

Paula Marioli  
 Marina Tenaglia  
 Alfredo Introzzi  
 Alberto Rubio  
 Miguel Viva

Servicio de Nefrología. Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602CBM). Mar del Plata. Argentina.  
 E-mail: paulaamarioli@yahoo.com.ar

## RESUMEN

La nefropatía por IgA (NIgA) es una importante causa de enfermedad renal progresiva, desarrollando un 25 a 30% de los casos enfermedad renal en estadio terminal dentro de los 20 años del diagnóstico.

Entre las glomerulopatías primarias que requieren terapia de reemplazo de la función renal, la nefropatía IgA es la más frecuente.

La NIgA es la única glomerulopatía que se define por la presencia de un tipo de depósito en la inmunofluorescencia, más allá del patrón morfológico descripto en la biopsia.

Los hallazgos en la microscopía óptica son tan variables que no permiten la elaboración de un score universal ni la determinación de la correlación de la histopatología con la clínica.

La presentación clínica es muy variable desde un curso totalmente benigno, hasta el extremo opuesto como una glomerulonefritis rápidamente evolutiva o presentándose otras veces en forma subclínica hasta llegar a la insuficiencia renal crónica terminal.

No existe un tratamiento disponible que evite los depósitos de IgA y los mismos han sido extrapolados de otros tipos de glomerulopatías crónicas.

Existen limitaciones dentro de la literatura disponible acerca de las decisiones clínico terapéuticas, éstas deberán tomarse en base a la presentación clínica individual y a los factores de riesgo clínicos e histológicos.

## ABSTRACT

IgA nephropathy (IgAN) is an important cause of progressive kidney disease with 25-30% of patient developing end-stage renal disease within 20 years of diagnosis.

Indeed, this nephropathy is the main cause of end stage renal disease who require renal replacement therapy (up to 25%)

IgAN is unique among glomerular disease in being defined by the presence of an immune reactant rather than by another morphologic feature

found on renal biopsy. Light microscopic changes are so variable that there is no universal score and it is not possible to correlate pathology with clinical manifestations.

Clinical presentation is extremely variable ( from benign recurrent hematuria up to a rapidly progressive glomerulonephritis), so treatment also varies widely.

There is still no treatment to modify mesangial IgA deposition and available treatment are those extrapolated from the management of other patterns of chronic glomerulonephritis.

Despite limitation within the existent literature, reasonable clinical decisions regarding therapy for IgA can be made on the basis of a patients individual clinical and risk factors clinic and histologic.

## INTRODUCCION

Es la glomerulopatía más frecuente en todas las geografías donde se practica biopsia renal. Se da en todas las edades con un pico de incidencia entre 20 y 30 años. Predomina en varones.

La causa de la enfermedad y los mecanismos por los cuales se deposita IgA1 en los glomérulos es incierta.

Es una importante causa de enfermedad renal progresiva desarrollando un 25 a 30% de los pacientes enfermedad renal crónica terminal a los 20 años.

Además de la forma idiopática de la enfermedad existen asociaciones con otros trastornos.

## PRESENTACION CLINICA

La presentación típica es la hematuria macroscópica (40-50 %) luego de una infección mucosa, usualmente de la vía aérea superior aunque también descripta en tracto urinario y gastrointestinal, esta for-

TABLA 1. Nefropatía IgA.

Nefropatía IgA primaria
Nefropatía IgA secundaria
Púrpura de Schonleitt-Henoch
Infección por VIH
Toxoplasmosis
Espondiloartrosis seronegativa
Enfermedad celíaca
Dermatitis herpetiforme
Enfermedad de Crohn
Enfermedad hepática
Cirrosis alcohólica
Espondilitis anquilopoyética
Síndrome de Reiter
Neoplasias
Micosis fungoide
De pulmón
Secretoras de mucina
Neutropenia cíclica
Trombocitopenia inmunitaria
Enteropatía por glutén
Escleritis
Síndrome seco
Mastitis
Hemosiderosis pulmonar
Enfermedad de Berger
Lepra
Nefropatía IgA familiar

ma es más frecuentemente observada en la tercera década de la vida.

La hematuria macroscópica puede ser asintomática por completo, pero es más frecuente que curse con disuria, lo que en ocasiones conduce al diagnóstico de cistitis bacteriana. Suelen aparecer síntomas sistémicos, a veces inespecíficos, como malestar, fatiga, mialgias y fiebre. Se asocia en menos del 5% a hipertensión maligna.

En los casos más graves (menos del 10%), la glomerulonefritis evoluciona a insuficiencia renal aguda. El fallo renal puede resultar de necrosis tubular aguda como consecuencia de la hematuria macroscópica o por superposición de nefritis por semilunas.

La recuperación suele producirse con la resolución de los síntomas, incluso en los pacientes que han requerido diálisis temporal.

La hematuria macroscópica resulta más frecuente en los niños que en los adultos jóvenes.

La segunda forma de presentación más frecuente es la hematuria microscópica que se observa en el 30-40% de los pacientes. Suelen presentar hipertensión. En un 25% de estos pacientes se observa hematuria macroscópica intermitente.

