

NEFROPATÍA POR IgA: LA PRINCIPAL GLOMERULONEFRITIS PRIMARIA DEL MUNDO

IgA NEPHROPATHY: THE MAIN PRIMARY GLOMERULONEPHRITIS IN THE WORLD

Andrés Eduardo Toro Montoya¹, Cristian Camilo Benítez Restrepo², Lina María Martínez Sánchez³

RESUMEN

La Nefropatía por IgA es una patología glomerular proliferativa mesangial, mediada por complejos inmunes, generada por el depósito de globulina tipo A; se considera la primera causa de glomerulonefritis primaria en el mundo. Se calcula que afecta al 1.3% de la población. Su incidencia es variable, pues se estima así: en Asia 29%, en Australia 12%, en Europa 10% y en Estados Unidos 10-15%. Es más frecuente en hombres que en mujeres con relación 6:1 a 10:1 y se presenta, principalmente, entre los 16 a los 40 años. Es una glomerulopatía que tiene curso clínico variable y que puede conducir a Insuficiencia Renal Terminal, con la consecuencia social y económica que ello implica. Actualmente, se tiene mayor conocimiento sobre su evolución, factores de riesgo para el desarrollo de falla renal terminal y nuevas alternativas terapéuticas. Por ellos, es importante establecer en este tipo de pacientes sus características clínicas e histopatológicas para determinar el comportamiento de la población con este diagnóstico y definir el manejo más adecuado, tanto en forma individual como colectiva.

Palabras clave: Glomerulonefritis por IgA, pronóstico, enfermedades del riñón, proteinuria.

ABSTRACT

IgA nephropathy is a mesangial proliferative glomerular disease, mediated by immune complexes, due to the deposition of type A globulin; it is regarded as the first cause of primary glomerulonephritis in the world. It is estimated that it affects 1.3% of the population. Its incidence is variable, being estimated in Asia in 29%, in Australia 12%, in Europe 10% and in the United States 10-15%. It is more frequent in men than in women in a relation of 6:1 to 10:1 and it occurs mainly between 16 to 40 years of age.

It is a glomerulopathy which has a variable clinical course and which can lead to end stage renal disease, with the social and financial consequences that it brings. Nowadays, there is more knowledge about the evolution, risk factors for the development of end stage renal insufficiency and new therapeutic alternatives; that is why it is important to establish this patients' clinical and histopathological characteristics to determine the behavior of the population with this disease and define the most appropriate treatment, individually and collectively.

Key words: Glomerulonephritis, IgA, prognosis, kidney diseases, proteinuria

DEFINICIÓN

La Nefropatía por inmunoglobulina A (IgA) fue descrita por Berger y Hinglais en 1968; es una patología glomerular proliferativa mesangial, mediada por complejos inmunes, causada por el depósito de globulina tipo A. Su presentación clínica es muy variable y su diagnóstico se

realiza mediante el estudio histopatológico y de inmunofluorescencia¹⁻³.

EPIDEMIOLOGÍA

La Nefropatía por IgA se considera la primera causa de glomerulonefritis primaria en el mundo. Se calcula que afecta al 1.3% de la población^{4,5}.

¹ Estudiante de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana, Semillero de Investigación Facultad de Medicina (SIFAM)

² Docente Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana, SIFAM

Correspondencia: Lina María Martínez Sánchez. Correo electrónico: semillero.medicina@upb.edu.co

Fecha de recibido: noviembre 28 de 2008

Fecha de aprobado: febrero 16 de 2009

Su incidencia es variable, pues se estima así: en Asia 29%, Australia 12%, Europa 10%; Estados Unidos 10–15%. Es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación 6:1 a 10:1 y se presenta, principalmente, entre los 16 a los 40 años. Su curso clínico se ha considerado benigno pero se sabe que algunos casos pueden progresar a Insuficiencia Renal Crónica Terminal. Además, es la primera causa de Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) en pacientes con glomerulonefritis primaria en algunos países. Se conoce, además, que es la causa que conlleva trasplante renal en un 10% de los casos⁶.

FISIOPATOLOGÍA

No se conoce el mecanismo por el que los complejos se fijan en el riñón, pero éstos pueden formarse o depositarse por la presencia de proteínas virales, bacterianas o, incluso, auto anticuerpos. Se cree que el inicio puede estar asociado con infecciones del tracto respiratorio superior. Por tal razón, se ha propuesto que se deba a una hiperactividad del sistema inmune de mucosas; sin embargo, la evidencia actual sugiere que ésta se encuentra disminuida^{7,8}.

