

ARTÍCULO DE REVISIÓN**NEFROPATÍA POR IGA. REVISIÓN Y CONDUCTA TERAPÉUTICA A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO***THERAPEUTIC MANAGEMENT OF AN IGA NEPHROPATHY CASE AND DISEASE REVIEW*

Bruno Lococo ⁽¹⁾, Valeria Alberton ⁽²⁾, Bernarda Fazzini ⁽¹⁾, Alejandra Smuclir Quevedo ⁽¹⁾, Diego Morales ⁽¹⁾, Ana Malvar ⁽¹⁾

1) Servicio de Nefrología, Hospital General de Agudos "Dr. Juan A. Fernández", Buenos Aires

2) Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General de Agudos "Dr. Juan A. Fernández", Buenos Aires

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2016; 36 (2) Pág.108-123

RESUMEN

La Nefropatía por Inmunoglobulina A (NIgA), también conocida como enfermedad de Berger, fue descrita por primera vez en 1968 por Berger e Hinglais. Se trata de una enfermedad heterogénea, tanto desde el punto de vista clínico, como histológico, caracterizada por la presencia de depósitos mesangiales de IgA. La clínica de presentación es extremadamente variable, pudiendo manifestarse desde microhematuria aislada hasta un deterioro agudo de la función renal por una glomerulonefritis extracapilar superpuesta. Inicialmente se la consideraba una entidad de buen pronóstico, pero con el paso del tiempo y a partir de un mayor conocimiento de la NIgA, se constató que la realidad era otra y que del 20 al 30% de los pacientes a los 20 años evolucionaban a la insuficiencia renal crónica (IRC) terminal y otro 20% mostraba una pérdida significativa de la función renal.

En el presente artículo se describe un caso clínico de un paciente en el que se detectan casualmente marcadores de daño renal en la orina, y en quien los hallazgos histológicos observados en la biopsia renal modificaron su pronóstico y la conducta terapéutica. A partir de este caso clínico se realiza una actualización sobre la Nefropatía por IgA.

PALABRAS CLAVE: nefropatía por inmunoglobulina A; IgA; enfermedad de Berger; patogenicia; tratamiento

ABSTRACT

Inmunoglobulin A (NIgA) Nephropathy also known as Berger disease, was described for the first time in 1968 by Berger and Hinglais. It is a heterogeneous disease, not only from clinical point of view but also from the histological one. Characterized by the presence of IgA mesangial deposits. Clinical presentation is extremely variable and can vary from isolated microhematuria up to a severe damage of renal function due to superimposed extracapillary glomerulonephritis. Initially it was considered an entity with good prognosis, but over time and more knowledge about IgAN, it was shown that 20 to 30% of 20 years old patients evolved to end stage renal failure and other 20% had important renal function loss. In the present article we describe a case of a patient in whom we detected by chance renal damage markers in the urine, and then the histologic findings observed in renal biopsy, modified the prognosis and therapeutic procedure. From this clinical case, we performed an update on IgA Nephropathy.

KEYWORDS: immunoglobulin A nephropathy; IgA; Berger disease; pathogeny; therapy

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de 22 años, sin antecedentes previos, que en diciembre del año 2014, realizó un control de rutina con análisis de sangre y orina para su ingreso a la Universidad. En estos se encontró una proteinuria de rango no nefrótico (900 mg/24hs) y microhematuria de 5-8 eritrocitos por campo, con 90% de dismórficos. Se le realizó una ecografía renal que fue informada como normal.

Se lo derivó al Servicio de Nefrología del Hospital General de Agudos "Dr. Juan A. Fernández", donde se lo estudió inicialmente con análisis de laboratorio, que arrojó los siguientes resultados: Hto: 42 %, Glóbulos blancos: 6200 mm³ con fórmula conservada, Plaquetas: 234000 mm³, Coagulograma normal, Urea: 22 mg/dl, Creatinina: 0.90 mg/dl, Na: 141 mEq/l, K: 4.6 mEq/l, Glucemia: 90 mg/dl, TGO: 19 UI/l, TGP: 23 UI/l, Albúmina: 4 g/día, Globulinas: 3 g/%, Alfa1: 0,2, Alfa2: 0,6, Beta: 0,76, Gama: 1.23, FAN, Anti-ADN, ANCA C y P: negativos, C3: 106, C4: 19, Proteinuria de 24hs: 1 gr/24hs y Sedimento urinario: 5 eritrocitos por campo, 90% dismórficos. Se realizó una Punción Biopsia Renal percutánea, que fue informada de la siguiente manera:

1) Microscopía Óptica: Un cilindro de corteza renal que contiene hasta 22 glomérulos, uno globalmente esclerosado, los restantes muestran grados variables de expansión matricial e hiper celularidad mesangial. No se reconoce proliferación endocapilar. Coexiste engrosamiento irregular de paredes capilares y alteraciones podocíticas difusas. En 3 glomérulos se reconocen semilunas celulares segmentarias con disrupción focal de la cápsula de Bowman, en otro un foco de necrosis fibrinoide y en otro un foco de esclerosis segmentaria. Mínimo foco de atrofia tubular. No se reconoce fibrosis intersticial. Presencia de infiltrados intersticiales mononucleares en relación con las semilunas. Vasos sin particulares.

2) Inmunohistoquímica: IgA positiva, intensidad +++/+++ , mesangial difusa, parietal segmentaria. IG e IgM negativos, C3 positivo, intensidad ++/+++ , mesangial difuso, C1q y fibrinógeno negativos.

3) Diagnóstico: Nefropatía por IgA (Clasificación de Lee: grado III (27% de los glomérulos con esclerosis global o segmentaria o semilunas). Score Glomerular: 6/18, Score Tubulointerstitial: 2/24, Score Vascular: 0/18, Score Histológico: 8/60. Clasificación de Oxford: M1E0S1T0.

DISCUSIÓN DEL CASO CLÍNICO

Sobre este caso clínico se discutieron básicamente dos puntos, si debía o no realizarse la Punción Biopsia Renal, y si se decidiera tratarlo ¿cuál sería el mejor tratamiento a realizar? Consideramos que en todo paciente con proteinuria, acompañada de microhematuria dismórfica, la biopsia renal debe realizarse, fundamentalmente para evaluar el pronóstico y el eventual tratamiento.

En este paciente la presencia de proteinuria de 1 gr/24hs. con un sedimento con 5 (cinco) eritrocitos por campo, hicieron suponer como primer diagnóstico presuntivo que tuviera una NIgA, otros diagnósticos diferenciales podrían ser enfermedad por Anticuerpo-Anti-Membrana Basal Glomerular (MBG), Síndrome de Alport, Glomerulonefritis Proliferativa Mesangial no IgA, o Enfermedad de Fabry como las más frecuentes. El hecho que la creatinemia fuera normal no necesariamente indicaba que el paciente tuviera lesiones histológicas benignas. La biopsia mostró un grado 3 de la clasificación de Lee, con un porcentaje de semilunas segmentarias (< del 15%), pero con disrupción de la cápsula de Bowman y necrosis fibrinoide, por lo cual, si bien por la clínica este paciente se hubiera tratado sólo con dieta hipoproteica e IECA, por la biopsia se decidió administrarle meprednisona, a una dosis de 60 mg/día.

Aunque las recomendaciones actuales de tratamiento de la NIgA se basan en parámetros clínicos, la forma histológica agresiva, que presentaba el paciente, nos llevó a utilizar un esquema con meprednisona 1mg/kg/día por medio durante seis meses.

