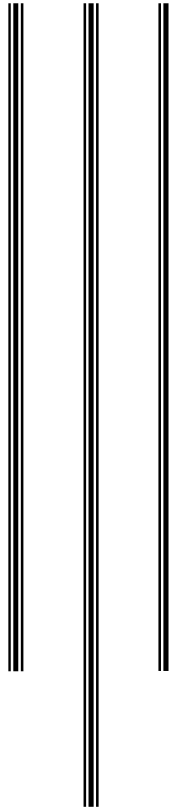




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



Medición sérica basal de MCP-1 en pacientes  
con nefritis por Púrpura de Henoch  
Schönlein.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRIA

PRESENTA:

Dr. Horacio David Cruz Aquino

ASESORA DE TESIS:

DR. MARA MEDEIROS DOMINGO



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ  
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F

Febrero 2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

**MEDICIÓN SÉRICA BASAL DE MCP-1 EN PACIENTES CON NEFRITIS  
POR PÚRPURA DE HENoch SCHÖNLEIN.**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

PEDIATRA

PRESENTA

Dr. Horacio David Cruz Aquino

Asesor:

DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO

Co-Asesores:

Dra. Yolanda Fuentes Velazco

MÉXICO , D.F.

JULIO 2010

## **AGRADECIMIENTOS.**

A la Dra. Mara Medeiros Domingo por haberme dado la oportunidad de participar en este proyecto, así como por todo el apoyo brindado

A la Dra. Yolanda Fuentes Velazco y por toda la enseñanza, la paciencia y ayuda incondicional, sin las cuales no hubiera sido posible este proyecto.

A mis padres por todo su amor, comprensión y apoyo incondicional.

## ÍNDICE

1. Antecedentes.....	1
2. Marco teórico.....	9
3. Planteamiento del problema.....	10
4. Justificación.....	10
5. Objetivos .....	10
6. Hipótesis .....	11
7. Material y Métodos.....	11
8. Definición de Variables.....	11
9. Criterios de Inclusión.....	12
10. Criterios de Exclusión.....	12
11. Análisis estadístico.....	12
12. Descripción de variables.....	12
13. Financiamiento.....	12
14. Resultados.....	13
15. Discusión .....	14
16. Conclusiones.....	15
17. Bibliografía.....	19

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Manifestaciones clínicas.....	13
Tabla 2. Comparación de niveles de MCP-1 en niños con vs sin nefritis.....	14
Tabla 3. Comparación de niveles de MCP-1 por tipo de lesión histológica...	14

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfica 1. Presentación clínica de nefritis.....	16
Gráfica 2. Número de niños por tipo de lesion histológica.....	16
Gráfica 4. Niveles de MCP-1 según el tipo de lesion histologica.....	17

## LISTA DE IMÁGENES

Imagen 1. Nefritis por PHS Estadio IIa (ISKDC).....	18
Imagen 2. Nefritis por PHS Estadio IIIb (ISKDC).....	18

## 1. ANTECEDENTES

### INTRODUCCIÓN

La púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) es una forma de vasculitis sistémica que involucra comúnmente los pequeños vasos en piel, intestino y glomérulo y asociado con púrpura, cólico, hematuria, artralgias o artritis y en raras ocasiones otros órganos.

### ASPECTOS HISTÓRICOS

Históricamente Heberden reportó el primer caso en un niño de 5 años en 1802. En 1832 Schönlein describió la presencia de exantema purpúrico asociado con artritis, a lo cual le dio el término de púrpura rubra; subsecuentemente Henoch reportó un caso que involucraba síntomas intestinales y la posibilidad de involucro de nefritis severa en un niño con PHS. En 1948 Gairdner estableció la existencia de este síndrome, con el primer estudio largo en adultos con PHS publicado en 1970. En 1969 Berger observó depósito de IgA en pacientes con nefritis por PHS.

### EPIDEMIOLOGÍA

Es la vasculitis más frecuente en la infancia, con una incidencia anual de aproximadamente 13 a 22 casos por cada 100 000 niños, en Irlanda 13.5 por cada 100 000, en Dinamarca 18 por cada 100 000, Francia 21.75 por cada 100 000. (1, 2) Aunque este padecimiento puede ocurrir desde los 6 meses de edad hasta la vida adulta, el 50% de los casos ocurren en niños menores de 5 años, y el 75% son menores de 10 años; siendo más común en sexo masculino, con una relación de hasta 2:1.(3, 4) Sin embargo en un estudio retrospectivo realizado en 105 pacientes en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez"; se encontró predominio del sexo femenino. Generalmente su incidencia disminuye con la edad; la mayor incidencia se presenta en otoño e invierno.

### ETIOLOGÍA

Se ha asociado a infecciones virales o bacterianas, en algunos estudios se ha observado vinculación con Parvovirus B19, en algunos otros en donde los

niños han presentado involucro renal se ha observado involucro del estreptococo beta hemolítico del grupo A; así mismo se han vinculado diversos fármacos y toxinas.(2)

## PATOGENIA

Esta es desconocida; sin embargo se considera que se debe a un complejo mediado inmunologicamente, caracterizado por la presencia de IgA1, con complejos ubicados predominantemente en piel, tracto gastrointestinal, y capilares glomerulares.(1) Se sugiere una alteración en la síntesis de IgA, que al introducirse en la médula ósea provoca una respuesta inmunológica exagerada ante un antígeno. Se ha implicado una hipogalactosilación de la IgA, ya que se sabe que el aclaramiento de la Ig A de la circulación es a través de una asialoglicoproteína hepática la cual se encarga de su excreción, la cual se sabe interactúa con proteínas glucosiladas por vía de la galactosa. Al limitarse su excreción se encuentra elevada en la circulación sanguínea depositándose en el mesangio.(2) Así mismo se ha reportado una hiperactividad por parte de las células B y T en respuesta a un estímulo antigénico específico; implicándose antígenos infecciosos como inmunomoduladores, y algunos otros antígenos como proteínas de la dieta y componentes de la matriz extracelular. También se ha visto depósitos de C3 y properdina componentes de la vía alterna del complemento.(4)

