

Caso Anatómico

Nefropatía por IgAMaría del Carmen Avila Casado¹, Tommaso Bochicchio Riccardelli²¹ Departamento de Patología, Facultad de Medicina, UNAM, ² Departamento de Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez**Presentación del Caso**

Hombre de 44 años de edad sin antecedentes personales de importancia. Se desconocía nefropata hasta noviembre de 1987 cuando se le estableció el diagnóstico clínico de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) de causa no determinada con riñones atróficos. Desde ese año recibió tratamiento con diálisis peritoneal y hemodiálisis con complicaciones sépticas transitorias en accesos vasculares. En junio de 1988 presentó elevación de transaminasas (dos veces por arriba de las cifras normales) con serología negativa para antígenos de la hepatitis B o C. En junio de 1989 mediante una biopsia hepática se diagnosticó una hepatitis crónica activa. En septiembre de 1989 el paciente recibió un trasplante renal de donador vivo relacionado (hermano) con compatibilidad de 2 haplotipos, sin complicaciones inmediatas.

Se le realizó una biopsia renal percutánea a los tres meses postrasplante, por protocolo, previo al retiro del tratamiento inmunosupresor con Ciclosporina A. Su evolución fué buena, sin complicaciones aparentes de rechazo y con buena función del injerto, con niveles séricos de creatinina de 1.5 mg/dl hasta abril de 1995, 5 años siete meses postrasplante. En esta ocasión el paciente acudió a su consulta de rutina donde se le detectó síndrome nefrótico, con proteinuria hasta de 7g en orina de 24 horas, eritrocituria de origen glomerular (eritrocitos dismórficos 15-30 y cilindros hialinos 2-3/c.a.p.) e hipertensión arterial. El paciente tenía una TA de 140/90 mmHg y presentaba edema bimalear de 2+. El resto del examen físico era negativo o normal. Sus exámenes de laboratorio mostraban una creatinina sérica de 1.5 mg/dl, nitrógeno de urea 19 mg/dl, glucosa de 100 mg/dl, proteínas totales de 5.8 g/dl, albúmina de 3.2 g/dl, colesterol de 162 mg/dl, triglicéridos de 160 mg/dl, Transaminasa glutámico-oxalacética (TGO) 22 UI, Transaminasa glutámico-pirúvica (TGP) 23 UI, Fosfatasa alcalina (FA) 71 UI, bilirrubinas totales de 1.0 mg/dl, Tiempo de protombina (TP) 14/12 s, Tiempo parcial de tromboplastina (TPT) 32/30 s, depuración de creatinina de 35 ml/min, Hb 12.5 mg/dl, hematocrito de 41%, leucocitos 10,000, plaquetas 300,000. Se realizó una segunda biopsia renal percutánea con fines diagnósticos.

Se ha utilizado un tratamiento conservador en el caso. La inmunosupresión se ha sostenido con un doble esquema en base a azatioprina (125 mg/día) y prednisona (10 mg/día). Asimismo recibe un inhibidor de la enzima convertora (lisinopril), bloqueador de los canales de calcio (amlodipina) y diurético para el control de la presión arterial y reducción de la proteinuria así como de los factores hemodinámicos asociados a la progresión de la enfermedad renal.

Diagnósticos Clínicos: Nefropatía crónica del injerto

Diagnósticos Diferenciales: Glomerulopatía de novo en el injerto, recurrencia de glomerulopatía primaria desconocida

Hallazgos Histopatológicos

La primera biopsia renal del injerto, tres meses postrasplante, corresponde a un fragmento pequeño de corteza que contiene escasos glomérulos. Los glomérulos son de tamaño normal, con paredes capilares finas y delicadas y luces capilares abiertas. El mesangio muestra discreto ensanchamiento, con aumento segmentario en el número de células mesangiales de entre 4 y 5 núcleos por segmento (Fig.1). Los túbulos y el intersticio se encuentran bien conservados, sin fibrosis o infiltrados inflamatorios. Las arteriolas no presentan alteraciones. Con estos hallazgos se descartó la presencia de rechazo activo. No se realizaron estudios de inmunofluorescencia directa en esta biopsia.