REVISIÓN DE LA NEFROPATÍA POR IGA Epidemiología

La NIgA es la causa más frecuente de glomerulonefritis primaria en la mayoría de los países del mundo. Aunque se puede presentar a cualquier edad, el pico de incidencia ocurre

entre la segunda y tercera década de la vida; raramente afecta la raza negra y ocurre con mayor frecuencia en países asiáticos y de raza blanca. La prevalencia en la biopsia renal de la nefropatía por IgA es en Estados Unidos del 5%, en Europa del 15%, y en Japón del 30%. En un estudio realizado en China, sobre 13.519 biopsias renales, la NIgA constituyó el 45% de las glomerulonefritis primarias. En los Estados Unidos se producen 10 casos por cada millón de personas por año, siendo la NIgA responsable del 1-3% de los pacientes con nefropatía terminal, tanto en los Estados Unidos como en Europa¹⁻³.

Etiología

Al tratarse de una enfermedad de elevada prevalencia, se han descrito múltiples enfermedades asociadas, muchas con escasa relación causal y sin base fisiopatológica⁴⁻⁵.

La causa secundaria más frecuente de NIgA es la cirrosis (secundaria a abuso de alcohol, virales, injuria tóxica, enfermedades biliares), pero también puede acompañar a enfermedades inflamatorias gastrointestinales (enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, colitis ulcerosa) y, a enfermedades autoinmunes (angeitis anquilosantes, artritis reumatoidea, artritis psoriásico, Síndrome de Reiter, Enfermedad de Behcet), (**ver Tabla 1**).

Primarias	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sin afectación sistémica: Enfermedad de Berger 2. Formas familiares (raras) 3. Con manifestaciones sistémicas: Púrpura de Scholein-Henoch
Secundarias	<p>A) Asociaciones clínicas principales</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hepatopatías crónicas (alcoholismo) y cirrosis hepática 2. Enfermedad celíaca 3. Infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana. 4. Poliangeitis granulomatosa 5. Psoriasis <p>B) Otras asociaciones: Dermatitis herpetiforme, artritis seronegativas, carcinoma pulmonar de células pequeñas y otras neoplasias de estirpe epitelial, tuberculosis, bronquiolitis obliterante, enfermedad inflamatoria intestinal, infección por HIV</p>

Tabla 1. Nefropatía por IgA primarias y secundarias

Fisiopatogenia

Para comprender la fisiopatogenia de NIgA es imprescindible hacer un repaso de ciertos conceptos básicos sobre inmunología.

La molécula de IgA está compuesta por dos cadenas pesadas y dos cadenas livianas unidas por una región bisagra de 18 aminoácidos, la cual está fuertemente glicosilada. La molécula de IgA puede ser de dos clases: IgA1 e IgA2. La diferencia constitucional entre ambas formas reside justamente en la región bisagra, ya que ambas tienen distinta composición. Más del 85% de IgA sérica es monomérica, pero también circulan en menor proporción formas dimericas y poliméricas unidas entre sí por una cadena J. Una tercera forma de IgA dimerica es la forma secretora producida en las células de las mucosas. Las moléculas de IgA pueden circular en la sangre como grandes inmunocomplejos (IgA-IgA o IgA-IgG) o ligarse en los glomérulos a otras pro-

teínas (fibronectina, properdina, etc.)⁶⁻⁷.

Los pacientes con NIgA pueden presentar niveles séricos elevados de IgA1 y de inmunocomplejos de IgA. Sin embargo la mera detección en suero no implica que se depositen en el mesangio⁶⁻⁷.

El evento inicial en la patogénesis de NIgA lo constituye el depósito en el mesangio de IgA, predominantemente IgA polimérica de subclase IgA 1, con codepositos de IgG y C3, y menos frecuentes de C1q, estos últimos, cuando están presentes pueden relacionarse con mal pronóstico de la enfermedad⁶⁻⁷.

Los inmunocomplejos de IgA-IgA e IgA-IgG pueden activar el complemento por la vía alternativa y por la vía properdina. Como consecuencia, son frecuentes los depósitos de C3, C5 y properdina. Los depósitos mesangiales de IgA están asociados a la lectina y a la fracción

del complemento CD4, lo cual podría tener un impacto negativo en el pronóstico. Esta activación del complemento produce un incremento de la migración de macrófagos y en la producción de citocinas inflamatorias y de factores de crecimiento⁶⁻⁷.

El estrés oxidativo podría tener un papel importante en pacientes que presentan formas progresivas de NIGa. Se ha descrito un aumento de la actividad de la lipoperoxidasa o del malonaldehído y una disminución de antioxidantes como la superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa⁶⁻⁷.

Hay 4 elementos que pueden contribuir a determinar la severidad, el curso y la eventual evolución de NIGa en algunos individuos:

- La generación de complejos inmune circulantes IgA, con características químicas y biológicas que favorecen los depósitos mesangiales.
- La capacidad del sistema reticuloendotelial para remover eficazmente complejos inmunes patogénicos de IgA o de IgA1 pobremente glicosilada, que en la NIGa se encuentran alterados.
- La afinidad de las células mesangiales para acumular IgA 1 pobremente glicosilada.
- La tendencia renal, que al sufrir una injuria responde con glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial más allá de si se resuelve el proceso inflamatorio⁸⁻¹³.

Características de la IgA patogénica

Un incremento de los niveles plasmáticos de IgA solo, no es suficiente para producir depósitos mesangiales de IgA, por lo cual la NIGa debe producirse por un pool de moléculas IgA circulantes con tendencia a promover los depósitos en el mesangio. Sin duda hay más de un mecanismo que conduce a la producción patogénica de complejos inmunes circulantes de IgA⁸⁻¹³, entre los cuales se pueden mencionar los siguientes:

- 1) Sobreproducción en sangre de IgA aniónica y cadenas livianas lambda.
- 2) Incremento en la cantidad en el suero de IgA polimérica.
- 3) Gran incremento de IgA pobremente galactosilada.
- 4) Alteraciones de IgA1 por sialilación⁸⁻¹³.

El hallazgo más relevante concerniente a la fisiopatología de esta glomerulopatía es el au-

mento de IgA pobremente galactosilada en la NIGa, como en la Púrpura de Schölein-Henoch, tanto en la circulación como en el mesangio. El incremento de IgA1 pobremente galactosilada se puede encontrar sólo en el suero o como inmuno-complejos antígeno-anticuerpos con anticuerpos IgG, que actúan directamente sobre el residuo de N-acetylgalactosamina en la región IgA1. Ambos mecanismos favorecen la generación de macromoléculas de IgA1 e IgA-inmunocomplejos, los cuales se depositan en el mesangio. Se ha identificado un defecto enzimático en linfocitos B inmortalizados y circulantes, la deficiencia de la C1B3Gal-T, una enzima clave en la glicosilación de la región bisagra de la IgA. Se desconoce cuál es el factor desencadenante de este defecto ya que no se han podido evidenciar antígenos víricos, bacterianos, fúngicos o alimentarios asociados. Se ha postulado que el defecto primordial residiría en la respuesta inmunitaria que se produce en las mucosas frente a antígenos externos, es decir, un defecto en la "tolerancia inmunológica", en otras palabras, el defecto no estaría en la glicosilación de la IgA, sino en un aumento en suero de la IgA de tipo mucoso, relacionado posiblemente con una migración de linfocitos B desde las mucosas a la médula ósea, donde producirían "normalmente" la IgA pobre en galactosa. De ser esto cierto se abrirán nuevas posibilidades terapéuticas¹³⁻¹⁴.

Por último, hay pruebas que indican que el suero de un individuo que presenta un aumento de IgA pobremente galactosilada se debe más a un factor adquirido que hereditario¹⁸.

