

Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto"

ELEMENTOS DE PREDICCIÓN PRONÓSTICA EN LA NEFROPATÍA PRIMARIA POR INMUNOGLOBULINA A

Dr. Orestes Benítez Llanes,¹ Dr. Hilario Gómez Barry,² Dr. Juan Castañer Moreno³ y Dr. Jorge Fuentes⁴

RESUMEN

Se analizaron las 356 biopsias renales realizadas a 346 pacientes desde el 31 de octubre de 1988 al 31 de octubre de 1999. Se comprobó que el 66,5% (230/346) tenía una glomerulopatía primaria y que la nefropatía primaria por inmunoglobulina A (NpIgA) representó el 7,2% (25/346) del total de biopsias realizadas y el 10,9% (25/230) de las enfermedades glomerulares primarias. Se analizaron las variables: edad, sexo, raza, cifras tensionales, proteinuria persistente, patrón histológico, presencia de fibrosis intersticial en el estudio histológico renal y función renal. Se determinó que la edad promedio fue de $23,8 \pm 7,6$ y que la raza blanca (18/25; 72,0%) y el sexo masculino (en una proporción de 2,6:1) fueron los más frecuentemente afectados. Al final del estudio, el 20% de los pacientes (5/25) con NpIgA presentaba diferentes grados de insuficiencia renal, con asociación estadística muy significativa ($p < 0,01$) cuando se relacionó la disfunción renal con la hipertensión arterial mantenida, un patrón histológico de glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa (GNPMD) y el hallazgo de fibrosis intersticial en el estudio histológico obtenido mediante biopsia renal. Se concluyó que la presencia de HTA mantenida, un patrón histológico de GNPMD y el hallazgo de fibrosis intersticial representaron un mal pronóstico en la evolución de la enfermedad.

DeCS: NEFROPATIAS; INMUNOGLOBULINAS; BIOPSIA; GLOMERULOS RENALES.

La nefropatía primaria por inmunoglobulina A (NpIgA) fue dada a conocer por *Berger* y otros en 1966 durante el III Congreso Internacional de Nefrología celebrado en Washington, y sus rasgos clínicos, descritos posteriormente en numerosas publicaciones.^{1,2} Como la mayoría de los enfermos tenían función renal normal, esta afección se denominó en aquel entonces hematuria recurrente benigna. Estudios posteriores se encargarían de demostrar lo contrario.

En 1991, *Rekola, Bergstrand y Bucht*³ reportaron una tasa de pérdida de la función renal promedio de

1-3 mL/min/año entre pacientes con índices de filtración glomerular normal en el momento de presentación de la enfermedad y hasta 9 mL/min/año entre los nefróticos. La enfermedad renal en estadio terminal (ERET) se desarrolló en el 20 % de los casos después de 10 años y en el 30 %, después de 20 años, sin embargo, otro 30 % mostró alguna declinación de la función renal.

La recurrencia de la NpIgA después del trasplante renal,⁴ evidencia que los depósitos glomerulares de IgA en el riñón de un donante desaparecen al ser trasplantado a un receptor, que no padece esta enferme-

¹ Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto."

² Doctor en Ciencias. Profesor Titular. Instituto de Nefrología.

³ Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto."

⁴ Especialista en Nefrología. Profesor Asistente. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto."

dad,⁵ y los depósitos de IgA observados en otros órganos como piel, pulmones⁶ o intestino, sugieren que la anormalidad básica en esta enfermedad se encuentra en el sistema inmune IgA. Estudios recientes señalan que un defecto en la galactosilación de los glucopéptidos que se encuentran en la región de la bisagra de la molécula de IgA1 desempeña una función crucial en su deposición glomerular.⁷

MÉTODOS

Se realizó una investigación clínica, evolutiva, de tipo descriptiva, de todos los pacientes con NpIgA diagnosticada en el Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto" entre el 31 de octubre de 1988 y el 31 de octubre de 1999.

El universo estuvo constituido por 25 pacientes de ambos sexos, mayores de 15 años de edad, los cuales tuvieron un seguimiento evolutivo no menor de 1 año.