La segunda biopsia renal del injerto, 5 años y siete meses postrasplante, corresponde a un fragmento de corteza renal que contiene entre doce y catorce glomérulos por corte histológico. Cinco glomérulos se encuentran esclerosados de manera global. El resto de los glomérulos están aumentados de tamaño con ensanchamiento mesangial secundario al aumento tanto en el número de células como en la matriz mesangial (Fig.2). Tres glomérulos presentan, de manera segmentaria, duplicación de la membrana basal de los capilares glomerulares y plegamiento de la membrana basal con agrupamiento de las células epiteliales viscerales. Se observa además atrofia tubular multifocal con fibrosis intersticial marcada (Fig.3). Las arteriolas presentan

engrosamiento importante de su pared debido a la proliferación y esclerosis de la capa íntima, así como fibrosis de la capa media muscular. El estudio de inmunofluorescencia directa muestra positividad intensa de 3+/3+ para anticuerpos contra IgA (Fig.4) y de 1+/3+ para IgG (Fig.5) e IgM localizados en el mesangio, con muy pocos depósitos en el paramesangio. No se demostró la presencia de complemento. Con estos datos se estableció el diagnóstico de Nefropatía por IgA recidivante en el injerto y datos de nefropatía crónica del injerto.

Discusión

La nefropatía por IgA es sin duda la glomerulopatía más frecuente.¹ Su prevalencia varía dependiendo de las indicaciones para la toma de biopsia renal y los exámenes de salud o chequeos que se realicen de rutina en la población general. Tenemos así que su prevalencia es muy alta en poblaciones orientales,² donde se realizan exámenes de laboratorio en orina de manera rutinaria y donde se lleva a cabo la biopsia renal aun en pacientes con eritrocituria leve, sin proteinuria o con proteinuria muy por debajo de los límites nefróticos (< 2g/24h). En nuestro país, es probablemente también una nefropatía frecuente pero no podemos establecer con certeza su prevalencia ya que no se estudia en esta forma rutinariamente a todos los pacientes, se es más conservador con las indicaciones para la toma de la biopsia renal y no se detecta a los pacientes afectados en estadios subclínicos o asintomáticos. En un estudio realizado en nuestro país en 1980 por el Dr García Torres, se reportaron 24 casos de nefropatía por IgA de 300 biopsias renales tomadas en tres años, lo que equivale al 6.5%.³ Debido a que es la glomerulopatía más frecuente se han dedicado grandes esfuerzos para establecer su etiología y patogénesis. En los últimos años se ha podido establecer que la nefropatía por IgA es el resultado de una alteración en la inmunorregulación de la inmunoglobulina A, en respuesta a un antígeno ambiental al que el paciente está expuesto de manera crónica.⁴ Estos antígenos ambientales exógenos pueden ser de origen bacteriano, viral o inclusive de la dieta y se ponen en contacto con el organismo a través de las mucosas.⁴

Los pacientes con nefropatía por IgA con frecuencia presentan episodios de infecciones de las vías respiratorias o gastrointestinales previas al desarrollo de la glomerulopatía. La alteración en la inmunorregulación de la IgA trae como consecuencia que los pacientes afectados muestren un aumento en la concentración plasmática de IgA, presenten complejos inmunes circulantes y un aumento en los linfocitos B IgA+ en la médula ósea.⁴ Estos datos demuestran una sobreproducción de IgA en el organismo, probablemente en respuesta a la estimulación antigénica antes mencionada. También se ha encontrado una disminución en la movi-

