

# NEFROPATÍA POR IG A

## Presentación DE 12 CASOS

**Sergio A. Herra Sánchez\***

### RESUMEN

Se realizó revisión retrospectiva de los 12 casos de Nefropatía por Ig A en el Hospital San Juan de Dios.

Se encuentra que esta entidad se presenta en gente joven predominantemente varones con factores desencadenantes más frecuentemente de tipo infeccioso.

Se analizó la presentación clínica y de laboratorio, factores asociados y los hallazgos anatomopatológicos, así como la evolución posterior.

Se concluye que esta entidad representa un bajo porcentaje de los hallazgos anatomopatológicos renales y tiene una presentación y curso relativamente benignos, sin ningún caso demostrado de evolución a insuficiencia renal crónica.

### SUMMARY

This is a retrospective study of 12 cases of Ig A nephropathy seen at the San Juan de Dios Hospital.

This entity is predominantly found in young male patients. The triggering factors involved are basically infections.

The clinical presentation, the pathology reports were analyzed.

This condition represents only a 6% among the 200 biopsies studied and shows a benign clinical course since we did not find chronic renal failure associated to the Ig A nephropathies studied.

### INTRODUCCIÓN

En 1968 Berger e Hinglais describieron el depósito de Ig A y complemento en el mesangio renal de niños con hematuria (1), conociéndose desde entonces esta entidad como Nefropatía por Ig A o Enfermedad de Berger.

Esta entidad es una glomerulopatía, con hematuria y el diagnóstico se establece al demostrar la presencia de depósitos de Ig A granulares, mesangiales y difusos, pudiendo existir también depósitos de Ig G, Ig M y complemento. Lo anterior

en ausencia de otra enfermedad, ya que se ha reportado depósitos de Ig A en el riñón de pacientes con cirrosis hepática (2,3,4,5), hepatitis aguda (6), enfermedad celíaca, cortocircuitos portales (3,7), púrpura de Henoch Scholein (2,7), lupus eritematoso sistémico (2,8,9), dermatitis herpetiforme, neoplasias, espondilitis anquilosante (2), infecciones por yersinia enterocolitica, hemosiderosis pulmonar (2), gammapatía monoclonal benigna, enfermedad de Chron, micosis fungoide (1,6,7,10) y escleritis (2).

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes con el diagnóstico de Nefropatía por Ig A de

\*Nefrólogo Servicio Urgencias Hospital San Vicente de Paul, Heredia

1979 a 1986 en el material del Departamento de Patología del Hospital San Juan de Dios. Encontramos doce casos con diagnóstico histológico de esta entidad, y estudio de inmunofluorescencia. Se analizó en todos los casos la presentación clínica, hallazgos de laboratorio, histológico y de inmunofluorescencia, así como el tratamiento y la evolución.

### RESULTADOS

De un total de 200 biopsias renales realizadas en el período comprendido entre enero de 1979 y diciembre de 1986 en el Hospital San Juan de Dios, 12 (6%) corresponden a Nefropatía por Ig A.

En los 12 casos encontrados, la edad promedio fue de 27.5 años (22.5 para los hombres y 37.5 para las mujeres), con rangos comprendidos entre 14 y 68 años (recordemos que se trata de un hospital de adultos), el sexo predominante lo fue el masculino con un 75% de los casos. En 5 pacientes se encontró que habían familiares con antecedentes de hematuria, aunque en ninguno se pudo constatar el tipo o la causa.

Los factores desencadenantes más importantes lo fueron los procesos infecciosos (faringoamigdalitis en 7 pacientes, cuadros virales en vías respiratorias en 5 casos), ejercicio en 2 y en un caso cada uno piodermatitis y bronconeumonía (algunos pacientes presentaron más de un factor desencadenante).

Siete pacientes presentaron episodios previos de hematuria, con un promedio de duración de 23 meses antes de realizar la biopsia renal (rango entre 10 meses y 4 años). En 9 pacientes se describe la aparición de la hematuria y el cuadro desencadenante previo, siendo concomitante en 1 y en los siguientes cuatro días en los restantes ocho.

Cinco pacientes refirieron episodios de hematuria macroscópica, en cuatro hubo además presencia de edemas y en uno disuria.

Como patología asociada en estos pacientes, en 1 se documentó pielonefritis, en otro infección urinaria baja y en otra una anemia hemolítica.

Únicamente dos de los pacientes (16.5%) eran hipertensos (cifras mayores de 150/100 mm Hg), utilizándose en ambos tiacídicos y alfa metil dopa.