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El Colegio Americano de Reumatología en 1990, identificó cuatro criterios para diferenciar a la PHS de otras vasculitis; de los cuales es necesario encontrar dos para poder hacer el diagnóstico; estos son: Edad de inicio menor de 20 años, púrpura palpable, angina intestinal (dolor abdominal difuso o isquemia intestinal usualmente con diarrea sanguinolenta), biopsia que evidencie granulocitos en las paredes de las arteriolas o vénulas (5). Como síntomas generales regularmente presentan fiebre leve, así como disminución de peso.(2, 3)



### Involucro Dermatológico.

El involucro cutáneo siempre está presente y regularmente es el síntoma inicial. La púrpura es la principal manifestación dermatológica; que consiste en lesiones que se caracterizan por un rash no puriginoso, que inicialmente aparece como máculas eritematosas, que se desarrollan en pupúricas que no blanquean a la digitopresión, no son pruriginosas, que llegan a formar pápulas purpúricas las cuales en casos severos pueden llegar a ser confluentes. La aparición es principalmente en las extremidades, de predominio en las inferiores usualmente encontradas en el cara externada del maleolo, en la parte dorsal del pie los glúteos y en superficies extensoras de manera simétrica; sin embargo las lesiones pueden extenderse aún más. Así mismo se pueden observar equimosis lineales en sitios de presión. Se pueden observar otras lesiones como urticaria, nódulos, vesículas hemorrágicas, bulas hemorrágicas, pústulas, lívido reticulares entre otras.(2)

### Involucro Articular.

El involucro de las articulaciones se presenta en dos terceras partes de los pacientes (60-70%) y en 25% se presenta como primera manifestación. Es típicamente oligoarticular, simétrica, experimentándose artralgiás, edema periarticular que se autolimita, limitación a la movilidad; con afectación principal a rodillas, tobillos, hombros y muñecas. En adultos se ha observado la aparición de miositis, infrecuente en niños.(2-4)

### Involucro Gastrointestinal.

Las manifestaciones gastrointestinales que se presentan en un 76%; precediendo al rash en un 14 a 36% de los pacientes. Siendo el dolor abdominal la presentación más frecuente, que se caracteriza por ser de tipo cólico, localizado frecuentemente en la región periumbilical, que se puede acompañar de náusea y vómito, hasta en 11- 17% de los pacientes. hasta hemorragia intestinal, intususcepción, pancreatitis, e hidrocolecisto. La valoración endoscópica tanto del tracto digestivo superior como inferior puede proveer la topografía y la descripción de las lesiones las cuales pueden ser: adelgazamiento inflamatorio de la mucosa, pequeños hematomas

submucosos, con una o múltiples úlceras de la mucosa, algún hematoma parietal que produzca estrechamiento de la luz intestinal, espacios amplios entre las asas intestinales indicativo de adelgazamiento ó edema localizado. La realización del estudio endoscópico esta indicado en pacientes con presencia de melena, hematemesis, o dolor epigástrico marcado. El involucro del la segunda porción del duodeno es un indicador fuerte de la presencia de PHS. Se pueden utilizar estudios de imagen como ultrasonido y tomografía computada. La complicación quirúrgica como resultado de la vasculitis del tracto gastrointestinal, que tienden a ocurrir en un 95% de los pacientes entre los primeros 28 días posteriores al inicio de la púrpura. Siendo la intususcepción la complicación mas frecuente siendo esta la responsable del 80% de la complicaciones quirúrgicas en niños; cuyo diagnóstico se integra al palpase una masa abdominal con datos de oclusión intestinal. La intususcepción se presenta mas frecuentemente ileo-ileal (51.4%), íleo-cólica (38.6%), y también puede presentarse yeyuno-yeyunal (7%) y más raramente colónica (3%). Otra manifestación de vasculitis gastrointestinal es sangrado de tubo digestivo, manifestado por melena y/ó hematemesis.(2-4)

#### Involucro Renal.

El involucro renal es la complicación más frecuente y potencialmente más grave de la PHS, presentándose hasta en un 20 a 49% de los pacientes. Las manifestaciones renales aparecen generalmente en las primeras cuatro semanas del inicio de la PHS en un 90% de los niños, y rara vez precede a la aparición de las lesiones dérmicas , sin embargo algunos pacientes pueden tener manifestaciones de nefritis hasta un año después de la púrpura.(1) Los factores de riesgo para involucro renal incluyen edad menor de 5 años, sexo masculino, síntomas abdominales intensos así como la presencia de hematoquecia, púrpura persistente y disminución del factor XIII.(2, 3) El hallazgo más frecuentemente encontrado es hematuria con o sin proteinuria, de predominio macroscópico, sin embargo también se presenta microscópica; y que puede ser transitoria, persistente o recurrente. Otros datos clínicos de afección son proteinuria, síndrome nefrítico, síndrome nefrótico y síndrome nefrótico-nefrítico.(3, 8) En el involucro renal los hallazgos histológicos mas

comúnmente encontrados son: trombosis y necrosis fibrinoide de los capilares glomerulares, mesangiolisis, glomerulonefritis membranoproliferativa generalmente con depósito de Ig A, glomerulonefritis exudativa con infiltración por neutrófilos, glomerulonefritis exudativa con infiltración por monocitos con depósito de IgA sin depósito mesangial y hemorragia intersticial extensa sin daño glomerular severo que produce insuficiencia renal aguda. Existen dos clasificaciones importantes para evaluar los cambios patológicos en nefritis por PHS:

La clasificación de Meadow adaptada por Lee que comprende 5 etapas (2):

Etapas 1- Cambios glomerulares mínimos glomérulos normales ó áreas de adelgazamiento mesangial con ó sin proliferación celular.

