

VASCULITIS POR IgA (PÚRPURA DE HENoch-SCHÖNLEIN)

César A Restrepo Valencia MD

Internista Nefrólogo, Profesor Titular Universidad de Caldas

Luis Ángel Toro López MD

Residente Medicina Interna – Geriátría, Universidad de Caldas

La Vasculitis por Inmunoglobulina A (VIgA) es una vasculitis mediada por complejos inmunes que predominantemente afecta pequeños vasos¹. Previamente se conoció con el nombre de Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), pero actualmente se prefiere el término VIgA dado que refleja mejor la fisiopatología de la enfermedad; la nomenclatura propuesta en el Consenso de Chapel Hill de 2012 apoya esta transición, alejándose en general de los epónimos previamente usados². La primera descripción corresponde en realidad a Heberden en 1802, pero es en 1837 cuando Schönlein asocia la presencia de púrpura y artralgias. Por su parte, Henoch contribuye añadiendo al síndrome los síntomas gastrointestinales en 1874, y posteriormente en 1899, el compromiso renal¹.

Clásicamente esta enfermedad se ha caracterizado por la presencia de 4 manifestaciones clínicas que incluyen púrpura palpable, artritis o artralgias, enteritis aguda y glomerulonefritis³. Es considerada la forma más común de vasculitis sistémica que se presenta en los niños, población en la que es más frecuente⁴. En los adultos, dada la menor incidencia, los desenlaces son menos conocidos pero cada vez es más claro que hay diferencias importantes a tener en cuenta; por ejemplo, en éste grupo etéreo la morbilidad y la mortalidad están marcadas esencialmente por el compromiso renal⁵, y además la tasa de complicaciones que ponen en riesgo la funcionalidad de órganos e incluso la vida de los individuos que la padecen es mayor⁶⁻⁸.

EPIDEMIOLOGÍA

La VIgA se presenta generalmente entre los 4 a 16 años, con un pico de presentación entre los 4 y 7 años, aunque puede ocurrir a cualquier edad¹. La incidencia anual es de aproximadamente 3-26,7 casos por 100.000 niños, en quienes ocurre casi el 90% de nuevos diagnósticos; en adultos, la incidencia se calcula en 0,8-1,8 por 100.000, constituyendo una entidad rara⁹. La distribución es global y se ha descrito en todas las etnias, pero si se ha notado que afecta principalmente a la población blanca y asiática; en cuanto al sexo, predomina en hombres con una relación hombre:mujer de 1,5-1,8:1¹. Por otra parte, se ha documentado un patrón estacional de la ocurrencia: en niños más en otoño e invierno, en tanto en adultos más en verano e invierno⁹. Se ha encontrado que un 50% de los casos de VIgA son precedidos por una infección de las vías respiratorias altas, especialmente por micro-organismos como los estreptococos, aunque también picaduras de insectos sobre infectadas y aplicación de vacunas pueden precipitar el cuadro clínico^{9,10}.

PATOGENESIS

La característica principal de la VIgA es la presencia de una vasculitis asociada a depósitos de IgA, pero los factores que terminan desencadenando este suceso son aún materia de investigación¹. En primer lugar, el incremento en la producción de IgA se ha planteado como parte esencial del trastorno, que podría vincularse con exposición a antígenos que llegan al sistema inmune asociado a mucosas, donde son procesados y terminan induciendo la producción de esta inmunoglobulina; estos antígenos podrían corresponder a agentes bacterianos, virales o parasitarios¹. Este proceso podría tener como trasfondo un sustrato genético, sobre todo a nivel del HLA. Más recientemente, se han postulado alteraciones en la glicosilación de la IgA, especialmente a nivel de su región de unión, como una vía común incluso con la Nefropatía por IgA (NIgA)¹¹; al parecer, la deficiencia de galactosa deja expuestos posibles neopéptidos contra los cuales se generan autoanticuerpos específicos, y son estos junto a la IgA anormalmente glicosilada, los que se depositan en los tejidos¹².

A nivel renal, la IgA1 deficiente en galactosa (Gd-IgA1) se une a receptores de transferrina en las células del mesangio, después de circular libremente en el torrente sanguíneo; esto induce la expresión de transglutaminasa 2, que a su vez aumenta la expresión de más receptores de transferrina, y activación de las células del mesangio con producción de citoquinas, componentes de la matriz extracelular y proliferación¹². A nivel vascular, estos complejos inmunes se unen al receptor Fc α RI (CD89), con posterior migración y activación de neutrófilos que son lesivos para el endotelio por producción de especies reactivas de oxígeno, NETosis y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos¹².

Pero en los depósitos inmunes de VIgA, también se han identificado componentes de la cascada del complemento, especialmente C3¹³. En el glomérulo de pacientes con IgAN se han encontrado C3, C4d, C5b-9, properdina, factor H, C4BP y MBL¹⁴⁻¹⁶. Refuerza igualmente el papel del complemento en la enfermedad, la demostración que algunas mutaciones a nivel de genes que regulan la activación de la vía alterna podrían actuar como factores protectores para la entidad¹⁷.

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad se desarrollan en el curso de unos pocos días a varias semanas¹². Las manifestaciones dermatológicas son casi universales, pero no siempre se van a encontrar en las fases iniciales, pudiendo dar lugar a diagnósticos equivocados como por ejemplo emergencias abdominales¹⁸. Es importante resaltar que en niños la enfermedad suele ser benigna y autolimitada, en tanto que en adultos puede ser más severa, con mayor frecuencia de síntomas articulares y enfermedad renal, pero con menor incidencia de síntomas gastrointestinales y fiebre^{6,7,19}.

