

Aspectos clínicos y factores asociados a compromiso renal en pacientes pediátricos con púrpura de Schönlein Henoch

Clinical aspects and factors related with renal involvement in pediatrics patients with Schönlein Henoch purpura

Flavia Luna Matheu¹ , María Teresa Apaz² 

1 Universidad Católica de Córdoba. Facultad de Ciencias de la Salud. Clínica Universitaria Reina Fabiola.

2 Universidad Católica de Córdoba. Facultad de Ciencias de la Salud. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Servicio de Reumatología.

Correspondencia: Flavia Luna Matheu. E-mail: flavialunamaheu@gmail.com.

Resumen

INTRODUCCIÓN: La púrpura de Schönlein Henoch (PSH) es la vasculitis más frecuente de la infancia. Es generalmente autolimitada, con morbilidad renal a largo plazo.

OBJETIVO: Determinar la frecuencia de las manifestaciones clínicas de la PSH y las variables asociadas al compromiso renal en pacientes con PSH del Servicio de Reumatología pediátrica de la Clínica Universitaria Reina Fabiola durante el periodo 2015-2020.

MATERIALES Y METODOS: Estudio observacional, retrospectivo, transversal, analítico. Se incluyeron pacientes menores de 15 años con diagnóstico de PSH. Variables: edad, sexo, mes de diagnóstico, compromiso dermatológico, renal, gastrointestinal, articular y recurrencia y/o persistencia y otras manifestaciones. Análisis estadístico: test T de Student, test chi cuadrado y regresión logística multivariada.

RESULTADOS: Se analizaron 107 pacientes, 61 (57%) de sexo femenino, con una media (desviación estándar, DE) de edad de 6,49 (3,48) años. El 100% presentó compromiso dérmico, 19 (18%) púrpura persistente o recurrente, 21 (19%) síntomas gastrointestinales, 38 (36%) compromiso articular y 21 (20%) manifestaciones renales. Se asoció con compromiso renal a pacientes con edad mayor a 7 años ($p=0.0064$), púrpura persistente o recurrente ($p=0.0001$), compromiso articular ($p=0,0135$) y dolor abdominal ($p=0,0136$). En el análisis multivariado, la púrpura persistente o recurrente se asoció con compromiso renal (OR=7,16; IC95%: 1,81-28,25); $p=0.005$).

CONCLUSIONES: La púrpura persistente o recurrente fue considerada factor de riesgo para presentar compromiso renal y además se evidenció una asociación entre pacientes mayores a 7 años, compromiso articular y dolor abdominal con compromiso renal.

Palabras claves: Púrpura de Schonlein Henoch, compromiso renal, manifestaciones clínicas, vasculitis.

Abstract

INTRODUCTION: Schönlein Henoch purpura (SHP) is the most frequent vasculitis in childhood. Its course is generally self-limited but can lead to long-term renal morbidity

OBJECTIVE: To determine the frequency of the clinical manifestations of PSH. To determine the variables associated with renal involvement in patients with SHP, treated by the Pediatric Rheumatology Service of the Reina Fabiola University Clinic during the period 2015-2020.

MATERIALS AND METHODS: Observational, retrospective, transversal, analytical study. Patients under 15 years of age with a diagnosis of HSP, were included. The variables were: age, sex, month of diagnosis, dermatological, renal, gastrointestinal, joint involvement, recurrence and/or prevalence and other manifestations. Statistical analysis: Student's t test, chi square test and multivariate logistic regression.

RESULTS: 107 patients were analyzed, 57% were female (n = 61), with a mean age of 6.49 SD of 3.48 years. 100% presented dermal involvement, 19 (18%) persistent or recurrent purpura, 21 (19%) gastrointestinal symptoms, 38 (36%) joint involvement and 21 (20%) kidney manifestations. An association with kidney involvement was found in patients older than 7 years (p = 0.0064), persistent or recurrent purpura (p = 0.0001), joint involvement (p = 0.0135) and abdominal pain (p = 0.0136), but only persistent or recurrent purpura was the only risk factor associated with statistically significant renal involvement (OR = 71.17; 95% CI = 1.81 - 28.25; P = 0.005).