El diagnóstico de NpIgA fue hecho de acuerdo con la interpretación clínica relacionada con los hallazgos morfológicos obtenidos en la BR.

TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS

En cada paciente se tuvieron en cuenta, para el análisis, las variables siguientes: edad, sexo, raza, cifras tensionales, proteinuria persistente, patrón histológico, presencia de fibrosis intersticial en el estudio histológico obtenido por BR y función renal.

La hipertensión arterial se clasificó según los criterios actuales, a los efectos de nuestro estudio se consideraron como hipertensos aquellos sujetos con cifras tensionales iguales o superiores a 140/90 mmHg.

La función renal fue evaluada mediante el filtrado glomerular teórico y la fórmula de Crockcoff y Gault para adultos, para los efectos de este trabajo se consideraron como normales los valores entre 80-120 mL/min.

Cada una de estas variables analizadas fueron relacionadas con la variable de respuesta función renal; fue necesario agrupar en la categoría de alterada a todos los grados de disfunción renal. La muestra fue dividida en 3 grupos según la proporción de fibrosis intersticial presente: grupo I, menor del 25 % (lige-

ra); grupo II, entre el 25 y el 50 % (moderada) y grupo III, mayor del 50 % (severa), sin embargo, para ilustrar la influencia de la fibrosis intersticial sobre la supervivencia fue considerada en un solo grupo denominado presencia de fibrosis.

Al aplicar el test estadístico de Chi cuadrado, se consideró que existían diferencias significativas cuando la probabilidad asociada al test fue $< 0,05$ y muy significativa cuando fue $< 0,01$.

Una vez seleccionados los datos primarios se procesaron en forma automatizada mediante el programa de computación SSPS, para el manejo de la base de datos, Excel de Windows para el cálculo de los indicadores. Como editor de texto se utilizó el Windows 95.

RESULTADOS

La NpIgA representó el 7,2% (25/346) del total de BR realizadas y el 10,9% (25/230) de las enfermedades glomerulares primarias. La edad promedio fue de $23,8 \pm 7,6$ con límites entre los 16 y 43 años. Fueron más frecuentemente afectados el sexo masculino en una proporción de 2,6:1 y la raza blanca (18/25; 72,0%), con una relación de 3,2:1 a favor del masculino, no hubo diferencias en la proporción por sexo en los pacientes de raza negra y mestiza, 1:1. Cuando relacionamos la edad, el sexo y la raza, con el grado de función renal al finalizar el estudio, no hallamos diferencias significativas entre estas variables.

La hematuria macroscópica recurrente fue la forma clínica de expresión más frecuente (tabla 1). La relación de la macrohematuria con el esfuerzo físico y la sepsis orofaríngea se comprobó en el 50% (6/12) de estos pacientes, respectivamente. Se presentó un cuadro de insuficiencia renal aguda (IRA) asociado a un episodio de hematuria macroscópica.⁸

La hipertensión arterial estuvo presente en el 40 % de los pacientes (10/25). El 100 % de los que tuvieron deterioro de la función renal eran hipertensos (tabla 2).

Del total de pacientes con NpIgA, el 52 % (13/25) presentó proteinuria persistente durante su evolución. Al relacionar esta variable con la disfunción renal, no encontramos diferencia significativa ($p > 0,05$), a pesar que el 80 % (3/5) de estos tenía proteinuria.

TABLA 1. Formas clínicas de expresión de la NplgA

Formas clínicas	No.	(%)
Hematuria macroscópica recurrente	12	48
Anormalidades urinarias asintomáticas y persistentes	8	32
· Hematuria microscópica	3	12
· Hematuria + proteinuria	3	12
· Proteinuria aislada	2	8
Síndrome nefrítico	2	8
Síndrome glomerulonefrítico crónico	2	8
Síndrome nefrótico	1	4
Total	25	100

TABLA 2. Relación de la función renal de los pacientes con NplgA con la presencia de hipertensión arterial

Hipertensión arterial mantenida	Función renal			
	Alterada		Normal	
	No.	(%)	No.	(%)
Presente	5	100	5	25
Ausente	-	-	15	75
Total	5	100	20	100

En la tabla 3, se observa que del total de enfermos con función renal alterada, el 60% (3/5) presentaba como patrón histológico una GNPM (p < 0,01).

