

REVISIÓN

Vasculitis por IgA del adulto. Revisión de la literatura

- Adult IgA vasculitis: Literature review
- Vasculite por IgA em adultos. Revisão da literatura

Luisa Fernanda Servioli¹

ORCID: 0000-0002-4680

1-Coordinadora de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

Resumen

La siguiente revisión bibliográfica está centrada en los aspectos más relevantes y controversiales de esta entidad en cuanto a clínica, patogenia, diagnóstico y abordaje terapéutico. Aunque la vasculitis por IgA, es la más frecuente en pediatría, puede presentarse en adultos con una presentación clínica diferente y un pronóstico más grave que en niños, incluida la progresión a enfermedad renal terminal. En adultos no se dispone de criterios diagnósticos universalmente aceptados y el tratamiento es controvertido, dada la ausencia de estudios controlados randomizados que lo avalen. Existen avances recientes en la comprensión de los factores ambientales y genéticos, en las anomalías de la inmunidad innata y adquirida y en el rol de los inmunocomplejos de IgA1 deficiente en galactos.

Palabras clave: vasculitis por IgA, glomerulonefritis, púrpura de Schönlein Henoch, vasculitis por inmunocomplejos, púrpura vascular.

Abstract

The following literature review focuses on the most relevant and controversial aspects of this entity in terms of clinical presentation, pathogenesis, diagnosis and therapeutic approach. Although IgA vasculitis is the most common in pediatrics, it can occur in adults with a different clinical presentation and a more serious prognosis than in children, including progression to end-stage renal disease. In adults, there are no universally accepted diagnostic criteria and treatment is controversial, given the absence of randomized controlled studies to support it. There have been recent advances in the understanding of environmental and genetic factors, in the abnormalities of innate and acquired immunity and in the role of galactose-deficient IgA1 immune complexes.

Key words: IgA vasculitis, glomerulonephritis, Henoch-Schönlein purpura, Immune Complex vasculitis, vascular purpura.

Resumo

A seguinte revisão bibliográfica centra-se nos aspectos mais relevantes e controversos desta entidade em termos clínicos, patogénese, diagnóstico e abordagem terapêutica. Embora a vasculite por IgA seja a mais comum em pediatria, ela pode ocorrer em adultos com apresentação clínica diferente e prognóstico mais grave do que em crianças, incluindo progressão para doença renal terminal. Em adultos, não existem critérios diagnósticos universalmente aceites e o tratamento é controverso, dada a ausência de estudos randomizados e controlados que o apoiem. Existem avanços recentes na compreensão de fatores ambientais e genéticos, em anormalidades da imunidade inata e adquirida e no papel dos complexos imunes IgA1 deficientes em galact.

Palavras-chave: Vasculite por IgA, glomerulonefrite, púrpura de Henoch Schönlein, vasculite por imunocomplexos, púrpura vascular.

Recibido: 10/11/2023 - **Aceptado:** 30/05/2024

Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Montevideo, Uruguay.
Correspondencia. E-mail: lservioli01@gmail.com

Introducción

La vasculitis por IgA (V-IgA) (antes denominada Purpura de Schönlein-Henoch- PSH) está clasificada ⁽¹⁾ como una vasculitis de pequeño vaso mediada por depósito de inmunocomplejos (ICs) que contienen IgA. ^(2,3,4,5,6)

Es la vasculitis más frecuente en la infancia, afectando a niños más que a los adultos en una proporción de 150-200 a 1. ⁽³⁾ En adultos, se puede observar en todas las edades, siendo la edad media de presentación los 50 años (rango 15 -86 años). ^(2,6,7) La incidencia anual en España es de 11/100.000 personas menores de 14 años, y de 1,5-14 casos por millón de habitantes en la edad adulta. ⁽²⁾ La tasa de incidencia difiere entre las razas; la más alta corresponde a los asiáticos y la más baja a la raza negra.

La clínica y el pronóstico de la V-IgA del adulto difiere con respecto a los niños. Predomina en el sexo masculino (ratio hombre/mujer: 1,7) ⁽⁶⁾ mientras que en los niños, no hay diferencia entre sexos. ⁽⁸⁾ En la infancia el curso suele ser benigno y autolimitado. ^(2,4,9)

En adultos puede ser una vasculitis persistente, con recaídas frecuentes, tienen mayor riesgo de purpura severa, es más común la nefropatía y la progresión a insuficiencia renal y a enfermedad renal terminal. ^(2,4,5,6,7,8)

Se presenta habitualmente como una vasculitis sistémica, pero puede estar limitada a un solo órgano (ej. V-IgA limitada a la piel). ^(3,4) Para algunos autores, ⁽³⁾ la nefropatía a IgA representaría una variante de la V-IgA limitada a los riñones, mientras que para otros, ⁽⁹⁾ sería una entidad independiente. Un pequeño subgrupo de V-IgA en adultos, está relacionado a malignidad, particularmente el cáncer de pulmón. ^(6,7)

La afectación renal y el compromiso gastrointestinal son las principales causas de morbimortalidad en adultos. ^(3,4,5)

No existen criterios diagnósticos universalmente aceptados. Se utilizan los criterios de clasificación para el PSH propuestos por el American College of Rheumatology (ACR) 1990 ⁽¹⁰⁾ y los de EULAR/PRINTO/PReS ⁽¹¹⁾ que son los recomendados por el consenso Europeo, iniciativa SHARE ⁽⁹⁾ para diagnóstico y tratamiento de la V-IgA en niños.

En la tabla 1 se presentan los criterios propuestos el ACR, donde a efectos de la clasificación un paciente tiene un PSH si cumple al menos 2/4 criterios (sensibilidad 87.1% y especificidad 87.7%)

Criterio	Definición
1. Purpura palpable	Lesiones cutáneas hemorrágicas "palpables" sobre-elevadas no relacionadas con trombocitopenia
2. Edad ≤ 20 años al inicio de la enfermedad	Paciente de 20 años o menos al inicio de los primeros síntomas
3. Angina intestinal	Dolor abdominal difuso, peor después de las comidas, o el diagnóstico de isquemia intestinal, que generalmente incluye diarrea sanguinolenta.
4. Granulocitos en la pared por biopsia	Histología que muestra granulocitos en la pared de arteriolas o vénulas.

Tabla 1: Criterios de clasificación para el Púrpura de Schönlein- Henoch del Colegio Americano de Reumatología 1990. Tomado de Mill JA et al ⁽¹⁰⁾

En la tabla 2 se presentan los criterios diagnósticos de la EULAR/PRINTO/PReS. Se entiende por afectación renal la presencia de proteinuria ≥ 0.3 g/24 h o ≥30 mmol/mg del cociente albumina/creatinina en orina y/o hematuria, cilindros hemáticos ≥5 hematies por campo o ≥ 2+ en tira reactiva o cilindros hemáticos en el sedimento urinario

Tabla 2: Criterios diagnósticos de vasculitis por IgA de la Sociedad Europea de Reumatología pediátrica y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR/PRINTO/PReS). Tomado de Ozen S et al ⁽¹¹⁾

Púrpura palpable (criterio obligatorio) más uno de los que sigue:
<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal difuso • Cualquier biopsia que muestre depósito predominante de IgA. • Artritis (aguda, de cualquier articulación) o artralgia. • Afectación renal (hematuria y/o proteinuria).

Existe variabilidad en los reportes sobre los distintos aspectos de la V-IgA en adultos. Esto se debe a que los estudios son escasos, a que no se cuenta con criterios diagnósticos aceptados, ni con tratamientos estandarizados. Los estudios incluyen distintos grupos etarios y el tiempo de seguimiento a largo plazo es variable, influyendo en los resultados, sobre todo a nivel renal. No se cuenta con ensayos controlados randomizados (ECRs) que avalen la eficacia de los tratamientos actuales, que son una extrapolación de los usados en otras enfermedades autoinmunes sistémicas o en pediatría, por lo que su uso es controversial.

El objetivo de esta revisión es hacer una puesta a punto de la evidencia disponible sobre la V-IgA del adulto, en cuanto a clínica, avances en el conocimiento de su patogenia, su diagnóstico, evolución, pronóstico y abordar el manejo terapéutico desde una perspectiva aplicable en la práctica clínica diaria, destacando sus aspectos controversiales.

Metodología

Se analizaron el Consenso Europeo para diagnóstico y tratamiento de la V-IgA iniciativa SHARE, el Consenso para la clasificación de vasculitis infantiles EULAR/PRINTO/PReS y la guía de práctica clínica KDIGO (Improving Global Outcomes Group) 2021 para el manejo de enfermedades glomerulares. Se realizó una búsqueda utilizando la base de datos PubMed, SCiELO y Cochrane Library (Cochrane Reviews) utilizando las palabras clave vasculitis por IgA, glomerulonefritis, purpura de Schönlein Henoch, vasculitis por inmunocomplejos, purpura vascular. Se limitó la búsqueda a serie de casos, ensayos clínicos, revisiones y meta-análisis desde 1985 hasta 2022, con acceso a texto completo, en inglés y español y adecuados al objetivo planteado. Finalmente se seleccionaron 52 artículos.

