

# Nefropatía mesangial IgA

Alejandro Darnell Tey

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tesisenred.net](http://www.tesisenred.net)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**NEFROPATIA MESANGIAL IgA**

**Tesis Doctoral**

*Sejando Faust*



*Universidad de Barcelona*  
*Facultad de Medicina*

SERVICIO DE NEFROLOGIA  
PROF. DR. LUIS REVERT TORRELLAS  
C/ CASANOVAS, 143  
BARCELONA-38 (ESPAÑA)

EL PROF. DR. D. LUIS REVERT TORRELLAS, CATEDRÁTICO DE NEFROLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE BARCELONA

C E R T I F I C A: Que el trabajo "Nefropatía Mesangial IgA" presentado por D. Alejandro DARNELL TEY, para optar al título de Doctor en Medicina, tiene unos objetivos, metodología, material y métodos, revisión de la literatura y conclusiones aptos para ser leída.

Barcelona, dieciocho de abril de mil novecientos ochenta y ocho.

**NEFROPATIA MESANGIAL IgA**

**Alejandro DARNELL TEY**

**Tesis Doctoral**

**Barcelona, Abril 1988**

**FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE BARCELONA**

**DEDICATORIA**

A mi esposa Menchu por su  
constante estímulo

A mis hijas Anna e Isabel

A mi madre

Al Profesor Luis Revert Torrellas  
con mi más sincero agradecimiento

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Alberto Torras Rabasa por su inestimable colaboración en el estudio por inmunofluorescencia y microscopía electrónica de las biopsias renales.

A los Dres. Alberto Botey Puig, Jesús Montoliu Durán, Eduardo Bergadá Barado, Ramón Subías Sobrevía y Xose Manuel Lens Neo, por su intervención en el estudio de algunos aspectos desarrollados en la presente tesis.

A todos mis compañeros del Servicio de Nefrología del Hospital Clínico de Barcelona por haber participado en el estudio clínico de los pacientes incluidos en nuestra serie.

Al Dr. Cándido Pérez Prado del Servicio de Pediatría del Hospital Clínico, por haberme facilitado el estudio de los pacientes en edad pediátrica.

A los Dres. Ramón Pascual Turón y José Soler Amigó por su contribución en el estudio clínico de algunos de los pacientes descritos.

Al Dr. José M<sup>a</sup> Gatell Artigas del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínico, por su ayuda en el estudio de la supervivencia de los pacientes con nefropatía IgA.

## INDICE

I.	INTRODUCCION	1
	MOTIVACION GENERAL	2
	MOTIVACION PERSONAL	5
	OBJETIVO DE LA TESIS DOCTORAL	7
II.	RESUMEN DEL ESTADO ACTUAL DE LA NEFROPATIA IgA	8
	CONCEPTO	9
	CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS	11
	INMUNOPATOGENIA	16
	PATOLOGIA RENAL	28
	MANIFESTACIONES CLINICAS	36
	CORRELACIONES CLINICO-PATOLOGICAS	47
	EVOLUCION Y PRONOSTICO	53
	TRATAMIENTO	64
III.	MATERIAL Y METODOS	66
	MATERIAL HUMANO	67
	METODOS CLINICOS Y DE LABORATORIO	68
	MATERIAL Y METODO HISTOLOGICO	73
	METODOS ESTADISTICOS	78

IV. RESULTADOS	79
HALLAZGOS CLINICOS	80
Datos clínicos iniciales	80
Datos clínicos al efectuar la biopsia	85
MICROSCOPIA OPTICA	103
Descripción de los hallazgos	103
Clasificación	113
Correlaciones	126
INMUNOFLUORESCENCIA	132
MICROSCOPIA ELECTRONICA	137
CORRELACIONES ANATOMO-CLINICAS	141
En relación con los tipos histológicos	141
En relación con las lesiones histológicas	144
EVOLUCION	149
Datos clínicos al final del seguimiento	149
Clasificación final	152
Valoración del deterioro funcional	161
Correlación entre tipo histológico y evolución	167
Factores pronóstico	170
Curvas actuariales de supervivencia	184
SERIE PEDIATRICA	190
Hallazgos clínicos	191
Hallazgos histológicos	199
Evolución	207
Comparación entre la serie pediátrica y la del adulto	210

NEFROPATIA IgA CON HEMATURIA RECURRENTE	217
Comparación con pacientes sin hematuria recurrente	219
NEFROPATIA IgA CON HIPERTENSION MALIGNA	224
HTA benigna versus HTA maligna	231
HTA maligna IgA versus HTA maligna esencial	235
NEFROPATIA IgA FAMILIAR	239
NEFROPATIA IgA CON INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	243
V. DISCUSION	250
VI. RESUMEN Y CONCLUSIONES	280
RESUMEN	281
CONCLUSIONES	308
VII. BIBLIOGRAFIA	313

## GLOSARIO DE TERMINOS

- Difuso** lesión que afecta a todos o a casi todos los glomérulos (por ejemplo, a más del 80 %).
- Focal** lesión que afecta a algunos pero no a todos los glomérulos (inferior al 80 %).
- Global** lesión que afecta a la totalidad del glomérulo.
- Segmentario** lesión que afecta a una parte del glomérulo.
- Hialinosis** lesión que contiene un material sin estructura (en microscopía óptica) y acelular consistente en glicoproteínas y en ocasiones incluye lípidos. El material hialino se tiñe intensamente con la eosina y el PAS, toma un color rojo con el Tricrómico y no se tiñe con el ácido periódico- plata metenamina (PASM).
- Esclerosis** lesión consistente en un material fibrilar que procede de un aumento de la matriz mesangial y/o de la condensación y colapso de las membranas basales. El material escleroso se tiñe con la eosina y el PAS, toma un color verde azulado con el Tricrómico y se tiñe con el PASM.
- Fibrosis** lesión constituida por fibras colágenas que puede diferenciarse de la esclerosis porque "no" se tiñe con el PAS o con el PASM.

- Fibrinoide** material fibrilar (en microscopía electrónica), constituido por fibrina y/o otras proteínas. Se tiñe intensamente con la eosina y el PAS y toma un color rojo con el Tricrómico. Suele observarse en áreas de necrosis.
- Semiluna** lesión celular o fibrosa que ocupa parte o todo el espacio de Bowman. La semiluna "celular" está constituida por dos o más capas de células (probablemente epiteliales) que han proliferado. La semiluna "fibrosa" está compuesta principalmente por tejido fibroso, y puede ser el resultado de la anterior o, por el contrario, tener un origen isquémico.
- Necrosis** lesión caracterizada por fragmentación de núcleos celulares y/o disrupción de las membranas basales. Esta lesión se acompaña a menudo de material rico en fibrina.
- Adherencia** unión entre los capilares del ovillo glomerular y la cápsula de Bowman. Puede ser celular (semiluna) o fibrosa.
- Obsolescente** glomérulo con esclerosis o fibrosis global.

Otros términos utilizados en esta Tesis tienen el significado generalmente aceptado en los textos de anatomía patológica y nefrología. Puede encontrarse un glosario completo de términos en la referencia 241.

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ADH CAP</b>	adherencia capsular
<b>ANA</b>	anticuerpos antinucleares
<b>ASLO</b>	antiestreptolisina O
<b>BR</b>	biopsia renal
<b>CI<sub>s</sub></b>	complejos inmunes
<b>CIC</b>	complejos inmunes circulantes
<b>Cr</b>	creatinina
<b>C cr</b>	aclaramiento creatinina
<b>ENG PAR</b>	engrosamiento parietal
<b>ESC GLO</b>	esclerosis global
<b>ESC SEG</b>	esclerosis segmentaria
<b>EXP MES</b>	expansión mesangial
<b>EXU LEU</b>	exudación leucocitaria
<b>FIB INT</b>	fibrosis intersticial
<b>GN</b>	glomerulonefritis
<b>GNA</b>	glomerulonefritis aguda
<b>HD</b>	hemodiálisis
<b>HIA ART</b>	hialinosis arteriolar
<b>HM</b>	hematuria macroscópica
<b>Hm</b>	hematuria microscópica
<b>HTA</b>	hipertensión arterial
<b>IF</b>	inmunofluorescencia
<b>IRA</b>	insuficiencia renal aguda
<b>IRC</b>	insuficiencia renal crónica
<b>IRCT</b>	insuficiencia renal crónica terminal
<b>ME</b>	microscopía electrónica
<b>MO</b>	microscopía óptica
<b>ND</b>	no documentado
<b>NEC FIB</b>	necrosis fibrinoide

<b>NS</b>	no significativo
<b>OMS</b>	organización mundial de la salud
<b>PAS</b>	ácido peryódico de Shiff
<b>PASM</b>	ácido peryódico-metenamina
<b>PRO END</b>	proliferación endocapilar
<b>PRO MES</b>	proliferación mesangial
<b>PROT</b>	proteinuria
<b>SEM EPI</b>	semiluna epitelial
<b>SN</b>	síndrome nefrótico
<b>SNA</b>	síndrome nefrítico agudo
<b>TAD</b>	tensión arterial diastólica
<b>TAS</b>	tensión arterial sistólica

## **INTRODUCCION**

## MOTIVACION GENERAL

La nefropatía IgA fue descrita originalmente en Francia por Jean Berger en 1968. Su rasgo distintivo es el depósito aislado o predominante de inmunoglobulina A en el mesangio glomerular.

La alta incidencia de depósitos mesangiales de IgA descrita por Berger fue recibida inicialmente con cierto escepticismo. Sin embargo, el empleo generalizado de la biopsia renal y la utilización sistemática de la inmunofluorescencia permitieron confirmar este hallazgo. La nefropatía IgA fue reconocida primero en Francia y luego gradualmente en muchos otros países, tanto de Europa como del resto del mundo. Actualmente se considera una afección ampliamente difundida y probablemente la causa más frecuente de glomerulonefritis en el hombre.

Las manifestaciones clínicas de esta nefropatía son diversas y menos de la mitad de los pacientes cursan con episodios de hematuria macroscópica recurrente asociados a infecciones de vías respiratorias altas. Cada vez se describen nuevas formas de presentación de la nefropatía IgA, y recientemente se ha señalado que puede manifestarse incluso bajo el aspecto de una HTA maligna aparentemente esencial.

La nefropatía IgA fue considerada inicialmente una enfermedad de pronóstico benigno. A medida que disponemos de estudios más prolongados acerca de su evolución, se ha reconocido que alrededor de la mitad de los pacientes muestran un curso lentamente progresivo hacia la insuficiencia renal y que entre un 20 y un 25 % de los casos alcanzan la insuficiencia renal terminal.

Esta posible evolución desfavorable ha estimulado el interés de los expertos por descubrir parámetros clínicos o histológicos capaces de prever el curso de la enfermedad. En el momento actual existe un considerable debate acerca del valor pronóstico de la edad, el sexo, el antecedente de hematuria recurrente, la proteinuria intensa o la hipertensión arterial. Asimismo, se discute el valor predictivo de las lesiones histológicas, tanto glomerulares como túbulo-intersticiales.

Aunque la nefropatía IgA fue descrita originalmente en los adultos, la enfermedad no es rara en los niños. La historia natural de la nefropatía IgA a estas edades, y en particular su pronóstico evolutivo, son menos conocidos.

En la última década, la nefropatía IgA ha provocado una explosión de interés y un sinnúmero de investigaciones. El interés se ha centrado en la función del mesangio glomerular, la biología de la inmunidad de las mucosas y la regulación de la respuesta inmune mediada por la IgA.

Aunque la nefropatía IgA aparece en la mayoría de los casos como una enfermedad idiopática, depósitos de IgA en el mesangio glomerular se observan también en algunas enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso sistémico o en la cirrosis hepática alcohólica. Los hallazgos inmunopatológicos son muy semejantes a los observados en la púrpura de Henoch-Schönlein, de la que algunos autores consideran a la nefropatía IgA como una manifestación monosintomática.

Se han comunicado casos familiares de nefropatía IgA consistentes con un componente genético e incluso se ha sugerido un posible factor de riesgo genético en la patogenia y/o evolución de la enfermedad, tales como la presencia de los antígenos de histocompatibilidad HLA Bw35 o DR4. Sin embargo, la

incidencia familiar de esta nefropatía es desconocida y existe una gran controversia acerca del valor pronóstico de tales marcadores.

Recientemente, han aparecido propuestas terapéuticas orientadas a modificar favorablemente el curso de la enfermedad, disminuyendo por ejemplo los niveles séricos de IgA. Aunque los resultados son todavía provisionales, es esperanzador el que en estos últimos años se hayan abierto expectativas en este terreno.

En resumen, la nefropatía IgA se ha convertido en pocos años en una de las glomerulonefritis humanas diagnosticadas con mayor frecuencia y suscita actualmente una considerable atención. El conocimiento su patogenia y de los mecanismos que participan en la respuesta inmune mediada por la IgA motiva el interés de un gran número de investigadores. El haber comprobado que numerosos casos evolucionan hacia la insuficiencia renal terminal, justifica el esfuerzo por conocer el valor predictivo de algunos hallazgos clínicos o histológicos. Sólo a partir de un conocimiento más amplio de la enfermedad es dado esperar propuestas terapéuticas encaminadas a influir en el pronóstico de esta enfermedad.

## MOTIVACION PERSONAL

La decisión de realizar un análisis retrospectivo de los datos clínicos, histológicos e inmunohistológicos de una amplia serie de pacientes diagnosticados de nefropatía IgA, estuvo influida en primer lugar por mi opinión personal acerca de su interés y oportunidad.

La literatura médica especializada ha mostrado en estos últimos 5 años un interés creciente por la nefropatía IgA y, en particular, por los nuevos datos que emergen de series amplias de pacientes seguidos durante períodos de tiempo prolongados. La casuística acumulada en el Servicio de Nefrología del Hospital Clínico de Barcelona reúne, en mi opinión, estas condiciones. Entre Septiembre de 1975 y Diciembre de 1986, fueron diagnosticados de nefropatía IgA un total de 100 pacientes. Todos habían sido estudiados desde un punto de vista clínico de forma homogénea y en todos se disponía de una biopsia renal realizada en condiciones estandarizadas y con inmunofluorescencia. En la mayoría de ellos el período de seguimiento después de la biopsia era superior a 1 año.

En segundo lugar, la decisión de llevar adelante el estudio propuesto se ha visto facilitada por algunas circunstancias personales. Mi formación como nefrólogo clínico se acompaña de una amplia experiencia en el estudio e interpretación de las biopsias renales efectuadas en el Servicio de Nefrología del Hospital Clínico de Barcelona. Esta formación en histopatología renal se inició en 1966, durante mi estancia de un año en el Hospital Necker de Paris, bajo la dirección de los patólogos H. de Montera, R. Habib y J. Berger. Me he considerado por tanto capacitado para abordar con rigor los aspectos histopatológicos incluidos en el presente trabajo.

En tercer lugar, mi interés personal por la nefropatía IgA se ha ido acentuando con el paso del tiempo. Desde la introducción de la biopsia renal, han surgido nuevas afecciones, al tiempo que otras parecen perder incidencia o actualidad. Pero entre todas ellas, ninguna ha emergido con mayor ímpetu que la nefropatía mesangial IgA. En 1976, intervine en una primera comunicación sobre "Glomerulonefritis con IgA" que resumía la experiencia de nuestro equipo con un total de 20 casos. Desde entonces han sido varios los trabajos sobre nefropatía IgA publicados en revistas nacionales y extranjeras en los que he participado y que muestran mi interés continuado por esta enfermedad.

En mi opinión, era sin embargo necesario efectuar una amplia revisión actualizada de nuestra experiencia con la nefropatía IgA, acorde con las series publicadas recientemente por diversos autores. Experiencia que cuenta de antemano con el estímulo adicional de poder comparar nuestra casuística del adulto con la del niño, hecho poco frecuente en la literatura especializada.

## OBJETIVO DE LA TESIS DOCTORAL

El objetivo general de esta tesis doctoral es:

1. Realizar un estudio retrospectivo de las características clínicas, histológicas e inmunohistológicas de la nefropatía IgA idiopática en una serie amplia de pacientes.

2. Aportar nuevos datos acerca de la historia natural de la enfermedad después de un periodo de tiempo suficientemente prolongado.

3. Analizar los diferentes parámetros clínicos e histológicos presentes en estadios iniciales de la enfermedad en busca de factores que puedan relacionarse con la evolución final.

De forma adicional se intenta 1) comprobar la utilidad de la nueva clasificación de las enfermedades glomerulares propuesta por la OMS en el estudio de la nefropatía IgA, 2) comparar las diferencias clínicas y patológicas entre niños y adultos afectados de esta enfermedad y 3) caracterizar algunos subgrupos de la misma cuya incidencia ha sido considerada hasta ahora como infrecuente y valorar su influencia en el curso evolutivo.

Para lograr estos objetivos se analizan la historia clínica y la biopsia renal de 100 pacientes, 77 adultos y 23 niños, diagnosticados de nefropatía IgA idiopática entre 1975 y 1986 en el Servicio de Nefrología del Hospital Clínico de Barcelona.

**RESUMEN DEL ESTADO ACTUAL DE LA NEFROPATIA IgA**

### CONCEPTO

La nefropatía IgA se caracteriza por el depósito difuso y predominante de inmunoglobulina A en el mesangio glomerular.

Esta nefropatía, cuyo diagnóstico requiere el exámen de la biopsia renal con inmunofluorescencia, fue descrita por J. Berger y N. Hinglais en 1968 (1). La biopsia puede mostrar también depósitos mesangiales de IgG y de C3 y, con menor frecuencia, de otras inmunoglobulinas o fracciones del complemento.

El diagnóstico de nefropatía IgA idiopática o enfermedad de Berger, requiere haber excluido enfermedades asociadas tales como púrpura de Schönlein-Henoch, lupus eritematoso diseminado y cirrosis hepática alcohólica, entre otras.

En la Tabla 1 figura una clasificación actual de la nefropatía IgA, en la que se incluye una relación de las formas secundarias o de los casos asociados a otros procesos patológicos. Especial consideración merece la púrpura de Schönlein-Henoch. En esta afección son constantes los depósitos mesangiales de IgA y muy frecuente el hallazgo de complejos inmunes circulantes de IgA y la presencia de IgA en los capilares de la piel (2). Incluso se ha sugerido que la nefropatía IgA idiopática podría ser una forma monosintomática de la enfermedad de Schönlein-Henoch (3). También precisa ser destacada la frecuencia con que se observan depósitos de IgA mesangial en los pacientes con cirrosis hepática alcohólica y se detectan niveles aumentados de IgA polimérica en el suero de estos pacientes (4, 5).

TABLA 1. CLASIFICACION DE LA NEFROPATIA IgA

<u>PRIMARIA</u>			
Nefropatía IgA idiopática (enfermedad de Berger)			
Púrpura de Schönlein-Henoch			
<u>SECUNDARIA (o asociada)</u>			
Espondiloartritis seronegativas	(6-9)	Episcleritis	(21)
Espondilitis anquilosante		Neutropenia cíclica	(22)
Síndrome de Reiter		Inmunotrombocitopenia	(23)
Atritis psoriásica		Policitemia	(18)
Enfermedad de Still		Crioglobulinemia mixta	(24)
Artritis reumatoide	(10)	Carcinoma bronquial	(25)
Lupus eritematoso sistémico	(11)	Carcinoma de laringe	(10)
Conectivopatía mixta	(12)	Carcinoma de colon	(26)
Artritis postinfecciosa	(13)	C. secretor de mucina	(26)
Enfermedad hepática alcohólica	(14)	Micosis fungoide	(27)
Cirrosis hepática	(4,15,16)	Linfoma no Hodgkin	(18)
Esteatosis	(17)	Gammopatía monoclonal IgA	(18)
Hepatitis crónica activa	(18)	Síndrome de Sézary	(28)
Shunts sistémico portales	(19)		
Enfermedad celíaca	(20)	Hemosiderosis pulmonar	(29)
Colitis ulcerosa	(18)	Fibrosis retroperitoneal	(18)
Enfermedad de Crohn	(14,18)	Sarcoidosis	(18)
		Amiloidosis	(18)
Dermatitis herpetiforme	(20)	Miastenia gravis	(30)
Psoriasis	(8,18)	Lepra	(31)
		Déficit de properdina	(32)

## CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

Actualmente se reconoce que la nefropatía IgA es una de las enfermedades glomerulares primitivas más frecuentes en los adultos jóvenes y que se halla ampliamente difundida.

En algunos países europeos, como Francia, España, Italia, y en Australia, esta afección constituye entre el 20 y el 25 % de las enfermedades glomerulares primitivas diagnosticadas mediante biopsia renal (33-37). En Francia, la prevalencia de la enfermedad es 1/1.000 habitantes y su incidencia 2,5/100.000 por año, según un estudio epidemiológico reciente (36).

La nefropatía IgA es todavía más frecuente en Singapur y en Japón, países en los que constituye entre el 35 y el 40 % de las nefropatías glomerulares primitivas (47-51). La frecuencia de la nefropatía IgA parece menor, inferior al 10 %, en Gran Bretaña (42), Holanda (41), Estados Unidos (10, 44, 45) y Canadá (46), pero es difícil saber si ello refleja diferencias reales o indicaciones diferentes de la biopsia renal en estos países (3). De hecho, la nefropatía IgA es la causa del 21,8 % de todas las enfermedades glomerulares primitivas en Escocia y, probablemente una causa frecuente de hematuria en el Reino Unido (43).

La nefropatía IgA es asimismo una causa frecuente de IRC terminal y responsable de aproximadamente el 10 % de los pacientes que precisan hemodiálisis o reciben un trasplante renal (53).

Aunque la enfermedad ocurre en todas las razas, su incidencia parece menor en los sujetos de raza negra (45). Por el contrario, la incidencia es más elevada en los indios americanos que en la población de raza blanca de los Estados Unidos (54).

Tabla 2. Porcentaje de pacientes con glomerulonefritis primitiva diagnosticados de nefropatía IgA.

	% pacientes	Referencia
<b>EUROPA</b>		
España	24,0 %	Rodicio, 1984 (33)
	24,0 %	Egido, 1981 (34)
Francia	22,0 %	Droz, 1984 (35)
	30,1 %	Simon, 1984 (36)
Italia	23,0 %	D'Amico, 1985 (37)
Alemania	20,0 %	Rambausek, 1983 (38)
Austria	18,1 %	Syre, 1983 (39)
Finlandia	24,0 %	Mustonen, 1981 (40)
Holanda	5,0 %	Van der Peet, 1977 (41)
Reino Unido	4,0 %	Sissons, 1975 (42)
	21,8 %*	Power, 1985 (43)
<b>AMERICA DEL NORTE</b>		
Estados Unidos	4,6 %	Hood, 1981 (44)
	4,3 %	Mc Coy, 1974 (45)
	5,0 %	Burkholder, 1979 (10)
Canadá	9,5 %	Katz, 1983 (46)
<b>AUSTRALIA</b>		
Australia	18,0 %	Clarkson, 1984 (14)
<b>ASIA</b>		
Japón	30,0 %	Yokoska, 1978 (47)
	40,0 %	Shirai, 1978 (48)
	40,0 %	Yakamoto, 1978 (49)
	43,0 %	Hiki, 1982 (50)
Singapore	33,7 %	Sinniah, 1981 (51)
Korea	27,5 %	Lee, 1987 (52)

\* Escocia

La nefropatía IgA puede ocurrir en cualquier edad, entre los 3 y los 80 años, pero es más frecuente en la segunda y tercera década de la vida. El 80 % de los casos se descubre entre los 16 y los 35 años, y sólo un 15 % de los pacientes tiene más de 40 años cuando se efectúa el diagnóstico (3). La nefropatía IgA no es rara en la infancia.

La relación varones/mujeres es alrededor de 2/1, pero este predominio del sexo masculino varía también de unos países a otros. En Japón la relación es inferior a 2/1, mientras que en Francia e Italia es alrededor de 2,4/1 y en el Norte de Europa y Estados Unidos llega incluso a ser mayor de 3/1 (véase Tabla 3).

Tabla 3. Sexo y edad en el momento del diagnóstico.

Referencia	Nº de casos	Sexo (M/F)	Edad BR (años)	Límites
D'Amico (37)	374	2,37/1	33,9 + 11,9	7-69
Mustonen (55)	143	1,86/1	40,0	15-75
Boyce (56)	112	4,09/1	38,3	
Clarkson (57)	50	5,25/1	36,0	12-64
Crocker (58)	81	2,85/1	27,0	7-80
Katz (46)	73	2,17/1	36,0	
Syre (39)	64	3,84/1	35,0	
Woo (59)	151	2,70/1	27,0 + 6	
Davison (64)	328	3,10/1	30,0	
Sinniah (61)	268	2,30/1	22,9 + 12,8	
Shirai (48)	100	1,38/1	27,0	
Yokoska (47)	82	1,50/1	23,0	
Nakamoto (49)	205	1,60/1	28,0	7-78

Se han descrito un número limitado de casos familiares de nefropatía IgA, lo que sugiere un componente genético. La enfermedad se ha descrito en hermanos gemelos, en familiares HLA idénticos y parientes de primer grado (62-66). Recientemente Egido y col. (67) han publicado una amplia revisión sobre los casos de nefropatía IgA familiar descritos hasta 1987.

Tabla 4. Antígenos HLA y nefropatía IgA

Antígenos HLA*	País y Referencias
Bw 35	Australia (68) Francia (69-70) U.S.A. (71)
B 12	U.S.A. (72)
Cw 1	Inglaterra (73)
DR 4	Francia (74) Japón (75-77)
D En	Japón (78)
Ninguno	Hungría (79) Italia (80) España (34, 81)

\* con prevalencia significativa

Los estudios sobre nefropatía IgA y determinados antígenos de histocompatibilidad (HLA) no son concluyentes y muestran además notables discrepancias entre unos países y otros (véase Tabla 4). Algunos autores han comprobado una incidencia significativamente elevada de los antígenos Bw35 (68-71) y DR4 (74-78) en esta nefropatía, asociación no confirmada en otros trabajos. También se ha sugerido una relación entre determinados antígenos de histocompatibilidad y un curso desfavorable de la nefropatía IgA. Así por ejemplo, se ha señalado que el antígeno DR4 se asocia con un mal pronóstico, ya que se halla presente en el 87,5 % de los pacientes con función renal deficiente y en el 100 % de los pacientes en diálisis (76), mientras que en otras publicaciones se asocia con un buen pronóstico (77).

El estudio de los allotipos de la cadena ligera kappa (Km), que ha mostrado una mayor incidencia del Km1 en los pacientes que evolucionan a la insuficiencia renal crónica, sugiere también un factor de riesgo genético para esta enfermedad (82).

## INMUNOPATOGENIA

La etiología de la nefropatía IgA se desconoce, pero la enfermedad renal parece ser consecuencia de la formación y depósito en el mesangio glomerular de complejos inmunes (CIs) que contiene principalmente IgA. Esta inmunoglobulina constituye probablemente el anticuerpo de CIs formados con antígenos de origen extrarrenal y que se expresan habitualmente en las mucosas. La presencia de C3 en los depósitos mesangiales sugiere una activación secundaria del complemento por la vía alternativa.

### La IgA y el Sistema Inmune Secretor

La inmunoglobulina A (IgA) está compuesta por dos cadenas pesadas (H) de tipo alfa y dos cadenas ligeras (L) de tipo kappa (k) o lamda (l). Contrariamente a la IgG, que es siempre monomérica, o a la IgM, que es siempre pentamérica, la IgA existe tanto en forma monomérica como en forma polimérica (dímeros, trímeros e incluso moléculas de mayor tamaño).

La respuesta inmune mediada por la IgA se relaciona con el sistema inmune secretor de las mucosas más que con la inmunidad sistémica (83-89). La IgA es la inmunoglobulina predominante en las secreciones externas, donde actúa a modo de barrera frente a la penetración de macromoléculas y gérmenes en el organismo (84, 89). Esta inmunoglobulina se halla presente en las secreciones del aparato respiratorio, digestivo y genitourinario y aparece en las lágrimas, saliva y calostro (85).

La IgA presente en las secreciones externas o IgA secretora tiene un peso molecular aproximado de 400.000 daltons. Se halla compuesta por dos moléculas de IgA, cada una con un peso molecular de 160.000 daltons, las cuales se hallan unidas entre si, a nivel de los segmentos Fc de las inmunoglobulinas, por un polipéptido de 15.000 daltons o cadena J (86, 87). Los dímeros de IgA , junto con sus cadenas J, son sintetizados por las células plasmáticas de la lámina propia de las superficies mucosas (85). A continuación penetran en las células epiteliales, donde se unen mediante enlace covalente a una glucoproteína de 70.000 daltons o componente secretor sintetizado por estas últimas (87). Finalmente la IgA secretora se incorpora a las secreciones externas. Se desconoce el papel concreto que realiza el componente secretor, pero se supone que confiere a la IgA secretora una mayor resistencia a la acción de los enzimas proteolíticos (87). La IgA secretora puede actuar como un anticuerpo frente a antígenos bacterianos o virales, antígenos alimentarios y toxinas diversas (88). La administración de antígenos a través de las vías respiratoria y digestiva aumenta la producción de IgA secretora por parte de las células plasmáticas de estos aparatos (89).