Formas clínicas de presentación de la Nefropatía por IgA

Esta glomerulopatía puede presentarse como (ver **Tabla 2**)

1) *Hematuria*. Aproximadamente entre un 40 a 50% de los casos se presentan con uno o más episodios de hematuria, usualmente precedida de infecciones del tracto respiratorio superior.

2) *Hematuria y proteinuria de rango no nefrótico*. Entre un 30 a un 40% se presenta con hematuria y proteinuria de rango no nefrótico que pueden estar asociadas a hipertensión arterial y deterioro de la función renal.

3) *Síndrome nefrótico*. Presentación infre-

cuenta, solamente un 5% de los casos pueden encontrarse en la biopsia renal tanto lesiones severas (esclerosis glomerular, semilunas, atrofia tubular, fibrosis intersticial, compromiso vascular), como proliferación mesangial leve y fusión de los podocitos, similar a una lesión por cambios mínimos.

4) *Síndrome nefrítico*. Entre un 8 a 10% de los casos.

5) *Insuficiencia renal aguda*. Entre un 5 a un 8% de los casos, los cuales pueden deberse a dos causas:

A) La nefropatía por IgA se le superpone una glomerulonefritis extracapilar, con proteinuria de rango no nefrótico y microhematuria dismórfica en la mayoría de los casos.

B) Injuria renal aguda que puede ocurrir durante episodios de macro hematuria, precedidos usualmente por cuadros infecciosos de principal causa respiratoria, o por obstrucción tubular por cilindros eritrocitarios con lesiones histológicas de necrosis tubular aguda, inducida por la liberación de hierro por lisis de los glóbulos rojos en los túbulos^{4-5, 16-17}.

Tabla 2. Frecuencia de alteraciones de laboratorio y clínicas en la Nefropatía por IgA

Causas	Porcentaje
1- Microhematuria	88%
2- Macrohematuria	43%
3- Hipertensión	25%
4- Proteinuria	
De rango no nefrótico	10%
De rango nefrótico	80%
Anomalías asintomáticas	40%
Dolor en flanco o abdomen	30%
Insuficiencia renal aguda	7%
Insuficiencia renal crónica	20%
Microangiopatía trombótica	8%

Anatomía patológica de la Nefropatía por IgA

El diagnóstico de NIgA depende exclusivamente del análisis de la biopsia renal, mediante la cual se hacen evidentes los depósitos mesangiales de IgA. En la microscopía óptica las lesiones pueden ser desde mínimas hasta una glomerulopatía con semilunas o glomeruloesclerosis con intensa atrofia tubulointersticial. Los hallazgos histológicos dependen del momento en la evolución de la enfermedad en que es obtenida la biopsia renal. En estadios iniciales de la enfermedad y ante una presentación clínica pobre, el tejido renal puede ser normal. En más del 60% de las biopsias de esta patología la alteración característica es la lesión mesangial, con aumento tanto del número de células (proliferación) como de la matriz extracelular (expansión), y suele afectar a todos los glomérulos. En algunos casos puede haber proliferación endocapilar, lesiones esclerosantes, incluso adherencias a la cápsula de Bowman y en casos de evolución más grave pueden observarse semilunas que pueden afectar más del 50% de los glomerulos, atrofia tubular y fibrosis intersticial severa y daño vascular que puede estar relacionado con cambios secundarios debidos a la HTA: fibrosis de la íntima, hialinosis e hipertrofia de la media (**ver Tabla 3**)¹⁸.

Los depósitos mesangiales de IgA se diagnostican por inmunofluorescencia o inmunoperoxidasa. La IgA que predomina es la IgA1. La IgA puede ser la única inmunoglobulina detectada, o bien estar acompañada de otras inmunoglobulinas y/o complementos; no obstante la IgA debe ser dominante o codominante y su intensidad deber ser mayor, su distribución debe incluir la presencia en el mesangio y no siempre depósitos en las paredes capilares, (**ver Tabla 4**).

En la microscopía electrónica es posible identificar depósitos inmunitarios mesangiales y paramesangiales que caracterizan a esta enfermedad. El patrón más frecuente es el hallazgo de depósitos electrodensos pequeños, alargados y localizados en el subendotelio, que se extienden a la matriz mesangial, en un número variable de casos; los depósitos pueden ser subepiteliales o intramembranosos, sobre todo en aquellos pacientes con proteinuria de rango nefrótico, (**ver Tabla 5**).

Tabla 3. Hallazgos de la microscopía óptica

Glomérulos	<ul style="list-style-type: none"> • Hiper celularidad mesangial y aumento de la matriz: >3 núcleos de células mesangiales por área mesangial no adyacente al polo vascular en un corte de 3 micras • Depósitos mesangiales PAS (+) en adultos • Inflamación focal, segmentaria de glomérulos • Hiper celularidad endocapilar • Glomerulonefritis necrotizante (10%) • Glomerulonefritis con semilunas (el 5% tiene >50% glomérulos afectados) • Glomeruloesclerosis focal y segmentaria • Membrana basal glomerular (MBG) delgada • Pérdida de podocitos • Glomeruloesclerosis • Engrosamiento leve o duplicación de la MBG, histológicamente normales en el 10%
Túbulos e Intersticio	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación intersticial con eosinófilos, células mononucleadas, células plasmáticas y mastocitos • Cilindros eritrocitarios: en ocasiones los túbulos están llenos de eritrocitos, lo que indica una hemorragia del glomérulo • Cilindros pigmentados: indican pérdida previa de eritrocitos
Vasos	<ul style="list-style-type: none"> • Vasculitis infrecuente

Tabla 4. Hallazgos de la microscopía de inmunofluorescencia

Tinción de glomérulos con predominio de IgA	<ul style="list-style-type: none"> • Depósitos mesangiales predominantes, puede haber depósitos segmentarios en la MBG. • Los depósitos de la pared capilar se correlacionan con la celularidad mesangial y endocapilar. • Los depósitos de IgA normalmente se acompañan de IgG (-50%), IgM (50%) o C3 (-90%). • Fibrinógeno/fibrina normalmente presentes en el mesangio. • Lambda a menudo más prominente que Kappa (64%). • C4d presente en un subgrupo (30%): se cree que es por la vía de la lectina (el C4d es un producto de la activación del complemento por la vía clásica o de la lectina y no de la vía alterna) • C1q infrecuente (10%).
---	--

Tabla 5. Hallazgos de la microscopía electrónica

1- Depósitos mesangiales electrodensos	<ul style="list-style-type: none"> • Hiper celularidad y aumento de la matriz mesangial • Mesangio y paramesangio (100%) • Depósitos subendoteliales (11%) • Depósitos subepiteliales (6%) • Depósitos intramembranosos (2%) • Depósitos subepiteliales en forma de joroba infrecuente (diagnóstico diferencial de una glomerulonefritis aguda postinfecciosa)
2- Anomalías en la MBG	<ul style="list-style-type: none"> • Las laminaciones de la MBG pueden ser intensas, segmentarias, con partículas que recuerdan al Síndrome de Alport • Adelgazamiento de la MBG en el 40%
3- Podocitos	<ul style="list-style-type: none"> • Borramiento extenso de los podocitos cuando hay proteinuria

CLASIFICACIONES ANATOMOPATOLÓGICAS DE LA NEFROPATÍA POR IGA

Clasificación de Lee HS (2005)

La clasificación de Lee se utiliza habitualmente para estadificar la NIgA en grados histológicos (ver **Tabla 6**). Es un método simple, fácil de reproducir y útil para predecir la evolución, aunque esta clasificación toma sólo en cuenta las lesiones glomerulares. El Score de Radford fue utilizado como un complemento de la clasificación de Lee, ya que considera las alteraciones primarias y arteriolas graduadas semicuantitativamente, además de las glomerulares y túbulo-intersticiales⁹.

