

Glomerulonefritis mesangial IgA

La glomerulonefritis mesangial IgA, Nefropatía IgA de otros autores, descrita inicialmente por Berger, es actualmente una entidad bien conocida. Para su diagnóstico es preciso realizar técnicas de inmunofluorescencia en el tejido renal. En ellas se observan de manera constante, depósitos granulares de IgA, fundamentalmente en el mesangio, acompañados muchas veces de C3 y menos a menudo de otras inmunoglobulinas. Clínicamente se piensa en esta nefropatía ante un cuadro de hematurias recidivantes, sin embargo la presentación como alteraciones urinarias asintomáticas y/o hipertensión arterial supone entre 30 y 40 % de los pacientes según los autores.

Hasta hace unos pocos años apenas se hablaba de esta nefropatía. En el último Congreso de Nefrología celebrado en junio de 1981 en Atenas, el número de comunicaciones relacionadas con la glomerulonefritis IgA, 26 aproximadamente, ha superado al conjunto de las otras nefropatías glomerulares primitivas. Igualmente los trabajos sobre este tema son cada día más frecuentes en revistas nefrológicas o no. Aunque mucho se podía hipotetizar sobre este auge, algunas razones claras apoyarían el vedetismo de esta nefritis. Por un lado su frecuencia; en nuestra área geográfica representa entre el 20 y el 30 % de las glomerulonefritis biopsiadas. Lo mismo sucede en otros países latinos u otros tan lejanos como Japón, Australia o Singapur. En este país SINIAH ha observado que aproximadamente 0,5 % de los pacientes en edad media fallecidos en accidentes de tráfico presentan depósitos de IgA a nivel mesangial. El porqué en países del área anglosajona esta nefropatía es menos frecuente, no está completamente aclarado. Aunque se ha especulado sobre la distribución geográfica de esta nefropatía o la distinta especificidad de los antisueros anti-IgA, una de las explicaciones debe residir en la distinta política de las biopsias renales ante microhematurias con o sin proteinuria importante. El tema, sin embargo no está ni mucho menos resuelto. En nuestro hospital alrededor del 12 % de los pacientes en programa de hemodiálisis con una nefropatía glomerular filiada presentan GN mesangial IgA. Cifras algo más altas (15 %) son las observadas por Berger al estudiar el riñón de pacientes que van a recibir un trasplante renal¹. Estas cifras no se han comunicado ni hallado en países anglosajones.

Otro aspecto interesante en relación con esta entidad ha sido la caída del término de «nefropatía de buen pronóstico». Ya han sido comentados algunos datos de la prevalencia de esta nefritis en pacientes con insuficiencia renal terminal. Es más, alrededor del 20 % de pacientes en nuestra² y otras series tienen ya una creatinina elevada en la primera visita médica. Dado que es indudable que hay pacientes

con una función renal normal al cabo de muchos años, el intentar aclarar si existe algún dato clínico, histológico o inmunológico que nos pudiera ayudar a separar esas dos poblaciones parece importante. Por ahora, como se muestra en dos originales publicados en este mismo número, los signos de evolución hacia la insuficiencia renal no difieren en nada de los de otras glomerulonefritis primarias.

Otros datos que han favorecido el acúmulo de estudios inmunopatológicos en esta nefropatía, además de la existencia de IgA de manera constante en las biopsias renales, han sido la presencia de niveles elevados de IgA sérica en alrededor del 50 % de los pacientes y la recidiva de la nefropatía en el riñón trasplantado. La historia ha repetido, en cierto modo, la eclosión del estudio de la vía alterna del complemento y, más concretamente, del factor nefrítico, después de la descripción de la glomerulonefritis mesangiocapilar hipocomplementémica. El aspecto granular de los depósitos de IgA y C3 a nivel mesangial sugerían la existencia de inmunocomplejos de los que la IgA formaba parte. Dado que LOWANCE y cols.³ no hallaron anticuerpos anti-IgA en esta enfermedad, se pensó que la IgA estaría más bien como anticuerpo. Sin embargo la mayoría de los autores no detectaron inmunocomplejos (IC) en estos pacientes, aunque las técnicas empleadas no fueron las idóneas para los IC de IgA, pues se basaban en la precipitación del C1q, y es sabida la incapacidad de esta inmunoglobulina para activar la vía clásica del complemento. Nuestro grupo fue uno de los primeros en demostrar la existencia de verdaderos IC de IgA por medio de ultracentrifugación en gradientes de sacarosa a pH fisiológico y pH ácido⁴. Recientemente, con la técnica de Raji modificada y otra basada en la inhibición de una IgM anti IgA de baja afinidad, hemos observado IC de IgA y de IgG en aproximadamente 40-60 % de los pacientes, según los distintos períodos de actividad.

