

Estudio del sistema HLA y factores de riesgo para la insuficiencia renal en la glomerulonefritis mesangial IgA.

J. EGIDO DE LOS RIOS *, F. RIVERA HERNANDEZ *, J. SANCHO LOPEZ *, M. MORENO **, M. KREISLER ** y L. HERNANDO AVENDAÑO *.

* Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
 ** Servicio de Inmunología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

RESUMEN

La glomerulonefritis (GN) mesangial IgA constituye la nefropatía glomerular más frecuente en nuestro medio y fue considerada inicialmente como una entidad benigna. Al analizar los 80 pacientes con esta GN vistos en la Fundación Jiménez Díaz durante los años 1972-1979, observamos que en la primera consulta 17 enfermos tenían síndrome nefrótico, 29 hipertensión arterial (HTA) y 24 insuficiencia renal (IR), desarrollándola 4 pacientes más durante el período de seguimiento. En este trabajo se ha estudiado la posible existencia de factores de riesgo para el desarrollo de IR. Entre los datos clínicos pueden considerarse como tales la edad de comienzo de la nefropatía superior a los 30 años, la presencia de HTA y la proteinuria severa. Entre los datos histológicos la existencia de lesiones esclerosantes glomerulares y la afectación vascular e intersticial. El sistema HLA (locus A y B) pudo ser estudiado en 40 pacientes no emparentados y en 15 de ellos, además, el locus DR. No se encontraron diferencias significativas de ningún antígeno entre los pacientes y controles. Del mismo modo ningún antígeno se asoció a síntomas o signos clínicos, analíticos e histológicos, ni fue un factor de riesgo para el desarrollo de IR. La existencia de altos niveles de IgA sérica medida por inmunodifusión radial y/o la presencia de cantidades aumentadas de IgA polimérica no se asociaron a un peor pronóstico. En resumen, ninguno de los aspectos inmunológicos estudiados ayuda al clínico a sentar un pronóstico. Los datos clínicos e histológicos de mala evolución en la GN mesangial IgA no difieren en nada de los de otras GN proliferativas.

Palabras clave: Glomerulonefritis mesangial IgA. Sistema HLA. Insuficiencia renal.

SUMMARY

IgA Mesangial Glomerulonephritis is the most frequent of the Glomerular Nephropathies in our country. Initially it was considered a benign entity but late reports have pointed out that this is not always the case. Analyzing the 80 patients seen at the Fundación Jiménez Díaz between 1972-1979 we observed that 17 patients had nephrotic syndrome, 29 had arterial hypertension and 24 had renal failure (RF). Four additional patients developed RF during the follow up years. The risk factors favouring the appearance of renal failure are analyzed in this paper. Among the clinical data, the beginning of the nephropathy after the age of 30, the presence of hypertension and severe proteinuria are signs of bad prognosis. Among the histological data the existence of glomerular sclerosis and the interstitial and vascular lesions are also signs of bad prognosis. The HLA system (A and B locus) was studied in 40 patients and the DR locus in 14. There was no significant difference in the presence of any antigen between the patients and controls. No antigen was associated with clinical analytical or histological data. Among the patients with renal failure neither Bw 35 nor other antigens were prevalent. The existence of high serum IgA levels measured by radial immunodiffusion and/or the presence of large amounts of polymeric IgA was not associated with a bad prognostic. In summary none of the immunological parameters studied could help the clinician to establish a prognostic. The clinical and histological data indicator of risk factors in IgA mesangial GN are not different from those of other proliferative glomerulonephritis.

INTRODUCCION

La glomerulonefritis (GN) mesangial IgA se caracteriza por el depósito difuso de IgA de forma predominante sobre otras inmunoglobulinas (Ig) en el mesangio de todos los glomerulos en ausencia de enfermedad sistémica. Fue descrita por vez primera en Francia por BERGER e HINGLAIS en 1968¹ y desde entonces se la considera como una forma muy frecuente de GN primaria con una amplia distribución geográfica^{2,3,4,5,6,7,8} incluyendo nuestro país^{9,10}. La edad de comienzo se sitúa, en general, entre los 10 y 30 años^{3,5,11} y su curso clínico viene caracterizado por la presencia de hematurias macroscópicas recidivantes coincidentes con infecciones respiratorias^{3,4,5,6,11,12} y en menor proporción alteraciones analíticas urinarias asintomáticas¹³ e hipertensión arterial^{5,6,7,14}. La evolución no es benigna en todos los casos, ya que se ha detectado el desarrollo de insuficiencia renal (IR) crónica^{3,5,7,14,15}, incluso a estadios terminales¹⁶. El seguimiento de los enfermos no ha permitido definir con claridad los factores de riesgo que conllevarían un peor pronóstico^{6,7}.

Los estudios del sistema HLA en los pacientes con nefropatía mesangial IgA ha demostrado en Francia^{17,18,19} y Australia²⁰, un aumento en la frecuencia del antígeno Bw 35 con respecto a los controles sanos. La frecuencia de los antecedentes familiares de nefropatía en estos enfermos^{3,5,21}, así como la detección de alteraciones en los linfocitos T de los pacientes²² (EGIDO y cols. en preparación) y sus familiares⁵⁷, sugieren una influencia genética en la etiopatogenia de la enfermedad. No obstante, estos hallazgos no se han confirmado de forma universal²³ y los resultados del sistema HLA en los casos familiares documentados histológicamente no han ofrecido un patrón antigénico uniforme^{24,25,26}.