Tabla 6. Clasificación de Lee HS

GRADO 1	Glomérulos normales o con leve proliferación mesangial
GRADO 2	Proliferación mesangial difusa o < 25% de los glomérulos con esclerosis global, segmentaria o semilunas
GRADO 3	25-50% de los glomérulos con esclerosis global, segmentaria o semilunas
GRADO 4	50-75% de los glomérulos con esclerosis global, segmentaria o semilunas
GRADO 5	>75% de los glomérulos con esclerosis global, segmentaria o semilunas

Clasificación de Oxford (2009)¹⁹⁻²²

La clasificación de Oxford es un consenso realizado por Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society (Sociedad Internacional de Patología Renal y el Grupo de Trabajo Internacional de Nefropatía por IgA). Se tomaron solamente 4 parámetros anatomopatológicos: hiper celularidad mesangial, glomeruloesclerosis segmentaria, hiper celularidad endocapilar, fibrosis intersticial, y atrofia tubular (ver **Tabla 7**).

La hiper celularidad mesangial, glomeruloesclerosis segmentaria y la atrofia tubular/fibrosis intersticial son predictivos de progresión en la patología renal en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) o bloqueantes de los receptores de la angiotensina (ARB), pero no lo son en pacientes tratados con corticoides.

Tanaka S y col.²⁴ publicaron un Score para estimar a cinco años el riesgo de evolucionar a una Insuficiencia Renal Crónica (IRC) tomando como medida dos parámetros clínicos, filtrado glomerular y excreción de proteínas urinarias en 24 hs. y tres de los cuatro criterios anatomopatológicos de la clasificación de Oxford:

1. Proteinuria de 24 hs: 0 puntos <0.5, 4p de 0.5 a 0.99, 6p de 1 a 3.5 o 9p >de 3.5gr/24hs
2. Filtrado glomerular: 0p >de 60ml/m, 1p de 30 a 59, 4p de 14 a 29, 9p <15ml/min/1.73m2
3. Hiper celularidad mesangial: 0p M0 y 2p M1
4. Glomeruloesclerosis segmentaria: 0p S0 o 4p S1
5. Atrofia tubular/Fibrosis intersticial: 0pT0, 6pT1

Tabla 7. Clasificación de Oxford

Hiper celularidad mesangial	<5 células mesangiales/área de mesangio	M0
	>5 células mesangiales/área de mesangio	M1
Glomerulosclerosis segmentaria	Ausencia de esclerosis	S0
	Esclerosis (no requiere la totalidad del glomérulo)	S1
Hiper celularidad endocapilar	Ausencia de células dentro de la luz capilar glomerular	E0
	Presencia de células dentro de la luz del capilar glomerular	E1
Atrofia tubular y fibrosis intersticial	Afectación <25%	T0
	Afectación entre el 26 y el 50%	T1
	Afectación >50%	T2

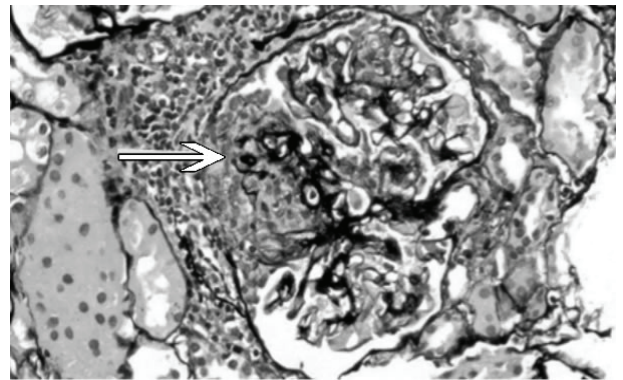
Los pacientes con un Score menor de 8 puntos tuvieron un riesgo de 1% de evolucionar a la IRC a los 5 años. Los pacientes con un Score entre 8 y 15 puntos tuvieron una incidencia de menos del 25% de evolucionar a la IRC a los 5 años. Los pacientes con un Score entre 15 y 22 puntos tuvieron una incidencia entre 25 y 50% de evolucionar a la IRC a los 5 años. Los pacientes con un Score mayor de 22 puntos tuvieron una incidencia mayor al 50% de evolucionar a la IRC a los 5 años.

Pronóstico de la Nefropatía por IgA²⁵⁻²⁷

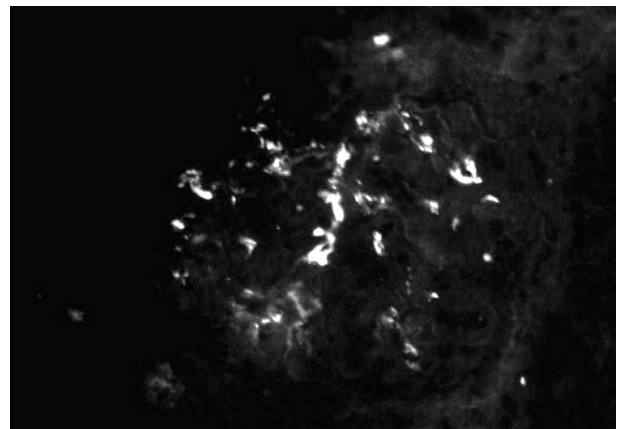
Los pacientes con NIgA que presentan una proteinuria <1gr/d, usualmente tienen un bajo riesgo de progresión a la falla renal, si bien si con el paso del tiempo aumenta la proteinuria, la evolución a la insuficiencia renal será más frecuente. Usualmente la caída del filtrado es de 1 a 3 ml/minuto por año y esto no se asocia en el corto tiempo con la elevación de la concentración de creatinina en sangre; de esta manera una creatinina normal no necesariamente indica que la enfermedad está estable. En varios estudios se evaluó la progresión de la enfermedad renal con biopsias renales, en un trabajo se repitió la punción biopsia renal a los 5 años a 73 pacientes con proteinuria persistente y creatinina normal, la mejora histológica ocurrió en un 4%, un 41% permaneció estable y un 55% mostraba progresión de la lesión a nivel glomerular, vascular y túbulo-intersticial.

Los predictores clínicos de progresión a la

Metenamina plata 200X: semiluna celular segmentaria



IgA positiva intensidad +++/++++, mesangial difusa parietal segmentaria



IRC en los pacientes con diagnóstico de NIgA son creatinina elevada al diagnóstico, presencia de hipertensión arterial y proteinuria mayor de 1gr/día²⁴⁻²⁶. Los marcadores histológicos de pro-

gresión son la presencia de semilunas, de depósitos inmunes en los capilares glomerulares en adición a los depósitos mesangiales que están en todos los pacientes, y de marcadores de cronicidad como la glomeruloesclerosis, la atrofia tubular, la fibrosis intersticial y las lesiones vasculares.

También se han descrito predictores genéticos de progresión. Así, se han sugerido algunas asociaciones genéticas como marcadores de mal pronóstico de sobrevida renal en la NIgA. En algunos estudios la progresión de la enfermedad renal parece estar asociada con el genotipo DD del gen de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), lo cual se asocia con altos niveles en plasma de ACE comparado con otros pacientes con el genotipo DI o II, sin embargo, en otros estudios no han encontrado correlación. En un estudio en China con 425 pacientes y sus familiares que presentaban un polimorfismo del gen megsin (proteína sé-

rica inhibidora de la expresión del mesangio) que parece estar asociado con una rápida elevación de la creatinina y correlacionarse con un aumento de la expansión y proliferación mesangial.