Probada la existencia de altos niveles de IgA polimérica en el suero de estos pacientes⁴, en base a la afinidad de la IgA polimérica por el componente secretorio (una glicoproteína de unos 70.000 de peso molecular y que se une a la IgA polimérica al cruzar la barrera intestinal) hemos encontrado que la IgA polimérica está igualmente depositada a nivel del mesangio glomerular⁵. Estos hallazgos parecen tener un interés más que teórico o conceptual, puesto que, en el modelo experimental recientemente descrito en el ratón la existencia de IgA polimérica en el suero se consideró como crítica para el depósito renal de los IC y la aparición de glomerulonefritis. Por el contrario, los IC de IgA monomérica formados *in vitro* o *in vivo* no produjeron inflamación glomerular⁶.

Recientemente dos grupos de investigadores han

estudiado la subclase de IgA depositada a nivel renal, obteniendo resultados contradictorios. Para ANDRE y cols.⁷ la IgA glomerular consistiría, predominantemente, en IgA₂. Por el contrario CONLEY y cols.⁸ han mostrado que se trata de IgA₁. Aparte de los aspectos técnicos y del empleo de sueros polivalentes o monoclonales por unos u otros autores, el planteamiento de estos estudios va dirigido hacia la existencia o no, a nivel renal, de IgA polimérica, basándose en el hecho de que aproximadamente el 90 % de la IgA sérica pertenece a la subclase IgA₁, mientras que la IgA encontrada en las secreciones externas pertenece aproximada el 50 % a la IgA₁ y el otro 50 % a la IgA₂. Nosotros estimamos más interesante el abordaje de la capacidad de la IgA polimérica para unir el componente secretorio; otros autores han confirmado estos hallazgos⁹ y SAKAI (comunicación personal).

Recientemente hemos observado que los linfocitos de sangre periférica de estos pacientes cultivado *in vitro* durante 7 días producen, tras la estimulación con el mitógeno «Pokeweed», significativamente más IgA polimérica que los linfocitos de controles¹⁰. Teniendo en cuenta la frecuente aparición de hematuria macroscópica después de una infección de vías respiratorias altas, estos resultados *in vitro* sugieren que los pacientes, tras el estímulo viral u otro, podrían responder tal como lo hacen *in vitro*, es decir, sintetizando una gran cantidad de IgA polimérica, que por sí misma o formando parte de IC circularía por el torrente sanguíneo, de manera más persistente que los IC de IgG, dada la dificultad en eliminar IC de IgA, depositándose posteriormente en el riñón¹¹.

Las bases celulares de esta hiperproducción de IgA no están claras. En este sentido se ha descrito un aumento selectivo en los linfocitos B portadores de IgA¹² y una disminución de la actividad de células T supresoras específicas de la IgA^{13,14}. Nosotros hemos encontrado anomalías de las T facilitadoras, tanto en cultivos de linfocitos preestimulados con dosis bajas de Concanavalina A, como con anticuerpos monoclonales específicos.

Un aspecto interesantes de la enfermedad de Berger o GN mesangial IgA primitiva, es su relación con otras nefropatías glomerulares en los que la IgA está depositada de manera importante o casi exclusiva; patogénicamente parecen estar relacionadas puesto que tanto en la enfermedad de Berger como en la de Schönlein-Henoch o en la GN mesangial IgA de la cirrosis alcohólica, existen IC de IgA polimérica y monomérica, tanto en el suero como en los riñones de esos pacientes^{5,15}.

