

Hospital Pediátrico Universitario "Centro Habana"

NEFROPATÍA POR IgA

Dra. Oria González García,¹ Dra. SaylÍ Álvarez Díaz,² Dra. Mercedes Morell Contreras³ y Dra. Digna Ma. Espinosa López⁴

RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica. La bibliografía correspondiente a los últimos años se consultó con el objetivo de profundizar en el estudio de la nefropatía IgA y se revisaron las características patogénicas y clinicopatogénicas de la enfermedad, así como su abordaje terapéutico. La nefropatía IgA se reconoce como la causa más común de enfermedad glomerular y fueron la hematuria recurrente y la presencia de depósitos de IgA en el mesangio, los signos clínicos y patológicos más característicos de esta enfermedad. La nefropatía IgA no es una afección benigna, su evolución es crónica y progresiva. La proteinuria es un indicador de mal pronóstico y no existe un tratamiento específico eficaz para ella por lo que constituye un reto para el futuro.

Descriptores DeCS: GLOMERULONEFRITIS POR IGA/patología; GLOMERULONEFRITIS/quimioterapia; NIÑO.

Las glomerulonefritis mesangiales comprenden un grupo heterogéneo de nefropatías glomerulares, cuyo denominador común es un aumento del área mesangial. En el estudio con microscopio óptico se aprecia un incremento de la matriz, así como hiper celularidad mesangial. Estas alteraciones pueden afectar a todo el ovillo

glomerular, pero muy frecuentemente tienen una distribución segmentaria, asimismo pueden asentar en algunos glomérulos y originar una lesión focal. La membrana basal suele permanecer indemne y no hay proliferación endo ni extracapilar. Dentro de las glomerulonefritis mesangiales se encuentra la nefropatía por depósitos de IgA.

¹ Especialista de I Grado en Pediatría. Hospital Pediátrico "José Luis Miranda", Villa Clara.

² Especialista de I Grado en Pediatría. Hospital Pediátrico Universitario "William Soler". Ciudad de La Habana.

³ Especialista de I Grado en Pediatría. Hospital Pediátrico Universitario "Centro Habana". Ciudad de La Habana.

⁴ Especialista de I Grado en Pediatría. Asistente del Departamento de Pediatría. Facultad "Calixto García". Hospital Pediátrico Universitario "Centro Habana".

La aplicación de la inmunofluorescencia a las biopsias renales, permitió a *Berger* describir una glomerulopatía que se caracteriza anatómicamente por la presencia de depósitos mesangiales que fijaban intensamente el suero de antiinmunoglobulina A.¹

La nefropatía IgA no es una enfermedad benigna. En un grupo de pacientes, tanto niños como adultos, la enfermedad progresa hasta alcanzar la insuficiencia renal terminal. En otro grupo de pacientes se observa remisión prolongada de todos los signos clínicos, incluso sin tratamiento.²⁻⁴

Egido J y *Ortiz A* señalan que esta nefropatía crónica representa entre el 20 al 40 % de los pacientes con glomerulonefritis primarias biopsiadas en Europa occidental, Asia y Australia.² Ellos plantean además, que en los últimos años se ha reconocido de manera clara que la nefropatía IgA es una enfermedad en muchos casos progresiva y es responsable del 10 al 20 % de enfermos con insuficiencia renal terminal en espera de trasplante.^{5,6}

EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia de esta enfermedad en la edad pediátrica no es bien conocida, ya que depende en buena medida de la aceptación para practicar biopsia renal en casos de hematuria aislada. No obstante, se reporta que en Francia tiene una frecuencia del 10 % de las glomerulopatías que requieren biopsia renal, al igual que en Europa occidental y en Japón. En Estados Unidos de Norteamérica se encuentra el 9,5 % de las biopsias practicadas por glomerulopatías en un sólo centro.² Es más común en la segunda y tercera décadas de la vida, pero se describe que también puede presentarse en niños, con mayor frecuencia entre los 7 y 13 años de edad, y es excepcional antes de los 3 años de vida.²

PATOGENIA

El conocimiento de la patogenia de la nefropatía IgA ha progresado mucho en los últimos años y aunque aún quedan muchos aspectos sin responder, es probable que un conocimiento más profundo de los mecanismos patogénicos permitan un mejor abordaje terapéutico.²