CONCLUSION: Persistent or recurrent purpura was considered a risk factor for the fact of presenting kidney involvement and also an association was evidenced between patients older than 7 years, joint involvement and abdominal pain with kidney involvement.

KeyWords: Henoch Schonlein purpura, renal involvement, clinical manifestations, vasculitis.

Introducción

La púrpura de Schönein Henoch (PSH) es más frecuente en niños de dos a seis años. La incidencia en la infancia es de 10,5 a 20,4/100.000 niños por año. Predominio en sexo masculino, relación 1,2:1 respecto al sexo femenino. Presenta predominio estacional más frecuente en invierno y precedido por una infección del tracto respiratorio superior en el 30-50%¹.

En 2005, el grupo de trabajo de vasculitis de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PRES), bajo el respaldo de la European League Against Rheumatism y la Paediatric Rheumatology European Society (EULAR/PRINTO/PRES)², proponen nuevos criterios de clasificación para las vasculitis en Pediatría, que fueron validados en 2008, con una mayor sensibilidad y especificidad (sensibilidad del 100%, especificidad del 87%)³.

La PSH presenta manifestaciones en diferentes sistemas; compromiso dermatológico (100%), articular (5-82%), gastrointestinal (50-75%), renal (20-60%), urogenital (10-20%), neurológico (2%), pulmonar (<1%) y otras menos frecuentes tales como miositis, carditis y uveítis anterior³.

Las manifestaciones renales habituales comprenden: hematuria microscópica aislada (40%), macroscópica (10-15%); la proteinuria acompaña la hematuria en un 60% de pacientes, siendo la proteinuria aislada poco frecuente. Puede desarrollarse hipertensión arterial monosintomática o asociada a la afectación renal o posibles complicaciones graves como nefritis aguda, síndrome nefrótico, afectación mixta nefritis-nefrótico (6-7%) e insuficiencia renal aguda¹.

La PSH sin nefritis es una enfermedad auto limitada, con resolución completa de los síntomas en su mayoría. Las recurrencias dentro del primer año afectan hasta un 30-40% de los pacientes. Narchi et al⁴ realizó una revisión sistemática de la literatura, comunicando que el 97% de los pacientes con daño renal lo desarrollan en los primeros seis meses desde el debut, recomienda seguimiento periódico mediante sedimento urinario y determinación de la tensión arterial (TA) al diagnóstico de la PSH y en caso de episodios de PSH recidivante, se recomienda efectuar el seguimiento como en un primer episodio⁵.

Determinar características clínicas de PSH asociadas con compromiso renal al momento del diagnóstico puede facilitar el manejo de la enfermedad^{6,7}, como la aparición a mayor edad⁸, lesiones purpúricas persistentes⁹, severa sintomatología abdominal y presencia de recaída¹⁰.

Objetivo

Objetivo primario: Determinar las variables asociadas al compromiso renal en pacientes pediátricos con PSH.

Objetivo secundario: Determinar la frecuencia de las manifestaciones clínicas de la PSH en nuestra población.

Material y métodos

Menores de 15 años con diagnóstico de PSH según los criterios EULAR/PRINTO/PRES de 2008², evaluados por el Servicio de Reumatología Pediátrica en la Clínica Universitaria Reina

Fabiola incluyendo registros de enero de 2015 a enero de 2020.

Estudio observacional, retrospectivo, transversal, analítico.

Criterio obligatorio: Púrpura (frecuentemente palpable) o petequias, no debida a trombocitopenia. En púrpura con distribución atípica se requiere la demostración de depósito de IgA por biopsia.

Y al menos uno de los siguientes criterios:

1. Dolor abdominal de tipo cólico difuso de inicio agudo. Puede acompañarse de invaginación y/o sangrado gastrointestinal.

2. Por histopatología demostrar típicamente vasculitis leucocito clástica con depósito predominante de IgA o glomerulonefritis proliferativa con depósito de IgA.