Compromiso cutáneo: La principal manifestación de este orden es la púrpura simétrica palpable, que tiende a aparecer en áreas de declive y presión, como lo son miembros inferiores y glúteos; esta particularidad corresponde a que la gravedad propicia el depósito de los complejos inmunes, y a su vez, la presión favorece la inflamación. Generalmente, inician como petequias, que pueden acompañarse de máculas y habones. En adultos, puede encontrarse que estas lesiones sean bullosas, necróticas o incluso francamente hemorrágicas. Pueden desaparecer en el transcurso de 2 semanas, pero también pueden convertirse en recurrentes o

crónicas. Tras la resolución, pueden dejar zonas con cambios de color por presencia de depósitos de hemosiderina^{1,3,4}.

Dado que corresponden a una manifestación casi constante y la más visible, muchos pacientes terminan siendo sometidos a biopsia de piel²⁰; en esta, puede encontrarse una vasculitis leucocitoclástica que afecta primariamente pequeños vasos en el 92% de los casos³. Las características de este fenómeno, son la infiltración de las paredes vasculares por neutrófilos, que degeneran y forman polvo nuclear (lo que se conoce como leucocitoclasia), localizados entre eritrocitos extravasados (púrpura) en la dermis circundante⁴. Adicionalmente, las paredes de los vasos están engrosadas y pueden ser necróticas por la exudación de los neutrófilos y cantidades variables de fibrina⁴. La inmunofluorescencia puede ser de gran ayuda, identificándose depósitos de IgA y eventualmente C3 en la pared de los vasos hasta en el 81%^{3,21}. (Figura 1)



Figura 1. Lesiones cutaneas en pacientes con Purpura de Henoch Schonlein

Compromiso articular: se presentan en el 70% de los pacientes siendo la segunda manifestación más común, tiene un carácter transitorio o migratorio y es típicamente oligoarticular y no deformante, las más afectadas son las grandes articulaciones de las extremidades inferiores, entre ellas rodillas y tobillos, aunque también puede comprometer manos y pies^{1,3}. Además pueden referirse mialgias, sin elevación de CPK¹. Estos síntomas articulares pueden ser el síntoma inicial hasta en el 15% de los pacientes¹⁸.

Compromiso gastrointestinal: El dolor abdominal suele ser de tipo cólico, se acompaña de náuseas y emesis; algunos pacientes presentan íleo paralítico transitorio y hemorragia gastrointestinal, con melenas o rectorragia, que pueden positivizar el test de guayaco²². Los

factores que desencadenan todas estas manifestaciones son la presencia de vasculitis en los pequeños vasos de la pared intestinal, con isquemia y edema, pero además hemorragias submucosas, lesiones purpúricas y necrosis, siendo las zonas más afectadas duodeno e íleo²³. Como complicaciones, puede darse infarto, perforación o en algunos casos intususcepción (que es más frecuente en niños). La sintomatología abdominal afecta a cerca del 25% de los pacientes. En estudios endoscópicos puede encontrarse eritema difuso, petequias, erosiones hemorrágicas y úlceras, y en tomografía, engrosamiento asimétrico de la pared intestinal e intususcepción²⁴.

Compromiso renal: La enfermedad renal afecta alrededor del 40% de los pacientes y puede ser una manifestación tardía de la misma, llegándose a evidenciar a la cuarta semana del diagnóstico; algunas series apuntan a que la prevalencia de este compromiso en adultos puede ser del 70-80%^{3,25}. La hematuria aislada microscópica es el síntoma más sensible y temprano de este grupo de afectaciones¹, pero también puede existir proteinuria (que en algunos casos puede alcanzar el rango nefrótico), elevación de azoados con aparición de falla renal al momento del diagnóstico hasta en el 30% de los pacientes adultos; la hipertensión se ha descrito en menor frecuencia²⁰. Se ha establecido por algunos grupos de investigación que existe una marcada correlación entre la presencia de un cuadro florido de síndrome nefrítico-nefrótico o nefrótico aislado y anormalidades histológicas severas^{19,26}.

La nefropatía por IgA (NIgA) primaria es una glomerulonefritis mediada por complejos inmunes, definida inmunohistopatológicamente por los depósitos inmunes mesangiales dominantes o co-dominantes de IgA, que se acompaña de lesiones histopatológicas diversas¹⁷. La biopsia renal puede variar desde virtualmente normal a la microscopía de luz hasta glomerulonefritis necrotizante con medialunas o glomeruloesclerosis avanzada y atrofia tubular; los hallazgos pueden ser muy similares en NIgA y VIgA¹⁷. Tradicionalmente se ha empleado la Clasificación de Oxford en NIgA²⁷, pero no está validada en VIgA, por lo que se ha propuesto por parte de Pillebout y colaboradores un esquema de clasificación para VIgA derivado de un análisis retrospectivo de biopsias que se asocia con pronóstico (Tabla 1)^{17,28}.

Tabla 1. Clasificación histopatológica de Pillebout¹⁷.

Clase	Descripción	Hallazgos a la microscopía de luz
1	Glomerulonefritis mesangiopática	Normal
2	Glomerulonefritis focal y segmentaria	Proliferación segmentaria que compromete menos del 50% de los glomérulos.
3a	Glomerulonefritis proliferativa endocapilar	Lesiones proliferativas endocapilares moderadas.
3b	Glomerulonefritis proliferativa endocapilar	Proliferación endocapilar severa, la extracapilar compromete menos del 50% de los glomérulos.
4	Glomerulonefritis endocapilar y extracapilar	Presencia de medias lunas que comprometen más del 50% de los glomérulos.
5	Riñón fibrótico	Esclerosis glomerular global que compromete más del 50% de los glomérulos.

En esta cohorte francesa de 250 pacientes con VIgA, se encontró que el 61% presentaba glomerulonefritis endocapilar proliferativa, 54% fibrosis intersticial, 50% infiltrados

inflamatorios, 48% necrosis fibrinoide de penacho glomerular²⁸. Desde el punto de vista histopatológico, se asociaron con pobre pronóstico el grado de fibrosis intersticial (>10%), el porcentaje de esclerosis glomerular (>20%) y presencia de glomérulos con necrosis fibrinoide (>10%)²⁸.