Resultados y discusión

a) Características anátomo-patológicas

1) A nivel histopatológico se constata la presencia de vasculitis leucocitoclástica (VLC) caracterizada por una infiltración de la pared de pequeños vasos por polimorfonucleares (PMN) neutrófilos, con el fenómeno de leucocitoclasia (degranulación y fragmentación del núcleo de los neutrófilos o "polvillo nuclear"). También se observa edema endotelial, necrosis de la pared vascular, necrosis fibrinoide y extravasación de hematíes. ⁽¹²⁾

2) La inmunofluorescencia directa (IFD) muestra depósitos de complejos inmunes con contenido predominante de IgA1 en la pared vascular evidentes a nivel cutáneo y/o renal. ^(4,5)

En la piel se produce una VLC cuya expresión clínica característica es el purpura palpable (nódulo inflamatorio). Como la VLC puede presentarse en múltiples entidades, la evidencia del depósito de IgA por IFD en la biopsia cutánea (realizada por sacabocados, tipo punch) confirma el diagnóstico de V-IgA. Los depósitos de IgA desaparecen rápidamente y el infiltrado PMN neutrófilo es sustituido por infiltrado mononuclear, por lo cual, la biopsia cutánea se recomienda realizarse en 24 a 48 horas desde el inicio de las lesiones, para un rendimiento diagnóstico óptimo. ⁽²⁾ En la práctica, a menudo se evita, sobre todo en niños con casos leves y con cuadro clínico característico. ^(5,9) La ausencia de tinción de IgA en la biopsia cutánea no excluye el diagnóstico de V-IgA. ⁽⁹⁾

b) Patogenia

La patogenia de la V-IgA, es desconocida. Sin embargo, existen avances recientes en la comprensión de factores ambientales y genéticos, en las anomalías de la inmunidad innata y adquirida y en el rol principal de los ICs que contienen IgA1 deficiente en galactosa en su patogenia. ^(4,5) La inmunidad de las mucosas, especialmente los órganos linfoides gastrointestinales, tendrían un papel clave en la patogénesis de la V-IgA. Descifrar la patogénesis molecular de la V-IgA, puede identificar nuevos targets para el tratamiento de la enfermedad.

Factores ambientales. El antecedente de infección del tracto respiratorio superior o la exposición a antígenos de alimentos, insectos o drogas, suele preceder el inicio de la V-IgA. Las infecciones o exposición a antígeno procesado por el sistema inmunológico asociado a la mucosa, desencadenaría la enfermedad, lo que también explicaría su distribución regional y estacional. ⁽⁴⁾ Los patógenos relacionados a la V-IgA son *Streptococos* del grupo A (el más frecuente), ⁽⁷⁾ Parainfluenza virus, Parvovirus B19 Humano, Citomegalovirus, VHB, VHC, *Helicobacter pylori*, COVID-19, entre otros y las vacunas a virus vivos atenuados o con antígenos inactivos. ^(4,7) Los antígenos patógenos activarían la respuesta inmunitaria a través del mimetismo molecular, el aumento de la permeabilidad intestinal y la producción anormal de IgA1. ^(4,7) Los niveles de IgA séricos están elevados por incremento en su producción y defectos en su clearance. ^(7,13)

Genética y V-IgA. Se han descubierto loci de susceptibilidad genética a la V-IgA: el antígeno leucocitario humano (HLA)-35, alelos HLA-DRB1*01 y particularmente el HLA-DR1*0103. Se ha hallado polimorfismo en genes que codifican citoquinas (IL-8 e IL-1) y en genes que codifican enzimas, afectando la síntesis de Gd-IgA1. Existe asociación entre la mutación del gen de la Fiebre Mediterránea Familiar y la V-IgA en la población mediterránea. ⁽⁴⁾

Inmunopatogénesis de la V-IgA. La característica patológica más notable de la V-IgA, son los depósitos de ICs que contienen IgA1 deficiente en galactosa (Gd-IgA1), en la pared de los vasos. La V-IgA tiene similitudes con la nefropatía-IgA (N-IgA), otra enfermedad mediada por IgA. (4) Una hipótesis patogénica aceptada para ambas, es el modelo de múltiples impactos, propuesto por Novak J. et al. (14) En este modelo, el primer y segundo impacto es la producción de Gd-IgA1 y autoanticuerpos contra Gd-IgA1, el tercero es la formación de ICs que contienen Gd-IgA1 y el cuarto es el depósito de ICs en el tejido, activando el proceso inflamatorio que genera el daño tisular. (4,14)

IgA 1 deficiente en galactosa y sus autoanticuerpos. La característica histológica distintiva de la V-IgA es la VLC con depósitos de ICs de IgA en vasos pequeños. Existe una alteración en la glicosilación de la región bisagra de la IgA1, produciendo una IgA1 aberrante, deficiente en galactosa (Gd-IgA1). Depósitos conteniendo IgA1 se detectan en biopsias de riñón, piel y tracto GI, y es un importante factor en la inmunopatogénesis de la V-IgA. (4) Tres enzimas son críticas en la O-glicosilación de IgA1 y variaciones en su actividad o expresión, pueden provocar deficiencia de galactosa en la IgA. Las citoquinas (IL-6 e IL-8) regulan estas enzimas y polimorfismos de genes de estas enzimas que están involucrados en la síntesis de Gd-IgA1. (4) Figura 1.

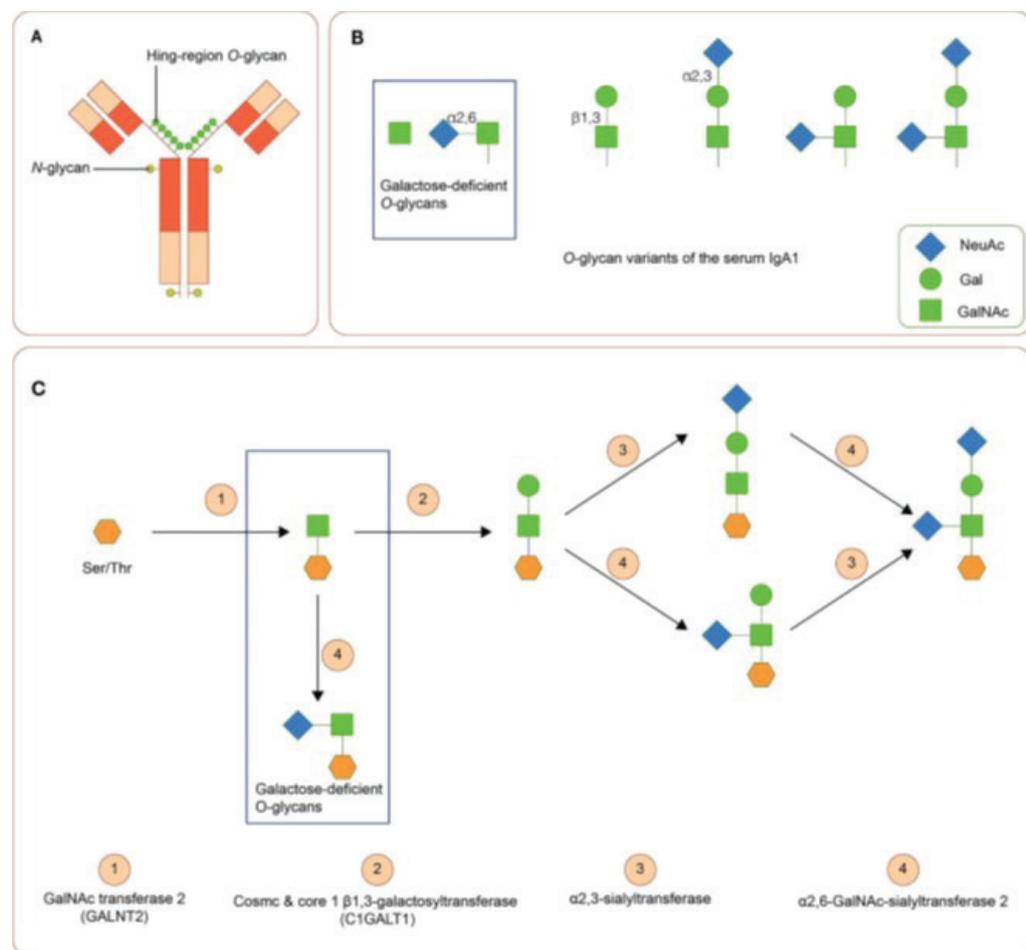


Figura 1: O-glicanos IgA1.

(A) Estructura de la IgA1 humana. La región bisagra de IgA1 contiene 3 a 6 sitios de glicanos ligados a O

(B) Variantes de O-glicanos de IgA1

(C) Síntesis de O-glicanos de la IgA1 humana. Alteraciones en la actividad de α -N-acetylgalactosaminide α 2, 6-sialyltransferasa 2 y core 1 β 1, 3-galactosyltransferasa (y Cosmc) incrementan la IgA 1 deficiente en galactosa.