En el suero de los sujetos normales, el 85 % de la IgA se halla en forma de monómeros (IgA monomérica), con un peso molecular de 160.000 daltons, y procede de las células plasmáticas de la médula ósea y del tejido linfóide (86). La IgA restante se halla en forma de dímeros (IgA polimérica), con un peso molecular de 300.000 daltons (84). Procede probablemente de las células plasmáticas de las mucosas. Los dímeros de IgA se hallan provistos de cadena J pero carecen de componente secretor, lo que sugiere un flujo directo a la circulación general sin paso previo a través del epitelio de las mucosas (87).

La concentración total de IgA en el suero de los sujetos

normales es alrededor de 280 mg/dl. La IgA sérica, a diferencia de la IgG o la IgM, es incapaz de fijar el complemento por la vía clásica, pero es capaz de activar el sistema del complemento por la vía alternativa (90).

Se han identificado dos subclases de IgA, denominadas IgA<sub>1</sub> e IgA<sub>2</sub> respectivamente (91). Al parecer, la IgA<sub>2</sub> es más resistente a los enzimas proteolíticos. En el suero humano predomina la IgA<sub>1</sub> (90 %) frente a la IgA<sub>2</sub> (10 %), mientras que en las secreciones externas el porcentaje de cada una de ellas es aproximadamente el 50 %. Las dos subclases de IgA pueden existir tanto en forma monomérica como dimérica.

#### Niveles séricos de IgA y de IgA polimérica en la nefropatía IgA

En la nefropatía IgA, los niveles séricos de IgA están aumentados en alrededor de un 40 % de los casos. Según d'Amico (37) el 38,4 % de los pacientes muestran niveles de IgA superiores a 350 mg/dl, y en la serie de Woodroffe (92) el 38,7 % mostraban niveles superiores a 400 mg/dl. Otros autores encuentran por el contrario niveles normales o poco aumentados (42, 48). Esta disparidad de resultados puede ser debida al azar, dado que los niveles de IgA suelen ser fluctuantes. El porcentaje de casos con niveles séricos de IgA elevados es algo menor en las series pediátricas, entre un 8 y un 30 % de los casos (93). En general no se observa una correlación significativa entre los niveles séricos de IgA y la actividad clínica de la nefropatía (14).

La mayoría de los investigadores han comprobado concentraciones elevadas de IgA polimérica en el suero de los pacientes con nefropatía IgA (94). La IgA polimérica se halla constituida principalmente por dímeros de IgA, con una constante

de sedimentación superior a 8S, y procede probablemente de las células plasmáticas de las mucosas (95). Los niveles séricos de IgA polimérica son también fluctuantes, lo cual puede ser debido tanto a una síntesis aumentada de IgA polimérica, como a un aclaramiento hepático disminuido (96). En general, existe una buena correlación entre los niveles de IgA polimérica y la presencia de complejos inmunes (CIs) circulantes de IgA determinada con la técnica de Raji cell (97).

La presencia de niveles séricos elevados de IgA polimérica es un fuerte argumento a favor del origen mucoso de la IgA depositada en el mesangio glomerular en la nefropatía IgA. Algunos autores, como Woordroffe, no han comprobado sin embargo aumentos significativos de IgA polimérica en la nefropatía IgA (92).

### **Complejos Inmunes y nefropatía IgA**

La naturaleza granular de los depósitos mesangiales de IgA, la presencia ocasional de depósitos de IgA en la piel (98) y las paredes arteriales (99) y la recidiva de la enfermedad en los riñones trasplantados (100) sugieren que la nefropatía IgA es una enfermedad mediada por CIs circulantes, aunque no puede excluirse la formación in situ de complejos inmunes. No existen, por el contrario, datos que sugieran que la nefropatía IgA pueda estar causada por anticuerpos específicos contra antígenos estructurales del mesangio glomerular (101).

Los primeros trabajos realizados para demostrar CIs circulantes en la nefropatía IgA fueron poco fructíferos, debido en parte a no disponer de métodos rigurosos para detectar CIs que contuvieran específicamente IgA (102). Con métodos más recientes, se ha comprobado la presencia de CIs de IgA en el 31 al 68 % de

los pacientes estudiados, y en el 90 % de los casos cuando se efectúan estudios secuenciales (103-105). Tales CIs circulantes están constituidos, al menos parcialmente, por IgA polimérica (94, 97).

En general los CIs de IgA se detectan en el suero de los pacientes de forma intermitente y coincidiendo con episodios de actividad clínica de la nefropatía (brotes de hematuria macroscópica) (97). Existe una buena correlación entre la hematuria y la presencia en el suero de CIs circulantes de IgA polimérica (97).

Los CIs circulantes de IgA suelen ser de tamaño pequeño (7-13S) o intermedio (13-17S) (92). Este hallazgo contrasta con el dato experimental de que suelen ser ICs de tamaño grande los que tienen mayor tendencia a depositarse en el mesangio glomerular (106). Otras propiedades, además de su tamaño, influyen por consiguiente en la localización mesangial de los ICs circulantes, tales como la carga eléctrica (107) o el grado de avidéz por el anticuerpo (108). Algunos modelos experimentales de nefropatía IgA en ratones sugieren que la localización mesangial de los depósitos de IgA es más intensa cuando los CIs tienen carga eléctrica neutra y se forman en un exceso de anticuerpo (109).

La naturaleza de los antígenos implicados en la nefropatía IgA es desconocida, pero el hecho de que en la respuesta inmune participe la IgA sugiere que los antígenos proceden de las mucosas respiratoria o digestiva (92). La mayoría de los datos disponibles sugieren que los antígenos implicados en la nefropatía IgA son de naturaleza infecciosa (bacteriana o viral) (110), alimentaria (antígenos de la dieta) (111, 112) o tumoral (tumores secretantes de mucina) (25, 26).

A menudo, los episodios de hematuria macroscópica coinciden con infecciones inespecíficas de vías respiratorias altas y en ocasiones se comprueba un aumento transitorio de título de anticuerpos para agentes infecciosos patógenos (92). Asimismo, en algunos pacientes con nefropatía IgA se ha demostrado una hipersensibilidad a antígenos alimentarios, tanto en relación con dietas anómalas (113) o como con enfermedades del aparato digestivo (18, 20). En ambos casos cabría suponer un defecto en la barrera mucosa que permitiría una entrada excesiva de determinados antígenos en el organismo (92). Recientemente se ha señalado que en los pacientes con nefropatía IgA sometidos a una dieta libre de gluten disminuyen hasta normalizarse los niveles séricos de ICs circulantes de IgA (113b). Ello sugiere que los factores de tipo dietético pueden jugar un papel en las diferencias de distribución geográfica de esta nefropatía. Por último, se han descrito depósitos mesangiales de IgA en pacientes con adenocarcinomas secretores de mucina de los aparatos respiratorio y digestivo (25, 26).

La mayoría de autores considera que la IgA depositada en el mesangio glomerular constituye el anticuerpo de los CIs responsables de la enfermedad (3). Existe sin embargo una cierta controversia acerca de la naturaleza exacta de la IgA depositada a nivel renal.

Aunque los depósitos mesangiales de IgA no contienen componente secretor (114, 115), existen múltiples datos que sugieren que tales depósitos se hallan constituidos, al menos en parte, por dímeros de IgA procedentes de las mucosase y no por monómeros de IgA sérica. Entre otros cabe citar la positividad de la tinción específica para cadenas-J (116), su capacidad para fijar el componente secretor cuando se añade libremente (117) y el tamaño de la IgA procedente de los eluidos de los riñones afectados (118).

Se ha señalado que en los depósitos mesangiales existen cantidades significativas de IgA<sub>2</sub> (119). Sin embargo, la mayoría de autores reconoce actualmente que la IgA<sub>1</sub> es la subclase predominante en la nefropatía IgA idiopática (120). Estas discrepancias son de escaso valor para diferenciar entre el origen sistémico o mucoso de la IgA, dado que ambas subclases se producen en las mucosas.

Aunque los niveles séricos de C3 y otros factores del complemento sérico son normales en la nefropatía IgA, la presencia habitual de C3 en los depósitos mesangiales sugiere una activación del complemento preferentemente por la vía alternativa. Es probable que la activación del C3 constituya un factor importante en la génesis del daño glomerular (14).

El mesangio glomerular es capaz de fijar y acumular una amplia variedad de macromoléculas de diversos tamaños y características y constituye un lugar adecuado para la localización de antígenos exógenos (121). Por consiguiente, no puede excluirse la posibilidad de que, una vez implantados, tales antígenos provoquen la formación in situ de ICs nefritógenos. La dificultad de provocar daño glomerular severo cuando se perfunden CIs preformados contrasta con la rapidez con que aparece cuando se induce experimentalmente la formación in situ de CIs a nivel mesangial (121). No existen evidencias concluyentes de que este mecanismo sea operativo en la nefropatía mesangial IgA.

Aunque los datos disponibles sugieren que la nefropatía IgA es una enfermedad por ICs, no puede tampoco descartarse que la enfermedad sea el resultado de la formación y depósito a nivel renal de agregados no inmunes de IgA (94, 115). En tal sentido cabe señalar que los agregados de IgA pueden fijar el complemento (por la vía alternativa) e iniciar el daño renal a través de este mecanismo.

## Mecanismos causales en la nefropatía IgA

Se han sugerido varios mecanismos capaces de causar acúmulos de CIs de IgA en el mesangio glomerular, mecanismos relacionados tanto con una síntesis aumentada como con un aclaramiento disminuido de la IgA.

### A) Síntesis de IgA aumentada

La síntesis de IgA puede aumentar como respuesta inmune fisiológica a una exposición antigénica excesiva. La participación de un mecanismo de esta naturaleza en la nefropatía IgA es sugerida por la frecuente asociación temporal entre síndromes virales de origen respiratorio y aumentos transitorios de los niveles de IgA sérica (3). Tales episodios coinciden a menudo con signos de actividad clínica de la nefropatía (14).

Otra posibilidad, que merece especial consideración en algunas formas de nefropatía IgA secundaria, es la que presupone un defecto en la exclusión de antígenos a nivel de las mucosas, especialmente del aparato digestivo, lo que permitiría su entrada excesiva en el organismo. Este mecanismo causal puede jugar un papel en los casos de nefropatía IgA asociados a la enteropatía del gluten (20), la enfermedad de Crohn (14, 18), la dermatitis herpetiforme (20) y algunos carcinomas secretores de mucina (26). Un argumento adicional lo constituye el hallazgo de niveles elevados de CIs circulantes en pacientes con nefropatía IgA sometidos a una prueba de sobrecarga alimentaria (113).

Una tercera posibilidad, de mayor interés teórico en las formas idiopáticas de la enfermedad, consiste en una síntesis aumentada de IgA como consecuencia de un trastorno de la regulación inmune de la producción de IgA. Apoyan esta hipótesis el hallazgo en la nefropatía IgA de diversas alteraciones de las

células B y T. La evidencia de un anomalía de las células B ha sido sugerida por el hallazgo de un número aumentado de linfocitos B portadores de IgA en sangre periférica (122) y en las amígdalas de estos pacientes (123), alteración observada también en el 60 % de sus familiares sanos (124). Asimismo se ha observado una producción aumentada de IgA por linfocitos periféricos tanto en condiciones espontáneas como provocada por estimulación policlonal (125). Por otra parte, también se ha observado en los pacientes con nefropatía IgA un aumento del cociente OKT4 (T colaboradores) / OKT8 (T supresores), con un incremento del número de células T colaboradoras, capaces de activar específicamente los linfocitos B productores de IgA, y un descenso del número de células T supresoras (126-130). Esta alteración de las células T podría ser primaria (genética) o secundaria (adquirida). La existencia de un factor genético en la nefropatía IgA no puede ser descartada, ya que se apoya tanto en el hallazgo de casos familiares (62-66) como en una mayor incidencia de determinados antígenos del sistema HLA (68-78). Todas estas alteraciones, que sugieren un trastorno de la regulación inmune, pueden sin embargo constituir una respuesta inmune fisiológica en sujetos altamente inmunizados (3). Es imposible llegar a una conclusión definitiva mientras no se disponga de mayor información sobre los posibles antígenos implicados en la nefropatía IgA.

#### B) Aclaramiento de IgA disminuido

El hallazgo de niveles elevados de IgA y/o de CIs conteniendo IgA puede también ser debido a un aclaramiento deficiente de estas macromoléculas. Este mecanismo causal podría estar involucrado en algunas formas secundarias de nefropatía IgA.

Algunos pacientes muestran una capacidad disminuida para eliminar por fagocitosis agregados o CIs de IgA, así como un número disminuido de polimorfonucleares y monocitos con receptores Fc para la IgA (131-133). Además se han publicado casos de nefropatía IgA asociada a neutropenia cíclica, coincidiendo los episodios de neutropenia con brotes de hematuria macroscópica (22).

Otro mecanismo que contribuye al aclaramiento de CIs de IgA es la solubilización de los complejos mediada por el complemento. A pesar de que la actividad hemolítica del complemento es normal en los pacientes con nefropatía IgA, la actividad del complemento sérico es defectuosa para solubilizar los CIs de IgA cuando se compara con el suero de sujetos normales (134-135). Se desconoce si se trata de un defecto primario de la activación del complemento, o se debe a un consumo excesivo de complemento relacionado por el exceso de CIs.

Finalmente, el transporte hepatobiliar desde el suero hasta la bilis de agregados o CIs de IgA constituye una tercera vía para su aclaramiento. Este transporte se realiza a través de los receptores Fc de los hepatocitos y de las células de Kupffer (136). Este mecanismo podría participar en las formas de nefropatía IgA asociadas a enfermedades hepatobiliares. Es sabido que los pacientes con cirrosis hepática desarrollan con frecuencia lesiones glomerulares, y asimismo se ha observado que el 50-60 % de los fallecidos cirrosis hepática alcohólica muestran depósitos de IgA mesangial (15). La alta frecuencia de depósitos de IgA en la cirrosis hepática no ha sido confirmada por nosotros (241). Tanto en la enfermedad hepática alcohólica como en presencia de shunts sistémico-portales, se ha podido comprobar una disminución del aclaramiento hepático de los CIs y de la IgA polimérica.

En resumen, el desarrollo de nefropatía IgA probablemente depende del equilibrio entre la producción de IgA, por estimulación inmune fisiológica o por alteración de la regulación inmune, y su aclaramiento, a través del sistema fagocítico, de la solubilización mediada por el complemento o del transporte hepatobiliar. Aunque todos estos factores pueden ser operativos, cabe suponer que en un paciente dado, uno de ellos debe ser el factor primordial.

#### Depósitos de IgA y nefropatía IgA

En algunas áreas geográficas como Singapore, aproximadamente el 4 % de la población "normal" muestra depósitos mesangiales de IgA (137). Si todos estos sujetos desarrollaran nefropatía, entonces la insuficiencia renal sería la principal causa de mortalidad de la población. Es razonable suponer que sólo una minoría de sujetos con depósitos mesangiales de IgA desarrolla síntomas y que únicamente un pequeño porcentaje de ellos evoluciona a la insuficiencia renal.

La presencia de depósitos mesangiales de IgA en la población "normal" sugiere también que tales depósitos son consecuencia del aclaramiento fisiológico por el mesangio glomerular de CIs de IgA no nefritógenos (61).

La mayoría de investigadores supone que el potencial nefrotóxico de los complejos inmunes depositados a nivel glomerular en la nefropatía IgA se relaciona con su capacidad para activar el C3. Recientemente, se ha señalado que los pacientes homocigotos para ciertos alelos del C3, y por tanto con una activación del complemento más eficiente, tienen un mayor riesgo de desarrollar nefropatía IgA que la población heterocigota (138).

### Modelos experimentales de nefropatía IgA

En los últimos años se han publicado diversos modelos experimentales de nefropatía IgA. Entre los modelos pasivos figuran la administración I.V. de agregados de IgA (139) y de complejos inmunes de IgA (complejos IgA/DNP-BSA), especialmente de IgA polimérica (140). La aparición de depósitos mesangiales de IgA se puede conseguir también por inmunización activa con la administración oral de diversas proteínas (141) y con la administración parenteral de dextrano (142). Finalmente, la aparición "espontánea" de depósitos mesangiales de IgA se ha observado en la enfermedad Aleutiana (143), esquistosomiasis asociada a ligadura de la vena porta (144), ligadura del conducto biliar (145) y en la cirrosis hepática por tetracloruro de carbono (146). Estos modelos en animales han contribuido al conocimiento actual de la patogenia de la nefropatía IgA.

Tabla 4. Modelos experimentales de nefropatía IgA.

---

<u>Pasivos</u>	
Agregados de IgA via I.V.	(ratón) (139)
Inmunocomplejos IgA/DNP-BSA	(ratón) (140)
<u>Inmunización activa</u>	
Proteínas (ovoalbúmina, gamma-globulina bovina, ferritina de bazo de caballo) via oral	(ratón) (141)
Dextranos via parenteral	(ratón) (142)
<u>Modelos espontáneos</u>	
Enfermedad Aleutiana	(visión) (143)
Esquistosomiasis hepatoesplénica y /o ligadura vena porta	(ratón) (144)
Ligadura del conducto biliar	(rata) (145)
Cirrosis hepática por Cl <sub>4</sub> C	(rata) (146)

---

## PATOLOGIA RENAL

La morfología glomerular fue descrita inicialmente como una glomerulonefritis focal (1, 45, 114, 147, 148), pero con posterioridad se han señalado una amplia gama de lesiones glomerulares (3, 10, 37, 39, 47, 48, 49, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 93, 149).

### Microscopía óptica

La anomalía más constante es la expansión del mesangio glomerular, que afecta prácticamente a todos los glomérulos. La expansión mesangial se debe a un aumento de la matriz y/o de la celularidad del mesangio. El aumento de la matriz mesangial es casi constante y en general tiene un carácter difuso (37). La hiper celularidad o proliferación mesangial puede ser nula, lo que acontece en alrededor del 10 % de los casos (3, 37) o presentar grados diversos. En general afecta a unos lóbulos glomerulares más que a otros. En un porcentaje de biopsias renales, que varía según los autores entre un 25 y un 50 % (37, 61), se observan en el mesangio glomerular pequeños depósitos eosinófilos, de aspecto fibrinoide con la hematoxilina-eosina, y que tienen una forma redondeada y un color rojo intenso con el tricrómico de Masson.

Algunos autores (3), aunque no todos, establecen una diferencia entre la proliferación mesangial pura (confinada a las células del mesangio) y la proliferación endocapilar (que incluye las células endoteliales, mesangiales y del epitelio visceral). De acuerdo con esta terminología, el 9 % de los casos muestran un riñón normal o alteraciones glomerulares mínimas, un 68 % proliferación mesangial pura, un 23 % proliferación endocapilar segmentaria y focal y un 4% proliferación endocapilar difusa.

A este patrón básico, pueden añadirse otras lesiones glomerulares. En algunos casos se observa un cierto grado de interposición mesangial en algunas asas capilares aisladas, con engrosamiento localizado de sus paredes y disminución del calibre de la luz capilar. En general no existe una afectación parietal difusa, pero en algunas series publicadas en el Japón se ha descrito un aspecto semejante al observado en la glomerulonefritis mesangiocapilar en alrededor del 5 % de las biopsias renales (47-49).

En casi una tercera parte de los casos se comprueba una proliferación extracapilar con formación de pequeñas semilunas epiteliales (37). Tan solo una minoría de pacientes muestran proliferación extracapilar en más del 30 % de los glomérulos. Es excepcional el hallazgo de semilunas más abundantes y de aspecto circunferencial como el observado en la glomerulonefritis rápidamente progresiva (61, 225). En algunos casos se identifican pequeñas áreas de necrosis.

El hallazgo de esclerosis segmentaria, acompañada de colapso de las luces capilares y de adherencias capsulares, se ha descrito en el 34 al 64 % de las biopsias renales (37). Esta lesión secundaria no debe confundirse con la enfermedad descrita con el nombre de glomeruloesclerosis focal. En la mayoría de biopsias renales se observa un porcentaje variable de glomérulos obsoletos, pero menos del 10 % de los casos muestran un porcentaje de glomérulos obsoletos superior al 50 % (3, 37). En tales circunstancias suele emplearse el término glomerulonefritis esclerosante difusa.

El 36 % de las biopsias renales no muestran lesiones tubulointersticiales, pero en el resto se observan infiltrados, fibrosis y atrofia tubular (61). El grado de afectación tubular e intersticial es muy variable pero, en general, guarda relación

con la severidad del daño glomerular y el porcentaje de glomérulos obsolescentes (37, 48, 93). Los infiltrados intersticiales están constituidos por células mononucleadas, que suelen ser linfocitos y células plasmáticas. Los infiltrados suelen tener un carácter focal. La fibrosis intersticial, cuando existe, puede ser discreta, moderada o intensa. Se acompaña de atrofia tubular.

La incidencia y severidad de las lesiones vasculares varía de unas series a otras. La hialinosis arteriolar es frecuente, ya que aparece en el 38,2 % de las biopsias renales (37), pero suele ser discreta o moderada. La presencia de hialinosis arteriolar no siempre se correlaciona con la edad o la tensión arterial de los pacientes. Aunque existe una correlación estadística entre la hialinosis arteriolar y el hallazgo de esclerosis glomerular segmentaria o global (37, 48, 61), alrededor del 60 % de los casos muestran grados variables de esclerosis glomerular en ausencia de lesiones vasculares (37). Se han descrito grados severos de hialinosis arteriolar e necrosis fibrinoide en algunas series de pacientes con nefropatía IgA e hipertensión maligna secundaria (150, 151).

### Inmunofluorescencia

Los depósitos de IgA se hallan presentes en el 100 % de las biopsias renales y en el 84 % muestran una intensidad de ++ o +++ (61). Los depósitos de IgA se localizan de modo exclusivo o preferente en el mesangio glomerular y tienen un carácter difuso. Sin embargo, aunque en la mayoría de glomérulos los depósitos de IgA se limitan al área mesangial o paramesangial, en el 40 % de los casos se comprueban depósitos de IgA en algunas asas capilares periféricas (37).

En alrededor del 27 % de los casos la IgA es la única inmunoglobulina presente (3). En el 49 % de los casos se observan además depósitos de IgG con idéntica localización mesangial (3), lo que motivó que inicialmente la enfermedad se denominara nefropatía IgA/IgG (1). Asimismo se comprueban asimismo depósitos de IgM en el 37 % de los casos (3). En general no se observan depósitos de IgD o de IgE.

La fracción C3 del complemento es casi constante, ya que se halla depositada en el mesangio glomerular con carácter difuso en el 82 al 95 % de los casos (3, 37, 61). Por el contrario, depósitos de C1q y C4 sólo se han observado en menos del 10 % de las biopsias practicadas, y asociados de modo invariable con depósitos de IgG y/o IgM (61). El hallazgo de properdina es frecuente cuando se busca de forma intencionada (3). Todos estos hallazgos son muy sugestivos de una activación del complemento por la vía alternativa.

La presencia de fibrinógeno se ha señalado en alrededor de un tercio de los casos (37, 55, 61).

Los depósitos de localización extraglomerular son poco frecuentes. Sin embargo, en casi el 50 % de los casos se detecta IgA en los cilindros tubulares (61). Asimismo, se han detectado depósitos de C3 en los pequeños vasos renales en casi el 14 % de las biopsias examinadas (37). En los depósitos mesangiales de IgA no se ha comprobado la presencia de componente secretor (45, 51, 100, 115), pero si se ha demostrado su capacidad para fijar in vitro el componente secretor cuando este se añade libremente (105, 117, 118). La tinción para las cadenas-J suele ser positiva, especialmente después del tratamiento con urea ácida, tanto en la nefropatía IgA primaria como en la forma asociada a la cirrosis hepática (116). Estos hallazgos sugieren la naturaleza polimérica de la IgA depositada

a nivel renal (96). Los eluidos de IgA procedentes de riñones de sujetos con esta nefropatía reaccionan con el tejido amigdalario del mismo paciente (154) y a veces, aunque no siempre, con glomérulos de otros pacientes con nefropatía IgA (153). En los depósitos mesangiales se ha detectado tanto IgA<sub>1</sub> (120, 152) como IgA<sub>2</sub> (119, 152), pero los estudios acerca de cual de estas dos subclases de IgA es la que predomina son contradictorios. Se han detectado cantidades significativas de IgA<sub>2</sub> con el empleo de antisueros policlonales, mientras que no suelen hallarse o en muy poca cantidad cuando se utilizan antisueros monoclonales (96, 152). En general se acepta que la IgA<sub>1</sub> es la subclase predominante en los depósitos mesangiales de IgA.

#### Microscopía electrónica

El hallazgo más característico es la presencia de depósitos electrondensos, finamente granulares, presentes en el mesangio glomerular en el 90 % de los casos (3, 47, 49, 57, 61, 155, 156). Estos depósitos se localizan en el área mesangial y paramesangial de todos los glomérulos. También pueden observarse depósitos aislados de localización subendotelial (10 % de los casos), subepitelial (20 % de los casos) e incluso intramembranosa (3, 61). En una minoría de pacientes no pueden identificarse depósitos o anomalías estructurales bien definidas, en especial cuando la inmunofluorescencia es positiva sólo para la IgA.

El mesangio glomerular se halla expandido, con aumento de la celularidad y de la matriz mesangial (61, 155). La intensidad de la proliferación celular y el incremento de la matriz mesangial (esclerosis) es variable de unos casos a otros. En ocasiones es posible identificar también fibras colágenas,

especialmente en los casos avanzados (61). La interposición de células o matriz mesangial en las asas capilares periféricas es poco frecuente.

En la mayoría de los casos la membrana basal glomerular tiene un aspecto normal. Sin embargo, recientemente se han señalado algunas alteraciones menores de la membrana basal consistentes en adelgazamientos localizados de la lámina densa, similares a los observados en la enfermedad de Alport, y presentes en alrededor del 20 % de los casos (155). En estas zonas de la pared capilar pueden comprobarse a veces monocitos y leucocitos polimorfonucleares, y se ha supuesto que tales lesiones pueden condicionar la ruptura de la membrana basal glomerular y el paso de material hemático al espacio de Bowman (3). Se han descrito asimismo áreas localizadas de engrosamiento, duplicación o división de la membrana basal glomerular (156). Las células del epitelio visceral de Bowman tienen un aspecto normal, excepto en aquellos casos que cursan con síndrome nefrótico. Las anomalías ultraestructurales presentes en la nefropatía IgA carecen de especificidad y no pueden diferenciarse de las observadas en otras nefropatías mesangiales (3).

### Clasificación histopatológica

Se han realizado numerosos intentos para clasificar los hallazgos histopatológicos y definir diversos subgrupos histopatológicos en la nefropatía mesangial IgA. Estos esfuerzos permiten establecer correlaciones anatomoclínicas y están destinados a valorar el pronóstico de la enfermedad. No existe en el momento actual un criterio aceptado por la mayoría de autores para clasificar la nefropatía IgA. De hecho, cada autor utiliza

su propia clasificación. Aunque pueden reconocerse rasgos comunes, a menudo un mismo término tiene significados diferentes para cada autor. Ello explica la disparidad observada por los autores en la incidencia de una misma variedad histológica y dificulta las comparaciones. Al objeto de ejemplarizar estas diferencias, hemos recogido en la Tabla 5 cuatro series publicadas recientemente por diferentes autores.

D'Amico G y cols (37), en una serie de 374 biopsias renales de pacientes con nefropatía IgA, agrupa los hallazgos histológicos en 3 variedades. Esta clasificación sólo tiene en cuenta el hallazgo o la ausencia de proliferación mesangial y el carácter localizado o difuso de la misma. Emancipator SN, Gallo GR y Lamm ME (3), en un trabajo de revisión de las principales publicaciones aparecidas entre 1969 y 1985 y que abarca más de 2.500 biopsias renales, establecen una clasificación cuyo rasgo principal estriba en diferenciar la proliferación endocapilar de la proliferación mesangial. Lévy M. y cols (93) recogen su experiencia en una serie pediátrica que abarca un total de 91 casos. Publicada en 1985, utiliza una clasificación en la que la presencia de semilunas constituye una variedad aparte. Finalmente, Sinniah R y Ku G (61) han utilizado los criterios morfológicos de la W.H.O. para clasificar en 5 grupos las lesiones observadas en 268 casos de nefropatía IgA. Esta clasificación ha sido empleada por varios autores con ligeras modificaciones (52, 157,158).

Tabla 5. Clasificación histológica de la nefropatía IgA

D'AMICO, G (1985)			
LESIONES MESANGIALES MINIMAS	PROLIFERACION MESANGIAL SEG/FOCAL	PROLIFERACION MESANGIAL DIFUSA	
9,3 %	65,1 %	25,6 %	
(prol. mesangial nula o mínima)	(prol. mesangial segmentaria)	(prol. mesangial difusa)	
EMANCIPATOR, SN (1985)			
NORMAL O CAMBIOS MINIMOS	PROLIFERACION MESANGIAL	PROLIFERACION SEG/FOCAL (endocapilar)	PROLIFERACION DIFUSA (endocapilar)
9 %	68 %	23 %	4 %
(expansión mesangio o hiper celularidad límite)	(prol. mesangial variable, a menudo segmentaria)	(proliferación endocapilar seg/focal)	(proliferación endocapilar difusa)
LEVY, M (1985)*			
ALTERACIONES MINIMAS	PROLIFERACION MESANGIAL PURA	GLOMERULONEFRITIS SEG/FOCAL	GLOMERULONEFRITIS CON SEMILUNAS
28,6 %	3,3 %	45 %	23 %
(normal o expansión del mesangio)	(expansión y prol. mesangial difusa)	(menos del 30 % proliferación o fibrosis segment.)	(prol. mesangial difusa y 30 a 80 % con lesiones segment.)
SINNIAH, R. (1985)			
"NORMAL" EN M.O.	CAMBIOS MINIMOS	GLOMERULONEFRITIS SEG/FOCAL	PROLIFERACION MESANGIAL DIFUSA
3,7 %	29,9 %	29,5 %	36,2 %
(aspecto normal en mic. óptica)	(expansión mes. y hasta 3 cel./mes)	(prol. o esclerosis en menos 50 %)	(prol. mes. difusa pero irregular)

## MANIFESTACIONES CLINICAS

### Edad y sexo

La edad de inicio aparente, definida por la fecha en que apareció la primera hematuria macroscópica o se documentó la existencia de proteinuria y/o hematuria microscópica, es muy variable de un paciente a otro, entre los 2 y los 78 años (58). La edad media de inicio aparente es de 20 años en la serie de Croker (58) y, dado que los métodos clínicos empleados probablemente infravaloran la edad de comienzo real de la enfermedad, este autor sugiere que la mayoría de los casos se incian en la adolescencia. La edad media de inicio aparente es sin embargo algo mayor en la serie de D'Amico,  $30,3 \pm 11,8$  años (37). No se observan diferencias significativas en relación con el sexo de los pacientes.