Otras manifestaciones: De forma más rara, puede cursar con miocarditis, orquitis o epiescleritis, igualmente es poco frecuente el compromiso del Sistema Nervioso Central. Éstas últimas, se presentan 2-4 semanas en el curso de VIgA, en forma de cefalea, convulsiones, inestabilidad emocional, irritabilidad, mareo, cambios comportamentales, alteración del estado de conciencia, alteraciones visuales, discapacidad verbal; de forma excepcional y como parte de reportes anecdóticos, pueden existir ataxia, hemorragia intracraneal, mononeuropatía o neuropatía axonal sensitivo-motora^{29,30}. En forma muy llamativa, en el tracto respiratorio puede presentarse hemorragia pulmonar³¹⁻³³.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la clínica, pero existe heterogeneidad en cuanto a los múltiples criterios que se podrían emplear. Estos han variado en el curso del tiempo, el Colegio Americano de Reumatología en el año 1990 estableció 7 tipos de vasculitis entre las cuales incluyó la PHS, instituyendo que los criterios para su diagnóstico fueran presencia de púrpura palpable, edad de aparición menor de 20 años, dolor abdominal agudo y biopsia con granulocitos en la pared de las arteriolas y venulas de pequeño tamaño³⁴. En el año 2005 la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PRES) con el respaldo de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) retiró el concepto de la edad y estableció como criterios la presencia de purpura palpable (sin trombocitopenia ni coagulopatía) en presencia de por lo menos uno de los siguientes hallazgos: dolor abdominal difuso, artritis o artralgiás, cualquier biopsia en la que predominaran los depósitos de IgA y compromiso renal (manifestado por hematuria y/o proteinuria)³⁵. Ya en el año 2006, el Colegio Americano de Reumatología y la Sociedad Europea de Nefrología Pediátrica en consenso reafirmaron los criterios de las sociedades europeas³⁶. Actualmente, los criterios propuestos por EULAR, PRINTO y PRES en 2010³⁷ son considerados como el estándar de oro; en adultos se ha documentado para estos, una sensibilidad del 99,2% y una especificidad de 86%³⁸. En la tabla 2, se resumen los principales criterios existentes en la literatura.

Tabla 2. Resumen de los criterios de clasificación³⁹.

Clasificación	Criterios diagnósticos
ACR 1990	2 o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Púrpura palpable no trombocitopénica - Angina intestinal - Granulocitos en la pared vascular en biopsia - Edad menor a 20 años al inicio de la enfermedad
Michel y cols 1992	3 o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Púrpura palpable no trombocitopénica - Angina intestinal - Sangrado gastrointestinal - Hematuria

	- Edad menor de 20 años al inicio de la enfermedad
CHCC 1994	Vasculitis, con depósitos inmunes dominantes de IgA, afectando pequeños vasos (ej, capilares, vénulas o arteriolas); típicamente compromete piel, intestino y glomérulos y está asociada con artralgias o artritis.
EULAR/PRINTO/PRES 2010	Púrpura palpable no trombocitopénica + 1 o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Dolor abdominal difuso - Histopatología: VLC típica con depósitos predominantes de IgA o glomerulonefritis proliferativa con depósitos predominantes de IgA - Artritis o artralgias - Compromiso renal (proteinuria > 0,3 g/24h o relación albuminuria a creatinuria > 30 mmol/mg en muestra ocasional; y/o hematuria > 5 eritrocitos por campo de alto poder o cilindros hemáticos ≥ 2+)

ACR: American College of Rheumatology. CHCC: Chapel Hill Consensus Criteria. VLC: Vasculitis leucocitoclástica. EULAR/PRINTO/PRES: European League Against Rheumatism / Pediatric Rheumatology International Trials Organization / Pediatric Rheumatology European Society.

LABORATORIO

No hay un examen de laboratorio que pueda confirmar la presencia de la patología; se ha detectado en el 50-70% de los pacientes una ligera elevación en los niveles de IgA, sin que ello constituya un dato confirmatorio de la misma⁴⁰. Es importante de todas maneras en el laboratorio solicitar conteo plaquetario para descartar trombocitopenia que pueda explicar la púrpura, y pruebas de coagulación (TTP y TP) que permitan excluir coagulopatía como causa de la enfermedad. En el examen de orina se puede detectar glóbulos rojos, leucocitos, cilindros hemáticos, leucocitarios y proteínas⁴¹. Esta última habitualmente está en rango no nefrótico, pero cuando se presenta en un valor mayor a 3,5 gramos/1,73 m² se considera que es un marcador importantísimo de mal pronóstico^{19,26}. La biopsia de piel típicamente muestra una vasculitis leucocitoclástica que afecta principalmente la vénulas post capilares²⁰. En la inmunofluorescencia se aprecian abundantes depósitos de IgA, C3 y fibrina en los vasos comprometidos^{3,21}.

La biopsia renal es muy importante ya que permite confirmar el diagnóstico y establecer el pronóstico de la enfermedad, puesto que la mayor morbilidad de la enfermedad está relacionada con las complicaciones renales⁵. Depósitos mesangiales abundantes de IgA y C3 son obligatorios, aunque pueden haber en menor grado de IgG e IgM. Raramente se puede detectar lesiones de podocitos (enfermedad de cambios mínimos), necrosis focal segmental, y en enfermedad de larga de evolución inflamación tubulointersticial. En pacientes con falla renal aguda asociada a VIgA se ha detectado obstrucción tubular por glóbulos rojos, lesiones del epitelio tubular y glomerulonefritis con medialunas (rápidamente progresiva) asociada a lesiones necrotizantes^{17,25,26}. Se considera razonable realizar biopsia renal si hay falla renal aguda, glomerulonefritis rápidamente progresiva, síndrome nefrótico, incertidumbre diagnóstica o en caso de proteinuria persistente (> 1g/día) después de 3-6 meses de uso de IECA¹.