Los hallazgos de la histología fueron variables, 5 pacientes (41,6%) presentaron, según los reportes de patología, proliferación mesangioendotelial mínima. 3 pacientes (25%) con glomerulonefritis difusa proliferativa mesangiocapilar discreta, 2 (16.5%) con glomerulonefritis proliferativa esclerosante focal y segmentaria y 2 pacientes con glomerulonefritis proliferativa focal.

Aparte de los depósitos de Ig A, se observaron depósitos de C 3 (6 casos), Ig M (3 casos) e Ig G (1 caso).

Cuatro pacientes fueron tratados durante períodos mayores de 2 años (2-3.5) con penicilina (oral o benzatínica), en 2 pacientes fueron utilizados los antihipertensivos mencionados, en 2 se utilizó prednisona y en 1 paciente ciclofosfamida.

Cuatro pacientes dejaron de asistir a las citas en los últimos 3 años, 1 paciente se controla en otro Hospital y los restantes han continuado control en el Hospital San Juan de Dios, manteniéndose estables.

Respecto a los hallazgos de laboratorio, 3 pacientes presentaron anemia leve y elevación de la creatinina sérica entre 1.5-2 mg/dl. 10 pacientes presentaron proteinurias elevadas, 6 con niveles entre 250 y 500 mg/día., 1 entre 500 mg y 1 gramo y 3 con cifras mayores de 1 gramo, quienes además presentaron elevación de creatinina.

A todos los pacientes se les realizó pielograma intravenoso, encontrándose en 1 caso defecto de llenado de cáliz inferior izquierdo, los restantes fueron normales. A 3 pacientes se les realizó cistoscopia, la cual fue normal.

### DISCUSIÓN

La nefropatía por Ig A es una de las formas más frecuentes de glomerulopatía, teniendo incidencias tan altas como 11.7 a 43.4% en Francia, España, Italia, Japón, Australia (1,2,4,10), por

otro lado es baja en Estados Unidos, Inglaterra, Hungría, Canadá, Irlanda, China, con tasas entre 2.5 y 5%. En nuestro país no se conoce su incidencia, encontrando en esta revisión un 6% del total de pacientes sometidos a biopsia renal. Debe tenerse presente la diferencia de criterios para realizar la biopsia renal de un lugar a otro. En nuestro medio, ante la sospecha clínica y debido a la ausencia de un tratamiento específico, algunos prefieren no someter al paciente a dicho procedimiento. También deben mencionarse diversas variaciones genéticas y ambientales que pueden influir en la diferente incidencia (4).

Se asocia la aparición de esta entidad con infecciones respiratorias de diversas etiología: micoplasma pneumoniae, virus Epstein-Barr, herpes e influenza (3), antígenos virales (11,12), antígenos de la fibra intestinal (11,13), mononucleosis, brucelosis (2), osteomielitis (2), y otros menos frecuentes situación que se presentó en nuestros casos.

Generalmente el período de aparición de la hematuria, posterior a la infección es rápido, se presenta concomitantemente en el 50% de los casos (13), o con diferencia de 12-24 horas, sin embargo puede aparecer hasta 6-15 días posteriores (7), tal y como se observa en la glomerulonefritis postestreptocócica. Se ha planteado que la aparición de Nefropatía por Ig A asociado a infecciones de vías respiratorias (altas y bajas) es frecuente, por tener estas zonas y el pulmón mucosas protegidas por Ig A, Ig M e inmunidad celular (11,13,14).

La nefropatía por Ig A es una entidad de gente joven (80% entre 16 y 35 años (1) y es más común en hombres (2), situaciones ambas que se presentan en nuestros casos.

La hematuria es el síntoma más importante (2), siendo el principal también en nuestros casos. Se reporta proteinuria leve en el 93% de los pacientes (1-10), con síndrome nefrótico en el 3.6 a 11% (2,15), en nuestros casos se encontró proteinuria menor de 1 gramo en el 83% de los pacientes, ninguno en rango nefrótico. La incidencia de hipertensión arterial es de 30-40% en nuestro grupo dicha incidencia fue muy baja (16%). 8 a 50% de los pacientes tienen cuadros similares a la glomerulonefritis aguda postestreptocócica (16,17).

La mitad de los pacientes tienen más de 1 episodio en su vida (7).

Se encuentra elevación de la creatinina en pacientes con Nefropatía por Ig A, mayor de 1.5 mg/dl hasta en el 70% de los que presenta síndrome nefrótico, en comparación con el 20% cuando la proteinuria es leve (7). La trombosis de vena renal es rara, así como la insuficiencia renal aguda y la glomerulonefritis rápidamente progresiva (10).