La edad en el momento del diagnóstico histológico es también muy variable de un paciente a otro, entre los 3 y los 80 años. La edad media de los pacientes es de 23 años en la serie de Yokoska (47) y en general inferior a los 30 años en las series publicadas en el Japón y en Singapore (52, 59, 61). Esta edad media es más elevada en Europa, Australia y América del Norte, en general entre los 30 (60) y los 40 años (55). En una de las series publicadas, la edad media al efectuar la biopsia renal era significativamente mayor en los varones (40,3 años) que en las mujeres (30,2 años).

La duración aparente de la enfermedad, entre los primeros síntomas y el diagnóstico, es de 3,6 años (media) en la serie de D'Amico (37) y de 7 años (media) en la de Croker (58), pero puede oscilar entre límites muy amplios para un paciente individual (entre 0 y 40 años).

La relación varones/mujeres es alrededor de 2/1, pero este predominio del sexo masculino varía también de unos países a otros. En Japón la relación es inferior a 2/1 (47, 48, 49), mientras que en Francia e Italia es alrededor de 2,4/1 (35, 37, 147) y en el Norte de Europa y Estados Unidos llega incluso a ser mayor de 3/1 (10, 45, 46).

### Antecedentes

En los pacientes con nefropatía IgA algunos autores han señalado una mayor incidencia de antecedentes alérgicos, en particular de atopia, eczema y asma bronquial (93).

Los brotes de hematuria macroscópica van precedidos muy frecuentemente por procesos infecciosos, en general inespecíficos. Este antecedente inmediato existe en alrededor de 2/3 de los casos. En la serie de D'Amico (37), se trata de una infección de vías respiratorias altas (77 %), y con menor frecuencia de una infección genitourinaria (8 %), digestiva (4 %) o de otro origen (11 %).

La infección respiratoria puede consistir en una amigdalitis, una faringitis o un síndrome pseudogripal acompañado de mialgias, malestar y febrícula. En la mayoría de los casos no se identifica un agente infeccioso específico (3). El origen estreptocócico de la infección respiratoria sólo se demuestra en menos del 4 % de los casos (93), aunque algunos autores, empleando tests muy sensibles han encontrado una elevada incidencia (43 %) de infecciones estreptocócicas en los pacientes con nefropatía IgA (159).

Otras infecciones que han sido relacionadas en algunos casos con signos de actividad clínica de la nefropatía

IgA son las infecciones estafilocócica (160), la lepra (31), la yersiniosis (163), la brucelosis (161) y las infecciones por E. Coli (92), virus herpes (110), mycoplasma (92) y virus Epstein-Barr (162).

### Formas de presentación de la nefropatía IgA

La hematuria macro o microscópica constituye la forma usual de presentación de la nefropatía IgA. Este síntoma se halla presente en más del 80 % de los casos (3).

A partir de este hallazgo, fácil de reconocer, D' Amico (37) ha establecido 3 modalidades de presentación: 1) Hematuria macroscópica aislada, 2) Hematuria macroscópica recurrente y 3) Hematuria microscópica. En esta serie, la hematuria macroscópica, aislada o recurrente, se presenta en el 55,8 % de los casos y se considera el comienzo aparente de la enfermedad. La hematuria microscópica, descubierta en un examen de rutina, representa el 44,2 % restante de los casos (37).

Otros autores como Sinniah R (61), han analizado con mayor detalle las formas de presentación de la nefropatía IgA y sus frecuencias relativas. A partir de una serie de 268 pacientes han hallado los siguientes resultados:

1. Proteinuria asintomática	4,5 %
2. Microhematuria y proteinuria	53,1 %
3. Hematuria macroscópica	17,2 %
4. Síndrome nefrítico agudo	8,9 %
5. Síndrome nefrótico	10,4 %
6. Hipertensión arterial	4,1 %
7. Varios	1,5 %

Como puede observarse, la incidencia de hematuria macrosópica es en esta serie particularmente baja, lo que contrasta con la mayoría de las series publicadas.

### Hallazgos clínicos iniciales

En el momento del diagnóstico histológico de la enfermedad pueden presentarse las siguientes manifestaciones clínicas:

#### Hematuria macrosópica

La hematuria macrosópica (HM) constituye un síntoma frecuente en las fases iniciales de la enfermedad. Puede ser única (HM aislada) o repetirse a intervalos variables (HM recurrente). La HM aparece en alrededor de la mitad de los pacientes adultos con nefropatía IgA. Tiene una incidencia del 43 % en la amplia revisión efectuada por Emancipator (3), del 38 % en las series de Katz (46) y Boyce (56) y del 55,8 % en la de D'Amico (37). Las frecuencias más bajas corresponden a las series publicadas en el Japón y en Singapore, con una incidencia de HM entre el 17,2 y el 31,0 % (49, 61), y las más elevadas se han observado en Europa y América del Norte, con valores entre el 36 y el 87 % de los casos (45, 164). De modo característico la incidencia de HM es muy elevada en las series pediátricas, en general superior al 80 de los pacientes con menos de 15 años (3, 93).

El intervalo entre la infección desencadenante y la HM se caracteriza por ser muy corto, entre 24 y 48 horas, lo que ha motivado la expresión de "hematuria sinfaringítica" (14). La HM puede durar unas horas o algunos días. A menudo, coincidiendo

con la hematuria, existe dolor lumbar y disuria, lo que puede inducir a confusión y motivar un diagnóstico erróneo de cistitis. Los episodios de HM pueden también sobrevenir inmediatamente después de una amigdalectomía o, con menor frecuencia, después de un esfuerzo físico violento (3, 37, 45, 46, 55, 58, 93, 142, 151). Los pacientes que han presentado un episodio de HM aislada suelen mostrar en la evolución ulterior hematuria microscópica (continua o intermitente) y, a menudo, una proteinuria que suele ser discreta. En alrededor de 2/3 estos pacientes sobrevienen nuevos episodios de HM (37). En los pacientes con HM recurrente, el número de episodios y el intervalo entre los mismos suelen ser muy variables. Entre dos episodios sucesivos pueden transcurrir meses o años. En general, con el paso del tiempo suelen ser menos frecuentes. En el intervalo suele persistir hematuria microscópica y detectarse proteinuria discreta, pero algunos pacientes no muestran alteraciones de la orina durante largos periodos de tiempo (165).

#### Hematuria microscópica

La hematuria microscópica (Hm) constituye uno de los hallazgos más frecuentes y constantes en la nefropatía IgA. Continua o intermitente, en general se halla presente en más del 80 % de los casos (3). En alrededor del 40 % de los pacientes la Hm asintomática, acompañada o no de proteinuria discreta, constituye la forma como la enfermedad se descubre en un examen de orina rutinario (37). Cuanto mayor es la edad del paciente en el momento del diagnóstico, mayor es la frecuencia relativa con que la Hm constituye la forma de presentación (166). De hecho, en los pacientes mayores de 25 años, es más frecuente descubrir la enfermedad por el hallazgo de Hm y/ proteinuria discreta, que con motivo de hematurias macroscópicas. En estos casos, y siempre que no existan antecedentes, la aparición de episodios de hematuria

Tabla 6. Hallazgos clínicos en la nefropatía IgA\*.

	Edad	V/H	H.Mac.	H.Mic.	Prot.	S.N.A.	S.Nef.	HTA	IRC	IRA
D'Amico (1985)	40	2,4/1	55 %	100 %	100 %	0,8 %	ND	36 %	24 %	0,5 %
Emancip. (1985)	ND	3,5/1	43 %	80 %	71 %	ND	5 %	15 %	15 %	ND
Katz** (1983)	33	2/1	38 %	46 %	100 %	ND	11 %	38 %	18 %	1 %
Mustonen (1985)	40	1,8/1	15 %	59 %	77 %	1,4 %	5 %	32 %	15 %	ND
Croker (1983)	27	3/1	56 %	79 %	88 %	ND	ND	ND	32 %	ND
Boyce (1986)	38	4,5/1	38 %	63 %	78 %	7 %	8 %	41 %	ND	2,7 %
Sinniah (1984)	23	2,3/1	17 %	50 %	70 %	8,9 %	10,4 %	ND	ND	ND
Woo (1986)	27	2,7/1	24 %	66 %	66 %	ND	4 %	23 %	5 %	ND
Lee (1987)	26	1,9/1	48 %	ND	ND	ND	18,3 %	21 %	ND	ND

Edad: años; V: varón; H: hembra; H: hematuria; mac.: macroscópica; mic.: microscópica

Prot.: proteinuria; S.N.A.: síndrome nefrítico agudo; S. nef.: síndrome nefrótico

HTA: hipertensión (140/90); IRC: insuficiencia renal crónica (Cr 1,4 mg/dl)

IRA: insuficiencia renal aguda; ND: no documentado.

Referencias: D'Amico (37), Emancipator (3), Katz (46), Mustonen (55), Croker (58), Boyce (56), Sinniah (61), Woo (59), Lee (52).

\* antes de la biopsia renal

\*\* sólo los casos sin síndrome nefrótico

macrosópica en la evolución ulterior es muy infrecuente, inferior al 2% de los casos (166).

### Proteinuria

La proteinuria es también un hallazgo frecuente en la nefropatía IgA. Se halla presente entre el 71 y el 100 % de los pacientes y, en general, se acompaña de hematuria microscópica (3, 37). Una proteinuria permanente aislada es una forma de presentación muy poco frecuente, y sólo acontece así en el 4,5 % de los casos (61). La proteinuria suele ser discreta o moderada en el momento en que la enfermedad es descubierta. En una de las series publicadas (37), era inferior a 1 g/24 horas en el 64 % de los casos, entre 1,1 y 2 g/24 horas en el 21,9 % , entre 2 y 3 g/24 horas en el 7 % y superior a 3 g/24 horas en sólo el 6,9 %. Durante la evolución de la enfermedad la proteinuria puede desaparecer, permanecer estable o exacerbarse. Estas exacerbaciones coinciden en algunos casos con episodios de hematuria macroscópica, pero a menudo ocurren sin una causa identificable. En algunos pacientes constituyen un signo de progresión de la enfermedad.

### Síndrome nefrítico agudo

El hallazgo de un síndrome nefrítico agudo (SNA), caracterizado por hematuria, hipertensión arterial y elevación del BUN, constituye una forma de presentación muy poco frecuente, entre el 0,8 y el 9 % de los casos (37, 61).

### Síndrome nefrótico

El síndrome nefrótico (SN) es también infrecuente en la nefropatía IgA, tanto como forma de presentación de la enfermedad como en su evolución ulterior (3). Sin embargo, en algunas series la incidencia de SN es superior al 10 % de los casos (46, 52, 61). Se han descrito algunos casos de síndrome nefrótico clínicamente aparente, con edemas y normofunción renal, en los que la biopsia renal ha mostrado cambios mínimos y la inmunofluorescencia depósitos mesangiales de IgA (168). La mayoría de estos pacientes han respondido muy bien a la corticoterapia (168). En opinión de algunos autores, estos casos podrían representar la concurrencia simultánea de una nefropatía con cambios mínimos y de una nefropatía mesangial IgA.

### Hipertensión

El hallazgo de hipertensión arterial (HTA) constituye una forma de presentación poco frecuente, inferior al 5 % de los casos. En el momento del diagnóstico, presentan HTA discreta o moderada (superior a 140/90 mm Hg) entre el 12,6 % y el 41 % de los casos (56, 169). El porcentaje de pacientes con HTA al inicio de la enfermedad es menor en los sujetos con filtrado glomerular normal (5 %) que en los sujetos con filtrado glomerular disminuido (43 %) (169). La incidencia y severidad de la HTA tiende a aumentar con la edad de los pacientes y la progresión de la enfermedad. Aunque en general la HTA es ligera o moderada, se han descrito casos de HTA maligna asociados a nefropatía IgA, incluso como forma inicial de la enfermedad (150, 151).

### Insuficiencia renal

La aparición de insuficiencia renal aguda (IRA) asociada con un episodio de hematuria macroscópica es una eventualidad poco frecuente pero no excepcional (170-173). Puede ocurrir tanto al inicio de la enfermedad como en el curso evolutivo de la misma. Esta complicación, que puede incluso requerir diálisis, suele ser reversible y en algunos casos tiene un carácter recurrente (171). La biopsia renal, en aquellos pacientes en que se ha practicado, suele mostrar una necrosis tubular aguda. De hecho es relativamente frecuente observar disminuciones ligeras y transitorias del filtrado glomerular coincidiendo con los brotes de hematuria macroscópica (93, 174).

El hallazgo de insuficiencia renal crónica (IRC) en el momento del diagnóstico histológico es asimismo poco frecuente. Sin embargo, alrededor de una cuarta parte de los pacientes (entre el 5 y el 32 % de los casos según diversos autores), muestran una creatinina sérica superior a 1,4 mg/dl o un aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml/min (58, 59). El hallazgo de IRC franca en el momento del diagnóstico, con una creatinina sérica superior a 3 mg/dl, sólo se observa en menos del 5 % de los casos (37). La evolución de la función renal en la nefropatía IgA será expuesta más adelante.

Finalmente, algunos pacientes presentan desde el inicio un rápido descenso de la función renal y, en tales casos, la biopsia renal suele mostrar abundantes semilunas epiteliales y el aspecto de una glomerulonefritis rápidamente progresiva (46, 61, 93, 175). Esta eventualidad sucede en menos del 1 % de los casos.

### Nefropatía hipokaliémica

Se han descrito en una minoría de casos el hallazgo de una nefropatía hipokaliémica como manifestación clínica de la enfermedad renal (61).

### Hallazgos serológicos

En las fases iniciales de la enfermedad, es habitual la práctica de algunos exámenes serológicos.

#### Niveles de IgA

Los niveles séricos de IgA se encuentran elevados en alrededor de la tercera parte o la mitad de los pacientes adultos. Según los diversos autores, se observan elevaciones de la IgA sérica ( $> 350$  mg/dl) en el 21 % (46), 38,4 % (37), 48 % (55) o 69 % (169) de los pacientes. Se desconocen las causas de estas discrepancias, que pueden ser debidas al azar o al modo de seleccionar los pacientes. En algunas series pediátricas (93, 176, 177), el hallazgo de IgA sérica elevada es menos frecuente, con porcentajes que oscilan entre el 8 y el 30 % de los casos.

En aquellos casos en que ha sido estudiado, entre el 36 y el 73 % de los pacientes con nefropatía IgA muestran niveles séricos aumentados de IgA polimérica (94, 179, 180). Este hallazgo es contradictorio con los datos publicados por Woordroffe y cols (92), quienes han sido incapaces de detectar aumentos significativos de IgA polimérica ( $> 8S$ ) en los pacientes con nefropatía IgA primitiva, mientras que son constantes en los casos secundarios a cirrosis biliar primitiva o enfermedad hepática alcohólica (179).

Otro hallazgo frecuente es la presencia de complejos inmunes circulantes (CIC) que contienen IgA. Se detectan en el 43,6 % de los pacientes, aunque a menudo de forma intermitente (92). La incidencia es más elevada (64,3 %) cuando la determinación se efectúa coincidiendo con episodios de hematuria macroscópica (92). Estos CIC tienen un tamaño intermedio (9 17 S). Según Egido y col (97) la incidencia es del 37 % con la técnica Raji cell y del 48 % con el Anti-IgA Inhibition Binding Assay.

#### Complemento sérico

En la nefropatía IgA primaria, los niveles séricos de C3, C1q y C4 suelen ser normales (37) o incluso pueden estar discretamente aumentados (93). Sólo se han observados descensos del C3 sérico en menos del 5 % de los casos.

#### Crioinmunoglobulinas

La mayoría de autores no han detectado crioinmunoglobulinas en los pacientes con nefropatía IgA primaria, excepto en algún caso aislado que cursó con síndrome nefrítico agudo y oliguria (37).

## CORRELACIONES CLINICO-PATOLOGICAS

Se han publicado en estos últimos años series amplias de pacientes con nefropatía IgA acompañadas de un análisis estadístico de las correlaciones entre parámetros clínicos y anatomopatológicos (37, 44, 46, 47, 48, 51, 55, 56, 58, 61).

### Correlaciones clínicas

La edad de los pacientes en el momento de la biopsia renal correlaciona significativamente con la edad de inicio de la nefropatía (definida por la hematuria macroscópica o el hallazgo de proteinuria), pero no con la duración aparente de la enfermedad (58). Asimismo, la edad, tanto al inicio como en el momento de la biopsia renal, se correlaciona inversamente con los antecedentes de hematuria macroscópica (37) y directamente con los niveles de creatinina sérica (37, 58, 1555, 169) y la tensión arterial en el momento de la biopsia (37, 55). En general, el sexo no tiene relación con los hallazgos clínicos en el momento de la biopsia (55, 58), pero los niveles de creatinina son más elevados en los varones (56, 58) y algunos autores (35, 37) han sugerido un peor pronóstico de la enfermedad en el sexo masculino.

La intensidad de la proteinuria en el momento de la biopsia correlaciona significativamente con la creatinina sérica (56, 58, 169) y con la tensión arterial sistólica y diastólica (58). No tiene relación con la edad de los pacientes o la duración aparente de la enfermedad. Los pacientes con hematuria macroscópica son más jóvenes que los pacientes sin este antecedente (37, 56), y existe una correlación inversa entre la

edad en que se efectúa el diagnóstico y la incidencia de esta forma de presentación de la nefropatía (166). Asimismo, los pacientes con antecedentes de hematuria macroscópica tienen un menor grado de deterioro funcional en el momento de la biopsia.

La función renal (medida por el nivel de creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina) se ha relacionado con la edad, la intensidad de la proteinuria, los antecedentes de hematuria macroscópica y los niveles de tensión arterial. Existe una correlación muy significativa entre creatinina sérica y edad en el momento del diagnóstico histológico (58, 169) y la edad de comienzo aparente de la nefropatía (58), pero no entre la creatinina y la duración aparente de la misma (58), lo que constituye un hecho llamativo. Asimismo, la creatinina sérica correlaciona significativamente con la tensión arterial sistólica y diastólica (55). Esta relación entre función renal y niveles de tensión arterial también aparece cuando se mide el aclaramiento de creatinina (169).

En resumen, el análisis de los principales datos clínicos muestra que existen correlaciones muy estrechas entre la edad, la función renal y la tensión arterial en el momento del diagnóstico histológico. La correlación entre estos datos y la proteinuria o la hematuria macroscópica es menos constante. La duración aparente de la enfermedad no correlaciona con ningún otro parámetro clínico (58). Esta observación probablemente refleja la imposibilidad de definir con exactitud el comienzo de la enfermedad. Si se acepta que la nefropatía IgA se inicia en la adolescencia en la mayoría de los casos, entonces resulta que la edad real de los pacientes refleja la duración de la nefropatía mejor que su duración aparente (55).

### Correlaciones clínico-histológicas

La edad de los pacientes en el momento de la biopsia muestra una correlación muy significativa con los hallazgos histológicos que reflejan la cronicidad del proceso renal y, en particular, con el porcentaje de glomérulos con esclerosis global, la intensidad de la fibrosis intersticial y el grado de arteriosclerosis (37, 55, 58). Esta correlación clínico-patológica existe también para la edad de comienzo estimado de la nefropatía (37, 58).

La proteinuria guarda también una estrecha correlación con la esclerosis global y con la fibrosis intersticial, pero no con la arteriosclerosis (37, 58). Tampoco existe una relación evidente entre la proteinuria y las lesiones de esclerosis segmentaria o de necrosis (58). Algún autor ha mostrado también una correlación entre la proteinuria y la intensidad de las lesiones mesangiales (proliferación y esclerosis mesangial) (37, 55). Aunque la proteinuria media es más elevada en los sujetos con depósitos capilares que en aquellos que muestran exclusivamente depósitos mesangiales, esta diferencia no es significativa (55).

La relación entre la hematuria macroscópica y el tipo o intensidad de las lesiones glomerulares es objeto de discusión. La mayoría de autores coinciden que la hematuria macroscópica se asocia claramente con lesiones glomerulares menores y un curso clínico favorable (37, 55). Por el contrario, Bennet ha subrayado que los pacientes con hematuria macroscópica muestran a menudo semilunas y deterioro de la función renal (181). Lesiones glomerulares menores son también características de los pacientes con hematuria microscópica aislada como forma de presentación (164).

Existe una fuerte correlación entre los niveles de creatinina sérica en el momento de la biopsia y los parámetros histológicos de cronicidad: esclerosis global, fibrosis intersticial y arterioesclerosis (58). Estos tres parámetros histológicos están fuertemente asociados entre ellos así como con la edad. Algunos autores han analizado también la relación entre la creatinina sérica en el momento de la biopsia y los hallazgos histológicos que sugieren enfermedad glomerular activa. Aunque el grado de dependencia es menor, existe una correlación entre la creatinina y la proliferación mesangial o las lesiones segmentarias (37), pero no con la necrosis o las sinequias glomerulares (58). Estos hallazgos son similares a los obtenidos cuando se emplea el aclaramiento de creatinina como medida de la función renal.

Las cifras de tensión arterial sistólica y/o diastólica en el momento de la biopsia muestran una relación evidente con la presencia o ausencia de arterioesclerosis y de depósitos de C3 vascular (55). En la serie publicada por Mustonen y cols (55), la cifra media de TA sistólica era  $157 \pm 26$  mm Hg en los pacientes con arterioesclerosis y  $133 \pm 16$  mm Hg en los pacientes sin ella. La cifra media de TA diastólica era  $96 \pm 14$  mm Hg y  $84 \pm 11$  mm Hg según presentaran o no arterioesclerosis en la biopsia renal. Diferencias igualmente significativas existían en relación con la presencia de C3 vascular, un hallazgo claramente relacionado con la arterioesclerosis hialina. Algunos autores han sugerido que ambas lesiones preceden al desarrollo de hipertensión arterial. Las cifras de tensión arterial o el porcentaje de pacientes con HTA también guardan relación con la severidad de las lesiones glomerulares pero el grado de dependencia es menor. La tensión arterial se correlaciona con la esclerosis global y con las lesiones mesangiales, y en menor grado con las lesiones de tipo segmentario (37).

En resumen, los análisis estadísticos muestran que existe una fuerte correlación entre ciertos parámetros clínicos (edad, proteinuria, creatinina y tensión arterial) y las lesiones histológicas de cronicidad (esclerosis global, fibrosis intersticial y arterioesclerosis). La correlación entre los signos de actividad histológica (proliferación mesangial, necrosis o semilunas epiteliales) y los parámetros clínicos muestra un bajo grado de dependencia.

Estudios previos habían sugerido que las lesiones tubulointersticiales se correlacionan mejor con la función renal que las lesiones glomerulares (182, 183). Trabajos más recientes han demostrado sin embargo que la función renal, aunque no guarda una relación estrecha con las lesiones glomerulares segmentarias, mantiene una fuerte correlación con la esclerosis global (58). Algún autor ha señalado la relación existente entre las manifestaciones extrarrenales y la presencia de infiltrados intersticiales en la biopsia (55).

### Correlaciones histológicas

El número de trabajos publicados sobre correlaciones entre diversos parámetros histológicos en la nefropatía IgA es muy limitado. Uno de los hallazgos más consistentes, es la fuerte correlación que existe entre los 3 parámetros que indican cronicidad: esclerosis global, fibrosis intersticial y arteriosclerosis (37, 55, 58).

Como ya hemos señalado, existe una fuerte correlación entre cada uno de ellos y la edad del paciente al inicio de la enfermedad y en el momento de la biopsia (37). Sin embargo, cuando los coeficientes de correlación entre parámetros

histológicos se comparan antes y después de su ajuste para la edad en el momento de la biopsia renal, se observa que esta correlación es independiente de la edad de la biopsia (37, 55, 58).

La intensidad de las lesiones mesangiales (valorada en normal, discreta, moderada o intensa) se correlaciona también con el porcentaje de glomérulos totalmente esclerosados (55). Otras lesiones histológicas, especialmente si son segmentarias, muestran escasa o nula correlación. Las lesiones segmentarias (esclerosis, proliferación y semilunas), se correlacionan con la intensidad de las lesiones mesangiales, pero no con esclerosis global, fibrosis intersticial o arteriosclerosis (58).

La presencia de depósitos capilares (subendoteliales y/o subepiteliales) se asocia en general con signos de mayor severidad histológica (37, 55). En general, no se observa correlación entre los resultados de la inmunofluorescencia (IgG, IgM, C3 y F) y los hallazgos en microscopía óptica (proliferación mesangial, semilunas, esclerosis segmentaria o global, fibrosis intersticial o arteriosclerosis) (37, 61, 169). La presencia de C3 guarda una cierta correlación con la de IgG, y la presencia de IgM suele asociarse a la de IgG (37). La presencia de F no se relaciona con ningún otro parámetro histológico, ni siquiera con la presencia de proliferación extracapilar (37). Existe también una correlación estrecha entre la presencia de arteriosclerosis y el hallazgo de C3 vascular por inmunofluorescencia (55).

## EVOLUCION Y PRONOSTICO

La historia natural de la nefropatía Iga y su evolución se conocen de modo incompleto, debido a la dificultad para establecer el momento real en que comienza la enfermedad y al número escaso de pacientes seguidos durante más de 10 o 15 años (10, 35, 41, 55, 59, 148, 149, 166).

### Evolución global

En algunas de las series publicadas se detalla la situación general de los pacientes al final del periodo de seguimiento. Así, por ejemplo, Mustonen (55) resume la situación de 143 pacientes al término del periodo de seguimiento (0 a 6 años; media 1,9 años) como sigue:

remision clínica	7,6 %
estacionarios	65 0 %
HTA sin déficit funcional	6,9 %
IR lenta progresión	12,6 %
IR rápida progresión	2,0 %

La mayoría de publicaciones no aportan sin embargo información detallada acerca de la evolución final de los pacientes, excepto por lo que se refiere a determinados parámetros clínicos o de laboratorio.

### Evolución de las manifestaciones clínicas

En los pacientes con antecedentes de hematurias macroscópicas, estas repiten a intervalos variables y, con el paso del tiempo, tienden a desaparecer (37, 166, 184). Los

pacientes que sólo habían tenido un episodio de hematuria antes de la biopsia renal, presentan nuevos episodios en 2/3 de los casos (37). Tales episodios continúan apareciendo en relación con infecciones diversas o después de una amigdalectomía, vacunación, extracción dental, ejercicio físico violento o traumatismo (166). Entre los episodios de hematuria macroscópica, suele persistir una microhematuria y/o una proteinuria discreta. Sin embargo, la microhematuria desaparece en el 30 % de los casos, la proteinuria en el 27 % y ambas alteraciones urinarias en el 15 % (185). En los pacientes que nunca han presentado hematurias macroscópicas recurrentes, la microhematuria y/o la proteinuria suelen ser los únicos signos de nefropatía durante muchos años. En la evolución de estos pacientes, sólo aparecen hematuria macroscópica en menos del 3 % de los casos (166). La microhematuria puede ser continua o intermitente. La proteinuria suele ser discreta y permanecer estable. Sin embargo, en algunos casos se comprueban aumentos transitorios de la proteinuria, relacionados a veces con episodios infecciosos o sin causa aparente.

El desarrollo de proteinuria intensa, especialmente de rango nefrótico, es un signo inequívoco de enfermedad renal progresiva (33, 167). La persistencia de una proteinuria superior a 1 g/24 horas se asocia con deterioro de la función renal, tanto en el momento de la biopsia como en la evolución ulterior (46, 169). La aparición de un síndrome nefrótico es una eventualidad que sucede en el 10 al 30 % de los casos durante el curso evolutivo de la nefropatía IgA (185) y puede persistir o remitir espontáneamente.

La tensión arterial tiende a aumentar con el tiempo. En la serie de D'Amico (37), el 36 % de los pacientes tenían hipertensión arterial en el momento de la biopsia renal y el 55 % al final del período de seguimiento (media 3,5 años). En ambos momentos del estudio, la incidencia de HTA era superior a la de

pacientes con deterioro de la función renal, lo que indica que la tensión arterial se eleva antes de que se produzcan aumentos anormales de la creatinina sérica. Algunos enfermos desarrollan HTA maligna, en un porcentaje que llega al 7 % en la serie de Clarkson (57) y al 10 % en la de Rambausek (38). Una vez aparecida, la HTA nunca revierte espontáneamente.