En este trabajo se analizan los datos clínicos, analíticos e histológicos de 80 pacientes con GN mesangial IgA con el fin de obtener los factores de riesgo para el desarrollo de IR. Cuarenta enfermos no emparentados han sido tipados para los antígenos de los locus A y B, y 15 para el locus DR comparando su incidencia frente a una población normal. Además, se ha investigado si algún antígeno estaba asociado a determinadas alteraciones analíticas e histológicas o si eran un factor de riesgo, tal y como se ha señalado recientemente con el antígeno Bw 35^{27,28}.

MATERIAL Y METODOS

Hemos estudiado 80 pacientes con GN mesangial IgA diagnosticados y revisados en el Servicio de Nefrología de la Fundación Jiménez Díaz durante los años 1972-79. El criterio diagnóstico fue la presencia de IgA como Ig predominante en el estudio anatomopatológico con inmunofluorescencia (IF). Se excluyeron aquellos pacientes portadores de

púrpura reumatoide, lupus eritematoso disseminado, hepatopatías y otras enfermedades sistémicas.

Todos los enfermos tenían recogida una historia clínica y exploración física completa. La hipertensión arterial (HTA) se definió por la detección en más de dos tomas de cifras de TA superiores a 160/95 y corregidas según edad.

Los estudios complementarios comprendían: sangre elemental (Coulter), SMAC, orina elemental con densidad, glucosa, sedimento en fresco y recuento en cámara de Addis de orina recogida durante 12 horas; se cuantificó la proteinuria en orina de 12 horas por el método del ácido sulfosalicílico y se calculó en todos el aclaramiento de creatinina.

Se consideró que existía IR cuando la creatinina sérica (Cr_s) fue igual o superior a 1,5 mg/dl y se definió el síndrome nefrótico cuando la proteinuria superior a 3,5 g/24 u. se asoció a hipoalbuminemia, sin causas que condicionaran pérdidas proteicas extrarrenales o presencia de evolucionadas hepatopatías⁵⁶.

En 68 pacientes se determinó como mínimo en una ocasión el nivel sérico de Igs (IgG, IgA, IgM) y C3 y C4 utilizando placas comerciales de Behringwerke, según método de inmunodifusión radial simple. Los valores medios y desviación standard en normales fueron: IgG 1100 ± 325 mg/dl; IgA 242 ± 64.5 mg/dl; IgM 190 ± 110 mg/dl; C3 90-180 mg/dl y C4 14-60 mg/dl. Se consideraron anormales los valores no comprendidos en el rango de la media y dos desviaciones standard.

Veintiún pacientes fueron estudiados para detectar el porcentaje de la IgA polimérica en suero, según técnica de ultracentrifugación en gradiente de sacarosa y capacidad de fijación al componente secretorio²⁹.

El estudio histológico se hizo según técnicas descritas anteriormente³⁰. Las curvas actuariales se realizaron por el método actuarial de CUTLER y EDERER³¹.

Cuarenta enfermos no emparentados fueron tipados para los antígenos de los locus HLA-A y HLA-B y 15 para los del DR según método de microlinfocitotoxicidad standard³². Cincuenta sujetos sanos sirvieron de grupo control.

El análisis estadístico se hizo con la t de Student y test de chi-cuadrado con la corrección de Yates cuando fue necesario.

RESULTADOS

La GN mesangial IgA constituye el 24 % de las nefropatías glomerulares primarias biopsiadas en nuestro centro en los últimos tres años, lo cual la hace la más frecuente de ellas. Siete enfermos tenían antecedentes familiares de nefropatía, pero no disponemos de un diagnóstico de certeza. La edad de comienzo fue 24.8 ± 11.2 años con un predominio masculino (varones 62,5 % y hembras 37,5 %). El tiempo medio transcurrido desde el comienzo de la nefropatía y el diagnóstico histológico fue de 4,2 años (rango 3 meses-20 años). La forma de presentación más común fue la hematuria macroscópica recidivante (70 %), seguida por alteraciones analíticas urinarias asintomáticas (20 %) e HTA (10 %). En la primera consulta se detectó HTA en un 36 % de los pacientes; tenían proteinuria patológica el 92 %, de los cuales el 17 % presentaban un síndrome nefrótico florido. La microhematuria estuvo presente en el 95 % y todos tenían normales las cifras séricas de C3 y C4. Los valores medios séricos de IgG e IgM se encontraban en

el rango de la normalidad, sin embargo el de IgA era significativamente elevado (300 mg/dl) respecto a los normales ($p < 0,05$) ya que el 44 % de los pacientes tenían elevación de IgA sérica. La lesión histológica más frecuente fue la GN focal (65 %) y en menor proporción GN difusa mesangio proliferativa (30 %) con proliferación epitelial moderada (6 %). El 21 % presentaba lesiones vasculares e intersticiales; en todos los casos la IF demostró un depósito difuso granular de IgA, muy frecuentemente acompañada por G₃, IgG y o IgM. El estudio de la IgA sérica en 21 enfermos demostró que 16 tenían un alto porcentaje de IgA polimérica.

La función renal estaba disminuida en 24 pacientes al ser vistos por vez primera y durante el período de seguimiento la desarrollaron 4 más sin ninguna regresión terapéutica o espontánea. En la figura 1 está representada la curva actuarial que relaciona el porcentaje de pacientes con función renal normal con la evolución en años de la enfermedad; y en la figura 2 la curva actuarial que relaciona el porcentaje de enfermos que no necesitaron tratamiento con diálisis o trasplante renal con los años de evolución conocida de la nefropatía, demostrándose la evolutividad de esta nefropatía.