Tomado de: Song Y et al. (4)

Las infecciones respiratorias suelen preceder el inicio de la V-IgA y de la N-IgA, indicando que antígenos de la mucosa participan en el proceso. La respuesta inmune mucosa induciría la producción de Gd-IgA1 por células B periféricas. En MALT las células B activadas producirían IgA en forma dependiente o independiente de células T. (4) La mayoría de los loci descubiertos, (estudios de Asociación del Genoma- GWAS) de susceptibilidad a la N-IgA, codifican genes implicados en el mantenimiento de la barrera epitelial intestinal y en la respuesta a los patógenos de la mucosa. (15) Los alelos de riesgo conducen a una mayor capacidad de respuesta estimulando la producción de IgA 1 en la red inmunitaria intestinal. Los niveles elevados de IgA1 en la circulación serían consecuencia del “desbordamiento” de los sitios de la mucosa y/o el “tráfico indebido” de células plasmáticas estimuladas a la médula ósea. La red inmunitaria intestinal involucrada en la producción de IgA, ha surgido como un posible objetivo terapéutico, en la N-IgA. (15)

Formación de complejos inmunes. La formación de complejos inmunes de Gd-IgA1 es crítica en la patogénesis de la V-IgA. La Gd-IgA1 se autoagrega o se une a sus autoanticuerpos formando IC circulantes (ICCs). El receptor alfa I de Fc (CD89) es un receptor de IgA transmembrana y puede ser liberado como forma soluble (sCD89). CD89 está involucrado en el depósito de ICCs-IgA en el riñón; IgA1 y sCD89 forman ICCs que se depositan en las células mesangiales renales. (4) Para la injuria renal se requiere la interacción entre IgA-sCD89, receptores de transferrina (TfR) y transglutaminasa 2. TfR (CD71) son un grupo de receptores de IgA1 expresados en las células mesangiales y en la N-IgA y en la V-IgA, la expresión de TfR esta incrementada. La hipogalactosilación en IgA1 y su elevado peso molecular, aumenta la afinidad de los ICs al TfR promoviendo su depósito en las células mesangiales. Los complejos inmunes inducen la proliferación mesangial, la expresión de citoquinas proinflamatorias y quimioquinas (IL-6, IL-8, TNFs, MCP-1), la apoptosis de podocitos y células epiteliales tubulares. Esto resulta en el reclutamiento de células inflamatorias, y aumento de la injuria renal. (3-4) Figura 2.

Depósito de complejos inmunes en la piel. En un estudio reciente, (16) la Gd-IgA1 se detectó en la piel de pacientes con V-IgA sin nefritis, por lo tanto la Gd-IgA1 es importante tanto en las formas sistémicas como en la limitada a un órgano.

Células inflamatorias en la V-IgA. Los neutrófilos predominan en la infiltración inflamatoria en biopsias cutáneas y gastrointestinales en la V-IgA. En los neutrófilos, el enlace cruzado induce la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETS) y de leucotrieno B4 (quimioatrayente de neutrófilos) aumentando el daño. (4)

Rol del complemento, células T y otros. La elevación de C3a, C5a, y fragmentos Bb y depósitos de C3 y C5-9 indican activación de la vía alternativa. (4) Existe activación de linfocitos CD8 T- citotóxicos que contribuyen a nivel glomerular a la injuria renal. (4) El TNF- α sérico está elevado y se asocia con severidad de la enfermedad. (4)

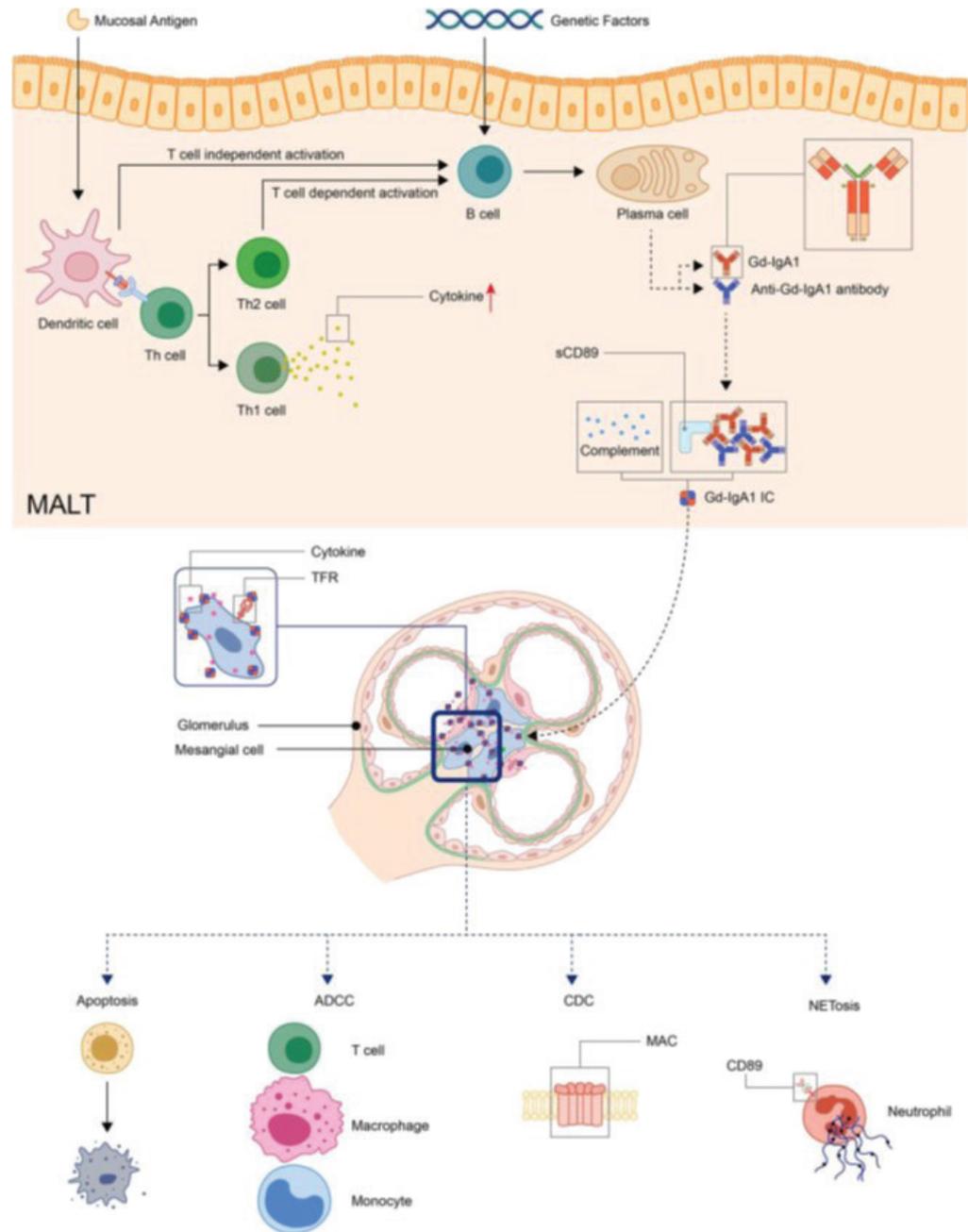


Figura 2: Patogénesis de la vasculitis por IgA. Tomado de: Song Y et al. (4)

El antígeno de la mucosa activa a las células B en MALT a través de formas independientes o dependientes de las células T. Este último, activa las células B a través de vías TLR. Con factores genéticos, las células B activadas se convierten en células plasmáticas y producen Gd-IgA1. Los autoanticuerpos Gd-IgA1 y anti-Gd-IgA1 forman inmunocomplejos circulantes junto con otros componentes (incluido sCD89 o el complemento). El inmunocomplejo se deposita en los órganos y activa las respuestas inflamatorias. En el riñón, el inmunocomplejo puede activar a las células mesangiales a través de Tfr, lo que lleva a la apoptosis de las células renales y al reclutamiento de células inflamatorias. (ADCC, citotoxicidad dependiente de anticuerpos; CDC, citotoxicidad dependiente del complemento; Gd-IgA1, IgA1 deficiente en galactosa; MAC, complejo de ataque de membrana; MALT, tejido linfóide asociado a mucosas; NET, trampas extracelulares de neutrófilos; Tfr, receptor de transferrina). Tomado de Song Y et al. (4)

c) Manifestaciones clínicas

La presentación clínica difiere con la edad. La mayor edad impacta negativamente en la severidad y pronóstico de la enfermedad. Los adultos tienen más riesgo de purpura severa, glomerulo-nefritis (GN) y de evolución a enfermedad renal crónica (ERC) y a enfermedad renal terminal (ERT). (3,4,5,6)

El estudio español, retrospectivo, de Calvo-Río et al, ⁽⁵⁾ evaluó el espectro clínico en 417 pacientes con PSH de todos los grupos etarios. Es la cohorte más extensa de pacientes con V-IgA. En la misma se consideró la nefropatía de acuerdo a las siguientes definiciones. Leve: \geq 5 hematíes/campo y/o proteinuria no nefrótica. Severa: síndrome nefrótico, proteinuria $>$ 3,5g/d, síndrome nefrítico agudo.