Los cambios que inducen la proliferación celular en el ámbito renal incluyen fenómenos pro-inflamatorios y pro-fibróticos, en los que los factores de agregación plaquetaria son muy significativos al igual que el factor transformante beta uno. Gracias a la ruptura de podocitos, se presenta proteinuria y, finalmente, esclerosis glomerular^{2,9}.

CLÍNICA

Algunos pacientes presentan un curso clínico de hematuria macroscópica variable, inducida por la coexistencia de infección del tracto respiratorio superior. Otra forma de presentación es la hematuria asintomática que puede presentarse con o sin la coexistencia de proteinuria, que puede ser en el 30–50% de los pacientes. La proteinuria en rango nefrótico es poco común y la Insuficiencia Renal Aguda (IRA) ocurre en un 5% de los casos y puede presentarse asociada con necrosis tubular

aguda por la hematuria macroscópica severa o por la presencia de lesión extracapilar severa. Un 10-20% de los pacientes con nefropatía por IgA debuta con Enfermedad Renal Crónica (ERC). No se conoce una manera de conocer con antelación cuál puede ser el curso clínico del paciente con Nefropatía por IgA¹⁰.

El estudio histológico ayuda a determinar el diagnóstico de la enfermedad, el grado de lesión histológica y orientar el tratamiento, el pronóstico y la sobrevida de estos pacientes. Este estudio debe ser realizado en casos de hematuria asociada con proteinuria y/o alteración de la filtración glomerular¹¹⁻¹⁶.

La Nefropatía por IgA presenta una evolución variable, se puede manifestar de forma benigna o progresar rápidamente hasta una falla renal terminal; de un 15 a un 40% puede presentarse como una falla renal terminal crónica, en la que la mayoría evoluciona a falla renal terminal. Se indica que la Nefropatía por IgA en niños tiene un curso más benigno y el riesgo de enfermedad renal terminal es más bajo que en adultos. La edad de inicio y las lesiones tubulointersticiales son fuertes predictores de un curso progresivo de la Nefropatía por IgA en niños^{2,17-19}.

Existen múltiples estudios en los que se reportan datos clínicos, patológicos y de laboratorio, que predicen la aparición de falla renal terminal. Tanto en adultos como en niños la hipertensión, los resultados de la biopsia, hematuria microscópica persistente, proteinuria mayor a 1g en 24 horas y alteración de función renal en el momento del diagnóstico, son marcadores de mal pronóstico renal, que son más frecuentes en pacientes mayores de 50 años^{2,11,17,18, 23-26,34, 35}.

Aunque la Nefropatía por IgA primaria recibe la mayor atención, otras enfermedades están asociadas con los depósitos de IgA glomerulares. Dentro de las más comunes, se encuentra la púrpura de Henoch-Schönlein. Esta condición puede ser confundida con la Nefropatía por IgA primaria y puede representar una forma sistémica del proceso de la enfermedad^{36,37}.

La remisión de esta patología se presenta en un 23% de los pacientes afectados. Se ha obtenido una disminución de la progresión de la enfermedad con el uso de Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAs), corticosteroides y ácidos grasos poliinsaturados omega 3^{2, 17, 38, 39}.

Estudios llevados a cabo en Japón argumentan que la terapia con esteroides y la amigdalectomía pueden, de manera independiente, mejorar el pronóstico renal. De acuerdo con este postulado, se puede inferir que la terapia con esteroides disminuye la proteinuria y la progresión hacia falla renal terminal, aunque hacen falta más estudios para tener una conclusión concisa al respecto^{20,40-44}.

El uso de IECAs y esteroides mostró ser superior que el uso de IECAs sólo para el tratamiento de esta nefritis. En un estudio se arrojaron resultados fuertemente sugestivos de que la monoterapia con Antagonistas del Receptor de Angiotensina 2 (ARA 2) podrían llevar a una regresión significativa de los cambios patológicos, incluyendo la expansión de la matriz mesangial y la fibrosis intersticial^{45, 46}.

No hay evidencia conclusiva que apoye el uso rutinario de mofetil micofenolato en pacientes con Nefropatía por IgA, aunque podría disminuir la proteinuria en pacientes con Nefropatía leve⁴⁷⁻⁵⁰.