Existen datos de importancia que indican que la nefropatía por IgA es mediada por depósitos mesangiales de IgA, que contienen complejos inmunes de la circulación. La presencia de depósitos granulares hallados en el mesangio, son característicos de una enfermedad por inmunocomplejos. Esto está apoyado por la presencia ocasional de depósitos de IgA en otros órganos y la recidiva de la enfermedad en el riñón trasplantado, lo cual sugiere el atrapamiento de complejos inmunes de la circulación. Éstos se han detectado en el 30 al 60 % de los casos en los que se han utilizado técnicas radioinmunológicas de fase sólida de C_{1q} modificada. Estos complejos inmunes se encuentran en los pacientes con un cuadro clínico activo.^{1,2,7,8}

Existe correlación entre la presencia y niveles de complejos y la existencia de hematuria. En esta enfermedad los complejos circulantes son heterogéneos y están compuestos por IgA, IgG y diversos antígenos. Estudios experimentales han sugerido que pudiera existir una alteración de la eliminación hepática de los complejos de IgA. Los niveles séricos de IgA, especialmente los de la IgA polimérica, se encuentran elevados de una manera significativa en más de la mitad de los enfermos con nefropatía IgA.²

Los estudios buscando alteraciones de la inmunorregulación de la IgA, que pudieran ser responsables de los niveles séricos elevados de éstas, han sido contra-

dictorios al parecer por la heterogeneidad de los grupos que se han estudiado y de los períodos de actividad o remisión de la enfermedad; sin embargo, se ha demostrado que un porcentaje elevado de pacientes tienen una producción aumentada de IgA por las células mononucleares de sangre periférica, tanto de forma espontánea como después de la estimulación con mitógenos, como Pokeweed o el virus de Epstein Barr, en relación con los controles normales.

Aunque un subgrupo de pacientes producen simultáneamente más IgG e IgM, estudios a largo plazo no han demostrado una peor evolución en estos enfermos, en relación con los que tienen una producción normal.^{1,2}

La íntima asociación de enfermedad renal activa con infecciones respiratorias o gastrointestinales, sugiere la interacción de antígenos virales o bacterianos con anticuerpos preformados para formar complejos inmunes nefrilogénicos. El agente infeccioso ha sido en pocos pacientes (por ejemplo, herpes simple, *Mycoplasma pneumoniae*, mononucleosis infecciosa) y no se ha logrado demostrar estos antígenos ni en el suero ni en los complejos inmunes glomerulares. Por lo tanto, la naturaleza del antígeno parece ser menos importante que los mecanismos de entrada y remoción de estos antígenos.^{1,2} Defectos primarios o secundarios de la permeabilidad de las mucosas para los antígenos o trastornos en la remoción de antígenos por parte del sistema reticuloendotelial, pueden predisponer a la formación de complejos inmunes capaces de localizarse en el mesangio y de provocar lesión glomerular.

El hígado parece ser importante en el secuestro de antígenos provenientes del intestino y de complejos inmunes de la categoría de las IgA. Por lo tanto, los antígenos de la dieta pueden contribuir a la

continua formación de complejos inmunes y los antígenos de la flora intestinal pueden formar parte de la carga de complejos inmunes. Dado que estos pacientes poseen títulos elevados en suero de anticuerpos para la *Escherichia coli*, se ha observado bacteriemia o infecciones urinarias por este organismo en varios pacientes con nefropatía IgA o Púrpura Shönlein Henoch clínicamente activas.^{2,3}

Diversos autores han mostrado una serie de anomalías de los linfocitos B, los cuales presentan una respuesta humoral anormalmente elevada hacia antígenos involucrados en fenómenos infecciosos e intolerancia alimentaria. Además se demostró en un subgrupo de pacientes, una disfunción de las células T, es decir, linfocitos T con elevada capacidad cooperadora (aumento de células CD₄₊ y células CD₂₅₊, células T activadas) que condicionaría un aumento de la síntesis de IgA por los linfocitos B.^{2,9}

Los estudios de la IgA depositada en el mesangio han demostrado que en su mayoría se trata de una IgA polimérica de la subclase IgA. Aunque la función patogénica exacta de ella no está claramente establecida, se plantea que ésta posee una mayor afinidad por el antígeno, que la IgA monomérica, y que por tanto origina unos inmunocomplejos más estables, de mayor talla y eficiencia para activar el complemento por la vía alterna. Esto sugiere que los complejos que contienen IgA polimérica poseen una mayor capacidad para inducir inflamación glomerular. Estas alteraciones fueron confirmadas en varios modelos experimentales de nefropatía IgA, en los cuales sólo la IgA polimérica era capaz de provocar hematuria.^{10,11}

