

# 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 Jansen*

## Factores pronóstico

Al objeto de averiguar que factores presentes en el momento de la biopsia influyeron en el pronóstico de la enfermedad, se han realizado tres estudios comparativos.

### I. Todos los pacientes

En primer lugar se han comparado los hallazgos clínicos iniciales de todos los pacientes cuya creatinina sérica era normal al final del seguimiento (Grupo A) con todos aquellos cuya creatinina final era elevada (Grupo B). Los resultados se muestran en la Tabla 80.

Como puede observarse, la edad de inicio aparente de la nefropatía era algo menor en los pacientes que evolucionaron de forma satisfactoria ( $23,8 \pm 9,5$  vs  $28,6 \pm 10,1$  años,  $p = 0,05$ ). No se objetivó influencia alguna del sexo en el pronóstico. La hematuria macroscópica era un antecedente más frecuente en los pacientes con una evolución satisfactoria y, en especial, en aquellos con hematuria recurrente ( $50,0\%$  vs  $14,3\%$ ,  $p = 0,005$ ).

Los enfermos que mostraban cifras de creatinina sérica normal al final del seguimiento tenían una proteinuria media inicial más baja que aquellos cuya creatinina sérica era elevada ( $1,2 \pm 1,1$  vs  $2,5 \pm 1,4$  mg/ 24 h,  $p = 0,001$ ). Asimismo ambos grupos diferían en cuanto al porcentaje de pacientes con proteinuria superior a 1 g/ 24 h ( $p = 0,0005$ ) o superior a 2 g/ 24 h ( $p = 0,001$ ).

Como cabía esperar, los pacientes con cifras de

creatinina sérica elevadas al final del seguimiento tenían también concentraciones de creatinina más altas en el momento del diagnóstico ( $p = 0,01$ ), aclaramientos iniciales de creatinina más bajos ( $p = 0,01$ ) y mayor porcentaje de aclaramientos inferiores a 70 ml/min ( $p = 0,0005$ ).

Las cifras medias de tensión arterial sistólica y diastólica en el momento del diagnóstico eran menos elevadas en los pacientes que evolucionaron de modo satisfactorio ( $p = 0,001$ ). El porcentaje de pacientes hipertensos fue también más bajo en este grupo (25,0 % vs 80,0 %,  $p = 0,0005$ ) y ninguno mostraba HTA maligna.

No se observó ninguna diferencia en cuanto al porcentaje de pacientes con niveles altos de IgA entre ambos grupos.

En resumen, cuando se considera el pronóstico global de los pacientes con nefropatía IgA desde el punto de vista de la evolución final, constituyen factores de mal pronóstico la presencia inicial de: a) proteinuria superior a 1 g/24 horas, b) hipertensión arterial y c) insuficiencia renal. Por el contrario constituyen factores de mejor pronóstico a) una edad baja de comienzo aparente y b) una historia de hematuria macroscópica.

Estas diferencias, aunque muy significativas en algunos casos, tienen sin embargo un valor pronóstico muy limitado. En efecto, el grupo de pacientes con creatinina sérica final superior a 1,4 mg/dl o grupo B (35 pacientes), está constituido por una mayoría de pacientes que ya inicialmente presentaban cifras altas de creatinina y sólo 12 de ellos tenían cifras normales. Por consiguiente, la Tabla 80 sólo nos dice que la mayoría de pacientes que evolucionan mal ya tenían un curso desfavorable al iniciar el estudio.

Tabla 80. Factores pronóstico. Datos clínicos.

Todos los pacientes.

Grupo A (Cr final normal) vs Grupo B (Cr final alta).

	GRUPO A (32)	GRUPO B (35)	P
Edad IN (años)	23,8 ± 9,5	28,6 ± 10,1	0,05
Edad BR (años)	29,5 ± 10,0	33,5 ± 9,3	NS
% más 25 años	13 (40,6 %)	18 (51,4 %)	NS
Tiempo pre-BR	5,7 ± 5,4	4,9 ± 7,0	NS
Tiempo post-BR	4,6 ± 3,1	2,9 ± 2,4	0,02
Tiempo total	10,2 años	9,9 años	
% varones	21 (65,6 %)	28 (80,0 %)	NS
% hem. macro.	20 (62,5 %)	13 (37,1 %)	0,05
% hem. rec.	16 (50,0 %)	5 (14,3 %)	0,005
Prot. IN. (g/d)	1,2 ± 1,1	2,5 ± 1,4	0,001
% > 1 g/d	13 (40,6 %)	34 (97,1 %)	0,0005
% > 2 g/d	7 (21,9 %)	22 (62,8 %)	0,001
% nefrótica	2 ( 6,2 %)	7 (20,0 %)	NS
Creat. IN (mg/dl)	1,05 ± 0,2	2,77 ± 1,4	0,001
C cr IN (ml/min)	93,9 ± 26,4	48,8 ± 31,4	0,001
% C cr - 70	4/25 (16 %)	25/35 (71 %)	0,0005
TA sis. (mm Hg)	132,8 ± 20,3	169,9 ± 40,1	0,001
TA dia. (mm Hg)	82,8 ± 15,6	107,3 ± 22,8	0,001
% hipertensos	8 (25,0 %)	28 (80,0 %)	0,0005
% HTA maligna	0 ( 0,0 %)	10 (28,6 %)	0,005
IgA alta	6/18 (33,3 %)	3/14 (21,4 %)	NS

Los hallazgos histológicos de las biopsias de 30 pacientes del Grupo A se han comparado con los presentes en 35 biopsias del Grupo B.

Como cabía esperar, en la Tabla 81 se observa una mayor incidencia de lesiones glomerulares (proliferación mesangial, expansión del mesangio y esclerosis segmentaria o global) en las biopsias de los pacientes con una evolución desfavorable (grupo B).

Tabla 81. Factores pronóstico. Datos histológicos.

Todos los pacientes.

Grupo A (Cr final normal) vs Grupo B (Cr final alta).

	GRUPO A (30)	GRUPO B (35)	P
Proliferación mes.	4 (13,3 %)	18 (51,4 %)	0,005
Expansión mesangial	12 (40,0 %)	27 (77,1 %)	0,005
Semilunas	4 (13,3 %)	12 (34,3 %)	NS
Esclerosis segmentaria	3 (10,0 %)	17 (48,6 %)	0,001
Esclerosis global	7 (23,3 %)	29 (82,9 %)	0,0005
Infiltrados	4 (13,3 %)	23 (65,7 %)	0,0005
Fibrosis	6 (20,0 %)	22 (62,9 %)	0,001
Atrofia	6 (20,0 %)	21 (60,0 %)	0,005
Hialinosis arteriolar	5 (16,7 %)	11 (31,4 %)	NS
Necrosis fibrinoide	0 ( 0,0 %)	3 ( 8,6 %)	NS

Asimismo, los pacientes del grupo B muestran una mayor incidencia de lesiones intersticiales (infiltración y fibrosis) o de atrofia tubular, cuando se comparan con los del grupo A. No son significativas las diferencias entre las lesiones vasculares entre ambos grupos, pero 3 pacientes del Grupo A mostraba necrosis fibrinoide de las arteriolas renales.

Finalmente, en la Tabla 82 se muestran los pacientes de los grupos A y B clasificados por su tipo histológico. Como puede observarse, la mayoría de los pacientes del Grupo A pertenecen a los Tipos II y III, siendo poco frecuente el Tipo IV y nulo el Tipo V. Los pacientes del Grupo B pertenecen a los Tipos III, IV y V pero ninguno al Tipo II. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p = 0,0005$ ).

Tabla 82. Evolución. Tipos histológicos.

Todos los pacientes.

Grupo A versus Grupo B.

	II	III	IV	V
GRUPO A (32)	12	17	3	0
GRUPO B (35)	0	14	22	2

$$X^2 = 24.9536 \quad (p = 0,00052)$$

## II. Pacientes con FR previa normal

En segundo lugar se han comparado los hallazgos clínicos iniciales entre 32 pacientes cuya creatinina sérica era normal al final del seguimiento (Grupo C) con 12 pacientes cuya creatinina final era elevada (Grupo D), todos los cuales mostraban una función renal normal en el momento del diagnóstico.

No se observó ninguna diferencia significativa en relación con la edad de inicio aparente de la nefropatía, edad en que se efectuó la biopsia renal, duración previa aparente, duración del periodo de seguimiento o porcentaje de varones incluidos en cada grupo.

La cifra media inicial de creatinina sérica era prácticamente idéntica en ambos grupos ( $1,05 \pm 0,2$  vs  $1,0 \pm 0,2$  mg/dl,  $p = NS$ ). Aunque la cifra media inicial del aclaramiento de creatinina era algo mayor en el Grupo C (93,9 ml/min) que en el Grupo D (79,4 ml/min) esta diferencia no fue significativa ( $p = NS$ ) y el porcentaje de pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml/min era idéntico en ambos grupos.

El porcentaje de pacientes con antecedentes de hematuria macroscópica fue similar en ambos grupos. Sin embargo, la hematuria macroscópica recurrente se observó con mayor frecuencia en los pacientes del Grupo C (62,5 %) que en los del Grupo D (16,7 %) y esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p = 0,05$ ).

La otra diferencia clínica observada se refiere a la proteinuria. Los pacientes del Grupo C presentaban una proteinuria media inicial más baja ( $1,2 \pm 1,1$  g/ 24 h) que los del Grupo D ( $2,1 \pm 1,0$  g/ 24 h), diferencia que es significativa ( $p = 0,02$ ). Asimismo el porcentaje de pacientes con proteinuria

superior a 1 g/24 difiere entre ambos grupos (40,6 % vs 91,7 %, p = 0,005).

No se observaron diferencias significativas en relación con las cifras de tensión arterial sistólica y/o diastólica entre ambos grupos, ni en el porcentaje de pacientes inicialmente hipertensos.

Tampoco existen diferencias entre los Grupos C y D en relación con el número de pacientes que mostraban niveles séricos elevados de IgA.

En conclusión, del estudio de los datos clínicos existentes en el momento de la biopsia se deduce que, en los sujetos con función renal previa normal, la evolución hacia la insuficiencia renal es menos frecuente entre aquellos con antecedentes de hematuria recurrente, y más frecuente entre aquellos con proteinuria superior a 1 g/24 h.

Estos datos no permiten sin embargo efectuar predicciones individuales.

Tabla 83. Factores pronóstico. Datos clínicos.

Pacientes con FR previa normal.

Grupo C (Cr final normal) vs Grupo D (Cr final alta).

	GRUPO C (32)	GRUPO D (12)	P
Edad IN (años)	23,8 ± 9,5	27,3 ± 7,2	NS
Edad BR (años)	29,5 ± 10,0	30,9 ± 8,0	NS
% más 25 años	13 (40,6 %)	6 (50 %)	NS
Tiempo pre-BR	5,7 ± 5,4	3,6 ± 3,1	NS
Tiempo post-BR	4,6 ± 3,1	3,7 ± 2,2	NS
Tiempo total	10,2 años	7,3 años	
% varones	21 (65,6 %)	9 (75 %)	NS
% hem. macro.	20 (62,5 %)	7 (58,3 %)	NS
% hem. rec.	16 (50,0 %)	2 (16,7 %)	0,05
Prot. IN. (g/d)	1,2 ± 1,1	2,1 ± 1,0	0,02
% > 1 g/d	13 (40,6 %)	11 (91,7 %)	0,005
% > 2 g/d	7 (21,9 %)	6 (50 %)	NS
% nefrótica	2 (6,2 %)	1 (8,3 %)	NS
Creat. IN (mg/dl)	1,05 ± 0,2	1,1 ± 0,2	NS
C cr IN (ml/min)	93,9 ± 26,4	79,4 ± 24	NS
% C cr - 70	4/25 (16 %)	2 (16,7 %)	NS
TA sis. (mm Hg)	132,8 ± 20,3	134,6 ± 21	NS
TA dia. (mm Hg)	82,8 ± 15,6	86,7 ± 18	NS
% hipertensos	8 (25,0 %)	5 (41,7 %)	NS
% HTA maligna	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	NS
IgA alta	6/18 (33,3 %)	1/8 (12,5 %)	NS

Asimismo se han comparado los principales hallazgos histológicos presentes en 30 biopsias renales efectuadas a pacientes del Grupo C (creatinina final normal) con 12 efectuadas a pacientes del Grupo D (creatinina final elevada)

Los pacientes del Grupo D muestran un mayor porcentaje de biopsias con proliferación mesangial significativa (++ o +++) que los pacientes del Grupo C (50,0 % vs 13,3 %,  $p = 0,05$ ). La expansión del mesangio glomerular (++ o +++) es asimismo más frecuente en las biopsias del Grupo D (83,3 %) que en las del Grupo C (40,0 %), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,02$ ).

No existen por el contrario diferencias en cuanto al número de biopsias con un porcentaje significativo (superior a 10 % de los glomérulos) de semilunas epiteliales, esclerosis glomerular segmentaria o glomérulos obsolescentes.

Tampoco se han evidenciado diferencias significativas en relación con la presencia de infiltrados celulares, fibrosis intersticial o atrofia tubular. El tipo o la intensidad de las lesiones vasculares fue similar en ambos grupos

En conclusión, en las biopsias de los pacientes con función renal previa normal, sólo la intensidad de las lesiones mesangiales (proliferación o expansión del mesangio) parece influir significativamente en el pronóstico de la nefropatía. Sin embargo, tampoco este hallazgo tiene un valor predictivo cuando se aplica a pacientes individuales.

Tabla 84. Factores pronóstico. Datos histológicos.

Pacientes con FR previa normal.

Grupo C (Cr final normal) vs Grupo D (Cr final alta).

	GRUPO C (30)	GRUPO D (12)	P
Proliferación mes.	4 (13,3 %)	6 (50,0 %)	0,05
Expansión mes.	12 (40,0 %)	10 (83,3 %)	0,02
Semilunas epiteliales	4 (40,0 %)	5 (41,7 %)	NS
Esclerosis segmentaria	3 (13,3 %)	5 (41,7 %)	NS
Esclerosis global	7 (23,3 %)	7 (58,3 %)	NS
Infiltración	4 (13,3 %)	5 (41,7 %)	NS
Fibrosis	6 (20,0 %)	5 (41,7 %)	NS
Atrofia tubular	6 (20,0 %)	4 (33,3 %)	NS
Hialinosis arteriolar	5 (16,7 %)	4 (33,3 %)	NS
Necrosis fibrinoide	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	NS

Finalmente, en la Tabla 85 se muestra el tipo histológico de nefropatía IgA de los pacientes con función renal previa normal, según su evolución ulterior. Los 12 pacientes con un Tipo II (100 %) y 17/24 pacientes con un Tipo III (70,8 %) evolucionaron de modo favorable durante el periodo de seguimiento. Por el contrario 5/8 pacientes con un Tipo IV (62,5 %) desarrollaron insuficiencia renal. Ningún paciente con función renal previa normal pertenecía al Tipo V.

Tabla 85. Evolución. Tipos histológicos.  
 Pacientes con FR previa normal.  
 Grupo C vs Grupo D.

	II	III	IV
GRUPO C (32)	12	17	3
GRUPO D (12)	0	7	5

$$\chi^2 = 7.0731 \text{ (p = 0,02)}$$

### III. Pacientes con FR previa deficiente

En tercer lugar, se han comparado los datos clínicos presentes inicialmente en 6 pacientes con función renal deficiente pero estable (Grupo E) con aquellos presentes en 17 pacientes con función renal previa deficiente y cuya deterioro continuó durante el período de seguimiento (Grupo F).

En la Tabla 86 figuran los datos clínicos presentes inicialmente en los pacientes de los grupos E y F. Como puede observarse no existen diferencias significativas en ninguno de los parámetros evaluados, salvo en la evolución final de los pacientes.

Tabla 86. Factores pronóstico. Datos clínicos.

Pacientes con FR renal previa deficiente.

Grupo E (estables) versus Grupo F (empeoran).

	GRUPO E (6)	GRUPO F (17)	P
Edad IN (años)	31,0 ± 9,1	28,6 ± 12,6	NS
Edad BR (años)	33,5 ± 7,9	35,3 ± 10,9	NS
% más 25 años	4 (66,7 %)	8 (47 %)	NS
Tiempo pre-BR	2,5 ± 3,7	6,8 ± 9,5	NS
Tiempo post-BR	3,6 ± 3,1	2,2 ± 2,2	NS
Tiempo total	6,1 años	9,0 años	
% varones	5 (83,3 %)	14 (82,3 %)	NS
% hem. macro.	1 (16,7 %)	5 (29,4)	NS
% hem. rec.	1 (16,7 %)	2 (11,7 %)	NS
Prot. IN (g/d)	2,5 ± 1,1	2,9 ± 1,7	NS
% > 1 g/d	6 (100 %)	17 (100 %)	NS
% > 2 g/d	4 (66,7 %)	12 (70,6 %)	NS
% nefrótica	1 (16,7 %)	5 (29,4 %)	NS
Creat. IN (mg/dl)	2,83 ± 0,9	3,9 ± 2,7	NS
C cr IN (ml/min)	33,8 ± 18,3	31,4 ± 23	NS
% C cr - 70	6 (100 %)	17 (100 %)	NS
TA sis. mm Hg	200,5 ± 38,5	184,1 ± 35,	NS
TA dias. mm Hg	120,8 ± 24,9	117,1 ± 15,4	NS
% hipertensos	6 (100 %)	17 (100 %)	NS
% HTA maligna	3 (50 %)	7 (41,2 %)	NS
IgA alta	1/3 (33,3 %)	1/3 (33,3 %)	NS
% a hemodiálisis	0 (0 %)	12 (70,6 %)	0,02

En la Tabla 87 se detallan los hallazgos histológicos de los Grupos E (estables) y se comparan con los del Grupo F (empeoran). No se han observado diferencias significativas.

Tabla 87. Factores pronóstico. Datos histológicos.

Pacientes con FR previa deficiente.

Grupo E (estables) versus Grupo F (empeoran).

	GRUPO E (6)	GRUPO F (17)	P
Proliferación mes.	2 (33,3 %)	10 (58,8 %)	NS
Expansión mesangial	5 (83,3 %)	12 (70,6 %)	NS
Semilunas	1 (16,7 %)	6 (35,5 %)	NS
Esclerosis segm.	3 (50,0 %)	9 (52,9 %)	NS
Esclerosis global	5 (83,3 %)	17 (100 %)	NS
Infiltrados	3 (50,0 %)	15 (88,2 %)	NS
Fibrosis	4 (66,7 %)	13 (76,5 %)	NS
Atrofia	4 (66,7 %)	13 (76,5 %)	NS
Hialinosis arteriolar	2 (33,3 %)	5 (29,4 %)	NS
Necrosis fibrinoide	1 (16,7 %)	2 (11,8 %)	NS

Por último, en la Tabla 88 se muestran la clasificación de las biopsias efectuadas a los pacientes de los grupos E y F. Tampoco aquí se han constatado diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 88. Factores pronóstico. Tipos histológicos.  
 Pacientes con FR previa deficiente.  
 Grupo E (estables) versus Grupos F (empeoran).

	II	III	IV	V
GRUPO E (6)	0	2	3	1
GRUPO F (17)	0	5	11	1

$$\chi^2 = 0,6362 \quad (p = NS)$$

En resumen, no se han podido detectar hallazgos clínicos o histológicos que permitan predecir la evolución de los pacientes con función renal deficiente en el momento del diagnóstico y, en particular, separar aquellos que permanecen estabilizados de aquellos que progresan con mayor rapidez hacia la IRC terminal.

### Curvas actuariales de supervivencia

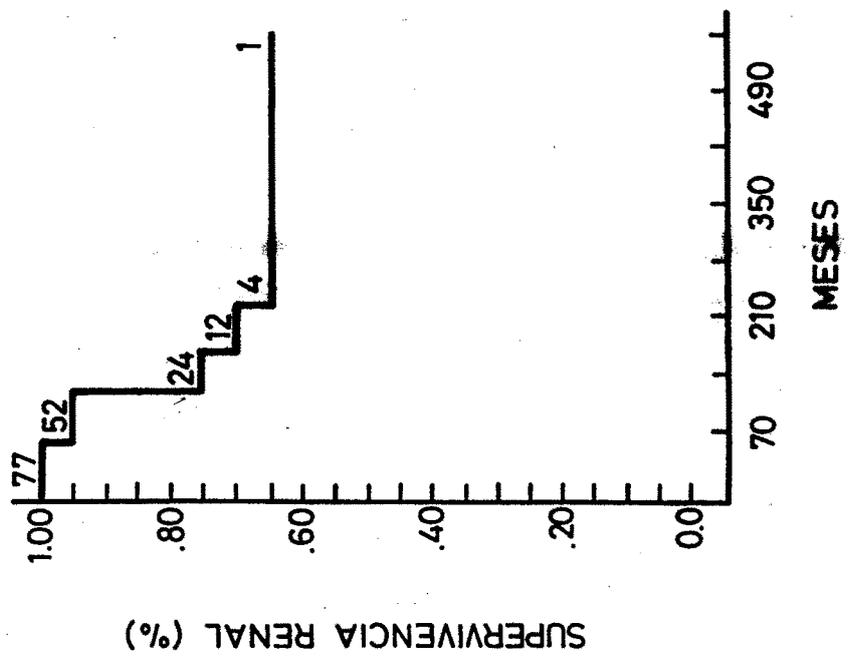
La curva actuarial de supervivencia, calculada con el método de las tablas de vida de Cutler y Ederer, correspondiente a nuestra serie de 77 pacientes adultos se halla representada en la figura 00. La tabla de vida, con los intervalos de tiempo, el número de pacientes entrados, que finalizan el estudio, perdidos o fallecidos durante cada intervalo, el número de pacientes expuestos al riesgo, el porcentaje de los que alcanzan la insuficiencia renal terminal y de supervivientes en el intervalo considerado y la probabilidad de supervivencia acumulativa, se detallan en la Tabla 89.

Como puede comprobarse, la probabilidad de supervivencia renal es:

93,0 % a los 5 años  
75,3 % a los 10 años  
69,6 % a los 15 años  
63,5 % a los 20 años

a partir del inicio de los síntomas de la nefropatía IgA. El período en el que un mayor número de pacientes alcanza la insuficiencia renal terminal es entre los 4 y los 9 años del inicio aparente de la enfermedad. A partir de los 18 años, la curva se estabiliza. Sin embargo, el número de pacientes expuestos al riesgo es en este momento muy bajo y carece de significación.

Los datos referidos muestran que la nefropatía IgA es una afección de curso lentamente progresivo, especialmente si se tiene en cuenta que el comienzo verdadero probablemente antecede en varios años el comienzo aparente, especialmente en aquellos pacientes sin historia de hematuria macroscópica.



LIFE TABLE AND SURVIVAL ANALYSIS

TIME VARIABLE IS HESSES

INTERVAL	ENTERED	WITHDRAWN	LOST	DEAD	EXPOSED	PROPORTION DEAD	PROPORTION SURVIVING	CUMULATIVE PROPORTION SURVIVING AT BEGINNING OF INTERVAL	HAZARD (S.E.)	DEATHS (S.E.)
0 0.00 - 54.80	77	21	0	4	66.5	0.0602	0.9398	1.0000	0.0011	0.0011
0 54.80 - 109.60	52	20	0	8	42.0	0.1905	0.8095	0.0000	0.0004	0.0005
0 109.60 - 154.40	24	11	0	1	18.5	0.0541	0.9459	0.0000	0.0014	0.0010
0 154.40 - 219.20	12	7	0	1	8.5	0.1176	0.8824	0.7608	0.0010	0.0007
0 219.20 - 274.00	4	1	0	0	3.5	0.0000	1.0000	0.0616	0.0023	0.0015
0 274.00 - 328.80	5	2	0	0	2.0	0.0000	1.0000	0.0707	0.0023	0.0015
0 328.80 - 383.60	1	0	0	0	1.0	0.0000	1.0000	0.6350	0.0000	0.0000
0 383.60 - 438.40	1	0	0	0	1.0	0.0000	1.0000	0.1011	0.0000	0.0000
0 438.40 - 493.20	1	0	0	0	1.0	0.0000	1.0000	0.6350	0.0000	0.0000
0 493.20 - 548.00	1	1	0	0	0.5	0.0000	1.0000	0.1011	0.0000	0.0000
0								0.6350	0.0000	0.0000
								0.1011	0.0000	0.0000

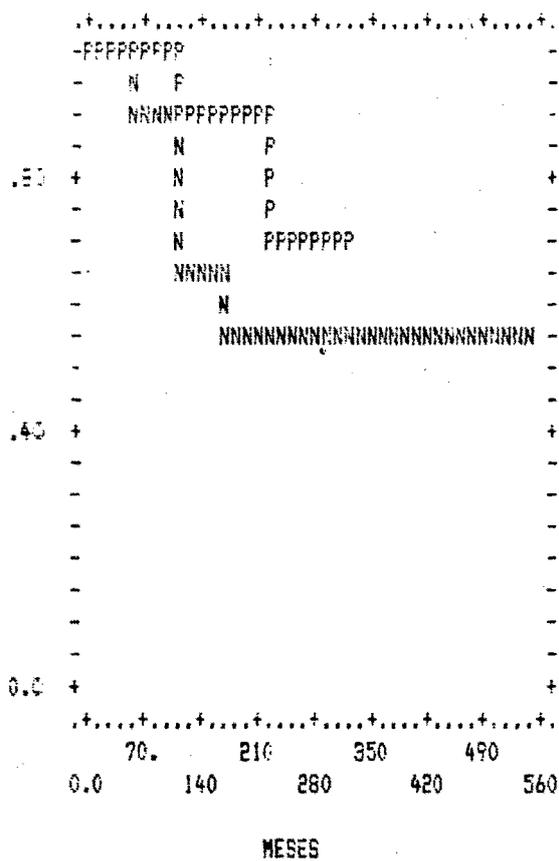
(AT END OF LAST INTERVAL)

Asimismo hemos empleado las curvas actuariales de supervivencia para investigar el riesgo relativo de desarrollar insuficiencia renal terminal asociado a determinados factores. Los factores de riesgo analizados han sido: (1) sexo, (2) hematuria recurrente), (3) proteinuria superior a 1 g/24 h, (4) creatinina superior a 1,4 mg/dl, (5) hipertensión arterial y (6) tipo histológico de nefropatía.