Etapas 2- Glomerulonefritis mesangiopática en la que hay proliferación mesangial segmentaria o esclerosis que afecta <50% de los glomérulos, sin lesión tubulointersticial

Etapas 3- Glomerulonefritis focal y segmentaria en la que se presente incremento moderado pero difuso de la matriz mesangial y con incremento de la celularidad, con variaciones focales y segmentarias, con sinequias capsulares, y pueden estar presentes semilunas segmentarias, con lesión tubulointersticial leve.

Etapas 4- Glomerulonefritis proliferativa difusa la cual consiste en proliferación mensangial difusa, con presencia de neutrófilos, semilunas, sinequias capsulares presentes en menos del 50% de los glomérulos, atrofia tubular, e infiltrado intersticial, y frecuentemente con esclerosis glomerular total o parcial.

Etapas 5- Se presenta el mismo aspecto histopatológico que en la etapa 4 sin embargo con mayor severidad, y presencia de más del 50% de los glomérulos con semilunas.

La clasificación del Estudio Internacional de Enfermedades Renales en Niños (de sus siglas en inglés ISKDC) utiliza el porcentaje de semilunas como factor crítico (2) :

Estadio I: Lesiones glomerulares mínimas

Estadio II: Proliferación mesangial pura (focal ó difusa)

- IIa. Proliferación mesangial pura (ver imagen 1)

- IIb. Proliferación endocapilar focal y segmentaria
- IIc. Proliferación endocapilar difusa.

Estadio III: Proliferación mesangial (focal ó difusa) con semilunas y/ó lesiones segmentarias en <50% de los glomérulos

- IIIa. En asociación con proliferación endocapilar focal y segmentaria
- IIIb. Con proliferación endocapilar difusa (ver imagen 2)

Estadio IV: Proliferación mesangial (focal ó difusa) con semilunas y/ó lesiones segmentarias (necrosis ó esclerosis) en 50 a 75% de los glomérulos

- IVa. En asociación con proliferación endocapilar focal y segmentaria
- IVb. Con proliferación endocapilar difusa

Estadio V: Proliferación mesangial (focal ó difusa) con semilunas y/ó lesiones segmentarias (necrosis ó esclerosis) en 75% de los glomérulos

- Va. En asociación con proliferación endocapilar focal y segmentaria
- Vb. Con proliferación endocapilar difusa

Estadio VI: Glomerulonefritis pseudomembranoproliferativa

Los riesgos clínicos para desarrollar insuficiencia renal crónica en niños incluyen síndrome nefrótico ó cuando está asociada a función renal alterada, síndrome nefríticos, función renal inicial alterada, proteinuria no selectiva y/ó hipertensión. La presencia inicial de síndrome nefrótico y nefrítico son el predictor clínico más fuerte de pobre pronóstico. Los factores histopatológicos de mal pronóstico son: la etapa 5 de la clasificación de Meadow-Lee, quienes observaron insuficiencia renal crónica después de dos años, el estadio V de la clasificación de la ISKDC en la cual el 75% de los pacientes en esta etapa tuvieron insuficiencia renal crónica después de 10 años, el 48% de los pacientes con semilunas en más del 50% del glomérulo tenían insuficiencia renal terminal después de más de un año; y recientemente se ha visto que cambios tubulointersticiales se asociaron fuertemente con la severidad clínica en niños con nefritis por PHS. Se ha visto que aproximadamente 12% de los niños con nefritis por PHS tienen insuficiencia renal crónica en un tiempo promedio de 3-4 años después del inicio de la enfermedad. La remisión completa de la nefropatía (sin proteinuria, cuenta normal de eritrocitos en orina, cuenta normal de

leucocitos, y una función renal normal), se observa en 59.5% de los niños (2).

Involucro a otros órganos.

En 1914 Osler fue el primero en reconocer manifestaciones neurológicas como síntomas iniciales; actualmente se sabe que manifestaciones pueden incluir cefalea que llega a presentarse de 25 a 43% de los niños, en caso de presentar convulsiones está indicado realizar estudio de neuroimagen. Algunas más infrecuentes son los déficit focales como corea, hemiplegia, paraplegia, y síndrome cerebelar. Se puede presentar involucro escrotal hasta en un 9%, que puede ser similar al dolor por torsión testicular; así mismo se puede presentar edema de pene, epididimitis y afectación a los vasos deferentes. Se ha reportado involucro ocular manifestado por uveítis y queratitis(2, 3)

## DIAGNÓSTICO

Para la realización del diagnóstico no hay marcadores específicos, por lo que el diagnóstico es clínico tomándose en cuenta los criterios del Colegio Americano de Reumatología; sin embargo se ha encontrado en los pacientes con PHS elevación los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación globular, se puede observar leucocitosis con predominio de neutrófilos, hipereosinofilia moderada, así como elevación de los niveles de IgA, y de la concentración sérica de la trombomodulina y del factor activador de plasminógeno. Se ha visto disminución en la actividad del factor XIII, aún cuando las pruebas de coagulación son normales. Histológicamente la HSP cutánea es una forma de vasculitis leucocitoclástica con necrosis de las paredes de los vasos y acumulación de células inflamatorias perivasculares, en su mayoría leucocitos polimorfonucleares y células mononucleadas, rodeando a los capilares y vénulas postcapilares de la dermis.(2)

## TRATAMIENTO.

La PHS se autolimita en la mayoría de los casos. Se ha utilizado tratamiento con analgésicos, como los anti inflamatorios no esteroideos, en este caso el paracetamol para aliviar el dolor muscular, articular y para manejo de la

fiebre. Se ha visto utilidad en el uso de ranitidina para acortar la duración del dolor abdominal y el tiempo en el sagrado de tubo digestivo subclínico.(2)

