

Nefropatía por Ig A. Un caso que ilustra sus controversias.

Alejandra Quevedo Smuclir⁽¹⁾, Bernarda Fazzini⁽¹⁾, Ana Malvar⁽¹⁾, Bruno Lococo⁽¹⁾, Paola Pirruccio⁽¹⁾
Lautaro Albarracin⁽¹⁾, Gabriela Rosende⁽¹⁾, Martín Ortemberg⁽¹⁾, Cecilia Perli⁽¹⁾ y Alejandro Iotti⁽²⁾

⁽¹⁾ Unidad de Nefrología, Hospital Juan A. Fernandez. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

⁽²⁾ Hospital Británico de Buenos Aires.

RESUMEN

La nefropatía por IgA (N IgA) es una glomerulonefritis que se caracteriza por evidenciar depósitos mesangiales difusos de IgA. Fue por primera vez descrita en 1968 por el patólogo francés Jean Berger, coincidiendo su aparición con la introducción de técnicas de inmunofluorescencia (IF) en las biopsias renales. De ahí el hecho de que esta patología sea conocida también como Enfermedad de Berger.

La nefropatía por IgA es la única glomerulopatía que se define por la presencia de un tipo de depósito en la IF, más allá del patrón morfológico descrito en la biopsia. Los hallazgos en la microscopía óptica son tan variables que no permiten la elaboración de un score universal y a la vez determinar la correlación de la histopatología con la clínica.

Durante muchos años la N IgA fue considerada una patología benigna. Hoy se sabe sin embargo que muchos casos evolucionan hacia la insuficiencia renal (hasta un 50%) y el 25% de los casos evoluciona a Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT). Más aún, dentro de las Glomerulonefritis primarias que requieren terapia de reemplazo de la función renal la N IgA es la más frecuente.

Como la presentación clínica es tan variable, desde un curso totalmente benigno hasta el extremo opuesto como puede ser una Glomerulonefritis rápidamente evolutiva, o presentándose otras veces en forma subclínica hasta llevar a la insuficiencia renal crónica; el tratamiento frecuentemente genera polémica y termina siendo diferente según el equipo tratante.

ABSTRACT

IgA nephropathy (IgAN) is a mesangial proliferative glo-

merulonephritis characterized by diffuse mesangial deposition of IgA. IgAN is unique among glomerular diseases in being defined by the presence of an immune reactant rather than by another morphologic feature found on renal biopsy. Light microscopic changes are so variable that there is no universal score and it is not possible to correlate pathology with clinical manifestations.

Although primary IgAN was considered a benign condition for many years, it is now clear that a large number of cases eventually progress to renal failure (up to 15%). Indeed, this nephropathy is the main cause of end stage renal disease in patients with primary glomerular disease who require renal replacement therapy (up to 25%). Clinical presentation is extremely variable (from benign recurrent hematuria up to a rapidly progressive glomerulonephritis), so treatment also varies widely.

The intention of this paper is to illustrate that this nephritis can be, in many occasions, a puzzle for nephrologists.

INTRODUCCIÓN

La N IgA es la causa más común de Glomerulonefritis primaria en el adulto, variando su incidencia de acuerdo a la población afectada y a los criterios de biopsia utilizados. En el Hospital "Juan A. Fernández" de la Ciudad de Buenos Aires la N IgA representa el 8,4% (n: 109) de un total de 1.300 biopsias renales.

Se trata de una patología polimorfa, tanto en su presentación, histología y evolución como en relación a los factores de mal pronóstico señalados. De allí que resulta controversial su clasificación histológica y las pautas de tratamiento a seguir.

El objetivo de este artículo es ilustrar, con un caso clínico, las dudas que genera el tratamiento de esta glomerulopatía.

CASO CLINICO

Paciente de 23 años de edad, sexo femenino, que consulta por 1º vez al Hospital Fernández, Unidad de Nefrología, en Enero de 2007.

Fue derivada por medico clínico por macrohematuria, en el contexto de una gastroenteritis que había ocurrido 45 días antes de la consulta. Durante el episodio de macrohematuria se constató deterioro de la función renal. (Creatinina 3.6 mg/dl, Urea 88 mg/dl.)

Antecedentes personales: Ninguno. No tomaba ninguna medicación.

Refirió algunos episodios previos de macrohematuria que no recuerda si tenían o no relación con cuadros infecciosos.

Antecedentes familiares: Padre y hermano también tuvieron episodios de macrohematuria. Nunca habían sido estudiados.

Al examen físico no había nada relevante y la paciente se encontraba asintomática. TA 110/70 mm Hg. No presentaba edemas.

Análisis de laboratorio

Creatinina 0.85 mg/dl, Urea 27 mg/dl, Na 142 meq/l, K 4.3 meq/l, Clearance medido 77 ml/min, Proteinuria 0.72 gr/ 24 hs, Sedimento urinario: hematíes 6-8 /cpo. , dismórficos > 80%.