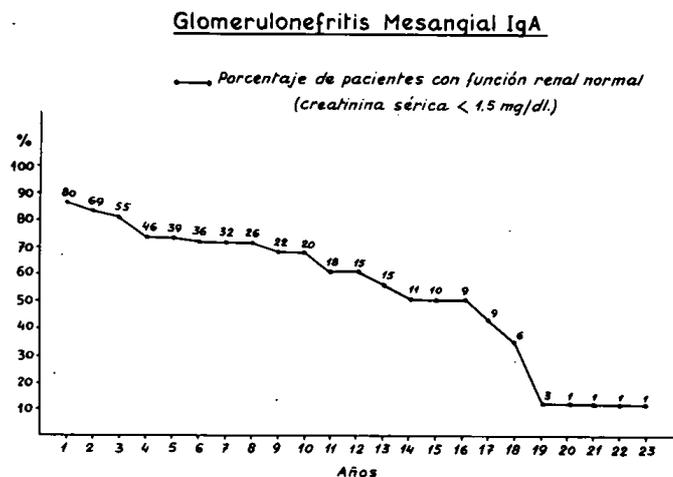


Fig. 1

Curva actuarial que relaciona el porcentaje de pacientes con función renal normal con los años de evolución conocida de la nefropatía mesangial IgA.

En relación con la presencia o no de IR se compararon estadísticamente los datos clínicos y analíticos de todos los enfermos y sus resultados están representados en la figura 3. La presencia de hematurias macroscópicas recurrentes fueron más frecuentes en los pacientes con función renal conservada; las alteraciones analíticas urinarias asintomáticas, la HTA y proteinuria severa se encontraron con mayor frecuencia cuando existió IR, así como lesiones esclerosantes glomerulares y afectación vascular e intersti-

cial. La edad de comienzo en el grupo de enfermos con IR fue mayor significativamente al compararlo con los del primer grupo. Sin embargo el porcentaje de pacientes con IgA sérica elevada, los años de evolución de la nefropatía y la existencia de un alto porcentaje de IgA polimérica en suero no difirió en ambos grupos. La IgA sérica elevada no se correlacionó con la HTA. La cifra media de IgA en los pacientes con IR terminal fue más baja (234 ± 50 mg/dl) que la observada en la serie total de enfermos. Los 40 pacientes tipados en los antígenos de los locus HLA-A y HLA-B no demostraron prevalencia de ninguno de ellos al compararlos con una población normal. Igual resultado se obtuvo con los 15 enfermos tipados para los antígenos del locus DR (Tabla 1).

El estudio de la IgA sérica se hizo en 19 de los enfermos con estudio del sistema HLA, teniendo 12 un elevado porcentaje en suero de IgA polimérica. Se compararon las frecuencias de los antiguos HLA-A y HLA-B en ambos grupos sin encontrar diferencias es-

TABLA I
ANTIGENOS HLA EN LA GN MESANGIAL IgA

| Antígeno | Frecuencia del fenotipo (%) | | |
|------------|-----------------------------|--------|--------------|
| | Normales | GN IgA | P. corregida |
| A 1 | 28 | 15 | n.s. * |
| A 2 | 50 | 37,5 | n.s. * |
| A 3 | 26 | 20 | n.s. * |
| A 9 | 24 | 22,5 | n.s. * |
| A 10 | 6 | 5 | n.s. * |
| A 11 | 14 | 22,5 | n.s. * |
| Aw23 | 2 | 5 | n.s. * |
| A 26 | 4 | 2,5 | n.s. * |
| A 28 | 8 | 2,5 | n.s. * |
| A 29 | 18 | 7,5 | n.s. * |
| Aw 32 | 4 | 2,5 | n.s. * |
| Aw 30 + 31 | 8 | 15 | n.s. * |
| B 5 | 22 | 17,5 | n.s. * |
| B 7 | 38 | 17,5 | n.s. * |
| B 8 | 6 | 2,5 | n.s. * |
| B 12 | 32 | 22,5 | n.s. * |
| B 13 | 2 | 5 | n.s. * |
| B 14 | 8 | 10 | n.s. * |
| B 15 | 8 | 2,5 | n.s. * |
| B 16 | 4 | 2,5 | n.s. * |
| B 17 | 10 | 12,5 | n.s. * |
| B 18 | 8 | 12,5 | n.s. * |
| Bw 21 | 6 | 7,5 | n.s. * |
| Bw 22 | 4 | 2,5 | n.s. * |
| B 27 | 2 | 7,5 | n.s. * |
| Bw 35 | 12 | 20 | n.s. * |
| B 40 | 10 | 5 | n.s. * |
| DR 1 | 30 | 33,3 | n.s. * |
| DR 2 | 32 | 33,3 | n.s. * |
| DR 3 | 18 | 40 | n.s. * |
| DR 4 | 22 | 6,6 | n.s. * |
| DR 5 | 16 | 13,3 | n.s. * |
| DR 6 | 8 | 20 | n.s. * |
| DR 7 | 36 | 13,3 | n.s. * |

Población normal (n=50)
GN mesangial IgA: Antígenos A y B (n=50); DR (n=15)
n.s. *: no significativo