Características clínicas	(%)
Lesiones cutáneas	100
Purpura palpable	97,6
Otros	20,6
Compromiso gastrointestinal	64,5
Dolor abdominal	64,5
Náuseas y/o vómitos	14,4
Melenas y/o rectorragia	12,9
Prueba sangre en heces positiva	10,3
Compromiso articular	63,1
Artralgias	43,8
Artritis	37,4
Nefropatía *	41,2
Leve	34,1
Severa	7,1
Insuficiencia renal	4,8
Neuropatía periférica	1,9

Tabla 3: Frecuencia de manifestaciones clínicas en la vasculitis por IgA. ⁽⁶⁾

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las cutáneas, predominando el púrpura simétrico palpable localizado en miembros inferiores (especialmente alrededor de los tobillos) casi en 100% de los casos, aunque puede extenderse a todo el cuerpo. ^(5, 13) Rara vez se localiza en cara o mucosas (5%). ^(5,6,7) Desaparece gradual y espontáneamente con reposo en aproximadamente 2 semanas, pero puede recurrir (48% de los casos) y volverse crónico. ^(5,6,13) Las úlceras cutáneas, lesiones ampollosas hemorrágicas y el purpura necrótico (más común en mayores de 60 años), pueden presentarse en 1/3 de los casos. ^(6,13)

Siguen en frecuencia el dolor cólico abdominal (64,5%) y las artralgias (63,1%) ⁽⁵⁾ con porcentaje menor reportado en otras series ⁽¹⁷⁾ (53% y 61% respectivamente) que solo incluyeron adultos, ya que el compromiso gastrointestinal y articular son más frecuentes en niños. ^(4,5,6,7,8,17)

La afección gastrointestinal es frecuente (2/3 de casos) causada por isquemia y/o inflamación intestinal. ⁽¹³⁾ Se manifiesta como dolor cólico abdominal, náuseas y vómitos, melenas y/o rectorragia o diarrea sanguinolenta, o como un sangrado clínico oculto con pérdidas sanguíneas intestinales positivo o que deberá sospecharse cuando existe anemia. ^(5,13) Se ha reportado sangrado (51%) con requerimiento de transfusión o cirugía y como causa de muerte (11% de los casos). ⁽⁶⁾ Son complicaciones serias la intususcepción (la más grave en niños) ⁽⁹⁾, el infarto y la perforación intestinal. ⁽¹³⁾ Las características endoscópicas incluyen eritema mucoso difuso, petequias, erosiones hemorrágicas y úlceras. Las características tomográficas son el engrosamiento de la pared intestinal e ingurgitación de vasos mesentéricos. ⁽¹³⁾

Las artralgias son muy comunes (2/3 de los casos) de rodillas y tobillos mientras que la artritis es rara y pueden existir mialgias, sin elevación de la creatinfosfoquinasa. ^(5,6,13)

Son infrecuentes la miocarditis, orquitis (4-13%), miositis, episcleritis, hemorragia alveolar/intersticiopatía pulmonar (5%) y la afección del sistema nervioso central o periférico (encefalopatía posterior reversible, alteración de conciencia, convulsiones, cefalea, déficit focal neurológico y meningitis linfocítica) ^(3,5,13) Sin embargo, es obligada su búsqueda, por su implicancia pronóstica y terapéutica y para descartar diagnósticos diferenciales.

Puede identificarse (sobre todo en niños) un factor precipitante (30-50% de los casos), predominando las infecciones del tracto respiratorio superior y la ingesta de fármacos (antibióticos lactámicos, macrólidos, analgésicos/anti-inflamatorios no esteroideos). ^(5,6,7)

La historia natural de la nefropatía por V-IgA en adultos, es menos conocida que en pediatría. ⁽⁶⁾ Existen discrepancias en cuanto su frecuencia y la incidencia varía de 45 a 85%, según la definición de afectación renal. ^(5,6,7,13,14,17) No hay correlación entre la presentación inicial y el resultado renal a largo plazo, con posibilidad de remisión espontánea en pacientes con presentación severa, o evolución a ERT, aun en formas leves. ⁽¹³⁾

Puede presentarse como microhematuria (parámetro más sensible y precoz de nefropatía por V-IgA) asociada a proteinuria de rango variable, desde leve hasta de rango nefrótico o como un síndrome nefrítico y/o insuficiencia renal y es indistinguible de la N-IgA. ^(3,4, 9, 13, 18) La macrohematuria es excepcional y existe hipertensión en un tercio de los casos. En adultos, la insuficiencia renal al momento del diagnóstico se observa en aproximadamente el 30%, mientras que es rara en niños. ^(13,17) La clasificación de severidad de la nefropatía varía según los autores. ^(5,6, 9, 19)

Los tipos histopatológicos de las glomerulonefritis (GN) que pueden hallarse en la V-IgA han sido clasificados por Pillebout et al, ⁽⁶⁾ en 5 clases histológicas con fuerte correlación clínico-patológica y connotación pronóstica y terapéutica. Tabla 4.

Clase	Descripción histológica
Clase I	Glomerulonefritis mesangiopática
Clase II	Glomerulonefritis segmentaria y focal
Clase III	Glomerulonefritis proliferativa endocapilar Subclase a: lesiones proliferativas endocapilares puras moderadas Subclase b: proliferación endocapilar severa con proliferación extracapilar implicando < 50% de los glomérulos
Clase IV	Glomerulonefritis proliferativa endo y extra capilar Las media lunas involucran > 50% de los glomérulos
Clase V	Fibrosis renal.

Tabla 4: Clasificación histológica renal en la vasculitis por IgA. ⁽⁶⁾

No existen guías que indiquen cuando realizar una punción biopsia renal en adultos. ⁽¹³⁾ Habitualmente se realiza ante nefritis persistente y/o significativa, GN rápidamente progresiva (GNRP), en caso de proteinuria persistente (> 1g/día), función renal alterada y/o diagnóstico incierto ^(5,6,9,13,20) No estaría indicada con afección renal leve-moderada y cuadro clínico característico, sobre todo en niños. ^(5,9)

El estudio de Pillebout et al. ⁽⁶⁾, analizó 250 adultos con nefropatía por V-IgA/PSH confirmada por biopsia. El objetivo fue describir las características clínicas, de laboratorio e histológicas en la presentación. Se realizó seguimiento renal a largo plazo (medio 14.8 años) y se identificaron los factores pronósticos de insuficiencia renal. El 32% de los pacientes presentaron insuficiencia renal (Clearance de Creatinina [CrCl] < 50 ml/min/1.73m² superficie corporal), similar a otras series de adultos ⁽¹⁷⁾ asociado con proteinuria (99%) y/o hematuria (93%). El 11% alcanzaron una ERT, 13% insuficiencia renal severa (CrCl < 30 ml/min/1.73 m² superficie corporal) y 14% moderada. La proteinuria fue leve (66% tuvieron < 3 g/24 h) similar a los resultados de Audemar-Verger et al. ⁽¹⁷⁾ (proteinuria 1,5 g/d) y 28% presentaron rango nefrótico, ⁽⁶⁾ porcentaje mayor que lo reportado por Calvo-Rio et al. ⁽⁵⁾ (rango nefrótico 14,3 %). Se observó microhematuria en 85% (similar a otras series) ⁽¹⁷⁾ y macrohematuria en solo 10%. En el estudio de Pillebout et al. ⁽⁶⁾ la GN proliferativa endocapilar (clase III) fue la más frecuente en la biopsia renal (61%), mientras que en el de Audemar-Verger et al. ⁽¹⁷⁾ las más comunes fueron la GN clase II y la GN IIIa (49% y 27% respectivamente). En ambos estudios, la GN proliferativa endo y extracapilar (clase IV) fue infrecuente (8% y 6 % respectivamente) similar a otras series (3-23%). La presencia de medialunas en todos los glomérulos fue poco común, y la necrosis fibrinoide glomerular se observó en 48%. ⁽⁶⁾ El infiltrado inflamatorio y la fibrosis intersticial fueron frecuentes (50 y 54% respectivamente). ⁽⁶⁾ El compromiso renal se detectó en un período de 2 meses (rango 1-4 meses) desde el debut clínico. ⁽⁶⁾ En el estudio de Audemar-Verger et al. ⁽¹⁷⁾ la frecuencia de nefropatía (70%) fue elevada comparada con otras series (41,2% de nefropatía, insuficiencia renal 4,8%) ⁽⁵⁾ porque muchos pacientes fueron reclutados por nefrólogos y porque este estudio solo incluyó adultos, donde la afección renal es más común. ⁽⁴⁻⁶⁾ La biopsia renal evidenció depósitos de IgA mesangial y proliferación extra capilar en 99% y 41 % de los casos respectivamente. ⁽¹⁷⁾ En cuanto a los factores asociados con evolución a ERT a largo plazo, por análisis multivariado, solo la insuficiencia renal inicial, la proteinuria (\geq 1-1.5 g/24 h) al momento de la punción biopsia renal (y durante el seguimiento), macrohematuria, hipertensión arterial (también en el seguimiento) y la proporción de fibrosis intersticial (> 10%), necrosis fibrinoide (> 10%) y esclerosis glomerular (> 20%), fueron factores de riesgo independiente para falla renal severa. ^(6,13, 17,20,21,22) Entre las lesiones agudas, el único factor pronóstico independiente, fue la necrosis fibrinoide glomerular (RR = 1.95; P = 0.013) que proporciona cierta expectativa de mejoría con corticoides ⁽⁶⁾ mientras

