

## ORIGINALES

*Factores pronósticos de la nefropatía de la púrpura de Schönlein-Henoch en adultos*

A. Franco \*, S. García Vinuesa \*, M. A. Alvarez de Lara \*, E. Niembro \*\* y J. M. López Gómez \*

Servicio de Nefrología \* y Anatomía Patológica \*\*. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid.

## RESUMEN

*Se estudian la evolución y los posibles indicadores pronósticos en la nefropatía de la púrpura de Schönlein-Henoch en 12 pacientes adultos ( $x = 33 \pm 15$  años) seguidos durante un período entre seis y ciento cincuenta y seis meses ( $x = 41 \pm 47$ ). La presencia de insuficiencia renal al comienzo del cuadro, lesiones histológicas severas (proliferación extracapilar en más del 50 % de los glomérulos) y edad avanzada constituyen los principales factores de riesgo de insuficiencia renal terminal en estos pacientes. La existencia de síndrome nefrótico y la hipertensión arterial en el momento del diagnóstico de la enfermedad parecen tener escaso valor pronóstico. En nuestra experiencia, el tratamiento de esteroides y/o inmunosupresores de la nefropatía grave, asociada a la púrpura de Schönlein-Henoch, es de dudosa eficacia.*

Palabras clave: **Glomerulonefritis. Púrpura Schönlein-Henoch. Nefropatía IgA.**

**PRONOSTIC FACTORS IN ADULT SCHÖNLEIN-HENOCH PURPURA NEPHRITIS**

## SUMMARY

*The evolution of 12 adult patients (mean age  $33 \pm 15$  years) with Schönlein-Henoch purpura nephritis, studied between January 1975 and December 1986, with an average follow-up period of  $41 \pm 47$  months is reviewed and their possible prognostic clinical and histological data are analysed. Four patients showed a decrease in renal function at the beginning of the disease. This corresponded frequently to advanced histological lesions, usually showing a mesangial hypercellularity with extracapillar proliferation higher than 50 %. These patients showed a poor evolution frequently reaching end-stage renal disease. The oldest two patients had a worse evolution than the others. Half the patients displayed a nephrotic syndrome and four had arterial hypertension at the time of diagnosis, but none of these signs had any prognostic value. Treatment with steroids and/or immunosuppressive agents did not produce a different evolution in comparison to untreated patients with similar histological findings. In summary, the evolution to end-stage renal disease is not a rare complication in*

---

Recibido: 2-III-87.

Versión definitiva: 7-V-87.

Aceptado: 14-V-87.

Correspondencia: Dr. A. Franco.

Servicio de Nefrología.

Hospital General Gregorio Marañón.

Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid.

*Schönlein-Henoch purpura nephritis. Age, decrease of renal function at the time of diagnosis and advanced histological findings suggest a poor prognosis. Steroids and/or immunosuppressive agents seem to have no effect on severe nephropathy.*

Key works: **Glomerulonephritis. Schönlein-Henoch Purpura.**

## Introducción

Desde hace más de veinte años se admite que el pronóstico de la púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) depende de la gravedad de la afectación renal<sup>1-3</sup>; sin embargo, la frecuencia y el pronóstico de la glomerulonefritis asociada a la PSH es muy variable en las distintas series publicadas. Dependiendo de los criterios utilizados en el diagnóstico de la enfermedad renal, su incidencia varía entre el 20 y 100 % de los casos<sup>1-8</sup>. Por otra parte, mientras trabajos clásicos<sup>2, 9</sup> atribuyen mal pronóstico a la nefropatía de la PSH y sugieren que constituye una causa importante de enfermedad renal terminal incluso en niños<sup>2</sup>, otros autores refieren una evolución favorable en pacientes adultos con nefritis PSH seguidos durante un período variable de tiempo<sup>3</sup>.

En este trabajo revisamos la evolución y los posibles indicadores pronósticos de 12 pacientes adultos diagnosticados de glomerulonefritis asociada a PSH.

## Material y métodos

Se estudian 12 pacientes diagnosticados por biopsia renal de nefropatía asociada a PSH en el Hospital Gregorio Marañón, de Madrid, entre enero de 1975 y diciembre de 1986. Todos ellos eran mayores de dieciséis años (entre 16-58 años,  $x = 33 \pm 15$ ). Siete eran varones y cinco hembras.