3. Artritis y/o artralgia de inicio agudo.

4. Afectación renal comprobada por proteinuria $>0,3$ g/24 horas o cociente albúmina/creatinina en orina >30 mmol/mg en muestra de orina matutina, hematuria o cilindros de hematíes: >5 hematíes/campo de gran aumento o cilindros de glóbulos rojos en el sedimento o $\geq 2+$ en la tira reactiva.

-Pacientes con seguimiento clínico registrado por al menos 6 semanas ya que el compromiso renal en el 91% se manifiesta en las primeras 6 semanas de evolución.

Definición de variables a estudiar

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Sexo.

- Edad registrada en años y registro de pacientes mayores o menores a 7 años.

- Estación del año que inician los síntomas.

- Compromiso gastrointestinal: se registrará la presencia de dolor abdominal, vómitos, sangrado gastrointestinal macroscópico (confirmado con test Addler en materia fecal) e invaginación (evidenciada en ecografía abdominal).

-Compromiso renal: hematuria (>5 hematíes por campo), proteinuria (>4 mg/m²/h) y/o hipertensión (TA sistólica o diastólica por encima del percentil 95 para su talla y edad). Compromiso renal severo: síndrome nefrítico, fallo renal agudo, síndrome nefrótico, proteinuria mayor 1 gr/m²/día durante 4 a 6 semanas o hematuria y proteinuria persistentes¹. Las biopsias renales se clasificarán según el International Study of Kidney Diseases in Children (ISKDC)¹¹.

-Manifestaciones cutáneas: púrpura en miembros inferiores y púrpura generalizada. Siendo persistente luego de seis semanas¹.

- Recaída como reaparición de la púrpura luego de cuatro semanas de resolución, cronicidad como púrpura de más de tres meses de evolución¹.

-Compromiso articular: artralgias o artritis mono o poliarticular.

-Compromiso urogenital: signos clínicos de orquitis confirmados con ecografía testicular.

-Compromiso neurológico: cefalea, convulsiones o hemorragia cerebral.

Análisis estadístico

En variables cuantitativas se utilizaron medidas de resumen (medidas de posición y de dispersión). Para determinar la frecuencia de las manifestaciones clínicas y de compromiso renal y sus distintos hallazgos se utilizó estadística descriptiva (N, porcentajes). Medidas de resumen (medidas de posición y de dispersión) fueron utilizadas en variables cuantitativas. Para determinar las variables asociadas a compromiso renal se utilizó test T de Student y test chi cuadrado para variables categóricas. Para conocer la asociación de variables al compromiso renal se realizó regresión logística multivariada. Se consideró significativo un valor de $p \leq 0.05$. Se utilizaron como software de análisis de datos Infostat Versión 2019 y SPSS.

Consideraciones éticas

El estudio se realizará cumpliendo con la normativa de la Declaración de Helsinki y Buenas Prácticas Clínicas de ANMAT y Ley Provincial N° 9694. Los autores declaran no tener conflictos de intereses. Se asegura protección de datos personales de los pacientes según la Ley 25326. Estudio sin riesgo: no requiere consentimiento informado. Protocolo autorizado en julio del 2020 por Comité de Docencia e Investigación de Universidad Católica de Córdoba.

Resultados

Se analizaron los datos de 107 pacientes.

Sesenta y un (57%) pacientes fueron de sexo femenino; con una media (desviación estándar – DE) de edad $6,49 \pm 3,48$ años, el debut fue más frecuente en otoño e invierno (26 % y 36% respectivamente). El seguimiento de los pacientes fue de al menos 6 semanas con una mediana de (rango intercuartilo - RIC) de 15,29 (7,71-32,29). En cuanto al compromiso dérmico 19 pacientes (18%) presentaron púrpura persistente o recurrente y solo 6 (5%) púrpura generalizada, en frecuencia seguido por el compromiso articular, renal y luego

gastrointestinal. En la (tabla 1) se pueden ver las características demográficas y clínicas de los pacientes.