El dato de laboratorio más frecuente es la hematuria, dismórfica (10) que puede llegar a ser macroscópica, así como la proteinuria mencionada anteriormente. Los niveles de Ig A sérica están elevados en el 30-50% de los casos (7,13,18,19) (no fueron medidos en ninguno de nuestros casos) y el complemento sérico es habitualmente normal.

Respecto a la patogenia de esta entidad, se pueden observar complejos inmunes circulantes (1,3,8,11,18,20,21,22), mencionándose factores hereditarios asociados (18,23,24), se ha visto relación con HLA BW35 (sobre todo cuando hay hipertensión arterial asociada), HLA B12 y Dr 4 en 60% de los casos (1,18,19,25,26,27). El 60% de los familiares de los pacientes con Nefropatía por Ig A tienen aumento de la producción de Ig A polimérica por los linfocitos de sangre periférica (28). Se cree que dicho aumento está dado por hiperreactividad de células B (13,29) y/o déficit de linfocitos T supresores (13,18), hay además aumento de la relación OKT 4/OKT 8 (7, 19), aumento de la unión de Ig A a linfocitos (30), producción de Ig A por células linfocíticas del intersticio renal (19) y disminución de la actividad de células T supresoras específicas contra Ig A (19).

El papel del complemento no es claro, aunque se cree que participa en la activación de la Ig A (11,20,31) y se ha encontrado depósito de los componentes terminales del complemento (C5-09) en el mesangio y capilares glomerulares de estos pacientes (32,33). Se considera que este depósito está dado por retraso en el aclaramiento de los complejos, debido a saturación o disfunción del sistema mononuclear fagocítico o del sistema hepato biliar (33).

En la histología renal, Hogg (34) divide los hallazgos en 3 grupos, a saber:

1. Glomérulos normales (33%)
2. Hiper celularidad mesangial pura (25%)
3. Glomerulonefritis difusa proliferativa o segmentaria focal (42%)

Además se reportan cambios de esclerosis focal y segmentaria, medias lunas, adherencias y necrosis (2,4). En lesiones crónicas puede encontrarse fibrosis intersticial y atrofia tubular (16,18), también lesiones mínimas. Prácticamente se puede encontrar cualquier tipo de alteración histológica (7,35).

La característica que define esta entidad es el hallazgo de depósitos mesangiales de Ig A, pudiendo encontrarse además Ig G (12%), C 3 (82%) (6,7), también Ig M (25%) y C 1q (14%). También se ha encontrado depósitos granulares que envuelven el mesangio de C3 y fibrina (10).

Con microscopía electrónica (no utilizada en nuestros casos) se ha reportado presencia de depósitos electrodensos mesangiales y en ocasiones subendoteliales, más raramente intramembranosos o subepiteliales (4), también en un 40% de los casos pueden aparecer depósitos tubulares (36).

El pronóstico de estos pacientes no parece ser tan bueno como se creía en un inicio. Se ha reportado insuficiencia renal crónica en 10-48% de los adultos (4), es peor cuando hay hipertensión arterial y proteinuria importantes asociados. Se ha visto que 10-15% de los pacientes sometidos a trasplante renal tienen depósitos de Ig A en el mesangio de sus riñones terminales (2,7,29). Wanzl (37) en su estudio de 312 pacientes con enfermedad renal después de los 12 años, encuentra 10.9% de Nefropatía por Ig A, solo superada por enfermedad de cambios mínimos (21%) y LES (17.3%). Recientemente Combalia-Soriano y col (5) en 100 autopsias realizan inmunofluorescencia renal, encontrando 35% con depósitos renales, de los cuales 22 casos (62.8%) correspondían a depósitos mesangiales de Ig A, sin ningún caso de Nefropatía por Ig A, pero sí una alta incidencia de patología hepática.

90% de los pacientes con Nefropatía por Ig A a los 20-30 años de evolución llegan a tener creatinina mayor de 1.5 mg/dl, 30% desarrollan in-

suficiencia renal crónica en este mismo período (16). El pronóstico es peor cuando la enfermedad se manifiesta en mayores de 25 años, así como cuando se encuentran lesiones segmentarias y medias lunas (7), aunque su evolución exacta es desconocida.

Dada su lenta evolución y la ausencia de tratamiento específico, las medidas empleadas en la actualidad no parecen justificadas. Se ha planteado el uso de esteroides (7,17), la amigdalectomía (que disminuye el número de episodios de hematuria, la proteinuria y los niveles de Ig A), aunque no se relaciona con mejoría histológica (7,16).