El diagnóstico se realizó en base a criterios clínicos (púrpura no trombocitopénica, artralgias, dolores abdominales y hematuria), descartándose la presencia de otras enfermedades sistémicas. Todos tenían evidencia clínica de nefropatía activa puesta de manifiesto por hematuria ( $> 5$  hematíes por campo de 400 aumentos), proteinuria ( $> 0,1$  g/l.) y en ocasiones insuficiencia renal ( $Crp \geq 1,5$  mg/dl.). En la histología renal se demostraron hallazgos compatibles con nefropatía de PSH.

El material de biopsia se estudió en todos los casos mediante microscopía óptica (PAS, Masson, hematoxilina-eosina y plata methenamina), así como con inmunofluorescencia directa, utilizando anticuerpos fluorescentes contra IgA, IgG, IgM, C<sub>3</sub> y fibrinógeno.

Los cambios glomerulares evidenciados fueron tipificados según la clasificación propuesta por Meadow et al. y por la ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children)<sup>1, 2, 10-12</sup>.

I) Cambios mínimos: la mayoría de los glomérulos son normales, pero algunos pueden mostrar míni-

mo engrosamiento mesangial de distribución segmentaria.

II) Proliferación mesangial.

III) Proliferación o esclerosis mesangial (a) focal o (b) difusa con semilunas en menos del 50 % de los glomérulos.

IV) Proliferación o esclerosis mesangial (a) focal o (b) difusa con semilunas entre el 50-75 % de los glomérulos.

V) Proliferación o esclerosis mesangial (a) focal o (b) difusa con semilunas en más del 75 % de los glomérulos.

VI) Glomerulonefritis pseudomesangiocapilar.

El tiempo transcurrido entre el comienzo de la clínica y la realización de la biopsia renal osciló entre 0,5 y veinte meses ( $x = 7,8 \pm 7,8$ ) y el período de seguimiento entre seis y ciento cincuenta y seis meses ( $x = 41 \pm 47$  meses) tras la realización de la biopsia.

En nuestra serie, cinco enfermos recibieron tratamiento con esteroides y/o inmunosupresores (azathioprina o ciclofosfamida).

## Resultados

En el momento del diagnóstico se objetivaba rash purpúrico en todos los pacientes (100 %), localizado en extremidades, particularmente alrededor de tobillos, rodillas y codos. Siete (58,3 %) tenían artralgias, principalmente en rodillas y tobillos, sin evidencia de signos inflamatorios acompañantes. Seis de ellos (50 %) presentaban sintomatología digestiva (dolores, cólicos abdominales y/o melenas). También seis de los enfermos (50 %) referían episodio de hematuria macroscópica previo y en cuatro (33,3 %) se evidenció hipertensión arterial (tabla I).

Todos los pacientes presentaban microhematuria y proteinuria, que en cinco casos (41,6 %) condicionó síndrome nefrótico. En cuatro enfermos (33,3 %) se objetivaba insuficiencia renal en el momento de su ingreso ( $Crp \geq 1,5$  mg/dl.). Todos tenían niveles séricos de C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub> dentro de la normalidad y cinco de ellos (41,6 %) mostraban cifras séricas elevadas de IgA ( $> 300$  mg/dl.).

El estudio histológico demostró en cinco casos (41,6 %) lesiones severas, con proliferación extracapilar (figs. 1 y 2) en más del 50 % de los glomérulos (grados IV-V de la clasificación de Meadow), mientras que en los siete restantes (58,4 %) las alteraciones eran más leves, no presentando proliferación extracapilar (grado II de Meadow) (tabla II). La inmuno-



Fig. 1.—Corteza renal con dos glomérulos con lesiones de proliferación mesangial y extracapilar y segmentarias de necrosis fibrinoide del penacho. Arteria interlobulillar sin alteraciones. (PAS 125 x).

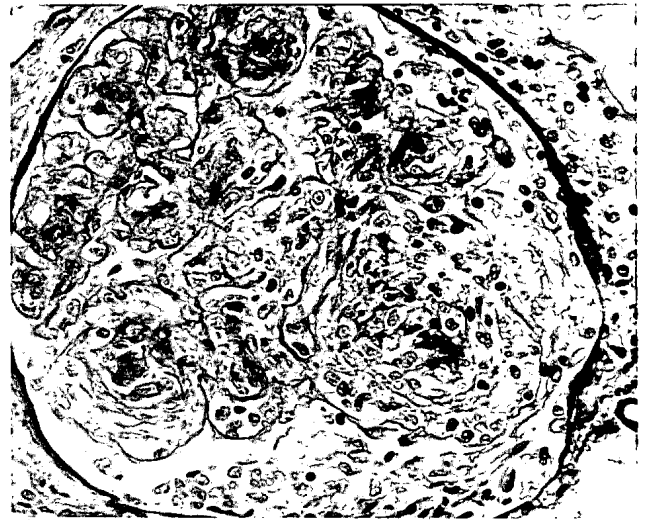


Fig. 2.—Lesiones de proliferación endo y extracapilar con obliteración de capilares glomerulares y necrosis fibrinoide segmentaria del ovoillo. (PAS 600 x).