La asociación en el tiempo de infecciones no específicas de las vías aéreas superiores y la aparición de hematuria microscópica han estimulado a diferentes

grupos de investigadores a estudiar el posible papel de los antígenos virales en las exacerbaciones de la nefropatía IgA, y se plantea que existe mayor experiencia en el papel de los antígenos alimenticios, pues publicaciones recientes han demostrado una cierta relación entre los regímenes ricos en gluten y el aumento de los niveles de los complejos del IgA. Algunos investigadores han observado una producción elevada de pacientes con títulos altos de IgA anti-gliadina, pero este hecho no ha sido confirmado por otros. Recientemente se ha demostrado que estos pacientes tienen anticuerpos frente a diversos antígenos endógenos como las porciones Fc y Fab de las inmunoglobulinas.² El grupo de *Ejido J* y *Ortiz A*, ha demostrado una buena correlación entre la existencia de idiotipos elevados en sangre y hematuria y sugieren que los anticuerpos anti-idiotipos podrían unirse a los idiotipos presentes en el mesangio, para contribuir a aumentar la talla de los depósitos inmunes y a ampliar la lesión glomerular.²

Mucha atención se está presentando en los últimos años a los mecanismos de la lesión mesangial. Se ha especulado mucho sobre la posibilidad de que los complejos de IgA depositados en el mesangio sean capaces por sí mismos de activar el proceso inflamatorio. Algunos autores han hallado una cierta asociación entre la hematuria y los depósitos de IgG, IgM o complemento. De hecho, en el modelo murino de nefropatía IgA originado por inmunización oral, sólo los animales que son estimulados ulteriormente por vía parenteral forman complejos inmunes de IgG capaces de fijar el complemento y tienen hematuria. Coincidiendo con los episodios de exacerbación de la nefritis, existe en los pacientes una elevación temporal de la síntesis de la IgG y de la IgM.¹²⁻¹⁴

Estudios realizados por *Ejido J* y otros sugieren sin embargo, que las células mesangiales estimuladas con inmunocomplejos de IgA son capaces de liberar mediadores de la inflamación como PAF, prostaglandinas y TNF en cantidades similares a las de los complejos de IgG y que con la adición de suero fresco, como fuente de complemento, incrementó la producción de mediadores cuando se incubaba con complejos de IgG y no con los de IgA. Estos datos confirmaban la mayor capacidad de la IgG de inducir la activación del complemento y, por tanto, la posibilidad de que el daño mesangial aumente cuando existen simultáneamente complejos de IgA, de IgG y complemento; a similares conclusiones llegaron *Lai KN*, *Leong JC* y otros.¹⁵

Gala JH, sugiere como dato importante en la patogenia, que la estimulación policlonal de inmunoglobulinas, quizás relacionada con una función anormal de las células T, provoque que los linfocitos de sangre periférica de estos pacientes sinteticen grandes cantidades de IgA polimérica.²

Más recientemente, algunos investigadores han señalado los efectos de las interleucinas y otros mediadores de la proliferación mesangial, en una complicada red con múltiples interacciones que intervienen en la patogénesis de esta enfermedad. Se plantea que existe un aumento de la síntesis de interleucina 2 por las células mononucleares y niveles séricos elevados de su receptor, y se destaca que ésta participa en la regulación de la respuesta inmune celular. El papel de la interleucina 8 - 13 y 18 está aún bajo investigación, se piensa que éstas actúan regulando la secreción del TNF.¹⁶⁻¹⁸

La relación entre mesangiopatía por IgA y nefropatía de la púrpura anafilactoide no ha sido aclarada. Se ha propuesto y

algunos investigadores apoyan esta idea, que sean variaciones de una misma enfermedad, pues comparten la presentación de hematuria recurrente que aparece 1 ó 2 días después de una infección de vías respiratorias altas, la elevación de la concentración sérica de IgA, la morfología segmentaria y focal de la glomerulopatía que coincide con los depósitos mesangiales difusos de IgA, la recurrencia de la enfermedad en el riñón postrasplante y la presencia de IgA en biopsias de piel y en los complejos inmunológicos circulantes.²