Hto 40%, Hb 14gr/dl, GB 5.600, Plaquetas 180.000, Proteínas totales 8.5 g/dl, Albúmina 4.7 g/dl. Hepatograma s/p, Coagulograma: s/p, Ac Úrico: 4.0 mg/dl, Calcio 8.6 mg/dl, Fósforo 4.0 mg/dl.

Serologías para HIV, VHB y VHC: negativas

FAN y Anti ADN: negativos.

Complemento (C3 y C4): normales.

Ecografía renal: riñones de tamaño y ecogenicidad conservada. Espesor parenquimatoso conservado. Sin litiasis.

En marzo de 2007 se realiza punción biopsia renal percutánea ecoguiada.

Informe anatomopatológico (Dr. A. IOTTI):

Total de glomérulos: 23.

4 en oblea. Los restantes con incremento de matriz y células

mesangiales de distribución predominantemente global.

Túbulos: atrofia tubular del 10%.

Intersticio: esclerosis intersticial del 10%

Vasos: leve esclerosis subintimal en vasos de pequeño calibre.

INMUNOFLUORESCENCIA

5 glomérulos.

IgA e IgG total: imagen positiva en mesangio. Intensidad +++/4.

IgM y Fibrinógeno: similar a IgA, pero de menor intensidad +/-4

IgG, C3 y C1q: negativo.

Diagnóstico: Glomerulonefritis proliferativa mesangial con depósitos preponderantes de IgA en mesangio. Nefropatía por IgA.

Se indica en Abril/2007 tratamiento con Prednisona 1mg/kg/día, Enalapril 10 mg/día y Omeprazol 20 mg/día.

La paciente decide no tomar los corticoides. En la **tabla 1** se puede observar la evolución.

DISCUSION

La N IgA es la causa más común de Glomerulonefritis primaria en el adulto, variando su incidencia de acuerdo a la población afectada y a los criterios de biopsia utilizados. En el Hospital “Juan A. Fernández” representa el 8,3% (n: 109) de 1300 biopsias realizadas.

El amplio espectro de manifestaciones clínicas de la N IgA varía en frecuencia de acuerdo con la edad. En los menores de 20 años predominan la púrpura de Schönlein-Henoch y la macrohematuria; en mayores de 25 años la microhematuria aislada asintomática y el deterioro de la función renal. También se puede presentar como síndrome nefrótico a cualquier edad, aunque esto es menos frecuente (5%). La insuficiencia renal aguda como forma de presentación es poco frecuente (menor al 5%) si bien su presencia aumenta en pacientes mayores de 60 años.

La IRA es consecuencia de 2 mecanismos fisiopatológicos: en primer lugar la injuria inmunológica severa, con Glomerulonefritis necrotizante con semilunas, formando parte del síndrome clínico de la Glomerulonefritis rápida-

TAB. 1	Evolución				
	Abril/07	Mayo/07	Junio/07	Dic/07	Feb/08
Proteinuria (mg/24 hs)	720	350	400	negativa	negativa
Cl Cr (ml/min)	77	79	97	95	98
Creat (mg/dl)	0.85	0.86	0.77	0.6	0.68
Urea (mg/dl)	26	25	37	28	31
Sedimento U. (Gl. Rojos por campo de 400X)	6 a 8	5 a 6	5 a 6	8 a 10	5 a 6

TAB. 2 Factores de mal pronóstico propuestos. Clínicos, laboratorio e histológicos

CLÍNICOS Y DE LABORATORIO
Deterioro de la función renal
Magnitud y persistencia de la proteinuria
Hipertensión arterial
Edad de comienzo de la enfermedad
Hematuria microscópica persistente (ausencia de brotes de macrohematuria)
Detección de niveles elevados de C3 activado
HLA Bw35 (algunos estudios)
Polimorfismo de la Enzima convertidora de la Angiotensina. II (DD genotipo)
Hipercolesterolemia
Sexo masculino
Calidad de la Proteinuria (α 1, β 2 microglobulina)
PCR elevado
Enfermedad Familiar
Elevada Lp(a)
Hiperuricemia
Hipertrigliceridemia
Obesidad
HISTOLÓGICOS
Glomeruloesclerosis avanzada
Hiper celularidad mesangial
Lesiones necrotizantes segmentarias
Semilunas > 30%
Depositos de IgA en capilares.
Atrofia tubular
Fibrosis intersticial
Arterioesclerosis / arterioloesclerosis

mente evolutiva. En segundo lugar, por obstrucción y /o necrosis tubular aguda, secundaria a la presencia de cilindros eritrocitarios y toxicidad de las células tubulares en el contexto de la macrohematuria.

La N IgA puede ser primaria o secundaria a otra patología (inmunológica, neoplasias, infecciones, enfermedades hepáticas).