La difenilhidantoína, que disminuye los niveles séricos de Ig A no ha demostrado tener efectos benéficos sobre la histología y no se recomienda para casos individuales (1,4,38), ya que no tiene efecto sobre los depósitos granulares o la actividad de la enfermedad. Esto sugiere que el aumento de los niveles séricos de Ig A no tiene importancia patogénica primaria (2,3). También se ha utilizado antiinflamatorios no esteroideos, y antiagregantes plaquetarios, así como danazol, sin buenos resultados (5,16).

La tetraciclina pareciera disminuir la hematuria, aunque faltan más estudios. Ni los citotóxicos ni el clofambucil juegan papel benéfico (1,7). La plasmáferesis brinda una mejoría transitoria, no justificada por sus riesgos.

Los antibióticos profilácticos no han podido brindar ningún efecto benéfico (2).

Finalmente debe tenerse presente que a pesar de la recurrencia de esta entidad en pacientes que son sometidos a trasplante renal entre 3-5 años (2,3,39,40,41), esto no contraindica dicho procedimiento, dado que su evolución es lenta y la recurrencia de enfermedad no implica recaída en insuficiencia renal crónica terminal.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Vander Poet J, Arisz L, Brentjens JRH, Marrian KJ, Hoedemacker PhJ. The clinical course of Ig A nephropathy in adults. *Clin Nephrol* 8: 335-342, 1977.
2. Rodicio JL: Idiopathic Ig A nephropathy. *Kidney Int* 25: 717-729. 1984.

CUADRO N°1:  
HALLAZGOS CLÍNICOS EN 12 PACIENTES  
CON NEFROPATÍA POR IG A

CASO	EDAD	SEXO	CLÍNICA	CAUSA DESENCADENANTE
1	27	M	Hematuria S. Nefrítico	Amigdalitis
2	22	M	Hematuria	Amigdalitis
3	37	F	S. nefrítico	Amigdalitis viral
4	22	F	Edemas-hematuria	Anemia hemolítica Piodermitis Faringoamigdalitis
5	22	M	Hematuria-edemas	Gripe-ejercicio
6	25	M	Hematuria-edemas	Gripe-amigdalitis
7	68	F	Hematuria-edemas	Bronconeumonía
8	35	M	Hematuria	Amigdalitis-virosis
9	16	M	Hematuria	Ejercicios-virosis
10	19	M	Hematuria	Amigdalitis
11	14	M	Edemas	Amigdalitis
12	23	F	Disuria	Virosis

CUADRO N° 2  
HALLAZGOS DE LABORATORIO E HISTOLÓGICOS  
EN 12 PACIENTES CON NEFROPATÍA POR IG A

CASO	HISTOLOGÍA	CREATININA (MG/DL)	PROTEINURIA (MG/24 HRS)
1	Proliferación mesangial endotelial	0.8	500
2	GNPEFS (*)	1.3	741
3	GNPEFS (*)	0.9	1746
4	Hiperplasia mesangio capilar	1.1	186
5	Proliferación mesangial endotelial	1.2	1654
6	Proliferación focal	1.0	492
7	Proliferación mesangial	1.6	101
8	Proliferación difusa	1.3	280
9	Proliferación difusa	1.6	333
10	Proliferación focal	1.3	338
11	Proliferación difusa	1.1	486
12	Proliferación difusa	1.6	1220

(\*) GNPEFS: Glomerulonefritis proliferativa esclerosante focal y segmentaria.

3. Woodroffe AJ, Gormly AA, McKenzie PC, et al: Immunologic studies in Ig A nephropathy. *Kidney Int* 18: 366-374. 1980.

3. Southwest Pediatric Nephrology Study Group: A multicenter study of Ig A nephropathy in children. *Kidney Int* 22: 643-652. 1982.

5. Combali-Soriano N, Trias Puig-Sureda I, Catala Costa I, et al: Estudio sistemático con inmunofluorescencia de los riñones de autopsia. *Rev Clin Esp* 179 (9): 429-443, 1986.

6. Hernando L, Egido J, Barat A: Glomerulonefritis mesangiales, en Martínez Maldonado M. y Rodicio JL: Tratado de Nefrología, Salvat, 1 edición, 1982. pp. 737-751.

7. Egidio de los Ríos S: Nefropatía Ig A. *Med Clin (Barcelona)* 85: 759-768, 1985.

8. Zimmerman SW, Burkholder FM: Immunoglobulin A Nephropathy. *Arch Intern Med* 135: 1217-1221, 1975.

9. Alexander F, Barabas AA, Jack RGS: Ig A nephropathy. *Human Pathol* 8: 173-180. 1977.

10. Gassock RJ, Adler SG, Ward HJ, Cohen AH: Primary glomerular diseases in Brenner BM, Rector FC: The kidney, third edition, WB Saunders Co. 1986, pp. 948-953.