Existen otras causas que pueden contribuir a la progresión de esta nefropatía, como los siguientes factores de riesgo cardiovascular: obesidad, hipertrigliceridemia, hiperuricemia y tabaquismo. Torres y col. (1988) encontraron que el 60% de los pacientes que mostraban una disminución en orina de la razón EGF/MCP1 (urinary epidermal growth factor/monocyte chemotactic peptide-1) progresaban a la IRC en un promedio de 84 meses.

En general se acepta que entre un 20 a 30% de los pacientes con NIgA pueden progresar a una IRC terminal. La sobrevida renal acumulativa sería del 89% después de los 5 años, del 81% después de los 10, del 74% después de los 15, y del 65% después de los 20 años (**ver Tabla 8**)²⁴⁻²⁶.

Tabla 8. Predictores de progresión de enfermedad

Predictores de mayor riesgo de progresión (clínicos, de laboratorio e histológicos)	<ol style="list-style-type: none"> 1- Proteinuria glomerular >1gr/d 2- Función renal alterada al diagnóstico 3- Glomeruloesclerosis global o segmentaria 4- Fibrosis túbulo intersticial 5- Semilunas epiteliales circunferenciales, fibro-epiteliales o/y fibrosas
Predictores de riesgo intermedio de progresión (clínicos, de laboratorio e histológicos)	<ol style="list-style-type: none"> 1- Hipertensión arterial sostenida 2- Proliferación extracapilar (semilunas epiteliales, focales o clásicas) 3- Microhematuria persistente 4- Incremento de la excreción de podocitos en la orina 5- Disminución en orina de la razón (EGF Urinary epidermal growth factor/MCP 1 to monocyte chemotactic peptide-1)
Predictores débiles de riesgo de progresión (clínicos, de laboratorio e histológicos)	<ol style="list-style-type: none"> 1- Edad avanzada a la progresión 2- Sexo masculino 3- Obesidad 4- Hiperuricemia 5- Hipertrigliceridemia 6- Ausencia de historia de macrohematuria recurrente 7- Hiperceularidad mesangial extensa y marcada hialinosis arteriolar, depósitos de IgA extensos en pared de asas capilares 8- Reducción de la densidad del podocito 9- C3d depósitos en el mesangio y en la membrana basal
Polimorfismo genético (datos genéticos asociados a mal pronóstico)	<ol style="list-style-type: none"> 1- Genotipo DD de la ACE 2- Polimorfismo del gen megsin

Diagnósticos Diferenciales²⁸

El diagnóstico de NIgA usualmente es sencillo. Existen pocas enfermedades glomerulares en las cuales el depósito de IgA es dominante o co-dominante en el tejido renal.

Nefritis de la Púrpura de Schonlein-Henoch (HSP). No puede ser distinguida de la NIgA por la biopsia renal, la distinción se realiza por el cuadro clínico ya que la HSP presenta manifestaciones extrarenales (púrpura, artritis, dolor abdominal, hemorragia digestiva, etc.).

Nefropatía Lúpica. En algunos casos pueden observarse en la biopsia renal por microscopía de inmunofluorescencia, depósitos de IgA igual o más intensos que los de IgG e IgM. En la mayoría de los casos esto puede ser fácilmente distinguible de la NIgA por la clínica y la serología florida que presenta generalmente la Nefritis Lúpica. Se han comunicado pocos casos de pacientes que en biopsia renal mostraran proliferación mesangial o lesión membranosa con depósitos predominantes de IgA, y en meses o años evolucionaran con manifestaciones clínicas y de laboratorio de Lupus Eritematoso Sistémico.

Pacientes con glomerulonefritis postinfecciosas producidas por infecciones de Estafilococos, incluido el Estafilo *Aureus* Meticilino Resistente (MRSA) y el Estafilococo *Epidermidis*, y menos comúnmente infecciones no estafilocócicas, presentan en la biopsia renal IgA dominante. A la microscopía óptica pueden mostrar desde una glomerulonefritis proliferativa difusa y exudativa, típica de una glomerulonefritis postinfecciosa a una proliferación mesangial en vías de resolución. La evolución clínica, serológica y la microscopía electrónica ayudarán a realizar el diagnóstico de certeza.

Tratamiento

Al entender que la NIgA es una enfermedad mediada por inmunocomplejos, el objetivo terapéutico es disminuir la respuesta inmune anormal y actuar sobre la proliferación celular, la inflamación y la glomerulosclerosis²⁸.

Desde la descripción de esta glomerulonefritis se han utilizado distintos agentes terapéuticos, la mayoría sin éxito, los cuales pueden dividirse en cuatro grupos según su mecanismo de acción:

1) Prevención o reducción de la exposición a antígenos exógenos: reducción de antígenos de la

dieta (dieta libre de gluten o bajas en antígeno); remoción del foco infeccioso que se comporta como un antígeno (tonsilectomía); modificación de la permeabilidad de la mucosa (sodio cromoglicato, 5-ácido amino salicílico). Ninguno de estos tres tratamientos mostró evidencias de mejora de la enfermedad.

2) Agentes que actúan sobre la respuesta inmune y la inflamación: reducción de los niveles de IgA en el suero (Difenilhidantoína), no se usa actualmente; inmunosupresores/inmunomoduladores (glucocorticoides, inhibidores de la calcineurina, ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato mofetil, anticuerpos Monoclonales, ACTH; disolución de complejos inmunes (Danantizol), no se usa actualmente; anti-inflamatorios (glucocorticoides, aceite de pescado, IECA, ARBs).

3) Agentes que actúan sobre las alteraciones de la coagulación/trombosis: inhibidores de la agregación plaquetaria (aspirina, dipiridamol, etc.); anti-coagulación (heparina, warfarina). Se prescriben cada vez menos, ya que los riesgos superan los beneficios en la progresión de la enfermedad.

4) Agentes anti-proteinúricos: inhibidores de la enzima convertidora (IECA); bloqueantes de los receptores de angiotensina (ARBs).

La indicación del tratamiento debe basarse en la forma de presentación de la NIgA y en relación con la anatomía patológica. Las cuatro maneras de presentación son: a) hematuria aislada; b) hematuria y proteinuria (con función normal o deterioro de la función renal); c) síndrome nefrótico; d) falla renal aguda o glomerulonefritis rápidamente progresiva²⁷.

La hematuria aislada es una manera frecuente de presentación de la Nefropatía por IgA, detectándose como parte de un programa de screening o en un control médico donde se analiza sangre y orina.

Actualmente hay mayor consenso en indicar la realización de una biopsia renal en pacientes con microhematuria dismórfica con o sin microalbuminuria, pero debe ir acompañada de microscopía electrónica para poder diagnosticar enfermedades que pueden presentar solamente microhematuria con o sin microalbuminuria, y ser normal en la microscopía óptica y de inmunofluorescencia, por ejemplo Enfermedad de Membrana Basal Delgada. Usualmente la anatomía patológica es favorable (estadio 1 o 2 de la Clasificación de Lee), sin

embargo estudios recientes han mostrado algún tipo de discordancia entre la clínica y la anatomía patológica, pudiendo presentar ésta inflamación túbulo-intersticial (tubulitis), necrosis fibrinoide, algún grado de esclerosis glomerular, y semilunas segmentarias, por lo cual en estos casos se discute si se utiliza solamente terapia no inmunosupresora (IECA) o acompañada de terapia inmunosupresora (corticoides)²⁹⁻³¹.

En pacientes con hematuria aislada, microalbuminuria negativa, función renal normal sin hipertensión, y estadio 1 o 2 de la Clasificación de Lee, se aconsejan controles cada 3 a 6 meses para evaluar microhematuria, microalbuminuria o proteinuria, y función renal.