CURSO Y PRONÓSTICO

Tradicionalmente se ha considerado como una enfermedad de buen pronóstico, pero evidencia creciente llama la atención sobre el comportamiento más agresivo en algunos adultos en quienes acaece una mayor tasa de complicaciones²⁸. Hay una pobre correlación entre la presentación inicial y los desenlaces, pudiendo darse una remisión completa en pacientes con un debut severo, e inversamente, pacientes con síntomas leves pueden evolucionar a enfermedad renal crónica (ERC) avanzada a largo plazo. Es así como el clínico debe estar atento en el seguimiento, aún más considerando que hasta el 20% de los adultos recaen y hay evidencia de asociación con HTA y ERC a largo plazo^{8,42}, especialmente en aquellos mayores de 65 años con hipoalbuminemia⁴³.

Es importante tener en cuenta que generalmente el compromiso renal marca el pronóstico a largo plazo. En un grupo de adultos evaluados por Pillebout y cols, el 11% alcanzaron ERC avanzada, 13% con TFG < 30 mL/min y 14% con TFG < 50 mL/min; en este mismo estudio, como factores asociados con ERC avanzada a largo plazo se filieron la alteración de la función renal basal, proteinuria basal > 1-1,5 g/día, hematuria macroscópica, hipertensión arterial, y proteinuria ≥ 1 g/día durante el seguimiento²⁸. Desde el punto de vista histopatológico, el grado de fibrosis intersticial, glomerulonefritis esclerosante y necrosis fibrinoide también se han asociado con peor pronóstico como se mencionó antes. Puede recurrir después del trasplante renal hasta en el 35% de los casos, con pérdida del injerto en el 11% a 5 años⁴⁴.

ASOCIACIÓN CON ENFERMEDADES SISTÉMICAS Y MALIGNIDAD

La VIgA se ha asociado con enfermedades sistémicas como hepatopatías, enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y espondilitis anquilosante¹⁷. Por otra parte, la vasculitis paraneoplásica representa entre 2,5-5% de las vasculitis en los adultos, y de éstos casos, aproximadamente el 5% corresponden a VIgA⁴⁵; se ha establecido que hasta el 43% de los pacientes adultos con VIgA tienen una malignidad subyacente⁴⁶. Se han asociado tanto tumores sólidos como neoplasias hematológicas¹⁷, que se cree causan sobreproducción y disminución de la eliminación de complejos inmunes que incluyen IgA y antígenos tumorales, aunque también podría existir una reacción cruzada del sistema inmune con las células tumorales y el endotelio⁴⁵. Teniendo en cuenta lo anterior, sería razonable realizar una tamización de cáncer en pacientes adultos con VIgA según edad, factores de riesgo y síntomas referidos¹⁷.

TRATAMIENTO

En principio, el tratamiento en la mayoría de pacientes será de orden sintomático dado su curso usualmente benigno^{1,3,17}. Sin embargo, deberán seleccionarse oportunamente los casos en los que se requiere uso de corticoesteroides y otros medicamentos inmunosupresores, tal como es el caso de aquellos con compromiso severo, incluyendo complicaciones gastrointestinales graves o glomerulonefritis proliferativa, en quienes se justifica un tratamiento agresivo de forma temprana^{3,17}. Lastimosamente, la mayoría de datos derivan de

estudios en población pediátrica y los tratamientos específicos son controversiales y su eficacia aún dudosa^{3,47,48}.

Para las manifestaciones sistémicas de la enfermedad solo se requiere terapia de soporte acompañada de hidratación, reposo en cama y analgésicos^{20,47}. Para los dolores articulares si los riñones no están muy afectados, puede considerarse la administración de antiinflamatorios no esteroideos. Para los cuadros de dolor abdominal la administración de esteroides a bajas dosis ayuda a disminuir el edema y la vasculitis intestinal^{20,49}. En caso de proteinuria leve a moderada, los IECA constituyen una opción terapéutica^{25,47}. En cuanto a las complicaciones gastrointestinales, las formas severas pueden requerir intervenciones quirúrgicas emergentes¹. A continuación, se discutirán los diferentes agentes e intervenciones propuestas en la literatura.

Corticoesteroides:

Han demostrado buenos resultados particularmente en cuanto a control de artralgias y dolor abdominal, sin lograr impacto significativo sobre lesiones purpúricas. Si bien su uso es frecuente en la patología, se ha debatido sobre su real beneficio para tratar el compromiso renal y prevenir la progresión a formas avanzadas de nefropatía^{3,47,48}. El ensayo clínico STOP-IgAN mostró poco beneficio adicional de los corticoesteroides respecto a la terapia conservadora en pacientes con NIGa relativamente leve⁵⁰; si bien no se sabe si se pueden extrapolar datos de pacientes con NIGa a VIGa. Una de las principales limitaciones, es que muchos de los ensayos han excluido pacientes con deterioro rápido de función renal¹⁷.

Lo que si es claro hasta ahora, es que el inicio temprano de los corticosteroides no previene el desarrollo de glomerulonefritis, por lo que no se recomienda su uso de forma rutinaria en todos los pacientes con VIGa^{47,48}; es así, que los pacientes que tengan hallazgos clínicos e histológicos que sean compatibles con una buena evolución como lo son hematuria microscópica aislada, proteinuria en rango no nefrótico, función renal normal y biopsia renal en estadios iniciales, no se benefician de la utilización de terapia específica, pudiendo ser manejados solo con medidas de soporte¹. En cambio, cuando el paciente presente hallazgos poco favorables en la biopsia, síndrome nefrótico, nefrítico-nefrótico, hipertensión arterial y elevación de azoados se debe manejar en forma semejante a una glomerulonefritis rápidamente progresiva o vasculitis sistémica, recomendándose la administración de pulsos de metilprednisolona 30 mg/kg/día para una dosis máxima de 1000 mg diarios por 3 días, continuando luego con prednisona oral a una dosis de 1 mg/kg/día por un periodo de 3 meses, y considerar además la administración de un citostático como ciclofosfamida^{1,3}.

