

## ORIGINALES

# Fenotipos de la haptoglobina en glomerulonefritis

J. Martínez Ara, C. Solís\*, M. A. Bajo, R. López López\* y J. L. Miguel

Servicio de Nefrología. \* Departamento de Laboratorio. Hospital La Paz. Madrid.

## RESUMEN

Se estudian los diferentes tipos de la haptoglobina (Hp) en un grupo de 96 pacientes, 80 con nefropatías glomerulares primitivas y 16 con nefropatías secundarias, encontrando una mayor incidencia significativa del fenotipo 2-1 en las primeras, tanto en el grupo de pacientes con glomerulonefritis proliferativa como en el de síndrome nefrótico idiopático, siendo, por el contrario, mayor la representación del fenotipo 2-2 en la nefropatía membranosa. Se discuten estos hallazgos y su posible relación con factores genéticos e inmunológicos.

Palabras clave: **Glomerulonefritis. Fenotipos de la haptoglobina.**

## PHENOTYPES OF HAPTOGLOBIN AND GLOMERULONEPHRITIS

## SUMMARY

The different types of Haptoglobin (Hp) were analysed in a group of 96 patients, 80 with Primitive Glomerular Nephropathies and 16 with Secondary Nephropathies. We found a significantly higher incidence of the phenotype 2-1 in the Primitive Glomerular Nephropathies Group, as well as in Proliferative Glomerulonephritis and Idiopathic Nephrotic Syndrome patients. On the other hand, the phenotype 2-2 was over represented in the Membranous nephropathy group of patients. We discuss these findings and their relationship with both genetic and immunological factors.

Key words: **Glomerulonephritis. Phenotypes of Haptoglobin.**

## INTRODUCCION

Si bien la patogenia de las glomerulonefritis (GN) sigue planteando diversos interrogantes, no hay duda acerca de su base inmunológica. Actualmente se aceptan tres mecanismos patogénicos básicos: complejos inmunes, circulantes o formados *in situ*, anticuerpos (Ac) antimembrana basal glomerular e inmunidad celular<sup>1</sup>. Con la excepción

de los antígenos de histocompatibilidad<sup>2,5</sup>, pocos estudios se han llevado a cabo para analizar posibles marcadores genéticos en estas enfermedades. En este sentido ha sido el estudio de los fenotipos de la haptoglobina (Hp) uno de los métodos frecuentemente utilizados para valorar la susceptibilidad a padecer determinadas situaciones patológicas, y su aplicación en diversas enfermedades de etiología inmune ha arrojado resultados dispares, en ocasiones contradictorios<sup>6-10</sup>. Adicionalmente, a cada fenotipo de la Hp le han sido atribuidas determinadas propiedades inmunológicas, que podrían, en combinación con otros factores, hacerse relevantes en la patogenia de una determinada enfermedad. Petzschman y cols.<sup>11</sup> han sido, a nuestro conocimiento, los únicos autores que han evaluado las relaciones entre fenotipo de la Hp y las GN, encontrando una menor incidencia del tipo 1-1 en las GN

Recibido: 4-III-1991.

En versión definitiva: 30-V-1991.

Aceptado: 31-V-1991.

Correspondencia: Dr. J. Martínez Ara.

Servicio de Nefrología.

Hospital General La Paz.

Paseo de la Castellana, 261.

28046 Madrid.

mediadas por inmunocomplejos. Por nuestra parte, hemos realizado un estudio similar con el objeto de evaluar, en nuestro medio, la incidencia de los diferentes fenotipos en pacientes con nefropatías glomerulares primitivas y secundarias.

**Material y métodos**

Se estudian 96 pacientes, 80 portadores de nefropatías glomerulares primitivas y 16 con nefropatías secundarias (lupus eritematoso sistémico, vasculitis, S. de Schönlein-Henoch, crioglobulinemia mixta esencial), con edades comprendidas entre 15 y 76 años ( $\bar{x}$  = 39,9 años), con la misma distribución numérica en cuanto al sexo (48 varones y hembras). En todos se practicó estudio histológico e inmunohistológico, salvo en cinco que mostraban criterios clínicos y evolutivos de síndrome nefrótico por mínimos cambios. Los pacientes con nefropatías glomerulares primitivas fueron agrupados en tres grandes grupos histológicos: nefropatía membranosa, síndrome nefrótico idiopático, que incluye los patrones histológicos de mínimos cambios y glomerulosclerosis focal y segmentaria, y por último las glomerulonefritis proliferativas. Estos tres grupos estuvieron representados por 14, 23 y 43 pacientes, respectivamente.