Se han descrito algunos casos de insuficiencia renal aguda transitoria coincidiendo con episodios de hematuria macroscópica (170-173). Asimismo una minoría de pacientes, en general inferior al 2 % de los casos, puede mostrar un rápido deterioro de la función renal asociado comúnmente con presencia de semilunas epiteliales en la mayoría de los glomérulos (175). El embarazo suele ser bien tolerado y en general no provoca deterioro de la función renal o aumentos de la tensión arterial (35, 114, 186). Los niveles séricos de IgA no suelen mostrar muchas variaciones a lo largo del tiempo (166). La mayoría de los pacientes con niveles iniciales elevados continúan con estos niveles altos y aquellos con niveles normales no muestran tendencia a desarrollar aumentos anormales (166).

### Evolución de la función renal

La nefropatía IgA se consideró inicialmente una enfermedad benigna (187). Estudios a largo plazo han demostrado sin embargo que la función renal disminuye lentamente a lo largo del tiempo y que entre el 20 y el 30 % de los pacientes desarrollan insuficiencia renal progresiva y alcanzan el estadio terminal al cabo de 20 años o más de haberse descubierto la enfermedad (3, 37, 84).

A) En los estudios a corto plazo, puede comprobarse un deterioro de la función renal en un pequeño grupo de pacientes

(37, 44, 52, 55, 56, 59, 169). En aquellas series cuyo periodo medio de seguimiento oscila entre los 2 y los 5 años, la función renal se deteriora en alrededor del 15 % de los casos, mientras que el resto mantiene la función renal normal o el mismo grado de deterioro que al comienzo del estudio. El porcentaje más elevado de progresión hacia la insuficiencia renal es el publicado por van der Peet (41) y representa un 18,1 % sobre un total de 182 pacientes.

Por consiguiente, si al grupo de pacientes con deterioro de la función renal al comienzo del estudio se suman los que pierden función renal durante el mismo, el porcentaje de casos con deterioro funcional al final del estudio es más elevado, entre el 9 y el 49 % según las diferentes series publicadas (37, 44, 52, 55, 56, 59, 169). En la Tabla 7 se resume la evolución a corto plazo de la función renal en algunas series recientes. Este deterioro puede observarse en los pacientes con función renal previa normal (en el 9 % de los casos con Ccr superior a 90 ml/min), pero es más frecuente en aquellos con función previa alterada (en el 20 % de los casos con Ccr entre 70 y 90 ml/min y en el 67 % con Ccr inferior a 70 ml/min) (169).

Con periodos de seguimiento inferiores a 5 años, el porcentaje de pacientes que alcanza la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) se estima alrededor de un 10 %. En series recientes se refieren porcentajes de un 2,2 % (55), 5 % (59), 7,2 % (169), 11 % (56), 12,1 % (52), 13,5 % (44) y 14,6 % (37). En general, estos pacientes tenían una edad más elevada y unos niveles más altos de creatinina sérica en el momento de la biopsia renal (56). El porcentaje de pacientes que evoluciona a la IRCT en las series pediátricas es menor, siendo de un 6,6 % en la publicada por Levy y cols (93).

Tabla 7. Evolución de la función renal.

Serie	Nº Casos	Déficit funcional inicial	Déficit funcional final	% IRCT	Tiempo medio seguimiento
Boyce*	112	45,5 %		11,0 %	5,0 años
Kobayashi****	166	36,7 %	49,0 %	7,2 %	2,8 años
Mustonen****	143	32,0 %		2,2 %	2,0 años
D'Amico**	374	24,3 %	37,8 %	14,6 %	3,5 años
Woo***	151	5,0 %	9,0 %	5,0 %	4,2 años
Hood	37		29,7 %	13,5 %	2,8 años
Lee**	91	13,4 %	18,7 %	12,1 %	3,4 años

(Referencias: 56, 169, 55, 37, 59, 44 y 52)

\* creatinina  $\geq$  1,1 mg/dl

\*\* creatinina  $\geq$  1,4 mg/dl

\*\*\* creatinina  $\geq$  1,6 mg/dl

\*\*\*\* Ccreatinina  $\leq$  90 ml/min

IRCT: insuficiencia renal crónica terminal

La velocidad de progresión hacia la insuficiencia renal es sin embargo muy variable de un paciente a otro. En la serie de Boyce (56), el 11 % de los pacientes que progresaron a la IRCT lo hicieron en un plazo medio de 32,5 meses. Algunos autores han descrito dos subgrupos de pacientes en cuanto se refiere a la progresión de la insuficiencia renal. En el primero el curso es lento y tardan un promedio de 7,7 años antes de alcanzar la IRCT, mientras que en el otro el promedio es de 3,3 años (59). Este rápido deterioro de la función renal en algunos pacientes refleja probablemente una fase más avanzada de la nefropatía en el momento del diagnóstico que no una curso rápidamente progresivo de la misma (188).

A) En los estudios a largo plazo, el porcentaje de pacientes con nefropatía IgA que desarrolla insuficiencia renal progresiva o alcanza la fase de IRCT es por supuesto mayor. Sin embargo, la enfermedad se caracteriza por un curso lentamente progresivo.

Actualmente se dispone de varias curvas de supervivencia actuarial publicadas en Francia (35), Italia (37, 166) y España (184). En la publicada por D'Amico en 1985 (166), el 15,3 % de los pacientes alcanzan la IRCT en el plazo de 10 años y el 33,8 % en el plazo de 20 años, a partir del momento del comienzo aparente. La supervivencia renal actuarial es superior al 95 % a los 5 años, entre el 78 y el 91 % a los 10 años y entre el 66 y el 84 % a los 20 años (35, 37, 59, 166, 184, 185, 188, 189). Si se tiene en cuenta que la nefropatía probablemente antecede el descubrimiento de la enfermedad en varios meses o años, algunos autores estiman que la supervivencia renal es superior al 90 % a los 10 años y superior al 75 % a los 20 años (37).

### Factores pronóstico

El haber reconocido que la nefropatía IgA puede tener un carácter progresivo ha estimulado la búsqueda de marcadores pronósticos que, presentes en el momento del diagnóstico, puedan sugerir un curso más severo.

La edad avanzada al inicio de la enfermedad y/o en el momento del diagnóstico (35, 38, 190) es citada a menudo como signo de mal pronóstico. De hecho, la media de edad al comienzo de la enfermedad y/o en el momento de la biopsia renal es algo mayor en los pacientes que evolucionan desfavorablemente (166), pero esta diferencia es poco significativa. La duración aparente de la enfermedad carece de todo valor pronóstico. El sexo masculino también ha sido considerado un factor de mal pronóstico (35,38, 44, 164, 188, 189). El porcentaje de varones que tienen una evolución desfavorable es algo mayor que el de mujeres, pero el significado estadístico de esta diferencia no es significativo (55, 166). La presencia de los antígenos HLA Bw35 y DR4 tiene un pronóstico desfavorable en algunas series (76, 191). Una publicación señala, por el contrario, que el antígeno DR4 se asocia con un curso benigno (77).

La ausencia de una historia previa de hematuria recurrente se ha señalado como un factor de buen pronóstico (35, 38, 42, 57, 164, 166, 190). Este mejor pronóstico de los pacientes con hematuria macroscópica recurrente no se debe únicamente a la menor edad de estos pacientes al inicio de la enfermedad (166). Los pacientes con hematurias recurrentes, cuya enfermedad se manifestó después de los 30 años, tienen \$simismo un pronóstico más favorable que aquellos de una edad comparable pero sin historia de hematurias macroscópicas (D'Amico).

Tabla 8. Marcadores pronóstico (I)

---

Marcadores clínicos\* que indican un mal pronóstico

Edad	(35, 38, 166, 190)
Sexo masculino	(35, 38, 44, 164, 188, 189)
Antígenos HLA	
Bw35	(191)
Dr4	(76)
Ausencia de hematuria recurrente	(35, 37, 38, 42, 57, 164, 166, 190)
Proteinuria intensa	
superior a 1 g/día	(35, 37, 38, 44, 57, 58, 185, 190)
rango nefrótico	(46)
Hipertensión	(10, 37, 44, 48, 52, 56)
Déficit función renal	
Cr sérica	(10, 52, 56, 188)
C.creatinina < 70 ml/min	(169)

---

\* presentes en el momento de la biopsia renal

A pesar de ello, la ausencia de hematurias macroscópicas no indica necesariamente un mal pronóstico. Los pacientes con hematuria microscópica aislada o con proteinuria asintomática como formas de presentación de la enfermedad tienen en general un curso benigno (55, 164).

Todos los estudios coinciden en el peor pronóstico de los pacientes que cursan originariamente con proteinuria superior a 1 g/día y en el valor predictivo de este hallazgo en el momento de la biopsia renal (169). Este marcador de mal pronóstico es todavía más significativo cuando la proteinuria es de rango nefrótico (46).

La presencia de hipertensión en el momento de la biopsia es asimismo un factor de mal pronóstico (56) y asociado a menudo con evolución a la IRCT (riesgo relativo 7,3). La evolución hacia la IRCT es mucho más frecuente en los pacientes con hipertensión maligna (150, 151).

La evolución hacia la IRCT es tanto más probable cuanto mayor sea el deterioro de la función renal en el momento de la biopsia (10, 52, 56, 169, 188). Ello no excluye que puedan evolucionar a la IRCT algunos pacientes con función renal previa normal, o que una función renal disminuida se mantenga estable durante largos periodos de tiempo. Los niveles de creatinina sérica en el momento del diagnóstico tienen un valor pronóstico limitado, excepto cuando son superiores a 3 mg/dl (56). Los resultados carecen de significación estadística cuando se aplican a niveles más bajos. El aclaramiento de la creatinina tiene mayor valor pronóstico. El porcentaje de pacientes que progresan hacia la insuficiencia renal es mayor cuanto más disminuido se halla el aclaramiento de la creatinina en el momento del diagnóstico. Así, en una de las series publicadas (169), tienen un curso progresivo el 9 % de los pacientes con  $Ccr > 90$  ml/min, el 20 % de los

pacientes con Ccr 70 a 90 ml/min y el 67 % de los pacientes con Ccr < 70 ml/min.

La biopsia renal se suele considerar un eficaz indicador pronóstico de la nefropatía IgA (55). En la Tabla 9 figuran los principales hallazgos histológicos relacionados con un mal pronóstico evolutivo. Las lesiones glomerulares más frecuentemente asociadas con un curso clínico desfavorable son la proliferación mesangial difusa (37, 166) y la esclerosis global (37, 58, 166). Por el contrario, las lesiones segmentarias tienen un valor predictivo más limitado, excepto cuando están presentes en más del 30 o 50 % de los glomérulos (37). Más recientemente se ha señalado el valor pronóstico de los depósitos capilares (169), en especial cuando se acompañan de IgG y/o IgM (58), así como la presencia de las alteraciones de la lámina densa (195). No parece tener un significado pronóstico la intensidad de fluorescencia para los depósitos de IgA y/o C3 (37).

La fibrosis intersticial, la atrofia tubular y las lesiones vasculares tienen asimismo un acusado valor pronóstico, superior incluso en algunas series al de las lesiones glomerulares (58, 59).

Cuando las biopsias renales se clasifican en varios tipos según la naturaleza, intensidad y grado de difusión de las lesiones, el pronóstico es más desfavorable para aquellos tipos que incluyen altos porcentajes de semilunas epiteliales (glomerulonefritis extracapilar) o de glomérulos esclerosados (glomerulonefritis esclerosante) (61).

A pesar del valor pronóstico de los parámetros histológicos, no existe ningún hallazgo que pueda predecir la evolución cuando se aplica a pacientes individuales (37).

Tabla 9. Marcadores pronósticos (II)

---

Marcadores histológicos que indican un mal pronóstico

Proliferación mesangial difusa	(35, 37, 52, 192)
Proliferación endocapilar	(193)
Semilunas epiteliales	(225)
Esclerosis glomerular	
segmentaria	(166)
global	(14, 58, 166, 185, 190)
Fibrosis intersticial	(10, 55, 166, 185)
Atrofia tubular	(59)
Arteriosclerosis	(55)
Depósitos capilares (IF)	(169)
C3 vascular	(55)
Depositos subendoteliales (ME)	(194)
Alteraciones lámina densa (ME)	(195)

---

## TRATAMIENTO

No se ha demostrado la eficacia de ningún tratamiento específico en la nefropatía IgA.

Los corticoides pueden ser útiles en dos circunstancias particulares. La primera, en un grupo poco común de pacientes con síndrome nefrótico y lesiones mínimas acompañado de depositos mesangiales de IgA. Tales pacientes suelen responder muy bien a la corticoterapia (93) y no deben confundirse con aquellos casos de nefropatía IgA con lesiones glomerulares proliferativas o esclerosantes cuyo síndrome nefrótico suele ser corticorresistente (55). La segunda circunstancia en la que los corticoides, sólo o asociados a ciclofosfamida, pueden ser eficaces son los pacientes con un comienzo agudo, deterioro rápido de la función renal y presencia de semilunas en más del 60 % de los glomérulos (166). En algunos casos el tratamiento incluyó el uso de plasmaféresis (196-198). Sin embargo, los efectos beneficiosos de este tipo de terapéutica sólo se observa en casos esporádicos. Los inmunosupresores, a causa de sus conocidos efectos secundarios, no se hallan indicados en una enfermedad de curso indolente y prolongado (166). Además, se carece de estudios controlados sobre su efectividad. El beneficio a largo plazo de los fármacos anticoagulantes y/o antitrombóticos no se ha estudiado todavía de manera eficaz (14).

Algunos autores han recurrido a la amigdalectomía y a la eliminación de focos sépticos dentales en los pacientes con nefropatía IgA (199). Aunque se ha descrito una disminución de los brotes de hematuria macroscópica e incluso de los niveles séricos de IgA (200), no se ha demostrado un beneficio sustancial con tales medidas (14) ni se ha evitado la progresión hacia la insuficiencia renal (166). La administración de antibióticos está indicada en las infecciones locales probadas, pero no se ha

comprobado un efecto beneficioso de la administración profiláctica de antibióticos a largo plazo (14).

La fentoina es un agente anticonvulsivante eficaz para disminuir los niveles séricos de IgA y, por esta razón, ha sido empleada por varios investigadores en el tratamiento de la nefropatía IgA (201, 202, 203). El empleo de fentoina ha sido útil para disminuir los niveles séricos de IgA y en particular de IgA polimérica (202), pero no los niveles de CIs circulantes (203). Puede disminuir la frecuencia de hematuria macroscópica, e incluso se ha demostrado en algún caso la desaparición de los depósitos mesangiales de IgA al cabo de 1 año de tratamiento (202). Sin embargo, los estudios controlados (201) no han mostrado ningún beneficio significativo en el curso clínico o en las lesiones histológicas de la enfermedad.

Se ha realizado un estudio controlado con dapsona (diaminodiphenylsulfona) basado en la observación de que la nefropatía IgA se halla relacionada con la dermatitis herpetiforme (204). También se ha ensayado la urokinasa, por su efecto anticoagulante a nivel glomerular, y el danazol, capaz de solubilizar in vitro los complejos inmunes de IgA. Ninguno de estos tratamientos ha demostrado un efecto clínico y/o histológico claramente beneficioso (205). Actualmente se investiga el beneficio del ácido ecosapentanóico y de los anti-inflamatorios no esteroideos en el tratamiento de la enfermedad.

En el momento actual, la única actitud que parece influir o retardar la progresión hacia la IRCT de los pacientes con nefropatía IgA es el control de la tensión arterial y la restricción de proteínas en la dieta (166). También puede ser útil evitar ciertos antígenos alimentarios (por ejemplo, el gluten) y la supresión del alcohol (206).

**MATERIAL Y METODOS**

## MATERIAL HUMANO

Entre Septiembre de 1975 y Diciembre de 1986 se han estudiado 100 pacientes (70 varones y 30 mujeres) diagnosticados por biopsia renal de nefropatía IgA . Todos los pacientes residían en Catalunya.

De estos 100 pacientes, 77 eran adultos y procedían del Servicio de Nefrología del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. Los 23 pacientes restantes eran niños, con una edad inferior a 15 años, y procedían del Departamento de Pediatría del mismo hospital.

En el momento de realizar el diagnóstico histológico, la edad de los pacientes adultos variaba entre 15 y 56 años, con una media de  $31,3 \pm 9,6$  años. La edad de los pacientes pediátricos variaba entre 4 y 14 años, con una media de  $9,9 \pm 2,8$  años.

El diagnóstico de nefropatía IgA se basó en la demostración por inmunofluorescencia directa de depósitos aislados o predominantes de IgA en el mesangio glomerular con caracter difuso y con un patrón granular. Fueron excluidos los pacientes con evidencia clínica o serológica de lupus eritematoso sistémico, enfermedad hepática crónica y púrpura de Schönlein-Henoch.

Asimismo, y durante el mismo período, han sido estudiados 10 pacientes afectos de HTA maligna esencial y comparados con un subgrupo de 11 pacientes afectos de nefropatía IgA con HTA maligna secundaria.

## METODOS CLINICOS Y DE LABORATORIO

Los datos clínicos y biológicos de cada paciente se han recogido de forma retrospectiva a partir de su historia clínica hospitalaria.

### Metodología clínica

Los parámetros clínicos evaluados han sido: sexo, edad de inicio aparente, edad de la biopsia renal, antecedente familiar de nefropatía, antecedente infeccioso, forma de presentación, historia de hematuria única o recurrente, historia de edemas, presencia de oliguria y niveles de tensión arterial.

Los parámetros biológicos evaluados han sido: proteinuria, alteraciones del sedimento de orina, nivel de creatinina sérica y aclaramiento de creatinina. Además se han efectuado exámenes hematológicos y bioquímicos de rutina que incluyen hemograma, pruebas de coagulación, glicemia, uricemia, niveles de colesterol y triglicéridos, proteinograma, ionograma y pruebas de funcionalismo hepático entre otras.

Se han determinado asimismo los niveles séricos de IgA en 35 casos, de C3 en 63 casos, de C4 en 58 casos, de CH50 en 48 casos, de HbsAg en 55 casos, de ANA en 55 casos, de ASLO en 25 casos y de crioglobulinas en 11 casos.

La edad de comienzo aparente de la nefropatía se ha definido como aquella fecha en que el paciente presentó por vez primera hematuria macroscópica o se detectaron alteraciones en los análisis de orina.

Se ha considerado hematuria recurrente el antecedente de dos o más episodios de hematuria macroscópica.

Se ha definido como síndrome nefrítico agudo la presentación asociada de oliguria, hematuria, edemas e hipertensión arterial.

El síndrome nefrótico se ha definido como una proteinuria  $> 3,5 \text{ g/24 h/1,73 m}^2$  acompañada de hipoalbuminemia (albúmina sérica  $< 30 \text{ g/l}$ ).

La proteinuria se ha definido como la excreción urinaria de más de  $150 \text{ mg/24 h}$  y la hematuria microscópica como el hallazgo de más de 3 hematíes por campo en el sedimento de orina.

La hipertensión arterial se ha definido en el adulto como el hallazgo de una tensión arterial sistólica  $> 160 \text{ mm Hg}$  y/o una tensión arterial diastólica  $> 95 \text{ mm Hg}$ .

La hipertensión arterial maligna se ha definido como una tensión arterial diastólica en general igual o superior a  $140 \text{ mm Hg}$ , acompañada de retinopatía grado III o IV de la clasificación de Keith-Wagener y de deterioro de la función renal.

En los niños la hipertensión arterial se ha definido en relación con la edad según la Tabla adjunta.

Tensión arterial normal en los niños

EDAD (años)	TA NORMAL (mm Hg)		LIMITES (x + 2 DS)	
	<u>SIS</u>	<u>DIA</u>	<u>SIS</u>	<u>DIA</u>
0 - 2	95	55	110	65
3 - 6	100	65	120	70
7 - 10	105	70	130	75
11 - 15	115	70	140	80

Pediatrics 59,803,1977.

La función renal se ha valorado según el nivel de creatinina sérica y/o la determinación del aclaramiento de creatinina endógena. Para comparar los resultados con los publicados por otros autores, se ha considerado función renal deficiente una creatinina sérica superior a 1,4 mg/ml y/o un aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

La insuficiencia renal aguda se ha definido como un aumento rápido de la creatinina sérica (dos veces el nivel previo) o bien un descenso del aclaramiento de creatinina endógena (inferior al 25 % del valor previo).

El periodo de seguimiento después de la biopsia renal ha variado en los adultos entre 3 meses y 10,5 años (superior a 1 año en el 85,1 % de los casos), con una media de 3,7 años. En los niños el periodo de seguimiento postbiopsia varió entre 9 meses y 11 años (superior a 1 año en el 94,7 %), con una media de 4,2 años.

La evolución de los pacientes ha sido evaluada en 86 pacientes. Al final del seguimiento, la situación de los enfermos se ha valorado como: remisión (ausencia de proteinuria y de microhematuria, tensión arterial normal sin tratamiento y creatinina sérica normal), estable (proteinuria y microhematuria ausentes o presentes, tensión arterial normal sin tratamiento y creatinina sérica normal), hipertensión (aumento de la tensión arterial en ausencia de cifras elevadas de creatinina sérica) y deterioro funcional (persistencia o aparición de niveles elevados de creatinina sérica).

### Métodos de laboratorio

Los exámenes hematológicos y bioquímicos de rutina se han efectuado según técnicas estandarizadas en los laboratorios del Hospital Clínico de Barcelona.

La proteinuria se determinó en una muestra alícuota de orina de 24 horas por el método del ácido sulfosalicílico. El sedimento de orina se realizó en una muestra recién emitida y mediante la técnica standard.

La creatinina sérica se determinó con el método de Jaffé. El aclaramiento de creatinina endógena se realizó previa recolección de orina de 24 horas.

Los niveles séricos de IgA se determinaron por inmunodifusión radial. Se consideraron elevados los niveles séricos superiores a 400 mg/dl.

Las fracciones C3 (normal 50 a 125 mg/dl) y C4 (normal: 19 a 40 mg/dl) del complemento sérico se estimaron por el método de inmunodifusión radial. La actividad hemolítica total de complemento ( $CH_{50}$ ) se determinó con la técnica de Mayer modificada por Lachmann y Hobart (normal 400 a 700 uu).

La presencia de ANA se determinó con la técnica de inmunofluorescencia indirecta según Swanson. Los anticuerpos anti-DNA se investigaron con la técnica de Farr de precipitación con sulfato amónico (normal inferior a 25 u/ml).

## MATERIAL Y METODO HISTOLOGICO

El material destinado al estudio histológico fue obtenido por biopsia renal quirúrgica o por vía percutánea bajo control ecográfico y procesado para microscopía óptica (MO) e inmunofluorescencia (IF) en 100 casos. Además, un fragmento de la biopsia renal fue procesado para microscopía electrónica (ME) en 20 casos.

### Microscopía óptica

Para su estudio en MO el tejido renal fue fijado en líquido de Bouin, incluido en parafina y cortado a 2-4 micras. Los cortes fueron teñidos sistemáticamente con: (1) hematoxilina-eosina, (2) ácido peryódico de Schiff, (3) tricrómico de Masson verde luz y (4) plata-metenamina.

En cada biopsia se estudiaron los siguientes parámetros:

#### A) Lesiones glomerulares

- 1) proliferación mesangial
- 2) expansión mesangial
- 3) proliferación endocapilar
- 4) exudación leucocitaria
- 5) engrosamiento parietal
- 6) semilunas epiteliales
- 7) adherencias capsulares
- 8) esclerosis segmentaria
- 9) esclerosis total

B) Lesiones tubulares e intersticiales

- 10) Infiltración celular
- 11) Fibrosis intersticial
- 12) Atrofia tubular
- 13) Dilatación tubular
- 14) Cilindros

C) Lesiones vasculares

- 15) Hialinosis arteriolar
- 16) Hiperplasia intimal
- 17) Necrosis fibrinoide
- 18) Endoarteritis proliferativa

Cada una de estas lesiones fue valorada por el método semicuantitativo de Pirani modificado por el autor.

La presencia de semilunas, adherencias, esclerosis segmentaria o esclerosis global se expresó en términos de porcentaje de glomérulos afectados presentes en la biopsia. Se valoró como significativa la presencia de más de un 10 % de glomérulos afectados para cada una de las lesiones descritas.

Las lesiones restantes se evaluaron según la intensidad de las mismas de 0 a +++ . Se considera 0 = nulo, + = discreto, ++ = moderado y +++ = intenso. Se valoró como significativa una intensidad de ++ o +++.

### Inmunofluorescencia

Para su estudio por IF, un fragmento del tejido renal fue congelado inmediatamente con nitrógeno líquido a - 70 C y se efectuaron cortes de 2 a 4 micras de espesor con un criostato.

Los cortes se incubaron con suero inmunes monoespecíficos marcados con isotiocianato de fluoresceina (Behring-Werke Laboratories) frente a IgA, IgG, IgM, C3, C4, C1q, fibrinógeno, y ocasionalmente frente a IgD o IgE.

Los cortes así preparados se examinaron y fotografiaron con un microscopio de fluorescencia (Zeiss II). Se utilizó un filtro excitador BG 38 y Kp 500 y un filtro supresor de 530 mmm.

La intensidad de la fluorescencia de cada corte se valoró de 0 a +++. Asimismo se valoró la localización mesangial o capilar de la fluorescencia y la distribución segmentaria o difusa de la fluorescencia glomerular.

### Microscopia electrónica

Un total de 20 biopsias renales fueron examinadas por ME, de las cuales 13 correspondían a pacientes adultos y 7 a pacientes en edad pediátrica.

El fragmento destinado a ME era un bloque de 1 mm de tejido, el cual fue fijado en glutaraldehído al 2,5 %, post osmicado, deshidratado y embebido en araldita.

A continuación se efectuaron cortes ultrafinos, se impregnaron con acetato de uranilo y citrato de plomo y se montaron en rejillas para su estudio. Este se realizó con un microscopio Philips 201 C. En cada caso se estudiaron uno o dos glomérulos.

Se valoró la presencia de depósitos electrondensos y su localización mesangial, paramesangial, subendotelial y/o subepitelial. Asimismo se valoró la presencia de proliferación mesangial, aumento de la matriz mesangial, proliferación endocapilar, interposición mesangial, alteraciones de la membrana basal glomerular y fusión de los podocitos.

La intensidad de los hallazgos se estimó de forma semicuantitativa entre 0 a +++.

### Clasificación

Las biopsias renales de los pacientes con nefropatía IgA se han clasificado según el sistema propuesto por un comité de expertos de la O.M.S. para las enfermedades glomerulares (157). De acuerdo con esta clasificación, basada en los hallazgos en microscopía óptica, se distinguen 5 tipos diferentes. Esta clasificación, útil para efectuar estudios comparativos, ha sido modificada por el autor de esta tesis, quién ha establecido dos subgrupos para los tipos II y IV.

## Clasificación de la OMS para las Enfermedades Glomerulares

---

- I. Riñón "normal" en microscopía óptica.
  - II. Cambios menores. Expansión del mesangio con no más de 3 células por área mesangial.
  - III. Glomerulonefritis segmentaria y focal. Porcentaje de glomérulos que muestran proliferación mesangial o áreas de esclerosis segmentaria inferior al 50 %. Los glomérulos restantes muestran cambios menores.
  - IV. Glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa. Hiper celularidad mesangial de carácter difuso, aunque irregular en cuanto a su intensidad y distribución.
  - V. Glomerulonefritis esclerosante difusa. Afectación superior al 80 % de los glomérulos.
- 

El tipo IIIa incluye aquellas biopsias que muestran proliferación y/o expansión del mesangio con caracter segmentario y focal, pero sin lesiones glomerulares sobreañadidas. El tipo IIIb se reserva para aquellos casos con lesiones sobreañadidas (semilunas, adherencias, esclerosis), pero con un porcentaje de glomérulos afectados inferior al 50 %. El tipo IVa incluye sólo aquellas biopsias que muestran proliferación y/o expansión del mesangio con caracter difuso, pero sin lesiones glomerulares sobreañadidas. El tipo IVb se reserva para aquellos casos con lesiones sobreañadidas en más del 50 % de los glomérulos.

## METODOS ESTADISTICOS

En el estudio estadístico de los datos obtenidos hemos utilizado la media aritmética ( $\bar{X}$ ) y la desviación standard (DS).

1. Para analizar las diferencias de edad, proteinuria, tensión arterial, nivel de creatinina y duración de la enfermedad entre dos o más grupos, se ha utilizado la  $t$  de Student para datos no apareados.

2. Para analizar las diferencias de porcentajes de pacientes con hematuria, hipertensión, insuficiencia renal o que requirieron hemodiálisis entre dos o más grupos se ha recurrido a la prueba del  $\chi^2$ . Cuando alguna de las frecuencias esperadas era inferior a 5 se empleó la corrección de Yates.

3. El grado de deterioro de la función renal se ha valorado mediante el coeficiente de regresión lineal para el valor recíproco de la creatinina sérica ( $1/Cr$ ) versus tiempo de evolución.

4. Las curvas de supervivencia actuarial fueron calculadas según el método de las tablas de vida de Cutler y Ederer (242). Para comparar dos distribuciones de supervivencia actuarial se han empleado las pruebas de Wilcoxon (Breslow) y de Savage (Mantel Cox).

5. El nivel de significación estadística se ha establecido para  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

## HALLAZGOS CLINICOS

Se exponen a continuación los resultados del estudio efectuado en 77 pacientes adultos afectados de nefropatía IgA.