En pacientes con nefropatía por IgA se ha sugerido el uso del esquema de Locatelli, en el que se emplea una combinación de pulsos de metilprednisolona y bajas dosis de prednisona, a razón de 1 g de metilprednisolona por 3 días consecutivos al principio de los meses 1, 3 y 5, más prednisona oral 0,5 mg/kg en días alternos por 6 meses⁵¹. KDIGO no da recomendaciones específicas para pacientes con compromiso renal por VIGa, pero en pacientes con nefropatía por IgA, sugiere el uso por 6 meses del anterior esquema en aquellos con proteinuria persistente > 1 g/día a pesar de 3-6 meses de óptimo manejo de soporte (inhibición de eje renina-angiotensina-aldosterona y adecuado control de tensión arterial) y TFG > 50 mL/min⁵².

Ciclofosfamida:

Así como en otras enfermedades autoinmunes que ponen en riesgo la viabilidad de órganos, se ha empleado la ciclofosfamida en VIgA, constituyendo un citostático a considerar sobre todo cuando se presenta compromiso renal severo o rápidamente progresivo³. El ensayo clínico CESAR, en el cual se reclutaron 56 pacientes (si bien se habían planteado inicialmente una muestra de 200 participantes), no logró demostrar beneficios adicionales de añadir ciclofosfamida al manejo con corticoesteroides; sin embargo el poder del estudio se ve disminuido por el bajo número de individuos y sí hubo una diferencia significativa en la mortalidad de ambos grupos: 87% en el de ciclofosfamida + corticoesteroide vs 68% en el de corticoesteroide solo⁵³. El esquema de dosis empleado fue de 0,6 g/m² en los días 1 y 15, y en las semanas 4, 8, 12 y 16, con un total de 6 pulsos, ajustados acorde a la función renal, con un máximo de 1.200 mg⁵³.

Ciclosporina

Se han reportado experiencias exitosas de uso de ciclosporina en población pediátrica a dosis de 5 mg/kg/día, en un grupo de 29 pacientes con proteinuria en rango nefrótico, y administrada durante un promedio de 12,3 meses, logrando en el seguimiento de un promedio de 3,7 años reducir la proteinuria significativamente, sin deteriorar la función renal⁵⁴. Igualmente existen estudios de su uso en adultos, como es el publicado por Kalliakmani y cols, quienes lograron remisión parcial o completa en el 100% de 5 pacientes con proteinuria tratados con ciclosporina y corticoesteroides, adicionalmente todos ellos mantuvieron una función renal estable a 5 años de seguimiento⁵⁵.

Rituximab:

Aún no está claramente definida la asociación entre la actividad de la VIgA y las células B circulantes, pero por lo menos en niños se ha encontrado aumento del porcentaje de linfocitos B (CD19/20+)¹⁷. En realidad, la experiencia con este antiCD20 es dispar en la literatura, pero existe una serie de 5 casos con VIgA refractaria en la que se logró resolución clínica completa con el uso de este agente⁵⁶. En 2018, se publicó un estudio observacional multicéntrico con 22 pacientes con VIgA que recibieron rituximab por formas refractarias o recurrentes de la enfermedad, o por contraindicaciones para la terapia estándar con glucocorticoides; 16 lo recibieron como terapia adicional y 6 como monoterapia, completando un seguimiento en promedio de 24 meses, durante los cuales, 20 (90,9%) alcanzaron remisión, de ellos 7 (35%) recayeron; se demostraron reducciones significativas en proteinuria en 24 horas, niveles de PCR, puntajes de actividad de la vasculitis y dosis de prednisolona, con estabilidad en la tasa de filtración glomerular⁵⁷.

Azatioprina y micofenolato:

La azatioprina es comúnmente prescrita en VIgA, si bien existe poca evidencia específica que soporte su eficacia, con malos resultados como inductor¹⁷. Por su parte, se cuenta con pocos datos acerca de micofenolato en VIgA, pero parece ser una peor alternativa para mantenimiento que azatioprina⁵⁸; algunos autores sugieren su uso como agente ahorrador de esteroides para inducción de la remisión, pero sin evidencia de superioridad respecto a dosis altas de corticoesteroides⁵⁹. También existen reportes de uso en niños con casos refractarios¹⁷, pero aún su papel en el tratamiento de la entidad es poco claro⁴⁷.

Colchicina:

Previene la activación, degranulación y migración de polimorfonucleares al inhibir la polimerización de la β -tubulina dentro de los microtúbulos, teniendo un efecto supresivo en vía inflamatoria⁶⁰. Se cuenta con evidencia de su uso en manejo de las lesiones en piel de VIgA¹⁷. Lo recomendado, son dosis bajas (0,5 – 1 mg una vez al día), las cuales han demostrado ser efectivas en series de casos en tratar vasculitis leucocitoclástica, con tasas de respuesta de 80% dentro de 4-7 días⁶¹.

Dapsona:

Es una sulfonamida bacteriostática, que se ha usado frecuentemente en Dermatología en lesiones asociadas con acumulación de neutrófilos, incluida la vasculitis leucocitoclástica⁶². Su mecanismo de acción no es completamente conocido, pero se ha propuesto que tiene un efecto antioxidante, al suprimir la generación de radicales derivados del oxígeno en neutrófilos, además inhibiendo su quimiotaxis; también parece inhibir ciertas interacciones de la IgA¹. Para su uso, debe tenerse en cuenta potenciales reacciones adversas como hemólisis y metahemoglobinemia¹. Existen algunos reportes de su uso en niños y adultos, sin contar con ensayos clínicos formales, con respuesta en un lapso de semanas a días, pero con probabilidad de recaída al discontinuar⁶³.

Inmunoglobulina (o gammaglobulina):

Se ha documentado la potencial utilidad del uso de inmunoglobulina intravenosa (Ig IV) en VIgA, logrando mejoría del dolor abdominal y reducción de proteinuria^{1,64}. En un ensayo clínico prospectivo de 14 adultos estadio 3 en histología y función renal normal, se administraron 2 g/kg de Ig IV cada mes por 3 meses, seguido de 0,35 mL/kg cada 15 días de Ig Intramuscular por otros 6 meses, que resultaron en mejoría en proteinuria, hematuria, actividad histológica y depósitos inmunes en la mayoría de los casos⁶⁵.