TABLA II
ANTIGENOS HLA Y GN MESANGIAL IgA

| Antígeno | Frecuencia del fenotipo (%) | | p |
|-----------|--|--|------|
| | Pacientes con niveles de IgA polimérica normales | Pacientes con alto porcentaje de IgA sérica polimérica | |
| A 1 | 14 | 8 | n.s. |
| A 2 | 57 | 41 | n.s. |
| A 3 | 14 | 33 | n.s. |
| A 9 | 14 | 25 | n.s. |
| A 10 | 14 | 8 | n.s. |
| A 11 | 14 | 16 | n.s. |
| Aw 23 | 14 | 8 | n.s. |
| A 29 | 14 | 8 | n.s. |
| Aw 32 | 14 | 8 | n.s. |
| A 30 + 31 | 14 | 16 | n.s. |
| B 5 | 0 | 16 | n.s. |
| B 7 | 14 | 16 | n.s. |
| B 8 | 0 | 8 | n.s. |
| B 12 | 28 | 8 | n.s. |
| B 13 | 0 | 8 | n.s. |
| B 14 | 42 | 8 | n.s. |
| B 16 | 14 | 0 | n.s. |
| B 17 | 28 | 0 | n.s. |
| B 18 | 0 | 16 | n.s. |
| Bw 21 | 14 | 25 | n.s. |
| B 27 | 14 | 8 | n.s. |
| Bw 35 | 14 | 16 | n.s. |
| B 40 | 0 | 8 | n.s. |

Pacientes con IgA monomérica n = 7
Pacientes con IgA polimérica n = 12

TABLA III
GN MESANGIAL IgA. ANTIGENOS HLA E INSUFICIENCIA RENAL

| Antígeno | Frecuencia del fenotipo (%) | | p |
|------------|-----------------------------|------------------|------|
| | Pacientes con IR | Pacientes sin IR | |
| A 1 | 16 | 14 | n.s. |
| A 2 | 50 | 35 | n.s. |
| A 3 | 16 | 21 | n.s. |
| A 9 | 16 | 25 | n.s. |
| A 10 | 8 | 3 | n.s. |
| A 11 | 41 | 14 | n.s. |
| Aw 23 | 0 | 3 | n.s. |
| A 26 | 8 | 0 | n.s. |
| A 29 | 8 | 3 | n.s. |
| Aw 32 | 0 | 7 | n.s. |
| Aw 30 + 31 | 16 | 14 | n.s. |
| B 5 | 8 | 21 | n.s. |
| B 7 | 8 | 17 | n.s. |
| B 8 | 0 | 3 | n.s. |
| B 12 | 16 | 21 | n.s. |
| B 13 | 8 | 3 | n.s. |
| B 14 | 8 | 14 | n.s. |
| B 15 | 0 | 3 | n.s. |
| B 16 | 0 | 3 | n.s. |
| B 17 | 16 | 10 | n.s. |
| B 18 | 33 | 7 | n.s. |
| Bw 21 | 8 | 7 | n.s. |
| Bw 22 | 8 | 3 | n.s. |
| B 27 | 8 | 7 | n.s. |
| Bw 35 | 25 | 25 | n.s. |
| B 37 | 8 | 3 | n.s. |
| B 40 | 8 | 3 | n.s. |

Pacientes con IR n = 12
Pacientes sin IR n = 28

estadísticamente significativas (Tabla 2). Tampoco encontramos prevalencia de ningún antígeno en los enfermos con IgA sérica elevada medida por inmunodifusión radial.

Los enfermos tipados se dividieron en dos grupos en base a la presencia de IR. Veintiocho enfermos mantenían función renal normal y 12 la tenían disminuida. Al comparar entre ellos las frecuencias de los antígenos de ambos locus (A y B) no se hallaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3).

No encontramos incidencia aumentada de esclerosis glomerular en aquellos pacientes con Bw 35.

DISCUSION

La GN mesangial IgA reúne varias características que la hacen especialmente interesante: su elevada incidencia³³, la no infrecuente evolución hacia la IR^{14,16} y la patogenia desconocida con un probable componente de factores inmunogenéticos¹⁹. Comprobamos que, en nuestra experiencia, es la GN primaria más frecuente, al igual que ocurre en Francia³³, Italia⁷, Australia⁶ y Japón³⁴. La menor incidencia detectada en países anglosajones^{4,5,35} pudiera ser debida a una diferente política de indicación de biopsias renales o una distinta utilización de antisueros en la IF³⁶.

La edad de comienzo, las formas clínicas de presentación y las alteraciones histológicas observadas en nuestros enfermos coinciden con los hallazgos de otros autores^{1,3,37}. Detectamos un elevado número de enfermos con IR en la primera consulta, como también ha sido señalado en la literatura^{3,7,8,14}, a pesar de que inicialmente fue considerada como una entidad benigna^{4,38}. Mediante las curvas actuariales (Fig. 1 y 2) pudimos demostrar el carácter evolutivo

Glomerulonefritis Mesangial IgA

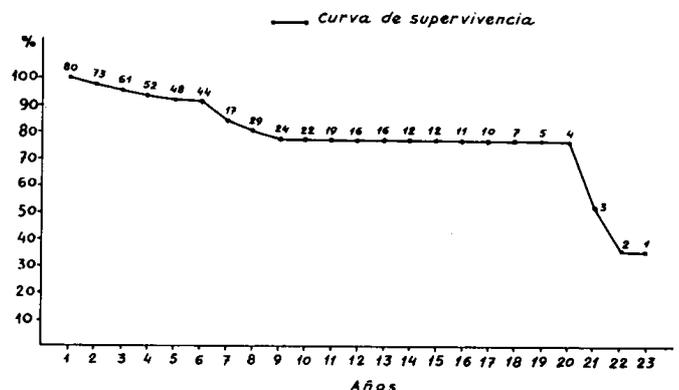


Fig. 2

Curva actuarial de supervivencia en la GN mesangial IgA que relaciona el porcentaje de pacientes que no necesitaron tratamiento con diálisis o trasplante renal y los años de evolución conocida de la enfermedad. La marcada disminución de la supervivencia a partir de los 20 años puede deberse al escaso número de pacientes considerados.

de la GN mesangial IgA, y si de ellas pudiéramos conocer con exactitud su historia natural diríamos que es una enfermedad de curso lento que produce en bastantes pacientes IR crónica pero en un número mucho menor IR terminal, si bien un grupo de ellos se ven abocados a esta última situación en un corto período de tiempo (5-6 años). Estos resultados, y en proporción similar, han sido comunicados en la literatura^{7,14,16}, corroborando la posibilidad de una evolución desfavorable.