Existen estudios que plantean que la interleucina 1 y su receptor antagonista (II-Ira.) juegan un papel importante en la patogénesis tanto de la nefropatía por IgA como en la púrpura Shönlein Henoch, ya que se ha demostrado *in vivo* e *in vitro* que la interleucina I participa en la proliferación de las células mesangiales, en la remodelación de la matriz, la formación de crecientes y en la activación de células endoteliales que provocan coagulación intravascular y adhesión leococitaria. El gen receptor antagonista de la interleucina I se localiza en el brazo largo del cromosoma 2 humano. En un estudio actualizado del polimorfismo del gen (II Ira.), se determinó que éste puede ser un marcador genético entre ambas enfermedades, las cuales están muy asociadas y que todo parece indicar que se trata de una enfermedad en diferentes estadios evolutivos: nefropatía IgA idiopática afectación exclusivamente renal y la Púrpura Shönlein Henoch la forma sistémica, más grave o severa de la nefropatía IgA.¹⁷⁻²⁰

Estudios recientes plantean que el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno generados por las células sanguíneas periféricas (polimorfonucleares), juegan una función clave en la patogénesis de esta enfermedad. Existen

estudios al respecto, que ponen de manifiesto que el metabolismo oxidativo exagerado en el nivel de dichas células, es más acentuado mientras más severo sea el daño renal.^{21,22}

A pesar de todas las hipótesis sugeridas por los diferentes investigadores al tratar de buscar una luz en la patogenia de esta enfermedad, aún quedan muchos elementos por esclarecer.

PATOLOGÍA

El diagnóstico de la enfermedad de Berger se realiza con la biopsia renal; sólo mediante inmunofluorescencia se puede demostrar la especificidad de los depósitos granulares de IgA de distribución irregular en todos los glomérulos y este patrón predomina sobre el depósito de otras inmunoglobulinas. Los depósitos se encuentran en los ejes mesangiales dispuestos como ramas de árbol, su abundancia varía desde depósitos masivos, sobre todo al inicio de la enfermedad, hasta escasos filamentos cuando la biopsia se hace en pacientes con recaídas muy espaciadas después de varios años de evolución.^{23,24}

La microscopia óptica muestra alteraciones específicas que pueden variar desde lesiones glomerulares mínimas con aumento de la matriz mesangial, hasta una forma con proliferación segmentaria y focal o a una proliferación mesangial difusa, y por último, a proliferación extracapilar crecética. Esta última puede ser focal o difusa (más del 50 % de los glomérulos), que de ordinario se asocia con fibrosis intersticial y alteraciones tubulares. En estadios más avanzados se encuentra esclerosis glomerular difusa.^{1,25,26}

La microscopia electrónica no agrega información importante, confirma la presencia de los depósitos en los ejes

mesangiales y en la vertiente endotelial de las membranas basales glomerulares.^{3,27,28}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son muy variadas, de tal manera que pueden abarcar todas las formas de nefropatía glomerular. No obstante, la característica fundamental de la enfermedad es la hematuria recurrente, que aparece en el 75 % de los enfermos, y coincide con una infección respiratoria (faringoamigdalitis), digestivas (gastroenteritis) o urinaria. Los traumatismos y el ejercicio físico también pueden preceder la hematuria. El intervalo entre el episodio infeccioso y la emisión de orina oscura es mínimo y no sobrepasa las 72 horas, hechos que la diferencian de la glomerulonefritis posinfecciosa. La hematuria cede a los 2 ó 3 días y también se asocia con fiebre, astenia, mialgias y dolor lumbar. Estos episodios son recidivantes a intervalos variables, pero en los períodos asintomáticos es constante la detección de microhematuria en el 25 % de los casos y proteinuria moderada. Alrededor del 10 % es diagnosticado por presentar alteraciones urinarias asintomáticas (proteinuria y microhematuria) halladas en exámenes rutinarios.

Algunos pacientes pueden tener una proteinuria aislada, en general inferior a 1,5 g/24 h y estas alteraciones suelen ser constantes aunque en algunos pacientes remiten espontáneamente. El síndrome nefrótico es muy raro como manifestación inicial, pero puede aparecer en el 20 % de los enfermos a lo largo de la evolución de la nefropatía. Algunos pacientes desarrollan un fracaso renal agudo que coincide con un brote de hematuria macroscópica y que se atribuye a la lesión tubular inducida por

la hemoglobinuria; es reversible, aunque a veces es necesario el tratamiento con diálisis.²