TABLA 3. Relación de los pacientes con nefropatía primaria por inmunoglobulina A con el patrón histológico

Patrón histológico	Función renal			
	Alterada		Normal	
	No.	(%)	No.	(%)
Enfermedad cambios mínimos	-	-	3	15
GNPM	1	20	17	85
GNPM segmentaria y focal	1	20	-	-
GNPM difusa	3	60	-	-
Total	5	100	20	100

p < 0,01.

En la tabla 4 se relaciona la presencia de fibrosis intersticial en el estudio histológico obtenido mediante la BR, al inicio, con la disfunción renal al final del estudio, se aprecia que el 80% (4/5; 80%) de los enfermos con deterioro de la función renal presentaba algún grado de fibrosis intersticial (p < 0,01).

TABLA 4. Relación de la función renal de los pacientes con nefropatía primaria por inmunoglobulina A con la presencia de fibrosis intersticial

Presencia de fibrosis intersticial	Función renal			
	Alterada		Normal	
	No.	(%)	No.	(%)
Presente	4	80	-	-
Ausente	1	20	20	100
Total	5	100	20	100

p < 0,01.

Al final del estudio, el 20% (5/25) de los pacientes presentaban diferentes grados de deterioro renal y el 60% (3/5) se encontraba recibiendo tratamiento dialítico.

DISCUSIÓN

La NpIgA ha despertado en los últimos años la atención de numerosos investigadores, al hacerse evidente que es una de las formas más comunes de glomerulopatía primaria.^{9,10} Su frecuencia muestra una amplia variación^{1,11} ya que ha sido estimada sobre la base de estudios de BR realizados, lo cual depende de los criterios que se hayan tenido en cuenta para efectuar dicha investigación, la realización de estudios de pesquijaje en poblaciones sanas, las diferencias en la población estudiada y la frecuencia y extensión de las investigaciones inmunohistoquímicas actualmente empleadas. En Asia, especialmente en Japón, esta entidad representa la mitad de las enfermedades glomerulares primarias,^{11,12} mientras que en Europa se ha reportado en el 10 al 30% de las series.¹¹ En EE.UU. la prevalencia es aproximadamente del 10 al 15%; sin embargo, en nativos norteamericanos residentes en el sudoeste del país, la tasa alcanza el 35%.¹¹

La enfermedad tiene su mayor incidencia en la segunda y tercera décadas de la vida,¹ lo cual coincide con lo observado en esta investigación. A la edad se le ha considerado un indicador pronóstico. D'Amico y otros¹³ demostraron que el riesgo de desarrollar insuficiencia renal es más alto en los pacientes de

mayor edad, sin embargo, nosotros no encontramos esta asociación.

Del total de pacientes estudiados, 18 pertenecían al sexo masculino para una proporción de 2,6:1. La proporción masculino:femenino varía de un país a otro.¹⁴⁻¹⁶ Es menor de 2:1 en Japón,¹⁴ según un estudio multicéntrico de 2 675 pacientes, de 2,4:1 según la investigación efectuada por *D'Amico*¹⁵ en 374 pacientes y otra similar llevada a cabo por *Droz*.¹⁶ Se ha reportado que los hombres tienen peor pronóstico que las mujeres, ya que la enfermedad se asocia más frecuentemente con progresión del daño renal. En nuestro estudio, cuando relacionamos el sexo con el grado de función renal, no encontramos diferencia significativa entre ambas variables.

Se ha reportado baja incidencia de la NpIgA en negros.^{1,11,17} La NpIgA es desde el punto de vista inmunológico e inmunopatológico indistinguible en blancos y negros; la única diferencia clínica es un cambio en la proporción por sexos masculino: femenino de 3,5:1 en blancos a 1:5 en negros. En Cuba, un porcentaje elevado de la población es de raza mestiza, pero indudablemente resulta llamativo que del total de pacientes estudiados el 72% (18/25) fueran blancos, con una proporción por sexo de 3,2:1, sin diferencias en la proporción por sexo entre negros y mestizos, 1:1. Cuando relacionamos la raza, con el grado de función renal, no encontramos diferencia significativa entre estas variables.