Los pacientes que sufren síndrome nefrótico pueden tener glomerulonefritis proliferativa difusa o padecer de forma concomitante nefropatía IgA y glomerulopatía de cambios mínimos.

Por último, algunos pacientes en el momento de la presentación ya han desarrollado una nefropatía terminal. Estos casos, por regla general han tenido hematuria microscópica asintomática y proteinuria que han pasado inadvertidas.

Diversos estudios han evaluado los factores predictivos de mal pronóstico (Tabla II), entre ellos la hipertensión mantenida, la proteinuria persistente (en especial, superior a 1 g/24hs), el deterioro de la función renal y la presencia de síndrome nefrótico. El sexo masculino y la edad avanzada al comienzo de la enfermedad también pueden conllevar un mal pronóstico. En general, la hematuria microscópica persistente se asocia con un mal pronóstico.

La insuficiencia renal aguda es consecuencia de dos mecanismos fisiopatológicos: en primer lugar la injuria inmunológica severa, con Glomerulonefritis necrotizante con semilunas. En segundo lugar, por obstrucción y/o necrosis tubular aguda, secundaria a la presencia de cilindros eritrocitarios y toxicidad de las células tubulares en el contexto de la macrohematuria. Hay que destacar que la insuficiencia renal aguda asociada con la hematuria macroscópica no afecta el pronóstico a largo plazo y tiene más proba-

bilidades de asociarse a necrosis tubular aguda que a la formación de semilunas. No existe consenso sobre si la presencia de semilunas en la biopsia se asocia con un peor pronóstico.

Las mujeres con nefropatía IgA suelen tolerar bien el embarazo. Solo las que tienen hipertensión no controlada, un FG inferior a 70ml/min o lesiones graves en las arteriolas o el intersticio presentan riesgo de deterioro de la función renal.

## DIAGNÓSTICO

No existen pruebas de laboratorio ni serologías específicas para el diagnóstico de la Nefropatía IgA.

Los niveles de complemento, en especial C3 y C4, suelen ser normales y, en algunos pacientes, incluso elevados.

La hematuria microscópica en el adulto, en el análisis de orina constituye un hallazgo característico que puede persistir incluso con muy bajo número de episodios de hematuria macroscópica, la presencia de eritrocitos dismórficos en la orina representa otro rasgo típico. Muchos pacientes con nefropatía IgA presentan proteinuria, aunque la mayoría con valores inferiores a 1 gramo día. Esta proteinuria puede ser superior en los pacientes que sufren una enfermedad de curso más persistente o una glomerulonefritis proliferativa difusa más agresiva.

El diagnóstico definitivo de nefropatía IgA solo puede alcanzarse con la demostración inmunohistológica de que existen depósitos inmunitarios glomerulares con tensión predominante para IgA, aunque también pueda observarse tinción de IgG e IgM en menor cantidad.

En el momento de la biopsia renal, la nefropatía IgA suele manifestarse como una glomerulonefritis proliferativa o mesangioproliferativa, que puede ser focal o difusa, aunque algunos pacientes no pre-

sentan lesiones histológicas perceptibles mediante microscopía óptica, en otros, en cambio, se observan formas agresivas del trastorno con semilunas o enfermedad esclerosante crónica.

## TRATAMIENTO

No existe un tratamiento conocido que modifique el depósito de IgA. Las opciones terapéuticas disponibles están dirigidas a disminuir los eventos inflamatorios e inmunológicos en el glomérulo y en la región tubulointersticial, los cuales pueden llevar a la pérdida de la función renal.

Se revisan aquí los tratamientos disponibles desde la perspectiva de cada forma de presentación clínica, ellas son resumidas en la Tabla III.

### HEMATURIA MACROSCOPICA RECURRENTE

No sería requerido un tratamiento específico para aquellos pacientes con nefropatía IgA que consultan por hematuria macroscópica recurrente.

### HEMATURIA MICROSCOPICA PERSISTENTE

Está generalmente aceptado que estos pacientes no requerirían tratamiento específico aunque sí seguimiento regular. Un nivel de proteinuria de 1g/24hs es comúnmente usado para identificar aquellos pacientes con incremento del riesgo de progresión, aunque este es un valor arbitrario; superado este rango se impondría el bloqueo combinado del sistema renina angiotensina con inhibidores del sistema y bloqueantes de los receptores de angiotensina.