lización de la IgA, lo cual tiene como resultado su acumulación. Existen además diversas teorías acerca de la localización exclusiva mesangial de la IgA. Una de ellas menciona que debido a que la IgA no fija complemento, no puede ser removida de la circulación por medio del mecanismo de remoción de complejos unidos a eritrocitos, los cuales fijan y remueven de la circulación exclusivamente complejos que fijan complemento por la vía clásica a través de su receptor C3b.⁵ Por lo tanto, los complejos que no pudieron ser removidos de la circulación se acumulan en el glomérulo. Otra teoría menciona que la IgA tiene una gran afinidad para la fibronectina, sustancia intersticial que se encuentra en gran cantidad en el mesangio⁶ y la última sugiere que la nefropatía por IgA se trata en realidad de una enfermedad de tipo autoinmune con autoanticuerpos de IgA dirigidos contra un componente del mesangio.⁷ Este autoanticuerpo se ha encontrado de manera exclusiva en pacientes con nefropatía por IgA, ya sea localizada o en la forma sistémica (púrpura de Henoch-Schönlein), y está ausente en otras formas de nefropatía mesangial y en otros tipos de nefropatías como la membranosa.⁷ La mayoría de los pacientes que cursan con nefropatía por IgA de tipo patogénico, es decir que presentan alteraciones clínicas, presentan una enfermedad de tipo idiopático pues no podemos identificar al antígeno causal. Sin embargo existen otras enfermedades asociadas a la nefropatía por IgA como son la enfermedad de cambios mínimos,⁸ y con mucho menos frecuencia se asocian a la glomerulopatía membranosa,⁹ la granulomatosis de Wegener,¹⁰ y algunas dermatosis como la dermatitis herpetiforme o la micosis fungoide.¹¹ La presencia de IgA en el mesangio puede ser también un hallazgo no asociado a datos clínicos. Esto ocurre en los pacientes con hepatopatías crónicas como la cirrosis hepática¹² y en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.¹³ En estos casos la presencia de IgA no es patogénica.

En cuanto al cuadro clínico, tradicionalmente estos pacientes presentan un cuadro de hematuria/proteinuria asintomático que pasa inadvertido. Estos cuadros de hematuria, sobretodo de hematuria macroscópica, se presentan posteriores a un cuadro infeccioso de vías respiratorias. La proteinuria se presenta en límites infranefróticos (< 3g/24hr). La presencia de proteinuria en límites nefróticos (>3 g/24hr) o la microhematuria persistente, deben alertar al clínico de una enfermedad agresiva que necesita tratamiento para evitar su progresión a insuficiencia renal crónica terminal. Existe un alto grado de recidiva en el trasplante renal (50%)¹⁴ Esta recidiva se presenta hasta en el 83% cuando se recibe un injerto de un donador vivo relacionado, sobretodo si tiene antígenos de histocompatibilidad del tipo B35 y DR4.¹⁵ Esto demuestra que, además de ser secundaria a un antígeno ambiental persistente, existe cierta susceptibilidad genética de origen familiar. A pesar de esto, no está

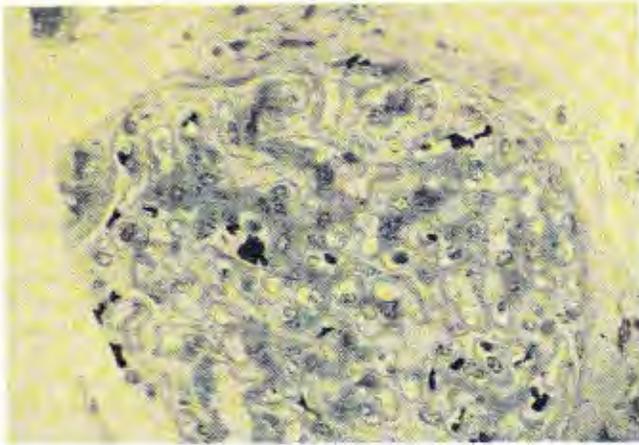


Fig. 1. Corte semifino de glomérulo teñido con parangón que muestra un aumento en el número de células mesangiales y paredes capilares normales (aumento 500x)

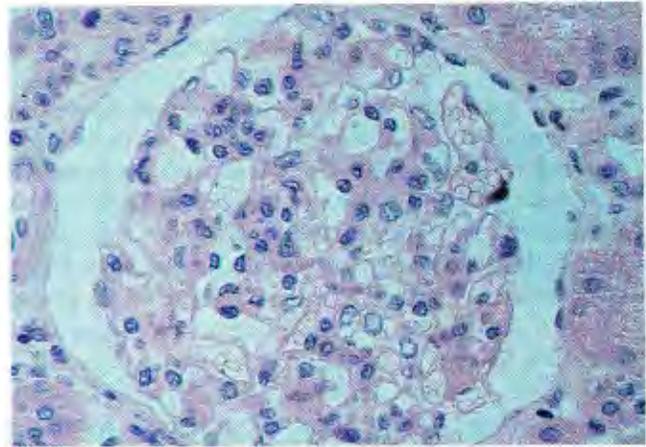


Fig. 2. Glomérulo con aumento en el número de células mesangiales y prominencia de las paredes de los capilares glomerulares. (tinción PAS, aumento 500x)