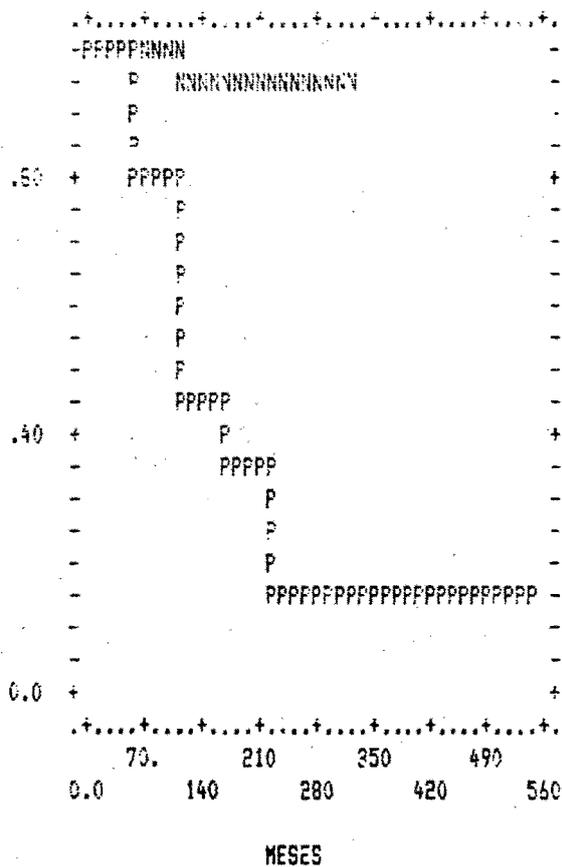
La probabilidad acumulativa de supervivencia renal para determinados factores de riesgo se hallan representadas en las figuras 00 a 00. El grado de significación estadística de las diferencias observadas figura en la Tabla 90, así como el tipo de análisis estadístico utilizado.

El riesgo relativo de alcanzar la insuficiencia renal terminal es significativamente mayor en los pacientes sin hematuria recurrente ( $p = 0,05$ ), con proteinuria superior a 1 g/24 h ( $p = 0,05$ ), con creatinina superior a 1,4 mg/dl ( $p = 0,01$ ) o hipertensos ( $p = 0,01$ ). Por el contrario, aun cuando la probabilidad de supervivencia renal es menor en los pacientes del sexo masculino, esta diferencia no es estadísticamente significativa.

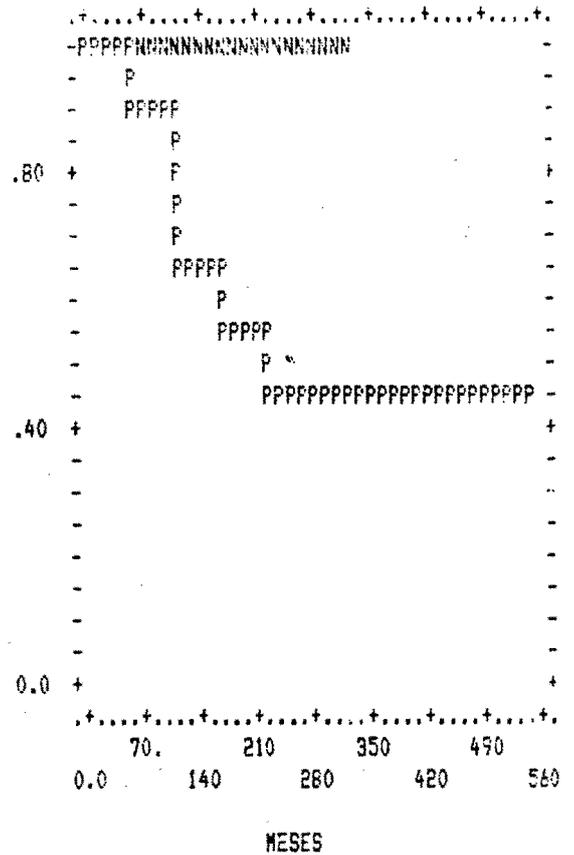
Asimismo se han comparado las curvas de supervivencia de los pacientes con nefropatía IgA tipos II y III (grupo A) con las de los tipos IV y V (grupo B). La diferencia es significativa ( $p = 0,002$ ). La supervivencia acumulativa de los pacientes del grupo A es superior al 75 % a los 13,7 años, mientras que es tan solo del 36 % para los del grupo B.



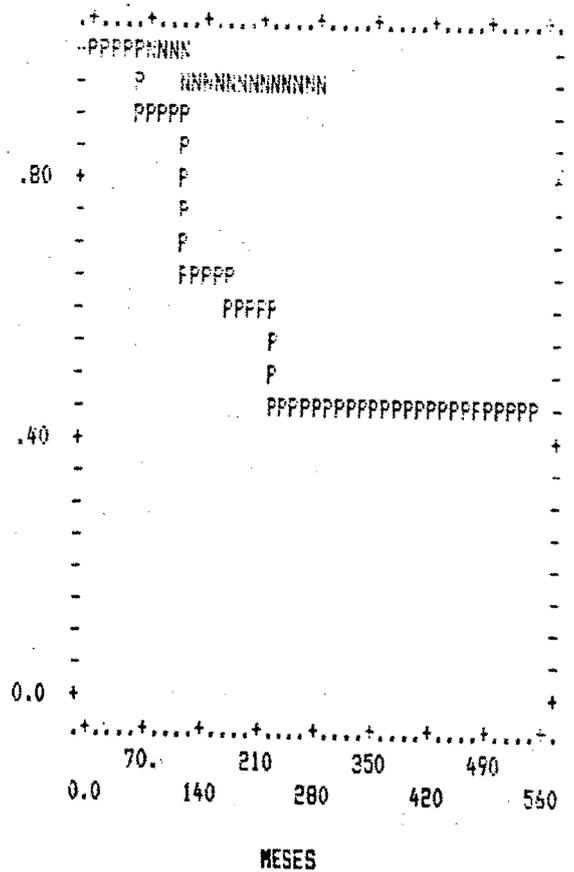
**P: HEMATURIA RECURRENTE**



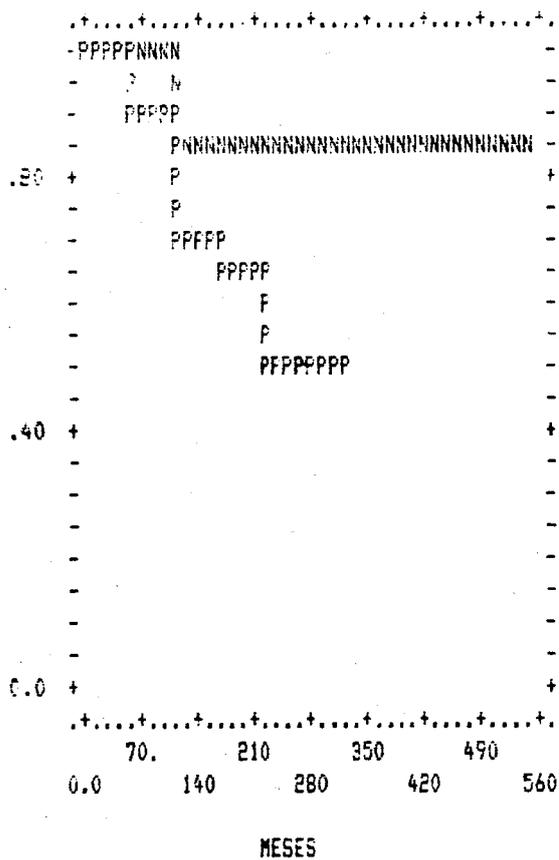
**P: Cr sérica > 1,4 mg/dl**



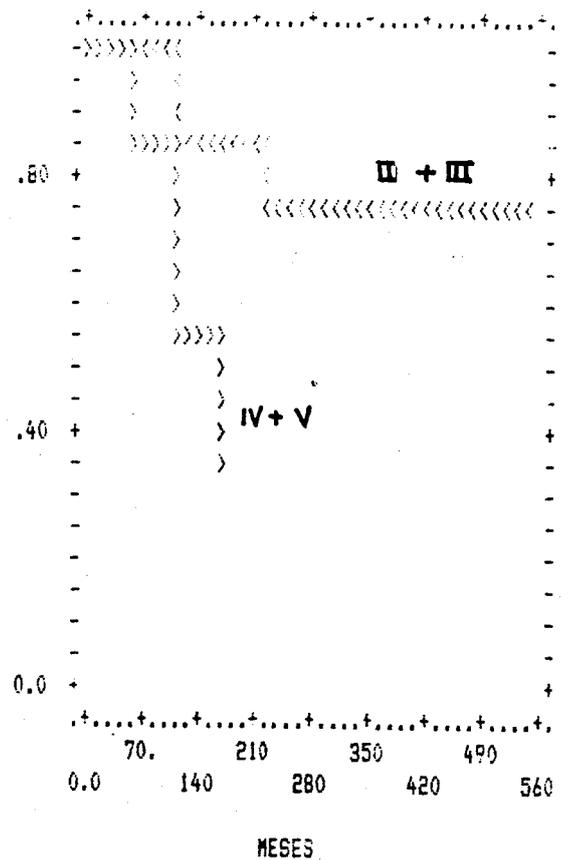
**P: PROTEINURIA > 1 g/24 h**



**P: HIPERTENSION ARTERIAL**



P: VARON



TIPO HISTOLOGICO

Tabla 90. Curvas actuariales de supervivencia (renal).  
Factores de riesgo.

	Wilcoxon Savage	P
Sexo varón	1,844 2,452	0,1744 0,1174
Hematuria recurrente	5,785 4,226	0,0162 0,0398
Proteinuria > 1 g/24 h	7,449 9,012	0,0063 0,0027
Creatinina > 1,4 mg/dl	19,601 22,420	0,0000 0,0000
Tipo histológico*	10,259 10,725	0,0014 0,0011

\* tipo III y IV

**SERIE PEDIATRICA**

## SERIE PEDIATRICA

La serie pediátrica está constituida por 23 pacientes de edad inferior a 15 años, de los cuales 13 pertenecen al sexo masculino (M) y 10 al sexo femenino (F). La relación M/F es por consiguiente de 1,3/1.

### Hallazgos clínicos

La **edad** media de los pacientes en el momento de la biopsia renal es de  $9,98 \pm 2,8$  años, con un intervalo de 4,5 a 14 años. La edad media de los pacientes no muestra diferencias en relación con el sexo ( $10,4 \pm 2,3$  años para los varones y  $9,45 \pm 3,3$  años para las mujeres). Como puede observarse en la figura la incidencia aumenta con la edad.

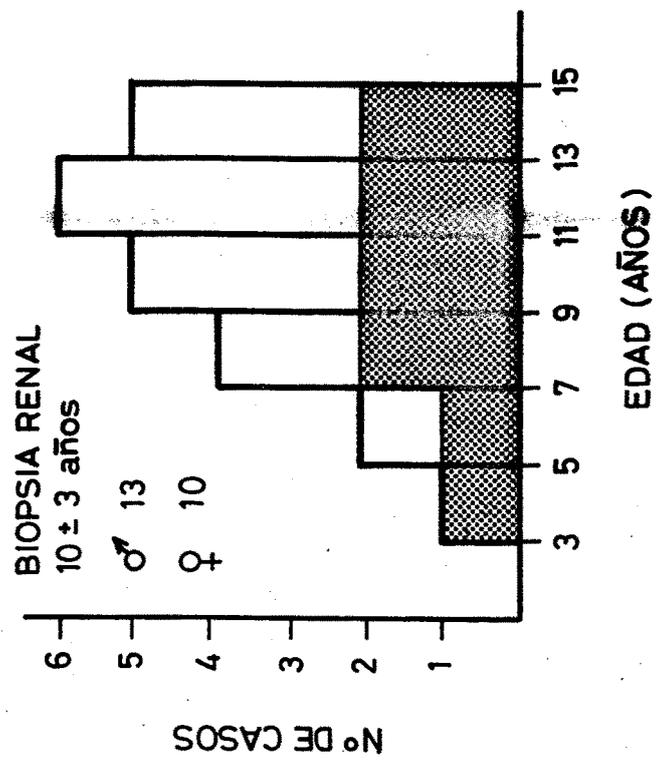
La **duración** aparente de la nefropatía antes de la biopsia renal es de  $7,66 \pm 6,4$  meses, con una amplitud de de 0 a 24 meses. Sólo es superior a 12 meses en 3 pacientes.

Tabla 91. Casuística. Serie pediátrica.

---

Nº Casos	23
Sexo (M/F)	13/10
Edad (años)	$9,98 \pm 2,8$
Duración (meses)	$7,7 \pm 6,4$

---



Los antecedentes familiares se han valorado en un 19 pacientes. En 2 casos existen antecedentes familiares de HTA, y en 3 de enfermedad renal. En un caso, el padre y una prima hermana tenían antecedentes de "nefritis" en la infancia. En otro, dos tios paternos fallecieron por "uremia". En el tercer caso, la madre de la paciente se hallaba en hemodiálisis por una nefropatía glomerular. La incidencia de antecedentes familiares de nefropatía es por consiguiente del 13 %, si bién en ningún caso se halla documentado que se tratara de una nefropatía IgA.

Tabla 92. Infección previa. Serie pediátrica.

---

Presente	14 casos	(60,9 %)
infección respiratoria alta		11 casos
gastroenteritis		1
varicela		1
fiebre		1

---

Se ha identificado un antecedente infeccioso previo a la aparición de las alteraciones urinarias en 14 de 23 pacientes (60,9 %). En 11 pacientes se trataba de una infección faringoamigdalar o de un síndrome seudogripal, en 1 paciente de una gastroenteritis aguda, en 1 paciente de una varicela y en 1 paciente de un síndrome febril inespecífico. Únicamente en 2 pacientes se demostró la etiología estreptocócica de la infección faringoamigdalar (cultivo faríngeo positivo para el estreptococo beta-hemolítico y aumento de la tasa de ASLO). También se halló una tasa elevada de ASLO (625 U) en un paciente sin antecedente infeccioso.

El intervalo entre la infección previa y la aparición de las alteraciones urinarias ha sido inferior a 48 horas en la mayoría de los casos, pero osciló entre unas pocas horas y un máximo de 7 días.

Otros antecedentes personales patológicos presentes en esta serie de pacientes han sido: epilepsia (1 caso), microesferocitosis hereditaria (1 caso) y alergia a la amoxicilina (1 caso).

La forma de presentación más frecuente ha sido la hematuria macroscópica, única o recurrente, referida en 18 pacientes (78,3 %). Otras formas de presentación han sido: síndrome nefrótico en 2 pacientes, proteinuria y hematuria microscópica en 2 pacientes y síndrome nefrítico agudo en 1 paciente.

Tabla 93. Forma de presentación. Serie pediátrica.

---

Hematuria macroscópica	18	(78,3 %)
Proteinuria + microhematuria	2	( 8,7 %)
Síndrome nefrótico	2	( 8,7 %)
Síndrome nefrítico agudo	1	( 4,4 %)

---

Presentan una historia de hematuria macroscópica (HM) un total de 20 pacientes (86,9 %), en 18 casos como forma de presentación de la nefropatía y en otros 2 casos asociada a síndrome nefrótico o síndrome nefrítico agudo. La HM ha sido única en 7 pacientes y recurrente en los 13 restantes, lo que representa un porcentaje de pacientes con HM recurrente del 56,5 %. La duración media aparente de la nefropatía es de 2,47 meses (entre 0 y 9 meses) en los casos con una sola hematuria y de 10,0 meses (entre 3 y 24 meses) en los casos con hematuria recurrente. La duración de la HM fue muy variable, entre algunas horas y un máximo de 14 días. La HM estuvo precedida de un episodio infeccioso en el 65 % de los casos (13/20), incidencia que se elevó a un 69 % en los casos de HM recurrente (9/13).

Tabla 94. Hematuria. Serie pediátrica.

Macroscópica	20	(86,9 %)
recurrente	13	(56,5 %)
única	7	(30,4 %)
Microscópica	23	( 100 %)

Todos los pacientes (100 %) muestran hematuria microscópica (Hm) en el examen del sedimento urinario. La Hm es discreta (+) en 4 pacientes, de grado medio (++) en 11 e intensa (+++) en 7.

En el momento de la biopsia renal, la **proteinuria** es negativa en 7 pacientes (30,4 %) y positiva en los 16 pacientes restantes (69,6 %). En la mayoría (11/15) la proteinuria es discreta (= 1 g/l) y sólo 3 pacientes muestran una proteinuria de intensidad media (1 a 2 g/l) y 2 una proteinuria de rango nefrótico.

Tabla 95. Proteinuria. Serie pediátrica.

Presente	16 casos	(69,6 %)
< 0,5 g/l	6	(26,1 %)
0,6 a 1 g/l	5	(21,7 %)
1,1 a 2 g/l	3	(13,0 %)
> 3,5 g/l	2	( 8,7 %)

Las **tensiones arteriales** sistólica (TAS) y diastólica (TAD) de esta serie de pacientes son normales en el momento de la biopsia renal. La TAS osciló entre 85 y 125 mm Hg (media  $108,1 \pm 0,0$  mm Hg). La TAD osciló entre 45 y 85 mm Hg (media  $66,4 \pm 0,0$  mm Hg). Estas cifras tensionales fueron normales en relación con la edad (inferiores a la media + 2 D.S.). En la Tabla 96 figuran los valores agrupados por edades.

Tabla 96. Tensión arterial. Serie pediátrica.

23 CASOS	T.A.S. (mm Hg)	T.A.D. (mm Hg)
Media $\pm$ DS	108,1 $\pm$ 0,0	66,4 $\pm$ 0,0
Intervalo	85 a 125	45 a 90
10 años	101,4 $\pm$ 0,0	61,4 $\pm$ 0,0
10 a 15 años	112,3 $\pm$ 0,0	69,5 $\pm$ 0,0

En el momento del diagnóstico, la creatinina sérica osciló entre 0,6 y 0,9 mg/dl (media 0,71  $\pm$  0,1 mg/dl). De hecho, el 91,3 % de los pacientes muestra una creatinina igual o inferior a 0,8 mg/dl y sólo 2 pacientes presentaban una cifra de 0,9 mg/dl.

Tabla 97. Creatinina sérica. Serie pediátrica.

Media $\pm$ DS	0,7 $\pm$ 0,1 mg/dl	(0,6 a 0,9)
----------------	---------------------	-------------

0,6 mg/dl	6 casos
0,7	11 casos
0,8	4 casos
0,9	2 casos

La función renal, medida por el aclaramiento de la creatinina, osciló entre 60 y 157 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (media 92,5 ± 17,3 ml/min). Los valores individuales fueron normales (> 90 ml/min) en 18 pacientes (78,2 %). Se hallaron valores disminuidos (< 90 ml/min) en los 5 restantes (21,7 %). Esta disminución era sin embargo muy discreta (80 a 90 ml/min) en 4 pacientes y sólo un paciente presenta un aclaramiento de creatinina francamente disminuido (60 ml/min).

Tabla 98. Aclaramiento Cr\*. Serie pediátrica.

---

Media ± DS	92,5 ± 17,3 ml/min	(60 a 157)
------------	--------------------	------------

---

Superior 90 ml/min	18	(78,2 %)
80 a 90 ml/min	4	(17,4 %)
Inferior 80 ml/min	1	( 4,3 %)

---

\* corregido para 1,73 m<sup>2</sup> superficie corporal

Los niveles séricos de IgA se determinaron en 13 pacientes y oscilaron entre 151 y 419 mg/dl (media 224,8 ± 64,9 mg/dl). Se consideraron patológicos los valores que excedían en 2 desviaciones standard la media propia de cada una de las edades. Se hallaron niveles elevados en 3/13 casos, lo que representa un 23 % de todos los pacientes en que fueron medidos.

Tabla 99. Nivel sérico de IgA\*. Serie pediátrica.

---

Normal	10 casos	(76,9 %)
Elevado	3 casos	(23,1 %)

---

\* normal: media  $\pm$  2 DS para la edad

Los niveles séricos de C3 (21 pacientes) oscilaron entre 64 y 168 mg/dl (media  $102,1 \pm 24,5$  mg/dl), de C4 (19 pacientes) entre 20 y 67 mg/dl (media  $40,8 \pm 13,5$  mg/dl) y de CH<sub>5</sub>O (17 pacientes) entre 400 y 770 mg/dl (media  $587,5 \pm 113,3$  mg/dl). Los valores hallados fueron normales excepto en un caso que mostraba valores en el límite inferior de la normalidad

El antígeno HBsAg fue negativo en los 4 pacientes examinados.

### Hallazgos histológicos

Las lesiones glomerulares más frecuentes son la expansión del mesangio, presente en 20 casos (86,9 %) y la proliferación de las células mesangiales, comprobada en 19 casos (82,6 %).

La expansión del mesangio glomerular fue discreta (+) en 15 pacientes, moderada (++) en 4 pacientes y marcada (+++) en sólo 1 paciente. La proliferación mesangial era discreta en 11 pacientes, moderada en 8 pacientes y marcada en los 3 restantes. El aumento de la celularidad mesangial fue segmentario y focal en 22 casos y difuso en sólo 1 caso.

Tabla 100. Lesiones glomerulares (I). Serie pediátrica.

	PROL.MES.	EXP.MES.
PRESENTE	19 (82,6 %)	20 (86,9 %)
Discreta (+)	11 (47,8 %)	15 (65,2 %)
Moderada (++)	8 (34,8 %)	4 (17,4 %)
Intensa (+++)	0 (0,0 %)	1 (4,3 %)

El hallazgo de proliferación endocapilar se observó en 3 pacientes (13,0 %), pero sólo en un caso afectaba a más del 10 % de los glomérulos (4,3 %). Asimismo, se comprobó exudación leucocitaria en 2 pacientes (8,7 %), pero sólo en uno era significativa. Finalmente, mostraban engrosamientos localizados de las paredes capilares 4 pacientes (17,4 %), que eran significativos en una sola biopsia.

Tabla 101. Lesiones glomerulares (II). Serie pediátrica.

	PRO.END.	EXU.LEU.	ENG.PAR.
PRESENTE	3 (13,0 %)	2 ( 8,7 %)	4 (17,4 %)
Discreto (+)	2 ( 8,6 %)	1 ( 4,3 %)	3 (13,0 %)
Moderado (++)	1 ( 4,3 %)	1 ( 4,3 %)	1 ( 4,3 %)
Intenso (+++)	0 ( 0,0 %)	0 ( 0,0 %)	0 ( 0,0 %)

Las lesiones glomerulares sobreañadidas (semilunas, adherencias, esclerosis glomerular) fueron escasas, tanto en relación con el número de biopsias que las mostraban, como por el porcentaje de glomérulos afectados. Cinco pacientes (21,7 %) mostraban semilunas epiteliales, pero sólo 1 paciente (4,3 %) tenía un porcentaje de glomérulos con semilunas superior al 10 %. Nueve pacientes mostraban adherencias capsulares (39,1 %), 5 pacientes esclerosis glomerular segmentaria (21,7 %) y 6 pacientes glomérulos obsolescentes (26,1 %). El número de biopsias con porcentajes de afectación glomerular superiores al

10 % de los glomérulos examinados fue de 3, 3 y 1 biopsia respectivamente. De hecho, 12/23 biopsias no mostraban ninguna lesión sobreañadida.

Tabla 102. Lesiones glomerulares (III). Serie pediátrica.

	SEM.EPI.	ADH.CAP.	ESC.SEG.	ESC.TOT.
PRESENTE	5 (21,7 %)	9 (39,1 %)	5 (21,7 %)	6 (26,1 %)
- 10 %	4 (17,4 %)	6 (26,1 %)	2 ( 8,7 %)	5 (21,7 %)
11 - 20 %	1 ( 4,3 %)	2 ( 8,7 %)	2 ( 8,7 %)	1 ( 4,3 %)
21 - 30 %	0 ( 0,0 %)	0 ( 0,0 %)	0 ( 0,0 %)	0 ( 0,0 %)
31 - 40 %	0 ( 0,0 %)	1 ( 4,3 %)	1 ( 4,3 %)	0 ( 0,0 %)

Las lesiones tubulointersticiales fueron asimismo muy escasas. Nueve pacientes mostraban infiltración celular (39,1 %), 3 pacientes fibrosis intersticial (13,0 %) y 1 paciente atrofia tubular (4,3 %), pero en general eran discretas (+) y sólo 1 biopsia mostró infiltración celular de grado medio (++) . Por el contrario, la presencia de cilindros "hemáticos" fue un hallazgo frecuente, observado en 7/23 biopsias (30,4 %).

Tabla 103. Lesiones tubulointersticiales. Serie pediátrica.