Las formas de presentación clínica varían con la edad, puesto que en niños y adolescentes predomina la hematuria macroscópica recidivante, mientras que en adultos son más frecuentes las alteraciones urinarias asintomáticas con hipertensión arterial e insuficiencia renal.³

HALLAZGOS DE LABORATORIO

No existen anormalidades serológicas, bioquímicas o hematológicas características. Las concentraciones séricas de complemento suelen ser normales a pesar de la existencia de depósitos de complemento en el glomérulo.¹ La concentración sérica de IgA se encuentra aumentada en más de 50 % de los pacientes, mientras que los valores de IgG e IgM son habitualmente normales.⁴ Se ha detectado una asociación de IgA con HLA VW 35 y DR4. En los pacientes con nefropatía por IgA se ha detectado un anticuerpo antinuclear reactivo en frío IgM; sin embargo, otros autores plantean que los anticuerpos antinucleares y anti-DNA son negativos.¹⁻³

TRATAMIENTO

La complejidad de la patogenia hace que no exista un tratamiento uniforme y eficaz para modificar esta enfermedad. El tratamiento es conservador y sintomático, dirigido al control, de la insuficiencia renal y de la hipertensión arterial que es clave para alargar la supervivencia, pues incide sobre los mecanismos no inmunológicos de progresión de esta enfermedad, a ello también contribuye la restricción proteica

y el control de la fosforemia. Cada episodio de hematuria es un impacto para la familia, por lo que los padres y pacientes requieren apoyo psicológico y una correcta explicación del significado de la hematuria y sus consecuencias.

En algunos trabajos donde se evalúa la eficacia de la terapéutica esteroidea en la nefropatía IgA, la mayoría termina concluyendo que el uso aislado o combinado de los corticosteroides, ciclofosfamida o anticoagulantes no han dado resultados satisfactorios definitivos, puesto que no logran disminuir la progresión de la enfermedad, no obstante, algunos autores plantean que sí tienen efecto sobre la proteinuria.^{29,30}

Tsunoda realizó un estudio retrospectivo donde evaluó el efecto de la plasmaféresis en el tratamiento de esta entidad, y coincide con otros autores en señalar que si bien no es del todo útil, puede estar indicada en aquellos casos con proliferación extracapilar severa e insuficiencia renal rápidamente progresiva y que no es un método adecuado en casos de glomeruloesclerosis avanzada. Sin embargo, su pretendido efecto beneficioso podría ser a causa de la eliminación de los inmunocomplejos de la circulación o a la disminución de mediadores proinflamatorios.^{2,31}

Se señala que la difenilhidantoína es un tratamiento eficaz, ya que es el único fármaco conocido capaz de reducir la síntesis de IgA y logra disminuir los brotes de hematuria macroscópica, aunque no influye sobre las alteraciones hístias.³²

Recientemente, *Rostoker G* y otros demostraron que la terapia de inmunoglobulina intravenosa a 2 g/kg mensual por 3 meses, seguido de 6 meses de inmunoglobulina intramuscular al 16,5 % a 0,35 mL/kg cada 15 días, fue capaz de retardar la declinación de la función renal, reducir la proteinuria, la

hematuria y el índice histológico de actividad en biopsia renal en pacientes con formas severas de nefropatía por IgA y Púrpura Shönlein Henoch.³²

No existen bases definitivas para aconsejar amigdalectomía en estos enfermos y sólo podría considerarse en aquéllos que tuviesen brotes de hematuria macroscópica recidivante y focos infecciosos en amígdalas, y tampoco se recomienda la aplicación prolongada de antibióticos para prevenir las infecciones precipitantes del episodio hematórico; sin embargo, algunos lo aconsejan al menos durante unos días siguiendo a la infección faringoamigdal.²

A pesar de que esta nefropatía recidiva en el injerto, los pacientes son buenos candidatos para el trasplante renal, puesto que el deterioro del filtrado glomerular es muy lento. Se ha observado que la enfermedad recidiva en el trasplante, sobre todo en los que tienen una IgA sérica más elevada en el momento de él.²

Un grupo pequeño de pacientes fueron tratados con cromoglicato disódico y tuvieron disminución de la proteinuria a corto plazo, pero no se lograron cambios en la función renal en los niveles de IgA ni tampoco de los inmunocomplejos de IgA.²