La utilización de corticosteroides se debe a que se sabe que estos reducen la activación monocito-macrófago, y la producción de prostaglandinas y leucotrienos proinflamatorios; así como también atenúan la activación del complemento. En altas dosis inhiben la proliferación linfocitaria, reducen la síntesis de inmunoglobulinas, e inducen la apoptosis de las linfocitos activados. La utilización de primera línea de estos fármacos es en pacientes con: involucro gastrointestinal severo, cuyo manejo se recomienda sea con prednisona o prednisolona 2mg/kg/día en niños, el cual se continua por 1 a 3 semanas, con disminución progresivas de 2 a 3 semanas.(2, 9) Específicamente se sugiera la utilización de pulsos de metilprednisolona en pacientes con hemorragia intra alveolar, vasculitis cerebral severa, y algunas formas de vasculitis limítrofes; así mismo esta es la prieta angular en el manejo de pacientes que presentan daño renal, principalmente en aquellos con glomerulonefritis rápidamente progresiva; en donde se sugieren dosis de 20 a 30 mg/kg/día por 3 días consecutivos seguido de prednisona o prednisolona vía oral a una dosis de 2 mg/kg/día. La utilización de drogas inmunosupresoras (ciclofosfamida y/o azatioprina) puede ser utilizada de forma concomitante con los corticosteroides en las formas mas severas de daño renal, observándose su mayor utilidad en las etapa 4 de la clasificación de Meadow-Lee, y en el estadio III de la ISKDC. La utilización de la ciclosporina se ha limitado para aquellos pacientes con daño renal con resistencia al tratamiento con corticosteroides. El beneficio de la utilización de inmunoglobulinas policlonales se ha visto en la nefropatía crónica con pobre o respuesta parcial a dosis altas de corticosteroides. Los beneficios de atañen particularmente a que inhiben la diferenciación de las células B e inhiben al producción de anticuerpos IgA nefritogénicos; también modulan la función monocito-macrófago y modulan la producción de citocinas como  $TNF\alpha$  e IL-6. El beneficio se ha observado a dosis de 2 g/kg cada 3 a 4 semanas; haciéndose notar la reducción de la proteinuria, hematuria, leucocitaria así como disminución de la actividad renal observada en estudios histológicos posterior a este manejo. En algunos otros protocolos se ha

sugerido la terapia multifarmacológica; en algunos protocolos se ha utilizado metilprednisolona, ciclofosfamida, dipiridamol y prednisona en pacientes con glomerulonefritis progresiva.(2-4)

## 2. MARCO TEORICO:

En algunos estudios de procesos inflamatorios renales que presentan glomerulonefritis inflamatoria y nefropatía por IgA se ha observado que las células del epitelio mesangial y tubular proximal al ser estimulados por mediadores proinflamatorios como citocinas e incluso proteínas urinarias, produciendo como consecuencia la liberación de quimocinas, involucrándose principalmente al MCP-1.(10, 11) Las cuales son proteínas con peso molecular bajo de 8 a 11 KD, las cuales actúan como quimioatrayentes y activadores de tipos específicos de leucocitos.(11, 12) Estas quimiocinas tiene una estructura terciaria compuesta de residuos de cisteína formando uniones de disulfuro; y de acuerdo a la posición las primeras dos cisteínas, estas quimiocinas se pueden subdividir en un cuatro familias: 1) las a quimiocinas o CXC las cuales se caracterizan porque sus primeras dos cisteínas se encuentran separadas por un aminoácido; en este grupo podemos encontraras proteínas inflamatorias de los macrófagos (MIP-2a y MIP-2b) interleucina 8, el atrayente de neutrófilos derivado de la célula epitelial; 2) b quimiocinas o CC que se caracterizan porque sus dos residuos de cisteína se encuentran juntos; encontrando en esta familia a la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1, -2, -3, -4, y -5), así como las proteínas inflamatorias de los macrófagos (MIP-1a y MIP-1b), y las eotaxinas; 3) las g quimiocinas o C se caracterizan por la falta del primer y tercer residuo de cisteína en su estructura, encontrando en esta familia linfotactina, y a la quimiocina relacionada con citocinas; 4) d quimiocinas ó CX3 las cuales tiene tres aminoácidos en el primer y segundo residuo de cisteína, encontrando a la neurotactina en esta familia.(12) (13) Estas quimiocinas dirigen principalmente el reclutamiento de los macrófagos y células T; y también se ha visto cierta participación de este sobre la activación y proliferación de los fibroblastos intersticiales.(10) Así es de interés el MCP-1, puesto que se ha encontrado en pacientes con nefropatía por IgA en: las células endoteliales vasculares, células epiteliales tubulares, células mononucleares, y células parietales de la cápsula Bowman. Esta quimiocina tienen una papel central principalmente en dos procesos: 1) la activación de las integrinas leucocitarias facilitando la firme adhesión endotelial, y 2) proveen un gradiente quimiotáctico para la migración trans y subendolelial



leucocitaria.(10, 13) Esto se ha corroborado en estudios en ratones con nefritis en donde se ha observado que en aquellos con deficiencia de MCP-1 mostraban menores lesiones tubulointersticiales, aunque no gran diferencia en las lesiones glomerulares; además hay evidencia de que este tiene participación en progresión del daño glomerular.(11) Los fibroblastos intersticiales promueven fibrosis; que al igual que los fibrocitos, también contribuyen a la patogenia de fibrosis renal; ya que se sabe que la progresión de la enfermedad renal a una insuficiencia renal terminal, muestra características patológicas que incluyen esclerosis y fibrosis intersticial.(14,15) Así mismo se ha observado la implicación de otro factor profibrótico como es el factor transformador de crecimiento beta (TGF- $\beta$ ), y algunos otros que influyen junto con este último en la diferenciación y función del fibroblasto son el amiloide P y un agregado de IgG.(14)

Los macrófagos se han encontrado en el infiltrado glomerular de diferentes glomerulopatías (16), y se ha visto en modelos de daño renal por isquemia-reperfusión un aumento en la expresión de MCP-1 que recluta macrófagos (17).