	INF.INT.	FIB.INT.	ATR.TUB.
PRESENTE	9 (39,1 %)	3 (13,0 %)	1 ( 4,3 %)
Discreta (+)	8 (34,8 %)	3 (13,0 %)	1 ( 4,3 %)
Moderada (++)	1 ( 4,3 %)	0 ( 0,0 %)	0 ( 0,0 %)
Intensa (+++)	0 ( 0,0 %)	0 ( 0,0 %)	0 ( 0,0 %)

No se han observado lesiones vasculares significativas en ninguna de las 23 biopsias renales estudiadas, a excepción de grados discretos de hipertrofia vascular.

En la Tabla 104 figura la clasificación de las biopsias renales efectuadas en 23 pacientes pediátricos en base a los hallazgos patológicos en microscopía óptica.

Tabla 104. Clasificación histológica (M0). Serie pediátrica.

		Nº casos	%
I.	Riñón "normal"	4	( 17,4 )
II.	Cambios menores	7	( 30,4 )
III.	GN segmentaria y focal	9	( 39,1 )
IV.	GN proliferativa difusa	3	( 13,0 )
V.	GN esclerosante	0	( 0,0 )

En 4 pacientes (17,4 %) la biopsia mostraba una nefropatía IgA tipo I (riñón normal) y en 7 pacientes (30,4 %) tipo II (expansión mesangial e hipercelularidad no mayor de 3 células por área mesangial).

En 9 pacientes (39,1 %) se comprobó una nefropatía IgA tipo III (GN segmentaria y focal) y en todos ellos era un Tipo IIIa (lesiones glomerulares sobreañadidas en un porcentaje de glomérulos inferior al 15 %).

En otros 3 pacientes (13 %), la biopsia correspondía a una nefropatía IgA tipo IV (GN proliferativa difusa), siendo en 1 caso un tipo IVa (porcentaje glomérulos con lesiones sobreañadidas inferior al 50 %) y 2 casos a un tipo IVb (más del 50 %). Ningún paciente mostró una nefropatía IgA tipo V (GN esclerosante).

La inmunofluorescencia renal se halla resumida en la Tabla 105.

Tabla 105. Inmunofluorescencia (Serie pediátrica)

---

IgA	23	(100,0 %)
IgG	8	( 34,7 %)
IgM	3	( 13,0 %)
C3	15	( 68,2 %)
C1q	1	( 4,4 %)
C4	0	( 0,0 %)
F	8	( 34,7 %)

---

La IgA es por definición un hallazgo constante, con una intensidad de (+) en 5 caso de (++) en 9 casos y de (+++) en los 9 restantes. La IGG se halla presente en 8 biopsias (34,7 %), con una intensidad de (+) en 11 casos, de (++) en 2 casos y de (+++) en 1 caso. La IgM se halla presente en unicamente 3 biopsias (13 %).

La presencia de C3 se ha constatado en 15 biopsias (68,2 %), con una intensidad de (+) en 11 casos, de (++) en 2 casos y de (+++) en las 2 restantes. El C1q se ha observado sólo en 1 paciente (4,4 %) y en ningún paciente se ha comprobado la presencia de C4.

El fibrinógeno se halla presente en 8 casos (34,7 %).

El examen por microscopía electrónica se realizó en 7/23 biopsias.

Todas las biopsias mostraban depósitos mesangiales y/o paramesangiales, en general de tamaño pequeño (+) o moderado (++) . En ningún caso se observaron depósitos subendoteliales o subepiteliales.

En 6 biopsias (85,7 %) se comprobó hiper celularidad mesangial, discreta en 5 casos y moderada en el otro. La hiperplasia de la matriz mesangial fue también un hallazgo frecuente, ya que se hallaba presente en 6 biopsias, pero en todos los casos su intensidad fue discreta y sólo en 2 casos se acompañaba de interposición a nivel de los capilares.

La membrana basal glomerular eran de aspecto normal en 6 casos y más delgada de lo habitual en 1 caso.

En la Tabla 106, se detallan los hallazgos histológicos por microscopía electrónica en estos 7 pacientes.

TABLA 106. Microscopía electrónica en la nefropatía IgA. Serie pediátrica.

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
6243	++	+	-	+	+	+	-	N	-
6366	-	+	-	+	+	-	-	N	-
6385	+	-	-	+	-	-	-	A	-
6420	+	+	-	-	+	-	-	N	+
6432	++	+	-	++	+	-	-	N	-
6730	+	+	-	+	+	-	-	N	-
6861	+	++	-	+	+	+	-	N	+

N: normal A: adelgazada

### Evolución

El curso evolutivo se ha seguido en 19 de los 23 pacientes. La **duración del seguimiento** después de la biopsia renal varió entre 9 meses y 11 años (media  $4,2 \pm 3,1$  años) y fue en todos los casos menos uno superior a 1 año. La duración media aparente de la enfermedad al final del seguimiento fue de 61,2 meses.

Al final del seguimiento, sólo 4 de 19 pacientes mostraban proteinuria (21 %) y sólo 7 presentaban microhematuria (36,8 %). En ningún caso la proteinuria alcanzó un rango nefrótico. Ningún paciente desarrolló hipertensión arterial. La creatinina sérica (estudiada en 16 pacientes) oscilaba entre 0,6 y 1,0 mg/dl (media 0,78 mg/dl). El aclaramiento de creatinina (efectuado en 10 pacientes) fue normal en 8 casos y disminuido (entre 70 y 90 ml/min) en los 2 restantes.

La **clasificación final** de los pacientes al finalizar el periodo de seguimiento figura en la Tabla 107.

Tabla 107. Situación final\*. Serie pediátrica.

---

(1) remisión clínica	6 pacientes	(31,6 %)
(2) estacionario	11 pacientes	(57,9 %)
(3) progresión	2 pacientes	(10,5 %)

---

\* total 19 (indeterminada en 4)

Seis pacientes se hallaban en **remisión completa** (no nuevas hematurias macroscópicas, ausencia de proteinuria y microhematuria, tensión arterial y función renal normales. Once pacientes se hallan **estacionarios** (persisten las hematurias macroscópicas, proteinuria y microhematuria de la misma intensidad inicial, TA normal y función renal estable). Dos pacientes muestran **progresión** de la nefropatía (proteinuria en aumento o deterioro de la función renal), pero en todos la creatinina sérica era igual o inferior a 1,0 mg/dl y el aclaramiento de creatinina superior a 70 ml/min. En otros 4 pacientes, la evolución es indeterminada (pérdidos o evolución inferior a 1 año).

En la Tabla 108, se muestra la evolución conocida de 19 pacientes en relación con el tipos histológico de nefropatía IgA.

Tabla 108. Evolución y tipo histológico. Serie pediátrica.

	Remisión	Estacionario	Progresión
Tipo I (4)	1	3	0
Tipo II (5)	2	3	0
Tipo III (7)	2	4	1
Tipo IV (3)	1	1	1

Como puede observarse, mostraron una remisión clínica o se hallaban estacionarios el 100 % de los pacientes del Tipo I (riñón normal) y del Tipo II (cambios menores), el 85,7 % de los pacientes del Tipo III (GN segmentaria y focal) y el 66,7 % de los pacientes del Tipo IV (GN proliferativa difusa).

La evolución de los pacientes nº 9, 13 y 14 merece especial comentario. El paciente nº 9 (tipo III) con un **síndrome nefrítico agudo** inicial tuvo una evolución satisfactoria. Al final del seguimiento (13 meses) la proteinuria es negativa, persiste la microhematuria, la TA es normal y el filtrado glomerular es 80 ml/min.

El paciente nº 13 (tipo IVb) que mostraba un **síndrome nefrótico** como forma de presentación de la enfermedad, experimentó una remisión parcial espontánea. Al final del seguimiento (4,8 años) la proteinuria es 1,5 g/l, el sedimento negativo, la TA normal y la creatinina sérica 0,7 mg/dl.

El paciente nº 14 (tipo IVa) que mostraba también un **síndrome nefrótico** inicial, fue tratado con corticoides (1 mes) y clorambucil (3 meses) presentando una remisión completa. Al cabo de 13 meses de seguimiento la proteinuria es negativa, el sedimento normal, la TA es correcta y la creatinina sérica 0,6 mg/dl.

### Comparación entre la serie pediátrica y la del adulto

Se comparan los hallazgos clínicos, histológicos y evolutivos entre los 23 pacientes pediátricos y los 77 pacientes adultos con nefropatía IgA.

En la Tabla 109 se comparan los principales datos clínicos presentes en el momento de la biopsia renal. No existen diferencias en cuanto al porcentaje de varones, antecedentes familiares de nefropatía o episodios de infección previa entre ambas series.

Una historia de hematuria macroscópica es más frecuente en los niños que en los adultos (86,9 % vs 53,3 %,  $p = 0,005$ ). La proteinuria es más constante en los adultos (90,9 % vs 69,6 %,  $p = 0,02$ ). La hematuria microscópica se presenta por igual en ambos grupos.

Las diferencias más significativas entre niños y adultos con nefropatía IgA aparecen en relación con la incidencia de hipertensión y el porcentaje de pacientes con función renal deficiente. En el momento de la biopsia renal, no existía hipertensión en ningún niño, pero si en la mitad de los pacientes adultos ( $p = 0,0005$ ).

El aumento de la creatinina sérica fue un hallazgo muy infrecuente en los niños, pero presente en la tercera parte de los adultos ( $p = 0,01$ ). Esta diferencia en el momento de la biopsia es mucho más significativa cuando se compara el porcentaje de niños y adultos con aclaramiento de creatinina disminuido, inferior a 90 ml/min (21,7 % vs 72,6 %,  $p = 0,0005$ ).

Tabla 109. Estudio comparativo de los datos clínicos.

	NIÑOS (23)	ADULTOS (77)	
EDAD	9,9 ± 2,8	31,3 ± 9,6	0,001
SEXO M/F	13/10	57/20	NS
ANT.FAM.NEF.	3/19 (15,8 %)	10/69 (14,5 %)	NS
ANT. INFECCION	14/23 (60,8 %)	31/75 (41,3 %)	NS
HEM. MAC.	20 (86,9 %)	41 (53,3 %)	0,005
PROTEINURIA	15 (72,7 %)	70 (90,9 %)	0,02
MICROHEMATURIA	23 ( 100 %)	62 (89,9 %)	NS
HIPERTENSION*	0 ( 0,0 %)	39 (50,6 %)	0,0005
Cr SERICA ALTA**	1 ( 4,4 %)	25 (32,5 %)	0,01
C CREAT. BAJO***	5/23 (21,7 %)	45/62 (72,6 %)	0,0005
IgA SERICA ALTA	3/13 (23,1 %)	11/35 (31,4 %)	NS

\* T.A. en función de la edad

\*\* Cr sérica > 0,9 mg/dl en niños y > 1,4 mg/dl en adultos

\*\*\* Corregido para 1,73 m<sup>2</sup> superficie corporal (N > 90 ml/m)

El estudio comparado de la incidencia y/o intensidad de las lesiones histológicas presentes en la biopsia renal se detalla en la tabla 110.

No existen diferencias significativas entre niños y adultos en cuanto a las lesiones glomerulares consideradas "activas". Así, el porcentaje de biopsias con proliferación mesangial, proliferación endocapilar o exudación leucocitaria es muy similar entre ambos grupos ( $p = \text{NS}$ ). La única excepción la constituye el hallazgo de un porcentaje de semilunas superiores al 10 % de los glomérulos estudiados, más frecuente en los adultos (29,3 % vs 4,3 %),  $p = 0,02$ .

Por el contrario, lesiones glomerulares residuales o inactivas, como la expansión mesangial (21,7 vs 62,6 %,  $p = 0,001$ ), las adherencias capsulares (17,6 vs 57,3,  $p = 0,001$ ) y sobre todo la esclerosis glomerular global (4,3 % vs 54,7 %,  $p = 0,0005$ ) son mucho más frecuentes en los adultos que en los niños.

También los signos de cronicidad son más frecuentes en los adultos cuando se comparan las lesiones tubulares e intersticiales y, en especial, la presencia de fibrosis (0,0 % vs 42,7 %,  $p = 0,0005$ ) o de atrofia tubular (0,0 % vs 38,7 %,  $p = 0,0005$ ). No se han observado diferencias significativas por lo que respecta al hallazgo de cilindros "hemáticos" ( $p = \text{NS}$ ).

Finalmente, y como cabía esperar, las biopsias de los adultos muestran una mayor frecuencia e intensidad de las alteraciones vasculares. No se objetivaron lesiones de hialinosis arteriolar o hiperplasia en los pacientes de la serie pediátrica, pero sí en uno de cada cinco sujetos adultos ( $p = 0,05$ ). Tampoco ningún niño presentó lesiones de necrosis fibrinoide arteriolar o de endoarteritis proliferativa.

Tabla 110. Estudio comparativo de los hallazgos histológicos

	NIÑOS (23)	ADULTOS (75)	p
<b>LESIONES GLOMERULARES*</b>			
Proliferación mesangial	8 (34,8 %)	29 (38,7 %)	NS
Expansión mesangial	5 (21,7 %)	47 (62,6 %)	0,001
Proliferación endocapilar	1 ( 4,3 %)	10 (13,3 %)	NS
Exudación leucocitos	1 ( 4,3 %)	1 ( 1,3 %)	NS
Engrosamiento capilar	1 ( 4,3 %)	13 (17,3 %)	NS
Semilunas**	1 ( 4,3 %)	22 (29,3 %)	0,02
Adherencias	4 (17,6 %)	43 (57,3 %)	0,001
Esclerosis segm.	3 (13,2 %)	20 (26,7 %)	NS
Esclerosis total	1 ( 4,3 %)	41 (54,7 %)	0,0005
<b>LESIONES TUBULOINTERSTICIALES*</b>			
Infiltración	1 ( 4,3 %)	30 (40,0 %)	0,005
Fibrosis	0 ( 0,0 %)	32 (42,7 %)	0,0005
Atrofia	0 ( 0,0 %)	29 (38,7 %)	0,0005
Cil. hemáticos	7 (30,4 %)	11 (14,7 %)	NS
<b>LESIONES VASCULARES*</b>			
Hialinosis	0	16/71 (22,5 %)	0,05
Hiperplasia	0	14/71 (19,7 %)	0,05
Necrosis	0	3 ( 4,0 %)	NS
Endoarteritis	0	3 ( 4,0 %)	NS

\* % de biopsias con lesiones grado ++ 0 +++

\*\* % biopsias con más 10 % glomérulos afectados.

Las frecuencias relativas de cada una de las diferentes tipos descritos de nefropatía IgA en la serie pediátrica y en la de adultos se muestra en la Tabla 111.

Los Tipos I (riñón normal) y II (cambios menores) constituyen casi la mitad de los diagnósticos efectuados en los niños, mientras que sólo constituyen una minoría de los casos diagnosticados en el adulto. El Tipo III (GN segmentaria y focal) constituye la variedad más frecuente, tanto en el niño (39,1 %) como en el adulto (45,5 %). Los Tipos IV (GN proliferativa difusa) y V (GN esclerosante) son raros en el niño, pero constituyen más de la tercera parte de los casos del adulto. La prueba del X cuadrado para 5 muestras ( $\chi^2 = 13,1048$ ) confirma esta diferencia de frecuencias observadas entre niños y adultos ( $p = 0,02$ ).

Tabla 111. Estudio comparativo. Tipos de nefropatía IgA.

	NIÑOS (23)	ADULTOS (75)
Tipo I	4 (17,4 %)	0 (0,0 %)
Tipo II	7 (30,4 %)	13 (16,7 %)
Tipo III	9 (39,1 %)	35 (45,5 %)
Tipo IV	3 (13,0 %)	27 (35,0 %)
Tipo V	0 (0,0 %)	2 (2,6 %)

Al final del período de seguimiento, que tuvo una duración similar en ambos grupos ( $4,2 \pm 3,1$  vs  $3,7 \pm 2,9$  años,  $p = NS$ ), la presencia de proteinuria, microhematuria, hipertensión o insuficiencia renal fue muy diferente entre niños y adultos.

La proteinuria persistía en sólo una cuarta parte de los niños, mientras era un hallazgo presente en la mayoría de los pacientes adultos (21,4 % vs 77,6 %,  $p = 0,0005$ ). Igualmente, la frecuencia de hematuria microscópica era superior en los adultos (36,8 % vs 74,6 %),  $p = 0,005$ .

Mayor trascendencia poséen las diferencias observadas en cuanto a la incidencia de hipertensión o función renal deficiente al final del período de seguimiento. Ningún niño presentaba hipertensión arterial, mientras ésta se hallaba presente en el 65,7 % de los adultos ( $p = 0,0005$ ). Asimismo, ningún niño mostraba una creatinina sérica superior a 1 mg/dl, mientras el 52,2 % de los adultos mostraban creatininas superiores a 1,4 mg/dl ( $p = 0,0005$ ).

Tabla 112. Estudio comparativo. Hallazgos al final del período de seguimiento.

	NIÑOS (19)	ADULTOS (67)	
Proteinuria (g/24 h)	4 (21,4 %)	52 (77,6 %)	0,0005
Microhematuria	7 (36,8 %)	50 (74,6 %)	0,005
Hipertensión	0 ( 0,0 %)	44 (65,7 %)	0,0005
Cr sérica alta*	0 ( 0,0 %)	35 (52,2 %)	0,0005

\* niños > 1 mg/dl adultos > 1,4 mg/dl

La situación final de los pacientes de las series pediátrica y del adulto, se muestra en la Tabla 113. Se han empleado los mismos criterios para definir 3 situaciones posibles: remisión clínica, estacionario y progresión de la nefropatía (ver pág. 152).

La remisión clínica de la nefropatía se produjo en casi una tercera parte de los niños (31,6 %), mientras sólo se observó en una minoría de adultos (5,9 %). Alrededor de la mitad de los pacientes, tanto niños (57,9 %) como adultos (44,8 %), se hallaban en una situación estacionaria. Sin embargo, la progresión de la nefropatía se produjo en sólo 2 niños (10,5 %), mientras que tuvo lugar en 35 adultos (52,2 %). Estas diferencias en la evolución de los pacientes eran significativas utilizando la prueba de  $X^2$  para 3 muestras ( $X^2 = 12,0541$ ,  $p = 0,01$ ).

Tabla 113. Estudio comparativo. Evolución final.

	NIÑOS (19)	ADULTOS (67)
REMISION	6 (31,6 %)	4 ( 5,2 %)
ESTACIONARIO	11 (57,9 %)	30 (38,9 %)
PROGRESION	2 (10,5 %)	35 (42,9 %)
Seguimiento (años)	4,2 ± 3,1	3,7 ± 2,9

NEFROPATIA IgA CON HEMATURIA RECURRENTE

### NEFROPATIA IgA CON HEMATURIA RECURRENTE

Entre un total de 77 pacientes adultos, 26 (33,8 %) tenían una historia previa de hematuria recurrente, definida como el antecedente de dos o más episodios de hematuria macroscópica. De estos 26 pacientes, 19 eran varones y 7 mujeres (relación 2,7/1).

La edad media de inicio aparente de la nefropatía, referido al primer episodio de hematuria, era de  $21,3 \pm 7,4$  años (entre los 12 y los 37 años). La edad media de los pacientes en el momento de la biopsia fue de  $28,5 \pm 8,3$  años (entre los 15 y los 44 años). La duración previa aparente de la enfermedad fue de  $83,5 \pm 65,4$  meses (entre los 5 y los 300 meses).

La proteinuria media en el momento del diagnóstico fue de  $1,32 \pm 1,3$  g/24 h (entre 0 y 4,4 g/24 h) y 11 pacientes mostraban una proteinuria superior a 1 g/24 horas (42,3 %). La creatinina sérica media era de  $1,49 \pm 1,4$  mg/dl (entre 0,8 y 7,8 mg/dl) y sólo 4 pacientes mostraban una creatinina superior a 1,4 mg/dl (15,4 %). La TA sistólica era de  $140,96 \pm 27,2$  mm Hg) y la TA diastólica era de  $90,8 \pm 21,7$  mm Hg). Once pacientes eran hipertensos en el momento de la biopsia (42,3 %) y sólo 2 pacientes de este grupo presentaban HTA maligna (7,7 %). Los niveles séricos de IgA estaba elevados en 4 de 13 pacientes (30,7 %).

La biopsia renal mostró en 6 casos una nefropatía IgA tipo II (23,1 %), en 15 casos un tipo III (57,7 %) y en 5 casos (19,2) un tipo IV.

El período de seguimiento medio de los pacientes con hematuria recurrente fué de  $55,1 \pm 41,7$  meses (4,6 años) en los 22 pacientes cuya evolución se conoce. Al final de este período,

3 se hallaban en remisión clínica (13,6 %), 11 permanecían estables sin déficit de la función renal (50,0%), 2 presentaban hipertensión arterial (9,1 %) y en los 6 restantes la creatinina sérica era superior a 1,4 mg/dl al final del estudio (27,3 %). De hecho, 3 pacientes se hallaban en hemodiálisis al terminar el período de seguimiento.

### Comparación con pacientes sin hematuria recurrente

Estos datos, se han comparado con otros 51 pacientes afectos de nefropatía IgA que no presentaban este antecedente. En estos últimos, la enfermedad se había descubierto de forma fortuita por el hallazgo de proteinuria y/o hematuria microscópica en un análisis de orina, o bien por alteraciones mayores (hipertensión, insuficiencia renal entre otras).

Los resultados de este estudio comparativo se muestran en las Tablas 114 y 115.

La edad media de inicio de la nefropatía en los pacientes sin hematuria recurrente era superior en más de 7 años a la de los anteriores ( $28,7 \pm 9,9$  años vs  $21,3 \pm 7,4$  años), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,005$ ). También lo fue la duración media aparente de la enfermedad antes de la biopsia renal ( $p = 0,05$ ). No se observaron diferencias en cuanto al sexo de los pacientes.

La proteinuria era más elevada en los pacientes sin hematuria recurrente ( $2,28 \pm 1,9$  mg/24 h vs  $1,3 \pm 1,3$  g/24 h) ( $p = 0,05$ ) y el porcentaje de pacientes con proteinuria superior a 1 g/24 era también más elevado (82,3 % vs 42,3 %) ( $p = 0,0005$ ). Entre los pacientes sin hematuria recurrente, la cifra media de creatinina sérica fue más alta ( $2,1 \pm 1,9$  mg/dl vs  $1,5 \pm 1,4$

mg/dl), pero esta diferencia no fue significativa. Si lo fue por el contrario el porcentaje de pacientes con creatinina superior a 1,4 mg/dl (41,2 % vs 15,4 %) (p = 0,02). Aunque las cifras de TA sistólica (156,5 ± 42,3 mm Hg) y diastólica (97,4 ± 23,8 mm Hg) y el porcentaje de pacientes hipertensos (56,9 %) fueron más elevados en los pacientes sin hematuria recurrente, estas diferencias no alcanzaron un valor significativo. Nueve pacientes de este grupo mostraban HTA maligna (17,6 %), frente a sólo 2 del grupo con hematuria recurrente (7,7 %).

Tabla 114. Nefropatía IgA y hematuria recurrente

	Con HEM REC (26)	Sin HEM REC (51)	P
SEXO (m/f)	2,7/1	2,9/1	NS
EDAD INICIO (años)	21,3 ± 7,4	28,7 ± 9,9	0,0005
EDAD BIOPSIA (años)	28,4 ± 8,3	32,7 ± 9,9	NS
DURACION PREVIA (meses)	83,5 ± 65	47,3 ± 75	0,05
PROTEINURIA (g/24 h)	1,3 ± 1,3	2,3 ± 1,9	0,05
% SUPERIOR > 1 g/24 h	11 (42,3 %)	42 (82,3 %)	0,0005
CREATININA (mg/dl)	1,5 ± 1,4	2,1 ± 1,9	NS
% SUPERIOR > 1,4 mg/dl	4 (15,4 %)	21 (41,7 %)	0,02
TA SISTOLICA (mm Hg)	140,9 ± 27	156,5 ± 42	NS
TA DIASTOLICA (mm Hg)	90,7 ± 21	97,4 ± 24	NS
% HIPERTENSOS	11 (42,3 %)	29 (56,9 %)	NS
IgA ELEVADA	4/13 (30,7 %)	7/22 (31,8 %)	NS
CURSO DESFAVORABLE*	6/22 (27,3 %)	29/45 (64,4 %)	0,05

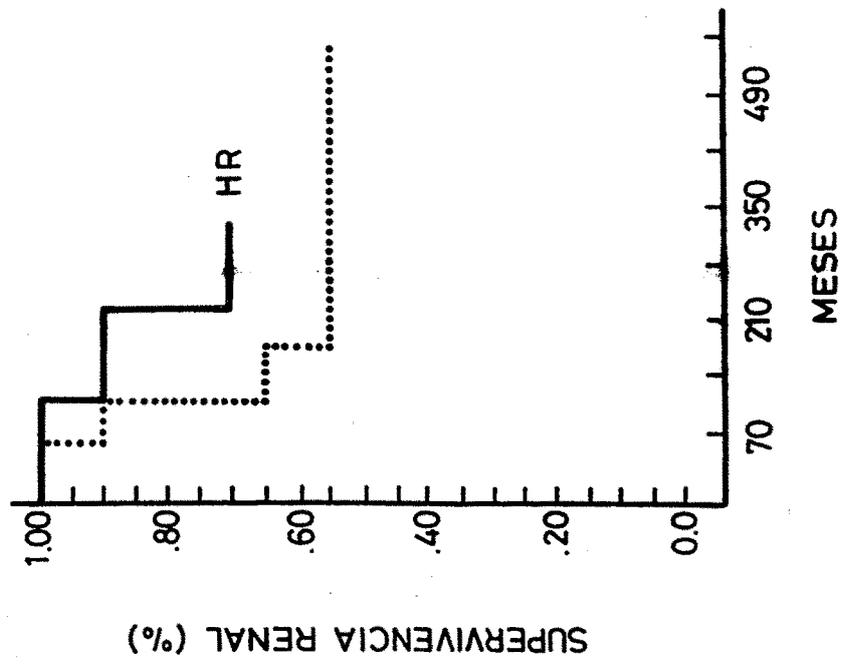
\* Cr sérica final superior a 1,4 mg/dl

En la Tabla 115 se muestran las diferencias observadas en las frecuencias relativas de los tipos histológicos. Mientras que los tipos II y III totalizan el 80 % de las biopsias correspondientes a los pacientes con hematuria recurrente, los tipos IV y V constituyen casi la mitad de los pacientes sin este antecedente.