fluorescencia directa puso de manifiesto la existencia, en todos los casos, de depósitos de IgA en el mesangio (fig. 3), acompañándose de otros menos intensos de C<sub>3</sub> en siete, de IgG en ocho y de IgM en cinco de las muestras. Se detectó fijación de fibrinógeno a nivel de las semilunas.

**Evolución**

En la tabla II se expresan los hallazgos histológicos y los datos clínicos que presentaban los enfermos en el momento de la biopsia en relación con su evolución clínica.

Durante el período de seguimiento desaparecieron en todos los pacientes las manifestaciones extrarrenales evidenciadas en el momento del diagnóstico.

Cinco enfermos tenían en el estudio histológico lesiones glomerulares severas, con proliferación extracapilar en más del 50 % de los glomérulos (grado IV-V) y cuatro de ellos presentaban insuficiencia renal al comienzo clínico de la enfermedad (Crp ≥ 1,5 mg/dl.), comportándose en uno de los casos como

una glomerulonefritis rápidamente progresiva (caso 11), con insuficiencia renal avanzada desde el inicio del cuadro, falleciendo seis meses después. Otros dos enfermos (casos 8 y 9) desarrollaron insuficiencia renal progresiva, precisando diálisis a los dos y cuarenta y dos meses de seguimiento, respectivamente. El cuarto paciente (caso 12) mantiene en la actualidad función renal estable. El quinto (caso 10), a pesar de la severidad de las lesiones glomerulares, tenía en el momento del diagnóstico, y durante todo su seguimiento, función renal normal. Todos los pacientes con lesiones histológicas, grado IV-V, a excepción del que debutó con un fracaso renal agudo oligúrico, presentaban al comienzo del cuadro síndrome nefrótico (proteinuria > 3,5 g/veinticuatro horas, albúmina sérica < 3 g/dl.), que persiste en los dos enfermos que no han requerido diálisis (casos 10 y 12). En este grupo se evidenció en dos enfermos la presencia de hipertensión arterial (tabla II).

Los siete pacientes con lesiones histológicas de grado II tenían función renal normal en el momento del diagnóstico, que se ha mantenido durante todo el tiempo de estudio. Dos de ellos (casos 1 y 4) presen-

**Tabla I.** Frecuencia de datos clínicos en el momento del diagnóstico

	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %	100 %
Púrpura .....	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Artralgia .....	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Dolor abdomen .....	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hematuria ma. ....	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
HTA .....	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

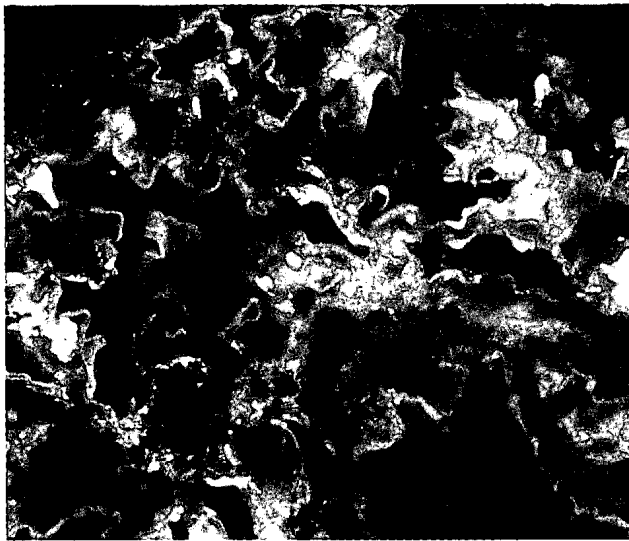


Fig. 3.—IF directa. Fijación de IgA, granular en situación mesangial y subendotelial. (600 X). IF: inmunofluorescencia.

taban síndrome nefrótico, que remitió posteriormente, aunque ambos mantienen microhematuria y proteinuria leve (< 3 g/veinticuatro horas). De los cinco enfermos restantes, en dos persiste microhematuria y discreta proteinuria (casos 5 y 7), mientras que en los otros tres han desaparecido las anomalías urinarias. En este grupo, dos pacientes tenían hipertensión arterial de fácil control (tabla II).