El pronóstico incierto de esta nefropatía¹¹ nos llevó a comparar los datos clínicos, analíticos e histológicos en los pacientes con IR y sin ella, deduciendo que la hematuria recurrente es más frecuente en los enfermos con función renal conservada; y la HTA, proteinuria superior a 3 gr/día, las alteraciones analíticas urinarias asintomáticas, el inicio de la nefropatía en edad superior a 30 años y la presencia de lesiones esclerosantes glomerulares con lesiones vasculares e intersticiales son factores de mal pronóstico. Existe unanimidad en considerar la esclerosis global focal y/o proliferación epitelial como un signo de evolución desfavorable³⁹. Esto coincide con los resultados de otros autores^{7,8} y puede explicarse por el diagnóstico precoz que se hace de las hematurias recurrentes cuando aun no ha aparecido el deterioro de la función renal.

Hasta ahora los marcadores inmunológicos de esta nefropatía han ofrecido un escaso interés bajo el punto de vista pronóstico. El complemento sérico es siempre normal. La presencia de IgA sérica elevada en el 44 % de los pacientes en nuestra serie, puede

orientar al diagnóstico en un paciente con síntomas y signos sugestibles de nefropatía IgA, pero no tiene valor pronóstico. Más aún por razones poco claras, la IgA sérica suele estar más baja en pacientes con insuficiencia renal avanzada. La existencia de niveles elevados de IgA polimérica se ha descrito en pacientes con Schönlein-Henoch⁵³ y con enfermedad alcohólica hepática y glomerulonefritis mesangial IgA⁵². La disminución y/o normalización de los altos niveles de IgA polimérica después del tratamiento con difenilhidantoina, coincidiendo con la disminución de proteinuria y hematuria observada en algunos pacientes^{54,55}, sugiere que esa determinación podría ser de algún valor. Desgraciadamente, la laboriosidad de la técnica no permite por ahora el estudio de un amplio número de enfermos.

La asociación entre el sistema HLA y la GN mesangial IgA se sospechó en base al alto porcentaje de antecedentes familiares detectados en los pacientes con esta nefropatía^{3,5,21}. El carácter familiar de esta nefropatía vino apoyado por el hallazgo en los pacientes y en sus familiares de un número aumentado de linfocitos B, en sangre periférica, portadores de IgA²², probablemente debido a una disfunción de los linfocitos T supresores. Varios autores franceses^{17,18,19} encontraron una prevalencia estadísticamente significativa del antígeno Bw35, pero los resultados obtenidos en otros países han sido equívocos y sin una completa uniformidad^{23,40,41,42,43,44,45}, tal y como se indica en la Tabla 4. En nuestro grupo de enfermos no hemos encontrado la asociación de ningún antígeno del sistema HLA (locus A, B y DR) con

Datos clínicos y analíticos en 80 pacientes con GN mesangial IgA en relación con la insuficiencia renal (Creatinina sérica \geq 1.5 mg.%)

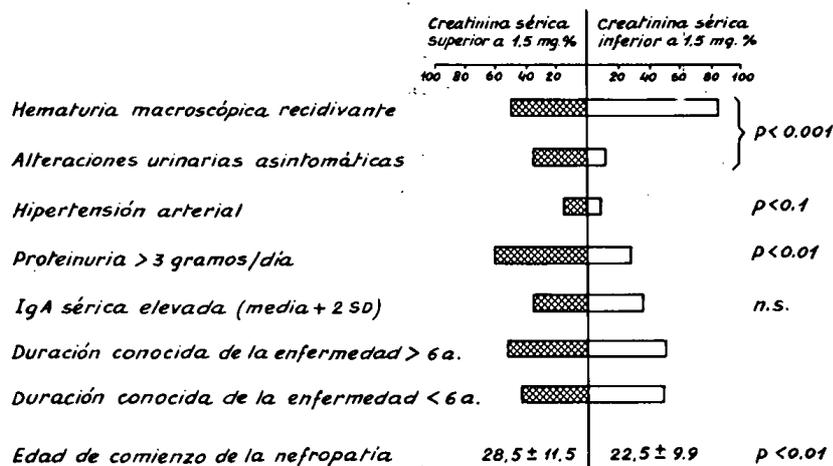


Fig. 3

Esquema comparativo de los datos clínicos y analíticos de los pacientes con GN mesangial IgA en relación con la presencia de IR. La significación estadística está expresada en el margen derecho. Las alteraciones analíticas urinarias, hipertensión arterial (HTA), la proteinuria severa y el diagnóstico en edad más avanzada (30 a) estaría ligado más frecuentemente al desarrollo de IR crónica. La HTA está en el límite de la significación estadística.