Tabla 115. Nefropatía IgA y hematuria recurrente

		Con HEM REC (25)	Sin HEM REC (50)
Tipo II	(13)	6 (24 %)	7 (14 %)
Tipo III	(33)	14 (56 %)	19 (38 %)
Tipo IV	(27)	5 (20 %)	22 (44 %)
Tipo V	( 2)	0 ( 0 %)	2 ( 4 %)

La duración media del período de seguimiento en los pacientes sin hematuria recurrente fue de  $39,6 \pm 29,9$  meses (3,3 años). Al final del mismo, de un total de 45 pacientes seguidos, sólo 1 se hallaba en remisión clínica (2,2 %), 13 permanecían estables (28,9 %), 2 habían desarrollado hipertensión arterial



(4,4 %) y 29 mostraban cifras de creatinina sérica superiores a 1,4 mg/dl (64,4 %). El porcentaje de pacientes con deterioro de la función fue más acusado que en el grupo con hematuria recurrente ( $p = 0,05$ ). Entre estos últimos, 11 se hallaban en hemodiálisis al finalizar el estudio.

En resumen, los pacientes con hematuria recurrente son más jóvenes, presentan menos proteinuria y su función renal es mejor en el momento del diagnóstico. El tipo histológico es también más benigno y los pacientes de este grupo experimentan una evolución más favorable a corto plazo.

Sin embargo, la edad en que se efectúa el diagnóstico en los pacientes con hematuria recurrente es también, en nuestra serie, algo más baja ( $28,4 \pm 8,3$  años versus  $32,7 \pm 9,9$  años), diferencia que no alcanza un nivel significativo.

Para aclarar si la edad en que se efectuó el diagnóstico ha influido en los hallazgos observados, hemos comparado ambos grupos de pacientes, con y sin hematuria recurrente, para una misma edad cronológica. La edad escogida ha sido los 32 años, edad media de los pacientes con hematuria recurrente al finalizar el estudio y que coincide con la edad de los pacientes sin hematuria recurrente al iniciar el mismo.

Como puede observarse en la Tabla 116, no se ha observado ninguna diferencia significativa en relación con los niveles de creatinina, el porcentaje de pacientes con insuficiencia renal o la incidencia de hipertensión arterial entre ambos grupos, cuando se comparan a edades similares.

Tabla 116. Nefropatía IgA y hematuria recurrente

	Con HEM REC (al final)	Sin HEM REC (al inicio)	P
EDAD (años)	32,9 ± 8	32,7 ± 10	NS
% CREATININA ALTA*	6/22 (27,3 %)	21/51 (41,2 %)	NS
% HIPERTENSOS	12/22 (54,5 %)	29/51 (56,8 %)	NS

\* superior a 1,4 mg/dl

NEFROPATIA IgA con HIPERTENSION MALIGNA

### NEFROPATIA IgA con HIPERTENSION MALIGNA

Entre un total de 77 pacientes adultos diagnosticados de nefropatía IgA por biopsia renal, 11 pacientes (14,3 %) mostraban HTA maligna.

La HTA maligna se definió como una tensión arterial diastólica igual o superior a 140 mm Hg en la mayoría de los casos, con retinopatía hipertensiva grado III o IV e insuficiencia renal (creatinina sérica superior a 2 mg/dl).

Los datos clínicos de este subgrupo de 11 pacientes cuando fueron vistos por vez primera y que motivaron su hospitalización se muestran en la Tabla 117.

Todos los pacientes menos uno eran varones, con edades comprendidas entre los 24 y los 54 años (media:  $35,6 \pm 3,1$  años).

Todos consultaron por síntomas relacionados con su hipertensión y ninguno de los pacientes excepto uno conocía su enfermedad renal. El motivo de consulta fue visión borrosa (4 casos), cefaléa (4 casos), ortopnea (1 caso) y epistaxis (1 caso).

La tensión arterial media en este grupo fue de  $162,6 \pm 3,2$  mm Hg. Ocho pacientes tenían una tensión arterial diastólica igual o superior a 140 mm Hg. Cinco pacientes presentaban edema de papila y el resto retinopatía grado III. La duración previa conocida de la hipertensión en este grupo fue de  $21,4 \pm 9$  meses.

Ninguno presentó anemia hemolítica microangiopática.

Tabla 117. Datos clínicos en la primera visita

Número	Edad/Sexo	Motivo de consulta	T.A. (mm Hg)	Fondo de ojo
1	25/M	Visión borrosa	190/140	IV
2	45/M	Cefalea	260/140	III
3	23/M	Aumento TA	200/140	IV
4	32/F	Visión borrosa	220/150	III
5	48/M	Cefalea	220/140	III
6	32/M	Epistaxis	250/140	IV
7	39/M	Visión borrosa	220/140	III
8	54/M	Cefalea	210/130	III
9	39/M	Ortopnea	210/120	III
10	31/M	Cefalea	220/120	IV
11	24/M	Visión borrosa	270/140	IV

En la Tabla 118 se resumen los datos relacionados con su enfermedad renal.

En 6 pacientes no se conocía ningún antecedente de enfermedad renal previa. En 5 pacientes existía un antecedente de hematuria macroscópica (recurrente en 2 casos y única en los 3 restantes), pero este síntoma no había motivado exploración alguna. En 1 paciente, la enfermedad renal era conocida por

presentar un síndrome nefrótico.

La proteinuria era positiva y superior a 1,5 g/24 horas en todos los pacientes (media:  $4,0 \pm 0,9$  g/24 horas) y de rango nefrótico en 5 de ellos. Todos presentaban hematuria microscópica al examen del sedimento urinario.

La creatinina sérica era superior a 2 mg/dl en todos los casos y variaba entre 2,3 y 12,1 mg/dl (media:  $4,6 \pm 0,9$  mg/dl).

Tabla 118. Historia renal

Número	Antecedente renal	Proteinuria (g/24 h)	Creatinina (mg/dl)	IgA sérica (mg/dl)	Biopsia renal	Inicio H.D. (meses)
1	H.M.	3,7	3,2	ND	Tipo IIIb	14
2	H.M.	1,8	3,2	ND	Tipo IVb	7
3	S.N.	7,0	3,1	ND	Tipo IVb	8
4	H.M.	2,1	2,8	236	Tipo IIIb	-
5	-	4,6	2,3	368	Tipo IVb	-
6	-	1,8	4,0	634	Tipo IVb	-
7	-	2,0	6,5	ND	Tipo IVb	7
8	H.M.	1,5	6,1	ND	Tipo IVb	3
9	-	2,0	12,1	252	Tipo IIIb	0
10	-	7,0	2,9	445	Tipo IVb	26
11	-	11,0	4,6	ND	Tipo IVb	-

La biopsia renal mostró en nefropatía mesangial IgA tipo IIIb en 3 casos y tipo IVb en los 8 restantes. Los principales hallazgos histológicos se muestran en la tabla 119.

En todos los pacientes era evidente la proliferación mesangial, discreta en 3 casos y moderada en los 8 restantes.

El hallazgo de semilunas epiteliales fue inconstante, ya que sólo se observó en 6 pacientes. El porcentaje de glomérulos con semilunas fue  $9,5 \pm 12,4$  %, y en ningún paciente superior a un tercio de los glomérulos estudiados.

Todos los pacientes mostraban glomérulos con esclerosis global (obsolescentes). El porcentaje de glomérulos esclerosados era del  $30,4 \pm 13,5$  %, pero en ningún paciente superior al 50 %.

Las lesiones tubulointersticiales fueron constantes, aunque de intensidad muy variable de un paciente a otro. Se valoraron como ausentes si la intensidad era 0 o + y como presentes si era ++ o +++. Ocho pacientes presentaban infiltrados celulares, 4 fibrosis intersticial y 6 atrofia tubular.

Entre un total de 11 pacientes, 4 mostraban necrosis fibrinoide de las arteriolas renales y 3 endoarteritis proliferativa de las pequeñas arterias. El resto mostraba grados variables de arterioloesclerosis.

No se observó correlación alguna entre el porcentaje de glomérulos esclerosados, o la intensidad de lesiones tubulointersticiales, y el grado de insuficiencia renal, la necesidad de diálisis o la evolución ulterior.

Tabla 119. Biopsia renal

NUMERO	PRO.MES.	SEMIL.	ESC.GLO.	INF.INT.	FIB.INT.	ATR.TUB.	NEC.FIB.	END.PRO.
1 (30)	++	6,7 %	23,3 %	+	+	+	+++	+++
2 (11)	++	0,0 %	18,2 %	++	+++	++	0	0
3 (22)	++	18,2 %	27,3 %	+++	+++	+++	0	0
4 (19)	++	10,5 %	10,0 %	+++	+	+	++	++
5 (18)	++	0,0 %	38,9 %	+	+	0	0	0
6 (11)	+	0,0 %	45,5 %	++	+++	+++	0	0
7 (15)	++	33,3 %	26,7 %	++	+	++	0	0
8 (23)	++	26,0 %	21,7 %	++	+	++	0	0
9 ( 9)	+	0,0 %	22,2 %	+	+	+	+	+++
10 ( 4)	+	0,0 %	0,0 %	++	+	+	0	0
11 ( 6)	++	33,3 %	50,0 %	++	+++	+++	+++	0

El tiempo de **evolución** de los pacientes con HTA maligna varió entre 0 y 51 meses (media  $18,2 \pm 19$  meses). Durante este periodo todos los pacientes recibieron tratamiento hipotensor. Al final de este período sólo 3 pacientes mantenían cifras tensionales elevadas a pesar del tratamiento, pero notablemente menores que al inicio.

Al término del seguimiento, 7 pacientes con nefropatía IgA e HTA maligna presentaban insuficiencia renal terminal y requerían diálisis . El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio de la diálisis varió entre 0 y 26 meses. En 5/7 pacientes que iniciaron tratamiento sustitutivo se había logrado normalizar la tensión arterial.

En los 4 pacientes restantes, la creatinina sérica había variado entre + 0,1 y - 1,5 mg/dl (media - 0,4  $\pm$  0,7 mg/dl). En 4/5 pacientes de este subgrupo la tensión arterial se normalizó con el tratamiento.

### HTA benigna versus HTA maligna

Entre un total de 77 pacientes adultos diagnosticados de nefropatía IgA, 39 (50,6 %) mostraban hipertensión arterial al ser vistos por vez primera.

Al objeto de analizar las características de la hipertensión en los pacientes con nefropatía IgA y su influencia en el curso evolutivo, se han comparado los 28 pacientes con HTA benigna (Grupo A) con los 11 pacientes que mostraban HTA maligna (Grupo B).

En la Tabla 120 se muestran los datos clínicos en ambos grupos de pacientes y se analizan las diferencias.

No se observaron diferencias significativas en relación con la edad, el sexo o el antecedente de hematuria macroscópica entre ambos grupos.

La hipertensión arterial resulto ser un motivo de consulta menos frecuente (32,1 % vs 90,9 %,  $p = 0,001$ ) y la tensión arterial media (TAM) era más baja en los pacientes del grupo A ( $123,8 \pm 10,1$  vs  $162,6 \pm 10,6$  mm Hg,  $p = 0,001$ ).

La proteinuria era menos intensa en el grupo con HTA benigna ( $2,1 \pm 1,1$  g/24 h) que en el grupo con HTA maligna ( $4,0 \pm 3$  g/24 h) ( $p = 0,01$ ).

La creatinina sérica se hallaba menos elevada en el grupo A ( $1,9 \pm 1,4$  mg/dl) que en el grupo B ( $4,6 \pm 3$  mg/dl) ( $p = 0,001$ ).

Tabla 120. Nefropatía IgA. HTA benigna (Grupo A) vs HTA maligna (Grupo B).

	GRUPO A	GRUPO B	P
Número	28	11	
Sexo M/F	19/9	10/1	NS
Edad (años)	32,4 ± 8,2	35,6 ± 10,3	NS
Consulta por HTA	9/28	10/11	0,001
TAM (mm Hg)	123,8 ± 10,1	162,6 ± 10,6	0,001
Cr sérica (mg/dl)	1,9 ± 1,4	4,6 ± 3	0,001
Proteinuria (g/24 h)	2,1 ± 1,1	4,0 ± 3	0,01
Macrohematuria	12/28	5/11	NS

En la Tabla 121 se resumen las diferencias observadas en relación con los principales hallazgos histológico. En la nefropatía IgA el porcentaje de glomérulos esclerosados es algo inferior en los pacientes con HTA benigna (grupo A) que en aquellos con HTA maligna (grupo B), pero esta diferencia no fue significativa.

Tampoco se observan diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con infiltración celular, fibrosis intersticial o atrofia tubular entre ambos grupos.

El grado de arterioloesclerosis presente en ambos grupos fue muy similar. Sin embargo, y como cabía esperar, se constató la presencia de necrosis fibrinoide y/o endarteritis proliferativa en algunos pacientes con HTA maligna secundaria o grupo B y su total ausencia en los del grupo A. Esta diferencia fue significativa.

Tabla 121. Nefropatía IgA. Histología. HTA benigna (grupo A versus HTA maligna (grupo B).

	GRUPO A (26)	GRUPO B (11)	P
Glomérulos esclerosados	26,5 ± 20,8	30,4 ± 13,5	NS
Infiltrados celulares	14 (53,8 %)	8 (72,7 %)	NS
Fibrosis intersticial	17 (65,4 %)	4 (36,4 %)	NS
Atrofia tubular	15 (57,7 %)	6 (54,5 %)	NS
Arterioloesclerosis	14 (53,8 %)	5 (45,5 %)	NS
Necrosis fibrinoide	0 ( 0,0 %)	4 (36,4 %)	0,01
Endarteritis prolif.	0 ( 0,0 %)	3 (27,3 %)	0,05

Finalmente hemos comparado las frecuencias relativas de los diferentes tipos histológicos de nefropatía IgA entre ambos grupos. Los resultados se muestran en la Tabla 122.

Tabla 122. Nefropatía IgA. Histología II. HTA benigna (grupo A) versus HTA maligna (grupo B).

	II	III	IV	V
GRUPO A (28)	2	14	10	2
GRUPO B (11)	0	3	8	0

$$\chi^2 = 3.5236 \quad (p = \text{NS})$$

Como puede observarse, existe un discreto predominio de tipo IV en los pacientes con HTA maligna asociada, mientras que los tipos II y III son exclusivos o predominan en los pacientes con HTA benigna. Sin embargo la prueba del  $\chi^2$  no mostró significación estadística.

En cuanto se refiere a la evolución, tal y como cabía esperar, el porcentaje de pacientes que alcanzaron la IRCT y precisaron diálisis fue más elevado en los pacientes del grupo B que en los del grupo A (21,4 % vs 63,6 %,  $p = 0,05$ ).

### HTA maligna IgA versus HTA maligna esencial

Los 11 pacientes descritos con nefropatía IgA e HTA maligna (Grupo I) se han comparado con una serie consecutiva de 10 pacientes diagnosticados de HTA maligna "esencial" (Grupo II), vistos durante el mismo periodo de tiempo y a los que se efectuó también una biopsia renal.

El caracter esencial de la HTA se estableció en base a (1) una biopsia renal sin evidencia de enfermedad glomerular primaria, (2) una arteriografía renal que descarta la hipertensión vasculorrenal y (3) no evidencia clínica o analítica sugestiva de otras formas de hipertensión secundaria.

En la Tabla 123 se comparan los datos clínicos entre ambos grupos de pacientes. No se observaron diferencias significativas en relación con la edad, el sexo, el motivo de consulta o la duración previa conocida de la HTA.

La proteinuria fue algo más elevada en los pacientes del grupo I (media:  $4,0 \pm 3$  mg/dl) que en los del grupo II (media:  $2,4 \pm 2,2$  mg/dl), pero esta diferencia no fue significativa. Cinco de los 11 pacientes con nefropatía IgA tenían antecedentes de hematuria macroscópica, pero este síntoma también constaba en 2 de los 10 pacientes con HTA maligna esencial ( $p = NS$ ).

Los pacientes con HTA maligna "esencial" tenían cifras de presión arterial media y una creatinina sérica más elevadas que los pacientes con nefropatía IgA e HTA maligna, diferencias que fueron estadísticamente significativas ( $177,7 \pm 14,8$  mm Hg versus  $162,6 \pm 10,6$  mm Hg,  $p = 0,02$  y  $8,9 \pm 3,8$  mg/dl versus  $4,6 \pm 3$  mg/dl,  $p = 0,01$  respectivamente).

Tabla 123. Nefropatía IgA con HTA maligna (Grupo I) versus HTA maligna esencial (Grupo II).

	GRUPO I	GRUPO II	p
Número	11	10	
Sexo M/F	10/1	9/1	NS
Edad (años)	35,6 ± 10,3	38,5 ± 11,7	NS
Consulta por HTA	10/11	10/10	NS
Duración HTA	21,4 ± 31,5	11,2 ± 25,9	NS
TAM (mm Hg)	162,6 ± 10,6	177,7 ± 14,8	0,02
Cr sérica (mg/dl)	4,6 ± 3	8,9 ± 3,8	0,01
Proteinuria (g/24 h)	4,0 ± 3	2,4 ± 2,2	NS
Macrohematuria	5/11	2/10	NS

En la Tabla 124 se resumen las diferencias observadas en relación con los principales hallazgos histológicos.

El porcentaje de glomérulos esclerosados es superior en los pacientes con nefropatía IgA que en aquellos con HTA esencial ( $30,4 \pm 13,5$  versus  $17,5 \pm 13,9$  ,  $p = 0,05$ ).

No se observaron diferencias significativas en cuanto a la presencia de infiltrados celulares o de fibrosis intersticial. Por el contrario la atrofia tubular se hallaba presente en 6 pacientes del grupo I y en ninguno del grupo II ( $p = 0,02$ ).

No hubo diferencias en relación con la incidencia de necrosis fibrinoide arteriolar, pero la endoarteritis proliferativa estaba presente en 8/10 pacientes con HTA maligna esencial y sólo en 3/11 pacientes con nefropatía IgA.

Tabla 124. Nefropatía IgA con HTA maligna (Grupo I) versus HTA maligna esencial (Grupo II)

	GRUPO I	GRUPO II	P
Glomérulos esclerosados	$30,4 \pm 13,5$	$17,5 \pm 13,9$	0,05
Infiltrados intersticiales	8/11	3/10	NS
Fibrosis intersticial	4/11	2/10	NS
Atrofia tubular	6/11	0/10	0,02
Necrosis fibrinoide	4/11	7/10	NS
Endoarteritis proliferativa	3/11	8/10	0,02
Arterioloesclerosis	5/11	1/10	NS

Al final de la evolución, 7/11 pacientes con nefropatía IgA e HTA maligna y 4/10 pacientes con HTA maligna esencial se hallaban en IRC terminal y requerían diálisis.

En los pacientes restantes, la creatinina sérica había descendido un promedio de  $- 0,4 \pm 0,7$  mg/dl en los pacientes con nefropatía IgA y  $- 5,4 \pm 1,8$  mg/dl en los pacientes con HTA esencial.

Ninguna de estas diferencias alcanzó un valor estadísticamente significativo.

Tabla 125. Evolución

	GRUPO I	GRUPO II	P
Seguimiento (meses)	$18,2 \pm 19$	$32,4 \pm 35,7$	NS
IRC terminal	7/11	4/10	NS
Cr sérica (mg/dl)	$- 0,37 \pm 0,7$	$- 5,4 \pm 4,4$	NS

**NEFROPATIA IgA FAMILIAR**

## NEFROPATIA IgA FAMILIAR

La serie de 77 pacientes adultos incluye 2 hermanos afectados de nefropatía IgA demostrada por biopsia renal y en los cuales se determinaron los antígenos de histocompatibilidad HLA-A, B, C y DR.

### Casuística

Caso nº 13. Una mujer de 32 años fue examinada por presentar hematuria macroscópica recurrente de 4 años de duración. Su tensión arterial era 125/70 mm Hg y el resto de la exploración física resultó normal. La excreción de proteínas por la orina era de 250 mg/24 horas. La orina contenía 25 hematíes por campo. La creatinina sérica era 1 mg/dl. Los anticuerpos antinucleares y el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) fueron negativos. Los componentes del complemento sérico (C3, C4 y CH<sub>50</sub>) y los niveles séricos de IgA se hallaban dentro de los límites normales. Se efectuó una biopsia renal a cielo abierto y, por microscopía óptica, el fragmento mostró proliferación endocapilar mínima y aumento discreto de la matriz mesangial. La inmunofluorescencia reveló abundantes depósitos de IgA en el mesangio glomerular. También se observaron cantidades menores de C3 con la misma localización. No se detectaron IgG, IgM, Clq, C4 o fibrinógeno. La microscopía electrónica mostró depósitos electrondensos en las áreas paramesangiales. El tipaje HLA de la paciente mostró los siguientes resultados: A3, A26, Bw35 (w6), Bw44 (12,w4), Cw5 y Drw4.

Caso nº 21. En uno de los hermanos de la paciente anterior, de 28 años, se descubrió proteinuria y hematuria microscópica en un exámen de rutina. La exploración física no mostró anomalía alguna. La excreción urinaria de proteínas era de 0,8 g/24 horas y el sedimento mostraba más de 100 hematíes por campo. La creatinina sérica era 0,9 mg/dl. Los anticuerpos antinucleares y el HBsAg eran negativos. Los niveles séricos de los componentes del complemento (C3, C4 y CH<sub>50</sub>) fueron normales. La concentración sérica de IgA estaba discretamente aumentada (490 mg/dl). El fragmento obtenido mediante biopsia renal a cielo abierto mostró una proliferación celular focal por microscopía óptica. La inmunofluorescencia reveló depósitos mesangiales extensos de IgA y C3. El resultado fue negativo para la IgG, IgM, Clq, C4 y fibrinógeno. La microscopía electrónica reveló depósitos electrondensos en el mesangio glomerular. El tipaje HLA de este paciente mostró el siguiente resultado: A11, A24 (9), Bw15 (w4), Bw49 (21,w4) y DRw4.

Tabla 126. Nefropatía IgA familiar. Sistema HLA.

	HLA-A	HLA-B	HLA-C	DR
Caso nº 13	A26 A3	Bw44 (12,w4) Bw35 (w6)	Cw5	Drw4
Caso nº 21	A11 A24 (9)	Bw49 (21,w4) Bw15		DRw4
Madre	A26 A11	Bw44 (12,w4) Bw49 (21,w4)	Cw5	DRw4

Ninguno de los pacientes tenía antecedentes de erupciones cutáneas y/o de artralgias o dolores abdominales. El padre de ambos hermanos había fallecido de carcinoma de pulmón. La madre y un tercer hermano fueron examinados en busca de una posible enfermedad renal, con resultado negativo.

El parentesco entre ambos pacientes fue confirmado por el tipaje HLA de la madre: A11, A26, Bw44 (12,w4), B49 (21,w4), Cw5 y Drw4. Ningún miembro de la familia se hallaba afecto de sordera o defectos oculares.

Estos dos pacientes han sido seguidos durante 10 y 7,4 años respectivamente. En ambos ha desaparecido la proteinuria

y la hematuria microscópica. Los dos han desarrollado hipertensión arterial durante el periodo de seguimiento, pero mantienen cifras de tensión arterial normal bajo tratamiento.

La paciente nº 13 quedó embarazada a los 7 años de la biopsia renal. La gestación se desarrolló sin complicaciones y dio a luz un feto normal a término.

Ambos pacientes mantienen una función renal correcta al final del seguimineto (creatinina sérica 0,7 y 1,0 mg/dlrespectivamente).

NEFROPATIA IgA con INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

## NEFROPATIA IgA con INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

La presente serie de 77 pacientes adultos incluye 2 casos que cursaron con Insuficiencia Renal Aguda. En ambos casos esta complicación requirió tratamiento con hemodiálisis y fue reversible.

Caso nº 57. Una mujer de 33 años, sin antecedentes familiares de nefropatía, presenta a partir de 1978 episodios recurrentes de hematuria macroscópica, asociados a infecciones rinofaríngeas. Entre estos episodios la proteinuria había sido siempre negativa, pero el sedimento mostraba microhematuria. La función renal era correcta (creatinina sérica 1,2 mg/dl y aclaramiento de creatinina 107 ml/min). La TA había sido siempre normal.

En mayo de 1984 la paciente presenta amigdalitis aguda febril y, de modo simultáneo, hematuria macroscópica. La paciente es tratada con penicilina. En las horas siguientes persiste la hematuria y disminuye la diuresis. Tres días más tarde, la paciente ingresa en el hospital.