De los cinco enfermos de nuestra serie que recibieron tratamiento (esteroides y/o inmunosupresores), tres presentaban afectación glomerular importante (grado IV-V), evolucionando dos de ellos a la insuficiencia renal terminal y el tercero mantiene función renal estable (caso 12). Los otros dos pacientes trata-

dos pertenecían al grupo con lesiones histológicas leves (grado II), siendo su evolución buena, aunque no diferente a la seguida por los enfermos de dicho grupo que no recibieron tratamiento.

### Discusión

El pronóstico de la nefritis de la PSH en el adulto y sus posibles factores de predicción siguen siendo motivo de controversia. Mientras que trabajos clásicos<sup>2, 9</sup> consideran que la evolución de la nefropatía es peor en adultos, otras series<sup>3</sup> sugieren que su curso es favorable y similar al de los niños.

El 25 % de nuestros enfermos evolucionaron a la insuficiencia renal terminal en un período de tiempo variable. Todos ellos tenían función renal disminuida en el momento del diagnóstico, presentando lesiones glomerulares severas en la biopsia (grado IV-V de la clasificación de Meadow). Ningún paciente con función renal normal y lesiones histológicas poco relevantes (grado II) evolucionó desfavorablemente. Dos enfermos con nefropatía grado IV siguen manteniendo en la actualidad, a los diecinueve y seis meses de seguimiento, respectivamente, función renal estable, pero ambos tienen un síndrome nefrótico florido. Estos datos confirman observaciones previas que sugieren que la gravedad de las manifestaciones clínicas al comienzo de la enfermedad se correlaciona con lesiones glomerulares más severas<sup>1, 4, 11, 12</sup>. En nuestra experiencia, la función renal disminuida al comienzo del cuadro<sup>1, 2, 5, 11, 13</sup>, la afectación glomerular importante<sup>1, 2, 4, 5, 8-14</sup> y una edad avanzada son factores pronósticos relevantes en la evolución de la nefropatía PSH en adultos. Los dos pacientes de mayor edad en nuestra serie evolucionaron desfavorablemente, precisando diálisis de mantenimiento a los dos y cuarenta y dos meses del comienzo clínico de la enfermedad, respectivamente.

Tabla II. Hallazgos histológicos y datos clínicos en el momento de la biopsia en relación con la evolución clínica

N.º	Edad	T.º S meses	HTA	SN	Cr S mg/d	Grado histológico	Evolución clínica
1	34	120	-	+	1,0	II	Pro. Hematuria
2*	16	28	-	-	1,0	II	Normal
3	45	156	+	-	0,8	II	Normal
4	21	20	-	+	1,0	II	Pro. Hematuria
5	36	24	-	-	0,9	II	Pro. Hematuria
6	36	6	-	-	1,3	II	Normal
7	30	18	+	-	1,2	II	Pro. Hematuria
8*	57	22	-	+	1,5	IV	Diálisis
9	59	42	+	+	2,3	V	Diálisis
10	16	19	-	+	1,1	IV	SN. Hematuria
11*	16	6	+	-	9,0	V	Diálisis. Exitus
12*	48	6	-	+	1,8	IV	SN. Hematuria. Función renal estable

Cr S = Creatinina sérica.

\* = Enfermos que recibieron tratamiento.

HTA = Hipertensión arterial.

SN = Síndrome nefrótico.

Pro = Proteinuria < 3,5 g/24 h.

T.º S = Tiempo de seguimiento.

La presencia de síndrome nefrótico en el momento del diagnóstico parece tener escaso valor pronóstico. En nuestros casos, el síndrome nefrótico tiende a remitir en los pacientes en los que no hay alteraciones de la función renal y presentan lesiones glomerulares leves, evolucionando desfavorablemente sólo aquellos que debutan con insuficiencia renal, asociada al síndrome nefrótico y que tienen cambios histológicos severos en el estudio de la biopsia renal.

La hipertensión arterial aparece en menos de la mitad de los enfermos y no hemos encontrado relación entre la presencia o no de hipertensión arterial al comienzo del cuadro y la evolución posterior.