El fenotipo de la Hp se determinó mediante electroforesis en gel de poliacrilamida al 7,5 %. El estudio estadístico se realizó comparando los diferentes porcentajes con

respecto a un grupo control (GC) constituido por 744 sujetos, donantes de sangre, mediante el test del chi cuadrado ( $\chi^2$ ).

**Resultados**

En el grupo de pacientes con nefropatías glomerulares considerado globalmente se comprobó, de forma significativa ( $p < 0,05$ ), una mayor incidencia del fenotipo Hp 2-1 y menor de los otros dos, diferencia que se acentuó aún más en el grupo de nefropatías glomerulares primitivas ( $p < 0,001$ ), sin cambios significativos en el de nefropatías secundarias (fig. 1). Entre los pacientes portadores de nefropatías glomerulares primitivas, en el grupo con nefropatía membranosa se observó una mayor frecuencia del fenotipo Hp 2-2 y menor del Hp 2-1, aunque no significativas. Por el contrario, en los pacientes con síndrome nefrótico idiopático (mínimos cambios y glomerulosclerosis focal y segmentaria) y con GN proliferativas, se halló una diferencia en relación con el grupo control, siendo en ambos casos prevalente el fenotipo 2-1 y hallándose hiporrepresentados los otros dos (fig. 2). Desglosado el grupo de las GN proliferativas en los diferentes tipos histológicos, es destacable el hecho de que todos los pacientes con GN membranoproliferativa exhibían el fenotipo 2-1 ( $p < 0,05$ ), si bien no observamos correlación en el grupo de pacientes con GN mesangial IgA. Tampoco encontramos correlación con otros aspectos clínicos, ta-

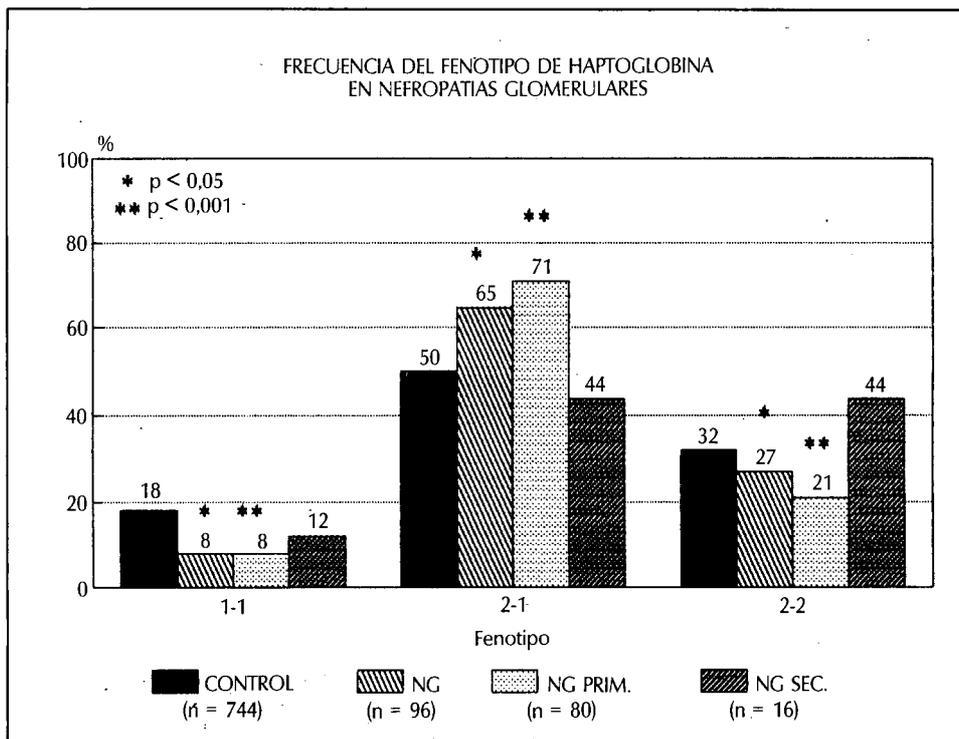


Fig. 1.—Distribución porcentual de los diferentes fenotipos de la haptoglobina en el grupo control y en los grupos de pacientes con nefropatías glomerulares considerados globalmente (NG), grupo con nefropatías glomerulares primitivas (NG prim.) y secundarias (NG sec.)