TABLA IV
SISTEMA HLA Y NEFROPATIA MESANGIAL IgA

| | Número de pacientes estudiados | Antígeno con prevalencia significativa | País | N.º referencia bibliográfica |
|--------------------------------------|--------------------------------------|--|------------|------------------------------------|
| MacDonald I. M. y cols. (1976) | 13 | HLA Bw 35 | Australia | 20 |
| Dupont B. y cols. (1977) | 30 | HLA Bw 35 | Francia | 17 |
| Noél H. y cols. (1978) | 45 | HLA Bw 35 | Francia | 18 |
| Berthoux F. C. y cols. (1978) | 43 | HLA Bw 35 | Francia | 19 |
| Brettle R. y cols. (1978) | 17 | HLA Cw 1 | Inglaterra | 40 |
| Nagy J. y cols. (1979) | 24 | Ninguno | Hungría | 23 |
| Richman A. V. y cols. (1979) | 17 | HLA B 12 | USA | 41 |
| Komori K. y cols. (1979) | 37 | HLA DE _n | Japón | 34 |
| Savi M. y cols. (1979) | 23 | Ninguno | Italia | 42 |
| Fauchet R. y cols. (1980) | 40 | HLA-Drw 4 | Francia | 43 |
| Gonzalo A. y cols. (1980) | 27 | Ninguno | España | 44 |
| Pardo V. y cols. (1980) | 21 | HLA Bw 35 | USA | 28 |
| Kashwabara H. y cols. (1980) | 24 | HLA DR 4 y Bw 44 | Japón | 45 |

la nefropatía mesangial IgA. Estos resultados son similares a los obtenidos por otros autores^{26,44} que han estudiado el sistema HLA de esta nefropatía en España. Por todo esto no es probable que, de forma universal, exista una predisposición genética controlada por el complejo mayor de histocompatibilidad que facilite el pasedimiento de dicha GN. No obstante, es atractiva la hipótesis de que los pacientes con nefropatía mesangial IgA posean una alteración del locus D que condicione una respuesta inmune aberrante, ya que este locus es el equivalente a la región Ir del ratón⁴⁶ donde es bien conocida la existencia de genes que regulan el tipo de respuesta inmune.

El estudio de los casos familiares histológicamente documentados apoyó la importancia del antígeno Bw35 al describir su presencia en dos hermanos HLA idénticos y portadores de GN mesangial IgA²⁴, pero los hallazgos en otros casos no han detectado un patrón uniforme del sistema HLA^{25,26}. Además, la búsqueda de nefropatía en familiares asintomáticos no ha ofrecido datos de interés^{26,40}.

Para algunos autores^{27,28}, la presencia del antígeno Bw35 constituye un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal e incluso lo han encontrado relacionado con el grado de esclerosis glomerular. Sin embargo, en nuestra serie no detectamos la prevalencia de ningún antígeno HLA en los enfermos con IR y esclerosis glomerular. Tampoco encontramos asociación entre el sistema HLA y la presencia de IgA sérica elevada o la detección de un alto porcentaje en suero de IgA polimérica.

La patogenia de la GN mesangial IgA es desconocida, pero reúne suficientes características para estar mediada por inmunocomplejos^{47,48,49} con participación de la IgA como anticuerpo frente a antígenos desconocidos. La presencia de IgA polimérica en suero, circulando parcialmente como inmunocomplejos, constituye un nuevo abordaje en el conocimiento de su patogenia²⁹, que tiene un apoyo experimental

bien documentado⁵⁰. El mejor conocimiento de los mecanismos inmunológicos de daño renal en la GN mesangial IgA quizá, en el futuro, ofrezca unos más claros factores de riesgo y una actitud terapéutica adecuada⁵¹.

BIBLIOGRAFIA

1. BERGER, J., y HINGLAIS, N.: «Les dépôts intercapillaires d'IgA-IgG». *J. Urol. Nephrol.*, 74: 694, 1968.
2. DRUET, Ph.; BARIETY, J.; BERNARD, D., y LAGRUE, G.: «Les glomerulopathies primitives à dépôts mesangiaux d'IgA et d'IgG». *Presse Med.*, 78, 583, 1970.
3. DE WERRA, P.; MOREL-MAROGER, L.; LEROUX-ROBERT, C., y RICHET, P.: «Glomerulites à dépôts d'IgA diffus dans le mesangium». *Schweiz Med. Wschr.*, 103: 761, 1973.
4. MCCOY, R. C.; ABRAMOWSKY, C. R., y TISHER, C. C.: «IgA nephropathy». *Amer. J. Pathol.*, 76, 123, 1974.
5. SISSONS, J. G.; WOODROW, D. F.; CURTIS, J. R.; EVANS, D. J.; GOSVER, P. E., y SLOPPER, J. G.: «Isolated glomerulonephritis with mesangial IgA deposits». *Br. Med. J.*, 3:611, 1975.
6. CLARKSON, A. R.; SEYMOUR, A. E.; THOMPSON, A. J.; HAYNES, W. D. G.; CHAN, Y. L., y JACKSON, B.: «IgA nephropathy: a syndrome of uniform morphology, diverse clinical features and uncertain prognosis». *Clin. Nephrol.*, 8:459, 1977.
7. INBASCATI, E.; COLASANTI, G.; BARBIANO, G.; BANTI, G.; DURANTE, A.; RAGNI, A.; PONTICELLI, C.; MINETTI, L., y D'AMICO, G.: «Long-term follow-up of IgA mesangial deposits glomerulonephritis». *Proc. EDTA*, 14:472, 1977.
8. VAN DER PEET, J.; ARITZ, L.; BRETTJENS, I. R. H.; MARRINK, J., y HOEDEMAEER, P. J.: «The clinical course of IgA nephropathy in adults». *Clin. Nephrol.*, 8:335, 1977.
9. TORRAS, A.: «La IgA mesangial en las glomerulonefritis». *Med. Clin.*, 69, 385, 1977.
10. PEREZ GARCIA, R.; EGIDO DE LOS RIOS, J.; BARAT CASCANTE, A., y OLIVA ALDAMIZ, H.: «Evolución de las glomerulonefritis con depósitos mesangiales de IgA. Estudio de 45 casos». Resumen X Reunión Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. San Sebastián, 76, 1977.
11. ZIMMERMAN, S. W., y BURKHOLDER, P. M.: «Immunoglobulin. A nephropathy». *Arch. Intern. Med.* 135, 1217, 1975.
12. VERNIER, R. L.; RESNICK, J. S., y MAUER, S. M.: «Recurrent hematuria and focal glomerulonephritis». *Kidney Int.*, 7:224, 1975.
13. SINNIH, R.; LAW, C. H., y PWEE, H. S.: «Glomerular lesions in patients with asymptomatic persistent and orthostatic proteinuria discovered on routine medical examination». *Clin. Nephrol.*, 7:1, 1977.
14. DROZ, D.: «Natural history of primary glomerulonephritis with mesangial deposits of IgA». *Contr. Nephrol.*, 2: 150, 1976.
15. NAKAMOTO, Y.; ASANO, Y.; DOHIS, FUJIO, K. M.; ILDA, H.; KIDA, H.; KIBA, Y.; HATTORI, N., y TAKEUCHI, J.: «Primary IgA glomerulonephritis and Schönlein-Henoch purpura nephritis. Clinico pathological and immunohistological characteristics». *Quart J Med.*, 188:495, 1978.
16. BERGER, J.; YANEVA, H., y CROSNIER, J.: «La glomerulonephrite à dépôts mesangiaux d'IgA: une cause fréquente d'insuffisance rénale terminale». *Nouv. Presse. Med.*, 9: 219, 1980.