Se realizó un análisis univariado para observar asociación entre las variables estudiadas y la edad de los pacientes. En la (tabla 2) se puede observar todos los resultados.

Al total de pacientes con compromiso renal severo durante el curso de su enfermedad se les realizó una toma de muestra de biopsia renal (n=7, 37%); los datos de los resultados de las mismas se muestran en la (Tabla 3).

En el análisis univariado, los pacientes con edad mayor a 7 años, púrpura persistente y/o recurrente, con compromiso articular y dolor abdominal tuvieron una mayor tendencia a presentar compromiso renal. Estos datos se muestran en la (Tabla 4).

En el análisis multivariado la púrpura persistente o recurrente se asoció con compromiso renal y fue considerada factor de riesgo frente al hecho de presentar compromiso renal; los pacientes que presentaban estas características tenían 7,16 veces más probabilidades de desarrollar daño renal en comparación a quienes no lo manifestaron (IC95%: 1,81-28,25) como se evidencia en la (Tabla 5).

Discusión

En nuestra muestra se logró demostrar que la púrpura persistente y/o recurrente pudo considerarse factor de riesgo frente al compromiso renal como también describe Rigante et al¹² y Chan et al¹³, donde se concluye que el rash persistente tiene una relación significativa con el compromiso renal ($p < 0.01$).

Se describe una mayor tendencia de compromiso renal en pacientes con edad mayor a 7 años, como así también compromiso articular y dolor abdominal, lo cual se correlaciona con lo publicado por Chan et al.¹³ y De Almeida et al¹⁴ en relación al dolor abdominal y por Ghrahani et al.⁸ y Nickavar et al¹⁵ en relación a la edad.

De las características generales se presentan frecuencias similares a la bibliografía¹⁻³⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸. El 100 % de los pacientes presentó manifestaciones cutáneas, ya que las mismas son un criterio de diagnóstico obligatorio. La púrpura persistente y/o recurrente presentó una frecuencia del 18 % lo que coincide con lo mencionado en diversas publicaciones, con una frecuencia variable: del 7 % en Turquía, el 15 % en España, el 33 % en EE. UU y el 35 % en Italia¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰. Debemos destacar menor frecuencia de manifestaciones gastrointestinales que lo descripto por Karadağ et al⁶ donde la frecuencia fue del 51%, la cual es similar al resto de la bibliografía¹⁻³⁻¹⁰. En cuanto al

compromiso renal, en comparación se evidenció mayor frecuencia de proteinuria, y en los casos que manifestaron compromiso renal severo, existe una escasa correlación histopatológica, con el consiguiente mejor pronóstico evolutivo¹¹⁻²¹⁻²². Por su parte los pacientes mayores a 7 años presentan mayor frecuencia de compromiso renal, como se describe también en estudios previos donde se evidencian manifestaciones histopatológicas más severas y además estos pacientes presentan otros factores de riesgo, como lo son la púrpura persistente o recurrente y la mayor frecuencia de alteraciones inmunológicas y de laboratorio asociadas⁸⁻¹⁵⁻²²⁻²³⁻²⁴.

Las limitaciones de este estudio son, en primer lugar, ser un estudio retrospectivo, además es importante considerar que se incluyó una muestra relativamente pequeña, en especial de pacientes con PSH y compromiso renal, y como se mencionó previamente se evidenció baja frecuencia de compromiso gastrointestinal en particular de manifestaciones severas como invaginación intestinal y sangrado.

Conclusión

En este estudio podemos concluir que en concordancia con el objetivo principal se pudo asociar a la púrpura persistente y/o recurrente con el compromiso renal en nuestros pacientes pediátricos con PSH. En cuanto al resto de las variables estudiadas es importante destacar la asociación entre compromiso renal y edad mayor a 7 años, dolor abdominal y compromiso articular. En relación a las características generales de nuestra muestra de pacientes todos ellos presentan manifestaciones dermatológicas, seguido por compromiso el compromiso articular, renal y finalmente gastrointestinal y de ellos la mayoría se manifiesta con signos y síntomas de curso benigno.