### Datos clínicos iniciales

La serie consta de 77 pacientes adultos, de los cuales 57 son varones y 20 mujeres. La relación varones/mujeres es por tanto 2,8:1.

TABLA 10. Casuística

---

Nº de casos	77
Varones	57
Mujeres	20
Relación V/M	2,8

---

La edad de inicio aparente fue de  $26,2 \pm 9,8$  años, comprendida entre los 8 y los 50 años. La edad de inicio aparente fue inferior a los 25 años en el 48 % de los pacientes. No se observaron diferencias entre la edad de inicio en los varones ( $26,3 \pm 10,2$  años) y en las mujeres ( $25,8 \pm 8,6$  años). La edad al efectuar la biopsia renal fue de  $31,3 \pm 9,6$  años, con un mínimo de 15 y un máximo de 56 años. La biopsia renal se efectuó antes de los 35 años en el 50 % de los pacientes.

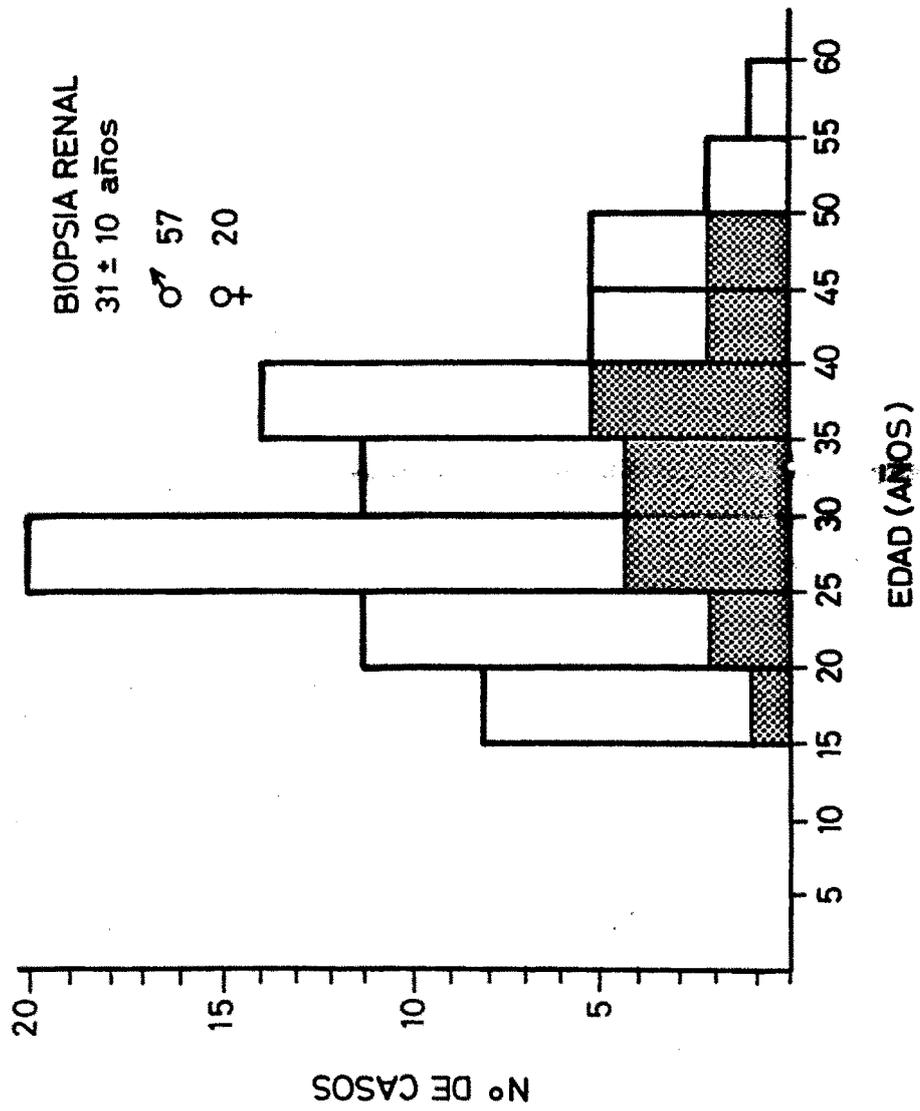


TABLA 11. Edad

---

Edad inicio aparente:		
	26,2 ± 9,8 años	( 8 a 50)
Edad biopsia renal:		
	31,3 ± 9,6 años	(15 a 56)

---

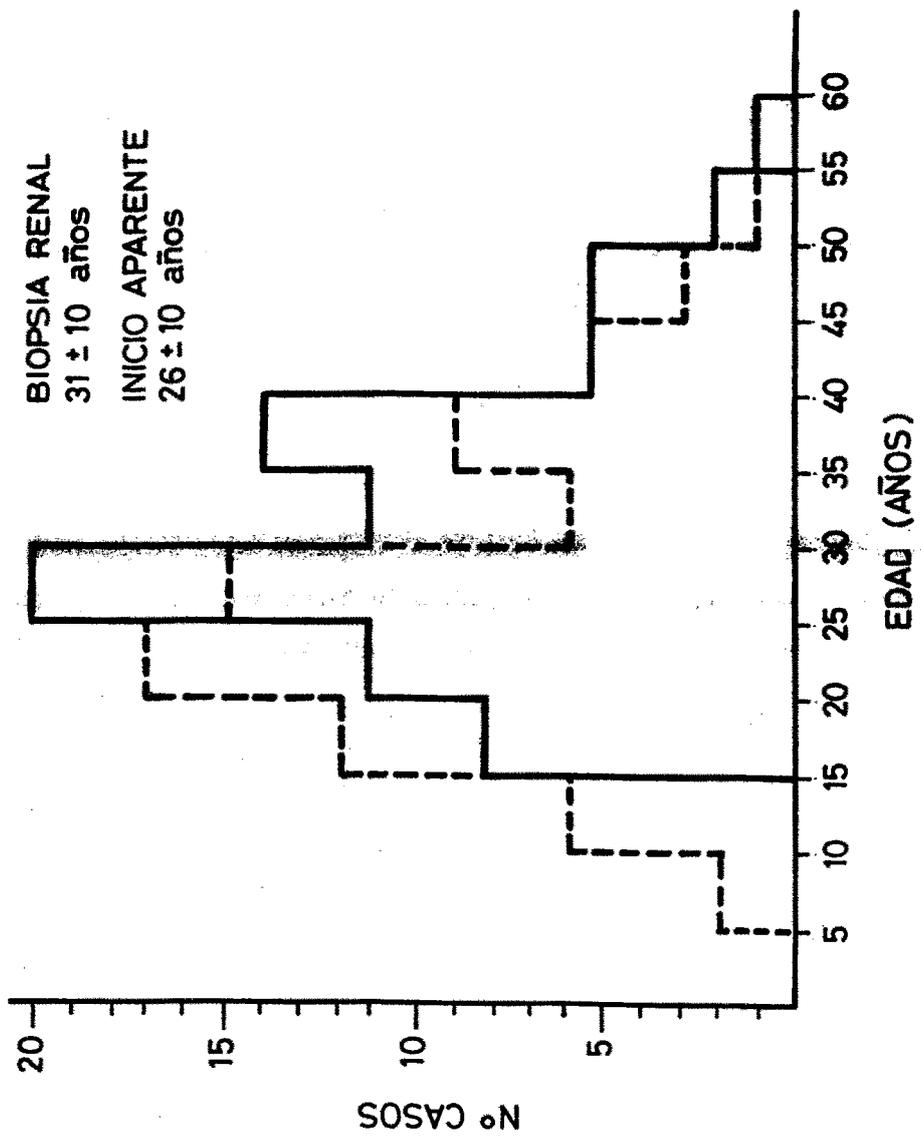
La **duración aparente** de la enfermedad, definida como el tiempo transcurrido entre el primer signo o síntoma de nefropatía y la biopsia renal, fue de 4,96 ± 6,1 años. Fué muy variable de un paciente a otro, entre 0 y 40 años, pero igual o inferior a 5 años en el 61 % de los casos.

TABLA 12. Duración aparente

---

Media	4,96	años
D.S.	6,14	años
Intervalo	0 a 40	años
Inferior a 1 año	20	(25,9 %)
1 a 5 años	27	(35,1 %)
6 a 10 años	21	(27,3 %)
Superior a 10 años	9	(11,7 %)

---



En 10 de 69 pacientes (14,5 %) existían **antecedentes familiares** de nefropatía. Tres enfermos tenían parientes de primer grado con hematuria y/o proteinuria y otros 3 familiares con IRC terminal. Dos pacientes, incluidos en la presente serie, eran hermanos. Por último, el hijo de un paciente fue diagnosticado de glomerulonefritis aguda.

En 15 de 69 pacientes (21,7 %) se comprobó la existencia de hipertensión arterial entre sus familiares próximos.

TABLA 13. Antecedentes familiares

---

Nefropatía	10/69	(14,5 %)
Hipertensión	15/69	(21,7 %)
Hematuria y/o Proteinuria	3 casos	(hijo, hija y padre)
Nefropatía IgA	2 casos	(hermanos)
IRC terminal	3 casos	(abuelo, padre y tío)
Glomerulonefritis aguda	1 caso	(hijo)

---

El hallazgo de una **infección previa**, relacionada con la aparición de brotes de hematuria macroscópica o precediendo el descubrimiento de la nefropatía, se constató en 31 de 75 pacientes (41,3 %). En 25 casos se trataba de una infección aguda de vías respiratorias altas (amigdalitis, faringitis o síndrome febril seudogripal). El intervalo entre el episodio infeccioso y la aparición de las alteraciones urinarias fue muy corto, en general inferior a 48 horas y en ningún caso superior a una semana. En 2 pacientes el episodio desencadenante fue una infección urinaria, en otros 2 una infección apendicular (peritonitis y plastrón apendicular) y en los 2 restantes una infección por *Shigella* y por *Yersinia* respectivamente.

TABLA 14. Antecedente infeccioso

Presente	31/75	(41,3 %)
Ausente	44/75	(58,6 %)
Infección respiratoria alta	25 casos	
Infección urinaria recurrente	2 casos	
Infección apendicular	2 casos	
<i>Shigella</i>	1 caso	
<i>Yersinia</i>	1 caso	

Entre las **enfermedades asociadas** o que coexistían con la enfermedad renal, figuran 2 casos de asma bronquial, 2 casos de alergia a los contrastes yodados, 1 caso de síndrome seco (*sicca*), 1 caso de talasemia menor y 1 caso de ingesta excesiva de alcohol y cocaína.

TABLA 15. Enfermedades asociadas

---

Asma bronquial	2 casos
Alergia al yodo	2 casos
Síndrome sicca	1 caso
Talasemia minor	1 caso
Alcohol/cocaina	1 caso

---

En la Tabla 16 figuran las formas de presentación de la enfermedad.

En 37 pacientes (48 %) la primera manifestación fue una hematuria macroscópica, única o recurrente, no asociada a otras alteraciones clínicas mayores.

En 21 pacientes (27,3 %) la enfermedad renal se descubrió por el hallazgo fortuito de proteinuria y/o hematuria microscópica asintomáticas.

En 15 pacientes (19,5 %) la nefropatía se descubrió al estudiar una hipertensión arterial, 3 de los cuales con HTA maligna.

En otros 2 pacientes (2,6 %) al efectuar el estudio de una insuficiencia renal crónica.

Por último, en 1 paciente la forma de presentación fue un síndrome nefrítico agudo y en otro un síndrome nefrótico.

TABLA 16. Forma de presentación

Hematuria macroscópica	37/77	(48,0 %)
Proteinuria y/o microhematuria	21/77	(27,3 %)
Hipertensión arterial*	15/77	(19,5 %)
Insuficiencia renal crónica**	2/77	(2,6 %)
Síndrome nefrítico agudo	1/77	(1,3 %)
Síndrome nefrótico	1/77	(1,3 %)

\* 3 con HTA maligna

\*\* Cr sérica > 3 mg/dl

**Datos clínicos al efectuar la biopsia renal**

No se observaron diferencias relacionadas con el sexo en cuanto a la edad de inicio de la nefropatía, edad en el momento de la biopsia renal, hematuria macroscópica, proteinuria, hipertensión o niveles de creatinina sérica.

Tabla 17. Nefropatía IgA y Sexo.

	HOMBRES	MUJERES	P
Nº Casos	57	20	
Edad inicio	26,3 ± 10,2	25,8 ± 8,6	NS
Edad biopsia	30,5 ± 9,9	33,4 ± 8,6	NS
Macrohematuria	28 (49,1 %)	13 (65,0 %)	NS
Proteinuria	1,99 ± 1,8	1,87 ± 1,7	NS
negativa	4 ( 7 %)	3 (15 %)	NS
inferior 1 g/24 h	12 (21 %)	4 (20 %)	NS
superior 3,5 g/24 h	7 (12 %)	3 (15 %)	NS
Hipertensión	29 (50,9 %)	10 (50,0 %)	NS
HTA maligna	10 (17,5 %)	1 ( 5,0 %)	NS
Creatinina mg/dl	2,11 ± 1,9	1,26 ± 0,7	NS
excluidos HTAm	1,55 ± 1,2	1,16 ± 0,6	NS
Cr > 1,4 mg/dl	21 (36,8 %)	4 (20,0 %)	NS
Cr > 3,0 mg/dl	11 (19,3 %)	3 (15,0 %)	NS

En 70 de 77 pacientes (90,9 %) la proteinuria era positiva en el momento del diagnóstico histológico.

TABLA 18. Proteinuria

---

Positiva	70/77	(90,9 %)
Negativa	7/77	( 9,1 %)
Inferior 1 g/24 h	16	(20,8 %)
1 a 1,9 g/24 h	19	(24,7 %)
2 a 3,4 g/24 h	25	(32,5 %)
Superior 3,5 g/24 h	10	(13,0 %)

---

En los pacientes con proteinuria positiva, la tasa media de excreción urinaria de proteínas fue  $2,15 \pm 1,7$  g/24 h, oscilando entre 0,3 y 11 g/24 horas. La proteinuria era inferior a 1 g/24 horas en 16 pacientes (20,8 %), entre 1 y 1,9 g/24 h en 19 (24,7 %), entre 2 y 3,4 g/24 h en 25 (32,5 %) e igual o superior a 3,5 g/24 h en 10 (13 %).

Los 11 pacientes con nefropatía IgA e HTA maligna mostraron una proteinuria significativamente más elevada ( $4,05 \pm 3,1$  g/24 h) que los 59 pacientes sin HTA maligna ( $1,79 \pm 1,1$  mg/24 h).

En los 7 pacientes con proteinuria negativa (9,1 %) la edad media inicial ( $26,8 \pm 11,8$  años) y la edad media en el momento de la biopsia renal ( $31,3 \pm 12,1$  años) no diferían de las observadas en los pacientes con proteinuria positiva.

En la Tabla 19 se comparan los pacientes con nefropatía IgA agrupados según la intensidad de la proteinuria sea inferior o superior a 1 g/24 h en el momento de la biopsia.

Tabla 19. Nefropatía IgA y Proteinuria.

	INFERIOR 1 g/24 h	SUPERIOR 1 g/24 h	P
Nº casos	23	54	
Edad inicio	24,7 ± 9,1	26,9 ± 10,1	NS
Edad biopsia	29,9 ± 9,8	31,9 ± 9,4	NS
Sexo (varones)	16 (69,6 %)	41 (75,9 %)	NS
Macrohematuria	18 (78,3 %)	23 (42,6 %)	0,01
Hipertensión	4 (17,4 %)	35 (64,8 %)	0,0005
HTA maligna	0 ( 0,0 %)	11 (20,3 %)	0,05
Creatinina mg/dl	1,09 ± 0,4	2,23 ± 2,0	0,01
excluido HTAm	1,09 ± 0,4	1,62 ± 1,2	0,05
Cr > 1,4 mg/dl	1 (4,4 %)	24 (44,4 %)	0,001

No se observan diferencias en la edad o el sexo entre ambos grupos. Los pacientes con proteinuria discreta ( $< 1$  g/24 h) muestran mayor incidencia de hematuria macroscópica (78,3 % vs 42,6 %), siendo esta diferencia significativa ( $p = 0,01$ ). Los pacientes con proteinuria de grado medio o intensa ( $> 1$  g/24 h) muestran mayor incidencia de hipertensión (64,8 % vs 17,4 %) y cifras más elevadas de creatinina sérica ( $2,23 \pm 2$  vs  $1,09 \pm 0,4$  mg/dl). Esta diferencia se mantiene incluso cuando se excluyen los pacientes con HTA maligna.

La hematuria macroscópica es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes en nuestra serie. En el momento de la biopsia renal habían presentado hematuria macroscópica 41 de 77 pacientes (53,3 %), de los cuales en 15 había sido única (19,5 %) y en 26 tenía un carácter recurrente (33,8 %).

TABLA 20. Hematuria

<u>Hematuria macroscópica</u>		41/77	(53,3 %)
Unica	15/77		(19,5 %)
Recurrente	26/77		(33,8 %)
<u>Hematuria microscópica</u>		33/77	(42,8 %)
Aislada	0/77		(00,0 %)
Con Prot.	33/77		(42,8 %)
<u>Ausencia de hematuria</u>		3/77	( 3,9 %)

En nuestra serie, existe una relación entre la edad de inicio de la enfermedad y la incidencia de hematuria macroscópica. La incidencia de hematuria macroscópica fue del 85 % en los sujetos menores de 20 años, del 46,9 % entre los 20 y los 29 años, del 40 % entre los 30 y los 39 años, y del 37,5 % entre los 40 y los 49 años.

TABLA 21. Hematuria macroscópica

---

Edad inicio aparente:

Inferior a 20 años	13/20	(85,0 %)
20 a 29 años	15/32	(46,9 %)
30 a 39 años	6/15	(40,0 %)
40 a 49 años	3/8	(37,5 %)
Superior a 50 años	0/2	( 0,0 %)

---

Los pacientes con hematuria macroscópica presentan un antecedente infeccioso en el 71,8 % de los casos. Este antecedente se observa en 20 de 24 pacientes con hematuria recurrente (83,3 %) pero sólo en 8 de 15 con hematuria única (53,3 %).

TABLA 22. Hematuria y antecedente infeccioso

---

Antecedente infeccioso	28/39 con HM	(71,8 %)
	20/24 con HM recurrente	(83,3 %)
	8/15 con HM única	(53,3 %)

---

En la Tabla 23 se comparan 41 pacientes con historia de hematuria macroscópica y 36 pacientes sin este antecedente. La edad de inicio en los sujetos con hematuria macroscópica ( $22,9 \pm 9,4$  años) es menor que en los sujetos sin este antecedente ( $29,9 \pm 8,7$ ). Esta diferencia es muy significativa ( $p = 0,001$ ) en los sujetos con hematuria recurrente, pero no en aquellos con un solo episodio de hematuria.

La intensidad de la proteinuria es menor en los pacientes con hematuria macroscópica ( $1,45 \pm 1,4$  vs  $2,53 \pm 1,9$  g/24 h). Esta menor intensidad de la proteinuria solo alcanza significación estadística en los pacientes con hematurias recurrente ( $p = 0,01$ ).

No se observaron diferencias en cuanto a la incidencia de hipertensión entre ambos grupos. La cifra media de creatinina sérica en el momento de la biopsia era más elevada en los pacientes sin antecedentes de hematuria ( $1,57 \pm 1,4$  vs  $2,25 \pm 2,1$ ), pero esta diferencia no fue significativa. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con creatinina sérica superior a 1,4 mg/dl era mayor en los sujetos sin este antecedente (47,2 % vs 19,5 %) y esta diferencia era estadísticamente significativa ( $p = 0,01$ ).

Tabla 23. Nefropatía IgA y Hematuria Macroscópica.

	PRESENTE	AUSENTE	p
Nº casos	41	36	
Edad inicio	22,9 ± 9,4	29,9 ± 8,7	0,005
HM recurrente	21,3 ± 7,4	29,9 ± 9,7	0,001
HM unica	25,6 ± 12,2	29,9 ± 9,7	NS
Edad biopsia	30,0 ± 9,3	32,7 ± 9,7	NS
Sexo (varón)	28 (68,3 %)	29 (80,5 %)	NS
Proteinuria	1,45 ± 1,4	2,53 ± 1,9	0,01
HM recurrente	1,32 ± 1,3	2,53 ± 1,9	0,01
HM única	1,69 ± 1,7	2,53 ± 1,9	NS
Hipertensión	17 (41,5 %)	22 (61,1 %)	NS
HTA-m	5 (12,2 %)	6 (16,7 %)	NS
Creatinina	1,57 ± 1,4	2,25 ± 2,1	NS
Cr > 1,4 mg/dl	8 (19,5 %)	17 (47,2 %)	0,01
Cr > 3,0 mg/dl	5 (12,2 %)	9 (25,0 %)	NS

En el momento de la biopsia renal 62 de 69 pacientes (89,9 %) presentaban **hematuria microscópica**. Era discreta (+) en 14 pacientes (20,3 %), moderada (++) en 16 (23,2 %) e intensa (+++) en los 32 restantes (46,4 %).

TABLA 24. Hematuria microscópica

Positiva	62/69	(89,9 %)
Negativa	7/69	(10,1 %)
+	( > 3 h/c)	14 (20,3 %)
++	( >10 h/c)	16 (23,2 %)
+++	( >25 h/c)	32 (46,4 %)

En 39 de 77 pacientes (50,6 %) se comprobó **hipertensión arterial** en el momento del diagnóstico histológico.

TABLA 25. Hipertensión

NORMOTENSOS	38/77	(49,4 %)
HIPERTENSOS	39/77	(50,6 %)
TAD	95-104	15 (19,5 %)
TAD	105-114	9 (11,7 %)
TAD	> 115	15* (19,5 %)

\* 11 con HTA maligna

En 15 pacientes (19,5 %) la TA diastólica se hallaba entre 95 y 104 mm Hg, en 9 (11,7 %) entre 105 y 114 mm Hg y en los 15 restantes (19,5 %) era igual o superior a 115 mm Hg. De estos, 11 pacientes (14,3 %) cumplían los criterios de HTA maligna.

En la Tabla 26 se muestran las diferencias entre los pacientes con o sin hipertensión en el momento de la biopsia renal.

La presencia o ausencia de hipertensión no se relacionaba ni con la edad de inicio aparente, ni con la edad en el momento de la biopsia, ni con los antecedentes de hematuria macroscópica.

La intensidad de la proteinuria era menor en los pacientes sin hipertensión ( $1,26 \pm 1,1$  g/24 h) que en los pacientes hipertensos ( $2,64 \pm 2$  g/24 h), siendo esta diferencia significativa ( $p = 0,001$ ). Esta diferencia persistía incluso después de excluir los pacientes con HTA maligna. Asimismo el porcentaje de pacientes con proteinuria negativa o inferior a 1 g/24 hora era significativamente más bajo en los pacientes hipertensos (10,3 %) que en los normotensos (50 %) ( $p = 0,0005$ ).

La cifra media de creatinina sérica fue de  $1,06 \pm 0,3$  mg/dl en los pacientes normotensos y de  $2,7 \pm 2,2$  mg/dl en los hipertensos ( $p = 0,001$ ). Esta diferencia persiste incluso después de excluir los pacientes con HTA maligna. Asimismo, el porcentaje de sujetos con creatinina sérica superior a 1,4 mg/dl es muy inferior en los normotensos (2,6 %) que en los hipertensos (61,5 %) ( $p = 0,0005$ ).

TABLA 26. Nefropatía IgA e Hipertensión

	AUSENTE	PRESENTE	p
Nº casos	38	39	
Edad inicio	25,2 ± 9,5	27,2 ± 9,9	NS
Edad biopsia	29,1 ± 9,9	33,3 ± 8,7	NS
Macrohematuria	24 (63,2 %)	17 (43,6 %)	NS
recurrente	15 (39,5 %)	11 (28,2 %)	NS
única	9 (23,7 %)	6 (15,4 %)	NS
Proteinuria	1,26 ± 1,1	2,64 ± 2,0	0,001
excluido HTA-m	1,26 ± 1,1	2,08 ± 1,1	0,005
> 1 g/24 h	19 (50,0 %)	4 (10,3 %)	0,0005
Creatinina	1,06 ± 0,3	2,70 ± 2,2	0,001
excluido HTA-m	1,06 ± 0,3	1,95 ± 1,4	0,001
Cr > 1,4 mg/dl	1 (2,6 %)	24 (61,5 %)	0,0005
Cr > 3,0 mg/dl	0 (0,0 %)	14 (35,9 %)	0,0005

En 52 de 77 pacientes (67,5 %) la creatinina sérica era igual o inferior a 1,4 mg/dl en el momento de la biopsia renal. El nivel de creatinina sérica se hallaba entre 1,5 y 2,9 mg/dl en 11 pacientes (14,3 %), entre 3 y 5,9 mg/dl en 10 (13 %), entre 6 y 9,9 mg/dl en 3 (3,9 %) y superior a 10 mg/dl en 1 (1,3 %).

TABLA 27. Creatinina sérica

---

Normal ( $\leq 1,4$ mg/dl)	52/77	(67,5 %)
Elevada ( $> 1,4$ mg/dl)	25/77	(32,5 %)
1,5 a 2,9 mg/dl	11	(14,3 %)
3,0 a 5,9 mg/dl	10	(13,0 %)
6,0 a 9,9 mg/dl	3	(3,9 %)
$> 10$ mg/dl	1	(1,3 %)

---

En la Tabla 28 se comparan 52 pacientes con creatinina sérica  $\leq 1,4$  mg/dl con 25 pacientes que mostraban niveles superiores a 1,4 mg/dl en el momento de la biopsia. No se observan diferencias significativas en cuanto a la edad de inicio de la enfermedad, la edad al efectuar la biopsia renal o el sexo de los pacientes.

Los pacientes con creatinina sérica  $\leq 1,4$  mg/dl presentan con mayor frecuencia antecedentes de hematuria macroscópica que aquellos sin este antecedente (63,5 % vs 32 %) ( $p = 0,001$ ) y, en particular, antecedentes de hematuria recurrente (42,3 % vs 16 %) ( $p = 0,025$ ).

TABLA 28. Nefropatía IgA y Función Renal

	CREATININA ≤ 1,4 mg/dl	CREATININA > 1,4 mg/dl	p
Nº de casos	52	25	
Edad inicio	24,8 ± 8,8	29,1 ± 11,2	NS
Edad biopsia	29,8 ± 9,2	34,3 ± 9,9	NS
Sexo (varón)	36 (69,2 %)	21 (84,0 %)	NS
Macrohematuria	33 (63,5 %)	8 (32,0 %)	0,01
recurrente	22 (42,3 %)	4 (16,0 %)	0,025
única	11 (21,2 %)	4 (16,0 %)	NS
Proteinuria	1,43 ± 1,1	3,06 ± 2,3	0,01
excluido HTA-m	1,43 ± 1,1	2,29 ± 0,9	0,025
neg. o < 1 g/24 h	22 (42,3 %)	1 (4,0 %)	0,001
Hipertensión	15 (28,8 %)	24 (96,0 %)	0,0005
HTA-m	0 ( 0,0 %)	11 (44,0 %)	0,0005

La intensidad de la proteinuria es menor en los pacientes con creatinina normal ( $1,43 \pm 1,1$  g/24 h) que en aquellos con creatinina elevada ( $3,06 \pm 2,3$  g/24 h), siendo esta diferencia significativa ( $p = 0,01$ ). La diferencia persiste incluso cuando se excluyen los casos con HTA maligna. Entre un total de 23 pacientes con proteinuria negativa o discreta, 22 tenían una creatinina sérica  $< 1,4$  mg/dl.

La incidencia de hipertensión fue mucho más elevada entre los sujetos con niveles séricos de creatinina elevados (96 %) que en aquellos con niveles normales (28,8 %), diferencia que resultó ser muy significativa ( $p = 0,0005$ ). Todos los pacientes con HTA maligna presentaban cifras altas de creatinina sérica.

En 62 pacientes se determinó el filtrado glomerular por el aclaramiento de la creatinina endógena al efectuar la biopsia renal. En 17 de los 62 pacientes (27,4 %), el aclaramiento de creatinina fue normal (igual o superior a 90 ml/min). En los 45 restantes se halló disminuido, entre 70 y 89 ml/m en 16 pacientes (25,8 %), entre 30 y 69 ml/m en 16 (25,8 %), entre 10 y 29 ml/m en 11 (17,7 %) y por debajo de 10 ml/m en 2 (3,2 %).

TABLA 29. Aclaramiento de creatinina

Normal	( $\geq$ 90 ml/m)	17/62	(27,4 %)	(1)
Anormal	(< 90 ml(m)	45/62	(72,6 %)	
	(70 a 89 ml/m)	16	(25,8 %)	(2)
	(30 a 69 ml/m)	16	(25,8 %)	(3)
	(10 a 29 ml/m)	11	(17,7 %)	(4)
	(< a 10 ml/m)	2	( 3,2 %)	(5)

Cr sérica: (1) 0,99 + 0,2 mg/dl (0,6 a 1,37); (2) 1,21 + 0,3 mg/dl (0,9 a 2,1 ); (3) 1,53 + 0,6 mg/dl (0,7 a 3,3 ); (4) 4,31 + 1,7 mg/dl (2,7 a 7,8 ); (5) 7,60 + 6,4 mg/dl (3,1 a 12,1)

La incidencia de hipertensión fue mucho más alta en los pacientes con aclaramiento de la creatinina disminuido y, en especial, en aquellos con cifras inferiores a 70 ml/min.