Estudios realizados en nuestro Hospital han encontrado que el MCP-1 en orina se correlaciona con la gravedad de la lesión histopatológica (18).

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La medición de MCP1 en orina ha demostrado ser útil para identificar a los pacientes con formas graves de nefritis por PHS. No se sabe si la medición de MCP-1 en suero de pacientes con Púrpura de Henoch Schönlein, permite identificar a los pacientes que desarrollan nefritis.

#### 4. JUSTIFICACIÓN:

La afección renal es la complicación mas frecuente y grave. Siendo la nefritis por PHS la causa de insuficiencia renal crónica (IRC) 20 años después del diagnóstico en más del 20% de los niños. Por lo que es importante encontrar métodos que permitan identificar a los pacientes con PHS que desarrollarán nefritis y principalmente identificar a aquellos con formas graves.

## 5. OBJETIVOS:

Medir los niveles séricos de MCP-1 en pacientes con Púrpura de Henoch Schönlein, y conocer si el MCP-1 sérico permite identificar a los pacientes que desarrollan nefritis.

## 6. HIPOTESIS:

Los pacientes con nefritis por Púrpura de Henoch Schönlein tienen aumento en los niveles séricos de MCP-1, en comparación con los pacientes con Púrpura de Henoch Schönlein que no presentan nefritis.

## 7. MATERIAL Y METODOS:

Se incluyeron niños menores de 18 años con nefritis por PHS que acuden al Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” para su atención. En donde bajo consentimiento informado de los padres así como del paciente; se obtuvo 0.5ml de sangre, centrifugándose a 2000rpm por 30 minutos, obteniéndose el suero, congelándose a -70° C. En el suero se hizo determinación de MCP-1 procesándose por medio de ELISA utilizando un kit comercial Quantikine Human CCL2/MCP1 Inmunoassay número de catálogo DCP00 SCP00 PDCP00 (R&D Systems).

## 8. DEFINICIÓN DE VARIABLES:

Nefritis: presencia de hematuria monosintomática con o sin proteinuria

Hematuria: más de cinco eritrocitos por campo seco fuerte o presencia de hemoglobina  $\geq 1+$  en el examen general de orina

Proteinuria significativa ( $4-40\text{mg}/\text{m}^2\text{SC}/\text{hr}$ )

Proteinuria en rango nefrótico (más de  $40\text{mg}/\text{m}^2\text{SC}/\text{hr}$ )

Síndrome nefrótico

Insuficiencia renal: Elevación de creatinina sérica

Síndrome nefrítico: Hematuria, hipertensión arterial

Peso, talla, superficie corporal, niveles séricos de MCP-1

#### 9. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes con diagnóstico de PHS; niños menores de 18 años con PHS bajo consentimiento informado de los padres así como asentimiento del paciente.



#### 10. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes que en el seguimiento sean clasificados como otro tipo de vasculitis (LES, Kawasaki, Churg Strauss)

Deseo voluntario de abandonar el estudio

## 11. ANALISIS ESTADISTICO:

Se realizó estadística descriptiva. Las variables con distribución normal se expresaron en promedio y desviación estándar, o bien con mediana y rango si su distribución no era gaussiana. Para comparar los niveles de MCP1 en suero en pacientes con nefritis y no nefritis se empleó U de Mann-Whitney, para comparar los niveles de MCP1 en los diferentes estadios histológicos se empleó la prueba de Kruskal-Wallis. Se utilizó el programa SPSS versión 15.0, se consideró diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de p fué menor de 0.05.

## 12. DESCRIPCION DE VARIABLES:

Variable independiente: Niveles de MCP-1 en suero

Variables dependiente: nefritis o no nefritis, biopsia o no biopsia, tipo de lesión histológica.

Variables confusoras: sexo.

Variables cuantitativas continuas: peso, talla, superficie corporal, niveles séricos de MCP-1.

### 13. FINANCIAMIENTO

Recibió financiamiento de Fondos Federales con el proyecto: Estudio multicéntrico de comparación de 2 esquemas de tratamiento para la nefritis por Púrpura de Henoch Schönlein y su efecto sobre la excreción de MCP1 en orina , protocolo HIM/2007/018

#### 14. RESULTADOS

Se estudiaron 72 niños, de los cuales 41 pertenecían al sexo masculino y 31 al sexo femenino; con rango de edad de 3 a 14 años, con una mediana de edad de 6 años.

Los cuales presentaban las siguientes manifestaciones clínicas:

TABLA 1. MANIFESTACIONES CLINICAS

<b>MANIFESTACIONES CLINICAS</b>	<b>NÚMERO DE NIÑOS</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>DOLOR ABDOMINAL</b>	54	75%
<b>ARTRALGIAS/MIALGIAS</b>	45	62.5%
<b>SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO</b>	10	14%
<b>EDEMA DE MIEMBROS INFERIORES</b>	40	55.6%

La presentación clínica de la nefritis fueron con hematuria/proteinuria 27 niños, con síndrome nefrótico 17 niños (23.6%) y con síndrome nefrítico 7 niños(9.7%) (ver gráfica 1)

El número de niños por tipo de lesión histológica fue: sin biopsia 40 niños (55.55%), Estadio I 2 niños (2.77%), Estadio II 9 niños (15.50%), Estadio III 15 niños (20.83%). (ver gráfica 2)