Considerando que la historia natural de la NpIgA es bastante variable, se han tratado de identificar diferentes elementos clínicos e histopatológicos que sirvan como marcadores pronósticos en la evolución de la enfermedad.¹⁸

En nuestro estudio quedó demostrado que al igual que en otras glomerulopatías, la hipertensión arterial es un importante marcador pronóstico negativo en la NpIgA, y debe ser inmediatamente tratada. Por décadas se ha postulado la participación de la hipertensión arterial en la progresión de la enfermedad renal. Hoy se acepta ampliamente que el efecto adverso de la presión sanguínea sobre la función renal es mediado por vía de la glomerulosclerosis. Se ha demostrado

que la angiotensina II tiene una acción hipertrófica directa sobre varias células, incluyendo las glomerulares, lo que puede ser un importante factor en la iniciación de la esclerosis.¹⁹

Según la estrategia recomendada por diferentes autores,^{20,21} como tratamiento de elección se utilizaron los inhibidores de la ECA para lograr el control de las cifras tensionales y reducir la tasa de progresión del deterioro renal.

Abe y otros,²² en un estudio de seguimiento, demostraron que los pacientes con lesiones histológicas mayores tenían proteinuria más severa, función renal más baja y cifras tensionales más elevadas. Tales lesiones son factores muy importantes para determinar la progresión de la NpIgA y son importantes índices de mal pronóstico. Esto fue confirmado en nuestro estudio ya que el 60% (3/5) de los pacientes con deterioro de la función renal tenían como patrón histológico una GNPMMD.

Existe una buena correlación entre la actividad de las lesiones, su severidad y el pronóstico. *D'Amico*²³ demostró que la fibrosis intersticial es un factor pronóstico significativo ya sea con esclerosis glomerular concomitante o sin ella. Esto explica cómo la progresión de la enfermedad renal difiere en pacientes con el mismo grado de participación glomerular, pero con diferentes grados de infiltrado inflamatorio túbulointersticial o esclerosis, lo cual coincide con los resultados de la investigación ya que el 80% (4/5) de los pacientes con deterioro de la función renal, presentaban algún grado de fibrosis intersticial en el estudio histológico realizado en el momento de presentación clínica de la enfermedad.

El hecho de que la NpIgA sea una de las formas más comunes de glomerulopatía primaria y que alrededor de la cuarta parte de los pacientes progresen hacia la insuficiencia renal crónica terminal 10 años después de su presentación clínica aparente, hace que la enfermedad represente un serio problema de salud por el creciente número de pacientes que van a ingresar en los próximos años a los programas de diálisis y trasplante renal.

SUMMARY

356 kidney biopsies performed to 346 patients from October 31, 1988, to October 31, 1999, were analyzed. It was proved that 66.5 % (230/346) had primary glomerulopathy and that IgA primary nephropathy (IgAPn) accounted for 7.2 % (25/346) of the total of biopsies performed and for 10.9 % (25/230) of primary glomerular diseases. The following variables were analyzed: age, sex, race, blood pressure readings, persistent proteinuria, histological pattern and kidney function. Average age was 23.8 ± 7.6 . It was found that the white patients (18/25; 72.0 %) and the males (in a ratio of 2.6:1) were the most affected. At the end of the study, 20 % of the patients (5/25) with IgANp presented different degrees of renal failure, with a very significant statistical association ($p < 0.01$) when the kidney dysfunction was related to maintained arterial hypertension, a histological pattern of diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis (DMPGN) and interstitial fibrosis in the histological study obtained by kidney biopsy. It was concluded that the maintained presence of AHT, a histological pattern of DMPGN and the finding of interstitial fibrosis represented a poor prognosis in the evolution of the disease.