En el momento del ingreso, la enferma se halla apirética. No presenta edemas y la TA es normal (135/90 mm Hg). La diuresis es inferior a 300 ml/24 horas. La proteinuria es 0,7 g/l y el sedimento contiene más de 100 hematíes/campo. El ionograma urinario muestra 63 mEq/l de Na y 20 mEq/l de K. Los análisis de sangre muestran un hematocrito del 37 %, una cifra de leucocitos de 10.000 por mm<sup>3</sup> y una tasa de protrombina del 100 %. La creatinina sérica es 7,1 mg/dl y el aclaramiento de creatinina endógena 5 ml/min. En plasma, el Na es 138 mEq/l y el K 3,7 mg/dl. La glucemia, el colesterol, los triglicéridos son normales. La tasa de antiestreptolisina O es normal (50 U.I.) y el frotis faríngeo es negativo. El nivel sérico de C3 es asimismo normal (99 mg/dl). El HbsAg es negativo.

La biopsia renal muestra cambios glomerulares mínimos, consistentes en discreta expansión mesangial e hiper celularidad mesangial límite y de carácter segmentario. No se observan lesiones glomerulares sobreañadidas, a excepción de abundantes hematíes en el espacio urinario de Bowman en 1/6 glomerulos. La IF muestra depósitos mesangiales de IgA y C3. En contraste con el aspecto de los glomerulos, el intersticio muestra infiltración celular (+) y edema (++) , y los túbulos renales aplanamiento del epitelio (+), áreas de necrosis (++) y abundantes cilindros "hemáticos" (+++). El diagnóstico histológico es: nefropatía IgA tipo II (cambios mínimos) con necrosis tubular aguda sobreañadida.

Entre los días 11 y 25 de mayo de 1984, la paciente es sometida a 4 sesiones de hemodiálisis. A partir de esta fecha, la diuresis de la paciente es superior a 1.000 ml/día. El 21 de junio de 1984 es dada de alta. En este momento, la proteinuria es negativa (0,07 mg/l), el sedimento contiene 75-80 hematíes /campo y la creatinina en plasma es 1,1 mg/dl.

La evolución ulterior muestra proteinuria y microhematuria intermitentes. En la última revisión efectuada (julio 1986), la creatinina sérica es 0,96 mg/dl y el aclaramiento de creatinina 90 ml/min. La TA es normal con tratamiento hipotensor.

Caso nº 48. Varón de 26 años, sin antecedentes familiares nefrológicos, que a los 20 años sufrió un primer episodio de hematuria macroscópica, siendo diagnosticado clínicamente de enfermedad de Berger.

Cuatro días antes de su ingreso comenzó a presentar odontalgia, fiebre elevada y flemón peridentario con tumefacción malar izquierda. Al cuarto día presentó hematuria macroscópica con lumbalgia bilateral. La temperatura era 38° C, la tensión arterial 150/85 mm Hg y la frecuencia cardíaca 80 por minuto. La función renal era normal con un BUN de 15 mg/dl. Desde su admisión la diuresis fue disminuyendo y a las 72 horas era inferior a 100 ml en 24 horas. Se comenzó a presentar fracaso renal agudo, en el curso del cual se alcanza una creatinina sérica de 14,3 mg/dl, un BUN de 184 mg/dl y un aclaramiento de creatinina de 3 ml/min. El potasio sérico se eleva a 5,6 mEq/l. El hemograma muestra 12.800 leucocitos por mm<sup>3</sup> con 70 % de polimorfonucleares y 12 % de cayados. Las determinaciones de anticuerpos antinucleares, anti-DNA, inmunocomplejos circulantes y crioglobulinas son normales, así como los niveles séricos de C3, C4 y CH50 y de IgA (309 mg/dl). El HbsAg es negativo. La proteinuria es de 445 mg/24 horas. El sedimento de orina muestra más de 100 hematíes por campo. El cultivo del exudado obtenido del absceso peridentario permite aislar colonias de *Streptococo alfa hemolítico* y de *Enterococo*. Los 2 hemocultivos practicados resultan negativos. Las nefrotomografías practicadas revelan un aumento de tamaño de ambos riñones, alcanzando el riñón derecho 18 cm y el izquierdo 19 cm, siendo sus contornos lisos y regulares. La exploración maxilofacial evidencia un granuloma apical con sinusitis maxilar izquierda.

A las 48 horas de su ingreso se efectúa una biopsia renal. Los glomérulos muestran una proliferación mesangial moderada (++) con hiperplasia de la matriz mesangial (+). No se observan áreas de necrosis focal y sólo 1 glomérulo (7 %) presenta proliferación extracapilar. Los capilares glomerulares no muestran paredes engrosadas y no se observan hematíes en el espacio de Bowman. El hallazgo más característico al examen por IF es la fijación generalizada y difusa de IgA (++) y de C3 (++) , con una distribución exclusivamente mesangial. Los túbulos presentan importantes lesiones consistentes en áreas localizadas de aplanamiento del epitelio, degeneración del citoplasma celular y necrosis del epitelio tubular. Además, los túbulos muestran en su interior muy abundantes hematíes en diferentes estadios de conservación.

Estos presentan a menudo alteraciones de su morfología y de su contenido en hemoglobina. En algunos lúmenes tubulares existen cilindros "hemáticos" (+++). Las lesiones predominan en el túbulo contorneado proximal y son características de necrosis tubular aguda. En general, la presencia de hematíes en el interior de los túbulos coincide con un mayor daño del epitelio tubular. El intersticio renal muestra algún infiltrado focal por células mononucleadas, pero no existe edema ni fibrosis intersticial. Los pequeños vasos observados son normales. El diagnóstico histológico es: nefropatía IgA tipo IIIa (segmentaria y focal) con lesiones de necrosis tubular aguda sobreañadida.

La oligoanuria persiste durante 2 semanas y requiere la práctica de 7 sesiones de hemodiálisis. Al cabo de 14 días la diuresis aumenta a 1.000 ml/24 horas y a las 4 semanas del ingreso la creatinina sérica disminuye a 2 mg/dl. El 18 de mayo de 1983, a los 45 días de haber iniciado el cuadro, la creatinina sérica es de 1,3 mg/dl y el aclaramiento de creatinina de 53 ml/min. En esta fecha la proteinuria es negativa y sólo persiste hematuria microscópica.

Ambos pacientes son adultos jóvenes, sin enfermedades asociadas. La enfermedad renal se había manifestado previamente en forma de hematurias macroscópica aislada o recurrente. La función renal previa era normal en ambos pacientes y ninguno presentaba hipertensión arterial.

El fracaso agudo de la función renal aparece después de una infección amigdalar en un caso y de un flemon dentario en el otro. El intervalo entre la infección local y la hematuria macroscópica es muy corto, inferior a 4 días en ambos casos. No pudo probarse la participación del estreptococo beta hemolítico. Ambos pacientes muestran oligoanuria intensa y que se prolonga durante más de una semana, con niveles de creatinina que requieren tratamiento sustitutivo. La proteinuria es discreta y ninguno desarrolla síndrome nefrótico. La tensión arterial es normal durante toda la evolución y ninguno presentaba alteraciones hemodinámicas ni había recibido agentes nefrotóxicos que pudieran concurrir al daño tubular renal. No se comprobó hipocomplementemia ni otras alteraciones inmunológicas mayores (crioglobulinas, inmunocomplejos circulantes o anticuerpos antinucleares, entre otras).

Tabla 127. Nefropatía IgA e Insuficiencia Renal Aguda

DATOS CLINICOS	CASO Nº 57	CASO Nº 48
Edad y Sexo	33 (F)	26 (M)
Antecedentes	H.M.R.	H.M.A.
Duración previa	6 años	6 años
Función renal previa	normal	normal
Infección actual	amigdalitis	flemón dental
Intervalo libre	24 h	72 h
Macrohematuria	SI	SI
Diuresis 24 h	300 ml	100 ml
Proteinuria 24 h	300 mg	445 mg
Creatinina sérica	7,1 mg/dl	14,3 mg/dl
Aclaramiento Cr	5 ml/min	3 ml/min
A.S.L.O	50 U.I.	ND
C3 sérico	99 mg/dl	103 mg/dl
IC circulantes	ND	negativo
Crioglobulinas	ND	negativo
A.N.A.	negativo	negativo
HbsAg	negativo	negativo
IgA sérica	354 mg/dl	309 mg/dl

H.M.R.: hematuria macroscópica recurrente

H.M.A.: hematuria macroscópica aislada

La biopsia renal muestra, en ambos casos, alteraciones glomerulares de poca severidad (tipos II y IIa). En particular, el porcentaje de semilunas epiteliales es nulo en un caso y muy bajo en el otro. El intersticio renal se halla asimismo practicamente indemne y carece de infiltrados celulares sugestivos de nefritis intersticial aguda por hipersensibilidad. Los pequeños vasos visibles en la biopsia son asimismo normales. En contraste con estos hallazgos, los túbulos renales muestran áreas localizadas pero indiscutibles de necrosis tubular aguda. Estas lesiones del epitelio tubular son más evidentes en aquellos túbulos que presentan abundantes hematíes o cilindros "hemáticos" en su interior, lo que sugiere una relación causal entre ambos hallazgos.

Tabla 128. Nefropatía IgA e Insuficiencia Renal Aguda

EVOLUCION	CASO N° 57	CASO N° 48
N° hemodiálisis	4	7
Duración oliguria	14 dias	14 dias
Duración "follow up"	2 años	2 meses
Post IRA		
Proteinuria	negativa	negativa
Microhematuria	persiste	persiste
Creatinina	0,9 mg/dl	1,3 mg/dl
Aclaramiento Cr	107 ml/m	53 ml/m

La evolución inmediata de ambos pacientes ha sido satisfactoria. Aunque precisaron tratamiento sustitutivo con 4 y 7 hemodiálisis respectivamente, los dos pacientes recuperaron la diuresis en el plazo de dos semanas. Un paciente mostraba una creatinina sérica de 2 mg/dl y un aclaramiento de creatinina de 53 ml/min al cabo de un mes de haber recuperado la función renal. El otro paciente se halla con función renal normal 2 años después de su episodio de fracaso renal agudo.

**DISCUSION**

## DISCUSION

Actualmente se reconoce que la nefropatía IgA es la causa más frecuente de glomerulonefritis en la mayoría de países (209). Después de la descripción original efectuada por Jean Berger en 1968, la alta prevalencia de nefropatía IgA fue pronto reconocida en Francia, España, Italia, Australia y Japón, aunque se consideró poco frecuente en otros países como el Reino Unido, Canadá y los Estados Unidos. Hoy en día, aunque se acepta que las diferencias geográficas pueden reflejar variaciones reales en la prevalencia de esta nefropatía, suele reconocerse que la nefropatía IgA se halla ampliamente difundida y que las diferencias observadas pueden también ser debidas a distintas indicaciones de la biopsia renal. De hecho, recientemente se ha puesto en duda que la enfermedad sea infrecuente en el Reino Unido, al menos en Escocia (43). En el Japón, donde representa entre el 30 y el 40 % de todas las glomerulonefritis primitivas, la alta prevalencia de nefropatía IgA puede estar relacionada con una política de controles periódicos de orina entre la población sana y en el estudio sistemático ulterior de aquellos sujetos con anomalías urinarias.

En nuestra experiencia, la nefropatía IgA representa el 17,5 % de todas las glomerulonefritis primitivas diagnosticadas mediante biopsia renal entre 1975 y 1986. Este porcentaje es idéntico al descrito en España por Gutierrez Millet (185) y por Covarsi (210), inferior al observado por Egido (190) y muy parecido al observado en Francia e Italia. Desde la introducción de la inmunofluorescencia en el estudio de la biopsia renal en el Servicio de Nefrología del Hospital Clínico de Barcelona y su aplicación al estudio de la nefropatía IgA (211, 212), no hemos constatado variaciones significativas en la incidencia de la nefropatía IgA a lo largo del tiempo. La

nefropatía IgA es la primera causa de glomerulonefritis en nuestra experiencia (17,5 %), seguida por la nefropatía membranosa (13,6 %).

La verdadera frecuencia de la nefropatía IgA en la población puede ser superior a la descrita. La enfermedad tiene en muchos casos un curso subclínico y el paciente puede permanecer asintomático durante muchos años. La falta de controles sistemáticos de orina entre la población permite que su incidencia real sea subestimada. En un estudio epidemiológico reciente efectuado en una región de Francia (36), la prevalencia de la nefropatía IgA se estimó en un 0,1 % y una prevalencia similar se ha observado en Italia (37) y Finlandia (213). En Singapore, al estudiar 200 autopsias consecutivas de individuos sanos fallecidos de accidente, se observaron depósitos mesangiales de IgA en el 4 % de los casos (214). De representar todos ellos una enfermedad renal evolutiva, la insuficiencia renal sería la primera causa de mortalidad en Singapore, hecho que obviamente no es el caso. Cabe por tanto suponer que la presencia espontánea de depósitos mesangiales de IgA no significa necesariamente el desarrollo de una nefropatía progresiva. En cualquier caso la verdadera incidencia de nefropatía IgA en la población es aun desconocida.

Si se aplica una cifra del 0,1 % al caso particular de Catalunya, con una población de 6 millones de habitantes, pueden existir alrededor de 6.000 sujetos afectados de nefropatía IgA. Teniendo en cuenta el número limitado de centros hospitalarios que disponen de facilidades para efectuar la biopsia renal con inmunofluorescencia en Catalunya, y suponiendo para cada uno de ellos un porcentaje de diagnósticos de nefropatía IgA similar al nuestro, puede estimarse que sólo 1 de cada 10 pacientes con nefropatía IgA ha sido diagnosticado. Existen razones para suponer que la ausencia de una política de

controles sistemáticos de orina en la edad escolar condiciona en nuestro país un bajo nivel de diagnóstico de ésta y otras afecciones renales en la población general.

La relación entre varones y hembras es, en nuestra serie de pacientes adultos, de 2,8/1 y muy parecida a la descrita por D'Amico en Italia (37) y por Droz en Francia (35). Diversos investigadores han señalado lesiones renales más severas y/o un pronóstico más desfavorable en los pacientes varones (35, 38, 52, 215). Nosotros, al igual que D'Amico (37), no hemos podido confirmar diferencia alguna relacionada con el sexo en nuestra serie de pacientes. La edad de inicio, la duración aparente, la edad de la biopsia y la incidencia de hematuria macroscópica, proteinuria, hipertensión o deterioro de la función renal no mostraban diferencias significativas relacionadas con el sexo. Tampoco hemos comprobado ninguna diferencia en cuanto al pronóstico de la enfermedad, tanto entre los pacientes con función renal previa normal como entre aquellos con función renal previa deficiente. Al analizar las curvas actuariales de supervivencia en función del sexo, aun cuando la probabilidad de supervivencia es algo menor en los pacientes del sexo masculino, esta diferencia no era estadísticamente significativa. La relación entre varones y hembras es de 1,3/1 en nuestra serie de 23 pacientes en edad pediátrica. Esta proporción difiere de la observada por Levy en Francia (93), que es de 2,3/1 y de la que hemos hallado en los adultos. Probablemente guarda relación con el número limitado de casos que componen nuestra serie.

La hematuria macroscópica constituye una forma frecuente de presentación de la nefropatía IgA, excepto en las series publicadas en el Japón (47, 48, 49) y en Singapur (61). En nuestra serie de pacientes adultos, aparece en el 53,3 % de los casos y en el 48 % constituye la forma de presentación de la enfermedad. Esta incidencia de hematuria macroscópica es similar

a la observada en Francia y en Italia. Al igual que D' Amico (166), creemos que deben diferenciarse con claridad los pacientes con hematuria macroscópica única, de aquellos con hematuria macroscópica recurrente.

Existe una notable variabilidad en la incidencia de hematuria recurrente entre las series publicadas, que oscila entre el 15 % (216) y el 76 % (33). La incidencia varía en relación con la edad media de comienzo aparente de la nefropatía, siendo mucho más frecuente en los niños que en los adultos. Existen asimismo amplias diferencias geográficas, siendo la incidencia de hematuria recurrente inferior al 25 % en el Japón y Singapore y superior al 50 % en España e Italia. Se ha sugerido que esta variable incidencia por áreas geográficas puede incluso reflejar marcadores genéticos diferentes (217). Sin embargo, debe subrayarse que existen amplias diferencias en los criterios de indicación de la biopsia renal utilizados por distintos grupos y países. En nuestra serie, 26 de 77 pacientes adultos (33,8 %) presentaron hematuria recurrente, una incidencia menor de la hallada en nuestro país por Rodicio (76 %)(33), por Covarsi (66,7 %) (210) y por Egido (70 %) (190). En dos de estas series (33, 190), la edad media de comienzo es inferior a la de nuestros pacientes, pero no puede excluirse una distinta política de indicación de la biopsia renal como explicación de estas diferencias.

En nuestra serie pediátrica, la incidencia de hematuria macroscópica es del 86,9 % y en el 78,3 % constituye la forma de presentación de la enfermedad. Esta elevada incidencia de hematuria macroscópica es común a todas las series pediátricas. Sin embargo, es algo inferior a la descrita por D' Amico (37) para los pacientes con menos de 15 años (70 %). El porcentaje de niños con hematuria recurrente es, en nuestra serie, tan sólo de un 56,5 %. Por tanto, en nuestra experiencia,

la hematuria macroscópica es la forma de presentación más frecuente de la nefropatía IgA, tanto en los adultos como en los niños, pero la hematuria recurrente sólo se observa en un tercio de los pacientes adultos y en la mitad de los pacientes con menos de 15 años. Más adelante se aborda de modo particular el subgrupo de pacientes cuya historia natural se caracteriza por la hematuria recurrente.

La HTA se considera una forma de presentación poco común en la nefropatía IgA, inferior al 5 % de los casos. En el momento de la biopsia renal la incidencia de HTA entre el 12,6 % (169) y el 41 % (56). Esta disparidad puede estar relacionada con los distintos criterios utilizados para definir la hipertensión o con la edad media de los pacientes estudiados. El porcentaje de pacientes con HTA es menor en las series con una edad media por debajo de los 30 años (52, 59, 61, 169). En nuestra serie, cuya edad media era de 31 años, el porcentaje de hipertensos fue particularmente elevado, ya que mostraban HTA el 50,6 % de los casos. No pudimos establecer ninguna relación entre el hallazgo de hipertensión y la edad en el momento del diagnóstico. Esta elevada incidencia de enfermos con HTA es superior a la observada en nuestro país por otros autores, entre el 20,3 % (210) y el 36 % (190).

El porcentaje de pacientes con función renal deficiente en el momento de la biopsia es también muy variable, entre el 5 % (59) y el 32 % (58) de los casos. Cuando el criterio utilizado para valorar el funcionalismo renal es la creatinina sérica, en general se considera función renal deficiente el hallazgo de una creatinina superior a 1,4 mg/dl, pero algunos autores sólo incluyen los pacientes con creatinina sérica superior a 1,6 mg/dl (52, 59) o superior a 2 mg/dl (218). Ello puede explicar la variabilidad de los datos publicados. Nosotros, que hemos utilizado como criterio de función renal deficiente una

creatinina sérica superior a 1,4 mg/dl, hemos observado deterioro funcional en el 32,5 % de nuestros pacientes adultos. Esta elevada incidencia de insuficiencia renal, superior a la observada por la mayoría de autores, probablemente se debe al elevado número de pacientes con HTA maligna incluidos en nuestra serie, todos los cuales cursaban con creatininas elevadas. Cuando se excluye este subgrupo de enfermos, el porcentaje de pacientes con función renal deficiente es del 21,2 %, más acorde con los datos publicados por otros autores.

Llama la atención el escaso número de estudios sobre nefropatía IgA en los que se ha medido el filtrado glomerular con el aclaramiento de la creatinina endógena. Entre 62 de nuestros pacientes adultos, el aclaramiento de creatinina era inferior a 90 ml/min en 45 casos (72,6 %) e inferior a 70 ml/min en 29 casos (46,8 %). Este elevado porcentaje de pacientes con filtrado glomerular disminuido es también superior al observado por otras series que no incluían pacientes con HTA maligna y que señalan un aclaramiento de creatinina disminuido entre el 25 % (210) y el 32 % (55) de los pacientes. En cualquier caso, la medida del filtrado glomerular constituye una estimación más realista del grado de deterioro funcional en los pacientes con nefropatía IgA que la sólo determinación del nivel sérico de creatinina. Como se comentará más adelante, entre los pacientes con creatinina sérica inicial normal ( 1,4 mg/dl), aquellos que progresaron hacia la insuficiencia renal tenían al inicio un aclaramiento medio de la creatinina más bajo ( $79,4 \pm 24$  ml/min) que los restantes.

Cabe preguntarse si la mayor incidencia de insuficiencia renal guarda relación con la duración previa de la enfermedad o con la edad en que se realiza la biopsia. Egido (190) ha señalado que los pacientes con creatinina superior a 1,4 mg/dl tienen una edad de comienzo de la nefropatía significativamente superior a la de los restantes pacientes. En

nuestra serie, el hallazgo de niveles de creatinina sérica superiores a 1,4 mg/dl no se relacionaba con la edad de inicio, la duración aparente de la enfermedad o la edad de la biopsia renal. Sin embargo, es difícil extraer conclusiones definitivas a partir de estos datos. La duración aparente de la enfermedad se establece a partir de un dato muy equívoco, quizá bastante próximo a la realidad cuando la historia se inicia con una hematuria macroscópica, pero fruto del azar cuando la nefropatía se descubre de modo fortuito a través de un análisis de orina. Por esta razón la duración aparente no se correlaciona con ningún parámetro clínico o histológico (55). Crocker (58) ha sugerido que la nefropatía IgA probablemente se inicia en la adolescencia en la mayoría de los casos y algún autor (55) estima que la edad de los pacientes refleja mejor la duración real de la enfermedad que su duración aparente. Sin embargo no hay ninguna evidencia que permita tal conclusión. En nuestra opinión, la incidencia de hipertensión e insuficiencia renal en el momento de la biopsia puede reflejar tanto la duración real de la enfermedad como el potencial agresivo de la misma.

Numerosas publicaciones han intentado clasificar la nefropatía IgA en diversos tipos, grados o clases basados en la severidad de la patología glomerular (37, 52, 55, 56, 93). Estas clasificaciones tienen por objetivo aislar grupos histológicos que permitan establecer correlaciones anatomoclínicas y valorar el pronóstico de la enfermedad. En 1982, J. Churg y L.H. Sobin (157) en colaboración con nefrólogos y patólogos de 14 países diferentes formaron un comité de expertos propuesto por la W.H.O para establecer un criterio uniforme de clasificación de las enfermedades glomerulares. Estos autores establecieron 5 tipos mayores de lesiones glomerulares (riñón normal, cambios menores, glomerulonefritis segmentaria y focal, glomerulonefritis proliferativa difusa y glomerulonefritis esclerosante ). Aunque esta nomenclatura y clasificación es genérica y no fue

diseñada de modo específico para la nefropatía IgA, ha comenzado recientemente a ser empleada por diversos autores (52, 158).

En nuestra experiencia, la clasificación de la W.H.O. ha resultado útil para segregar grupos homogéneos de pacientes con nefropatía IgA y, al mismo tiempo, diferenciarlos unos de otros. Sin embargo, un análisis detallado de las biopsias incluidas en cada grupo nos ha obligado a establecer dos subgrupos específicos para los tipos III y IV. De hecho, en el tipo III, caracterizado por el carácter segmentario y focal de las lesiones histológicas, se incluyen tanto pacientes con proliferación mesangial segmentaria como pacientes con lesiones segmentarias y focales (semilunas, adherencias o esclerosis) sobreañadidas a las alteraciones del mesangio glomerular. Así, hemos diferenciado dos subgrupos IIIa y IIIb según las biopsias mostraran o no lesiones sobreañadidas. Idéntico criterio nos ha obligado a diferenciar entre un tipo IVa y otro IVb. Esta separación se justifica también por las diferencias existentes entre los subgrupos a y b en relación con la presencia y severidad de las alteraciones tubulointersticiales y vasculares. Por último, la bondad de esta diferenciación adicional, se ha comprobado al analizar las correlaciones anatomoclínicas. Los tipos IIIa y IVa corresponden a pacientes con menor incidencia de HTA o insuficiencia renal que los tipos IIIb y IVb respectivamente. Ello sugiere que la presencia de lesiones glomerulares sobreañadidas tiene mayor importancia que el carácter segmentario o difuso de la proliferación mesangial. La necesidad de efectuar algunas adaptaciones en la clasificación original de la W.H.O. ya había sido sugerida por algún autor (61).

Con independencia de los tipos que acabamos de mencionar, hemos intentado analizar que relaciones existen entre las diversas lesiones glomerulares entre sí. Este tipo de

análisis es interesante porque contribuye al conocimiento de los mecanismos patogenéticos de las lesiones histológicas. La proliferación mesangial se asocia con la expansión del mesangio glomerular, lo que sugiere que los depósitos mesangiales estimulan la producción de matriz por parte de las células con esta ubicación. Por el contrario, la intensidad de la proliferación mesangial es independiente de la presencia de semilunas epiteliales, lo cual indicaría mecanismos diferenciados para estos dos tipos de proliferación celular. La proliferación mesangial se asocia con la presencia de esclerosis glomerular segmentaria, y las semilunas con un mayor número de adherencias capsulares. Finalmente, esclerosis segmentaria y adherencias capsulares guardan una relación significativa con el porcentaje de glomérulos totalmente esclerosados. No existe ninguna relación directa entre la proliferación mesangial y la esclerosis global, lo que sugiere que la proliferación mesangial conduce a la esclerosis del glomérulo a través de la expansión del mesangio o por la sumación de áreas de esclerosis segmentaria. Estos hallazgos difieren en parte de los observados por otros autores. En general se había señalado una buena correlación entre la intensidad de las lesiones mesangiales y el porcentaje de glomérulos esclerosados (55), hecho que hemos comprobado para la expansión mesangial pero no para la proliferación del mesangio. Por otra parte, se había señalado que las lesiones segmentarias muestran escasa o nula correlación con la esclerosis global (58), mientras que en nuestro estudio, la presencia de glomérulos totalmente esclerosados se asocia a lesiones segmentarias (semilunas, adherencias capsulares y esclerosis segmentaria).