REFERENCIAS

- Berger J, Hinglais N. Intercapillary deposits of IgA-IgG. *J Urol Nephrol*. París. 1968;74(9):694-5.
- Rosselli-S C, Castelo-M S, Ronderos S, Ronderos I. Nefropatía por IgA. En: Borrero-R J, Montero-G O. *Nefrología*. 4 ed. Medellín: CIB; 2003. p. 323-329.
- Kern BE, di Rocco D, Lütschg J, Lüthy C, Zimmermann A, Gerber HA, et al. Demonstration of mesangial IgA deposits in kidney biopsies of pediatric patients: comparison with the clinical picture. *Praxis*. 1995; 84(41):1158-64.
- Julian BA, Waldo FB, Rifai A, Mestecky J. IgA nephropathy, the most common glomerulonephritis worldwide: a neglected disease in the United States? *Am J Med*. 1988;84:129-32.
- Rychlik I, Andrassy K, Waldherr R, Zuna I, Tesar V, Jancová E, Stejskalová A, Ritz E. Clinical features and natural history of IgA nephropathy. *Ann Med Interne*. 1999;150(2):117-26.
- Frohnert PP, Sterioff S. Twenty-five years of renal transplantation at Mayo Clinic Clin Transpl. 1989;1:267-74.
- Bene MC, Faure GC. Mesangial IgA in IgA nephropathy arises from the mucosa. *Am J Kidney Dis*. 1988;12:406-9.
- Feehally J, Allen AC. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Ann Med Interne*. 1999; 150:91-8.
- Grande JP. Role of transforming growth factor-beta in tissue injury and repair. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1997;214(1):27-40.
- Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2002;347(10):738-48.
- D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(2):227-37.
- Lee HS, Lee MS, Lee SM, Lee SY, Lee ES, Lee EY, Park SY, Han JS, Kim S, Lee JS. Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revisiting H. S. Lee's glomerular grading system. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(2):342-8.
- To KF, Choi PC, Szeto CC, Li PK, Tang NL, Leung CB, et al. Outcome of IgA nephropathy in adults graded by chronic histological lesions. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(3):392-400.
- Daniel L, Saingra Y, Giorgi R, Bouvier C, Pellissier JF, Berland Y. Tubular lesions determine prognosis of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(1):13-20.
- Kobayashi Y, Tateno S, Hiki Y, Shigematsu H. IgA nephropathy: prognostic significance of proteinuria and histological alterations. *Nephron*. 1983;34(3):146-53.
- Yang NS, Wu QQ, Du Y, Zhang R, Li YJ, Ye RG, Yu XQ. Risk factors affecting the long-term outcome of IgA nephropathy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2005;44(8):597-600.
- Donadio JV, Bergstralh EJ, Bibus DM, Grande JP. Is body size a biomarker for optimizing dosing of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of patients with IgA nephropathy? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(5):933-9.
- Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol*. 2005; 18(5):503-12.
- Nozawa R, Suzuki J, Takahashi A, Isono M, Kawasaki Y, Suzuki S, Suzuki H. Clinicopathological features and the prognosis of IgA nephropathy in Japanese children on long-term observation. *Clin Nephrol*. 2005;64(3):171-9.