11. Rifai A: Experimental models for Ig A associated nephritis. *Kidney Int* 31: 1-7, 1987.

12. Indraprasit A, Boonpucknavig V, Boonpucknavig S: Ig A nephropathy associated with enteric fever. *Nephron* 40: 219-223, 1985.

13. Lec SM, Rao VM, Franklin WB, Spargo B: Ig A nephropathy, morphologic predictors of progressive renal disease. *Human Pathol* 13: 314-321. 1983.

14. Weng-Lai K., McMounclai F, Waichan K, et al: An overlapping syndrome of Ig A nephropathy and lipid nephrosis. *Am J Clin Pathol* 86: 716-723. 1986.

15. Feshally J, Beattie TJ, Bronchley PEC, et al: Sequential studies of Ig A system in relapsing Ig A nephropathy. *Kidney Int* 30: 924-931, 1986.

16. Endo Y, Hara M: Glomerular Ig A deposition in pulmonary diseases. *Kidney Int* 29: 557-562, 1986.

18. Vander Hem GK, Beauschof JR: Nefropatía por Ig A en Vander Hem GK: Nefrología, 1 edición, Manual Moderno, 1984, pp. 339-349.

17. Bryson-Waldo F, K Betschel L, West CD: Ig A synthesis by lymphocytes from patients with Ig A nephropathy and their relatives. *Kidney Int* 29: 1229-1233. 1986.

18. Rotschild E, Chaternaud L: Cell subset modulation of immunoglobulin production in Ig A nephropathy and membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 25: 557-562, 1984.

19. Schena FP, Mastrolitti G, Fracasso AR, et al: Increased immunoglobulin secreting cells in the blood of patients with active idiopathic Ig A nephropathy. *Kidney Int* 31: 338, 1987 (Abs).

20. Pussey ChD: The immunology of renal disease. *The Practitioner* 226: 2063-2073, 1982.
21. Keakhof JR, Kandun O, Schaafsma W. et al: Toward individual prognosis of Ig A nephropathy. *Kidney Int* 29: 549-556, 1986.
22. Julian BA, Quiggins PA, Thompson JS et al: Familial Ig A nephropathy: Evidence of an inherited mechanism of disease. *N Engl J Med* 312: 202-207, 1986.
23. Wyatt RS, Quiggins PA, Rivas ML et al: Hereditary regionalization in Ig A nephropathy. *Kidney Int* 29: 209, 1986 (Abs).
24. Sissons JGP, Woodrow DF, Curtis JR et al: Isolated glomerulonephritis with Ig A deposits. *Br Med J* 3: 611-614, 1975.
25. Halo GM, McIntosh SL, Hiki Y, et al: Evidence for Ig A specific B cell hyperactivity in patients with Ig A nephropathy. *Kidney Int* 29: 718-724, 1986.
26. Nokoto Y, Sakai H, Animori S: Increase of Ig A-bearing lymphocytes in peripheral blood from patients with Ig A nephropathy. *J Clin Pathol* 71: 158-164, 1979.
27. Imai H, Chen A, Rifai A, Wyatt RJ: Natural human Ig A A immune complexes of Ig A aggregates do not activate the complement system. *Kidney Int* 31: 323, 1987 (Abs).
28. Report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group: Ig A nephropathy (Berger's disease) found in 50% of renal biopsies performed in teenagers presenting with gross hematuria. *Kidney Int* 29: 191, 1986 (Abs).
35. McCoy RC, Kabramowsky CR, Tisher CC: Ig A nephropathy. *Am J Pathol* 76: 123-129, 1974.
36. Frasco GM, Vangelist A, Biagini G, Bonomini V: Immunological tubulointerstitial deposits in Ig A nephropathy. *Kidney Int* 22: 184-189, 1982.
37. Report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group: Multicenter Study of the spectrum of renal biopsy findings in adolescents with renal disease. *Kidney Int* 29: 207, 1986 (Abs).
38. Seager J, Jamison DL, Wilson J. et al: Ig A deficiency, epilepsy and phenitoin treatment. *Lancet* II: 632-634, 1975.
39. Berger J, Yaneva H, Nabarra H, Barbanal C: Recurrence of mesangial deposition of Ig A after renal transplantation. *Kidney Int* 7: 232-237, 1975.
40. Mathew TH, Mathews DC, Hobbs JR, Kincaid-Smith: Glomerular lesion after renal transplantation. *Am J Med* 59: 177-190, 1975.
41. Merrill JP: Glomerulonephritis. *Engl Med* 290: 313-319, 1974.