Plasmaféresis:

En pacientes severamente comprometidos la plasmaféresis podría remover los complejos inmunes y tener algún beneficio terapéutico⁴⁹, sin embargo sus efectos son temporales y debería ser considerada como una terapia puente al uso de terapia inmunopresora¹⁷. En una cohorte de 11 pacientes con VIgA severa con compromiso renal o gastrointestinal, tratados concomitantemente con corticoesteroides y 10-15 recambios de plasma, se encontró que 10 respondieron de forma adecuada⁶⁶. La Sociedad Americana de Aféresis contempla la VIgA como indicación categoría III (rol óptimo no establecido, decisión individualizada), restringida a glomerulonefritis rápidamente progresiva con medialunas o manifestaciones extrarrenales severas⁶⁷.

Inhibidores del complemento:

Existen reportes del uso de eculizumab en el manejo de NIgA refractaria⁶⁸. En VIgA, se especula su utilidad dada la participación demostrada del complemento en la patogénesis de

la enfermedad, pero sus costos son extremadamente altos limitando su uso sin el suficiente respaldo del acervo científico¹⁷.

Como síntesis de lo anteriormente expuesto, la tabla 3 presenta una propuesta para orientar el manejo médico según los hallazgos histopatológicos y la proteinuria como uno de los principales factores pronósticos a largo plazo. Además, en la figura 2 se reproduce el algoritmo terapéutico de Audermard-Verger y cols que distingue las opciones de tratamiento según el compromiso de diferentes sistemas.

Tabla 3. Tratamiento del compromiso renal según biopsia:

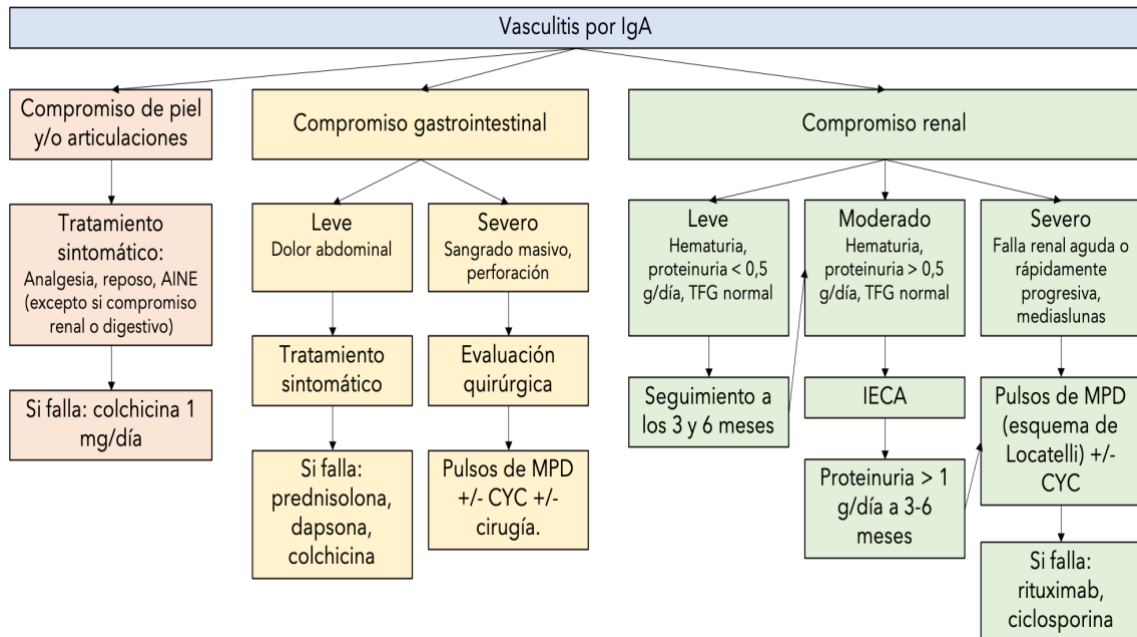
Clase	Proteinuria < 1 g/día	Proteinuria 1-3 g/día	Proteinuria > 3 g/día
1	IECA	IECA	Esteroides
2	IECA	+/- Esquema de Locatelli	Esteroides
3	IECA	Esquema de Locatelli	Esteroides
4	Esteroides	Esteroides +/- CYC	Esteroides + CYC +/- RTX, plasmaféresis
5	Conservador	Conservador	Conservador

IECA: Inhibidor de Enzima Convertidora de Angiotensina

CYC: Ciclofosfamida

RTX: Rituximab

Figura 2. Algoritmo de manejo de VIgA.



Traducido y adaptado de: Audermard-Verger A, Pillebout E, Guillevin L y cols. IgA vasculitis (Henoch-Shönlein purpura) in adults: Diagnostic and therapeutic aspects. Autoimmun Rev. 2015;14(7):579-585.

En conclusión, la VIgA es una patología de interés incluso en adultos, en quienes es fundamental el seguimiento estrecho dado que si bien la mayoría serán de un curso benigno, pueden darse formas agresivas; es en estas que, con base en los resultados obtenidos en otras enfermedades renales caracterizadas por proliferación extracapilar y glomerulonefritis rápidamente progresiva, el médico debe de elaborar una terapia que pueda revertir los