En pacientes con proteinuria entre 500 a 1000 mgr/24hs, con función renal normal y una NIgA estadio 1 o 2 de la Clasificación de Lee, la indicación es utilizar IECA sola o asociada a ARB. Estos tienen como función disminuir la progresión de la enfermedad a la IRC por dos caminos, reducir la presión arterial sistémica, o reducir la presión intraglomerular, con lo cual baja la proteinuria y la injuria glomerular secundaria³²⁻³³.

La discusión es si IECA y ARB juntos potencian el efecto anti-proteinúrico o si la terapia combinada no ofrece ventajas en relación a la monoterapia. Se han publicado varios meta-análisis, que mostraron que el uso combinado sobre el uso de una sola droga produce una reducción de la proteinuria de un 18 a 25% más que la monoterapia³²⁻³⁵. Donadio³⁶ en un trabajo de 2004 sugiere utilizar en forma conjunta IECA y ARB, el aceite de pescado actuaría como anti-inflamatorio, lo cual disminuiría la proteinuria y tendría efectos beneficiosos a nivel cardiovascular; posteriormente la mayoría de los trabajos mostraron la poca utilidad en la NIgA del aceite de pescado.

En los pacientes con proteinuria entre 1 g/día hasta 3.5 g/24 hs sin síndrome nefrótico, con función renal normal, y lesiones anatomopatológicas leves a moderadas, Clasificación de Lee estadios 1 y 2, se aconseja utilizar IECA y/o ARB más meprednisona.

Pozzi y col.³⁹⁻⁴⁰ en un estudio randomizado realizado en Italia sobre 86 pacientes adultos con proteinuria moderada (1 a 3.5 gr/día), con función renal normal o levemente aumentada (creatinina media de 1mg/dl), divididos en dos grupos (terapia de soporte sola o acompañado con corti-

coides: 1 gr. intravenoso de metilprednisolona 3 días consecutivos los meses 1, 3 y 5, combinado con prednisolona 0.5 mg/kg/día, días alternos durante 6 meses). A los 5 y 10 años de seguimiento, los pacientes tratados con corticoides tuvieron una incidencia menor a progresar a la IRC (2% vs 21% a los 5 años, 2 vs 30% a los 10 años).

Manno C y col.⁴¹ en un estudio randomizado que se efectuó en Italia sobre 97 pacientes con NIgA, con proteinuria mayor de 1 gr/día (media 1.6 g/día) y filtrado glomerular mayor de 50 ml/m, divididos en 2 grupos: uno recibió ramipril y 6 meses de prednisona (0.8 a 1mg/kg/día por dos meses y luego se iba reduciendo cada mes 0.2 mg/kg/día durante los próximos 4 meses); el segundo grupo recibió únicamente ramipril. El grupo que recibió prednisona redujo la velocidad de incremento de la creatinina y el progreso de la insuficiencia renal, en comparación con el grupo que recibió sólo ramipril (4% vs 27% a los 8 años de seguimiento).

En pacientes que persisten con igual cuadro a pesar de la medicación con meprednisona luego de 6 meses, o en aquellos con similar cuadro clínico y de laboratorio pero con daños histológicos moderados a severos, con evidencias histológicas de severa, inflamación activa (semilunas en formación), acompañados de esclerosis focal y segmentaria o global, con compromiso túbulo-intersticial (Clasificación de Lee, estadios 3 y 4), o en los que presentan un rápido deterioro de la función renal, se sugiere utilizar terapia combinada.

En un trabajo de Ballardie FW y col.⁴²⁻⁴³ de 2 años de duración, se comparó un grupo placebo vs. otro grupo que recibió prednisona 40 mg/día, más ciclofosfamida (1.5 mg/kg/día) en los 3 primeros meses, reemplazando luego la ciclofosfamida por azatioprina (1.5 mg/kg/día). Participaron del estudio 38 pacientes con NIgA con deterioro de la función renal leve a moderado (creatinina 1.5 a 2.8 mg/dl), sin semilunas en la biopsia renal. A los pacientes hipertensos se les indicó tratamiento anti-hipertensivo, no siendo necesario que se haya utilizado IECA y/o ARB. Comparando con un grupo control, los pacientes tratados tuvieron una significativa reducción de la excreción de proteinuria durante los primeros 6 meses (1.8 gr/24hs vs 4.4/día del grupo control) y la supervivencia renal fue significativamente más alta en el grupo tratado: al año 82% del grupo tratado vs

68% del grupo control, y a los 5 años 72% vs 6% respectivamente.

El uso de prednisona más azatioprina no parece tener mayor beneficio, comparándolo con el uso de prednisona sola. Un estudio multicéntrico randomizado, Pozzi C y col.⁴⁴, en el cual se trataron 207 pacientes con creatinina menor de 2 mg% y proteinuria mayor a 1 gr/24hs, el grupo 1 recibió solamente prednisona (3 días con pulsos de metilprednisolona en el mes 1, 3 y 5, y los demás días 0.5 mg/kg/día, en días alternos por 6 meses), y el segundo grupo recibió igual esquema de corticoides más azatioprina 1,5 mg/kg/día por 6 meses. El seguimiento fue de 4.9 años y no hubo diferencias de sobrevida renal ni de disminución de la excreción de proteínas entre los dos grupos. El grupo que recibió azatioprina tuvo mayor número de efectos adversos (17 vs 6%).

Sobre el uso del MFM⁴⁵⁻⁴⁶ en la NIgA, hay 3 trabajos prospectivos randomizados que compararon el MFM vs. placebo (los 2 grupos recibieron IECA), no mostrando el grupo de MFM ser superior al grupo placebo en disminuir la progresión renal ni la proteinuria.

Los inhibidores de la calcineurina (Ciclosporina y Tacrolimus) se han utilizado en la NIgA en pequeñas series. El uso de estos agentes ha sido limitado en esta enfermedad por ser nefrotóxicos, contribuyendo al deterioro de la función renal, además la suspensión de la droga puede producir una recaída. Es importante recalcar que el uso de esta medicación en las glomerulonefritis primarias debe comenzar con una dosis de ciclosporina de 3.5 mg/kg/día y de tacrolimus de 0.05 a 0,1

mg/kg/día, y deben monitorearse los niveles una vez por mes, así como la función renal y la proteinuria⁴⁵⁻⁴⁶.

Los pacientes con NIgA pueden presentar insuficiencia renal aguda por dos causas: 1) por una injuria renal aguda con macrohematuria, que es precedida usualmente por cuadros infecciosos, principalmente respiratorios, que producen obstrucción tubular por cilindros eritrocitarios y/o con lesiones histológicas de necrosis tubular aguda inducida por la liberación de hierro por lisis de los glóbulos rojos en los túbulos, que en aisladas ocasiones pueden acompañarse de pequeñas semilunas segmentarias y a los pocos días de superado el cuadro infeccioso vuelve la función renal a la normalidad, sin macrohematuria; 2) porque la NIgA evolucione con una glomerulonefritis extracapilar, cuyo tratamiento es similar al de una glomerulonefritis extracapilar tipo 2 de otra causa⁴².

En pacientes con NIgA con un síndrome nefrótico, función renal normal, con o sin microhematuria, en la microscopía óptica presentan un patrón de cambios mínimos, en la inmunofluorescencia depósitos de IgA, y en la microscopía electrónica con fusión difusa de los podocitos, se los tratará como si fuese una glomerulopatía a cambios mínimos. En pacientes que presentan una creatinina mayor a 3 mg/dl, con glomeruloesclerosis de moderada a severa, con atrofia tubular y fibrosis túbulo-intersticial, no sería aconsejable utilizar inmunosupresores, se considera que las lesiones histológicas son irreversibles y sólo se les indicará tratamiento conservador (**ver Tabla 9**).

