Switzerland 2:48, 1837.
- Meadow SR: The prognosis of Henoch-Schonlein nephritis. *Clin Nephrol* 9:87-90, 1978.
- Broyer M: Incidence and etiology of end stage renal disease in children. In Fine and Gruskin Ed. End stage renal disease in children. W. B. Saunders Co. pp. 9-16. Philadelphia, 1984.
- Bywaters E, Isdaie I y Kempton J: Schönlein-Henoch purpura: evidence for group A beta-haemolytic streptococcal infection. *Q J Med* 26:161-75, 1957.
- Liew S y Kessel I: Mycoplasma pneumoniae preceding Henoch-Schonlein purpura. *Arch Dis Child* 49:912-13, 1974.
- Pedersen F y Petersen E: Varicella followed by glomerulonephritis. *Acta Paediatr Scand* 64:886-90, 1975.
- Rasmussen N: Henoch-Schonlein purpura after yersiniosis. *Arch Dis Child* 57:322-23, 1981.
- Lane J: Vaccination and Henoch-Schonlein purpura. *N Engl J Med* 280:781, 1969.
- Ackroyd J: Allergic purpura including purpura due to foods drugs and infection. *Am J Med* 14:605-12, 1953.
- Burke D y Jellinek J: Nearly fatal case of Schönlein-Henoch syndrome following insect bite. *Am J Dis Child* 88:772-74, 1954.
- Rogers PW, Bunn SM, Kurtzman NA y White MG: Schönlein-Henoch syndrome associated with exposure to cold 128:782-86, 1971.
- Levinsky RJ y Barratt TM: IgA immune complexes in Henoch-Schonlein purpura. *Lancet* 2:1100-103, 1979.
- Coppo R, Basolo B, Martina G, Rollino C, De Marchi M, Cicchino F, Mazzucco G, Messina M y Piccoli G: Circulating immune complexes containing IgA; IgG and IgM in patients with primary IgA nephropathy and Henoch-Schonlein nephritis. Correlation with clinical and histologic signs of activity. *Clin Nephrol* 18:230-39, 1982.
- Kauffmann RH, Herrmann WA, Meyer C, Daha MR y Van Es La: Circulating IgA-Immune complexes in Henoch-Schonlein purpura. A longitudinal study of their relationship to disease activity and vascular deposition of IgA. *Am J Med* 69:859-66, 1980.
- Lachmann PJ y Hobart MJ: Hemolytic assay in agarose plate. In: Weir DM. Ed. Handbook of experimental immunology. Oxford. Blackwell, vol. 1: cap. 5 A 12, 1978.
- Casali P, Carpentier NA y Lambert PH: Solid-phase enzyme immunoassay for the detection of immune complexes based on their recognition by conglutinin: conglutinin binding test. A comparative study with 125I labeled C 1_a binding and Raji-cell RIA test. *Clin Exp Immunol* 34:2:50, 1977.
- Harkis GD y Brown DL: Detection of immune complexes by a new assay the polyethylenglycol precipitation complement consumption test (PEG-CC). *Clin Exp Immunol* 36:117-29, 1979.
- Avrameas S, Tandon B y Chuilon S: Glutaraldehyde cyanuric chloride and tetra O dianisuiene as coupling reagents in passive hemagglutination test. *Immunochemistry* 6:67-79, 1969.
- Trygstad CW y Stiehm ER: Elevated serum IgA globulin in anaphylactoid purpura. *Pediatrics* 47:1023-28, 1971.
- García-Fuentes M, Martín A, Chantler C y Williams DG: Serum complement components in Henoch-Schonlein purpura. *Arch Dis Child* 53:417-19, 1978.
- Kauffmann RH y Houwert DA: Plasmapheresis in rapidly progressive Henoch-Schonlein glomerulonephritis and the effect on circulating IgA immune complexes. *Clin Nephrol* 16:155-60, 1981.
- Ginsburg BE, Wassermann J, Gunnell H y Bergstrand A.: Case of glomerulonephritis associated with acute toxoplasmosis. *Br Med J* 3:664-65, 1974.
- Sergent JS, Lockshin MD, Christian CL y Gocke DJ: Vasculitis with hepatitis B antigenemia: long-term observations in nine patients. *Medicine* 55:1-18, 1976.
- Shusterman N y London WT: Hepatitis B and immune-complex disease. *N Engl J Med* 310:43-46, 1984.