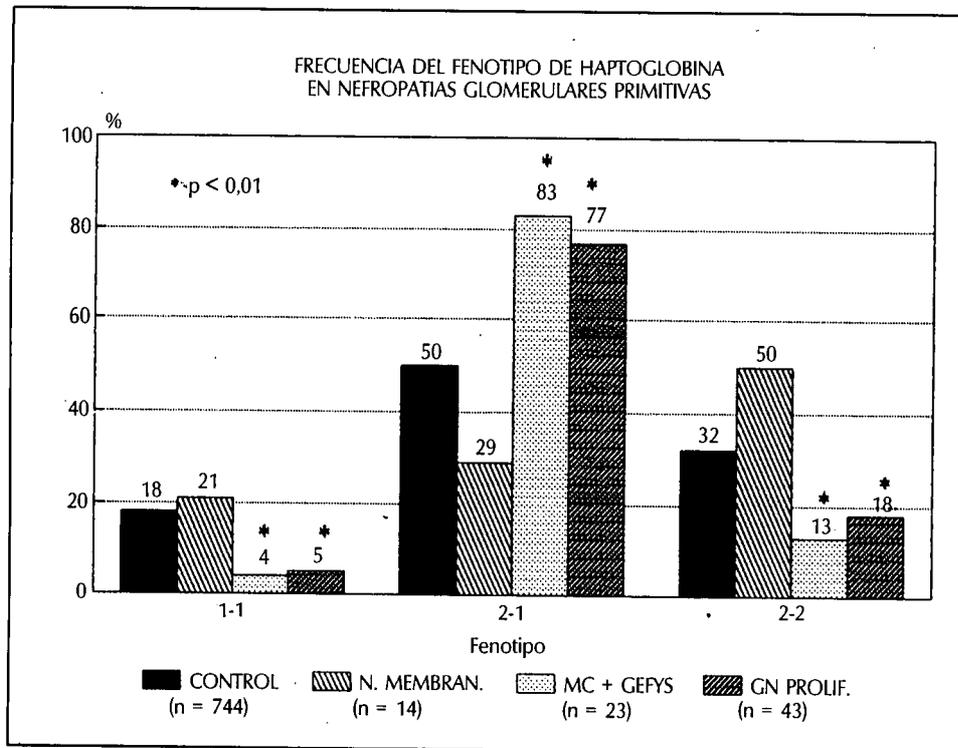


Fig. 2.—Distribución porcentual de los diferentes fenotipos de la haptoglobina en los grupos de pacientes con nefropatías glomerulares primitivas: nefropatía membranosa (N. membran.), mínimos cambios y glomerulosclerosis focal y segmentaria (MC + GEFYS) y glomerulonefritis proliferativas (GN prolif.).

les como el carácter evolutivo de la nefropatía (favorable o desfavorable) ni con la presencia de HTA.

### Discusión

La estructura molecular de la haptoglobina es similar a la de las inmunoglobulinas (Igs): posee dos cadenas pesadas beta idénticas y dos cadenas ligeras alfa. Estas últimas muestran similitudes estructurales con las cadenas ligeras de las Igs<sup>12</sup>, demostrándose posteriormente<sup>13</sup> que las cadenas beta mostraban una mayor semejanza con otras proteínas, especialmente del grupo de las serinproteasas.

Aunque algunas de las funciones biológicas de la Hp son todavía ampliamente desconocidas, no lo son sus propiedades de tipo anticuerpo (Ac) frente a determinados antígenos (Ag) (Ag T4 del estreptococo)<sup>14</sup>, y es un reactante de fase aguda que se comporta como inhibidor de la prostaglandin-sintetasa<sup>15</sup> y de la catepsina B<sup>16</sup>, por lo que ha sido considerada como parte del mecanismo de regulación de la reacción inflamatoria.