Bibliografía

1. Brogan P, Bagga A. Capítulo 33, Leucocytoclastic Vasculitis: Henoch-Schönlein Purpura and Hypersensitivity Vasculitis. Cassidy J (eds.). Textbook of pediatric rheumatology, 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. 452-461.
2. Ozen S, Pistorio A, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification. Ann Rheum Dis. 2010; 69(5):798-806.

3. Ricart Campos S. Púrpura de Schönlein-Henoch. *Protoc diagn ter pediatri*. 2014; 1:131-40.
4. Narchi H. Risk of long-term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2005; 90:916-20. Doi: 10.1136/adc.2005.074641.
5. Wan H, Das L. Urinalysis monitoring in children with Henoch-Schönlein purpura: Is it time to revise? *Int J Rheum Dis*. Epub 2019; 22(7):1271-1277. Doi:10.1111/1756-185X.13552.
6. Karadağ ŞG, Tanatar A. The clinical spectrum of Henoch-Schönlein purpura in children: a single-center study. *Clin Rheumatol*. Epub 2019 1707-1714. Doi: 10.1007/s10067-019-04460-1.
7. Wan K, Sun X. Risk factors for renal involvement and severe kidney disease in 2731 Chinese children with Henoch-Schönlein purpura. *Medicine (Baltimore)*. 2018 97(38): e12520. Doi: 10.1097/MD.0000000000000411.
8. Ghrahani R, Ledika MA. Age of onset as a risk factor of renal involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Asia Pac Allergy*. Epub 2014;4(1):42-7. Doi: 10.5415/apallergy.2014.4.1.42.
9. St John J, Vedak P. Location of skin lesions in Henoch-Schönlein purpura and its association with significant renal involvement. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(1):115-120. Doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.1122.
10. Huang X, Wu X. Renal Prognosis and Related Risk Factors for Henoch-Schönlein Purpura Nephritis: A Chinese Adult Patient Cohort Scientific reports. *Nature*. 2018 Sci Rep 8, 5585. Doi: 10.1038/s41598-018-23638-2.
11. Jelusic M, Sestan M. Different histological classifications for Henoch-Schönlein purpura nephritis: which one should be used? *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019 ;17(1):10. Doi: 10.1186/s12969-019-0311-z.
12. Rigante D, Candelli M. Predictive factors of renal involvement or relapsing disease in children with Henoch-Schönlein purpura. *Rheumatol Int*. 2005; 25 (1): 45-48. Doi: 10.1007/s00296-004-0452-2.
13. Chan H, Tang Y. Risk factors associated with renal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(11): e0167346. Doi: 10.1371/journal.pone.0167346.
14. de Almeida JL, Campos LM. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(3):259-66. Doi: 10.2223/JPED.1638.
15. Ghrahani R, Ledika MA. Age of onset as a risk factor of renal involvement in Henoch-Schönlein purpura. *J Asia Pac Allergy*. 2014; 4: 42-47. Doi: 10.5415/apallergy.2014.4.1.42.
16. Trapani S, Micheli A. Henoch -Schönlein Purpura in Childhood: Epidemiological and Clinical Analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2005; 35(3):143-53. Doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.08.007
17. McCarthy H, Tizard E. Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr*. 2010; 169(6):643-50. Doi: 10.1007/s00431-009-1101-2.
18. Gomez S, Perez M. Púrpura de Schönlein-Henoch en pediatría: Diez años de experiencia en un consultorio de moderado riesgo en un hospital general. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(1):31-37. Doi: 10.5546/aap.2020.31.
19. Alfredo CS, Nunes NA. Henoch Schönlein purpura: recurrence and chronicity. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(2):177-80. Doi: 10.2223/JPED.1595.
20. Praism D, Amir J. Recurrent Henoch Schönlein purpura in children. *J Clin Rheumatol*. 2007; 13(1):25-8. DOI: 10.1097/01.rhu.0000255692.46165.19.
21. Vila Cotsa J, Giménez Llort A. Nefropatía en la púrpura de Schönlein-Henoch: estudio retrospectivo de los últimos 25 años. *Anales de pediatría*. 2007. 290-293. Doi: 10.1157/13099692.
22. Song M, Jianhua Z. Risk factors for renal damage in Henoch-Schönlein purpura: a metaanalysis. *Int J Clin Exp Med* 2016; 9 (2): 3607-3613. Doi: 10.1371/journal.pone.0167346.
23. Nickavar A, Mehrazma M. Clinicopathologic correlations in Henoch-Schönlein nephritis. *Iran J Kidney Dis*. 2012; 6(6):437-40. PMID: 23146981.
24. Zhang N, Guo PJ. Comparison of age-based clinical and abnormal immune parameters in patients with Henoch-Schönlein purpura.

Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2017; 38 (1):
60-64. Doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-
2727.2017.01.013.



Anexo tablas

Tabla1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con púrpura de Schönlein Henoch.

Características Generales	N	%
Total, de Pacientes	107	100%
Sexo femenino	61	57%
Mayor o igual a 7 años	40	38%
Estación		
Invierno	41	38%
Otoño	28	26%
Primavera	25	24%
Verano	13	12%
Compromiso dérmico	107	100%
Púrpura en miembros inferiores	106	99%
Púrpura Persistente o Recurrente	19	18%
Púrpura generalizada	6	5%
Compromiso Gastrointestinal	21	19%
Dolor Abdominal	17	16%
Hemorragia Gastrointestinal	6	6%
Invaginación intestinal	1	1%
Manifestaciones articulares	38	36%
Artritis	22	21%
Artralgias	16	15%
<i>-Articulaciones afectadas</i>		
Tobillos	24	22 %
Rodillas	35	33%
Manos	7	6%
Compromiso Renal	21	20%
Proteinuria	18	17%
Hematuria	14	13%
Hipertensión arterial	1	1%
Síndrome Nefrótico	2	2%

Compromiso renal severo	7	7%
Otras manifestaciones		
Edema hemorrágico del lactante	4	4%
Oorquitis	2	2%
Edema en miembros inferiores	2	2%

Tabla 2. Características generales según edad.

Características generales	Menores de 7 años		Mayores de 7 años		p-valor
	N	%	N	%	
TOTAL, DE PACIENTES	67	100%	40	100%	
Sexo femenino	42	64%	19	48%	0.1033
Púrpura persistente o recurrente	7	11%	12	30%	0.0116
Compromiso Articular	24	36%	1	38%	0.9064
Dolor Abdominal	12	18%	6	15%	0.6724
Hemorragia gastrointestinal	5	8%	2	5%	0.2464
Compromiso renal	8	12%	13	33%	0.0107
Compromiso renal severo	2	3%	5	13%	0.0570

Tabla 3. Resultados de Biopsia Renal.

Biopsia renal	N	%
Proliferación mesangial	4	57%
Proliferación focal con < 50 % semilunas	1	14%
Proliferación difusa con < 50 % semilunas	2	29%

Tabla 4. Variables asociadas a compromiso renal.

Características generales	Sin compromiso renal		Compromiso renal		p-valor
	N	%	N	%	
Sexo femenino	49	57%	12	57%	0.4973
Mayor de 7 años	27	31%	13	62%	0.0064
Púrpura persistente o recurrente	9	10%	10	47%	0.0001
Compromiso Articular	26	30%	12	57%	0.0135
Dolor Abdominal	10	12%	7	14%	0.0136
Hemorragia gastrointestinal			1	5%	0.4625

Tabla 5. P-valor, OR y sus intervalos de confianza para el modelo de regresión logística para evaluar el efecto de las variables asociadas al compromiso renal.

Variable	p-valor	OR	IC 95%
Mayores a 7 años	0.1999	-	-
Púrpura persiste o recurrente	0.005	7,16	(1,81 - 28,25)
Articular	0.148	-	-
Dolor abdominal	0.253	-	-