También se ha analizado la relación entre las lesiones glomerulares y las lesiones tubulointersticiales o vasculares presentes en la biopsia. Diversos autores (37, 55, 58) han subrayado que existe una buena correlación entre la patología glomerular y la severidad de las lesiones del intersticio,

túbulos y vasos renales. En nuestra experiencia la proliferación mesangial no guarda relación directa con la severidad de la fibrosis intersticial o de la hialinosis arteriolar. Las semilunas epiteliales se asocian con mayor fibrosis del intersticio renal, pero no con mayor daño vascular. A diferencia de lo que sucede con estas lesiones consideradas activas, la esclerosis glomerular global se asocia de modo muy significativo con el grado de fibrosis intersticial o de atrofia tubular y, con un significado algo menor, con la hialinosis arteriolar. Además fibrosis intersticial, atrofia tubular y hialinosis arteriolar se hallan estrechamente asociadas. Estos hallazgos eran de esperar, ya que se ajustan al concepto de nefrona como unidad anatómica y funcional.

En general se acepta que existe una buena correlación entre los hallazgos histológicos y la severidad de las manifestaciones clínicas (37, 44, 46, 48, 51, 55, 56, 58, 61) y que la biopsia renal constituye un excelente indicador del pronóstico de la enfermedad (55). Se han publicado sin embargo muy pocos trabajos que establezcan correlaciones entre las manifestaciones clínicas iniciales y los diferentes tipos histológicos establecidos por la W.H.O. (61). Nosotros hemos analizado las correlaciones existentes entre los 5 tipos descritos y algunos datos clínicos como la edad, la hematuria macroscópica, la proteinuria, la hipertensión y la insuficiencia renal. No hemos observado diferencia alguna en la edad media de los pacientes al efectuar la biopsia renal entre los diferentes tipos histológicos. Ello impide hacer predicciones acerca del tipo histológico basadas en la edad del paciente. La hematuria macroscópica es más frecuente en los tipos II y III (entre el 60 y el 77 % de los casos) que en el tipo IV (37 % de los casos). Esta mayor benignidad de la histología renal en los pacientes con hematuria macroscópica ha sido constatada por la mayoría de autores (37, 55, 61), aunque no por todos (219). El hallazgo de

una proteinuria superior a 1 g/24 h es poco frecuente en el tipo II, se presenta en más de la mitad de los casos con un tipo III y en todos aquellos con un tipo IV, siendo todas estas diferencias significativas. Otros autores han subrayado la fuerte relación que existe entre la proteinuria intensa y la severidad histológica (169).

Asimismo, la incidencia de hipertensión arterial aumenta según la severidad del tipo histológico, siendo de un 15 % en el tipo II, de un 49 % en el tipo III, de un 67 % en el tipo IV y de un 100 % en el tipo V. Algo parecido sucede con la presencia en el momento de la biopsia de una creatinina superior a 1,4 mg/dl. Es del 0 % en el tipo II, de un 24 % en el tipo III, de un 56 % en el tipo IV y de un 100 % en el tipo V. La mayoría de comparaciones estadísticas son significativas, si bien no alcanzan este nivel cuando se comparan el tipo III y el tipo IV. Estos resultados son muy parecidos a los publicados por Sinniah (61).

Un aspecto no aclarado es si estos tipos histológicos representan estadios evolutivos sucesivos de la nefropatía IgA o bien mecanismos patogénicos distintos con un potencial evolutivo diferenciado. La principal dificultad radica en el escaso número de pacientes a los que se ha efectuado más de una biopsia. Según Levy (93), en biopsias sucesivas aumenta el número de glomérulos esclerosados y la magnitud de la fibrosis intersticial pero no ha observado cambios de tipo histológico. Sin embargo se han descrito pacientes con una glomerulonefritis focal en la primera biopsia y que desarrollaron una forma con semilunas extensa más adelante (220). A pesar de ello, en un estudio reciente basado en biopsias repetidas, Bertoux (221) ha confirmado la importancia de la primera biopsia en relación con el curso de la enfermedad.

Existe también una buena correlación entre

determinadas lesiones histológicas y los parámetros clínicos (edad, proteinuria, creatinina y tensión arterial) en la mayoría de los trabajos publicados. En los primeros estudios se señaló que existía una correlación más estrecha entre las lesiones tubulointersticiales y el funcionalismo renal que entre éste y las lesiones glomerulares. Croker (58) ha señalado, sin embargo, que la función renal correlaciona muy estrechamente con la esclerosis glomerular global (porcentaje de glomérulos obsolescentes). Nosotros hemos confirmado la relación que existe entre esclerosis glomerular y la presencia de proteinuria intensa, hipertensión y deterioro de la función renal. Además hemos comprobado que la proliferación mesangial se asocia con alteraciones de estos parámetros clínicos. Por el contrario, la presencia de semilunas no guarda relación con la hipertensión, el deterioro de la función renal o una historia de hematurias. Bennett (181), por el contrario, ha señalado recientemente que los pacientes con hematuria macroscópica en el momento de la biopsia muestran con frecuencia semilunas en la biopsia y una función renal alterada. Estas discrepancias probablemente se deben a pautas de procedimiento distintas en relación con la indicación y el momento de la biopsia renal. En nuestra serie, el hallazgo de hialinosis arteriolar sólo estaba relacionado con la edad y con la presencia de hipertensión arterial.

La historia natural de la nefropatía IgA y su evolución a largo plazo se conocen de modo incompleto, debido a la dificultad para establecer el momento real en que comienza la enfermedad y el número escaso de pacientes seguidos durante más de 10 o 15 años. Los datos actualmente disponibles no permiten confirmar la opinión inicial de que se trataba de una enfermedad de curso benigno. Por una parte se ha comprobado que un porcentaje sustancial de pacientes desarrollan hipertensión y/o deterioro de la función renal durante el periodo de seguimiento, cuya duración suele ser de 2 a 5 años en la mayoría de series

publicadas entre 1980 y 1986. Por otra, se ha demostrado que la nefropatía IgA es la causa de alrededor del 10 % de pacientes sometidos a diálisis o trasplante renal (53).

Existen tres tipos posibles de evolución. En primer lugar, entre el 7 % y el 13 % de los pacientes se hallan en remisión clínica al final del periodo de seguimiento (55). Esta fue la evolución en 4 de nuestros casos (5,9 %). El curso final de estos pacientes es una incognita, pero se han comunicado remisiones clínicas espontáneas que ya duran más de 15 años (222). Estas remisiones se observan preferentemente en pacientes cuyas biopsias mostraban cambios menores o una glomerulonefritis segmentaria y focal (222). En todos los casos en que se ha efectuado una segunda biopsia renal, ésta ha mostrado la persistencia de los depósitos mesangiales de IgA (93, 222). En segundo lugar, existe otro grupo de pacientes que permanece estacionario. Conservan la proteinuria y/o la hematuria, pueden desarrollar hipertensión arterial, pero su función renal continúa siendo normal al final del seguimiento. Así sucedió en 28 de nuestros pacientes adultos (41,7 %), 4 de los cuales mostraban hipertensión junto con las alteraciones urinarias. Finalmente, un tercer grupo de enfermos muestra una función renal deteriorada al final del estudio. En nuestra serie se hallaban en esta situación 35 pacientes, lo que representa un 52,2 % de los casos seguidos. Este tercer grupo incluye 23 pacientes cuya función renal ya se hallaba deteriorado en el momento del diagnóstico. El porcentaje de pacientes con deterioro de la función renal pasó del 32,5 % inicial al 52,2 % final, lo que representa un incremento del 20 % en un periodo medio de seguimiento de  $3,7 \pm 3$  años. Este porcentaje del 20 % es algo superior al señalado por otros autores, que cifran el incremento de pacientes con insuficiencia renal en alrededor de un 13 % (37, 169), pero semejante al 18 % observado por Van der Peet (41). Al final del seguimiento, entre un 2,2 % y un 14,6 % de los enfermos diagnosticados de nefropatía

IgA se hallan en tratamiento sustitutivo con diálisis o trasplante renal. También bajo este punto de vista, la evolución de nuestros pacientes fue particularmente desfavorable. Al final del estudio, se hallaban en hemodiálisis 14 pacientes, lo que representa un 18,2 % de los 77 pacientes iniciales y un 20,9 % de los 67 pacientes cuya evolución es conocida. Esta elevada incidencia de progresión hacia la IRC terminal en nuestra serie, probablemente se debe a que incluye un número alto de enfermos con HTA maligna asociada a su nefropatía IgA.

En los sujetos con insuficiencia renal crónica, los niveles de creatinina sérica aumentan cada vez con mayor rapidez a medida que se deteriora el filtrado glomerular. La relación entre la creatinina sérica y el aclaramiento de la creatinina se representa mediante una hipérbola. Es conocido además que existe una relación inversa entre el aclaramiento y la concentración sérica de sustancias cuya tasa de excreción se mantiene constante (224). Micth y col (223) demostraron que, en la mayoría de sujetos con insuficiencia renal crónica, los valores recíprocos de la creatinina sérica disminuyen de forma lineal en relación con el tiempo. A partir de un número limitado de determinaciones de creatinina sérica, puede obtenerse para cada individuo una línea de regresión de los recíprocos de la creatinina en relación con el tiempo. La velocidad de progresión viene entonces representada por la pendiente de la línea de regresión. Este modo de representar la progresión de la insuficiencia renal permite caracterizar a cada paciente y sirve además para predecir el momento en que alcanzará la insuficiencia renal terminal.

La existencia de diferentes velocidades de progresión de la insuficiencia renal en la nefropatía IgA ha sido señalada por diversos autores. Incluso se ha acuñado el término de nefropatía IgA "maligna" para caracterizar un grupo de enfermos que progresan a la IRC terminal en un corto período de tiempo (175). Nosotros hemos aplicado el método descrito por Mitch (223) en una serie de 18 pacientes con nefropatía IgA y función renal previa deficiente. En 5 pacientes la función renal permanecía estable en un período de tiempo comprendido entre los 30 y los 50 meses. En los 13 restantes se comprobó un deterioro de la función renal, siendo la pendiente de la línea de regresión igual o superior a  $2,8 \times 10^{-3}$ . La velocidad de progresión en este grupo de 13 pacientes fue muy variable. A partir de estos datos definimos arbitrariamente dos tipos de progresión, según la pendiente de la línea de regresión fuera inferior a superior a  $8,3 \times 10^{-3}$ . Ello representa una pérdida de un 50 % de función renal a los 5 años. La velocidad de progresión era "lenta" en 6 pacientes y "rápida" en los 7 restantes. Un aspecto que no hemos analizado es si el decremento de los recíprocos de la creatinina sérica continua siendo lineal para la insuficiencia renal avanzada. De hecho, todos nuestros pacientes menos uno tenían una creatinina inicial entre 1,4 y 3,4 mg/dl, pero en el único paciente con una creatinina inicial de 6 mg/dl el coeficiente de correlación era de 0,7052 (p = NS). En cualquier caso, el método nos ha parecido interesante y valioso para analizar la progresión del deterioro funcional en los pacientes con nefropatía IgA.

En la nefropatía IgA existe un número considerable de publicaciones que abordan el tema de los factores pronóstico. Desde un punto de vista clínico, se han considerado factores de mal pronóstico la edad (35, 38, 166, 190), el sexo masculino (35, 38, 44, 164, 188, 189), la proteinuria intensa (35, 37, 38, 44, 57, 58, 166, 185, 190), el síndrome nefrótico (46), la hipertensión (10, 37, 44, 48, 52, 56), la insuficiencia renal

(10, 52, 56, 169, 188) y determinados antígenos HLA (76, 191). Además se ha considerado de mal pronóstico la ausencia de una historia de hematuria recurrente (35, 38, 42, 57, 164, 166, 190). Desde un punto de vista histológico, se han considerado factores de mal pronóstico la proliferación mesangial difusa (35, 52, 192), la proliferación endocapilar (193), las semilunas epiteliales (225), la esclerosis glomerular segmentaria (166) o global (14, 58, 166, 185, 190), la fibrosis intersticial (10, 55, 166, 185), la atrofia tubular (59), la arteriosclerosis (55), los depósitos capilares (169), la presencia de C3 en el polo vascular (55), los depósitos subendoteliales (194) y las alteraciones de la lámina densa (195).

En nuestra serie de pacientes adultos, hemos analizado los factores pronóstico desde varias perspectivas. Hemos primero comparado los datos clínicos e histológicos iniciales de todos los pacientes cuya creatinina era normal al término del seguimiento con los datos de aquellos cuya creatinina final era elevada. Se asociaba con un curso desfavorable la edad tardía de inicio aparente, la ausencia de hematuria recurrente, la proteinuria superior a 1 g/24 h, la hipertensión arterial y, por supuesto, niveles altos de creatinina. Como datos carentes de significado pronóstico destacan la duración aparente de la enfermedad, la edad en que se efectuó la biopsia y el sexo. Desde un punto de vista histológico, los pacientes con creatinina elevada al final del seguimiento se caracterizaban por presentar de modo significativo mayor incidencia de proliferación y expansión mesangial, esclerosis glomerular segmentaria o global, infiltración intersticial, fibrosis y atrofia tubular. Como datos no relacionados con el pronóstico figuran las semilunas epiteliales y las lesiones vasculares. Sin embargo, estas diferencias, aunque muy significativas en algunos casos, tienen un valor pronóstico muy limitado. De hecho, la mayoría de enfermos que evolucionaron mal, ya presentaban un curso

desfavorable al iniciar el estudio.

Más interesante nos pareció limitar el estudio de los factores pronóstico a aquellos enfermos que inicialmente mostraban una función renal normal. Entre un total de 44 pacientes con creatinina inicial inferior a 1,4 mg/dl, 32 continuaban con una creatinina normal al final del estudio y 12 mostraban un deterioro de la función renal. Al comparar los datos clínicos e histológicos iniciales entre ambos grupos, sólo detectamos como factores de mal pronóstico (1) la ausencia de hematuria recurrente, (2) la proteinuria superior a 1 g/24 h y (3) el grado de proliferación y expansión mesangial. Estos resultados que, en nuestra opinión, limitan considerablemente el número de factores de mal pronóstico reconocidos por otros autores pueden estar relacionados con el número limitado de casos incluidos en nuestro estudio. D'Amico (37) ha efectuado el mismo estudio con un total de 92 pacientes con función renal previa normal, 62 de los cuales conservaban un buen funcionalismo al final del estudio y 30 mostraban creatininas elevadas. Al igual que nosotros, no encuentra ninguna diferencia significativa relacionada con la edad de inicio, la duración aparente, la edad de la biopsia o el sexo de los pacientes y coincide con nosotros en cuanto a la significación estadística de la hematuria recurrente. La única diferencia entre sus resultados y los nuestros, es que mientras en su estudio tiene valor pronóstico la hipertensión arterial, en el nuestro lo tiene la proteinuria superior a 1 g/24 h. Las diferencias entre su serie y la nuestra son algo más acusadas al comparar el valor pronóstico de los hallazgos histológicos, pero al igual que nosotros no encuentra que posean valor pronóstico las semilunas epiteliales o las lesiones de hialinosis arteriolar.

Actualmente se dispone de varios estudios de supervivencia actuarial referidos a los pacientes con nefropatía

IgA (33, 37, 35, 166, 217). Estos estudios son mucho más concordantes que los porcentajes de progresión hacia la insuficiencia renal hasta ahora publicados. La supervivencia renal a los 10 años del comienzo aparente de la enfermedad oscila entre el 78 % y el 87 % y a los 20 años entre el 66 % y el 80 % de los casos. D'Amico (37, 166) sugiere que, como el comienzo renal probablemente antecede en varios años la fecha a partir de la cual se calcula esta supervivencia, cabe suponer que la supervivencia renal en la nefropatía IgA es superior al 90 % a los 10 años y mayor del 75 % a los 20 años. Nosotros hemos también calculado la supervivencia actuarial de nuestra serie de 77 pacientes adultos, habiendo encontrado una probabilidad de supervivencia a los 10 años del 75 % y a los 20 años del 63 %. Una vez más creemos que la elevada incidencia de pacientes con HTA maligna asociada contribuye a que la supervivencia en nuestra serie sea algo inferior a la de otros autores.

Asimismo hemos comparado la supervivencia actuarial entre pacientes con y sin determinados factores de riesgo. El riesgo relativo de alcanzar la insuficiencia renal terminal no está influido por el sexo, pero si es significativamente mayor en los pacientes con proteinuria superior a 1 g/24 h, hipertensión o creatinina superior a 1,4 mg/dl en el momento de la biopsia. Por el contrario el riesgo es significativamente menor en los enfermos con hematuria recurrente. Estos resultados son concordantes con los anteriormente expuestos y no difieren de los observados por otros autores, en particular el menor riesgo de los pacientes con hematuria recurrente (37). También hemos analizado el riesgo relativo de los pacientes con nefropatía IgA tipos II y III por una parte y tipos IV y V por otra, habiendo hallado una diferencia significativa y favorable de los tipos histológicos II y III.

Las publicaciones sobre nefropatía IgA en la edad pediátrica han sido muy escasas hasta 1980, pero esta situación ha cambiado sustancialmente en estos últimos 7 años. Actualmente se reconoce que la nefropatía IgA es una causa frecuente de enfermedad renal en los niños. Entre el 16 y el 30 % de los niños con hematurias de origen renal se hallan afectados de nefropatía IgA.

En nuestra serie de 23 niños con edades comprendidas entre los 4 y los 15 años, la hematuria macroscópica fue el signo clínico predominante en 20 casos (87 %) y tuvo un carácter recurrente 13 de ellos (56,5 %). Esta elevada incidencia de hematuria macroscópica, francamente superior a la observada en los adultos, se ha descrito también en otras series publicadas en Europa (93), Australia (57) y USA (227), pero no en el Japón (228). Sin embargo, debe señalarse que en las series japonesas la mayoría de los niños con nefropatía IgA fueron detectados a partir de análisis de orina rutinarios y no por haber presentado síntomas clínicos (229). Al cabo de 2 años del diagnóstico, el 61 % había presentado uno o más episodios de hematuria, lo que constituye un porcentaje mucho más cercano al observado en los países occidentales. Todo ello sugiere que las diferencias observadas pueden ser debidas tan sólo a la precocidad con que se realiza el diagnóstico. En nuestra serie, el 60,9 % de los niños tenían un antecedente infeccioso precediendo los brotes de hematuria macroscópica pero, al igual que en otras series (93), sólo en un número muy pequeño de casos esta infección era de naturaleza estreptocócica.

En las series pediátricas, la nefropatía IgA aparece como una enfermedad de curso benigno. En una revisión de 800 casos citada por Levy y col (230), sólo 11 pacientes desarrollaron insuficiencia renal crónica y 8 se hallaban en hemodiálisis. Esta baja incidencia de insuficiencia renal

probablemente es debida a la corta duración del seguimiento en la mayoría de las series publicadas. En dos de ellas se ha señalado, por el contrario, una frecuencia relativamente alta de insuficiencia renal progresiva, entre el 23 % y el 25 % de los casos (231, 232). Cuando se considera el grado de deterioro del funcionalismo renal al inicio, o el porcentaje de pacientes que muestran un deterioro funcional progresivo, es muy importante establecer que criterios se han empleado para definir la insuficiencia renal en los niños. Existen significativas diferencias en los valores normales de la creatinina sérica relacionados con la edad (233). Niveles de creatinina entre 1,0 y 1,4 mg/dl, que se consideran normales en el adulto, pueden significar valores del filtrado glomerular inferiores al 50 % en la edad infantil. En nuestra serie, sólo hemos considerado normales los valores de creatinina iguales o inferiores a 1,0 mg/dl y, en tal sentido, ninguno de nuestros pacientes presentaba insuficiencia renal en el momento del diagnóstico. Pero es más adecuado utilizar el aclaramiento de la creatinina para valorar el grado de deterioro de la función renal. En el momento del diagnóstico sólo un paciente de nuestra serie tenía un aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml/min y, al final del seguimiento (media  $4,2 \pm 3$  años), sólo 2 pacientes (10,5 %) mostraban un aclaramiento de creatinina entre 70 y 90 ml/min. Por consiguiente, nuestra experiencia coincide con la de otros autores, que señalan un curso aparentemente benigno de la nefropatía IgA durante la edad pediátrica. Consideraciones similares deben hacerse acerca de los valores normales de la tensión arterial en los niños (233). También en este aspecto nuestros pacientes mostraron un curso favorable y ninguno mostraba hipertensión arterial al final del seguimiento.

Esta evolución, aparentemente satisfactoria, coincide con un predominio de tipos histológicos poco severos en la

biopsia renal a estas edades. Mientras que el 47,8 % de los niños mostraban una nefropatía IgA tipo I o II, ningún paciente adulto fue diagnosticado de tipo I y el porcentaje de adultos con tipo II era tan sólo un 16,7 % del total. De todos modos, sólo el seguimiento a largo plazo podrá establecer si existe una mayor benignidad intrínseca de la nefropatía IgA que se inicia en la infancia, comparada con la evolución de los pacientes adultos. En nuestra serie de 77 pacientes adultos, había 8 cuyo comienzo aparente fue antes de los 15 años. De ellos, 1 evolucionó a la curación clínica y 5 se hallaban con función renal normal al final del seguimiento, pero hubo 1 que desarrolló insuficiencia renal crónica y otro se halla en hemodiálisis. Por consiguiente, la aparente benignidad clínica y evolutiva de la nefropatía IgA en los niños no excluye una ulterior evolución desfavorable en la edad adulta.

La hematuria recurrente constituye una forma frecuente de presentación de la nefropatía IgA. La menor edad de los pacientes con hematuria recurrente, un curso clínico aparentemente más favorable y la posibilidad de un mecanismo patogénico distinto, justifica el considerar a los pacientes con nefropatía IgA y hematuria recurrente como un subgrupo diferenciado. En relación con la edad, D'Amico (37) ha demostrado que la incidencia de hematuria recurrente varía con los años. A medida que aumenta la edad de los pacientes, disminuye la incidencia relativa de este síndrome clínico, mientras aumenta el número de casos descubiertos de modo fortuito en sujetos sin historia previa de hematuria recurrente. La edad media de comienzo era de  $21,3 \pm 7,4$  años en nuestros pacientes con hematuria recurrente y de  $28,7 \pm 10$  años en el resto ( $p = 0,0005$ ). Además, la incidencia de hematuria recurrente es muy alta en las series pediátricas, en general superior al 80 %, de los casos. La incidencia de hematuria recurrente en nuestra serie pediátrica era del 56,5 %. Esta menor edad de los pacientes con

nefropatía IgA y hematuria recurrente se debe tener presente al valorar el estado clínico y la evolución de los pacientes.

En nuestra serie, los pacientes adultos con hematuria recurrente tienen una proteinuria media, un porcentaje de casos con proteinuria superior a 1 g/24 , un nivel inicial de creatinina sérica y un porcentaje de casos con creatinina superior a 1,4 mg/dl que son inferiores a los observados en los pacientes sin este antecedente clínico. Ello concuerda con una evolución más favorable de los pacientes con hematuria recurrente en relación con el resto. La probabilidad actuarial de supervivencia entre ambos grupos es francamente distinta, tal y como hemos podido demostrar en nuestra serie.

Este pronóstico más favorable de los pacientes con hematuria recurrente ha sido observado por múltiples autores (35, 38, 42, 57, 164, 166, 190). Ello puede ser debido a un factor edad o a una real diferencia entre ambos grupos. En los pacientes con hematuria recurrente, la nefropatía tiene mayores probabilidades de ser descubierta en edades más tempranas de la vida. Así sucedía en nuestros casos con hematuria recurrente, cuya edad media de comienzo era significativamente menor que en los restantes. En tal caso no es de extrañar que muestren menor afectación clínica renal y mayor benignidad histológica en el momento de efectuar el diagnóstico. Aunque la diferencia no alcanzó un valor estadísticamente significativo, la edad media al efectuar la biopsia renal era de  $28,4 \pm 8$  años en los pacientes con hematuria recurrente y de  $32,7 \pm 10$  años en los que no tenían este antecedente. Para aclarar si la edad en que se efectuó la biopsia influyó en el hallazgo de menor proteinuria y menor deterioro de la función renal, hemos comparado ambos grupos de pacientes, con y sin hematuria recurrente, para una misma edad cronológica. La edad escogida ha sido los 32 años, edad media de los pacientes con hematuria recurrente al finalizar el estudio y

que coincide con la edad media de los pacientes sin hematuria recurrente al iniciar el mismo. No pudimos observar ninguna diferencia significativa en relación con los niveles de creatinina sérica, el porcentaje de pacientes con deterioro de la función renal o la incidencia de hipertensión entre ambos grupos. En consecuencia hemos concluido, al igual que Droz (35), que no puede descartarse un factor edad como causa del aparente mejor pronóstico de los pacientes con nefropatía IgA y hematuria recurrente. D'Amico, por el contrario, considera que la edad más joven no es responsable del mejor pronóstico de los pacientes con hematuria recurrente (37, 166). Por una parte, encuentra que sus pacientes con hematuria recurrente cuya enfermedad se inició pasados los 30 años tienen también un mejor pronóstico (37). Además, según este autor, el riesgo desarrollar insuficiencia renal es significativamente mayor cuando las curvas de supervivencia renal de los pacientes con y sin hematuria recurrente se ajustan en función de la edad (166).