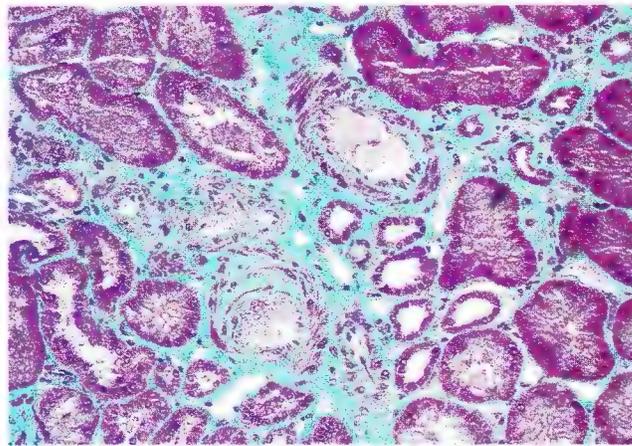


Fig. 3. Fibrosis intersticial, atrofia tubular y esclerosis vascular. (Tinción tricrómico de Mallory, aumento 100x)

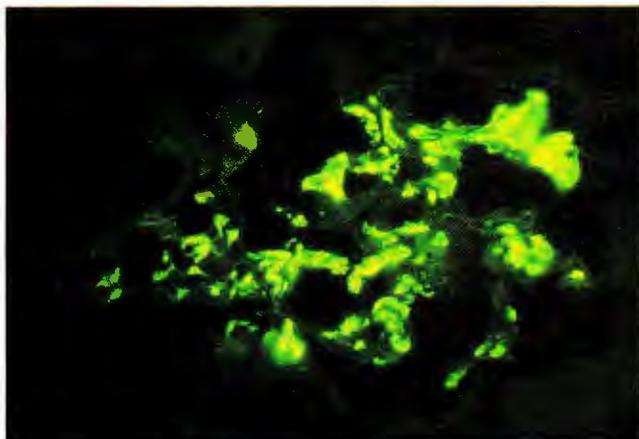


Fig. 4. Inmunofluorescencia directa contra IgA conjugada con FICT positiva en el mesangio (500x)

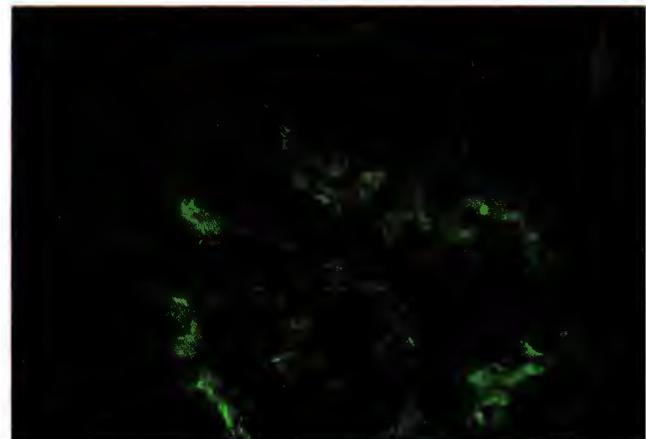


Fig. 5. Inmunofluorescencia directa contra IgG conjugada con FICT positiva en el mesangio (500x)

contraindicado el trasplante renal en estos pacientes ya que la progresión a IRCT es generalmente lenta.