Otros estudios han sugerido su participación en la respuesta inmune, con un efecto inhibitor sobre la blastogénesis linfocitaria y la quimiotaxis de los monocitos<sup>17, 18</sup>. La Hp neonatal posee, por otra parte, una potente actividad inmunosupresora, ausente en la Hp adulta normal, en relación con la presencia de un/os epítipo/s adicional/es<sup>19</sup>.

Existen tres tipos genéticos de la haptoglobina: Hp 1-Hp 1, Hp 2-Hp 2 y Hp 1-Hp 2, que muestran importantes diferencias estructurales<sup>20, 21</sup>, y parece lógico, por tanto, atribuir a éstas otras diferencias cuantitativas funcionales. Así, el fenotipo heterocigoto Hp 2-1 y el homocigoto Hp 2-2 actúan como anticuerpos (Ac) completos, aglutinantes, mientras que le Hp 1-1 lo hace como Ac incompleto, bloqueante<sup>14</sup>, siendo este comportamiento similar al de las Igs IgM e IgG, respectivamente. Se ha confirmado, asimismo, que los sujetos portadores del fenotipo Hp 2-2 poseen una mayor reactividad inmunológica que los del tipo Hp 1-1 relativa a la producción de Ac frente a inmunizaciones con vacuna tifoidea<sup>22</sup> y tetánica<sup>23</sup>. En cualquier caso, esta hiperreactividad no se ha demostrado en todas las situaciones, ya que se ha comprobado que los portadores del fenotipo Hp 1-1 responden más fácilmente frente a la inmunización con vacuna influenza<sup>24</sup>.

De lo expuesto anteriormente se deduce que los fenotipos de la Hp parecen estar implicados en la regulación de la respuesta inmune. Por tanto, las propiedades funcionales de un determinado tipo de Hp, en combinación con otros factores, podrían contribuir en la patogenia de una enfermedad concreta.

En este sentido se ha tratado de establecer una posible relación entre los diferentes fenotipos de la Hp y la predisposición a padecer ciertas enfermedades de etiología inmune, con resultados muy frecuentemente contradictorios. Por ejemplo, mientras algunos autores<sup>6</sup> encuentran un exceso de gen Hp<sub>2</sub> en pacientes con historia fa-

miliar de artritis reumatoide, otros<sup>7</sup> creen improbable que los diferentes fenotipos indiquen una diferente susceptibilidad a la enfermedad reumatológica o que un determinado fenotipo se asocie con una enfermedad más activa.

Petzschmann y cols.<sup>11</sup>, por su parte, han estudiado la incidencia de los diferentes fenotipos de la Hp en un grupo de pacientes con GN crónica, no encontrando diferencias significativas con la población normal de Berlín ni con los diferentes subgrupos histológicos, aunque sí detectaron una menor incidencia de Hp 1-1 en la GN mediada por inmunocomplejos. Por tanto, consideran que este hallazgo confirma el carácter de Ac «bloqueante» de este fenotipo y que los pacientes portadores de los otros dos son más susceptibles al aumento en la formación de Ac y, por tanto, encuentran una mayor representación en pacientes con nefropatías por complejos inmunes.

Nuestro estudio, por el contrario, ha permitido comprobar una mayor incidencia significativa del fenotipo 2-1 en las nefropatías glomerulares primitivas, y más concretamente en los grupos histológicos de GN proliferativas y en el síndrome nefrótico idiopático, así como una menor incidencia del fenotipo 1-1 en ambos grupos. No obstante, el hecho de que prevalezca un mismo fenotipo en entidades con mecanismos patogénicos diferentes (inmunocomplejos o inmunidad celular, respectivamente) hace improbable un papel inmunológico concreto de cada uno, como ha querido atribuirse en estas enfermedades, no pudiendo descartarse, finalmente, que las asociaciones descritas obedezcan a una mera casualidad.

#### Agradecimientos:

Agradecemos a las enfermeras señoritas Teresa Pulido y M<sup>a</sup> José Bécidas su colaboración en la realización del trabajo.