El pronóstico de esta entidad en adultos es incierto, pero aún lo es más su respuesta al tratamiento, de tal manera que aunque algunos autores presentan series de pacientes tratados con esteroides en las que ninguno de ellos ha presentado insuficiencia renal avanzada a lo largo del seguimiento<sup>3</sup>, la efectividad de la terapéutica es dudosa<sup>1, 2, 5, 8, 13, 15</sup>. Cinco de nuestros enfermos recibieron tratamiento con esteroides y/o inmunosupresores, dos de ellos desarrollaron insuficiencia renal terminal y otro mantiene en la actualidad síndrome nefrótico florido con función renal estable. Los dos pacientes restantes con nefropatía leve (grado II) recibieron tratamiento al comienzo del cuadro, siguiendo posteriormente una evolución favorable, aunque no diferente a la de los otros pacientes con lesiones renales similares, que no habían recibido ningún tratamiento (tabla II). Esta respuesta al tratamiento es difícil de valorar, pero parece sugerir que no consiguió prevenir la evolución a la insuficiencia renal en enfermos con función renal deteriorada a su ingreso y lesiones histológicas importantes. Sin embargo, la mala evolución de estos pacientes, con grave nefropatía en la PSH, probablemente justifique estos intentos terapéuticos para tratar de modificar el curso natural de la enfermedad.

En resumen, según nuestra experiencia, la nefropatía de PSH en adultos evoluciona desfavorablemente en un porcentaje importante de casos, siendo la presencia de insuficiencia renal en el momento del diagnóstico, de lesiones glomerulares severas y la edad avanzada indicadores de mal pronóstico. Por otro lado,

la disminución de la función renal en el comienzo del cuadro se correlaciona con la existencia de importantes lesiones histológicas subyacentes.

## Bibliografía

1. Meadow SR, Glasgow EF, White RHR, Moncrieff MW, Cameron JS y Ogg CS: Schönlein-Henoch Nephritis. *Quart J Med* 41:241-257, 1972.
2. Meadow SR: The prognosis of Henoch-Schonlein nephritis. *Clin Nephrol* 9:87-90, 1978.
3. Lee SH, Koh HI, Kim MJ y Rha HY: Henoch-Schönlein nephritis in adults: a clinical and morphological study. *Clin Nephrol* 26:125-130, 1986.
4. Levy M, Broyer M, Arsan A, Levy-Bentolila D y Habib R: Anaphylactoid purpura nephritis in childhood: natural history and immunopathology. *Adv Nephrol* 6:183-228, 1976.
5. Austin HA y Balow JE: Henoch-Schönlein nephritis: prognostic features and the challenge of therapy. *Am J Kidney Dis* 2:512-520, 1983.
6. Counhagan R y Cameron JS: Henoch-Schönlein Nephritis. In Massry SG (ed.) *Contr Nephrol Karger Basel* 7:143-165, 1977.
7. Cream JJ, Gumpel JM y Peachey RDG: Schönlein-Henoch purpura in the adults: a study of 77 adults with anaphylactoid or Schönlein-Henoch purpura. *Quart J Med* 39:461-484, 1970.
8. Gómez FJ, Niembro E, Gómez JA, López JM y Luque A: La nefropatía en la púrpura de Schönlein-Henoch en la infancia. Incidencia, aspectos clínicos y evolutivos a propósito de 151 observaciones. *Rev Clin Esp* 168:333-338, 1983.
9. Ballard HS, Eisinger RP y Gallo G: Renal manifestations of the Henoch-Schönlein syndrome in adults. *Am J Med* 49:328-335, 1970.
10. Heaton JM, Turner DR y Cameron JS: Localization of glomerular deposits in Henoch-Schönlein Nephritis. *Histopathology* 1:93-103, 1977.
11. Yoshikawa N, White RHR y Cameron AH: Prognostic significance of the glomerular changes in Henoch-Schönlein nephritis. *Clin Nephrol* 16:223-229, 1981.
12. Counahan R, Winterborn MH, White RHR, Heaton JM, Meadow SR, Bluett NH, Swetschin H, Cameron JS y Chantler C: Prognosis of Henoch-Schönlein-nephritis in children. *Br Med J* 2:11-14, 1977.
13. Cameron JS: Henoch-Schönlein purpura nephritis. In Massry SH, Glasscock RJ (eds.) *Textbook of nephrology*. Williams and Wilkins, Baltimore, 6104-6108, 1983.
14. Sinniah R, Feng PH y Chen BT: Henoch-Schönlein syndrome: a clinical and morphological study of renal biopsies. *Clin Nephrol* 9:219-228, 1978.
15. Fillastre JP, Morel-Maroger L y Richet G: Schönlein-Henoch purpura in adults. *Lancet* 1:1243-1244, 1971.