La hipótesis alternativa sería que los pacientes con hematuria recurrente constituyen un subgrupo con factores etiológicos o mecanismos patogenéticos diferentes. D'Amico ha sugerido que la hematuria recurrente puede reflejar un insulto renal discontinuo, limitado a los episodios de actividad clínica de la enfermedad, frente al daño continuado que se produciría en los pacientes sin hematuria (166). Beukhof ha señalado que estos dos grupos de pacientes tienen marcadores genéticos diferentes y representan probablemente subentidades distintas de nefropatía IgA (234). Sin embargo, no todos los autores se muestran de acuerdo al respecto. De hecho, Kincaid-Smith ha señalado que, cuando los grupos de pacientes con y sin hematuria son homogéneos para la edad y el sexo, la hematuria macroscópica conlleva un peor pronóstico (235).

Nuestros resultados indican que, en los adultos, la asociación de nefropatía IgA e HTA maligna es más frecuente de lo descrito hasta ahora, ya que se halla presente en 11 de nuestros pacientes (14,3 %). De hecho, ya en 1979 Clarkson (37) había señalado que en 5 de sus enfermos (7 %), la HTA maligna fue el hallazgo clínico predominante que reveló la enfermedad renal subyacente. Sin embargo, todavía recientemente se ha señalado que esta asociación es poco frecuente (33). En 10 de nuestros casos, los síntomas relacionados con la HTA maligna fueron el motivo de consulta y sólo el estudio histopatológico ulterior demostró la nefropatía IgA.

En la nefropatía IgA no hemos observado diferencias marcadas entre los hallazgos histológicos de los pacientes que cursan con HTA benigna y aquellos con HTA maligna. Aunque estos últimos tenían un mayor porcentaje de glomérulos esclerosados y en general un tipo de nefropatía IgA más severo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Otros autores ya han señalado que la correlación entre la tensión arterial y la patología glomerular muestra un bajo grado de dependencia (236). Tampoco hemos observado diferencias significativas en el grado de afectación tubular o intersticial. Como era de esperar, las lesiones vasculares fueron más severas en los pacientes con nefropatía IgA e HTA maligna, dado que 4 pacientes mostraban necrosis fibrinoide de las arteriolas renales y 3 endoarteritis proliferativa. Asimismo, los pacientes que cursaron con HTA benigna presentaban menor grado de insuficiencia renal y un mejor pronóstico evolutivo que los que cursaron con HTA maligna. Evolucionaron a la IRC terminal un 21,4 % de los casos con HTA benigna frente a un 63,6 % de aquellos que cursaban con HTA maligna. Esta diferencia fue significativa. Resulta sin embargo difícil establecer si la peor evolución de los pacientes con HTA maligna se debe a la severidad de la nefropatía IgA por si misma o es la consecuencia del daño vascular causado por la

hipertensión arterial. Tampoco el mayor grado de proteinuria observado en los pacientes con nefropatía IgA e HTA maligna es un indicio claro de una patología glomerular más severa, dado que niveles muy elevados de tensión arterial pueden causar incluso proteinuria de rango nefrótico.

La elevada incidencia de nefropatía IgA como causa de HTA maligna aparentemente esencial plantea el problema de las indicaciones de la biopsia renal en estos pacientes. Aunque nuestros enfermos con nefropatía IgA e HTA maligna secundaria tienen proteinurias más elevadas que los pacientes afectados de HTA maligna esencial y que estos últimos presentan cifras de tensión arterial y niveles de creatinina más altos, existe un solapamiento clínico considerable entre ambos grupo de pacientes. Tampoco los antecedentes de hematuria macroscópica son definitivos, ya que se hallaban presentes en 2/10 pacientes con HTA maligna esencial. Por consiguiente, para un paciente individual es imposible descartar la nefropatía IgA si no se efectúa la biopsia renal. La medicación hipotensora actual permite un control eficaz de la tensión arterial en la mayoría de pacientes con hipertensión severa y, por tanto, disminuye el riesgo de hemorragia relacionado con esta exploración. Nosotros no defendemos la necesidad de efectuar una biopsia renal a todos los pacientes con HTA maligna, entre otras razones porque nuestras conclusiones se basan en una serie limitada de casos. Creemos, sin embargo, que sólo una indicación más amplia de la biopsia renal en la HTA maligna permitirá conocer la verdadera incidencia de la nefropatía IgA como enfermedad renal subyacente y que sólo después de practicada la biopsia renal puede afirmarse el carácter esencial de una HTA maligna.

En el momento de su descripción, se asumió que la nefropatía IgA carecía de determinantes genéticos y aparecía de forma randomizada en la población. Más recientemente han

aparecido varios datos que sugieren una posible influencia genética en su patogenia: a) la asociación de determinados antígenos HLA con el desarrollo o la evolución clínica de la nefropatía, b) la existencia de casos familiares comprobados por biopsia renal y c) la distinta prevalencia de la nefropatía IgA según ambitos geográficos o raciales (67).

Las primeras descripciones de nefropatía IgA en dos o más miembros de una misma familia y asociadas a determinados antígenos HLA, se deben a Tolckoff-Rubin (64) y a Sabatier (63) y fueron publicadas en 1978. Ambos grupos señalaron la aparición de nefropatía IgA en hermanos HLA idénticos portadores del antígeno HLA-Bw35. Este antígeno ha sido descrito como particularmente frecuente en los pacientes con nefropatía IgA por algunos autores (68-71) e incluso considerado un marcador de mal pronóstico (70). Montoliu, Darnell, Torras y col (62) publicaron en 1980 la existencia de nefropatía IgA en dos hermanos HLA-A, B y C diferentes, pero portadores en común del antígeno DRw4. En esta comunicación indicábamos que el antígeno Bw35 no parecía ser indispensable para el desarrollo de la enfermedad en sujetos predispuestos genéticamente. Asimismo señalábamos que el hecho de poseer ambos hermanos el antígeno Drw4 quizá merecía una especial atención. Desde entonces se han publicado otros casos familiares de nefropatía IgA que afectan a hermanos, padres e hijos e incluso sobrinos (67). También se han descrito amplios pedigrees de algunas familias con múltiples miembros afectados de diferentes generaciones (237, 238). Por otra parte han aparecido varios artículos que indican una prevalencia elevada del antígeno DRw4 en los pacientes con nefropatía IgA y, en particular, entre aquellos que alcanzan la insuficiencia renal terminal (74-77).

Aunque sólo un 3,8 % de pacientes con nefropatía IgA muestran una historia familiar en un estudio realizado en el Reino Unido (239), la verdadera incidencia de nefropatía IgA familiar es desconocida. En nuestra serie, un 13 % de los pacientes infantiles y un 14,5 % de los pacientes adultos tenían antecedentes familiares de nefropatía. Dado que no se ha podido identificar ningún marcador genético específico, parece recomendable explorar la orina de los familiares próximos en busca de posibles alteraciones renales, sobre todo si se tiene presente que esta nefropatía cursa con frecuencia de forma asintomática. Esta recomendación no tiene únicamente un valor académico, ya que 3 de nuestros pacientes tenían uno o más familiares con insuficiencia renal terminal o en programa de hemodiálisis.

El deterioro brusco de la función renal es poco frecuente en la nefropatía IgA. Esta eventualidad se ha descrito relacionada con la aparición de un síndrome nefrítico agudo, con proteinuria, hematuria macroscópica, edemas, oliguria e hipertensión arterial (185). Con menor frecuencia se trata de una glomerulonefritis rápidamente progresiva (225). En tales casos el deterioro de la función renal se relaciona con la intensidad o severidad de las lesiones glomerulares y en particular con la presencia de semilunas extensas.

La aparición de IRA en ausencia de lesiones glomerulares severas es mucho menos frecuente (170-173, 240). En los casos publicados, la IRA suele ser transitoria y coincidir con episodios de hematuria macroscópica (240). Aunque en algunos pacientes la enfermedad renal se manifiesta en el curso de una infección severa, en otros el antecedente infeccioso es una faringitis o incluso puede faltar. En todos ellos destaca la escasa entidad de las lesiones glomerulares y el bajo porcentaje de semilunas epiteliales. En los casos publicados no siempre

existen referencias a los hallazgos tubulares. En la serie de Clarkson (240) se señala la evidencia de necrosis tubular aguda y en un paciente de Kincaid-Smith (172) se describe el hallazgo de abundantes hematíes, a menudo con alteraciones de su forma, tamaño y contenido en hemoglobina, tanto en el espacio de Bowman como en los túbulos renales, así como lesiones de necrosis tubular aguda y edema del intersticio renal. El mecanismo fisiopatológico que conduce al fracaso renal agudo continúa siendo oscuro e incluso se ha sugerido que podría tratarse de una asociación fortuita. Sin embargo Kincaid-Smith (172) sugiere que el sangrado glomerular en el interior de los túbulos puede ser la causa principal de tales episodios. El mismo autor señala que la presencia de hematíes en el interior de los túbulos puede provocar obstrucción intrarrenal y daño del epitelio tubular, siendo este último secundario a la acción de la hemoglobina liberada al destruirse los hematíes. También se han descrito casos de IRA reversible pero recurrente coincidiendo con brotes sucesivos de hematuria macroscópica.

Los dos casos referidos por nosotros son superponibles clínica e histológicamente a los previamente descritos. En uno de ellos se constató la presencia de hematíes en el espacio urinario de Bowman, lo que atestigua el origen glomerular de la hematuria, y en ambos se comprobaron abundantes hematíes y cilindros hemáticos en las luces tubulares. Los hematíes se hallaban en diferentes estadios de conservación y presentaban notables alteraciones de su morfología y contenido en hemoglobina. En algunos túbulos se apreciaba un material compacto y con la apetencia tintorial propia de la hemoglobina. Además en ambos casos se comprobaron lesiones de necrosis tubular aguda. Estas lesiones predominaban en el túbulo proximal y en general coincidían con un mayor daño del epitelio tubular, mientras que aquellos túbulos que no contenían hematíes eran normales o presentaban sólo aplanamiento del epitelio. El intersticio

mostraba algún infiltrado focal de células mononucleadas pero no edema o fibrosis. Estos hallazgos son consistentes con la hipótesis de que la hemoglobina o algún otro componente liberado por los hematíes podría tener un efecto nefrotóxico y ser responsable de la necrosis tubular aguda. A pesar de todo ello, si tenemos en cuenta que alrededor de la mitad de los pacientes con nefropatía IgA presenta al menos un episodio de hematuria macroscópica a lo largo de su vida y que algunos pueden sufrir múltiples episodios, llama la atención el escaso número de episodios de IRA publicados en la literatura. No puede excluirse por consiguiente algún otro factor, todavía no indentificado, como responsable del deterioro agudo de la función renal.

**RESUMEN Y CONCLUSIONES**

## RESUMEN

La nefropatía IgA fue descrita originalmente en Francia por Jean Berger. Su rasgo distintivo es el depósito aislado o predominante de inmunoglobulina A en el mesangio glomerular. Actualmente se la considera probablemente la causa más frecuente de glomerulonefritis en el hombre. La nefropatía IgA fue descrita como una enfermedad de pronóstico benigno pero, al disponer de estudios más prolongados acerca de su evolución, se ha reconocido 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 y, en estos últimos años, la nefropatía IgA ha suscitado numerosas investigaciones y es objeto de considerable debate.

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 período de tiempo suficientemente prolongado, y 3) analizar los diferentes parámetros clínicos e histológicos en busca de factores que puedan relacionarse con la evolución final.

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 septiembre de 1975 y diciembre de 1986 en el Servicio de Nefrología del Hospital Clínico de Barcelona. El diagnóstico de nefropatía IgA se basó en la demostración por inmunofluorescencia directa de depósitos aislados o predominantes de IgA en el mesangio glomerular. Se excluyeron los pacientes con evidencia clínica o serológica de lupus eritematoso sistémico, enfermedad hepática crónica y púrpura de Schönlein-Henoch.

En el mismo período de tiempo se efectuaron un total de 1.754 biopsias renales, de las cuales 639 (39,2 %) correspondían a nefropatías glomérulares primitivas. Entre estas 639 biopsias fueron diagnosticados de nefropatía IgA 112 pacientes (17,5 %). Sin embargo, sólo se incluyeron en este estudio 100 pacientes con el diagnóstico de nefropatía IgA idiopática y se descartaron otros 12 por no disponer de información clínica suficiente.

Los parámetros clínicos valorados en cada paciente (edad, sexo, antecedentes, forma de presentación, hematuria única o recurrente, edemas, oliguria y niveles de tensión arterial) se han obtenido a partir de la historia clínica hospitalaria. La hematuria recurrente se ha definido como dos o más episodios de hematuria macroscópica. La hipertensión arterial se ha definido en el adulto como una TA sistólica  $\geq$  160 mm Hg y/o una TA diastólica  $\geq$  95 mm Hg.

Los exámenes hematológicos y bioquímicos de rutina se efectuaron en el momento del diagnóstico y a intervalos regulares, 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. La creatinina sérica se determinó con el método de Jaffé. El aclaramiento de creatinina endógena se efectuó previa recolección de orina de 24 horas. Los niveles séricos de IgA se determinaron por inmunodifusión radial (normal  $<$  400 mg/dl). Las fracciones C3 y C4 del complemento se estimaron por inmunodifusión radial y la actividad  $CH_{50}$  con la técnica de Lachmann. La presencia de ANA se detectó con la técnica de Swanson y los anti-DNA con el método de Farr.

El material destinado al estudio histológico se obtuvo por biopsia renal quirúrgica o percutánea bajo control ecográfico. Se procesó para microscopía óptica e inmunofluorescencia en 100 casos y además para microscopía electrónica en 20 casos.

El fragmento destinado a microscopía óptica fue fijado en Bouin, incluido en parafina y cortado a 2-4 micras. Los cortes se tiñeron 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 un total de 18 parámetros, cuya presencia e intensidad se valoró con una modificación del método semicuantitativo de Pirani. El fragmento destinado al estudio por inmunofluorescencia fue congelado con nitrógeno líquido a - 70 C . se efectuaron cortes de 2-4 micras con un criostato. Los cortes se incubaron con sueros inmunes monoespecíficos marcados con fluoresceína (Berhring-Werke) frente a IgA, IgG, IgM, C3, C4, Clq, fibrinógeno y ocasionalmente IgD e IgE. Luego se examinaron y fotografiaron con un microscopio de fluorescencia. La intensidad de la fluorescencia se cuantificó de 0 a 3 + y además se valoró la localización mesangial y/o capilar y el carácter segmentario o difuso de la fluorescencia glomerular. Un total de 20 biopsias han sido estudiadas por microscopía electrónica. El fragmento fue fijado en glutaraldehído, postosmicado, deshidratado y embebido en araldita. Tras obtener cortes ultrafinos, éstos se impregnaron con acetato de uranilo y citrato de plomo y se montaron sobre rejillas. En cada caso se estudiaron uno o dos glomérulos con un microscopio electrónico Philips 201 C. Se ha valorado la presencia de depósitos electrondensos de localización mesangial, paramesangial, subendotelial y/o subepitelial, la proliferación celular, el aumento de la matriz mesangial y las alteraciones de la membrana basal glomerular.

Finalmente, todas las biopsias renales de pacientes con nefropatía IgA han sido clasificadas, según el sistema propuesto por la OMS para las enfermedades glomerulares, en cinco tipos 1) Riñón normal, 2) Cambios menores, 3) Glomerulonefritis segmentaria y focal, 4) Glomerulonefritis proliferativa difusa y 5) Glomerulonefritis esclerosante.

Los datos obtenidos se han expresado utilizando la media aritmética ( $\bar{X}$ ) y la desviación estándar (DS). En el análisis de variables cuantitativas se ha empleado la  $t$  de Student para datos no apareados. Para el análisis de diferencias entre porcentajes de variables cualitativas se ha utilizado la prueba de  $\chi^2$ , con corrección de Yates si era preciso. La velocidad 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 el tiempo de evolución. Las curvas actuariales de supervivencia fueron realizadas según el método de las tablas de vida Cutler y Ederer.

La serie de pacientes adultos consta de 77 casos (57 varones y 20 mujeres, relación V/M = 2,8). La edad de inicio aparente fue de  $26,2 \pm 9,8$  años (entre 15 y 50) y la edad al efectuar la biopsia renal fue de  $31,3 \pm 9,6$  años (entre 15 y 56). La duración previa aparente fue de  $4,96 \pm 6,1$  años (entre 0 y 40). Existían antecedentes familiares de nefropatía en el 14,5 % de los casos y 2 pacientes incluidos en la presente serie eran hermanos. Un antecedente infeccioso precedía los brotes de hematuria o el descubrimiento de la nefropatía en el 41,3 % de los casos.

Las formas de presentación de la enfermedad fueron por orden de frecuencia: la hematuria macroscópica en 37 casos (48,0 %), la proteinuria y/o microhematuria en 21 casos (27,3 %), la hipertensión arterial en 15 casos (19,5 %), la insuficiencia

renal crónica en 2 casos (2,6 %), el síndrome nefrítico agudo en 1 caso (1,3 %) y el síndrome nefrótico en 1 caso (1,3 %).

En el momento de efectuar la biopsia renal no se observaron diferencias relacionadas con el sexo de los pacientes. La proteinuria estaba presente en 70 pacientes (90,9 %) y era superior a 1 g/24 horas en 54 de ellos (70,2 %). Los pacientes con proteinuria superior a 1g/24 h mostraban una menor incidencia de hematuria macroscópica (42,6 % vs 78,3 %,  $p = 0,01$ ), una mayor incidencia de hipertensión (64,8 % vs 17,4 %,  $p = 0,0005$ ) y niveles más altos de creatinina sérica ( $2,23 \pm 2$  mg/dl vs  $1,09 \pm 0,4$  mg/dl,  $p = 0,01$ ). La hematuria macroscópica era un antecedente presente en 41 pacientes (53,3 %) y podía ser única (19,5 %) o recurrente (33,8 %). La mayoría de los pacientes con hematuria macroscópica presentaban un antecedente infeccioso previo (71,8 %), más frecuente en los casos de hematuria recurrente. La edad de inicio aparente de la nefropatía era más baja en los pacientes con hematuria macroscópica ( $22,9 \pm 9,4$  años) que en aquellos que no presentaron este síntoma ( $29,9 \pm 8,7$  años) ( $p = 0,005$ ), pero esta diferencia sólo fue significativa cuando la hematuria era recurrente y no en los casos de hematuria única. La intensidad de la proteinuria es menor en los enfermos con hematuria recurrente ( $1,32 \pm 1,3$  g/24 h vs  $2,53 \pm 1,9$  g/24 h,  $p = 0,01$ ). Este grupo de pacientes también mostraba un menor porcentaje de casos con creatinina sérica superior a 1,4 mg/dl (19,5 % vs 47,2 %,  $p = 0,01$ ). La hematuria microscópica es un hallazgo casi constante en el momento del diagnóstico (89,9 %).

Un total de 39 pacientes mostraba al inicio hipertensión arterial (50,6 %). Once de ellos cumplían criterios de HTA maligna. La presencia de hipertensión no se relacionaba con la edad de los pacientes. La intensidad de la proteinuria era mayor en los hipertensos ( $2,64 \pm 2$  g/24 h) que en los normotensos ( $1,26 \pm 1,1$  g/24 h) ( $p = 0,001$ ), diferencia que persistía incluso

al excluir los pacientes con HTA maligna. Los niveles de creatinina sérica eran más elevados en los hipertensos ( $2,7 \pm 2,2$  mg/dl) que en los normotensos ( $1,06 \pm 0,3$  mg/dl) ( $p = 0,001$ ), y esta diferencia persistía también al excluir los casos con HTA maligna.

En el momento del diagnóstico 25 pacientes (32,5 %) mostraban una creatinina sérica superior a 1,4 mg/dl. De ellos, en 14 la creatinina era superior a 3 mg/dl y en 4 superior a 6 mg/dl. El hallazgo inicial de creatinina elevada no guardaba relación con la edad de inicio, la duración aparente de la enfermedad o la edad en el momento de la biopsia. En los enfermos con creatinina sérica superior a 1,4 mg/dl, la incidencia de hematuria recurrente es menor (16 % vs 42,3 % ,  $p = 0,025$ ), la proteinuria es más elevada ( $3,06 \pm 2,3$  g/24 h vs  $1,43 \pm 1,1$  g/24 h,  $p = 0,01$ ) y la hipertensión más frecuente (96 % vs 28,8 % ,  $p = 0,0005$ ). Estas diferencias persisten incluso cuando se excluyen los casos con HTA maligna. Además, en 62 pacientes la función renal se valoró con el aclaramiento de la creatinina endógena. El aclaramiento resultó inferior a 90 ml/min en 45 enfermos (72,6 %) e inferior a 70 ml/min en 29 enfermos (46,8 %). La incidencia de hipertensión fue significativamente mayor en los pacientes con aclaramientos inferiores a 70 ml/min.

Los niveles séricos de IgA se determinaron en 35 pacientes, de los cuales 11 (31,4 %) mostraban valores superiores a 400 mg/dl. No se observó relación alguna entre niveles de IgA e historia de hematuria recurrente. Los niveles séricos de C3, C4 y la actividad  $CH_5O$  fueron en general normales y en ningún caso se evidenció hipocomplementemia significativa. El antígeno HbsAg, los ANA, el título de ASLO y las crioglobulinas fueron negativas en todos los casos estudiados.

Se han examinado en microscopía óptica 75 biopsias renales de pacientes adultos. A nivel glomerular los hallazgos han sido: expansión mesangial (100 %), proliferación mesangial (82,7 %), proliferación endocapilar (37,3 %), exudación leucocitaria (21,3 %) y engrosamiento parietal (56 %). Además se han comprobado semilunas epiteliales (52 %), adherencias capsulares (74,7 %), esclerosis glomerular segmentaria (44 %) y esclerosis global (73,3 %). Estos porcentajes se refieren al número de biopsias que mostraban las lesiones descritas. Aunque frecuentes, las lesiones sobreañadidas afectan a un porcentaje bajo de glomérulos: 8,1 % de glomérulos con semilunas, 15,7 % con adherencias, 6,8 % con esclerosis segmentaria y 23,3 % con esclerosis global. Asimismo, se ha observado infiltración intersticial (82,7 %), fibrosis intersticial (80 %), atrofia tubular (72 %), dilatación tubular (6,7 %) y cilindros hemáticos (14,7 %). Sin embargo, el porcentaje de biopsias con lesiones significativas (2 o 3 +) fue inferior al indicado, en general inferior al 40 % de las biopsias examinadas. Las lesiones vasculares observadas han sido: hialinosis arteriolar (54,7 %), hiperplasia de la íntima (41,3 %), necrosis fibrinoide (5,3 %) y endarteritis proliferativa (4 %). Estas dos última lesiones sólo se observaron en pacientes con HTA maligna.

Las principales correlaciones observadas entre las diferentes lesiones glomerulares han sido : 1) entre la proliferación mesangial y la expansión del mesangio, ( $p = 0,005$ ), 2) entre las semilunas y las adherencias capsulares ( $p = 0,005$ ), y 3) entre las adherencias y la esclerosis segmentaria ( $p = 0,005$ ). Además todas las lesiones citadas se correlacionan con la esclerosis glomerular global, excepto la proliferación mesangial. Como datos negativos, sobresalen la ausencia de correlación entre 1) la proliferación mesangial y las semilunas y 2) entre la proliferación mesangial y la esclerosis glomerular global.

Existe una asociación muy estrecha entre la infiltración y la fibrosis del intersticio renal (  $p = 0,0005$ ) y entre la fibrosis y la atrofia tubular (  $p = 0,0005$ ). Asimismo entre la hialinosis arteriolar y la hiperplasia de la íntima (  $p = 0,0005$ ). El grado de asociación es menor entre las lesiones glomerulares y las lesiones intersticiales o vasculares. En particular, no se ha comprobado asociación alguna entre la proliferación mesangial y la fibrosis intersticial o la hialinosis arteriolar. La presencia de semilunas se relaciona con el grado de fibrosis intersticial (  $p = 0,005$ ), pero no con la hialinosis arteriolar. Sólo la esclerosis global de los glomérulos se asocia tanto con la fibrosis intersticial (  $p = 0,0005$ ) como con las lesiones vasculares (  $p = 0,01$ ).

Las 77 biopsias renales (serie del adulto) fueron clasificadas de acuerdo con la sistemática propuesta por la OMS. Los resultados son los siguientes: I) Riñón normal: 0 casos, II) Cambios menores: 13 casos (16,7 %), III) GN segmentaria y focal: 35 casos (45,5 %), IV) GN proliferativa difusa: 27 casos (35 %) y V) GN esclerosante: 2 casos (2,6 %). Una vez efectuada esta clasificación de base, las biopsias renales de los grupos III y IV fueron subdivididas según el porcentaje de lesiones glomerulares sobreañadidas (semilunas, adherencias o esclerosis). Entre las 35 biopsias con GN segmentaria y focal, 17 mostraban proliferación mesangial segmentaria (IIIa) y 16 mostraban además lesiones sobreañadidas en más del 15 % de los glomérulos (IIIb). Entre las 27 biopsias con GN proliferativa difusa, 6 mostraban proliferación mesangial difusa (IVa) y las 21 restantes proliferación segmentaria o difusa pero además lesiones sobreañadidas en más del 50 % de los glomérulos.