Subject headings: KIDNEY DISEASES; IMMUNOGLOBULINS; BIOPSY; KIDNEY GLOMERULUS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davin JC, Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Shönlein purpura nephritis? *Kidney Int* 2001; 59:823-34.
2. Schena FP. IgA nephropathies. En: Cameron S, Davison AM, Grünfeld JP, Kerr D, Rees AJ Eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford: Oxford University Press; 1992. P. 339-69.
3. Rekola S, Bergstrand A, Bucht H. Deterioration of GFR in IgA nephropathy as measured by ^{51}Cr -EDTA clearance. *Kidney Int* 1991;40:1050-54.337.
4. Odum J, Peh CA, Clarkson AR, Bannister KM, Seymour AE, Gillis D et al. Recurrent mesangial IgA nephritis following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:309-12.
5. Silva FG, Chander P, Pirani CL, Hardy MA. Disappearance of glomerular mesangial IgA deposits after renal allograft transplantation. *Transplantation* 1982; 33: 241-6.
6. Lai FM, Li EK, Suen MW, Lui SF, Li PK, Lai KN. Pulmonary hemorrhage: A fatal manifestation in IgA nephropathy. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 542-6.
7. Hiki Y, Odani H, Takahashi M, Yasuda Y, Nishimoto A, Iwase H et al. Mass spectrometry proves under-O-glycosylation of glomerular IgA1 in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2001; 59: 1077-85.
8. Benítez Llanes O, Castañer Moreno J, Tello Alea R, Valdés Salazarte A. Insuficiencia renal aguda asociada a un episodio de hematuria macroscópica en la nefropatía por IgA. *Rev Cubana Med* 1996; 35 (2): 136-9.
9. Julian BA, Waldo FB, Rifai A, Mestecky J. IgA nephropathy, the most common glomerulonephritis: A neglected disease in the United States? *Am J Med* 1988; 84:129-32.
10. Woo KT, Lee GSL, Pall AA. Dipyridamole and low-dose warfarin without cyclophosphamide in the management of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57(1): 348-9.
11. Nolin L, Courteau M. Management of IgA nephropathy: Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55 (suppl. 70): 56-62.
12. Hsu S, Ramirez SB, Winn MP, Bonventre JV, Owen W. Evidence for genetic factors in the development and progression of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57: 1818-35.
13. D'Amico. Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy. *Q J Medicine* 1986; 59: 363-7
14. Kitajima T, Murakami M, Sakai O. Clinic pathological features in the Japanese patients with IgA nephropathy. *Japan J Med* 1983; 22: 212-22.
15. D'Amico G, Imbasciati E, Barbiano di Belgioioso G, Bertoli SS, Fogazzi G, Ferreiro F et al. Idiopathic IgA mesangial nephropathy. Clinical and histological study of 374 patients. *Medicine* 1985; 64: 49-60.
16. Droz D, Kramar A, Nawar T, Noel LH. Primary IgA nephropathy: prognostic factors. *Contr Nephrol* 1984; 40: 202-7.
17. Jennette JCh, Wall SD, Wilkman AS. Low incidence of IgA nephropathy in blacks. *Kidney Int* 1985; 28: 944-50.
18. Benítez Llanes O, Henry Povier JA, Castañer Moreno J, Fuentes Abreu J. Elementos de predicción en la nefropatía por inmunoglobulina A. *Rev Cubana Med* 1996; 35(1): 9-16.
19. Nolin L, Pogo A. Importance of action of angiotensin II in the glomerular growth of cells kidneys. *Kidney Int* 1990; 38: 1068-74.
20. Clarkson AR, Woodroffe AJ, Bannister KM, Odum J, Thomas A. Therapy in IgA nephropathy. En: Bene MC, Faure GC, Kessler M, Eds. *IgA nephropathy: the 25th years*. *Contrib Nephrol* 1993; 1044: 189-97.
21. Feehally J. Strategies for the management of IgA. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(5): 23-19.
22. Abe T. Participation of extra capillary lesions (ECL) in progression of IgA nephropathy. *Clinical Nephrology* 1986; 25: 37-41.
23. D'Amico G. Role of interstitial infiltration of leukocytes in glomerular diseases. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 1988; 3: 596-600.

Recibido: 7 de diciembre de 2001. Aprobado: 12 de marzo de 2002.

Dr. *Orestes Benítez Llanes*. Rafael Cárdenas No. 71, Lawton, Ciudad de La Habana, Cuba.