TABLA 30. C creatinina e Hipertensión

C cr	> 90 ml/m	4/17	(23,5 %)
C cr	70-89 ml/m	6/16	(37,5 %)
C cr	< 70 ml/m	22/29	(75,8 %)

Los niveles séricos de IgA se determinaron en 35 pacientes en el momento del diagnóstico. En 11 pacientes (31,4 %) los niveles fueron anormalmente altos ( $> 400$  mg/dl), con una media de  $523 \pm 122$  mg/dl y un intervalo entre 405 y 832 mg/dl. No se observó ninguna diferencia significativa en cuanto a la incidencia de hematuria macroscópica entre los sujetos con IgA normal o con IgA elevada.

TABLA 31. Niveles IgA sérica

---

IgA NORMAL	24/35	(68,6 %)
IgA ELEVADA	11/35	(31,4 %)
Media:	$523 \pm 122$ mg/dl	
Intervalo:	405 a 832 mg/dl	

---

No se observó una diferencia significativa en cuanto a la incidencia de hematuria macroscópica entre los sujetos con IgA sérica normal o elevada.

TABLA 32. IgA sérica y Macrohematuria

---

	IgA normal	IgA elevada
Macrohematuria	11/24 (45,8 %)	6/11 (54,5 %)
	p = NS	

---

Los niveles séricos de los factores C3 y C4 y la actividad hemolítica total CH<sub>50</sub> fueron en general normales (Tabla 33).

TABLAS 33. Complemento sérico (I)

	Nº CASOS	MEDIA	INTERVALO
C3	63	99 ± 27	50 a 175
C4	58	42 ± 16	15 a 99
CH <sub>50</sub>	48	558 ± 123	275 a 980

La única anomalía detectada fue un aumento del nivel sérico de C4 (superior a 40 mg/dl) presente en 25 de 58 pacientes (43 %).

TABLA 34 Complemento sérico (II)

	Nº CASOS		Nº CASOS	
C3	< 50 mg/dl	0/63	> 125 mg/dl	5/63
C4	< 20 mg/dl	3/58	> 40 mg/dl	25/58
CH <sub>50</sub>	< 400 mg/dl	4/48	> 700 mg/dl	4/48

El antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), los anticuerpos antinucleares (A.N.A.), el título de antiestreptolisina O y la presencia de crioglobulinas circulantes fueron negativos en todos los casos estudiados (Tabla 00).

TABLA 35. Exámenes complementarios

---

	Nº casos estudiados	Resultado positivos
HBsAg	45	0/45
A.N.A.	55	0/55
A.S.L.O.	25	0/25
Crioglobulinas	11	0/25

---

## MICROSCOPIA OPTICA

Los resultados corresponden a 75 biopsias renales efectuadas en pacientes adultos.

### Descripción de los hallazgos

Exponemos a continuación una descripción general de los hallazgos en microscopía óptica, antes de proceder a su clasificación en diversas categorías.

#### Lesiones glomerulares

La **expansión mesangial** constituye un hallazgo constante y se debe principalmente a un aumento de la matrix mesangial. Su intensidad es muy variable, discreta (+) en 28 casos (37,3 %), moderada en 31 casos (41,3 %) e intensa en 16 casos (21,3 %). En aproximadamente una tercera parte de los casos puede observarse la presencia de depósitos "eosinófilos" en el mesangio glomerular.

La **proliferación mesangial** es también un hallazgo frecuente (82,7 %) pero no constante. De hecho, en 13 biopsias (17,3 %) la proliferación era nula o "límite" (no más de 3 células por área mesangial). En las 62 biopsias restantes, la proliferación era discreta en 33 casos (44 %), moderada en 24 casos (32 %) e intensa en 5 casos (6,7 %). En 44 de estas biopsias (58,7 %), la proliferación celular mesangial era "segmentaria y focal", limitada a unas pocas asas capilares de algunos glomérulos. En las 18 biopsias restantes (24,0 %) la proliferación mesangial era por el contrario "difusa".

Un cierto grado de **proliferación endocapilar**, de intensidad discreta o moderada, se observa en 28 casos (37,3 %). En general fue localizada, y sólo en 2 casos tuvo un carácter difuso.

La **exudación leucocitaria** está presente en 16 biopsias (21,3 %). Es casi constante (5/6) en los casos que muestran proliferación mesangial difusa.

Un **engrosamiento parietal** de tipo segmentario y focal es relativamente frecuente, ya que se comprobó en 42 biopsias (56 %). Sin embargo, engrosamientos parietales difusos con imágenes en "doble contorno", semejantes a los observados en las glomerulonefritis mesangiocapilares, sólo se observaron en 1 caso.

El hallazgo de **semilunas epiteliales** fue un hallazgo frecuente, observado en 39 de 75 biopsias (52 %). En general, las semilunas eran de pequeño tamaño y estaban presentes en un número limitado de glomérulos. Entre un total de 1.141 glomérulos examinados, 93 (8,1 %) presentaban áreas de proliferación extracapilar. En 17 casos el porcentaje de glomérulos con semilunas era inferior al 10 %, en 14 casos entre el 11 y el 20 %, en 4 casos entre el 21 y el 30 % y en los 4 restantes entre el 31 y el 40 %.

Ocasionalmente, se han constatado pequeñas áreas de **necrosis** en el ovillo glomerular, en general asociadas a semilunas epiteliales

Las **adherencias capsulares** o sinequias se observaron en 56 de 75 biopsias (74,7 %). Afectaban a un total de 179 glomérulos (15,7 %).

Areas de **esclerosis segmentaria** estaban presentes en 33 de 75 biopsias (44 %). Afectaban a un total de 78 glomérulos (6,8 %).

La presencia de glomérulos con **esclerosis global** u obsolescentes fue un hallazgo muy frecuente, observado en 55 biopsias (73,3 %). Además, entre un total de 1.141 glomérulos estudiados, 265 mostraban esclerosis global (23,2 %). El porcentaje de glomérulos obsolescentes fue muy variable de una biopsia a otra. En 14 biopsias era inferior al 10 % de los glomérulos, en 12 biopsias entre el 11 y el 20 %, en 12 biopsias entre el 21 y el 30 %, en 9 biopsias entre el 31 y el 40 % , en 4 biopsias entre el 41 y el 50 % y en otras 4 biopsias superior al 50 %.

En un pequeño número de casos se ha observado la presencia de **hemorragias** en el espacio capsular de Bowman, acompañadas de cilindros "hemáticos" en los túbulos adyacentes

Tabla 36. Lesiones glomerulares (I)

	Expansión mesangio	Prolif. mesangio	Prolif. endocap.	Exudación leucocitos	Engrosam. parietal
Ausente	0	13 (17,3 %)	47 (62,7 %)	59 (78,7 %)	33 (44,0 %)
Presente	75 (100 %)	62 (82,7 %)	28 (37,3 %)	16 (21,3 %)	42 (56,0 %)
Discreta (+)	28 (37,3 %)	33 (44,0 %)	18 (24,0 %)	15 (20,0 %)	29 (38,7 %)
Moderada (++)	31 (41,3 %)	24 (32,0 %)	10 (13,3 %)	1 ( 1,3 %)	12 (16,0 %)
Severa (+++)	16 (21,3 %)	5 ( 6,7 %)	0	0	1 (1,3 %)

focal: 44 (58,7 %) 26 (33,8 %)

difusa: 18 (24,0 %) 2 ( 2,6 %)

Tabla 37. Lesiones glomerulares (II)

	Semilunas epitelial.	Adherencias capsulares	Esclerosis segmentaria	Esclerosis global
Ausente	36 (48,0 %)	19 (25,3 %)	42 (56,0 %)	20 (26,7 %)
Presente	39 (52,0 %)	56 (74,7 %)	33 (44,0 %)	55 (73,3 %)
- 10 %	17 (22,7 %)	13 (17,3 %)	13 (17,3 %)	14 (18,7 %)
11 - 20 %	14 (18,7 %)	21 (28,0 %)	15 (20,0 %)	12 (16,0 %)
21 - 30 %	4 ( 5,3 %)	14 (18,7 %)	2 ( 2,7 %)	12 (16,0 %)
31 - 40 %	4 ( 5,3 %)	5 ( 6,7 %)	2 ( 2,7 %)	9 (12,0 %)
41 - 50 %	0	1 ( 1,3 %)	1 ( 1,3 %)	4 ( 5,3 %)
+ 50 %	0	2 ( 2,7 %)	0	4 ( 5,3 %)

### Lesiones tubulointersticiales

El hallazgo de **infiltrados intersticiales** constituidos principalmente por células mononucleadas es frecuente (82,7 %), pero su extensión es muy variable. La infiltración fue nula (0) en 13 pacientes (17,3 %), discreta (+) en 32 pacientes (42,6 %), moderada (++) en 18 pacientes (24 %) y severa (+++) en 12 pacientes (16 %). En conjunto, se constató una infiltración intersticial significativa (++ o +++) en el 40 % de las biopsias examinadas. Carecían de infiltrados celulares los casos con alteraciones glomerulares menores y limitadas al mesangio glomerular, y predominaban en los casos con lesiones glomerulares sobreañadidas (adherencias, semilunas o esclerosis).

La **fibrosis intersticial** fue también un hallazgo frecuente (80 %). Resultó ser nula (0) en 15 pacientes (20,0 %), discreta (+) en 28 pacientes (37,3 %), moderada (++) en 23 pacientes (30,7 %) y severa (+++) en 9 pacientes (12,0 %). En conjunto, se constató una fibrosis intersticial significativa (++ o +++) en el 42,7 % de las biopsias examinadas. Asimismo, existía un predominio de fibrosis intersticial en los casos con lesiones glomerulares sobreañadidas a la patología mesangial.

La **atrofia tubular** se demostró en el 72 % de las biopsias. Era nula (0) en 21 pacientes (28,0 %), discreta (+) en 25 pacientes (33,3 %), moderada (++) en 21 pacientes (28,0 %) y severa (+++) en 8 pacientes (10,7 %). En total, se constató una atrofia tubular significativa en el 38,7 % de las biopsias examinadas. Esta lesión guarda un paralelismo muy marcado con la presencia de fibrosis en el intersticio renal.

En una minoría de biopsias se constata una evidente dilatación tubular (6,7 %), o la presencia de cilindros protéicos (17,3 %).

La presencia de cilindros "hemáticos" en el interior de los túbulos se ha observado en 11 de las biopsias examinadas (14,7 %). En general, este hallazgo se acompaña de aplanamiento y necrosis segmentaria del epitelio tubular adyacente. No se ha comprobado que este hallazgo se asociara a lesiones glomerulares particularmente activas (necrosis o semilunas).

En 1 biopsia (caso nº 57), se comprobó la presencia de lesiones características de necrosis tubular aguda.

En 2 biopsias (casos nº 30 y 41) el intersticio renal contenía abundantes células espumosas.

Tabla 38. Lesiones tubulointersticiales

	Infiltración intersticial	Fibrosis interst.	Atrofia tubular	Dilatación tubular	Cilindros tubulares
Ausente	13 (17,3 %)	15 (20,0 %)	21 (28,0 %)	52 (69,3 %)	38 (50,7 %)
Presente	62 (82,7 %)	60 (80,0 %)	54 (72,0 %)	23 (30,7 %)	37 (49,3 %)
Discreta (+)	32 (42,6 %)	28 (37,3 %)	25 (33,3 %)	18 (24,0 %)	24 (32,0 %)
Moderada (++)	18 (24,0 %)	23 (30,7 %)	21 (28,0 %)	3 (4,0 %)	9 (12,0 %)
Severa (+++)	12 (16,0 %)	9 (12,0 %)	8 (10,7 %)	2 (2,7 %)	4 (5,3 %)

### Lesiones vasculares

La hialinosis arteriolar se halla presente en más de la mitad de las biopsias examinadas (54,7 %), aunque en general es poco intensa. De hecho fue nula en 34 pacientes (45,3 %), discreta (+) en 25 pacientes (33,3 %), moderada (++) en 12 pacientes (16,0 %) e intensa (+++) en sólo 4 pacientes (5,3 %). En conjunto se observó hialinosis vascular significativa (++ o +++) en el 21,3 % de las biopsias examinadas. Esta era más frecuente en las biopsias con lesiones glomerulares sobreañadidas.

La hiperplasia fibrosa de las arterias de pequeño calibre se asocia con frecuencia a la hialinosis arteriolar, y se hallaba presente en el 41,3 % de las biopsias examinadas. Fue nula (0) en 44 pacientes (58,7 %), discreta (+) en 17 pacientes (22,7 %), moderada (++) en 12 pacientes (16,0 %) y severa (+++) en 2 (2,7 %). Al igual que con la hialinosis arteriolar, una hiperplasia fibrosa significativa (++ o +++) sólo se observó en una minoría de pacientes (18,7 %).

En esta serie, 4 pacientes muestran **necrosis fibrinoide** de las arteriolas renales (casos nº 12, 28, 55 y 77) y 3 de ellos asimismo **endoarteritis proliferativa** de las arterias de pequeño calibre (casos nº 12, 28 y 55).

Tabla 39. Lesiones vasculares

	Hialinosis arteriolar	Hiperplasia fibrosa	Necrosis fibrinoide	Endoarteritis proliferativa
Ausente	34 (45,3 %)	44 (58,3 %)	71 (94,7 %)	72 (96,6 %)
Presente	41 (54,7 %)	31 (41,3 %)	4 ( 5,3 %)	3 ( 4,0 %)
Discreta (+)	24 (32,0 %)	17 (22,7 %)	1 ( 1,3 %)	0 ( 0,0 %)
Moderada (++)	12 (16,0 %)	12 (16,0 %)	1 ( 1,3 %)	1 ( 1,3 %)
Severa (+++)	5 ( 6,7 %)	2 ( 2,7 %)	2 ( 2,7 %)	2 ( 2,7 %)

### Clasificación

En la Tabla 40 figura los diagnósticos en microscopía óptica de nuestra serie de 77 pacientes adultos, según la clasificación de la OMS.

Tabla 40. Clasificación histológica (MO)

---

	Nº casos	( % )
I. Riñón "normal"	0	( 0,0 )
II. Cambios menores	13	( 16,7 )
III. GN segmentaria y focal	35	( 45,5 )
IV. GN proliferativa difusa	27	( 35,0 )
V. GN esclerosante	2	( 2,6 )

---

Ningún paciente de nuestra serie de adultos mostraba un Tipo I (aspecto normal en MO) al efectuar la biopsia renal.

En 13 pacientes (16,7 %), la biopsia mostraba un Tipo II (expansión mesangial e hiper celularidad no mayor de 3 células por área mesangial).

En 35 pacientes (45,5 %), se comprobó un tipo III (GN segmentaria y focal, con proliferación o esclerosis en menos del 50 % de los glomérulos).

En 27 pacientes (35,0 %), los hallazgos correspondían a un tipo IV (GN proliferativa difusa, con lesiones glomerulares sobreañadidas en más del 50 %).

Finalmente, 2 pacientes (2,6 %) se clasificaron como tipo V (GN esclerosante, con más de un 80 % de glomérulos obsolescentes).

#### Tipo I

Como ya hemos señalado, ninguna biopsia presentaba un aspecto "normal" en microscopía óptica en nuestra serie de adultos.

#### Tipo II

La expansión mesangial fue un hallazgo constante y su intensidad fue de + en 9 casos (69,2 %) y de ++ (30,8 %) en los 4 restantes. En todos los casos, aunque no en todos los glomérulos, se observó una hiper celularidad mesangial "límite" (no más de 3 células por área). Ninguna biopsia presentaba proliferación endocapilar o exudación leucocitaria y sólo en 1 caso se comprobaron engrosamientos localizados de las paredes capilares.

Entre un total de 13 casos, presentan semilunas 1 paciente (7,7 %), adherencias 4 (30,8 %), esclerosis segmentaria 2 pacientes (15,4 %) y esclerosis global 4 pacientes (30,8 %).

El porcentaje de glomérulos con lesiones sobreañadidas (semilunas, adherencias, esclerosis segmentaria o esclerosis global) no sobrepasa en ningún caso el 5 % de los

glomérulos estudiados y de hecho en 4 biopsias no hay ninguna lesión sobreañadida.

En relación con el número total de glomérulos estudiados en pacientes de este Tipo II (212), el porcentaje de glomérulos con semilunas es el 0,5 %, con adherencias el 3,8 %, con esclerosis segmentaria el 1,5 % y con esclerosis global el 2,8 %.

Las lesiones intersticiales (infiltración y/o fibrosis) o tubulares (atrofia) se hallaban presentes en alrededor de un tercio de las biopsias estudiadas, pero en todosos los casos su intensidad era discreta (+). Un paciente (7,7 %) presentaba cilindros "hemáticos" en el sedimento y lesiones de necrosis tubular aguda.

Entre 13 biopsias de este grupo, sólo 1 (7,7 %) mostraba hialinosis arteriolar y 2 (15,4 %) hiperplasia fibrosa.

### Tipo III

En este Tipo III están incluidos 2 subgrupos de hallazgos patológicos:

17 biopsias con proliferación mesangial "segmentaria" sin lesiones glomerulares sobreañadidas, o con un porcentaje para cada una de ellas inferior al 15 % de los glomérulos (Tipo IIIa).

16 biopsias con proliferación mesangial "segmentaria" con lesiones sobreañadidas, en un porcentaje para cada una de ellas superior al 15 % (Tipo IIIb).

En el Tipo IIIa, la expansión mesangial tiene una intensidad de + en 9 casos (52,9 %), de ++ en 7 casos (41,2 %) y de +++ en 1 caso (5,9 %). La proliferación mesangial es segmentaria y tiene una intensidad de + en 14 casos (82,4 %) y de ++ en los 3 restantes (17,6 %). Existe además proliferación endocapilar segmentaria en 7 casos (41,2 %), en general discreta. Sólo 4 biopsias mostraban exudación leucocitaria (23,5 %). También se observan engrosamientos parietales aislados en 7 casos (41,2 %).

Entre un total de 17 pacientes, presentan semilunas 8 pacientes (47,1 %), sinequias 11 pacientes (64,7 %), esclerosis segmentaria 4 pacientes (23,5 %) y esclerosis global 9 pacientes (52,9 %).

En este Tipo IIIa, sobre un total de 212 glomérulos estudiados, 8 muestran semilunas (3,8 %), 18 sinequias (8,5 %), 8 semilunas (3,8 %), 4 esclerosis segmentaria (1,9 %) y 11 esclerosis global (5,2 %).

Las lesiones intersticiales son frecuentes en el Tipo IIIa, ya que muestran infiltración, fibrosis intersticial o atrofia tubular 13 biopsias (76,5 %), pero en la mayoría son de intensidad discreta (+). Únicamente 3 biopsias (17,7 %) presentan una un grado significativo (++/+++) de fibrosis del intersticio y/o atrofia tubular. Tres pacientes muestran también cilindros "hemáticos".

Entre 17 biopsias del Tipo IIIa, 5 (29,4 %) presentan hialinosis arteriolar discreta (+) en 4 casos y moderada (++) en 1 caso. En 2 biopsias (11,8 %) existe hiperplasia fibrosa de las paredes arteriales. Ninguna biopsia presenta lesiones de necrosis fibrinoide o endoarteritis proliferativa.

En el Tipo IIIb la expansión mesangial tiene una intensidad de + en 2 casos (12,5 %), de ++ en 10 casos (62,5 %) y de +++ en los 4 restantes (25 %). La proliferación mesangial segmentaria tiene una intensidad de + en 9 casos (56,2 %) y de ++ en los otros 7 casos (43,7 %). En 6 biopsias se observó un cierto grado de proliferación endocapilar (37,5 %) de intensidad discreta o moderada. Sólo en 1 caso (6,2 %) se comprobó exudación leucocitaria. En 10 biopsias existen engrosamientos parietales aislados (62,5 %).

Entre un total de 16 pacientes de este grupo, presentan semilunas 11 pacientes (68,7 %), adherencias 13 pacientes (81,2 %), esclerosis segmentaria 8 pacientes (50,0 %) y esclerosis global 16 pacientes (100 %).

En este Tipo IIIb, sobre un total de 264 glomérulos estudiados, 18 muestran semilunas epiteliales (6,8 %), 37 adherencias capsulares (14 %), 19 esclerosis segmentaria (7,2 %) y 61 esclerosis global (23,1 %).

Las lesiones tubulares e intersticiales son casi constantes en el Tipo IIIb y de mayor intensidad que en el subgrupo anterior. Entre un total de 16 biopsias, 8 (50 %) muestran grados significativos (++/+++) de infiltración y fibrosis intersticial, y 6 (37,5 %) de atrofia tubular. Además 3 biopsias muestran cilindros "hemáticos" (18,7 %).

En este Tipo IIIb, 12 casos muestran hialinosis arteriolar (75 %), discreta en 4 casos (25 %) y moderada o intensa en los 8 restantes (50 %). Asimismo, en 8 casos se observa hiperplasia fibrosa (50 %), discreta en 4 casos y moderada en los otros 4. Además, 3 biopsias presentan necrosis fibrinoide y endoarteritis proliferativa de las arterias renales de pequeño calibre (18,7 %).

#### Tipo IV

En este Tipo IV (GN proliferativa difusa), están asimismo incluidos dos subgrupos de hallazgos patológicos:

6 biopsias con proliferación mesangial "difusa" sin lesiones glomerulares sobreañadidas o con un porcentaje de ellas inferior al 50 % de los glomérulos (Tipo IVa).

21 biopsias con proliferación mesangial difusa o segmentaria, pero con lesiones glomerulares sobreañadidas en un porcentaje superior al 50 % de los glomérulos (Tipo IVb).

En el Tipo IVa la expansión mesangial tiene una intensidad de + en 1 caso (16,7 %), de ++ en 4 casos (66,7 %) y de +++ en el caso restante (16,7 %). La proliferación mesangial es difusa y tiene una intensidad de ++ en 2 casos (33,3 %) y de +++ en los otros 4 casos (66,7 %). Además, en todas las biopsias es posible observar proliferación endocapilar asociada, en general segmentaria, y en 5 biopsias (83,3 %) exudación leucocitaria. Todas las biopsias muestran algún grado de engrosamiento de las paredes capilares.

Entre los 6 pacientes de este grupo, presentan semilunas 2 pacientes (33,3 %), adherencias 5 pacientes (83,3 %), esclerosis segmentaria 3 pacientes (50 %) y esclerosis global 3 pacientes (50 %).

En este Tipo IVa, entre un total de 96 glomérulos estudiados, 7 muestran semilunas epiteliales (7,3 %), 18 adherencias capsulares (18,7 %), 2 esclerosis segmentaria (2,1 %) y 5 esclerosis global (5,2 %).

Las lesiones tubulares e intersticiales son practicamente constantes en el Tipo IVa, ya que muestran infiltración, fibrosis intersticial o atrofia tubular 5 biopsias (83,3 %), pero en general son discretas (+) y sólo en 1 caso (16,7 %) se observan lesiones moderadas o intensas. También en 1 caso (16,7 %) se comprobó la presencia de cilindros "hemáticos".

En este subgrupo de pacientes se han constatado hialinosis arteriolar en 4 casos (66,7 %), en todos ellos de intensidad discreta (+). Un pacientes (16,7 %) presenta hiperplasia fibrosa de las paredes arteriales. Ninguno mostraba necrosis fibrinoide o endoarteritis proliferativa.

En el Tipo IVb la expansión mesangial tiene una intensidad de + en 7 casos (33,3 %), de ++ en 6 casos (28,6 %) y de +++ en los 8 restantes (38,0 %). La proliferación mesangial puede ser difusa (47,7 %) o segmentaria (53,3 %) y tiene una intensidad de + en 10 casos (47,6 %) o de ++ en los otros 11 (52,4 %). Se comprueba proliferación endocapilar, en general localizada, en el 30 % de los casos y exudación leucocitaria en el 28,6 %. Existen engrosamientos parietales en el 85,7 % de las biopsias.

Entre los 21 pacientes de este grupo, presentan semilunas 16 pacientes (76,2 %), sinequias 21 pacientes (100 %), esclerosis segmentaria 15 pacientes (71,4 %) y esclerosis global 21 pacientes (100 %).

En este Tipo IVb, las lesiones glomerulares sobreañadidas son muy frecuentes. Entre un total de 313 glomérulos estudiados, 57 glomérulos muestran semilunas epiteliales (18,2 %), 94 adherencias capsulares (30 %), 46 esclerosis segmentaria (14,7 %) y 151 esclerosis global (48,2 %).

Las lesiones tubulointersticiales son constantes en este subgrupo IVb y en general de intensidad moderada(++) o intensa (+++). Entre un total de 21 biopsias, 19 muestran grados significativos de infiltración intersticial (90,5 %), 18 fibrosis intersticial (85,7 %) y 17 atrofia tubular (80,9 %). Aunque se observan cilindros proteicos en 5 casos (23,8 %), en ningún caso se comprobaron cilindros "hemáticos".

En 17 de biopsias del Tipo IVb (80,9 %) existe hialinosis arteriolar, siendo moderada o intensa en 6 casos (28,6 %). Además 16 biopsias (76,2 %) muestran hiperplasia fibrosa de las paredes arteriales, siendo en 8 casos (38,1 %) de grado significativo. Por último, 1 biopsia muestra necrosis fibrinoide arteriolar (4,8 %).

#### Tipo V

En el Tipo V la expansión mesangial es muy marcada (+++) en los 2 casos examinados. La proliferación mesangial es discreta en 1 caso (+) y moderada en el otro (++) . Ninguno presenta exudación leucocitaria.

En ambos casos, el porcentaje de glomérulos esclerosados, total o parcialmente, es superior al 80 %.

Lesiones tubulointersticiales de intensidad media (++) o severa (+++) se hallan presentes en las dos las biopsias de este grupo. Por el contrario, las lesiones vasculares no son un hallazgo prominente. Aunque en ambos casos había hialinosis arteriolar e hiperplasia fibrosa, estas lesiones eran discretas y en ninguna biopsia se observó necrosis fibrinoide o endoarteritis proliferativa

Tabla 41. Clasificación histológica. Lesiones glomerulares (I).  
Intensidad de las lesiones mesangiales.

Tipo	Expansión mesangial			Proliferación mesangial		
	+	++	+++	+	++	+++
II (13)	9 69,2 %	4 30,8 %	0	0	0	0
IIIa (17)	9 52,9 %	7 41,4 %	1 5,9 %	14 82,0 %	3 17,6 %	0
IIIb (16)	2 12,5 %	10 62,5 %	4 25,0 %	9 56,2 %	7 43,7 %	0
IVa (6)	1 16,7 %	4 66,7 %	1 16,7 %	0	2 33,3 %	4 66,7 %
IVb (21)	7 33,3 %	6 28,6 %	8 38,0 %	10 47,6 %	11 52,4 %	0
V (2)	0	0	2 100,0 %	1 50 %	1 50,0 %	0

Tabla 42. Clasificación histológica. Lesiones glomerulares (II).  
Número de biopsias con lesiones sobreañadidas.

	Semilunas	Adherencias	Esc. segm.	Esc. global
II (13)	1 ( 7,7 %)	4 (30,8 %)	2 (15,4 %)	4 (30,8 %)
III (33)	19 (57,6 %)	24 (72,7 %)	12 (36,4 %)	25 (75,8 %)
a (17)	8 (47,1 %)	11 (64,7 %)	4 (23,5 %)	9 (52,9 %)
b (16)	11 (68,7 %)	13 (81,2 %)	8 (50,0 %)	16 ( 100 %)
IV (27)	18 (66,7 %)	26 (96,3 %)	18 (66,7 %)	24 (88,9 %)
a (6)	2 (33,3 %)	5 (83,3 %)	3 (50,0 %)	3 (50,0 %)
b (21)	16 (76,2 %)	21 ( 100 %)	15 (71,4 %)	21 ( 100 %)
V (2)	1 (50,0 %)	2 ( 100 %)	1 (50,0 %)	2 ( 100 %)
Total:	75	56 (74,7 %)	33 (44,0 %)	55 (73,3 %)

Tabla 43. Clasificación histológica. Lesiones glomerulares (III).  
Número de glomérulos con lesiones sobreañadidas.

	(Nº)	Semilunas	Adherencias	Esc. segm.	Esc. global
II	(212)	1 ( 0,5 %)	8 ( 3,8 %)	3 ( 1,5 %)	6 ( 2,8 %)
III	(476)	26 ( 5,5 %)	55 (11,6 %)	23 ( 4,8 %)	72 (15,1 %)
a	(212)	8 ( 3,8 %)	18 ( 8,5 %)	4 ( 1,9 %)	11 ( 5,2 %)
b	(264)	18 ( 6,8 %)	37 (14,0 %)	19 ( 7,2 %)	61 (23,1 %)
IV	(409)	64 (15,7 %)	112 (27,4 %)	48 (11,7 %)	156 (38,1 %)
a	(96)	7 ( 7,3 %)	18 (18,7 %)	2 ( 2,1 %)	5 ( 5,2 %)
b	(313)	57 (18,2 %)	94 (30,0 %)	46 (14,7 %)	151 (48,2 %)
V	(44)	2 ( 4,5 %)	4 ( 9,1 %)	4 ( 9,1 %)	31 (70,0 %)
Total:					
	1.141	93 ( 8,1 %)	179 (15,7 %)	78 ( 6,8 %)	265 (23,2 %)

Tabla 44. Clasificación histológica. Lesiones tubulares e intersticiales.