que la proporción de medialunas en la GN endo y extracapilar no influyó en el resultado. Elementos de cronicidad e irreversibilidad, como el porcentaje de fibrosis intersticial (RR = 5) y de esclerosis glomerular (> 10-20%), fueron factores de riesgo desfavorables (P< 0.0001) ⁽⁶⁾ y hacen que la eficacia del tratamiento sea dudosa. ^(6, 13)

d) Diagnósticos diferenciales de la V-IgA

Se plantea sobre todo con las vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasmáticos de neutrófilos (ANCA), otras vasculitis mediadas por ICCs como la Crioglobulinemica y la urticaria vasculitis, las vasculitis secundarias a para-proteinemias y vasculitis limitadas a la piel y secundarias a enfermedades autoinmunes sistémicas como Lupus Eritematoso, Sjögren, Artritis Reumatoidea, Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, entre otras. Otras: septicemia, coagulación intravascular diseminada. Se recomienda evaluar a todos los pacientes adultos con V-IgA buscando causas secundarias, sobre todo malignidad con pruebas adecuadas según su edad y sexo. ⁽²⁰⁾

e) Laboratorio

Los niveles séricos normales de IgA, no excluyen el diagnóstico de V-IgA. Su incremento varía entre 31-60% de los casos. ^(5,6,17) y es más común en pacientes con nefropatía comparados con aquellos sin afección renal (41.8% vs 10%, respectivamente; p = 0.01) ⁽⁵⁾ y en los de mayor edad. ^(5,6) Las alteraciones hepáticas son leves con evidencia de daño celular (15%) o colestasis (87%). ⁽⁶⁾

Aunque la literatura menciona que es característica la negatividad para ANCA, anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoideo (FR), crioglobulinas y que la complementemia es normal⁽²⁾; en varias series los ANCA y ANA fueron positivos (4% y 14 % de los casos, respectivamente) ^(5,6, 17) En la cohorte de Calvo-Rio et al ⁽⁵⁾ el FR, y las crioglobulinas fueron positivas y se halló hipocomplementemia, mientras que los ANCA fueron negativos en todos los pacientes. De estar presentes, los títulos de anticuerpos son bajos; en el caso de las crioglobulinas el precipitado suele ser escaso (+/+++ o trazas) y ninguno de ellos podría clasificarse como vasculitis crioglobulinemica. ⁽⁵⁾

La tabla 5 se muestran los hallazgos más frecuentes en la serie de Calvo-Rio et al. ⁽⁵⁾

Hallazgos	% (N° de pacientes)
Leucocitosis	36,7 (128/347)
Anemia	8,9 (36/403)
VES elevada	80,1 (105/131)
Aumento niveles de IgA	31,7 (20/63)
Factor Reumatoideo positivo	4,9 (8/162)
Anticuerpos antinucleares (ANA) positivos	14,2 (25/176)
Anticuerpos anti-citoplasmáticos de neutrófilos (ANCA) positivos	0(0/53)
Crioglobulinas	20,4 (19/93)
Fracción C3 y/o C4 del complemento bajos	7,9(17/215)

Tabla 5: Hallazgos de laboratorio en pacientes con vasculitis por IgA. ⁽⁶⁾

f) Tratamiento

El tratamiento de la V-IgA, ha sido poco investigado en adultos, por lo que no se cuenta con evidencias sólidas que apoyen recomendaciones terapéuticas específicas. ^(2, 7, 17) Aumenta la dificultad la falta de correlación entre la presentación inicial y la supervivencia renal a largo plazo. En pediatría, la iniciativa SHARE, ⁽⁹⁾ realizó recomendaciones sobre diagnóstico y tratamiento de la V-IgA, basadas en la evidencia disponible y en la opinión de expertos.

El tratamiento de la enfermedad grave es complejo y controvertido, sin evidencia de que los corticoides esteroideos (CE) y/o inmunosupresores (IS) mejoren el resultado a largo plazo. No existen ensayos clínicos randomizados (ECRs) que los avalen, siendo una extrapolación de los tratamientos usados en otras enfermedades autoinmunes sistémicas o de los estudios pediátricos. ^(13,17) Ningún estudio ha demostrado, la capacidad de algún tratamiento para prevenir la progresión a insuficiencia renal, tanto en niños como en adultos. ⁽⁶⁾

El tratamiento es sobre todo sintomático en las formas cutáneas y/o articulares.^(3, 9, 13, 17) Los CE son efectivos en artralgias y dolor abdominal pero no en el purpura cutáneo y es controversial su beneficio en la afección renal y en la prevención de la ERT.^(13,17)

En adultos no hay ECRs sobre la eficacia de los CE para prevenir la progresión de la nefropatía por V- IgA.⁽¹³⁾ En cambio se han realizado en niños, y en tres ECRs,^(23,24,25) no se demostró que la prednisona administrada precozmente fuera eficaz para prevenir la complicación renal, aunque estos estudios tuvieron limitaciones (diagnóstico no confirmado por biopsia, distinta severidad de vasculitis, tratamiento con CE corto y seguimiento menor a 1 año). Sin embargo, en un meta-análisis reciente⁽²⁶⁾ la terapia temprana con CE en niños, redujo significativamente las probabilidades de desarrollar enfermedad renal persistente, aunque la robustez del estudio fue limitado.

En un estudio prospectivo, 86 adultos con nefropatía primaria por IgA leve (proteinuria 1-3.5 g/d y creatininemia < 1.5 mg/dl) fueron randomizados a recibir monoterapia con CE o terapia de soporte. Al grupo de CE se les administró 1 g de Metilprednisolona (MP) por 3 días y pulsos adicionales a los 2 y 4 meses y bajas dosis de Prednisona (0.5 mg/kg/día) por 6 meses.⁽²⁷⁾ La supervivencia renal a 10 años, fue significativamente mejor en el grupo de CE comparado con el grupo control (97% versus 53%; p = 0.0003). Este esquema "Locatelli" se usa en la N-IgA para reducir la dosis acumulada de CE. Sin embargo, según las recomendaciones KDIGO 2021⁽²⁰⁾ no hay datos que respalden la eficacia o menor toxicidad de los CE en días alternos o a dosis reducidas. Tabla 6.

	Proteinuria < 1 g/día	Proteinuria 1-3 g /día	Proteinuria > 3 g/día
Clase I	IECA	IECA	CE
Clase II	IECA	± Pauta de "Locatelli"	CE
Clase III	IECA	Pauta de "Locatelli"	CE
Clase IV	CE	CE ± CF	CE + CF
Clase V	Conservador	Conservador	Conservador

Tabla 6: Algoritmo de tratamiento para el compromiso renal en la vasculitis por IgA.⁽¹³⁾

Abreviaturas- IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
CE: Corticoides
CF: Ciclofosfamida.

Por analogía con otras enfermedades autoinmunes sistémicas, la Ciclofosfamida (CF) se utiliza en pacientes con V-IgA grave, con riesgo de órgano o de vida. El estudio de Pillebout et al.⁽²⁸⁾ randomizado, prospectivo, comparó la eficacia y seguridad de la monoterapia con CE versus la terapia combinada CE más CF en formas severas de V-IgA (GN proliferativa y/o manifestaciones GI) en 54 adultos. En 12 meses de seguimiento, no se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos (remisión completa, resultado renal, muerte y eventos adversos). La supervivencia global a 12 meses fue mejor en el tratamiento combinado versus monoterapia con CE (96% vs 79%, respectivamente, P= 0.08). El estudio no tuvo suficiente poder estadístico para detectar diferencia entre los grupos (muestra reducida) y no permitió conclusiones definitivas, pero se sugiere que la adición de CF en adultos con V-IgA severa no proporciona beneficios adicionales comparados con los CE en monoterapia. Se concluyó que el uso de CF en la V-IgA es controvertido y que su indicación debería reservarse a la GN con semilunas (> 50% de glomérulos), con síndrome nefrótico y/o insuficiencia renal progresiva. Tampoco en otras series de adultos^(6, 17) pudo demostrarse la eficacia de los CE en monoterapia o combinados con CF para reducir la incidencia de insuficiencia renal grave. Los autores concluyeron, que teniendo en cuenta los efectos adversos de la CF, la monoterapia con CE sería el tratamiento de primera línea en la V-IgA excepto en la presentación severa, donde la decisión de usar CF debe individualizarse, siendo su uso controversial,⁽¹⁷⁾ pero que no puede rechazarse definitivamente hasta confirmar su falta de beneficio en ECRs.⁽⁶⁾ En la misma línea, en una revisión sistemática de diez ERCs en niños⁽²⁹⁾ con enfermedad renal grave, no hubo diferencias significativas en el riesgo de enfermedad renal persistente, cuando se comparó el tratamiento con CF versus terapia de soporte y de ciclosporina (CsA) versus metilprednisolona.