La existencia de algunas familias con GN mesangial IgA hizo pensar en una posible relación entre el sistema HLA y esta nefropatía. Varios autores franceses encontraron una prevalencia estadísticamente significativa del antígeno Bw35, que incluso para algunos de ellos podría ser un factor de riesgo para la

insuficiencia renal. Sin embargo, como se comenta en un artículo de este número, los resultados obtenidos en otros países han sido diversos y contradictorios. No está claro si ello representa una diferencia geográfica real o se debe a problemas estadísticos inherentes al generalmente pequeño número de pacientes estudiados por la mayoría de los grupos.

La existencia de altos niveles de IgA sérica ha permitido un abordaje terapéutico con la difenilhidantoina, que disminuye selectivamente la IgA sérica. La corta experiencia con este medicamento no ha proporcionado en su conjunto datos completamente convincentes. Aunque después de varios meses de tratamiento se observa una disminución y/o normalización de los altos niveles de IgA polimérica y de los IC de IgA, coincidiendo con la disminución de proteinuria y hematuria en algunos pacientes^{16,17}; los resultados de biopsias renales no han sido claros^{16,17,18,19}. Es conocido que en pacientes epilépticos la respuesta a esta medicación, en cuanto al descenso de la IgA sérica y de la saliva, es dependiente del sistema HLA. Además, la absorción y metabolismo de la difenilhidantoina también es muy variable, puesto que la medida de sus niveles séricos, en pacientes con GN mesangial IgA, han dado resultados dispares en pacientes que aseguraban tomar la medicación. Tampoco hay que ignorar la dificultad de un estudio terapéutico, controlado o no, en una nefropatía que generalmente evoluciona en muchos años. Quizá los futuros protocolos terapéuticos deban incluir pacientes con función renal disminuida o proteinuria importante.

En resumen parece que la GN mesangial IgA ha pasado en pocos años de ser una desconocida a tener un papel preponderante dentro de las glomerulopatías primitivas. Es de esperar que todos los avances que se están realizando en la fisiopatología de la IgA (polimérica o no) puedan proporcionar pistas para la patogenia de lo que se ha empezado a llamar enfermedades ligadas a la IgA.

Jesús Egido de los Ríos

BIBLIOGRAFIA

1. BERGER, J.; YANEVA, H., y CROSNIER, J.: «La glomerulonephrite a depots mesangiaux d'IgA, une cause frequente d'insuffisance renale terminale.» *Nouv. Presse. Med.*, 9: 219, 1980.
2. RIVERA, F.: «Glomerulonefritis mesangial con depósitos de IgA (Enfermedad de Berger). Aspectos clínicos y evolutivos de ochenta casos». Tesina Licenciatura. Universidad Autónoma. Madrid, 1981.
3. LOWANCE, D. C., MULLINS, J. D. y McPHAIL, J. J. Jr.: «Immunoglobulin A (IgA) associated glomerulonephritis.» *Kidney Int.*, 3, 167, 1973.
4. LOPEZ TRASCASA, M., EGIDO, J.; SANCHO J., y HERNANDO, L.: «IgA glomerulonephritis (Berger's disease). Evidence of high serum levels of polymeric IgA.» *Clin. Exp. Immunol.*, 42: 247, 1980.
5. EGIDO, J.; SANCHO, J.; MAMPASO, F.; LOPEZ TRASCASA, M.; SANCHEZ CRESPO, M.; BLASCO, R. y HERNANDO, L.: «A possible common pathogenesis of the mesangial IgA glomerulo-