Tabla 9. Tratamiento recomendado de acuerdo a la presentación clínica de la Nefropatía por IgA⁵⁷⁻⁶⁹

Presentación Clínica	Tratamiento recomendado
Hematuria macroscópica recurrente con función renal normal	No hay tratamiento específico
Proteinuria <1g/24hs	Combinación de IECA-ARB
Proteinuria >1g/24hs	Prednisona + IECA-ARB
Proteinuria >1/24hs + deterioro de la función renal > de 30 ml/m	IECA-ARB, Predinosa+Ciclofosfamida-Azatioprina-Micofenolato-CNI
Falla renal aguda	
IRA por Necrosis Tubular Aguda	Medidas de soporte
IRA por Nefropatía por IgA+ Semilunas	Pulsos de solumedrol+ Ciclofosfamida
Mantenimiento	Prednisona en descenso+ Azatioprina +CNI+Micofenolato
Síndrome Nefrótico con cambios mínimos en la microscopía óptica	Prednisona 1mg/kg/día (12 a 16 semanas)
Con función renal < de 30ml/min	Tratamiento de soporte

Embarazo y Nefropatía por IgA

La mujer embarazada con NIgA y filtrado glomerular mayor a 70 ml/min, no hipertensa, usualmente no modifica la función renal, y el embarazo cursa sin complicaciones, finalizando a término⁴⁷⁻⁴⁸. Cuando el embarazo cursa con deterioro de la función renal, hipertensión arterial y proteinuria mayor a 1gr/24 hs, aumentan los riesgos de pre-eclampsia, parto prematuro, retardo de crecimiento intrauterino, y de polihidramnios.

Recurrencia de la Nefropatía por IgA en el trasplante renal

La recurrencia de la NIgA en el trasplante fue descrita por el mismo Jean Berger en 1975, la prevalencia de la recurrencia es muy variable, entre 12 y 53%^{3,5}. Esta amplia variación radica en diferentes criterios para la indicación de una biopsia del riñón trasplantado, el tiempo transcurrido desde el trasplante, probablemente diferencias étnicas, y la proporción de trasplantes con donante vivo relacionado.

La aparición de microhematuria y proteinuria en el trasplantado renal durante el seguimiento a largo plazo puede obedecer a la recurrencia de la nefropatía de base, a una glomerulopatía de novo o un rechazo crónico del injerto. La práctica de una biopsia renal es imprescindible para el diagnóstico. El estudio con seguimiento más prolongado realizado en pacientes con NIgA ha mostrado una recurrencia de 18.7% a los 10 años, diagnóstico confirmado histológicamente con biopsia realizada por indicación clínica. Este tipo de seguimiento permite tan sólo el reconocimiento de formas sintomáticas y asintomáticas, pero no permite el reconocimiento de las formas silentes. La única forma de reconocer esta última entidad es por medio de la práctica de biopsia de protocolo, también denominada biopsia de seguimiento.

Recientemente se publicó un estudio efectuado con biopsias de protocolo obtenidas antes del segundo año post trasplante, que detectó recurrencia en el 33% de los casos, siendo la mitad formas silentes. Es decir, la recurrencia de la NIgA en el trasplante es frecuente y precoz, con el transcurso de los años las formas asintomáticas y sintomáticas se vuelven más frecuentes, pero no suelen aparecer episodios de macrohematuria; en casos de NIgA con proliferación ex-

tracapilar en el riñón nativo la probabilidad de recurrencia es mayor.

No puede afirmarse que existan claras asociaciones genéticas o del tratamiento inmunosupresor con la probabilidad de recurrencia. Hay quienes han asociado el trasplante con donante vivo relacionado con una mayor probabilidad de recurrencia, específicamente si hay una completa compatibilidad de antígenos HLA.

La recurrencia de la Nefropatía por IgA no tiene habitualmente impacto en la función renal, al menos durante los primeros 10 años post trasplante, sin embargo, en estudios basados en datos obtenidos de registros, la recurrencia de glomerulonefritis ocupa el tercer lugar dentro de las causas de pérdida de injerto renal. Los datos no son concluyentes, por lo que la NIgA no representa de ningún modo una contraindicación para el trasplante renal, tanto de donante vivo como de cadáver⁴⁹⁻⁵⁵.

CONCLUSIONES

La NIgA es la glomerulopatía de mayor prevalencia en el mundo. A propósito de un caso clínico, con un sedimento relativamente benigno, en el cual se confirma la presencia de NIgA, se concluye que siempre debería realizarse la punción biopsia renal en presencia de proteinuria (de cualquier nivel) y hematíes dismórficos en orina, dado que puede haber discordancia entre formas de presentación clínica aparentemente benignas y la histología renal.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int.* 2004;66(3):920-3.
- 2) Simon P, Ramee MP, Boulahrouz R, Stanescu C, Charasse C, Ang KS, et al. Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int.* 2004;66(3):905-8.
- 3) Crowley-Nowick PA, Julian BA, Wyatt RJ, Galla JH, Wall BM, Warnock DG, et al. IgA nephropathy in blacks: studies of IgA2 allotypes and clinical course. *Kid-*

ney Int. 1991;39(6):1218-24.

4) Galla JH. IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1995;47(2):377-87.

5) Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2002;347(10):738-48.

6) Floege J. The pathogenesis of IgA nephropathy: what is new and how does it change therapeutic approaches? *Am J Kidney Dis.* 2011;58(6):992-1004.

7) Glassock RJ. The pathogenesis of IgA nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20(2):153-60.

8) Oortwijn BD, Rastaldi MP, Roos A, Mattinzoli D, Daha MR, Van Kooten C. Demonstration of secretory IgA in kidneys of patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(11):3191-5.

9) Lee HS, Choi Y, Lee JS, Yu BH, Koh HI. Ultrastructural changes in IgA nephropathy in relation to histologic and clinical data. *Kidney Int.* 1989;35(3):880-6.

10) Barratt J, Feehally J, Smith AC. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Nephrol.* 2004;24(3):197-217.

11) Hiki Y, Odani H, Takahashi M, Yasuda Y, Nishimoto A, Iwase H, et al. Mass spectrometry proves under-O-glycosylation of glomerular IgA1 in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2001;59(3):1077-85.

12) Allen AC, Bailey EM, Brenchley PE, Buck KS, Barratt J, Feehally J. Mesangial IgA1 in IgA nephropathy exhibits aberrant O-glycosylation: observations in three patients. *Kidney Int.* 2001;60(3):969-73.

13) Smith AC, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. O-glycosylation of serum IgA1 antibodies against mucosal and systemic antigens in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(12):3520-8.

14) Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L, Yanagawa H, Maillard N, Mariat C, et al. Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(9):1579-87.

15) Herzenberg AM, Fogo AB, Reich HN, Troyanov S, Bavbek N, Massat AE, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2011;80(3):310-7.

16) Hall CL, Bradley R, Kerr A, Attoti R, Peat D. Clinical value of renal biopsy in patients with asymptomatic microscopic hematuria with and without low-grade proteinuria. *Clin Nephrol.* 2004;62(4):267-72.

17) Topham PS, Harper SJ, Furness PN, Harris KP, Walls J, Feehally J. Glomerular disease as a cause of isolated microscopic haematuria. *Q J Med.* 1994;87(6):329-35.