Ciclosporina A. En un reporte de Kalliakmani et al.⁽³⁰⁾ 5 pacientes con proteinuria nefrótica tratados con CsA mas CE, alcanzaron remisión completa o parcial del síndrome nefrótico y la función renal permaneció estable durante el seguimiento de 5 años. En el estudio de Jauhola et al.⁽³¹⁾ que comparó CsA con metilprednisolona en V-IgA con proteinuria nefrótica o nefritis crescentica, todos los que recibieron CsA alcanzaron remisión de la proteinuria en 3 meses. La respuesta fue más lenta en los que recibieron MP.^(9, 13)

Micofenolato Mofetilo (MMF). Ren et al.⁽³²⁾ en 53 pacientes con nefropatía por V-IgA con proteinuria >2.0 g/24 horas, compararon la terapia combinada de MMF (1g/día) con bajas dosis de prednisona (0.4–0.5 mg/kg/día) versus monoterapia con prednisona a dosis altas (0.8–1.0 mg/kg/día). Tras un seguimiento de 28 meses, la tasa de remisión fue del 80,8 % en el grupo de prednisona en dosis completa y del 77,8 % en el grupo de MMF, sugiriendo que el MMF sería

útil para inducir la remisión en la nefritis severa y como ahorrador de CE. Su efecto en la función renal a largo plazo se desconoce. ⁽¹⁷⁾

Azatioprina (AZA). No se ha evaluado en adultos con V-IgA. En pediatría, combinada con CE podría mejorar el curso clínico de la nefropatía V-IgA grave y las características histológicas, pero los estudios fueron con muestras reducidas o sin grupos control. ^(33,34)

Inmunoglobulina intravenosa (IgIV). Su uso en la V-IgA es anecdótico. Se ha informado su eficacia en dolor abdominal o para reducir la proteinuria. En un ensayo prospectivo abierto de 14 adultos con GN en estadio III y función renal normal, Rostoker et al. ⁽³⁵⁾ evaluaron altas dosis de IgIV (2 g/kg mensual) por 3 meses, seguido por Ig IM (0.35 ml/kg cada 15 días) por 6 meses. La proteinuria, la hematuria, el índice de actividad histológica y los depósitos inmunes mejoraron en la mayoría de los casos.

Recambio plasmático. Su beneficio ha sido poco evaluado. Augusto et al. informaron sobre 11 adultos con V-IgA grave tratados con CE e intercambio plasmático, con rápida mejoría y buenos resultados a largo plazo. ⁽³⁶⁾ No hay datos suficientes para determinar su eficacia en la V-IgA con GNRP. Series de casos no controlados describen su potencial beneficio asociado a CE para acelerar la recuperación en pacientes con complicaciones extra renales de V-IgA con riesgo de órgano o de vida. ⁽²⁰⁾

Colchicina. Sería eficaz a dosis bajas (1 mg día) en la VLC. ^(37,38,39) En el estudio de Callen et al. ⁽³⁷⁾ mejoró el purpura en 80 % de los casos en los primeros 7 días aunque su suspensión se asoció con recurrencia. Pero este estudio no tuvo grupo control, y fue difícil distinguir la respuesta al fármaco de la resolución espontánea de las lesiones.

Agentes antileucotrienos. Montelukast se evaluó en niños. ⁽⁴⁰⁾ Mejoró el púrpura, el dolor abdominal, sangre oculta en heces, artritis, proteinuria y hematuria e inhibió las recaídas pero no modificó el resultado de la nefritis al final del seguimiento. No hay datos disponibles en adultos.

Dapsona. Informe de casos en niños y adultos revelan su eficacia en el purpura cutáneo crónico. # La respuesta es rápida y las recaídas son frecuentes tras su suspensión. El dolor abdominal y la artritis también pueden mejorar. ⁽³⁸⁾ Son necesarios ECRs para demostrar su eficacia en la V-IgA. ^(2, 9, 42,43,44,45)

Rituximab (RTX). Pillebout et al. describen un adulto con nefritis moderada y vasculitis cutánea severa tratado con RTX en primera línea sin CE, lográndose remisión cutánea y renal completa y sostenida. ⁽⁴⁶⁾ Pindi Sala et al. reportan un hombre de 49 años tratado con RTX por enfermedad recurrente corticodependiente con resultado exitoso durante los 2 años de seguimiento. ⁽⁴⁷⁾ Ishiguro et al. informan sobre una mujer de 68 años con nefritis y compromiso cutáneo refractarios a CE más CF, tratada con RTX lográndose la remisión completa. ⁽⁴⁸⁾ La eficacia del RTX en purpura crónico refractario ha sido recientemente reportado en niños. ⁽⁴⁹⁾ Se requieren más estudios para evaluar la eficacia del RTX en la V-IgA refractaria o como terapia de primera línea.

Tratamiento de la V-IgA según balance lesional

Audemard-Verger et al. ⁽¹³⁾ proponen un algoritmo de tratamiento de la V-IgA según la severidad del cuadro clínico, basado en los estudios disponibles y datos en niños.

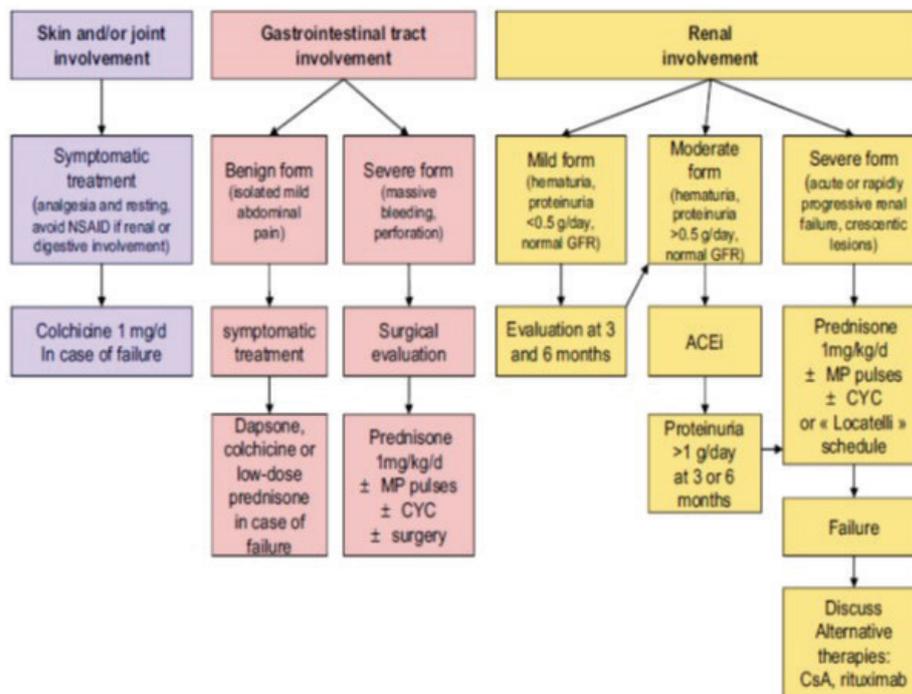


Figura 3: Algoritmo de tratamiento en la vasculitis por IgA según severidad del cuadro clínico. ⁽¹³⁾

Abreviaturas:

NSAID: Antiinflamatorios no esteroideos.

MP: Metilprednisolona.

CYC: Ciclofosfamida.

GFR: filtrado glomerular.

ACEi: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

CsA: Ciclosporina A.

En la afección renal, la estrategia según clase histológica de GN y severidad de la proteinuria, es útil para determinar el tratamiento inicial, pudiendo usarse desde inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y/o bloqueantes de los receptores de angiotensina II (ARA II) hasta CE y/o IS. ^(6,13)

Casos leves o moderados: Se sugiere tratamiento sintomático ^(3, 9, 13, 17, 20) dado el curso benigno y autolimitado de la enfermedad: reposo, dieta blanda (si hay molestias abdominales), medias de compresión y analgesia (artralgias/artritis, dolor abdominal leve). Se utilizan Paracetamol y/o anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs).