ESTUDIO DEL SISTEMA HLA EN LA GLOMERULONEFRITIS MESANGIAL IgA

17. DUPONT, B.; GOOD, R. A.; HAUPTMANN, G.; SCHRENDER, J., y SELIGMAN, M.: «Immunopathology, inmunodeficiencias and complement deficiencies». En *HLA and disease*. Dausset J, Srejsgaard A Ed Copenhagen. Munkegaard. 233, 1976.
18. NOËL, H.; DESCAMPS, B., y JUNGERS, P.: «HLA antigens in three types of glomerulonephritis». *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 10: 19, 1978.
19. BERTHOUX, F. C.; GAGNE, A.; SABATIER, J. C.; DUCRET, F.; LE PETIT, J. C.; MARCELIN, M.; MERCIER, M., y BRIZARD, C. P.: «HLA-BW35 and mesangial IgA glomerulonephritis». *N. Engl. J. Med.* 298, 1034, 1978.
20. McDONALD, I. M.; DUMBLE, L. J.; KINCAID., y SMITH, P.: «HLA and glomerulonephritis». En: *HLA and disease*. Dausset J Edit Editions INSERM. Paris, 203, 1976.
21. AYOUB, E., y VERNIER, R.: «Benign recurrent hematuria». *Am. J. Dis. Child.*, 109: 217, 1965.
22. NOMOTO, Y.; SAKAI, H., y ARIMORI, S.: «Increase of IgA bearing lymphocytes in peripheral blood from patients with IgA nephropathy». *Am. J. Clin. Pathol.*, 71: 158, 1979.
23. NAGY, J.; HAMORI, A.; AMBRUS, M., y HERNADI, E.: «More on IgA glomerulonephritis and HLA antigens». *N. Engl. J. Med.*, 300: 92, 1979.
24. SABATIER, J. C.; DUCRET, F.; COLON, S.; GENIN, C., y BERTHOUX, F. C.: «Glomerulonephrite intercapillaire à dépôts d'IgA chez deux frères HLA identiques». *J. Urol. Nephrol.*, 84:672, 1979.
25. DARNELL, A.; MONTOLIU, J.; TORRAS, H.; ERCILLA, G.; VALLES, M., y REVERT, L.: «Nefropatía IgA familiar». Resúmenes XI Reunión Sociedad Española de Nefrología, 67, 1979.
26. GUTIERREZ MILLET, V.; NAVAS, J. J.; ORTEGA, R.; BARRIENTOS, A.; GUZMAN, G.; USERA, C.; PRIETO, C.; MONTOLIU, C., y RODICIO, J. L.: «Glomerulonephritis mesangial con depósitos de IgA, familiar y hereditaria». *Med. Clin.*, 76: 1, 1981.
27. BERTHOUX, F. C.; GENIN, C.; GAGNE, A.; LE PETIT, J. C., y SABATIER, J. C.: «HLA, Bw35 antigen and mesangial IgA glomerulonephritis. A poor prognosis marker?». *Proc. EDTA* 16:551, 1979.
28. PARDO, V.; PARDO, T.; CLERCH, A.; STRAUSS, J., y ESQUENAZI, V.: «HLA-Bw35 antigen as a marker for segmental sclerosis and progressive disease in IgA mesangial glomerulonephritis (Abstract)». *Kidney Int.*, 19:134, 1981.
29. 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.
30. OLIVA, H.; BARAT, A., y HERNANDO, L.: «Métodos de estudio». En: *Patología del glomérulo renal*. Barcelona, Salvat Editores, S. A., 1:3, 1975.
31. CUTLER, S. J., y EDERER, F.: «Maximum utilization of the life table in analyzing survival». *J. Chron. Dis.*, 8:699, 1958.
32. MITTAL, K. K.; MICKEY, M.; SINGAL, D. P., y TERASAKI, P. L.: «Serotyping for homotransplantation, XVIII. Reinement of microdroplet lymphocyte cytotoxicity test». *Transplantation*, 6:913, 1968.
33. BERGER, J.: «Glomerulonephrites idiopathiques à dépôts mesangiaux d'IgA». En: *Nephrologie*, Hamburger J, Grunfeld J P, Eds. Paris Flammarion Médecine-Sciences, 541, 1979.
34. KOMORI, K.; NOSE, L.; INOUE, H.; TSUJI, K.; NOMOTO, Y., y SAKAI, H.: «Study on HLA system in IgA nephropathy». *Tissue Antigens*, 14:32, 1979.
35. PARDO, V.; BERIAN, M. G.; LEVI, D. F., y STRAUSS, J.: «Benign primary hematuria. Clinico pathologic study of 65 patients». *Am. J. Med.*, 67:817, 1979.
36. GLASSOCK, R. J.: «Clinical features of immunologic glomerular disease. En: *Immunologic mechanism of renal disease*. Wilson C B, Brenner B M. Stein J H, Eds. New York. Churchill Livingstone, 255, 1979.