En el caso motivo de esta presentación seguramente se trata de una recidiva de una nefropatía por IgA de tipo agresivo que llevó al paciente a IRCT de sus riñones nativos. Esta nefropatía recidivó en el trasplante obtenido de un donador vivo relacionado y que, aunado a la nefropatía crónica del injerto, está deteriorando de manera rápida la función renal. En la primera biopsia postrasplante no se estableció el diagnóstico de nefropatía por IgA porque no se sospechó, aunque ya existían algunos cambios (proliferación mesangial), pero sobretudo porque no se hizo estudio de inmunofluorescencia directa del espécimen. A este respecto cabe señalar de manera muy importante que para establecer el diagnóstico de IgA es necesario contar con el estudio de inmunofluorescencia directa que muestre los depósitos de IgA en el mesangio como la inmunoglobulina predominante. Se ha visto que cuando se asocia al depósito de IgG, como en este caso, se produce un mayor daño renal debido a que la IgG fija complemento por la vía clásica exacerbando el daño renal.¹⁶ En este caso se encuentran además datos de nefropatía crónica del injerto como son la reduplicación de la membrana basal de los capilares glomerulares y el daño túbulo-intersticial y vascular, que junto con la glomerulopatía, llevarán de manera inexorable a la pérdida del injerto.

Referencias

1. D'amico, G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q.J.Med.* 1987, 245: 709 - 727
2. Julian B.A., Waldo F.B., Rifai A. IgA nephropathy, the most common glomerulonephritis worldwide. A neglected disease in the United States? *Am. J. Med.* 1988, 84:129-132
3. García-Torres R., Schettino M.A., Moreno B., Huerta-Navarro E., Glomerulopatía con depósitos mesangiales de IgA (Enfermedad de Berger). Informe de 24 casos. *Rev. Nefrol. Mex.* 1980 3:179-190
4. Emancipator S.N. and Lamm M.E., . IgA nephropathy. Pathogenesis of the most common form of glomerulonephritis. *Lab. Invest.* 1989,60: 168-183
5. Waxman F.J., Hebert L.A., Cosio F.G., Smead W.L., Van Aman M.E., Taquiam J.M., Birmingham D.J. Differential binding of IgA and IgG1 immune complexes to primate erythrocytes in vivo. IgA immune complexes bind less well to erythrocytes and preferentially deposited in glomeruli. *J Clin. Invest.* 1986 77(1): 82-89
6. Jennette J.C., Wieslander R., Tuttle R., Falk R.J. Serum IgA-fibronectin aggregates in patients with IgA nephropathy and Henoch Schonlein purpura: diagnostic value and pathogenic implications. *Am. J. Kidney Dis.* 1991 4: 466-471
7. O'Donoghue, D.J., Darvill A. and Ballardie F.W. Mesangial cell autoantigens in IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura. *J. Clin. Invest.* 1991, 88:1522-1530
8. Mustonen J., Pasternack A., Rantala I. The nephrotic syndrome in IgA glomerulonephritis: response to corticosteroid therapy. *Clin. Nephrol.* 1983, 20(4): 172-176
9. Jennette J.C., Diaz-Buxo A. Overlapping IgA and membranous nephropathy. *Am J. Clin. Pathol* 1987, 88 (1):74-78
10. Andrassy K., Waldherr R., Erba A., Ritz E., De Novo glomerulonephritis in patients with remission from Wegener's granulomatosis. *Clin Nephrol.* 1992, 38(6):295-298.
11. Van Es L.A., Pathogenesis of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1992, 41:1720-1729
12. Newell G.C., Cirrhotic glomerulonephritis: incidence, morphology, clinical features and pathogenesis. *Am J. Kidney dis.* 1987, (3):183-190
13. Kimmel P.L., Phillips T.M., Ferreira-Centeno A. Brief report: Idiopathic IgA nephropathy in patients with huma immunodeficiency virus infection. *New Engl. J. Med.* 1992, 327:702
14. Mathew T.H., Recurrence of disease following renal transplantation. *Am. J. Kidney Dis.* 1988 12:85-96
15. Bachman V., Biava c., Amed W., Feduska N., Melzr J., Salvatierra O. The clinical course of IgA-nephropathy and Henoch-Schonlein purpura following renal transplantation. *Transplantation* 1986, 42(5):511-515
16. Rauterberg E.W., Lieberknecht H.M., Wingen A.M., Ritz E., Complement attack (MAC) in idiopathic IgA glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1987 3:820-829.