Los Aines están contraindicados si existe compromiso GI o nefropatía V-IgA (pueden administrarse si solo hay microhematuria). En caso de contraindicación a los anteriores, puede usarse CE a dosis bajas. ^(2, 7, 9, 13)

Casos graves: dolor abdominal intenso, hemorragia intestinal, afección renal, compromiso cutáneo extenso o severo, testicular, pulmonar o del sistema nervioso central: prednisona 1mg/Kg/día durante 2 a 4 semanas con pauta descendente por 3-4 meses. ^(2, 9) En casos con riesgo de órgano o de vida se inicia tratamiento con MP intravenosa, IS y pueden requerirse recambios plasmáticos. ^(2,9)

Ante proteinuria persistente, se recomienda el tratamiento con IECA y/o ARA II por su efecto antiproteinúrico y su beneficio previniendo y/o limitando la injuria glomerular secundaria. ^(9, 13, 20, 50)

Las recomendaciones KDIGO 2021⁽²⁰⁾ indican tratar la nefropatía V-IgA con proteinuria persistente > 1g/día, (previo tratamiento de soporte óptimo de 3 meses con IECA y/o ARA II y control de presión arterial) y con filtrado glomerular > 50 ml/min con prednisona 0,6-1 mg/K/día por 6 meses. Para la nefropatía V-IgA severa recomiendan un tratamiento similar al de la GN de las VAA. La crítica a las recomendaciones KDIGO, es que están basadas en la experiencia en la N-IgA más que en la V-IgA per se. ⁽⁹⁾

El tratamiento profiláctico con CE para prevención de la N-VIgA en pacientes con V-IgA extrarrenal no está indicado. ^(9,20) La Clasificación de Oxford no ha sido validada para V-IgA. ^(9,20)

Rebrotos leves: misma conducta que en el tratamiento inicial. Valorar prednisona a dosis bajas (ej. 10-15 mg día), en casos con rebrotos frecuentes. ⁽²⁾

Rebote grave: Se debe seguir la pauta de inicio para los casos graves. ⁽²⁾

Formas crónicas o refractarias Se ha utilizado Dapsona en afección cutánea, articular o gastrointestinal. Es inefectivo en la nefropatía. Antes de utilizarla deberían determinarse los niveles de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (su deficiencia puede producir hemólisis y metahemoglobinemia).⁽²⁾ Son útiles como ahorradores de CE: AZA, Metotrexate, MMF y CF (pauta similar al tratamiento de mantenimiento en VAA).⁽²⁾ En casos con nefropatía refractaria, el RTX, se ha mostrado útil para el control de actividad y como ahorrador de CE. Se usa tanto como inductor de remisión como para tratamiento de mantenimiento (al menos 2 años) en pauta similar al de VAA. ^(2,51)

g) Evolución y pronóstico

En la mayoría de los casos la enfermedad es autolimitada y el pronóstico es favorable. El pronóstico a corto plazo depende de la gravedad de la afección gastrointestinal, mientras que a largo plazo de la gravedad de la nefritis. Los adultos, suelen requerir tratamientos más agresivos y se observa menor recuperación, comparado con los niños ^(3,13)

En adultos, los rebrotos iniciales son frecuentes, habitualmente más leves que el episodio inicial. ^(2,4,5) En la serie de Calvo –Rio et al. ⁽⁵⁾ que incluyó pacientes de todas las edades, tras un seguimiento de 12 meses, la recuperación fue completa en 83,2% de los casos. La nefropatía persistió en el 7,7%, leve en la mayoría (hematuria 5% y hematuria más proteinuria 1%). Al final del seguimiento presentaban ERC (leve) el 1,5% de los pacientes. Las recaídas ocurrieron en el 31,9 %. ^(5,17)

En el estudio de Pillebout et al.⁽²⁰⁾ el pronóstico a corto y mediano plazo fue bueno. Tanto el BVAS como la proteinuria mejoraron durante el seguimiento de 1 año y la función renal se mantuvo estable. Los autores atribuyen este resultado positivo, al uso de IECA en casi todos los pacientes. Sin embargo, en otra cohorte de Pillebout et al.⁽⁶⁾ y en la de Fogazzi et al., ⁽³⁰⁾ el pronóstico renal fue pobre, debido al alto porcentaje de insuficiencia renal (casi el 25% y 50%, respectivamente). Esto puede atribuirse al seguimiento prolongado de los pacientes en estos 2 estudios, comparado con otras series.

En la serie de Pillebout et al.⁽⁶⁾ la mortalidad fue alta (26%) y el tiempo medio de supervivencia fue de 15 años. La causas de muerte más comunes fueron las neoplasias 27% (de pulmón 14%, tracto respiratorio superior y gastrointestinal 8%), las infecciones 16%, debido al PSH 11% (compromiso gastrointestinal severo) y por enfermedad cardiovascular 9%.

En cuanto a la supervivencia renal, 11% de los pacientes desarrollaron ERT (48% a los 3 años y todos menos 2 de 27 pacientes a los 10 años).⁽⁶⁾ Veinticinco pacientes fueron dializados y a 12 se les realizó trasplante renal. Ninguno de los trasplantados, perdió su injerto debido a recaída del PSH. Sin embargo, hay reportes de que la V-IgA, puede reaparecer después del trasplante renal. Meulders et al. ⁽⁵²⁾ informaron un riesgo de recurrencia renal y pérdida del injerto debido a la recurrencia en 35 y 11% a los 5 años después del trasplante renal, respectivamente. En total el 38% de los pacientes presentaron insuficiencia renal significativa (13% severa, y 14% moderada). ⁽⁶⁾ Al final del seguimiento la supervivencia de los pacientes fue del 74%. Solo el 20% estaban en remisión clínica (similar a otras series), ⁽²⁰⁾ el 50% de los pacientes tenía microhematuria, 47% proteinuria mínima o moderada y 8% proteinuria en rango nefrótico. ⁽⁶⁾

Conclusiones

La V-IgA afecta a adultos de todas las edades, con mayor frecuencia de nefropatía, evolución a ERT y peor pronóstico que en los niños. La alta sospecha clínica, dada la falta de criterios diagnósticos unánimemente aceptados, así como la biopsia cutánea y/o renal y la IFD, son fundamentales para el diagnóstico.

Existen avances en la comprensión de la patogenia de la V-IgA, teniendo un rol principal los ICs de Gd-IgA1.

El tratamiento en las formas graves con CE e IS es controversial porque no existe evidencia de que mejoren el resultado a largo plazo, sobre todo a nivel renal. La monoterapia con CE sería la terapia de primera línea excepto en los casos severos, donde el uso de CF debe individualizarse, siendo su uso controversial. Se necesitan ECRs para definir el riesgo-beneficio de estos tratamientos.

Descifrar la patogénesis molecular de la VIgA, puede identificar nuevos targets para el tratamiento de la enfermedad.

Bibliografía

- 1- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basun N, Cid MC, Ferrario F et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715.
- 2- Hernández Rodríguez J, Espígol-Frigolé G, Prieto-González S, Marco-Hernández J, Cid MC. Vasculitis por IgA (Schonlein-Henoch). EN: Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M, Hernández -Rodríguez J, Prieto-González S, Espígol-Figolé G, et al. *Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento.* 6ª ed. Madrid: Ed. Medica panamericana; 2021. pp 195-202.
- 3- Pillebout E, Sunderkötter C. IgA vasculitis. *Semin Immunopathol.* 2021 Oct;43(5):729-738. doi: 10.1007/s00281-021-00874-9.
- 4- Song Y, Huang X, Yu G, Qiao J, Cheng J, Wu J, Chen J. Pathogenesis of IgA Vasculitis: An Up-To-Date Review. *Front Immunol.* 2021 Nov 9;12:771619. doi: 10.3389/fimmu.2021.771619.
- 5- Calvo-Río V, Loricera J, Mata C, Martín L, Ortiz-Sanjuán F, Álvarez L, et al. Henoch-Schönlein purpura in northern Spain: clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center. *Medicine (Baltimore).* 2014 Mar;93(2):106-113. doi: 10.1097/MD.0000000000000019.
- 6- Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol.* 2002 May;13(5):1271-8. doi: 10.1097/01.asn.0000013883.99976.22.
- 7- Andrade R, Añon X, Amaral M, Pérez V, LLambí L, Baccino C, et al. Púrpura de Schönlein-Henoch, presentación en el adulto. *Arch Med Interna* 2011; XXXIII (2):71-75.
- 8- García-Porrúa C, Calviño MC, Llorca J, Couselo JM, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum.* 2002 Dec;32(3):149-56. doi: 10.1053/sarh.2002.33980.
- 9- Ozen S, Marks S, Brogan P, Groot N, De Graeff N, Avcin T, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Sep 1;58(9):1607-1616. doi: 10.1093/rheumatology/kez041.
- 10- Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese L, Hunder G, Arend W, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1114-21. doi: 10.1002/art.1780330809.
- 11- 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 Jul;65(7):936-41. doi: 10.1136/ard.2005.046300.
- 12- Blanco Alonso R. Vasculitis de pequeño vaso con afectación predominante en la piel. EN: Rúa Figueroa I, González Gay MA. *Tratado de SER de diagnóstico y tratamiento de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.* 5ª ed. Madrid: Medica panamericana, 2018. pp 288-294.
- 13- Audemard-Verger A, Pillebout E, Guillevin L, Thervet E, Terrier B. IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) in adults: Diagnostic and therapeutic aspects. *Autoimmun Rev.* 2015 Jul;14(7):579-85. doi: 10.1016/j.autrev.2015.02.003.
- 14- Novak J, Rizk D, Takahashi K, Zhang XW, Bian Q, Ueda H, et al. New Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Kidney Dis (Basel).* 2015 May;1(1):8-18. doi: 10.1159/000382134.
- 15- Magistroni R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2015 Nov;88(5):974-89. doi: 10.1038/ki.2015.252.
- 16- Neufeld M, Molyneux K, Pappelbaum KI, Mayer-Hain S, Von Hodenberg C, Ehrchen J, et al. Galactose-deficient IgA1 in skin and serum from patients with skin-limited and systemic IgA vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Nov;81(5):1078-1085. doi: 10.1016/j.jaad.2019.03.029.
- 17- Audemar-Verger A, Terrier B, Dechartres A, Chanut J, Amoura Z, Le Gouellec N, et al. Characteristics and Management of IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein) in Adults: Data From 260 Patients Included in a French Multicenter Retrospective Survey. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Sep;69(9):1862-1870. doi: 10.1002/art.40178.
- 18- Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? *Kidney Int.* 2001 Mar;59(3):823-34. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.059003823.x