		Infiltración	Fibrosis	Atrofia
Tipo II	(13)	4 (30,8 %)	5 (38,5 %)	1 ( 7,7 %)
Tipo III	(33)	29 (87,9 %)	27 (81,8 %)	26 (78,8 %)
	a (17)	13 (76,5 %)	13 (76,5 %)	12 (70,6 %)
	b (16)	16 ( 100 %)	14 (87,5 %)	14 (87,5 %)
Tipo IV	(27)	27 ( 100 %)	26 (96,3 %)	25 (92,6 %)
	a (6)	6 ( 100 %)	5 (83,3 %)	5 (83,3 %)
	b (21)	21 ( 100 %)	21 ( 100 %)	20 (95,0 %)
Tipo V	(2)	2 ( 100 %)	2 ( 100 %)	2 ( 100 %)
Total:				
	75	62 (82,7 %)	60 (80,0 %)	54 (72,0 %)

Tabla 45. Clasificación histológica. Lesiones vasculares.

	Hialinosis	Hiperplasia	Necrosis	Endoarteritis
II (13)	1 ( 7,7 %)	2 (15,4 %)	0	0
III (33)	17 (51,5 %)	10 (30,3 %)	3 ( 9,1 %)	3 (9,1 %)
a (17)	5 (29,4 %)	2 (11,8 %)	0	0
b (16)	12 (75,0 %)	8 (50,0 %)	3 (18,7 %)	3 (18,7 %)
IV (27)	21 (77,8 %)	17 (62,9 %)	1 ( 3,7 %)	0
a (6)	4 (66,7 %)	1 (16,7 %)	0	0
b (21)	17 (80,9 %)	16 (76,2 %)	1 ( 4,8 %)	0
V (2)	2 ( 100 %)	2 ( 100 %)	0	0
Total:				
75	41 (54,6 %)	31 (41,3 %)	4 ( 5,3 %)	3 ( 4,0 %)

### Correlaciones

Hemos analizado las correlaciones existentes entre las diversas lesiones glomerulares observadas y entre ellas y las principales lesiones tubulares, intersticiales y vasculares presentes en 75 biopsias.

Para el estudio estadístico se ha empleado la prueba del  $X^2$ . En el caso de lesiones de intensidad gradual (proliferación mesangial, expansión mesangial, fibrosis intersticial o hialinosis arteriolar), se ha valorado como negativa una intensidad de 0 o + y como positiva una intensidad de ++ o +++.

En el caso de lesiones cuya presencia podía cuantificarse en términos de número de glomérulos afectados (semilunas, adherencias, esclerosis segmentaria y esclerosis global), se ha valorado como negativo su ausencia o un porcentaje de glomérulos afectados inferior al 10 % y como positivo un porcentaje igual o superior al 10 %.

En la Tabla 45 se resume la significación estadística del estudio comparativo entre las diferentes lesiones glomerulares y en las Tablas 46 a 51 los resultados pormenorizados.

Como puede observarse la proliferación mesangial no guarda relación alguna con la presencia de semilunas en la biopsia.

La expansión del mesangio, por el contrario, se halla directamente relacionada con la proliferación de las células mesangiales.

Tabla 45. Correlaciones entre lesiones glomerulares

	EXP.MES.	SEMIL.	ADHER.	ESC.SEG.	ESC.GLOB.
PRO.MES.	0,005	NS	0,005	0,005	NS
EXP.MES.		NS	NS	NS	0,01
SEMIL.			0,005	NS	0,05
ADHER.				0,005	0,005
ESC.SEG.					0,01

Las semilunas epiteliales se asocian con las adherencias capsulares y, en menor grado, con la presencia de glomérulos totalmente esclerosados.

La esclerosis segmentaria del ovilleo glomerular se relaciona con la existencia de proliferación mesangial y de adherencias capsulares.

Finalmente, la presencia de glomérulos totalmente esclerosados se relaciona con todas las demás lesiones, excepto con el hallazgo de proliferación mesangial.

Tabla 46. Proliferación mesangial

	PRESENTE (28)	AUSENTE (47)	P
EXP.MES.	23 (82,1 %)	23 (48,9 %)	0,005
SEMIL.	10 (35,7 %)	12 (25,5 %)	NS
ADH.CAP.	22 (78,6 %)	20 (42,5 %)	0,005
ESC.SEG.	13 (46,4 %)	7 (14,9 %)	0,005
ESC.GLOB.	19 (67,8 %)	22 (46,8 %)	NS

Tabla 47. Expansión mesangial

	PRESENTE (46)	AUSENTE (29)	P
PRO.MES.	23 (50,1 %)	5 (17,2 %)	0,005
SEMIL.	14 (30,4 %)	8 (27,6 %)	NS
ADH.CAP.	29 (63,0 %)	13 (44,8 %)	NS
ESC.SEG.	11 (23,9 %)	9 (31,0 %)	NS
ESC.GLO.	31 (67,4 %)	10 (34,5 %)	0,01

Tabla 48. Semilunas epiteliales

	PRESENTE (22)	AUSENTE (53)	P
PRO.MES.	16 (45,4 %)	18 (34,0 %)	NS
EXP.MES.	14 (63,6 %)	32 (60,4 %)	NS
ADH.CAP.	18 (81,8 %)	24 (45,3 %)	0,005
ESC.SEG.	8 (36,4 %)	12 (22,6 %)	NS
ESC.GLO.	16 (72,7 %)	25 (47,2 %)	0,05

Tabla 49. Adherencias capsulares

	PRESENTE (42)	AUSENTE (33)	P
PRO.MES.	22 (53,4 %)	6 (18,2 %)	0,005
EXP.MES.	29 (69,0 %)	17 (51,5 %)	NS
SEMIL.	18 (42,8 %)	4 (12,1 %)	0,005
ESC.SEG.	18 (42,8 %)	2 ( 6,1 %)	0,005
ESC.GLO.	29 (69,1 %)	12 (36,4 %)	0,005

Tabla 50. Esclerosis segmentaria

	PRESENTE (20)	AUSENTE (55)	P
PRO.MES.	13 (65,0 %)	15 (27,3 %)	0,005
EXP.MES.	11 (55,0 %)	35 (63,6 %)	NS
SEMIL.	8 (40,0 %)	14 (25,4 %)	NS
ADH.CAP.	18 (90,0 %)	24 (43,7 %)	0,005
ESC.GLO.	16 (80,0 %)	25 (45,4 %)	0,01

Tabla 51. Esclerosis global

	PRESENTE (41)	AUSENTE (34)	P
PRO.MES.	19 (46,3 %)	9 (26,5 %)	NS
EXP.MES.	31 (75,6 %)	15 (44,1 %)	0,01
SEMIL.	16 (39,0 %)	6 (17,7 %)	0,05
ADH.CAP.	29 (70,7 %)	13 (38,2 %)	0,005
ESC.SEG.	16 (39,0 %)	4 (11,8 %)	0,01

En la Tabla 52 figuran las asociaciones observadas entre las principales lesiones glomerulares y algunas alteraciones intersticiales y vasculares.

Tabla 52. Correlación entre lesiones glomerulares, intersticiales y vasculares

	SEMIL.	ESC.GLO.	FIB.INT.	HIA.ART.
PROL.MESANGIAL	NS	NS	NS	NS
SEMILUNAS		0,05	0,005	NS
ESC.GLOBAL			0,0005	0,01
FIB. INTERSTICIAL				0,05

Como puede comprobarse, no existe ninguna relación entre la proliferación mesangial y la presencia de fibrosis intersticial o de hialinosis arteriolar.

Las semilunas epiteliales se relacionan directamente con el hallazgo de esclerosis glomerular o de fibrosis del intersticio renal.

La presencia de esclerosis glomerular global (glomérulos obsolescentes) se relaciona tanto con el grado de fibrosis intersticial como de hialinosis arteriolar.

Finalmente, la fibrosis del intersticio renal guarda una cierta relación con el grado de hialinosis de las arteriolas renales.

Por otra parte, y como cabía esperar, existe una asociación muy estrecha entre la presencia de infiltrados celulares y la fibrosis intersticial ( $p = 0,0005$ ).

Asimismo la relación es muy estrecha entre fibrosis intersticial y atrofia tubular renal ( $p = 0,0001$ ).

Otro hallazgo esperado, es la asociación entre la hialinosis arteriolar y el grado de hiperplasia fibrosa de las paredes vasculares ( $p = 0,0005$ ).

Tabla 53. Otras correlaciones significativas

---

Infiltración intersticial	vs	Fibrosis intersticial	( $p = 0,0005$ )
Fibrosis intersticial	vs	Atrofia tubular	( $p = 0,0001$ )
Hialinosis arteriolar	vs	Hiperplasia vascular	( $p = 0,0005$ )

---

## INMUNOFLUORESCENCIA

En la Tabla 54 figuran los principales hallazgos de la IF renal en 77 pacientes adultos.

Tabla 54. Inmunofluorescencia

---

IgA	77	(100,0 %)
IgG	19	( 24,7 %)
IgM	30	( 38,9 %)
C3	74	( 96,0 %)
C1q	15	( 19,5 %)
C4	12	( 15,6 %)
F	22	( 28,6 %)

---

La **IgA** es por definición un hallazgo constante, y constituye la inmunoglobulina predominante en el mesangio glomerular. Su localización es difusa y su patrón granular. La intensidad de la IF para la IgA es de +++ en 35 casos (45,5 %), de ++ en otros 35 casos (45,5 %) y tan sólo de + en 7 casos (9,1 %).

La IgA es exclusivamente mesangial en 55 casos (71,4 %) y mixta (mesangial y capilar) en los 22 restantes (28,6 %).

Tabla 55. Distribución de la IgA

---

Mesangial	55	(71,4 %)
Mesangial y capilar	22	(28,6 %)

---

La IgM se halla presente en 30 casos (38,9 %). Se localiza en el mesangio y/o los capilares del glomérulo en forma de trazos o de nódulos de distribución segmentaria y focal. En 28 casos la intensidad de la IF para la IgM fue tan solo de + y, en los 2 restantes de ++ y +++ respectivamente.

La IgG es la inmunoglobulina menos frecuente, ya que sólo se ha observado en 19 casos (24,7 %). Se localiza en el mesangio y/o las paredes capilares del glomérulo, con una distribución difusa o segmentaria y focal. La intensidad de la IF para la IgG es de + en 15 casos, de ++ en 3 casos y de +++ en 1 caso.

La IgA fue la única inmunoglobulina presente en 35 de las 77 biopsias renales efectuadas (45,5 %). En la Tabla 56 figuran las diversas combinaciones hallados.

Tabla 56 . Inmunoglobulinas renales

IgA	35	(45,5 %)
IgA + IgG	12	(15,6 %)
IgA + IgM	23	(29,8 %)
IgA + IgG + IgM	7	( 9,1 %)

Como puede comprobarse, la combinación de IgA e IgG se observa en casi la tercera parte de los casos.

La presencia de C3 es casi constante, ya que se observa en 74 de 77 biopsias (96,1 %). Sin embargo, la intensidad de la IF para el C3 es menor que la observada para la IgA. Es de + en 29 casos, de ++ en 33 y de +++ en los 12 restantes. Su distribución es parecida a la de la IgA, aunque con un carácter difuso menos acentuado y con una localización que puede ser mesangial, capilar o mixta.

El hallazgo de C1q y/o de C4 es mucho menos frecuente, ya que sólo se ha observado C1q en 15 casos (19,5 %) y C4 en 12 casos (15,6 %). La intensidad de la IF para el C1q es escasa (+ en 14 casos y ++ en 1 caso), al igual que para el C4 (+ en 9 casos, ++ en 2 casos y +++ en 1 sólo caso). En general, la fijación es segmentaria y focal y su localización mesangial y/o capilar.

El C3 fue el único factor del complemento hallado en 55 de 77 biopsias (71,4 %). En la Tabla 57 figuran las combinaciones halladas en nuestra serie.

Tabla. 57. Factores del complemento

---

C3	55	(71,4 %)
C3 + C1q	7	( 9,1 %)
C3 + C4	4	( 5,2 %)
C3 + C1q + C4	8	( 10,4 %)

---

En los 3 casos sin C3 a nivel renal, tampoco se han observado depósitos de C1q y/o de C4.

La presencia de C1q y/o C4 se asocia a menudo con el hallazgo de IgM o de IgG en la biopsia renal. Entre 17 biopsias con C1q y/o C4, 11 mostraban depósitos de IgM y 5 de IgG.

El hallazgo de fibrinógeno (F) en la biopsia renal se ha observado en 22 casos (28,6 %). La intensidad de la fluorescencia para el F es escasa (+ en 21 casos y ++ en 1 caso).

En la mitad de los casos, la presencia de F se asocia con depósitos de IgG y/o IgM.

## MICROSCOPIA ELECTRONICA

Se ha efectuado un estudio de la ultraestructura glomerular en un total de 13 biopsias renales de pacientes adultos. En la Tabla 59 figuran los hallazgos patológicos observados en esta serie.

El hallazgo de **depósitos mesangiales y/o paramesangiales** se ha observado en el 100 % de las biopsias examinadas. En general, los depósitos son abundantes y a menudo voluminosos, aunque su distribución es irregular. Se ha constatado la existencia de **depósitos subendoteliales** en 5 casos (38,5 %), aunque menos numerosos y de menor tamaño. No se han observado depósitos localizados en la propia membrana basal glomerular o en la región subepitelial.

La **hiperplasia de la matriz mesangial** es un hallazgo constante. Este aumento de la matriz mesangial fue de intensidad media (++) o marcada (+++) en 10 de los casos (77 %). En algunas ocasiones se acompaña de la presencia de fibras colágenas. También se ha observado en algún caso áreas de mesangiolisis.

La **proliferación de las células mesangiales** es frecuente pero no constante y, además, de distribución irregular. Se ha comprobado en 11 casos (84,6 %). En ocasiones estas células muestran signos de hiperactividad (abundantes mitocondrias y retículo endoplásmico prominente).

La **interposición de la matriz mesangial** en las asas capilares es frecuente, ya que se ha comprobado en 7 casos (53,8 %). Sin embargo esta lesión tiene un carácter segmentario y, en general, respeta las asas capilares más periféricas.

En 4 casos (30,7 %) se ha observado **proliferación endocapilar**, constituida por células mesangiales y/o endoteliales, en la luz de los capilares del glomérulo. En ningún caso fue difusa y, en general, tiene una intensidad discreta (+) o moderada (++) .

La **membrana basal glomerular** es normal en 7 de los 13 casos estudiados (53,8 %). En 4 casos muestra engrosamientos segmentarios, en 1 áreas de rarefacción y en 1 irregularidades de calibre. Estas alteraciones de la membrana basal glomerular fueron siempre discretas y localizadas.

La **fusión de los podocitos** es un hallazgo frecuente, comprobado en 9 casos (70 %), pero siempre limitado a una minoría de asas capilares periféricas.

TABLA 59. Microscopía electrónica en la nefropatía IgA

Biopsia nº	<u>Localización de los depósitos</u>			<u>Alteraciones mesangiales</u>			<u>Alteraciones capilares</u>		
	Mesangio	Para mesangio	Sub endotelio	Prolif. celular	Hiperplasia matriz	Interposición mesangial	Prolif. endocapilar	Membrana basal	Fusión podocitos
6326	+	++	-	-	++	-	-	E (s)	+
6327	++	+++	-	+	+	-	-	N	+
6355	++	+++	-	+	+++	++	+	N	+
6362	++	++	-	++	+	-	+	E (s)	+
6402	+	+++	-	++	+++	++	-	N	+
6405	++	++	+	++	++	+	++	E (s)	+
6419	++	++	+	++	+++	+	-	E (s)	-

Biopsia nº	Localización de los depósitos			Alteraciones mesangiales			Alteraciones capilares		
	Mesangio	Para mesangio	Sub endotelio	Prolif. celular	Hiperplasia matriz	Interposición mesangial	Prolif. endocapilar	Membrana basal	Fusión podocitos
6472	+	-	-	+++	+++	++	-	N	-
6539	+++	++	++	+	+++	++	-	R	-
6584	+++	+++	-	++	++	+	+	N	+
6610	+	+	+	-	++	-	-	I	+
6627	++	++	-	+	+	-	-	N	-
6705	++	++	+	+	+++	-	-	N	+

N: normal    E: engrosamiento    (s): segmentario    I: irregularidades    R: rarefacción

## CORRELACIONES ANATOMO-CLINICAS

Se exponen a continuación los resultados del estudio comparativo entre los datos clínicos presentes en el momento de la biopsia y los hallazgos histológicos observados.

### En relación con los Tipos Histológicos

En la Tabla 60 se resumen las frecuencias relativas de algunos datos clínicos en las diferentes variedades histológicas de nefropatía IgA.

No existen diferencias significativas en la edad media de los pacientes entre los diferentes grupos.

El antecedente de hematuria macroscópica es frecuente en el Tipo II (76,9 %) y Tipo III (60,0 %), y mucho menos frecuente en el Tipo IV (37,0 %). Esta diferencia alcanza un nivel estadístico significativo entre el Tipo II y el Tipo IV ( $p = 0,002$ ).

El hallazgo de proteinuria = 1 g/24 horas es poco frecuente en el Tipo II (23,1 %), pero se presenta en más de la mitad de los casos del Tipo III (62,8 %) y en todos los del Tipo IV (100 %). Estas diferencias son significativas: Tipo II vs Tipo III ( $p = 0,02$ ) y Tipo III vs Tipo IV ( $p = 0,0005$ ). Entre un total de 10 casos con "proteinuria de rango nefrótico", 8 casos pertenecían al Tipo IVb, 1 caso al Tipo IIIb y 1 caso al Tipo II.

La incidencia de hipertensión aumenta también con la severidad de los tipos histológicos. Es baja en el tipo II (15,4

%) y se halla presente en casi la mitad de los casos del Tipo III (48,6 %) y en la mayoría del Tipo IV (66,7 %). La diferencia es significativa entre los Tipos II y III ( $p = 0,05$ ) y II y IV ( $p = 0,005$ ). Entre un total de 11 casos con HTA maligna, 8 casos se hallaban en el Tipo IVb y 3 casos en el Tipo IIIb.

El hallazgo de una creatinina superior a 1,4 mg/dl también guarda relación con la variedad histológica. No se presenta en ningún caso del Tipo II (0 %), pero se observa en una cuarta parte de los pacientes del Tipo II (24,2 %) y en alrededor de la mitad del Tipo IV (55,6 %). Las diferencias son significativas entre los Tipo III y IV ( $p = 0,01$ ) y entre los Tipos II y IV ( $p = 0,001$ ). Todos los casos con insuficiencia renal pertenecían a los Tipos IIIb y IVb.

Un análisis más detallado de las diferencias observadas entre los subgrupos IIIa y IIIb muestra que la incidencia de hipertensión y de insuficiencia renal es mayor en el subgrupo con lesiones glomerulares sobreañadidas (IIIb) que en aquel que carece de ellas (IIIa). Asimismo, cuando se comparan los subgrupos IVa y IVb, se observa que la incidencia de insuficiencia renal es mayor cuando hay lesiones glomerulares sobreañadidas en más del 50 % de los glomérulos (IVb) que cuando son inferiores al 50 % (IVa). La media de creatinina sérica en el grupo IIIb era 1,9 mg/dl y en el grupo IVb 3,4 mg/dl, una vez excluidos los casos con HTA maligna.

Por el contrario, no hay diferencias significativas entre los Tipos IIIa y IVa, o entre los Tipos IIIb y IVb, en cuanto a incidencia de proteinuria, hipertensión o insuficiencia renal. Ello sugiere que las lesiones glomerulares sobreañadidas tienen en este sentido mayor importancia que el carácter segmentario o difuso de la proliferación mesangial.

Tabla 60. Tipos histológicos y hallazgos clínicos

TIPO	Nº	EDAD	HEM.MAC.	PROT.	HTA	CR 1,4 mg/dl
II	13	29,6 $\pm$ 10	10 (76,9 %)	3 (23,1 %)	2 (15,4 %)	0 ( 0,0 %)
III	35	31,6 $\pm$ 9	21 (60,0 %)	22 (62,8 %)	17 (48,6 %)	8 (24,2 %)
a	18	31,3 $\pm$ 10	12 (66,7 %)	10 (55,6 %)	4 (22,2 %)	0 ( 0,0 %)
b	17	31,9 $\pm$ 9	9 (52,9 %)	12 (70,6 %)	13 (76,4 %)	8 (47,1 %)
IV	27	32,1 $\pm$ 10	10 (37,0 %)	27 ( 100 %)	8 (66,7 %)	15 (55,6 %)
a	6	24,8 $\pm$ 5	3 (50,0 %)	6 ( 100 %)	2 (33,3 %)	0 ( 0,0 %)
b	21	34,1 $\pm$ 10	7 (33,3 %)	21 ( 100 %)	16 (76,2 %)	15 (71,4 %)
V	2	27,0 $\pm$ 3	0 ( 0,0)	2 ( 100 %)	2 ( 100 %)	2 ( 100 %)

### En relación con las Lesiones Histológicas

En la Tabla 61 se comparan algunos datos clínicos seleccionados (edad, antecedente de hematuria, proteinuria igual o superior a 1 g/24 horas, hipertensión arterial, creatinina superior a 1,4 mg/dl y nivel sérico elevado de IgA) y algunas lesiones histológicas sobresalientes (proliferación mesangial, semilunas epiteliales, esclerosis glomerular global, fibrosis intersticial e hialinosis arteriolar).

La edad no guarda relación alguna con la presencia o ausencia de lesiones glomerulares, sean activas (proliferación celular) o inactivas (esclerosis). Por el contrario la edad de los pacientes con fibrosis del intersticio renal o con arterioloesclerosis hialina era superior a la de los pacientes sin estas lesiones ( $p = 0,05$ ).

El antecedente de hematuria macroscópica, recurrente o aislada, uno de los datos clínicos más característicos de la nefropatía IgA, no se relaciona con ninguna de las lesiones descritas excepto con la fibrosis intersticial ( $p = 0,02$ ).

La proteinuria se asocia con todas las lesiones glomerulares descritas, así como con el grado de fibrosis intersticial, pero no con la hialinosis arteriolar.

El hallazgo de hipertensión arterial se asocia con la presencia de lesiones glomerulares, exceptuando las semilunas epiteliales, así como con el grado de fibrosis intersticial o de hialinosis arteriolar.

La insuficiencia renal, definida como el hallazgo de una creatinina sérica superior a 1,4 mg/dl, guarda una relación muy estrecha con el grado de esclerosis glomerular ( $p = 0,0005$ ) y de fibrosis intersticial ( $0,0005$ ) y algo menor con la proliferación mesangial ( $p = 0,02$ ). El porcentaje de semilunas epiteliales y el grado de hialinosis arteriolar, por el contrario, no se relaciona con este dato clínico en el momento de la biopsia.

Finalmente, no existe ninguna relación entre los niveles séricos de IgA y la severidad de las lesiones histológicas.

En resumen, las lesiones histológicas observadas en la biopsia se relacionan en general con los datos clínicos de severidad de la nefropatía (proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal). Las principales excepciones las constituyen la falta de correlación entre (1) semilunas y hematuria, hipertensión o insuficiencia renal, y (2) entre hialinosis arteriolar e insuficiencia renal. Los casos con niveles elevados de IgA sérica no tienen lesiones más severas que los restantes.

Tabla 61. Lesiones histológicas y datos clínicos

	PROL.MES.	SEMIL.	ESC.GLO.	FIB.INT.	HIA. ART.
EDAD	NS	NS	NS	0,05	0,05
HEM.MAC.	NS	NS	NS	0,02	NS
PROTEIN.	0,05	0,02	0,02	0,01	NS
H.T.A.	0,05	NS	0,0005	0,001	0,01
CR > 1,4 mg	0,02	NS	0,0005	0,0005	NS
IgA>400 mg	NS	NS	NS	NS	NS

En las Tablas 62 a 67 se exponen los resultados pormenorizados de estas correlaciones entre lesiones histológicas y datos clínicos.

Tabla 62. EDAD

	PRESENTE (Nº)	AUSENTE (Nº)	
PRO.MES.	31,9 ± 10,4 (28)	31,0 ± 9,4 (47)	NS
SEMIL.	29,9 ± 9,7 (22)	31,9 ± 9,8 (53)	NS
ESC.GLO.	32,6 ± 10,0 (41)	29,6 ± 9,0 (34)	NS
FIB.INT.	33,9 ± 9,7 (32)	29,3 ± 9,3 (43)	0,05
HIA.ART.	35,8 ± 9,8 (17)	29,9 ± 9,5 (54)	0,05

Tabla 63. HEMATURIA MACROSCOPICA

	PRESENTE	AUSENTE	
PRO.MES.	14/40 (37,5 %)	13/35 (37,1 %)	NS
SEMIL.	10/40 (25,0 %)	12/35 (34,3 %)	NS
ESC.GLO.	18/40 (45,0 %)	23/35 (65,7 %)	NS
FIB.INT.	12/40 (30,0 %)	20/35 (57,0 %)	0,02
HIA.ART.	7/39 (17,9 %)	10/32 (31,2 %)	NS

Tabla 64. PROTEINURIA

	PRESENTE	AUSENTE	
PRO.MES.	24/53 (45,3 %)	4/22 (18,2 %)	0,05
SEMIL.	20/53 (37,7 %)	2/22 (9,1 %)	0,02
ESC.GLO.	34/53 (64,2 %)	7/22 (31,2 %)	0,02
FIB.INT.	28/53 (52,8 %)	4/22 (18,2 %)	0,01
HIA.ART.	15/50 (30,0 %)	2/21 (9,5 %)	NS

Tabla 65. HIPERTENSION

	PRESENTE	AUSENTE	
PRO.MES.	18/37 (48,6 %)	10/38 (26,3 %)	0,05
SEMIL.	10/37 (27,0 %)	12/38 (31,6 %)	NS
ESC.GLO.	27/37 (72,9 %)	14/38 (36,8 %)	0,005
FIB.INT.	23/37 (62,2 %)	9/38 (23,7 %)	0,001
HIA.ART.	13/35 (37,1 %)	4/36 (11,1 %)	0,01

Tabla 66. CREATININA > 1,4 mg/dl

	PRESENTE	AUSENTE	
PRO.MES.	14/25 (56,0 %)	14/50 (28,0 %)	0,02
SEMIL.	9/25 (36,0 %)	13/50 (26,0 %)	NS
ESC.GLO.	23/25 (92,0 %)	18/50 (36,0 %)	0,0005
FIB.INT.	21/25 (84,0 %)	11/50 (22,0 %)	0,0005
HIA.ART.	7/21 (33,3 %)	10/50 (20,0 %)	NS

Tabla 67. IgA SERICA > 400 mg/dl

	PRESENTE	AUSENTE	
PRO.MES.	2/10 (20,0 %)	10/24 (41,7 %)	NS
SEMIL.	3/10 (30,0 %)	7/24 (29,2 %)	NS
ESC.GLOB.	6/10 (60,0 %)	10/24 (41,7 %)	NS
FIB.INT.	3/10 (30,0 %)	7/24 (29,2 %)	NS
HIA.ART.	1/ 9 (11,1 %)	6/22 (27,3 %)	NS

## EVOLUCION

### Datos clínicos al final de seguimiento

En 67 de los 77 pacientes iniciales, pudo seguirse la evolución (87 %). Diez pacientes fueron excluidos por no haber acudido a la consulta o ser excesivamente corto el período de seguimiento

TABLA 68. Periodo de seguimiento

---

Nº casos	67/77	(87 %)
Duración del seguimiento:	3,7 ± 2,9 años	
Duración total aparente:	8,9 ± 7,0 años	(*)

---

\* (duración aparente antes de la biopsia renal más duración del seguimiento)

La duración media del seguimiento post-biopsia renal fue de 3,7 ± 2,9 años (entre 3 y 126 meses). El seguimiento post-biopsia fue superior a 1 año en el 85,1 % de los casos, superior a 3 años en el 52,2 % y superior a 5 años en el 33 %.

En el momento de la última observación, la duración total de la enfermedad desde su inicio aparente era de 8,9 ± 7 años entre 6 y 548 meses). Fue superior a 1 año en el 98,5 % de

los casos, superior a 5 años en el 71,6 %, superior a 10 años en el 31,3 % y superior a 15 años en el 13,4 %.

Los datos clínicos presentes al final del seguimiento se resumen en la Tabla 69, al tiempo que se comparan con los existentes en el momento de la biopsia.

TABLA 69. Datos clínicos al final del seguimiento

	DATOS EN LA BIOPSIA	DATOS FINALES
Nº casos	77	67
Edad media	31,3 años	35,0 años
Proteinuria	70 (90,9 %)	52 (77,6 %)
Microhematuria	62 (89,9 %)	50 (74,6 %)
Hipertensión	39 (50,6 %)	44 (65,7 %)
Creatinina		
> 1,4 mg/dl	25 (32,5 %)	35 (52,2 %)
> 3,0 mg/dl	10 (13,0 %)	17 (25,4 %)*

\* 14 en hemodiálisis

Al final del seguimiento la edad era de 34,9 años.

Mostraban proteinuria 52 pacientes (77,6 %) y microhematuria 50 pacientes (74,6 %). En 5 pacientes de proteinuria era de rango nefrótico.

Se hallaban hipertensos o requerían tratamiento hipotensor 44 de pacientes (65,7 %). Dos pacientes se hallaban hipertensos sin tratamiento, 9 eran hipertensos a pesar del tratamiento y 34 se hallaban normotensos con el tratamiento.