20. Komatsu H, Fujimoto S, Hara S, Sato Y, Yamada K, Eto T, Nakao H. Multivariate analysis of prognostic factors and effect of treatment in patients with IgA nephropathy. *Ren Fail.* 2005; 27(1):45-52.
21. Li PK, Ho KK, Szeto CC, Yu L, Lai FM. Prognostic indicators of IgA nephropathy in the Chinese--clinical and pathological perspectives. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(1):64-9.
22. Rekola S, Bergstrand A, Bucht H. IGA nephropathy: a retrospective evaluation of prognostic indices in 176 patients. *Scand J Urol Nephrol.* 1989;23(1):37-50.
23. Eiro M, Katoh T, Kuriki M, Asano K, Watanabe K, Watanabe T. The product of duration and amount of proteinuria (proteinuria index) is a possible marker for glomerular and tubulointerstitial damage in IgA nephropathy. *Nephron.* 2002;90(4):432-41.
24. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Catran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(4):728-35.
25. Neelakantappa K, Gallo GR, Baldwin DS. Proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1988; 33(3):716-21.
26. Shen P, He L, Huang D. Clinical course and prognostic factors of clinical early IgA nephropathy. *Neth J Med.* 2008;66(6):242-7.
27. Shen P, He L, Li Y, Wang Y, Chan M. Natural history and prognostic factors of IgA nephropathy presented with isolated microscopic hematuria in Chinese patients. *Nephron Clin Pract.* 2007; 106(4):c157-61.
28. Ibels LS, Györy AZ. IgA nephropathy: analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine.* 1994;73(2):79-102.
29. Lv J, Zhang H, Zhou Y, Li G, Zou W, Wang H. Natural history of immunoglobulin A nephropathy and predictive factors of prognosis: a long-term follow up of 204 cases in China. *Nephrology.* 2008; 13(3):242-6.
30. Locatelli F, Marcelli D, Comelli M, Alberti D, Graziani G, Buccianti G, Redaelli B, Giangrande A. Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure. Northern Italian Cooperative Study Group. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(3):461-7.
31. Chacko B, John GT, Neelakantan N, Korula A, Balakrishnan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. Presentation, prognosis and outcome of IgA nephropathy in Indian adults. *Nephrology.* 2005; 10(5):496-503.
32. Petrović L, Curić S, Mitić I, Bozić D, Vodopivec S, Sakac V, Durdević-Mirković T, Ilić T. Immunoglobulin A nephropathy and disease prognostic factors. *Med Pregl.* 2002;55(11-12):517-22.
33. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol.* 2004;24(3):179-96.
34. Muthukumar T, Fernando ME, Jayakumar M. Prognostic factors in immunoglobulin-A nephropathy. *J Assoc Physicians India.* 2002;50:1354-9.
35. Frimat L, Hestin D, Aymard B, Mayeux D, Renoult E, Kessler M. IgA nephropathy in patients over 50 years of age: a multicentre, prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(6):1043-7.
36. Rai A, Nast C, Adler S. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10(12):2637-44.
37. Lilien MR, Donckerwolcke RA, Vroom TM. Henoch-Schoenlein purpura- nephritis followed by IgA-nephritis in 3 children. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1996;140(6):316-9.
38. D'Amico G, Colasanti G, Barbiano di Belgioioso G, et al. Long-term follow-up of IgA mesangial nephropathy: clinico-histological study in 374 patients. *Semin Nephrol.* 1987;7:355-8.
39. Cheng IK, Chan PC, Chan MK. The effect of fish-oil dietary supplement on the progression of mesangial IgA glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 1990;5(4):241-6.
40. Hotta O. Tonsillectomy combined with steroid pulse therapy: a curative therapy for IgA nephropathy. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2004;(555):43-8.
41. Miyazaki M, Hotta O, Komatsuda A, Nakai S, Shoji T, Yasunaga C, Taguma Y; Japanese Multicenter Study Group on Treatment of IgA Nephropathy (JST-IgAN). A multicenter prospective cohort study of tonsillectomy and steroid therapy in Japanese patients with IgA nephropathy: a 5-year report. *Contrib Nephrol.* 2007;157:94-8.
42. Furuta T, Hotta O, Horigome I, Chiba S, Noshiro H, Miyazaki M, Satoh M, Honda S, Taguma Y. Steroid pulse therapy combined with tonsillectomy in IgA nephropathy associated with diabetes mellitus. *Nephron.* 2001;89(4):398-401.
43. Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, Tomioka S, Chiba S, Horigome I, Abe K, Taguma Y. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(4):736-43.
44. Kawamura T. Treatment of IgA Nephropathy: Corticosteroids, Tonsillectomy, and Mycophenolate Mofetil. *Contrib Nephrol.* 2007;157:37-43.
45. Lv J, Zhang H, Chen Y, Li G, Jiang L, Singh AK, Wang H. Combination Therapy of Prednisone and ACE Inhibitor Versus ACE-Inhibitor Therapy Alone in Patients With IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(4):647-58.
46. Ohtake T, Oka M, Maesato K, Mano T, Ikee R, Moriya H, Kobayashi S. Pathological regression by angiotensin II type 1 receptor blockade in patients with mesangial proliferative glomerulonephritis. *Hypertens Res.* 2008;31(3):387-94.

47. Xu G, Tu W, Jiang D, Xu C. Mycophenolate Mofetil Treatment for IgA Nephropathy: A Meta-Analysis. *Am J Nephrol.* 2008; 29(5):362-67.
48. D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med* 1987; 245:709-27.
49. Tan CH, Loh PT, Yang WS, Chan CM. Mycophenolate mofetil in the treatment of IgA nephropathy: a systematic review. *Singapore Med J.* 2008;49(10):780-5.
50. Navaneethan SD, Viswanathan G, Strippoli GF. Meta-analysis of mycophenolate mofetil in IgA nephropathy. *Nephrology.* 2008;13(1):90.