- 19- Calviño MC, Llorca J, García-Porrúa C, Fernández-Iglesias JL, Rodríguez-Ledo P, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)*. 2001 Sep;80(5):279-90. doi: 10.1097/00005792-200109000-00001.
- 20- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021 Oct;100(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
- 21- Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, Lupo A, Schena FP. Long-term prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in adults and children. Italian Group of Renal Immunopathology Collaborative Study on Henoch-Schönlein purpura. *Nephrol Dial Transplant*. 1997 Nov;12(11):2277-83. doi: 10.1093/ndt/12.11.2277.
- 22- Shrestha S, Sumingan N, Tan J, Alhous H, McWilliam L, Ballardie F. Henoch Schönlein purpura with nephritis in adults: adverse prognostic indicators in a UK population. *QJM*. 2006 Apr;99(4):253-65. doi: 10.1093/qjmed/hcl034.
- 23- Huber AM, King J, McLaine P, Klassen T, Pothos M. A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch Schönlein Purpura [ISRCTN85109383]. *BMC Med*. 2004 Apr 2;2:7. doi: 10.1186/1741-7015-2-7.
- 24- Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2006 Aug;149(2):241-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.03.024.
- 25- Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schönlein purpura: a 6-month prospective study. *Arch Dis Child*. 2010 Nov;95(11):871-6. doi: 10.1136/adc.2009.167874.
- 26- Weiss PF, Feinstein JA, Luan X, Burnham JM, Feudtner C. Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Pediatrics* 2007; 120:1079-1087.
- 27- Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Jan;15(1):157-63. doi: 10.1097/01.asn.0000103869.08096.4f.
- 28- Pillebout E, Alberti C, Guillevin L, Ouslimani A, Thervet E; CESAR study group. Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schönlein Purpura. *Kidney Int*. 2010 Sep;78(5):495-502. doi: 10.1038/ki.2010.150.
- 29- Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 7;2015(8):CD005128. doi: 10.1002/14651858.CD005128.pub3.
- 30- Kalliakmani P, Benou E, Goumenos DS. Cyclosporin A in adult patients with Henoch-Schönlein purpura nephritis and nephrotic syndrome; 5 case reports. *Clin Nephrol*. 2011 Apr;75(4):380-3. doi: 10.5414/cn106553.
- 31- Jauhola O, Ronkainen J, Autio-Harmainen H, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, et al. Cyclosporine A vs. methylprednisolone for Henoch-Schönlein nephritis: a randomized trial. *Pediatr Nephrol*. 2011 Dec;26(12):2159-66. doi: 10.1007/s00467-011-1919-5.
- 32- Ren P, Han F, Chen L, Xu Y, Wang Y, Chen J. The combination of mycophenolate mofetil with corticosteroids induces remission of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Am J Nephrol*. 2012;36(3):271-7. doi: 10.1159/000341914.
- 33- Shin JI, Park JM, Shin YH, Kim JH, Lee JS, Kim PK, et al. Can azathioprine and steroids alter the progression of severe Henoch-Schönlein nephritis in children? *Pediatr Nephrol*. 2005 Aug;20(8):1087-92. doi: 10.1007/s00467-005-1869-x.
- 34- Bergstein J, Leiser J, Andreoli SP. Response of crescentic Henoch-Schoenlein purpura nephritis to corticosteroid and azathioprine therapy. *Clin Nephrol*. 1998 Jan;49(1):9-14
- 35- Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, Petit-Phar M, Philippon C, Deforges L, et al. High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Ann Intern Med*. 1994 Mar 15;120(6):476-84. doi: 10.7326/0003-4819-120-6-199403150-00005.
- 36- Augusto JF, Sayegh J, Delapierre L, Croue A, Tollis F, Cousin M, et al. Addition of plasma exchange to glucocorticosteroids for the treatment of severe Henoch-Schönlein purpura in adults: a case series. *Am J Kidney Dis*. 2012 May;59(5):663-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.12.015.
- 37- Callen JP. Colchicine is effective in controlling chronic cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *J Am Acad Dermatol*. 1985 Aug;13(2 Pt 1):193-200. doi: 10.1016/s0190-9622(85)70158-2.

- 38- Pyne D, Mootoo R, Bhanji A. Colchicine for the treatment of recurrent Henoch-Schönlein purpura in an adult. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Dec;40(12):1430-1. doi: 10.1093/rheumatology/40.12.1430.
- 39- Padeh S, Passwell JH. Successful treatment of chronic Henoch-Schonlein purpura with colchicine and aspirin. *Isr Med Assoc J*. 2000 Jun;2(6):482-3.
- 40- Wu SH, Liao PY, Chen XQ, Yin PL, Dong L. Add-on therapy with montelukast in the treatment of Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Int*. 2014 Jun;56(3):315-22. doi: 10.1111/ped.12271.
- 41- Bech AP, Reichert LJ, Cohen Tervaert JW. Dapsone for the treatment of chronic IgA vasculitis (Henoch-Schonlein). *Neth J Med*. 2013 May;71(4):220-1.
- 42- Papandreou T, Dürken M, Goebeler M, Hoeger PH, Goerdts S, Peitsch WK. Chronic recalcitrant Henoch-Schönlein purpura: successful treatment with dapsone. *Eur J Dermatol*. 2010 Sep-Oct;20(5):639-40. doi: 10.1684/ejd.2010.1031.
- 43- Iqbal H, Evans A. Dapsone therapy for Henoch-Schönlein purpura: a case series. *Arch Dis Child*. 2005 Sep;90(9):985-6. doi: 10.1136/adc.2004.061598.
- 44- Hetland LE, Susrud KS, Lindahl KH, Bygum A. Henoch-Schönlein Purpura: A Literature Review. *Acta Derm Venereol*. 2017 Nov 15;97(10):1160-1166. doi: 10.2340/00015555-2733.
- 45- Hernández-Rodríguez J, Carbonell C, Mirón-Canelo JA, Diez-Ruiz S, Marcos M, Chamorro AJ. Rituximab treatment for IgA vasculitis: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2020 Apr;19(4):102490. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102490.
- 46- Pillebout E, Rocha F, Fardet L, Rybojad M, Verine J, Glotz D. Successful outcome using rituximab as the only immunomodulation in Henoch-Schonlein purpura: case report. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jun;26(6):2044-6. doi: 10.1093/ndt/gfr137.
- 47- Pindi Sala T, Michot JM, Snanoudj R, Dollat M, Estève E, Marie B, et al. Successful outcome of a corticoid-dependent Henoch-Schönlein purpura adult with rituximab. *Case Rep Med*. 2014;2014:619218. doi: 10.1155/2014/619218.
- 48- Ishiguro H, Hashimoto T, Akata M, Suzuki S, Azushima K, Kobayashi Y, et al. Umemura S. Rituximab treatment for adult purpura nephritis with nephrotic syndrome. *Intern Med*. 2013;52(10):1079-83. doi: 10.2169/internalmedicine.52.9325.
- 49- Donnithorne KJ, Atkinson TP, Hinze CH, Nogueira JB, Saeed SA, Askenazi DJ, et al. Rituximab therapy for severe refractory chronic Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr*. 2009 Jul;155(1):136-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.12.049.
- 50- Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Piccoli A, Cochat P, Stone R, et al. IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jun;18(6):1880-8. doi: 10.1681/ASN.2006040347.
- 51- Hernández-Rodríguez J, Carbonell C, Miron-Canelo JA, Diez Ruiz S, Marcos M, Chamorro A. Rituximab treatment for IgA vasculitis: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2020 Apr; 19(4): 102490. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102490. Epub 2020 Feb 13.
- 52- Meulders Q, Pirson Y, Cosyns JP, Squifflet JP, van Ypersele de Strihou C. Course of Henoch-Schönlein nephritis after renal transplantation. Report on ten patients and review of the literature. *Transplantation*. 1994 Dec 15;58(11):1179-86.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Nota de contribución autorial

Luisa Fernanda Servioli: Conceptualización, curación de datos, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición

Nota de referencia autorial

Luisa Fernanda Servioli: Especialista en Medicina Interna y Reumatología. Máster en Enfermedades Autoinmunes. Ex Profesora Adjunta de Clínica Médica.

Nota del editor

El editor responsable por la publicación del presente artículo es la Dra. Mercedes Perendones.