Al hacer la comparación de los niveles de MCP-1 entre los niños que desarrollaron nefritis y aquellos que no desarrollaron nefritis no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Así mismo al realizar la comparación de los niveles de MCP-1 séricos entre los pacientes agrupados por el tipo de lesión, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

TABLA 2. COMPARACIÓN DE NIVELES DE MCP-1 EN NIÑOS CON VS SIN NEFRITIS. (ver grafica 5)

	<b>NIÑOS CON NEFRITIS (n=81)</b>	<b>NIÑOS SIN NEFRITIS (n=21)</b>
<b>NIVELES DE MCP-1 EN SUERO</b>	238.9 ± 101.85 pg/ml	242.05 ± 97.024 pg/ml

P=0.6

TABLA 3. COMPARACIÓN DE NIVELES DE MCP-1 POR TIPOS DE LESIÓN HISTOLÓGICA (ver gráfica 6)

<b>TIPO DE LESION HISTOLOGICA</b>	<b>NÚMERO DE NIÑOS</b>	<b>NIVELES SERICOS DE MCP-1 (pg/ml)</b>
<b>SIN BIOPSIA RENAL</b>	<b>40</b>	<b>241.29</b>
<b>ESTADIO I</b>	<b>2</b>	<b>320.34</b>
<b>ESTADIO II</b>	<b>9</b>	<b>214.01</b>
<b>ESTADIO III</b>	<b>15</b>	<b>252.18</b>

## 15.DISCUSIÓN.

Está bien establecido que el daño renal es la complicación más frecuente y potencialmente más grave de la PHS, presentándose hasta en un 20 a 49% de los pacientes; generalmente aparece en las primeras cuatro semanas del inicio de la PHS en 90% de los niños. La nefritis por PHS puede evolucionar a insuficiencia renal crónica en aproximadamente 12% de los niños en un tiempo promedio de 3-4 años después del inicio de la enfermedad; y que inclusive esta se puede desarrollar hasta los 20 años posteriores al diagnóstico.

En la patogenia de la nefritis por PHS se ha observado la participación de complejos mediados inmunologicamente, caracterizado por la presencia de IgA1, los cuales se depositan predominantemente en piel, tracto gastrointestinal, y capilares glomerulares; sin embargo; también se ha visto la participación del complemento, e hiperactividad por parte de los linfocitos B y T en respuesta a un estímulo antigénico específico.

Se ha observado en procesos inflamatorios renales que se manifiestan con glomerulonefritis inflamatoria; y en nefropatía por IgA, que las células del epitelio mesangial y tubular proximal al ser estimulados por mediadores proinflamatorios como citocinas e incluso proteínas urinarias, producen como consecuencia la liberación de quimocinas, en donde se involucra principalmente al MCP-1. Se han hecho estudios en nuestro Hospital encontrando que el MCP-1 en orina está aumentado en los pacientes con nefritis y se correlaciona con la gravedad de la lesión histopatológica.

Nosotros al realizar la medición de MCP-1 en suero no encontramos diferencia significativa entre los niños con nefritis por PHS, y aquellos sin nefritis. Así mismo tampoco encontramos diferencias en los niveles séricos de MCP-1 entre los distintos tipos de lesión histopatológica.

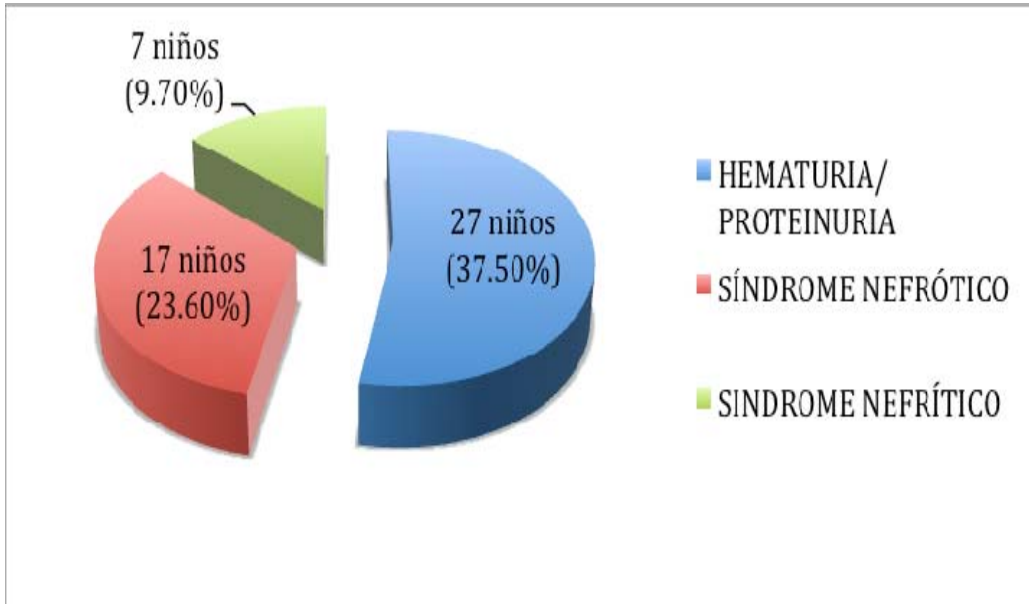
## 16.CONCLUSIONES.

Los niveles de MCP-1 en suero en niños con PHS no permiten identificar a aquellos pacientes que desarrollarán nefritis y tampoco se relacionan con la gravedad de la lesión histopatológica; sin embargo los niveles de MCP-1 mostraron correlación con la gravedad de la lesión histopatológica. Por lo que el MCP-1 en orina puede utilizarse como predictor de nefritis en pacientes con PHS. En un futuro la investigación debe enfocarse en medir otras citocinas, así como factores de crecimiento que se correlacionen con la presencia del daño renal, y sus niveles tanto séricos como urinarios; para de esta manera predecir el daño renal en niños con PHS.