### FALLO RENAL AGUDO

El fallo renal agudo es un evento poco común en la nefropatía por IgA y más comúnmente ocurre relacionado con hematuria macroscópica. Aún si el diagnóstico de nefropatía por IgA fue realizado previamente,

**Tabla II:** Factores de mal pronóstico propuestos. Clínicos, laboratorios e histológicos

#### CLINICOS Y DE LABORATORIO

Deterioro de la función renal  
Magnitud y persistencia de la proteinuria  
Hipertensión arterial  
Edad de comienzo de la enfermedad  
Hematuria microscópica persistente (ausencia de brotes de macrohematuria)  
Detección de niveles elevados de C3 activado  
HLA Bw35 (algunos estudios)  
Polimorfismo de la enzima convertidora de la Angiotensina II (DD genotipo)  
Hipercolesterolemia  
Sexo masculino  
Calidad de la proteinuria ( B1, B2 microglobulina)  
PCR elevado  
Enfermedad familiar  
Elevada Lp(a)  
Hiperuricemia  
Hipertrigliceridemia  
Obesidad

#### HISTOLOGICOS

Glomerulosclerosis avanzada  
Hiper celularidad mesangial  
Lesiones necrotizantes segmentarias  
Semilunas > 30%  
Depósitos de IgA en capilares  
Atrofia tubular  
Fibrosis intersticial  
Arterioesclerosis / arterioloesclerosis

la biopsia renal debería ser realizada si la función renal empeora dentro de los 2 a 3 días del tratamiento de soporte, para distinguir entre deterioro de la función por necrosis tubular aguda y nefropatía IgA con semilunas.

### NEFROPATIA IgA CON SEMILUNAS

Luego de la terapia inmunosupresora tiene mejor pronóstico que otras formas de glomerulonefritis con semilunas.

Se utiliza tratamiento con ciclofosfamida y corticoides cuando las semilunas superan el 10% de los glomerulos afectados ya que este patrón está asociado con inflamación glomerular activa y deterioro de la función renal. (Ver Tabla III)

### SINDROME NEFROTICO

La asociación de NIgA y síndrome nefrótico en muchos pacientes es una manifestación de significativo daño estructural glomerular y conduce a disfunción renal progresiva. En una pequeña minoría, tanto en adultos como en niños, este síndrome es expresión de una nefrosis por cambios mínimos en la biopsia renal. Esta observación justificaría el uso de corticoides con un esquema de dosis apropiado para enfermedad por mínimos cambios en NIgA. Aunque no hay evidencia suficiente que soporte esta conducta. (tabla III)

### HIPERTENSION EN NigA

Se recomienda principalmente en aquellos pacientes con proteinuria y enfermedad glomerular rigu-

**Tabla III:** Recomendaciones para el tratamiento de NigA de acuerdo a las diferentes formas de presentación clínica

Presentación clínica	Recomendaciones para el tratamiento
Hematuria macroscópica recurrente con preservación de la función renal	Tratamiento no específico
Proteinuria menor de 1g/24 + hematuria macroscópica	Tratamiento no específico
Proteinuria > 1g/24hs más hematuria	Combinación de Inhibidores de la enzima microscópica convertidora de angiotensina (IECA)+ bloqueantes de receptores de angiotensina (BRA)
Fallo renal agudo	Medidas de soporte
Necrosis tubular aguda	Medidas de soporte
NigA con semilunas ( con pequeño o ningún daño crónico)	
Semilunas en IgAN (con pequeño o nulo daño crónico)	
Inducción ( 8 semanas )	Prednisolona 0,5-1 mg/kg/día
Mantenimiento	Ciclofosfamida 2 mg/kg/día Prednisolona en dosis reducidas Azatioprina 2,5 mg/kg/día
Síndrome nefrótico	
Con mínimos cambios en la microscopía óptica	Prednisolona 0,5-1 mg/kg/día por mas de 8 semanas
Con cambios glomerulares estructurales	No tratamiento específico
Hipertensión	Objetivo 125/75 mm Hg si proteinuria > 1 g / 24 h IECA/BRA primeros agentes a elegir

roso control de la tensión arterial con un objetivo de 125/75mm Hg con máximo bloqueo del sistema renina-angiotensina para minimizar la proteinuria.

En el caso de alcanzar un bloqueo máximo del sistema con tensión arterial de menos de 125/75mmHg con proteinuria de más de 1g/24hs los corticoides deberían ser considerados.

#### BIBLIOGRAFIA

- J.Barrat and J. Fechal. *Treatment of IgA nephropathy* *Kidney International* .2006; 69, 1932-1938.
- J.A.Tumlim, M.P. Madano. *Idiopathic IgA Nephropathy: Pathogenesis, Histopathology and Therapeutic options.* *Clim y Am Soc. Nephrol* 2004; 1054-1061.
- Querede Smuclir, B. Kazzini, B. Lococo, etal- *Nefropatía por IgA un caso que ilustra sus controversias.* *Revista de Nefrología , diálisis y trasplante.* 2008; 28- N° 2-65-68.
- D'Amico, O. *Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histologic prognostic factors.* *Am J. Kidney.* 2001; 36: 227
- Laville, M. and Almartire E. *Treatment options for IgA nephropathy in adults: a proposal for evidence based strategy.* *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2004; 19: 1947-1951.
- J.V.Donadio, M.D and Joseph P. Grande, M.D. *IgA Nephropathy.* *The New England Journal of Medicine.* 2002; Vol. 347: 738-748.
- Tumlim J.A. Hennigar R.A. *Clinical Presentation, Natural History and Treatment of crescentic Proliferative IgA Nephropathy.* *Seminars in Nephrology.* 2004; 24: 256.