Se trata de una patología polimórfica, tanto en su presentación como en su histología y evolución, de allí que resulta muy controversial respecto a su clasificación histológica (Clasificación de Haas, Lee 1987, Lee 2005) y a las pautas de tratamiento a seguir. Se han postulado múltiples factores de mal pronóstico, tanto clínicos, de laboratorio e histológicos. (*Tabla 2*)

El caso clínico describe a una mujer de 23 años, con antecedente de macrohematuria y deterioro de la función renal

en el contexto de un cuadro infeccioso (gastroenteritis). Al momento de la consulta ya había normalizado los parámetros de función renal, pero presentaba proteinuria de 0,72 gr/24 horas y microhematuria dismórfica. Esta forma de presentación en una joven con macrohematuria recurrente, nos sugería fuertemente la presencia de una N IgA. La biopsia renal se realizó para confirmar el diagnóstico, orientar el tratamiento y estimar un pronóstico.

En lo que respecta al tratamiento, hay evidencia sustentable en tratar con doble bloqueo del sistema renina- angiotensina- aldosterona a los pacientes con función renal normal y proteinuria < 1 gr/día. También hay clara evidencia del tratamiento con corticoides a aquellos que se presentan con síndrome nefrótico con mínimas alteraciones en la microscopia óptica, y sin lugar a dudas estaría indicada la inmunosupresión combinada de metilprednisolona y ciclofosfamida en aquellos pacientes con glomerulonefritis proliferativa extracapilar. Aparte de estas tres situaciones, hay mayor dificultad en el tratamiento de otras formas de presentación, dado que no hay fuerte evidencia que avale alguna estrategia en particular.

En este caso la paciente tenía proteinuria < 1 gr/día y creatinina 0,7 mg/dl. Dado que presentaba algunos factores de mal pronóstico clínicos e histológicos (atrofia tubular y fibrosis intersticial del 10% y casi el 20% de los glomérulos en oblea) y considerando que se trata de una patología inmunomediada y progresiva, se decidió iniciar tratamiento con glucocorticoides, a pesar de la controversia que suscitó esta medida durante el ateneo en el que se analizó el caso.

La paciente no cumplió con el tratamiento indicado y sin embargo presentó buena evolución, como se puede observar en la tabla de seguimiento, sin proteinuria y con preservación de la función renal a los 10 meses.

Esto parecería demostrar que los parámetros de los que disponemos actualmente para basar nuestras decisiones terapéuticas no son suficientes. Como consecuencia resulta a veces muy difícil la aplicación de guías de tratamiento en un paciente en particular; sobretodo teniendo en cuenta que muchos autores basan sus guías de tratamiento en la presentación clínica (proteinuria y función renal).

Habiendo expuesto este caso, dejamos abierto algunos interrogantes. ¿No sería necesario un score que contemple en forma conjunta la presentación clínica, los factores de mal pronóstico y los cambios histológicos?

¿Es suficiente seguir a estos pacientes sólo con la clínica o sería útil una nueva biopsia para redirigir el tratamiento?

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee HS, Koh HI, Lee HB et al. Ig A nephropathy in Korea: a morphological and clinical study. *Clin Nephrol*. 1987 Mar;27(3):131-40.
2. Mera, j, Shunya Uchida, Mitsumasa Nagase et al. Clinicopathologic study on prognostic markers in Ig A nephropathy. *Nephron* 2000; 84: 148.
3. D'Amico, G. Natural history of idiopathic Ig A nephropathy: role of clinical and histological prognostic factor. *Am J Kidney Dis*, 2001; 36:227.
4. Donadio JV and Grande JP. Ig A nephropathy: review article. *N Engl J* 2002; 847: 73.
5. Tumlin JA, Hennigar RA. Clinical Presentation, Natural History, and Treatment of Crescentic Proliferative Ig A Nephropathy. *Seminars in Nephrology*, 2004; 24:256.
6. Alexopoulos, E. Treatment of primary Ig A nephropathy: *Nephrology Forum*. *Kidney Int*, 2004;65:341
7. Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of Ig A nephropathies. *J Nephrol*, 2005; 18:503
8. Lee HS, Lee M, Lee S, et al. Histological grading of Ig A nephropathy predicting renal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:342.
9. Barrat, J, Feehally J. Treatment of Ig A nephropathy: mini review: *Kidney Int*, 2006; 69: 1934
10. De Rosa, G, et al. Nefropatía por Ig A. Comparación de gradación histológica de HS Lee. *Nefrología, Dialisis y trasplante*. 2007; 5:35.
11. Laville M and Alamartine E. Treatment options for IgA nephropathy in adults: a proposal for evidence-based strategy. *Nephrol Dial Transplant* (2004) 19: 1947-1951.

Recibido en forma original: 20 de mayo de 2008
En su forma corregida: 28 mayo de 2008
Aceptación final: 2 de junio de 2008
Dra. Alejandra Quevedo Smuclir
Unidad de Nefrología - Hospital Juan A. Fernández
Cerviño 3356
(C1425AGP) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (54 11) 4808-2609
Email: quevedoale@hotmail.com