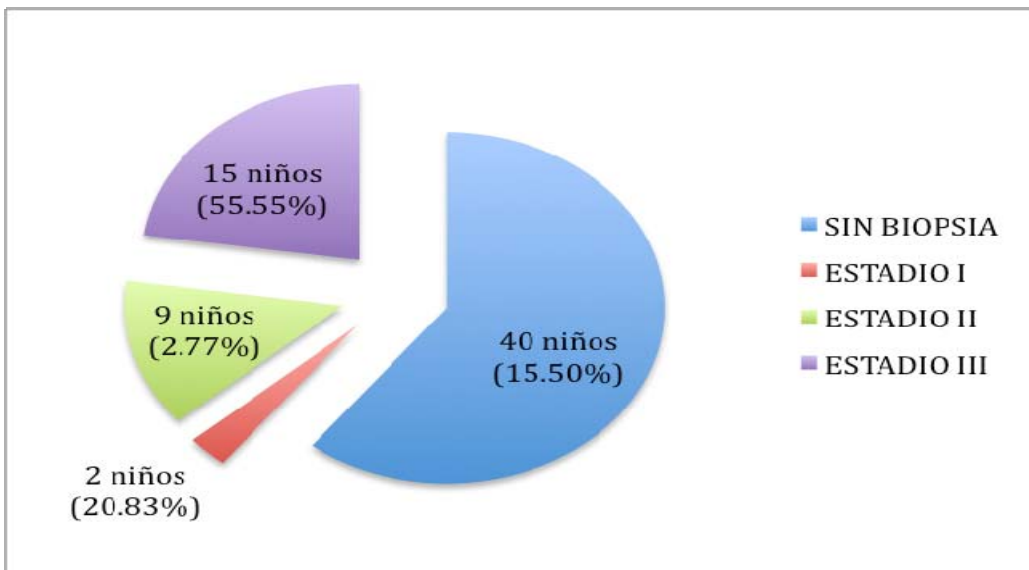


## GRÁFICAS

GRÁFICA 1. PRESENTACIÓN CLÍNICA DE NEFRITIS

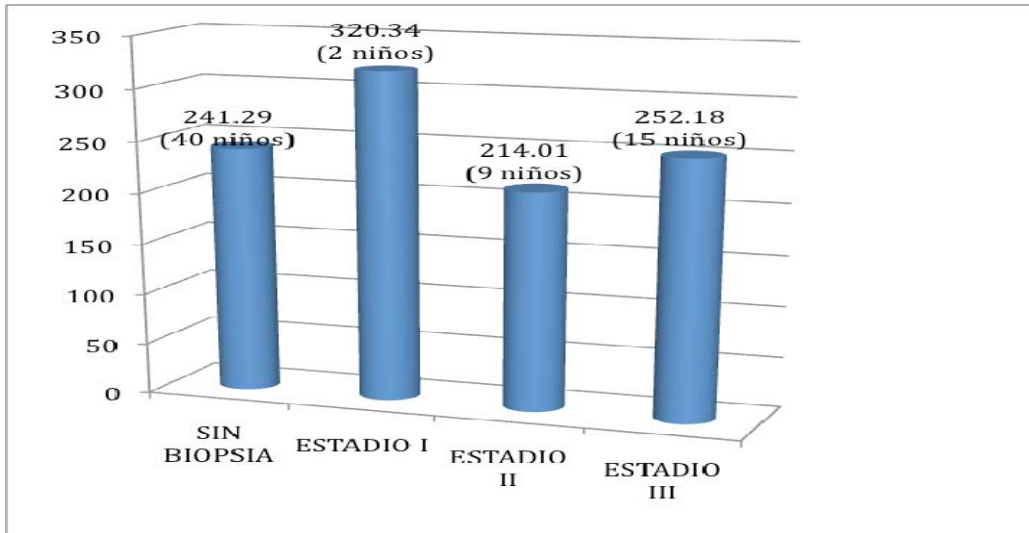


GRÁFICA 2. NÚMERO DE NIÑOS POR TIPO DE LESION HISTOLÓGICA



GRAFICA 3. NIVELES DE MCP-1 SEGÚN EL TIPO DE LESION

HISTOLOGICA



IMÁGENES.

IMAGEN 1. Nefritis por PHS Estadio IIa (ISKDC)