#### Bibliografía

1. Pusey CD, Venning MC y Peters DK: Immunopathology of glomerular and interstitial disease. En Schier RW y Gotschalk CW *Diseases of the Kidney* 4.ª edición, pp. 1827-1883. Little, Brown and Company, Boston, Toronto, 1988.
2. Schur PH y Carpenter CB: Host and genetic factors contributing to immunologic renal disease. En Wilson CB (ed.): *Immunologic mechanisms of renal disease, Contemporary issues in Nephrology*, vol. 3, pp. 144-166. Churchill Livingstone, Nueva York, Edimburgo y Londres, 1979.
3. Egado J, Julián BA y Wyatt RJ: Genetic factors in primary IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2:134-142, 1987.
4. Laguarda CL, Buettner TL, Robson AM, Kissane JM y Cole BR: Steroid sensitive nephrotic syndrome (SSNS) of childhood: evidence for genetic susceptibility. *Kidney Inter* 35:205, 1989 (abstract).
5. Thomson PD, Barratt TM, Stokes CR, Turner MW y Soothill JF: HLA antigens, and atopic features in steroid-responsive nephrotic syndrome of childhood. *Lancet* 2:765-768, 1976.
6. Rantapää Dalhqvist S y Fröhlander N: Haptoglobin Groups and Rheumatoid Arthritis. *Hum Hered* 35:207-211, 1985.
7. Sitton NG y Dixon JS: Haptoglobin phenotypes. *Ann Rheum Dis* 42:356, 1983.
8. Fröhlander N y Forsgren L: Haptoglobin groups in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:440-442, 1988.
9. Fröhlander N y Sjöberg N: Association between haptoglobin groups and hereditary predisposition for bronchial asthma. *Hum Hered* 39:7-11, 1989.
10. Piessens MF, Marien G y Stevens E: Decreased haptoglobin levels in respiratory allergy. *Clin Allergy* 14:293, 1984.
11. Petzschmann S, Göbel U, Mohnike A, Geserich G, Natusch R y Dutz H: Haptoglobintyp und chronische Glomerulonephritis. *Z Ges Inn Med* 35:452-454, 1980.
12. Black JA y Dixon GH: Amino acid sequence of the alpha chains of human haptoglobins and their possible relation to immunoglobulin light chains. *Nature, Lond* 218:736-741, 1968.
13. Kurowsky A, Barnet DR, Lee T, Touchstone B, Hay RE, Amott MS, Bowman BH y Fitch W: Covalent structure of human haptoglobin: a serine protease homolog. *Proc Natl Acad Sci USA* 77:3338, 1980.
14. Köhler W y Prokop O: Relationship between haptoglobin and *Streptococcus pyogenes* T4 antigens. *Nature, Lond* 271:373, 1978.
15. Jue DM, Shim BS y Kang YS: Inhibition of prostaglandin synthetase activity of sheep seminal vesicular gland by human serum haptoglobin. *Mol Cell Biochem* 51:141-147, 1983.
16. Snellman O y Sylvén B: Haptoglobin acting as a natural inhibitor of cathepsin B activity. *Nature, Lond* 216:1033, 1967.
17. Samak R, Edelstein R e Israel L: Immunosuppressive effect of acute-phase reactant proteins in vitro and its relevance to cancer. *Cancer Immunol Immunother* 13:38-43, 1982.
18. Baseler MW y Burrell R: Purification of haptoglobin and its effects on lymphocyte and alveolar macrophage responses. *Inflammation* 7:387-400, 1983.
19. Oh SK, Very DL, Walker J, Raam S y Ju ST: An analogy between fetal Haptoglobin and a potent immunosuppressant in cancer. *Cancer Res* 47:5120-5126, 1987.
20. Bowman BH y Kurosky A: Haptoglobin: The evolutionary product of duplication, unequal crossing over and point mutation. *Adv Hum Genet* 12:189-261, 1982.
21. Wejman JC, Housepian D, Wall JS, Hainfeld JF y Greer J: Structure and Assembly of Haptoglobin polymers by electron microscopy. *J Mol Biol* 174:343-368, 1984.
22. Nevo SS y Sutton HE Association between response to typhoid vaccination and known genetic markers. *Am J Hum Genet* 20:461-469, 1968.
23. Friedel E, Schmidt M, Apostoloff E, Geserich G, Montag Th, Kuhlmay J y Bode F: Ein Wahrscheinlicher Zusammenhang zwischen Haptoglobintyp und immunogener Reaktivität nach Tetanusimmunisierung. *Dt Gesundh-Wesen Berlin* 34:376-377, 1979.