cambios a nivel glomerular y modificar el pronóstico del paciente a largo plazo. Con este fin, debe aprovecharse al máximo la evidencia disponible hasta el momento, que si bien es limitada, permite vislumbrar potenciales oportunidades de intervención. Sin lugar a duda, se requieren futuros ensayos clínicos de alta calidad que permitan orientar mejor la conducta de los médicos que se enfrentan a la entidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;14(7):579-585. doi:10.1016/j.autrev.2015.02.003
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi:10.1002/art.37715
3. Audemard-Verger A, Terrier B, Dechartres A, 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;69(9):1862-1870. doi:10.1002/art.40178
4. Hetland LE, Susrud KS, Lindahl KH, Bygum A. Henoch-schönlein purpura: A literature review. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(10):1160-1166. doi:10.2340/00015555-2733
5. Chang WL, Yang YH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Renal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: A 10-year clinical study. *Pediatr Nephrol.* 2005. doi:10.1007/s00467-005-1903-z
6. Batu ED, Sari A, Erden A, et al. Comparing immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) in children and adults: a single-centre study from Turkey. *Scand J Rheumatol.* 2018;47(6):481-486. doi:10.1080/03009742.2018.1448111
7. Gupta V, Aggarwal A, Gupta R, et al. Differences between adult and pediatric onset Henoch-Schönlein purpura from North India. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(1):292-298. doi:10.1111/1756-185X.13221
8. Tracy A, Subramanian A, Adderley NJ, et al. Cardiovascular, thromboembolic and renal outcomes in IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): A retrospective cohort study using routinely collected primary care data. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(2):261-269. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214142
9. Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): Current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(2):171-178. doi:10.1097/BOR.0b013e32835d8e2a
10. Rigante D, Castellazzi L, Bosco A, Esposito S. Is there a crossroad between infections, genetics, and Henoch-Schönlein purpura? *Autoimmun Rev.* 2013. doi:10.1016/j.autrev.2013.04.003
11. Suzuki H, Yasutake J, Makita Y, et al. IgA nephropathy and IgA vasculitis with nephritis have a shared feature involving galactose-deficient IgA1-oriented pathogenesis. *Kidney Int.* 2018;93(3):700-705. doi:10.1016/j.kint.2017.10.019
12. Heineke MH, Ballering A V., Jamin A, Ben Mkaddem S, Monteiro RC, Van Egmond M. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). *Autoimmun Rev.* 2017;16(12):1246-1253. doi:10.1016/j.autrev.2017.10.009
13. Maillard N, Wyatt RJ, Julian BA, et al. Current understanding of the role of complement in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(7):1503-1512. doi:10.1681/ASN.2014101000
14. Oortwijn BD, Eijgenraam JW, Rastaldi MP, Roos A, Daha MR, van Kooten C. The Role of Secretory IgA and Complement in IgA Nephropathy. *Semin Nephrol.* 2008. doi:10.1016/j.semnephrol.2007.10.007
15. Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N, et al. Glomerular activation of the lectin pathway of

- complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006. doi:10.1681/ASN.2005090923
16. Espinosa M, Ortega R, Sanchez M, et al. Association of C4d deposition with clinical outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014. doi:10.2215/CJN.09710913
 17. Moran SM, Reich HN. IgA Vasculitis in Adults. *Curr Treat Options Rheumatol*. 2018;4(1):119-132. doi:10.1007/s40674-018-0088-0
 18. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, et al. Henoch Schonlein purpura in childhood: Epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2005. doi:10.1016/j.semarthrit.2005.08.007
 19. Lu S, Liu D, Xiao J, et al. Comparison between adults and children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2015. doi:10.1007/s00467-014-3016-z
 20. Pillebout E, Verine J. [Henoch-Schönlein purpura in the adult]. *La Rev médecine interne*. 2014. doi:10.1016/j.revmed.2013.12.004
 21. Linskey KR, Kroshinsky D, Mihm MC, Hoang MP. Immunoglobulin-A - Associated small-vessel vasculitis: A 10-year experience at the Massachusetts General Hospital. *J Am Acad Dermatol*. 2012. doi:10.1016/j.jaad.2011.06.012
 22. Chen SY, Kong MS. Gastrointestinal Manifestations and Complications of Henoch-Schönlein Purpura. *Chang Gung Med J*. 2004.
 23. Zhang Y, Huang X. Gastrointestinal involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Scand J Gastroenterol*. 2008. doi:10.1080/00365520802101861
 24. Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Henoch-Schonlein purpura. *Dig Dis Sci*. 2008. doi:10.1007/s10620-007-0147-0
 25. Rostoker G. Schönlein-Henoch purpura in children and adults: Diagnosis, pathophysiology and management. *BioDrugs*. 2001. doi:10.2165/00063030-200115020-00004
 26. Pohl M. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2014. doi:10.1007/s00467-014-2815-6
 27. Jelusic M, Sestan M, Cimaz R, Ozen S. Different histological classifications for Henoch-Schönlein purpura nephritis: which one should be used? *Pediatr Rheumatol*. 2019;17(1):1-7. doi:10.1186/s12969-019-0311-z
 28. 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;13(5):1271-1278. doi:10.1097/01.ASN.0000013883.99976.22
 29. Garzoni L, Vanoni F, Rizzi M, et al. Nervous system dysfunction in Henoch-Schönlein syndrome: Systematic review of the literature. *Rheumatology*. 2009. doi:10.1093/rheumatology/kep282
 30. Bérubé MD, Blais N, Lanthier S. Neurologic manifestations of Henoch-Schönlein purpura. In: *Handbook of Clinical Neurology*. ; 2014. doi:10.1016/B978-0-7020-4087-0.00074-7
 31. Rajagopala S, Shobha V, Devaraj U, D'Souza G, Garg I. Pulmonary Hemorrhage in Henoch-Schönlein Purpura: Case Report and Systematic Review of the English Literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2013. doi:10.1016/j.semarthrit.2012.07.004
 32. Restrepo C. Goodpasture's Syndrome due to IgA in a patient with clinical diagnosis of Henoch Schonlein's purpura. *Acta Medica Colomb*. 2005.
 33. Agraharkar M, Gokhale S, Le L, Rajaraman S, Campbell GA. Cardiopulmonary manifestations of Henoch-Schonlein purpura. *Am J Kidney Dis*. 2000. doi:10.1016/S0272-6386(00)70344-1
 34. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of henoch-schönlein purpura. *Arthritis Rheum*. 1990. doi:10.1002/art.1780330809
 35. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006. doi:10.1136/ard.2005.046300
 36. Dillon MJ, Ozen S. A new international classification of childhood vasculitis. *Pediatr Nephrol*. 2006. doi:10.1007/s00467-006-0181-8
 37. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, 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 criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010. doi:10.1136/ard.2009.116657
38. Hočevár A, Rotar Z, Jurčić V, et al. IgA vasculitis in adults: The performance of the EULAR/PRINTO/PRES classification criteria in adults. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):16-20. doi:10.1186/s13075-016-0959-4
 39. Yang YH, Yu HH, Chiang BL. The diagnosis and classification of Henoch-Schönlein purpura: An updated review. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):355-358. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.031
 40. Li Y, Feng X, Huang L, et al. Hematologic and immunological characteristics of Henoch-Schönlein purpura in rat and rabbit models induced with ovalbumin based on type III hypersensitivity. *Sci Rep*. 2015. doi:10.1038/srep08862
 41. Watson L, Richardson ARW, Holt RCL, Jones CA, Beresford MW. Henoch schonlein purpura - A 5-year review and proposed pathway. *PLoS One*. 2012. doi:10.1371/journal.pone.0029512
 42. Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2002. doi:10.1016/S0140-6736(02)09835-5
 43. Komatsu H, Fujimoto S, Maruyama S, et al. Distinct characteristics and outcomes in elderly-onset IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) with nephritis: Nationwide cohort study of data from the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *PLoS One*. 2018;13(5):1-14. doi:10.1371/journal.pone.0196955
 44. 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.
 45. Ota S, Haruyama T, Ishihara M, et al. Paraneoplastic IgA Vasculitis in an Adult with Lung Adenocarcinoma. *Intern Med*. 2018;57(9):1273-1276. doi:10.2169/internalmedicine.9651-17
 46. Mitsui H, Shibagaki N, Kawamura T, Matsue H, Shimada S. A clinical study of Henoch-Schönlein Purpura associated with malignancy. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2009. doi:10.1111/j.1468-3083.2008.03065.x
 47. 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;(3):1-78. doi:10.1002/14651858.CD005128.pub3
 48. Chartapisak W, Opastiraku SL, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Prevention and treatment of renal disease in Henoch-Schönlein purpura: A systematic review. *Arch Dis Child*. 2009;94(2):132-137. doi:10.1136/adc.2008.141820
 49. Zaffanello M, Fanos V. Treatment-based literature of Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(10):1901-1911. doi:10.1007/s00467-008-1066-9
 50. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2225-2236. doi:10.1056/NEJMoa1415463
 51. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi G, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: A randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353(9156):883-887. doi:10.1016/S0140-6736(98)03563-6
 52. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: Reading between the (guide)lines-application to the individual patient. *Kidney Int*. 2012;82(8):840-856. doi:10.1038/ki.2012.280
 53. Pillebout E, Alberti C, Guillevin L, Ouslimani A, Thervet E. Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schönlein Purpura. *Kidney Int*. 2010;78(5):495-502. doi:10.1038/ki.2010.150
 54. Park JM, Won SC, Shin J Il, Yim H, Pai KS. Cyclosporin A therapy for Henoch-Schönlein nephritis with nephrotic-range proteinuria. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(3):411-417. doi:10.1007/s00467-010-1723-7
 55. 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. doi:10.5414/CN106553
 56. Fenoglio R, Naretto C, Basolo B, et al. Rituximab therapy for IgA-vasculitis with nephritis: a case series and review of the literature. *Immunol Res*. 2017;65(1):186-192.

- doi:10.1007/s12026-016-8827-5
57. Maritati F, Fenoglio R, Pillebout E, et al. Brief Report: Rituximab for the Treatment of Adult-Onset IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein). *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(1):109-114. doi:10.1002/art.40339
 58. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized controlled trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2010. doi:10.1001/jama.2010.1658
 59. Ren P, Han F, Chen L, Xu Y, Wang Y, Chen J. The combination of mycophenolate mofetil with corticosteroids induces remission of henoch-schnlein purpura nephritis. *Am J Nephrol.* 2012. doi:10.1159/000341914
 60. Ehrenfeld M, Levy M, Bar Eli M, Gallily R, Eliakim M. Effect of colchicine on polymorphonuclear leucocyte chemotaxis in human volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1980. doi:10.1111/j.1365-2125.1980.tb01759.x
 61. Callen JP. Colchicine is effective in controlling chronic cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1985. doi:10.1016/S0190-9622(85)70158-2
 62. Modschiedler K, Weller M, Wörl P, Von Den Driesch P. Dapsone and colchicine inhibit adhesion of neutrophilic granulocytes to epidermal sections. *Arch Dermatol Res.* 2000. doi:10.1007/PL00007458
 63. Iqbal H, Evans A. Dapsone therapy for Henoch-Schönlein purpura: A case series [6]. *Arch Dis Child.* 2005. doi:10.1136/adc.2004.061598
 64. Zaffanello M, Brugnara M, Franchini M, Fanos V. Adjuvant treatments for Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: A systematic review. *Curr Ther Res - Clin Exp.* 2009;70(3):254-265. doi:10.1016/j.curtheres.2009.05.003
 65. Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, et al. Immunomodulation with Low-Dose Immunoglobulins for Moderate IgA Nephropathy and Henoch-Schönlein Purpura. *Nephron.* 1995;69(3):327-334. doi:10.1159/000188480
 66. Augusto JF, Sayegh J, Delapierre L, 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;59(5):663-669. doi:10.1053/j.ajkd.2011.12.015
 67. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019;34(3):171-354. doi:10.1002/jca.21705
 68. Ring T, Pedersen BB, Salkus G, Goodship THJ. Use of eculizumab in crescentic IgA nephropathy: Proof of principle and conundrum? *Clin Kidney J.* 2015;8(5):489-491. doi:10.1093/ckj/sfv076