Tratamiento con fibronectina en modelo experimental durante 15 días disminuyó la proteinuria y las lesiones hístias. Se plantea que ésta es una proteína con alta capacidad opsónica, que podría facilitar el aclaramiento de los inmunocomplejos circulantes y probablemente de los depósitos en el nivel renal.² La inhibición de la inflamación en el nivel glomerular es compleja; los inmunocomplejos de IgA e IgG son capaces de estimular a las células mesangiales a liberar mediadores proinflamatorio; teóricamente los fármacos que modulasen esa acción podrían ser eficaces. El empleo experimental de inhibidores de la

tromboxano sintetasa ha sido beneficioso en el modelo experimental de la nefropatía IgA.²

La utilización de antiagregantes plaquetarios, como el ácido acetil salicílico y dipiridamol no han sido de utilidad en esta enfermedad.²

Los resultados obtenidos con dosis farmacológicas de ácidos grasos poliinsaturados Omega - 3 son discordantes; algunos plantean que podrían retardar el deterioro de la función renal. Otros no encuentran beneficios en este sentido.³³

En adición, la biología molecular ofrece una oportunidad única de estudiar el tejido del riñón obtenido de pacientes y animales con nefropatía IgA. Estos avances posibilitarán la identificación de la secuencia crítica de los eventos que resultan en un daño renal y dan nueva luz en la patogénesis y progresión de la nefropatía IgA. Esto ayudará a aclarar el papel de la liberación de radicales de O₂ libre en la progresión de la enfermedad y una mejor comprensión de los mecanismos de los antioxidantes, tales como la vitamina E en la prevención del daño renal.³³

SUMMARY

A literature review was made. Literature issued in the last few years was consulted to go deep into the study of IgA nephropathy and the pathogenic and clinicopathogenic characteristics of the disease and its therapy approach were analyzed. IgA nephropathy is known as the most common cause of glomerular disease, being recurrent hematuria and existence of IgA deposits in the mesangium the most characteristic clinical and pathological signs of the disease. IgA nephropathy is not a benign affection with a chronic and progressive course. Proteinuria is a bad prognosis but there is not any specific efficient treatment for the disease, therefore, this is a challenge for the future.

Subject headings: GLOMERULONEPHRITIS, IGA/pathology; GLOMERULONEPHRITIS, IGA/drug therapy CHILD

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Clarkson AR, Seymour AE, Woodroffe AJ. Nefropatía por IgA. En: Massry SG, Glasscock RJ. Hematuria renal primaria. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1985:623-8.
2. Egado J, Ortiz A. Tratamiento de la nefropatía IgA. Nefrología 1990;10 Suppl 5:52-8.
3. Galla JH. IgA Nephropathy. Kidney Int 1995;47(2):377-87.
4. Cameron JS. Eponymous Updates Blight's Disease. Medical BJCP 1991;45:50-2.
5. Tapaneya OW, Osatakul S, Chatasingh S. Acute glomerulonephritis in children a perspective study. J Medical Association 1989;73 Suppl 1:35-8.
6. Davin JC. Pathogenesis of IgA nephropathy [editorial]. Acta Clin Belg 1995; 30 (2):71-5.
7. Noda AV, Feriozzi S, Rahimi S, Faraggiana T. Spatial arrangement of IgA and C3 as a prognostic indicator of IgA Nephropathy. J Pathol 1995;177(2):201-8.
8. Zheng F, Li L, Liu Z. Different expressions of alpha 2 IV and alpha 3IV collagen mRNAs in renal glomeruli of IgA Nephropathy. Chung Hua I Hsulh Tsa Chih 1995; 75(4):197-200.
9. Kennel- De March A, Renoult E, Kessler M, Raure GC. Low levels of spontaneously activated peripheral IgA- secreting cells in nontransplanted IgA nephropathy patients. Am J Kidney Dis 1997;30(1):64-70.
10. Van Es LA, Van den Woll, Bake AW, Stod RK, Vanden Dobbelsteen ME, Bogers MI, et al. Enigmas in the pathogenesis of IgA nephropathy. Contrib Nephrol 1995;3:169-75.