- nephritis in patients with Berger's disease and Schönlein-Henoch syndrome.» *Proc. EDTA*, 17: 660, 1980.
6. RIFAI, A.; SMALL, P. A.; TEAGUE, P. O., y AYOUB, E. M.: «Experimental IgA nephropathy.» *J. Exp. Med.*, 150: 1161, 1979.
 7. ANDRE, C.; BERTHOUX, F. C.; ANDRE, F.; GILLAN, J.; GENIN, C., y SABATIER, J. CH.: «Prevalence of IgA2 deposits in IgA nephropathies; a clue to their pathogenesis.» *N. Engl. J. Med.*, 303: 1343, 1980.
 8. CONLEY, M. E.; COOPER, M. D., y MICHAEL, A. F.: «Selective deposition of immunoglobulin AI in immunoglobulin A nephropathy, anaphylactoid purpura nephritis and systemic lupus erythematosus.» *J. Clin. Invest.*, 66: 1432, 1980.
 9. BENE, M. C.; FAURE, G., y DUHEILLE, J.: «Demonstration of the polymeric character of IgA deposits in tissue sections from patients with IgA nephropathies or anaphylactoid purpura.» IV International Congress of Immunology, Abst 18-5-06. París, 1980.
 10. EGIDO, J.; BLASCO, R.; SANCHO, J.; LOZANO, L., y SANCHEZ CRESPO, M.: «Increased rates of polymeric IgA synthesis by circulating lymphoid cells in IgA mesangial glomerulonephritis.» *Clin. Exp. Immunol.* (Pendiente de publicación).
 11. SANCHO, J.; EGIDO, J.; RIVERA, F., y SANCHEZ CRESPO, M.: «Handling of soluble IgA aggregates by the mononuclear phagocytic system.» III International Congress of Nephrology. Athens, 1981. IM 039, p. 134.
 12. SAKAI, H.; NOMOTO, Y.; ARIMORI, S.; KOMORI, K.; INOUE, H., y TSUJI, K.: «Increase of IgA bearing peripheral blood lymphocytes in families of patients with IgA nephropathy.» *Am. J. Clin. Pathol.*, 72: 452, 1979.
 13. SAKAI, H.; NOMOTO, Y., y ARIMORI, S.: «Decrease of IgA specific suppressor T cells activity in patients with IgA nephropathy.» *Clin. Exp. Immunol.*, 38: 243, 1979.
 14. BLASCO, R.; EGIDO, J.; SANCHO, J., y SANCHEZ CRESPO, M.: Glomerulonefritis mesangial IgA. Aumento de la síntesis de IgA por los linfocitos circulantes probablemente debido a un trastorno de las poblaciones T supresoras.» XII Reunión Nacional Sociedad Española de Nefrología, 1980.
 15. EGIDO, J.; LOPEZ TRASCASA, M.; MAMPASO, F.; SANCHO, J., y HERNANDO, L.: «Polymeric IgA glomerulonephritis.» IVth International Congress of Immunology. París, Abs., 18: 509, 1980.
 16. EGIDO, J.; SANCHEZ CRESPO, M.; SANCHO, J., y HERNANDO, L.: «Phenytoin in the treatment of IgA mesangial glomerulonephritis. Bergers disease.» *Clin. Nephrol.*, 15: 164, 1981.
 17. EGIDO, J.; SANCHO, J.; LOPEZ TRASCASA, M.; SANCHEZ CRESPO, M.; RIVERA, F.; ALVAREZ, V.; BARAT, A., y HERNANDO, L.: New therapeutic approach to IgA mesangial glomerulonephritis (Bergers disease) in «Advances in Nephrology Plenum Press, NY., p. 195-206, 1981.
 18. CLARKSON, A. R.; SEYMOUR, A. E.; WOODROFFE, A. J.; MCKENZIE, P. E.; CHAN, Y. L., y WOOTON, A. M.: «Controlled trial of phenytoin therapy in IgA nephropathy.» *Clin. Nephrol.*, 13: 215-218, 1980.
 19. GUTIERREZ MILLET, V.; NAVAS, J.; USERA, G.; PRIETO, C.; RUILOPE, L. M.; BARRIENTOS, A., y RODICIO, J. L.: «Efecto de la difenilhidantoina sobre la evolución clínica e histológica de la glomerulonefritis mesangial IgA.» XII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Nefrología, 1980.