La creatinina sérica era superior a 1,4 mg/dl en 35 pacientes (52,2 %) y superior a 3 mg/dl en 17 pacientes (25,4 %). Entre un total de 52 pacientes, el claramiento de la creatinina era inferior a 70 ml/min en 35 pacientes (67,3 %) e inferior a 30 ml/min en 19 pacientes (36,5 %).

Se hallaban en hemodiálisis 14 pacientes (el 20,9 % de los 67 pacientes seguidos y el 18,2 % de la serie original).

### Clasificación final

Los 67 pacientes seguidos fueron clasificados finalmente en 4 categorías según la evolución observada.

TABLA 70. Clasificación al final del seguimiento

---

Remisión clínica	4	( 5,9 %)
Estables	24	(35,8 %)
Hipertensión	4	( 5,9 %)
Deterioro funcional	35*	(52,2 %)

---

\* 14 en hemodiálisis

### Remisión clínica

En 4 pacientes (5,9 %) se había producido una remisión clínica, definida como la ausencia de proteinuria y de microhematuria, tensión arterial normal sin tratamiento y creatinina sérica inferior a 1,2 mg/dl. De hecho todos mostraban un aclaramiento de la creatinina superior a 100 ml/min.

Las manifestaciones clínicas iniciales que caracterizan este grupo de pacientes que experimentó una remisión clínica figuran en la Tabla 71.

La edad media inicial ( $18,7 \pm 6,5$  años) era más baja que en el resto de pacientes y sólo uno tenía más de 25 años. La mayoría de enfermos (75 %) presentó hematuria macroscópica recurrente. La proteinuria en el momento de la biopsia era discreta (media:  $0,5 \pm 0,3$  g/24 h) y ninguno tenía proteinuria superior a 1 g/24 h. Un sólo paciente era hipertenso en el momento de la biopsia. Todos tenían una función renal normal, con una creatinina sérica inferior a 1,4 mg/dl y un aclaramiento de creatinina superior a 70 ml/min.

### Estables

En 24 pacientes (35,8 %), todos con función renal previa normal, la creatinina sérica inicial era igual o inferior a 1,4 mg/dl al final del seguimiento. Ninguno desarrolló hipertensión arterial que no existiera previamente.

Las manifestaciones clínicas de estos 24 pacientes estables figura en la Tabla 72.

La edad de inicio de los síntomas en este grupo de pacientes ( $23,7 \pm 10,5$  años) era también inferior a la media y sólo un tercio tenía más de 25 años. El porcentaje de enfermos con hematuria recurrente fue también elevado (45,8 %). Más de la mitad presentaba una proteinuria superior a 1 g/24 h en el momento de la biopsia, pero sólo 1 mostraba una proteinuria de rango nefrótico. Siete pacientes eran hipertensos (29,2 %), pero ninguno mostró HTA maligna o acelerada. Todos tenían una creatinina sérica inicial inferior a 1,4 mg/dl, pero 3 pacientes mostraban un aclaramiento de la creatinina inferior a 70 ml/min. Al final del seguimiento ( $45,6 \pm 34$  meses) ninguno había

experimentado un deterioro significativo de la función renal.

### Hipertensión

En otros 4 pacientes (5,9 %), todos ellos con función renal previa normal, se desarrolló hipertensión arterial como única complicación evolutiva.

En la Tabla 73 se resumen las características más destacadas de este grupo de pacientes. La edad al comienzo de los síntomas era algo más elevada que en los grupos anteriores ( $29,5 \pm 2,4$  años) y todos tenían más de 25 años cuando la enfermedad fue descubierta. Las manifestaciones renales de la enfermedad en el momento del diagnóstico eran escasas. La proteinuria era discreta ( $0,4 \pm 0,3$  g/24 h) y en ningún caso superior a 1 g/24 h. Todos mostraban una creatinina inicial igual o inferior a 1,4 mg/dl y sólo un paciente presentaba un aclaramiento de la creatinina disminuido (54 ml/min). La TA sistólica y diastólica era normal en todos ellos al efectuar la biopsia renal. Al final del seguimiento ( $80,7 \pm 47$  meses) 3 pacientes normalizaron su tensión arterial con tratamiento y en uno no se había iniciado. Todos mostraban al término del seguimiento una creatinina sérica igual o inferior a 1,2 mg/dl y el aclaramiento de creatinina era superior a 90 ml/min en los dos casos en que se efectuó.

### Deterioro funcional

En 35 pacientes (52,2 %) existía, al final del periodo de seguimiento, un deterioro de la función renal definido como una creatinina sérica superior a 1,4 mg/dl.

Este deterioro funcional se observó en tres circunstancias distintas.

A) En 12 de estos pacientes, la creatinina sérica inicial era inferior a 1,4 mg/dl. Las características de estos pacientes con función renal previa normal pero que se deterioró ulteriormente figuran en la Tabla 74.

La edad de inicio de los síntomas es algo superior a la de los pacientes en remisión clínica o estacionarios ( $27,3 \pm 7,2$  años) y el porcentaje de pacientes con más de 25 años es del 50 %. La mayoría son varones (75 %). La hematuria recurrente sólo se observa en un 2 pacientes (16,7 %). Casi la totalidad (91,7 %) de los pacientes de este subgrupo mostraban inicialmente proteinuria superior a 1 g/24 h y la mitad (50 %) superiores a 2 g/24 h. Aunque en todos ellos la creatinina sérica inicial era igual o inferior a 1,4 mg/dl, la media del aclaramiento de creatinina era subnormal ( $79,4 \pm 24$  ml/min). El porcentaje de hipertensos en el momento de la biopsia era del 41,7 %, pero ninguno mostraba HTA maligna. Aunque todos mostraron al final del seguimiento ( $44,8 \pm 26$  meses) cifras de creatinina sérica elevadas, sólo 2 pacientes de este subgrupo se hallaban en IRCT y precisaban hemodiálisis (18,2 %).

B) En otros 17 pacientes, la creatinina sérica inicial era superior a 1,4 mg/dl. La función renal continuó disminuyendo durante el período de seguimiento. Las características de estos pacientes con función renal previa deficiente y deterioro progresivo de la misma se detalla en la Tabla 75.

La edad inicial de los pacientes de este subgrupo es similar a la del anterior ( $28,6 \pm 12,6$  años), si bien fueron biopsiados algo más tardíamente. El porcentaje de varones es muy elevado (82,3 %). Sólo 2 pacientes (11,7 %) tenían antecedentes de hematuria recurrente. Todos los pacientes mostraban proteinurias superiores a 1 g/24 h y la mayoría superiores a 2 g/24 h. Cinco pacientes tenían proteinuria de rango nefrótico en el momento de la biopsia renal. La creatinina sérica inicial variaba entre 1,7 y 12,0 mg/dl y más de la mitad tenían niveles superiores a 3 mg/dl. El aclaramiento de creatinina era inferior a 70 ml/min en todos los casos. Asimismo todos los pacientes eran hipertensos en el momento del diagnóstico y 7 mostraban HTA maligna (41,2 %). Al final del período de seguimiento ( $26,5 \pm 26$  meses), 12 de los 17 pacientes de este grupo se hallaban en hemodiálisis (70,6 %).

C) Finalmente, en los 6 pacientes restantes la creatinina sérica inicial era superior a 1,4 mg/dl, pero no experimentó una variación significativa durante el periodo de seguimiento. Las características de este subgrupo con función renal previa deficiente pero estable figura en la Tabla 76

La edad de inicio de los síntomas fue algo más tardía ( $31,0 \pm 9,1$  años) y la mayoría tenía inicialmente más de 25 años (66,7 %). Los demás parámetros clínicos presentes en el momento

de la biopsia no difieren de los observados en el subgrupo anterior. La mayoría eran varones (83,3 %) y la incidencia de hematuria recurrente era escasa (16,7 %). La proteinuria media ( $2,5 \pm 1,1$  g/24 h) era elevada y superior a 1 g/24 h en todos ellos. La creatinina sérica inicial ( $2,83 \pm 0,9$  mg/dl), el porcentaje de pacientes con cifras superiores a 3 mg/dl (50 %) y el aclaramiento de creatinina ( $33,8 \pm 18,3$  mm/min) tampoco difiere de los observados en aquellos pacientes con insuficiencia renal progresiva. Todos eran hipertensos y la mitad habían mostrado HTA maligna. Aunque el período de seguimiento fue más prolongado ( $43,2 \pm 7$  meses) la función renal se mantuvo estable y ninguno se hallaba en hemodiálisis al finalizar el estudio.

Tabla 71. Remisión clínica (4 casos).

Edad inicial	18,7 $\pm$ 6,5 años	(11 a 27)
Edad biopsia	25,2 $\pm$ 9,7 años	(16 a 39)
% con más 25 años	1	(25 %)
Duración previa	6,5 $\pm$ 3,7 años	(4 a 12)
% varones	3	(75 %)
% hematuria macro	3	(75 %)
% hematuria recurrente	3	(75 %)
Proteinuria media	0,5 $\pm$ 0,3 g/24 h	(0,23 a 0,91)
% proteinuria > 1 g/d	0	(0 %)
Creatinina media	0,97 $\pm$ 0,2 mg/dl	(0,7 a 1,3)
C cr inicial	93,7 $\pm$ 13,9 ml/min	(84 a 114)
% C cr - 70 ml/min	0	(0 %)
TA sistólica	130,0 $\pm$ 10,8 mm Hg	
TA diastólica	82,5 $\pm$ 8,7 mm Hg	
% hipertensos	1	(25 %)
IgA alta	1/3	(33,3 %)
Seguimiento	83,5 $\pm$ 38,2 meses	(34 a 126)

Tabla 72. Estacionarios (24 casos).

Edad inicial	23,7 $\pm$ 10,5 años	(12 a 50)
Edad biopsia	29,4 $\pm$ 10,8 años	(15 a 56)
% con más 25 años	8	(33,3 %)
Duración previa	5,6 $\pm$ 6,1 años	(0 a 25)
% varones	16	(66,7 %)
% hematuria macro	15	(62,5 %)
% hematuria recurrente	11	(45,8 %)
Proteinuria media	1,5 $\pm$ 1,2 g/24 h	(0 a 3,5)
% proteinuria > 1 g/d	13	(54,2 %)
% proteinuria > 2 g/d	7	(29,2 %)
Creatinina media	1,1 $\pm$ 0,2 mg/dl	(0,7 a 1,4)
C cr inicial	97,3 $\pm$ 29 ml/min	(49 a 148)
% C cr - 70 ml/min	3	(12,5 %)
TA sistólica	134,4 $\pm$ 23,2 mm Hg	
TA diastólica	83,3 $\pm$ 17,5 mm Hg	
% hipertensos	7	(29,2 %)
% HTA maligna	0	(0,0 %)
IgA alta	4	(33,3 %)
Seguimiento	45,6 $\pm$ 33,8 meses	(3 a 123)

Tabla 73. Hipertensión (4 casos).

Edad inicial	29,5 $\pm$ 2,4 años	(27 a 32)
Edad biopsia	34,5 $\pm$ 5,4 años	(28 a 39)
% con más 25 años	4	(100 %)
Duración previa	5,0 $\pm$ 3,1 años	(1 a 8)
% varones	2	(50 %)
% hematuria macro	2	(50 %)
% hematuria recurrente	2	(50 %)
Proteinuria media	0,4 $\pm$ 0,3 g/24 h	(0 a 0,7)
% proteinuria > 1 g/d	0	(0 %)
Creatinina media	1,05 $\pm$ 0,2 mg/dl	(0,9 a 1,4)
C cr inicial	90,7 $\pm$ 35 ml/min	(54 a 124)
% C cr - 70 ml/min	1	(25 %)
TA sistólica	126,2 $\pm$ 8,5 mm Hg	
TA diastólica	80,0 $\pm$ 11,5 mm Hg	
% hipertensos	0	(0 %)
IgA alta	1/3	(33,3 %)
Seguimiento	80,7 $\pm$ 47 meses	(13 a 120)

Tabla 74. Deterioro funcional (12 casos). FR previa normal.

Edad inicial	27,3 $\pm$ 7,2 años	(22 a 40)
Edad biopsia	30,9 $\pm$ 8,0 años	(23 a 43)
% con más 25 años	6	(50 %)
Duración previa	3,6 $\pm$ 3,1 años	(1 a 8)
% varones	9	(75 %)
% hematuria macro	7	(58,3 %)
% hematuria recurrente	2	(16,7 %)
Proteinuria media	2,1 $\pm$ 1,0 g/24 h	(0,9 a 4,4)
% proteinuria > 1 g/d	11	(91,7 %)
% proteinuria > 2 g/d	6	(50 %)
Creatinina media	1,1 $\pm$ 0,2 mg/dl	(0,8 a 1,4)
C cr inicial	79,4 $\pm$ 24 ml/min	(44 a 126)
% C cr - 70 ml/min	2	(16,7 %)
TA sistólica	134,6 $\pm$ 21 mm Hg	
TA diastólica	86,7 $\pm$ 18 mm Hg	
% hipertensos	5	(41,7 %)
IgA alta	1/8	(12,5 %)
Seguimiento	44,8 $\pm$ 26 meses	(9 a 108)
% a hemodiálisis	2	(18,2 %)

Tabla 75. Deterioro funcional (17 casos). FR previa deficiente.

Edad inicial	28,6 $\pm$ 12,6 años	(8 a 47)
Edad biopsia	35,3 $\pm$ 10,9 años	(21 a 54)
% con más 25 años	8	(47 %)
Duración previa	6,8 $\pm$ 9,5 años	(0 a 40)
% varones	14	(82,3 %)
% hematuria macro	5	(29,4 %)
% hematuria recurrente	2	(11,7 %)
Proteinuria media	2,9 $\pm$ 1,7 g /24 h	(1,1 a 7)
% proteinuria > 1 g/d	17	(100 %)
% proteinuria > 2 g/d	12	(70,6 %)
Creatinina media	3,9 $\pm$ 2,7 mg/dl	(1,7 a 12)
C cr inicial	31,4 $\pm$ 23 ml/min	(4 a 70)
% C cr - 70 ml/min	17	(100 %)
TA sistólica	184,1 $\pm$ 35,4 mm Hg	
TA diastólica	117,1 $\pm$ 15,4 mm Hg	
% hipertensos	17	(100 %)
% HTA maligna	7	(41,2 %)
IgA alta	1/3	(33,3 %)
Seguimiento	26,5 $\pm$ 26,4 meses	(0 a 96)
% a hemodiálisis	12	(70,6 %)

Tabla 76. Deterioro funcional (6 casos). FR previa deficiente pero estable.

Edad inicial	31,0 $\pm$ 9,1 años	(22 a 47)
Edad biopsia	33,5 $\pm$ 7,9 años	(25 a 48)
% con más 25 años	4	(66,7 %)
Duración previa	2,5 $\pm$ 3,7 años	(1 a 10)
% varones	5	(83,3 %)
% hematuria macro	1	(16,7 %)
% hematuria recurrente	1	(16,7 %)
Proteinuria media	2,5 $\pm$ 1,1 mg/ 24 h	(1,6 a 4,6)
% proteinuria > 1 g/d	6	(100 %)
% proteinuria > 2 g/d	4	(66,7 %)
Creatinina media	2,83 $\pm$ 0,9 mg/dl	(1,5 a 4)
C cr inicial	33,8 $\pm$ 18,3 ml/min	(21 a 65)
% C cr - 70 ml/min	6	(100 %)
TA sistólica	200,5 $\pm$ 38,5 mm Hg	
TA diastólica	120,8 $\pm$ 24,9 mm Hg	
% hipertensos	6	(100 %)
% HTA maligna	3	(50 %)
IgA alta	1/3	(33,3 %)
Seguimiento	43,2 $\pm$ 37 meses	(4 a 108)
% a hemodiálisis	0	(0 %)

### Valoración del deterioro funcional

La progresión del deterioro funcional en relación con el tiempo se ha valorado utilizando los recíprocos de la creatinina sérica (1/Cr) y calculando la ecuación de regresión para cada caso en particular.

En 5 pacientes con FR función renal previa deficiente la pendiente de la línea de regresión fue prácticamente nula, inferior a 0,001 ( $1 \times 10^{-3}$ ).

Los niveles iniciales de creatinina sérica variaban entre entre 1,9 y 3,2 mg/dl (media  $2,6 \pm 0,6$  mg/dl). Los valores recíprocos de la creatinina sérica variaban entre 0,52 y 0,31 (media  $0,40 \pm 0,1$ ). El tiempo de seguimiento varió entre los 30 y los 50 meses (media  $44,6 \pm 8,7$  meses). En la Tabla 77 se detallan los datos obtenidos en estos 5 pacientes.

Tabla 77. Progresión del deterioro funcional. I.

Pacientes con FR previa deficiente pero estables.

Nº	Cr* (mg/dl)	1/Cr	Tiempo (meses)	Ecuación de regresión	"r"	nº datos
44	3,2	0,31	43	$y = 0,3440 + 0,0011 x$	0,6304	5
28	2,8	0,36	30	$y = 0,3881 - 0,0001 x$	0,0189	4
47	1,9	0,52	50	$y = 0,4819 - 0,0003 x$	0,0859	8
15	3,0	0,33	50	$y = 0,3156 - 0,0005 x$	0,2837	6
42	2,0	0,50	50	$y = 0,4857 - 0,0006 x$	0,2061	7

\* Cr inicial

En otros 13 pacientes con FR previa deficiente, la pendiente de la ecuación de regresión mostró un deterioro progresivo de la función renal.

Tabla 78. Progresión del deterioro funcional. II.

Pacientes con FR previa deficiente y que progresan.

Nº	CR* (mg/dl)	1/Cr	Tiempo (meses)	Ecuación de regresión	"r"	nº datos
35	1,5	0,67	47	$y = 0,6245 - 0,0028 x$	0,8232	5
30	1,7	0,59	50	$y = 0,5287 - 0,0040 x$	0,8232	5
61	3,2	0,31	27	$y = 0,2622 - 0,0041 x$	0,8361	10
02	2,9	0,35	50	$y = 0,3864 - 0,0046 x$	0,9406	7
71	2,7	0,37	16	$y = 0,3573 - 0,0058 x$	0,8208	7
56	3,4	0,29	30	$y = 0,3190 - 0,0071 x$	0,9512	4
46	6,2	0,16	4	$y = 0,1474 - 0,0097 x$	0,7052	5
63	3,2	0,31	20	$y = 0,3466 - 0,0112 x$	0,9209	8
12	3,2	0,31	13	$y = 0,3310 - 0,0122 x$	0,6738	5
64	3,3	0,30	18	$y = 0,3150 - 0,0131 x$	0,9895	7
53	1,4	0,71	43	$y = 0,8255 - 0,0162 x$	0,9669	7
17	3,1	0,32	10	$y = 0,2934 - 0,0227 x$	0,9406	5
10	2,2	0,45	15	$y = 0,4676 - 0,0261 x$	0,9943	5

\* Cr inicial

En este grupo, la pendiente de la línea de regresión fue muy variable de un paciente a otro (entre 0,0028 y 0,0261).

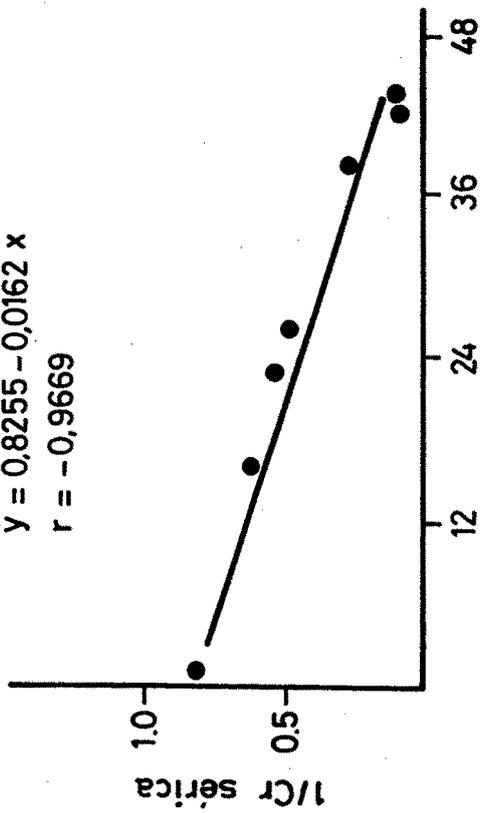
Los valores iniciales de la creatinina sérica oscilaron entre 1,4 y 6,2 mg/dl (media  $2,9 \pm 1,2$  mg/dl). Los valores recíprocos de la creatinina oscilaron entre 0,71 y 0,16 (media  $0,39 \pm 0,16$ ). Estos valores no diferían significativamente de los observados en los 5 pacientes con función renal deficiente pero estable ( $p = NS$ ). El tiempo de seguimiento varió entre los 4 y los 50 meses (media  $26,4 \pm 16,1$  meses).

A partir de estos datos hemos definido arbitrariamente dos tipos de progresión del deterioro funcional, según la pérdida sea superior o inferior a un 50 % de valor previo (medido por el recíproco de la creatinina) a los 5 años, o sea una pérdida de un 10 % anual. Ello equivale a una pendiente de la línea de regresión superior o inferior a 0,0083 ( $8,3 \times 10^{-3}$ ).

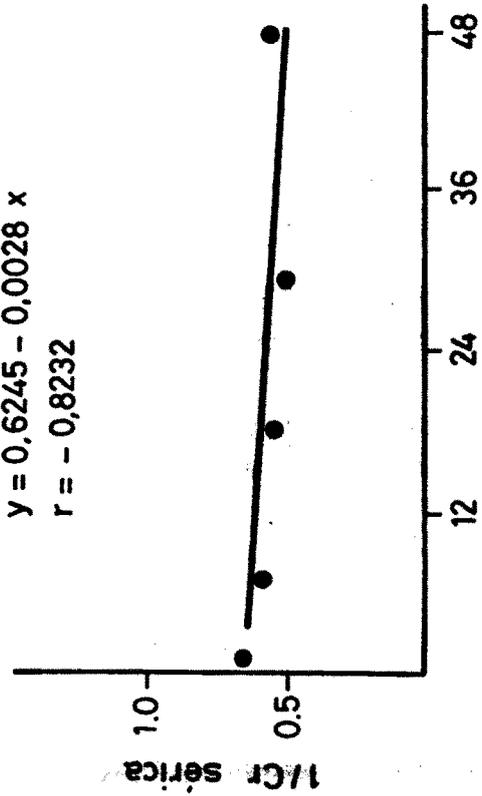
Entre estos 13 pacientes, 6 pacientes (46,2 %) mostraban un deterioro "lento" de la función renal, con unas pendientes entre 0,0028 y 0,0071. En este subgrupo, la creatinina media inicial era de  $2,6 \pm 0,8$  mg/dl y el recíproco de la creatinina  $0,43 \pm 0,16$ . El tiempo medio de seguimiento fue  $36,7 \pm 14,3$  meses.

Los 7 pacientes restantes (53,8 %) mostraron un deterioro "rápido" de la función renal, con unas pendientes entre 0,0097 y 0,0261. En este subgrupo, la creatinina media inicial era de  $3,2 \pm 1,5$  mg/dl y el recíproco de la creatinina  $0,37 \pm 0,17$ . Estos valores iniciales no eran estadísticamente distintos de los observados en los 6 pacientes con deterioro lento de la función renal ( $p = NS$ ). El tiempo medio de seguimiento fue  $17,6 \pm 12,4$  meses.

$$y = 0,8255 - 0,0162 x$$
$$r = -0,9669$$



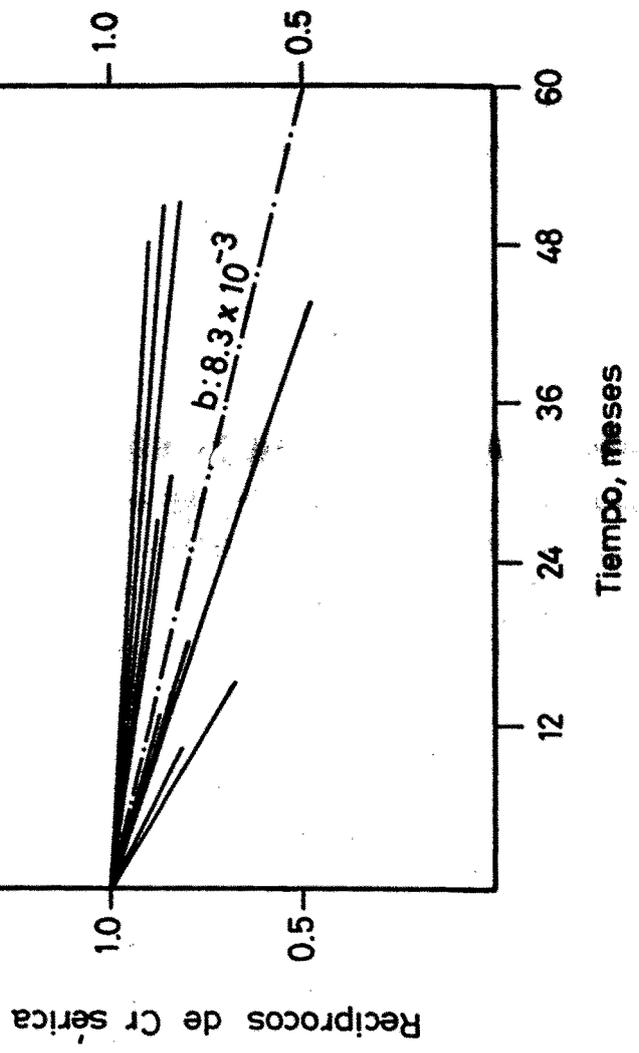
$$y = 0,6245 - 0,0028 x$$
$$r = -0,8232$$



Tiempo, meses

A partir de las líneas de regresión de cada paciente puede efectuarse una predicción aproximada del momento en que alcanzará la IRC terminal. En la figura 00 se muestra dos ejemplos de líneas de regresión de pacientes con deterioro lento (izquierda) y rápido (derecha) de la función renal. En la figura 00 se han agrupado artificialmente todas las líneas de regresión de los 13 pacientes. La línea central separa dos subgrupos de pacientes según la pendiente sea superior o inferior a  $8,3 \times 10^{-3}$ .

La evolución final observada coincide con las características de las líneas de regresión. A pesar de que el tiempo de seguimiento fue inferior en el grupo con deterioro rápido de la función renal ( $37,66 \pm 14,3$  meses versus  $17,6 \pm 12,4$  meses,  $p = 0,05$ ), todos los pacientes de este grupo se hallaban en hemodiálisis al final del estudio, mientras que esta evolución sólo se observó en 2 pacientes de lento deterioro funcional ( $p = 0,05$ ).



### Correlación entre tipo histológico y evolución

Se han relacionado los diferentes tipos histológicos de nefropatía IgA y la evolución final de los 67 pacientes referidos.

Tabla 79. Tipos histológicos y evolución.

		II	III	IV	V
REMISION	(4)	3	1	0	0
ESTABLE	(24)	6	15	3	0
HIPERTENSION	(4)	3	1	0	0
DETERIORO FR	(35)	0	14	19	2
	TOTAL	12	31	22	2

En el Tipo II (cambios menores) los pacientes remiten, se mantienen estables o desarrollan HTA aislada, pero ninguno experimenta un deterioro de la función renal.

En el Tipo III (GN segmentaria y focal) y el Tipo IV (GN proliferativa difusa), la función renal de los pacientes puede permanecer estable o empeorar. Sin embargo, mientras en el Tipo III la función renal es normal al final del seguimiento en 17/31 pacientes (54,8 %), en el Tipo IV la normalidad sólo persiste en 3/22 pacientes (13,6 %).

En el Tipo V (GN esclerosante) la función renal, que ya estaba deteriorada inicialmente, continúa igual o disminuye en los 2 pacientes de este grupo (100 %).

Asimismo, puede comprobarse como las remisiones sólo se producen en los Tipo II y III. Los pacientes cuya evolución se caracteriza por el desarrollo aislado de hipertensión pero mantienen una función renal normal pertenecen también sólo a estos dos tipos histológicos.

Los enfermos con normofunción renal que permanecen estables durante el seguimiento suelen corresponder a los tipos II y III, pero esta evolución satisfactoria puede también ocurrir en una minoría de pacientes del grupo IV.

El deterioro de la función, en ocasiones preexistente, puede sobrevenir en pacientes portadores de una nefropatía IgA tipo III, pero esta eventualidad es más frecuente en el tipo IV y constante en el tipo V.

Finalmente, entre un total de 14 pacientes que evolucionaron a la IRCT y se hallan en hemodiálisis, 5/13 (16,1 %) pertenecían al tipo III, 8/22 (36,4 %) al tipo IV y 1/2 (50 %) al tipo V.

La existencia de lesiones glomerulares sobreañadidas (semilunas, adherencias y esclerosis glomerular) es también más frecuente en los pacientes cuya función renal evoluciona de modo desfavorable.

Entre un total de 14 pacientes con nefropatía tipo III que experimentaron deterioro funcional, 11 ( 78,6 %) pertenecían al tipo IIIb (con lesiones) y 3 (21,4 %) al tipo IIIa (sin lesiones).

Asimismo, entre un total de 19 pacientes con nefropatía tipo IV, 16 (84,2 %) pertenecían al tipo IVb (con lesiones) y sólo 3 (15,8 %) al tipo IVa (sin lesiones). Las remisiones sólo se observaron en pacientes sin lesiones glomerulares sobreañadidas.

Todos los 14 pacientes que alcanzaron la IRCT y precisaron diálisis pertenecían a los tipos IIIb y IVb y uno al tipo V.