18) Colvin RB. Enfermedades renales: diagnóstico, patología. *Buenos Aires: Marbán, 2014. 994 p.*

19) De Rosa GE, von Stecher F, Falcón MF, Robaina J, Marini A, Alberton V. Prevalencia y correlación clíni-

copatológica de lesiones vasculares renales en la nefropatía por IgA. *Nefrol Argent.* 2012;10(1):9-19.

20) Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int.* 2009;76(5):534-45.

21) Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Roberts IS, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int.* 2009;76(5):546-56.

22) Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Coppo R, Troyanov S, Camilla R, Hogg RJ, Cattran DC, et al. The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. *Kidney Int.* 2010;77(10):921-7.

23) Shi SF, Wang SX, Jiang L, Lv JC, Liu LJ, Chen YQ, et al. Pathologic predictors of renal outcome and therapeutic efficacy in IgA nephropathy: validation of the oxford classification. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(9):2175-84.

24) Tanaka S, Ninomiya T, Katafuchi R, Masutani K, Tsuchimoto A, Noguchi H, et al. Development and validation of a prediction rule using the Oxford classification in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(12):2082-90.

25) Wakai K, Kawamura T, Endoh M, Kojima M, Tomino Y, Tamakoshi A, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(10):2800-8.

26) Chacko B, John GT, Neelakantan N, Korula A, Balakrishnan N, Kirubakaran MG, et al. Presentation, prognosis and outcome of IgA nephropathy in Indian adults. *Nephrology (Carlton).* 2005;10(5):496-503.

27) Alamartine E, Sabatier JC, Berthoux FC. Comparison of pathological lesions on repeated renal biopsies in 73 patients with primary IgA glomerulonephritis: value of quantitative scoring and approach to final prognosis. *Clin Nephrol.* 1990;34(2):45-51.

28) Yoshikawa N, Yoshiara S, Yoshiya K, Matsuo T, Okada S. Lysis of the glomerular basement membrane in children with IgA nephropathy and Henoch-Shönlein nephritis. *J Pathol.* 1986;150(2):119-26.

29) Xia YF, Huang S, Li X, Yang N, Huang J, Xue C, et al. A family-based association study of megsin

A23167G polymorphism with susceptibility and progression of IgA nephropathy in a Chinese population. *Clin Nephrol.* 2006;65(3):153-9.

30) Appel GB, Waldman M. The IgA nephropathy treatment dilemma. *Kidney Int.* 2006;69(11):1939-44.

31) D'Amico G. Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and membranoproliferative glomerulonephritis: survey of the recent literature. *Am J Kidney Dis.* 1992;20(4):315-23.

32) Szeto CC, Lai FM, To KF, Wong TY, Chow KM, Choi PC, et al. The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med.* 2001;110(6):434-7.

33) Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, Tzur D, Farfel A, Golan E, et al. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *JAMA.* 2011;306(7):729-36.

34) Remuzzi A, Peticucci E, Ruggenti P, Mosconi L, Limonta M, Remuzzi G. Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1991;39(6):1267-73.

35) Kanno Y, Okada H, Saruta T, Suzuki H. Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year follow-up. *Clin Nephrol.* 2000;54(5):360-5.

36) Russo D, Pisani A, Balletta MM, De Nicola L, Savino FA, Andreucci M, et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(5):851-6.

37) Russo D, Minutolo R, Pisani A, Esposito R, Signoriello G, Andreucci M, et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(1):18-25.

38) Donadio JV, Grande JP. The role of fish oil/omega-3 fatty acids in the treatment of IgA nephropathy. *Semin Nephrol.* 2004;24(3):225-43.

39) Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;353(9156):883-7.

40) Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(1):157-63.

41) Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in

proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(12):3694-701.

42) Ballardie FW. IgA nephropathy treatment 25 years on: can we halt progression? The evidence base. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(5):1041-6.

43) Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(1):142-8.

44) Pozzi C, Andrulli S, Pani A, Scaini P, Del Vecchio L, Fogazzi G, et al. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(10):1783-90.

45) Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(7):1321-9.

46) Frisch G, Lin J, Rosenstock J, Markowitz G, D'Agati V, Radhakrishnan J, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(10):2139-45.

47) Maes BD, et al Mycophemolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int* 2004, 65:1842

48) Lai KN, Lai FM, Li PK, Vallance-Owen J. Cyclosporin treatment of IgA nephropathy: a short term controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;295(6607):1165-8.

49) Kim YC, Chin HJ, Koo HS, Kim S. Tacrolimus decreases albuminuria in patients with IgA nephropathy and normal blood pressure: a double-blind randomized controlled trial of efficacy of tacrolimus on IgA nephropathy. *PLoS One.* 2013;8(8):e71545.

50) Abe S. Pregnancy in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1991;40(6):1098-102.

51) Abe S. The influence of pregnancy on the long-term renal prognosis of IgA nephropathy. *Clin Nephrol.* 1994;41(2):61-4.

52) Choy BY, Chan TM, Lo SK, Lo WK, Lai KN. Renal transplantation in patients with primary immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(11):2399-404.

53) Chandrakantan A, Ratanapanichkich P, Said M, Barker CV, Julian BA. Recurrent IgA nephropathy after renal transplantation despite immunosuppressive regimens with mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(6):1214-21.

54) Clayton P, McDonald S, Chadban S. Steroids and recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2011;11(8):1645-9.

- 55) Ivanyi B. A primer on recurrent and de novo glomerulonephritis in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4(8):446-57.
- 56) Ji S, Liu M, Chen J, Yin L, Sha G, Chen H, et al. The fate of glomerular mesangial IgA deposition in the donated kidney after allograft transplantation. *Clin Transplant.* 2004;18(5):536-40.
- 57) McDonald SP, Russ GR. Recurrence of IgA nephropathy among renal allograft recipients from living donors is greater among those with zero HLA mismatches. *Transplantation.* 2006;82(6):759-62.
- 58) Ponticelli C, Traversi L, Feliciani A, Cesana BM, Banfi G, Tarantino A. Kidney transplantation in patients with IgA mesangial glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2001;60(5):1948-54.
- 59) Reid S, Cawthon PM, Craig JC, Samuels JA, Molony DA, Strippoli GF. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(3):CD003962.
- 60) Floege J, Eitner F. Present and future therapy options in IgA-nephropathy. *J Nephrol.* 2005;18(4):354-61.
- 61) Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzi C. The patient with IgA glomerulonephritis--what is the role of steroid treatment? *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(5):1057-60.
- 62) Lai KN, Lai FM, Ho CP, Chan KW. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: a long-term controlled trial. *Clin Nephrol.* 1986;26(4):174-80.
- 63) Cheng IK, Chan KW, Chan MK. Mesangial IgA nephropathy with steroid-responsive nephrotic syndrome: disappearance of mesangial IgA deposits following steroid-induced remission. *Am J Kidney Dis.* 1989;14(5):361-4.
- 64) Woo KT, Lee GS, Lau YK, Chiang GS, Lim CH. Effects of triple therapy in IgA nephritis: a follow-up study 5 years later. *Clin Nephrol.* 1991;36(2):60-6.
- 65) Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, Takekoshi Y, Honda M, Awazu M, et al. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(1):101-9.
- 66) Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group, Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, et al. Long-term results of a randomized controlled trial in childhood IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(6):1301-7.
- 67) Welch TR, McAdams AJ, Berry A. Rapidly progressive IgA nephropathy. *Am J Dis Child.* 1988;142(7):789-93.
- 68) El Karoui K, Hill GS, Karras A, Moulouguet L, Caudwell V, Loupy A, et al. Focal segmental glomerulosclerosis plays a major role in the progression of IgA nephropathy. II. Light microscopic and clinical studies. *Kidney Int.* 2011;79(6):643-54.
- 69) Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med.* 2008;148(1):30-48.