37. ALEXANDER, F.; BARABAS, A. Z., y JACK, R. G. J.: «IgA nephropathy». *Hum. Pathol.*, 8:173, 1977.
38. DAVIES, D. R.; TIGHE, J. R.; JONES, N. E., y BROWN, G. W.: «Recurrent hematuria and mesangial IgA deposition». *J. Clin. Pathol.*, 26:672, 1973.
39. LAWLER, W.; WILLIAMS, G.; TARPEY, P.; ACHERSON, G. J., y MALLICK, N. P.: «IgA localization in glomerular diseases». *J. Clin. Pathol.*, 30:914, 1977.
40. BERTTLE, R.; PETERS, D. K., y BATCHELOR, J. J.: «Mesangial IgA glomerulonephritis and HLA antigens». *N. Engl. Med.*, 299:200, 1978.
41. RICHMAN, A. V.; MAHONEY, J. J., y FULLER, T. J.: «Higher prevalence of HLA-B12 in patients with IgA nephropathy». *Ann. Intern. Med.*, 90:201, 1979.
42. SAVI, M.; NERI, T. M.; SILVESTRI, M. G., y MIGONE, L.: «HLA antigens and IgA mesangial glomerulonephritis». *Clin. Nephrol.*, 12:45, 1979.
43. FAUCHET, R.; GUEGREN, M.; GENETET, B.; LE POGAMP, P.; RAMME, M. P.; CHEVET, D., y SIMON, P.: «HLA-DR antigen and IgA nephropathy (Berger's disease)». *N. Engl. Med.*, 302:1033, 1980.
44. GONZALO, A.; ARNAIZ, A.; TERUEL, J. L.; MAMPASO, F.; ONAINDIA, J. M., y ORTUÑO, J.: «HLA y nefropatía IgA». Resúmenes XII Reunión Sociedad Española de Nefrología, 72, 1980.
45. KASHWABARA, H.; SHISHIDO, H.; YOKOYAMA, T., y MIYAJIMA: «HLA in IgA nephropathy». *Tissue antigens*, 16:411, 1980.
46. SCHUR, P. H., y CARPENTER, C. R.: «Host and genetic factors contributing to immunologic renal disease». En: *Immunologic mechanisms of renal disease*. Edit: Brenner B M, Stein J H. New York. Churchill Livingstone, 145, 1979.
47. VAN DE PUTTE, L. B. A.; DE LA RIVIERE, G. B.; VAN BREDA, y VRIESMAN, P. J. C.: «Recurrent or persistent hematuria: Sign of mesangial immune complex deposition». *N. Engl. Med.*, 18:1165, 1974.
48. WOODROFFE, A. J.; GORMLY, A. A.; MCKENZIE, P. E.; WOOTTON, A. M.; THOMPSON, A. J.; SEYMOUR, A. E., y CLARKSON, A. R.: «Immunologic studies in IgA nephropathy». *Kidney Int.*, 18:366, 1980.
49. BERGER, J.; YANEVA, H.; NABARRA, B., y BARBANÉL, C.: «Recurrence of mesangial deposition of IgA after renal transplantation». *Kidney Int.* 7:232, 1975.
50. RIFAI, A.; SMALL, P. A.; TEAGUE, P. O., y AYOUB, E. M.: «Experimental IgA nephropathy». *J. Exp. Med.*, 150:1161, 1979.
51. LOPEZ TRASCASA, M.; EGIDO, J.; SANCHO, J., y HERNANDO, L.: «Evidence of high polymeric IgA in serum of patients with Berger's disease and its modification with phenytoin treatment». *Proc. EDTA* 16:513, 1979.
52. EGIDO, J.; LOPEZ TRASCASA, M.; MAMPASO, F.; SANCHO, J., y HERNANDO, L.: «Polymeric IgA glomerulonephritis». 4th International Congress of Immunology. Paris, julio 1980. Abstract.
53. EGIDO, J.; SANCHO, J.; MAMPASO, E.; LOPEZ TRASCASA, M.; SANCHEZ CRESPO, M.; BLASCO, R., y HERNANDO, L.: «A possible common pathogenesis of the mesangial IgA glomerulonephritis in patients with Berger's disease and Schonlein-Henoch syndrome». *Proc. EDTA* 17:660, 1980.
54. EGIDO, J.; SANCHEZ CRESPO, M.; SANCHO, J., y HERNANDO, L.: «Phenytoin in the treatment of IgA mesangial lomerulonephritis (Berger's disease)». *Clin. Nephrol.*, 15, 164, 1981.
55. 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 (Berger's disease) in «Advances in nephrourology Plenum Press, NY. p. 195-206, 1981.
56. EARLEY, L. E., y FORLAND, M.: «Nephrotic syndrome». En: *Diseases of the kidney Strauss and Welt*. 3th Edition Edit Earley L E, Gottschalk C W. Boston, Little Brown and Company, 765, 1979.
57. 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.