11. Maks CD, Mari CM, Miju Skuvic Z. IgA nefropatija- bolest IgA1/IgA nephropathy- IgA disease. *Volnosanit Pregl* 1996;53(4):293-6.
12. D'Amico G, Imbasciati E, Belgioioso GM. Idiopathic IgA Mesangial Nephropathy. *Medicine* 1985;64:49-60.
13. Shimomura M, Yoshikawa N, Jijima K, Nakamura H, Miyazaki M, Sakai H. Polymorphism of immunoglobulina heavy chain switch region gene in children with severe IgA Nephropathy. *Clin Nephrol* 1995;43(4):211-15.
14. Haas M. IgA Nephropathy histologically resembling focal segmentaria glomerulosclerosis: a clinic-pathologic study of 18 cases. *Am J Kidney Dis* 1996; 28(3):365-71.
15. Lai KN, Laung JC, Li PK. Heat- aggregated IgA prepared from patients with IgA nephropathy increases priming of human neutrophils to produce inositol triphosphate following Fmelleu- Phe stimulation in vitro. *Nephron* 1995;69(1):1-8.
16. Matsumoto K. Effect of various cytokines lipopolipachoride and soluble immune complexes on the release of interleukin- 8 by monocytes from patients with IgA Nephropathy [letter]. *Nephron* 1995; 69(3):352-3.
17. Ibels LI S, Gory AZ, Catterson RJ, Pollock CA, Mahony JF, Waugh DA Interleukin I receptor antagonist allele: Is it a genetic link between Henoch-Shönlein nephritis and IgA Nephropathy. *Kidney Int* 1997;51(6):1663-2138.
18. Liu ZH, Cheng ZH, Yu Ys, Tang Z, Li LS. Interleukin-I receptor antagonist allele: is it genetic link between Henoch- Shönlein nephritis and IgA nephropathy? *Kidney Int* 1997;51(6):1938-42.
19. Gill Dg. IgA nephropathy - Henoch Shönlein Púrpura-Common pathogenesis [letter]. *Pediatr Nephrol* 1995;9(5):674.
20. Watanabe T, Takada T, Kihora I, Oda Y. There cases of Henoch-Shönlein Púrpura preceded by IgA nephropathy [letter]. *Pediatr Nephrol* 1995;9(5):674.
21. Ventura MT, Gesualdo L, Capobianco V. Effects of in vitro nutrient supplementation on polymorphonuclear cells reparatory burst in primary IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1995;43(1):14-9.
22. Nagata M, Akioka Y, Tsunoda Y, Komatsu Y, Kawaguchi H, Yamaguchi Y, et al. Macrophages in childhood IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995;48(2):527-35.
23. Takahashi T, Inoba S, Okada T. Vitronectin in children with renal disease -1. Immunofluorescence study of vitronectin and C5b-9 in childhood IgA Nephropathy. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1995;37(4):213-23.
24. Haas M. Histologic subclassification of IgA Nephropathy: a clinic pathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997;29(6):829-42.
25. Shigematsu H. Histological grading and staging of IgA Nephropathy. *Pathol Int* 1997;47(4):194-202.
26. Hogg IR. Prognostic indicators and treatment of childhood IgA Nephropathy. *Contrib Nephrol* 1995;3:194-9.
27. Biondo B, Grasso E, Fogoto E, Giornado F, Malturri L. Glomerular morphometry of twenty-three biopsied patients with IgA nephropathy. *Am J Nephrol* 1995;15(2):99-104.
28. Danilewics M, Agrowska W. Diffuse form of idiopathic IgA Nephropathy (IgAN). A quantitative study. *Gen Diagn* 1996;141(3-4):209-13.
29. Cattran DC. Use of cyclosporin in membranous and mesangio proliferate (IgA) nephropathy. *Contrib Nephrol* 1995;114:49-58.
30. Yamamoto S, Iesato K, Yoshida H, Huri J, Hasegawa R. Study on a predictive marker for evaluating the effectiveness of steroid therapy in IgA Nephropathy significance of extracapillary changes. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1996;38(2):74-83.
31. Tsunoda Y. Effect of plasma exchange therapy on IgA nephropathy in childrena retrospective study. *Nippon Jinzu Gakkai Shi* 1995;27(4):238-46.
32. Rostoker G, Desvavx-Belghiti D, Pilatte Y, Petit-Phar M. Immune modulation for mode rate IgA Nephopathy and Henoch-Shönlein purpura. Preliminary results of a prospective uncontrolled trial. *Nephron* 1995;69(3):327-34.
33. Scheinman JI, Trachtman H, Lin Cy: IgA nephropathy: to treat or not to treat? *Nephron* 1997;75(3):251-8.

Recibido: 14 de junio de 1999. Aprobado: 3 de abril del 2000.

Dra. *Oria González García*. Hospital Pediátrico Universitario "Centro Habana", Benjumeda y Morales, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.