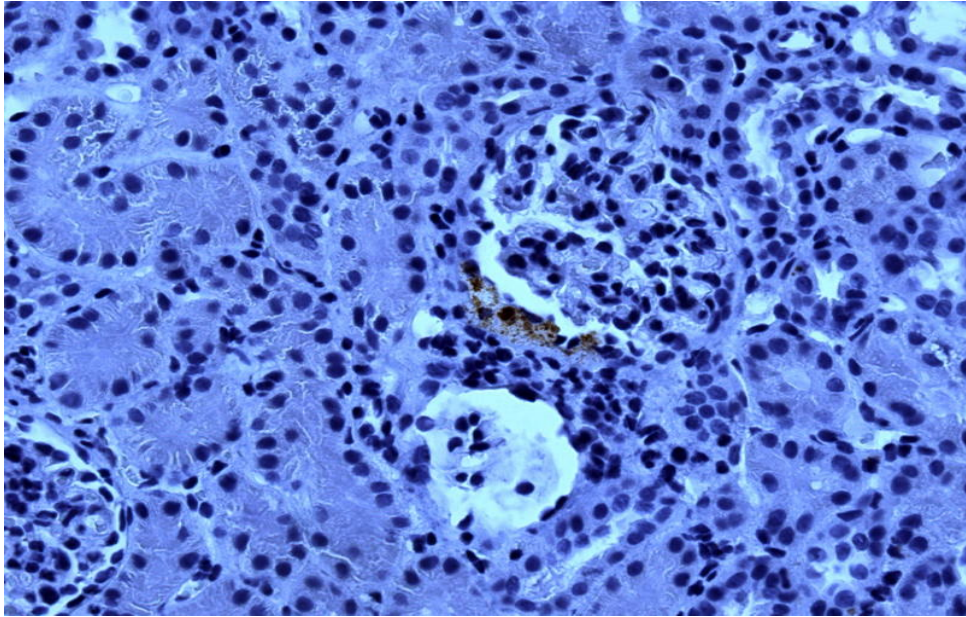
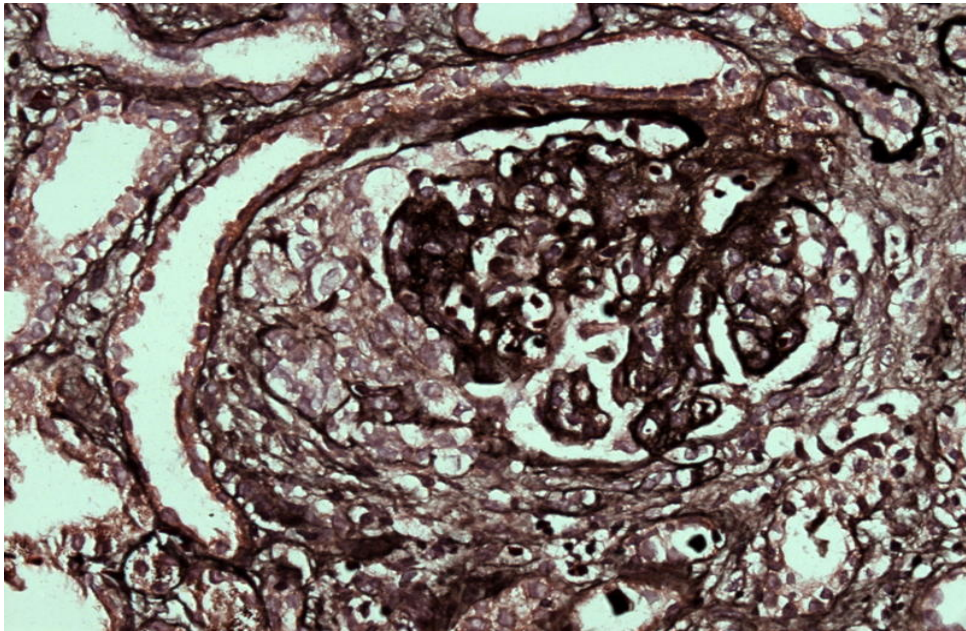


IMAGEN 2. Nefritis por PHS Estadio IIIb (ISKDC)



## 17. BIBLIOGRAFÍA

1. Cáceres J, Fuentes Y, Hernández A, Ortiz L, *et al.* Henoch-Shönlein Purpura in Children: Report of 105 patients. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2006; **63**: 314-321.
2. Rostoker G. Schönlein-Henoch purpura in children and adults: diagnosis, pathophysiology and management. *BioDrugs* 2001; **15**: 99-138.
3. Tizard EJ. Henoch-Schönlein purpura. *Archives of Disease in Childhood* 1999; **80**: 380-383.
4. Rai A NC, y Adler S. Henoch-Schönlein Nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology* 1999; **10**: 2637-2644.
5. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schonlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990; **33**: 1114-1121.
6. Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schonlein purpura. *Eur J Pediatr* 2002; **161**: 196-201.
7. Rostoker G. Schonlein-henoch purpura in children and adults: diagnosis, pathophysiology and management. *BioDrugs* 2001; **15**: 99-138.
8. Rai A, Nast C, Adler S. Henoch-Schönlein Nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology* 1999; **10**: 2637-2644.
9. Ballinger S. Henoch-Schonlein purpura. *Curr Opin Rheumatol* 2003; **15**: 591-594.

10. Cockwell P HAJ, Adu D y Savage C O S. In situ análisis of C-C chemokine mRNA in human glomerulonephritis. *Kidney International* 1998; **54**: 827 - 836.
11. Viedt C OS. Monocyt chemoattractan proteína-1 (MCP-1) in the kidney: does it more than simply attract mocytes? *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17**: 2043-2047.
12. Hogoboam C M SML, Chensue S W, y Kunkel S L. Novel roles for chemokines and fibroblasts in iterstitial fibrosis. *Kidney International* 1998; **54**: 2152 - 2159.
13. Stasikowska O W-DM. Chemokines and chemokine receptors in glomerulonephritis and renal allograft rejection. *Med Sci Monit* 2007; **13**: 31-36.
14. Kuusniemi A M LR, Holmberg C, Karikoski R, Rapola J y Jalanko H. Kidneys with heavy proteinuria show fibrosis, inflammation, and oxidative stress, but no tubular phenotypic change. *Kidney International* 2005; **68**: 121 - 132.
15. Wada T, Furuichi K, Segawa-Takaeda C, Shimizu M, *et al.* MIP-1alpha and MCP-1 contribute to crescents and interstitial lesions in human crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999; **56**: 995-1003.
16. Segerer S, Heller F, Lindenmeyer MT, Schmid H, *et al.* Compartment specific expression of dendritic cell markers in human glomerulonephritis. *Kidney Int* 2008; **74**: 37-46.
17. Li L, Huang L, Sung SS, Vergis AL, *et al.* The chemokine receptors CCR2 and CX3CR1 mediate monocyte/macrophage trafficking in kidney ischemia-reperfusion injury. *Kidney Int* 2008; **74**: 1526-1537.

18. Fuentes Y, Guadarrama O, Valverde-Rosas S, Hernández AM, *et al.* Asociación de MCP-1 en orina con la gravedad de la nefritis por púrpura de Henoch Schonlein. *Nefrología Latinoamericana* 2009; **13**: 78-79.