El tipo y la intensidad de las lesiones glomerulares, el porcentaje de biopsias que mostraban las diferentes lesiones y el número de glomérulos con lesiones sobreañadidas han sido

analizados para cada tipo histológico. En el tipo II (cambios menores) no existe proliferación mesangial, la expansión del mesangio suele ser discreta y el porcentaje de biopsias con lesiones sobreañadidas es limitado. En el tipo III (GN segmentaria y focal) la proliferación mesangial es discreta o moderada y la expansión del mesangio llega a ser intensa (+++) en el 25 % de las biopsias tipo IIIb. Existen lesiones sobreañadidas en más de la mitad de las biopsias examinadas y el porcentaje de glomérulos totalmente esclerosados alcanza el 23 % en el tipo IIIb. En el tipo IV (GN proliferativa difusa) la intensidad de la proliferación mesangial es variable, siendo en general más marcada en el tipo IVa que en el tipo IVb y la expansión del mesangio glomerular es moderada (2 +) o intensa (3 +) en más del 50 % de los casos. Asimismo, más de la mitad de las biopsias de este grupo muestran lesiones sobreañadidas y el número de glomérulos totalmente esclerosados alcanza el 48 % en el tipo IVb. Finalmente, en el tipo V (GN esclerosante) el hallazgo más relevante es una incidencia de glomérulos parcial o totalmente esclerosados superior al 80 %.

La frecuencia y la intensidad de las lesiones intersticiales, tubulares y vasculares aumenta gradualmente desde el tipo II, en el cual prácticamente se hallan ausentes, hasta el tipo V, en el cual son constantes. La única excepción la constituyen las lesiones de necrosis fibrinoide y/o endoarteritis proliferativa que se han observado tanto en el tipo III como en el tipo IV. En general las lesiones tubulointersticiales y vasculares son más frecuentes e intensas en los subgrupos IIIb y IVb que en los subgrupos IIIa y IVa.

Estos resultados confirman la utilidad de la clasificación de la OMS en el estudio de la nefropatía IgA, al segregar grupos homogéneos y al mismo tiempo diferenciados unos de otros. Se ha constatado, sin embargo, la necesidad de

establecer subgrupos para los tipos III y IV según muestren o no lesiones glomerulares sobreañadidas a las alteraciones del mesangio glomerular.

El examen por inmunofluorescencia de las 77 biopsias efectuadas en adultos ha mostrado que la IgA, además de ser por definición un hallazgo constante, fue la única inmunoglobulina presente en 35 casos (45,5 %). La IgA fue exclusivamente mesangial en 55 casos y mesangial y capilar en los 22 restantes. La IgG se hallaba presente en 19 biopsias (24,7 %) y la IgM en 30 (39 %). La presencia de C3 fue casi constante, ya que se hallaba presente en 74 casos (96 %), mientras que sólo se halló C1q en 15 casos y C4 en 12. El fibrinógeno se detectó en 22 biopsias (28,6 %).

En 13 biopsias renales de pacientes adultos se pudo realizar un estudio por microscopía electrónica. En todos ellos se demostraron depósitos mesangiales o paramesangiales. Además en 5 casos (38,5 %) se comprobaron depósitos subendoteliales, en general aislados y de pequeño tamaño. No se observaron depósitos en el seno de la membrana basal glomerular o en la región subepitelial. En 11 biopsias se observó proliferación de las células mesangiales y signos de hiperactividad celular. Todos los casos mostraban hiperplasia de la matriz mesangial, en general de intensidad media (2 +) o marcada (3 +), y en 7 casos interposición de la matriz en las asas capilares. La membrana basal glomerular es normal en 7 de las 13 biopsias y presenta alteraciones menores de tipo segmentario en las 4 restantes.

Los principales datos clínicos presentes en el momento del diagnóstico se han comparado con los hallazgos histológicos, al objeto de intentar establecer correlaciones anatomoclínicas. En primer lugar se han analizado las frecuencias relativas de algunos datos clínicos en las diferentes variedades

histológicas. No se han observado diferencias significativas entre la edad media de los pacientes de cada grupo. El antecedente de hematuria macroscópica es más frecuente en el tipo II (76,9 %) y el tipo III (60 %) que en el tipo IV (37 %), diferencia que alcanza un nivel significativo entre los tipos II y IV ( $p = 0,002$ ). El hallazgo de una proteinuria superior a 1 g/24 horas es menos frecuente en el tipo II (23,1 %) que en tipo III (62,8 %,  $p = 0,02$ ), y también menos frecuente entre este último y el tipo IV (100 %,  $p = 0,0005$ ). La incidencia de hipertensión aumenta también con la severidad de los tipos histológicos. Es de un 15,4 % en el tipo II, de un 48,6 % en el tipo III y de un 66,7 % en el tipo IV. La diferencia es significativa entre los tipos II y III ( $p = 0,05$ ) y entre los tipos II y IV ( $p = 0,005$ ), aunque no entre los tipos III y IV. El hallazgo de una creatinina superior a 1,4 mg/dl guarda también relación con tipos histológicos. Es de un 0 % en el tipo II, de un 24,2 % en el tipo III y de un 55,6 % en el tipo IV. Estas diferencias son significativas entre los tipos III y IV ( $p = 0,01$ ) y entre los tipos II y IV ( $p = 0,001$ ), aunque no entre los tipos II y III. Al analizar las diferencias observadas entre los subgrupos IIIa y IIIb, así como entre los subgrupos IVa y IVb, se constata que la incidencia de hipertensión y de insuficiencia renal es mayor en los subgrupos con lesiones glomerulares sobreañadidas. Por el contrario, no hay diferencias significativas entre los tipos IIIa y IVa o entre los tipos IIIb y IVb cuando se analiza la incidencia de proteinuria superior a 1 g/24 horas, hipertensión o insuficiencia renal. Ello sugiere que las lesiones histológicas sobreañadidas tienen mayor importancia que el carácter segmentario o difuso de la proliferación mesangial.

Por otra parte se ha analizado la relación entre algunos datos clínicos presentes en el momento del diagnóstico y varias lesiones histológicas sobresalientes. Se ha comprobado que

no existe relación alguna entre la edad y la presencia de lesiones glomerulares, sean activas (proliferación) o inactivas (esclerosis), pero si entre la edad y la fibrosis intersticial o la hialinosis arteriolar, siendo estas lesiones más frecuentes en los pacientes de mayor edad ( $p = 0,05$ ). El antecedente de hematuria macroscópica no se relaciona con ninguna lesión glomerular, aunque si con la fibrosis intersticial ( $p = 0,02$ ). La proteinuria se asocia con todas las lesiones glomerulares descritas, así como también con la fibrosis intersticial. La hipertensión se relaciona con algunas lesiones glomerulares, excepto las semilunas, y también con el grado de fibrosis intersticial y la hialinosis arteriolar. El hallazgo de una creatinina superior a 1,4 mg/dl guarda una relación muy estrecha con el grado de esclerosis glomerular ( $p = 0,0005$ ) y con la fibrosis intersticial ( $p = 0,0005$ ), pero no con la hialinosis arteriolar. No existe relación alguna entre el hallazgo de niveles séricos de IgA elevados y la presencia o severidad de las lesiones histológicas.

En resumen, las lesiones histológicas observadas en la biopsia y el tipo histológico se relacionan en general con la severidad clínica de la nefropatía (proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal), si bien existen algunas excepciones notables. Así, llama la atención la falta de correlación entre las semilunas epiteliales y la incidencia de hematuria macroscópica, hipertensión arterial o insuficiencia renal. Tampoco hemos observado una correlación significativa entre la presencia de hialinosis arteriolar y el grado de deterioro de la función renal.

La evolución de los 77 pacientes iniciales pudo seguirse en 67 casos (87 %). La duración media del seguimiento fue de  $3,7 \pm 2,9$  años (entre 3 y 126 meses), siendo superior a 1

año en el 85,1 % de los casos y superior a 5 años en el 33 % de los mismos.

Al final del seguimiento, mostraban proteinuria 52 pacientes (77,6 %) y hematuria microscópica 50 (74,6 %), siendo ambas anomalías menos frecuentes que al inicio. Por el contrario, la incidencia de hipertensión arterial había aumentado y se hallaba presente en 44 pacientes (65,7 %). Asimismo, mientras que inicialmente mostraban creatinina sérica superior a 1,4 mg/dl 25 pacientes (32,5 %), este déficit funcional lo presentaban al final del seguimiento 35 pacientes (52,2 %). Entre estos últimos, 17 mostraban una creatinina superior a 3 mg/dl y 14 se hallaban en hemodiálisis.

Los 67 pacientes seguidos fueron clasificados al final del periodo evolutivo como sigue: remisión clínica 4 pacientes, estables 24 pacientes, hipertensos 4 pacientes y deterioro funcional 35 pacientes.

En 4 pacientes (5,9 %) se había producido una remisión clínica, definida como la ausencia de proteinuria y microhematuria, una tensión arterial normal sin tratamiento y una creatinina sérica inferior a 1,4 mg/dl. En 24 pacientes (35,8 %), todos con función renal previa normal, persistía la proteinuria y/o microhematuria inicial pero la creatinina sérica continuaba igual o inferior a 1,4 mg/dl y no habían desarrollado hipertensión arterial. En otros 4 pacientes (5,9 %), también con función renal previa normal, apareció hipertensión arterial como única complicación evolutiva. Finalmente, al término del seguimiento 35 pacientes (52,2 %) mostraban un deterioro de la función renal, con una creatinina sérica superior a 1,4 mg/dl. Este deterioro se observó en tres circunstancias diferentes: a) en 12 pacientes la función renal previa era normal, pero disminuyó durante la evolución, b) en otros 17 pacientes la

función renal previa era ya deficiente y continuó disminuyendo, y c) en los 6 pacientes restantes la función renal previa era deficiente, pero se mantuvo estacionaria durante el período de seguimiento.

La velocidad de progresión del deterioro funcional se ha estimado a partir de los valores recíprocos de la creatinina sérica ( $1/Cr$ ) en relación con el tiempo, calculando la ecuación de regresión para cada caso particular. De un total de 35 pacientes con deterioro funcional, este proceder se ha aplicado en 18 casos. En 5 pacientes, la pendiente de la línea de regresión fue prácticamente nula, inferior a  $1 \times 10^{-3}$ , durante un período medio de seguimiento de  $44,6 \pm 9$  meses. En otros 13 pacientes, la pendiente de la línea de regresión mostró un deterioro progresivo de la función renal. Hemos definido arbitrariamente dos tipos de progresión, según la pérdida sea superior o inferior a un 50 % del valor previo a los 5 años, lo que equivale a una pendiente de  $8,3 \times 10^{-3}$ . Seis pacientes mostraban un deterioro lento de la función renal, con unas pendientes entre  $2,8 \times 10^{-3}$  y  $7,1 \times 10^{-3}$ , siendo el período medio de seguimiento de  $36,7 \pm 14$  meses. En los 7 pacientes restantes se observó un deterioro rápido, con pendientes entre  $9,7 \times 10^{-3}$  y  $26,1 \times 10^{-3}$ . El período de seguimiento en este grupo fue más corto, con una media de  $17,6 \pm 12$  meses.

Se ha intentado relacionar los diferentes tipos histológicos de nefropatía IgA y la evolución final observada en 67 pacientes. En el tipo II (12 casos), 3 pacientes remiten, 6 permanecen estables y 3 desarrollan hipertensión aislada, pero ninguno experimenta deterioro de la función renal. En el tipo III (31 casos), 1 paciente remite, 15 permanecen estables, 1 desarrolla hipertensión y 14 muestran un deterioro de la función renal. En el tipo IV (25 casos), 3 pacientes continúan estables pero los 22 restantes muestran un deterioro funcional. En el tipo

V (2 casos) ambos muestran insuficiencia renal.

Por consiguiente, las remisiones sólo se han observado en los pacientes con tipo II (cambios menores) o tipo III (GN segmentaria y focal). La estabilidad de la función renal, en sujetos en los que inicialmente era normal, suele observarse en los tipos II y III pero también puede ocurrir en una minoría de pacientes con tipo IV. Por último, el deterioro funcional, en ocasiones preexistente, puede sobrevenir en el tipo III, pero es más frecuente en el tipo IV (GN proliferativa difusa) y constante en el tipo V (GN esclerosante). La existencia de lesiones glomerulares sobreañadidas (semilunas, adherencias y esclerosis) 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 subgrupo IIIb (con lesiones) y sólo 3 al subgrupo IIIa (sin lesiones). Asimismo, entre un total de 19 pacientes con nefropatía tipo IV, 16 (84,2 %) pertenecían al subgrupo IVb y sólo 3 (15,8 %) al subgrupo IVa. Las remisiones sólo se observaron en pacientes sin lesiones glomerulares sobreañadidas.

En resumen, del análisis de las correlaciones anatomoclínicas se desprende que los tipos histológicos descritos muestran diferencias notables en cuanto a la evolución clínica ulterior. Asimismo, este análisis permite destacar el papel evolutivo desfavorable de las lesiones glomerulares sobreañadidas a la patología del mesangio glomerular. Sin embargo, existen excepciones significativas que impiden predecir el curso evolutivo para un paciente dado en base a los hallazgos histológicos.

Al objeto de averiguar que factores presentes en el momento de la biopsia influyeron en el pronóstico de la

enfermedad, se han efectuado tres estudios comparativos. En primer lugar se han comparado los datos clínicos iniciales de los 32 pacientes cuya creatinina sérica era normal al final del seguimiento (grupo A) con los de 35 cuya creatinina final era elevada (grupo B). En los pacientes del grupo A, la edad de inicio era más baja ( $p = 0,05$ ), el porcentaje de hematuria recurrente más elevado ( $p = 0,005$ ), y era menos frecuente la incidencia de proteinuria superior a 1 g/24 h ( $p = 0,0005$ ), de hipertensión arterial ( $p = 0,0005$ ) y de aclaramientos de creatinina superiores a 70 ml /min ( $p = 0,0005$ ). Al comparar los hallazgos histológicos de las biopsias de los pacientes del grupo A con los presentes en las biopsias del grupo B, se observó una mayor intensidad o frecuencia de lesiones glomerulares (proliferación mesangial, expansión del mesangio, esclerosis segmentaria o esclerosis global), así como una mayor incidencia de infiltrados celulares, fibrosis intersticial y atrofia tubular en los pacientes con una evolución desfavorable. Estas diferencias, aunque muy significativas desde un punto de vista estadístico, tienen sin embargo una utilidad pronóstica muy limitada, porque sólo nos indican que la mayoría de pacientes que evolucionaron mal ya tenían un curso desfavorable al iniciar el estudio.

En segundo lugar se han comparado los hallazgos de 32 pacientes cuya creatinina sérica al final del período de seguimiento era normal (grupo C) con los de 12 pacientes cuya creatinina final era elevada (grupo D), todos los cuales mostraban una función renal normal en el momento del diagnóstico. No se observó ninguna diferencia significativa en relación con la edad y el sexo de los pacientes o la duración del seguimiento. Las únicas diferencias clínicas con valor pronóstico fueron una mayor incidencia de hematuria recurrente en los pacientes del grupo C (62,5 % vs 16,7 %,  $p = 0,05$ ) y un mayor porcentaje de enfermos con proteinuria superior a 1 g/24 h en los pacientes del

grupo D (91,7 % vs 49,6 %,  $p = 0,005$ ). No hubo diferencias en cuanto a las cifras tensionales medias o al porcentaje de pacientes hipertensos entre ambos grupos. Al comparar las lesiones histológicas presentes en la biopsia, únicamente fue significativa una mayor incidencia de proliferación mesangial (50 % vs 13,3 %,  $p = 0,05$ ) y de expansión del mesangio glomerular (83,3 % vs 40 %,  $p = 0,02$ ) en los pacientes con evolución desfavorable. Curiosamente, no se demostró que los pacientes del grupo D tuvieran más lesiones glomerulares sobreañadidas (semilunas, adherencias o esclerosis) o mayor infiltración celular, fibrosis intersticial, atrofia tubular o hialinosis arteriolar, que los pacientes del grupo C. Los pacientes del grupo C, cuya evolución fue satisfactoria, pertenecían en general a los tipos II y III, mientras que los pacientes del grupo D, que evolucionaron de forma desfavorable, pertenecían exclusivamente a los tipos III y IV.

En tercer lugar, se compararon los datos clínicos y los hallazgos histológicos de 6 pacientes con función renal previa deficiente, pero que permanecieron estables (grupo E), con 17 pacientes con función renal previa deficiente y cuyo deterioro continuó durante el período de seguimiento (grupo F). No se pudo objetivar ninguna diferencia significativa en los datos clínicos iniciales o en los hallazgos histológicos presentes en la biopsia renal.

Finalmente, se han analizado las curvas actuariales de supervivencia de nuestros 77 pacientes adultos, calculadas con el método de las tablas de vida de Cutler y Ederer. La probabilidad de supervivencia renal es del 93 % a los 5 años, del 75,3 % a los 10 años, del 69,6 % a los 15 años y del 63,5 % a los 20 años del inicio de los síntomas de la nefropatía. Estos datos muestran que la nefropatía IgA es una afección de curso lentamente progresivo, especialmente si se tiene en cuenta que el

comienzo verdadero probablemente antecede en varios años el comienzo aparente, especialmente en aquellos pacientes sin historia de hematuria macroscópica. También se han empleado las curvas actuariales de supervivencia para investigar el riesgo relativo de desarrollar insuficiencia renal terminal asociado a determinados factores. Este riesgo es significativamente mayor para los pacientes sin historia de hematuria recurrente ( $p = 0,05$ ), con proteinuria superior a 1 g/24 h ( $p = 0,05$ ), con creatinina superior a 1,4 mg/dl ( $p = 0,01$ ) o con hipertensión arterial ( $p = 0,01$ ). Asimismo la supervivencia renal acumulativa es mayor en los sujetos con nefropatía IgA tipos II y III que en aquellos con tipos IV y V (75 % vs 36 % a los 13,7 % años,  $p = 0,002$ ).

A continuación se resumen los hallazgos de varios subgrupos de pacientes que han sido analizados por separado: a) pacientes en edad pediátrica, b) pacientes con hematuria recurrente, c) pacientes con HTA maligna, d) pacientes con insuficiencia renal aguda y e) pacientes con nefropatía IgA familiar.

Entre septiembre de 1975 y diciembre de 1986, han sido diagnosticados de nefropatía IgA 23 niños, con edades comprendidas entre los 4 y los 14 años (media  $9,98 \pm 2,8$  años), de los cuales 13 eran varones y 10 hembras (relación V/H = 1,3/1). La duración aparente de la nefropatía antes de la biopsia renal era de  $7,66 \pm 6,4$  meses. En 3 pacientes (13 %) había antecedentes familiares de nefropatía. En 14 pacientes existía un antecedente infeccioso previo a la aparición de las alteraciones urinarias (60,9 %), en general una infección respiratoria alta.

La forma de presentación más frecuente ha sido en 18 pacientes (78,3 %) la hematuria macroscópica, en 2 pacientes (8,7 %) la proteinuria y hematuria microscópica, en otros 2 pacientes

(8,7 %) un síndrome nefrótico y en 1 paciente (4,4 %) un síndrome nefrótico agudo. La hematuria macroscópica era un antecedente presente en 20 pacientes (86,9 %), siendo recurrente en 13 casos (56,5 %) y única en 7 (30,4 %). La hematuria microscópica era constante. Por el contrario, la proteinuria era negativa en 7 pacientes y positiva en 16 (69,6 %). En general era discreta, inferior a 1 g/l en 11 casos. La TA sistólica y diastólica en el momento de la biopsia era normal para su edad en todos los casos. Los 23 pacientes de esta serie mostraban una creatinina sérica inicial igual o inferior a 0,9 mg/dl. El aclaramiento de la creatinina corregido para  $1,73 \text{ m}^2$  de superficie corporal fue superior a 90 ml/min en 18 pacientes y sólo inferior a 80 ml/min en 1 paciente. Los niveles séricos de IgA se encontraron elevados en 3 pacientes de un total de 13 investigados (23 %). No se detectaron anomalías en los niveles de C3, C4 o  $\text{CH}_{50}$ .

Las lesiones glomerulares más frecuentes en la serie pediátrica fueron la expansión del mesangio (86,9 %) y la proliferación mesangial (82,6 %). Ambas lesiones fueron de intensidad discreta (1 +) o moderada (2 +). Las lesiones glomerulares sobreañadidas a la patología mesangial fueron en general escasas, tanto en relación con el número de las biopsias que las mostraban, como por el porcentaje de glomérulos afectados. Se observaron semilunas epiteliales en el 21,7 % de las biopsias realizadas, adherencias capsulares en el 39,1 %, áreas de esclerosis glomerular segmentaria en el 21,7 % y glomérulos obsolescentes en el 26,1 %. El número de biopsias con un porcentaje de glomérulos afectados superior al 10 % fue muy escaso y de hecho 13/23 biopsias no mostraban lesiones sobreañadidas. Se observó infiltración celular en el 39,1 % de las biopsias, fibrosis intersticial en el 13 % y atrofia tubular en el 4,3 %. Estas lesiones intersticiales fueron discretas (1 +) en casi la totalidad de los casos. Por el contrario, la presencia de cilindros hemáticos fue un hallazgo frecuente, observado en 7

biopsias (30,4 %). Ninguna biopsia mostraba lesiones vasculares significativas.

Al aplicar a la serie pediátrica la clasificación de la OMS, 4 biopsias (17,4 %) correspondían al tipo I (riñón normal), 7 biopsias (30,4 %) al tipo II (cambios menores), 9 biopsias (39,1 %) al tipo III (segmentaria y focal) y 3 biopsias (13 %) al tipo IV (proliferativa difusa). Ninguna biopsia pertenecía al tipo V (esclerosante). Todas las biopsias de tipo III correspondían al tipo IIIa (sin lesiones sobreañadidas). Entre 3 biopsias del tipo IV, una correspondía al tipo IVa y dos al tipo IVb. La inmunofluorescencia renal mostró, además de la IgA, la presencia de IgG en 8 casos (34,7 %), de IgM en 3 casos (13 %), de C3 en 15 casos (68,2 %), de C1q en 1 caso (4,3 %) y de fibrinógeno en 8 casos (34,7 %). Ningún paciente mostró C4 en la biopsia renal. En un total de 7 biopsias se efectuó un examen en microscopía electrónica. Todos los casos mostraban depósitos mesangiales y/o paramesangiales, pero ninguno depósitos subendoteliales o subepiteliales.

Se conoce la evolución de 19 de los 23 pacientes en edad pediátrica. La duración del período de seguimiento ha sido de  $4,2 \pm 3,1$  años (entre 9 meses y 11 años). Al final del seguimiento, sólo 4 pacientes mostraban proteinuria (21 %) y sólo 7 presentaban microhematuria (36,8 %). Ningún paciente desarrolló hipertensión arterial. Al final del seguimiento, la creatinina sérica oscilaba entre 0,6 y 1,0 mg/dl. El aclaramiento de creatinina era normal en 8 casos y disminuido de forma discreta (entre 70 y 90 ml/min) en 2 casos.

La clasificación final de los pacientes de la serie pediátrica fue la siguiente: 6 pacientes (31,6 %) en remisión clínica, 11 pacientes (57,9 %) estacionarios y 2 pacientes (10,5 %) con progresión de la nefropatía.

Se han comparado los hallazgos clínicos, histológicos y evolutivos entre los 23 pacientes de la serie pediátrica y los 77 pacientes adultos con nefropatía IgA. No se han observado diferencias significativas en relación con el sexo, los antecedentes familiares de nefropatía o la existencia de un antecedente infeccioso previo. La incidencia de hematuria macroscópica es mayor en los niños (86,9 %) que en los adultos (53,3 %) ( $p = 0,005$ ). La proteinuria es más constante en los adultos (90,9 %) que en los niños (72,7 %) ( $p = 0,02$ ). Pero las diferencias más significativas entre niños y adultos aparecen en relación con la incidencia de hipertensión (0 % vs 50,6 %,  $p = 0,0005$ ) o de creatinina sérica elevada (4,4 % vs 32,5 %,  $p = 0,01$ ). Esta última diferencia es mucho más significativa cuando se compara el porcentaje de niños y adultos con aclaramiento de creatinina disminuido (21,7 % vs 72,6 %,  $p = 0,0005$ ). No se observaron diferencias en cuanto a la incidencia de niveles séricos altos de IgA.

Se han observado pocas diferencias entre niños y adultos en relación con la presencia o intensidad de las lesiones glomerulares activas halladas en la biopsia (proliferación mesangial, proliferación endocapilar o exudación leucocitaria). La única excepción la constituye el hallazgo de semilunas, menos frecuente en los niños que en los adultos (4,3 % vs 29,3 %,  $p = 0,02$ ). Por el contrario, las lesiones glomerulares residuales o inactivas (expansión mesangial, adherencias capsulares o esclerosis glomerular global) son mucho más frecuentes en los adultos. La mayor diferencia radica en el porcentaje de biopsias con glomérulos totalmente esclerosados (4,3 % en los niños vs 54,7 % en los adultos,  $p = 0,0005$ ) Asimismo, el porcentaje de biopsias con lesiones tubulares, intersticiales o vasculares es significativamente mayor en los adultos. Estas diferencias son particularmente acusadas para la fibrosis intersticial y la atrofia tubular ( $p = 0,0005$ ). Finalmente el estudio de las

frecuencias relativas de cada uno de los diferentes tipos histológicos de nefropatía Iga entre niños y adultos muestra diferencias que son significativas con la prueba del  $\chi^2$  (13,1048,  $p = 0,02$ ). Los tipos I y II que constituyen casi la mitad de los diagnósticos efectuados en los niños (11/23 casos), sólo representan una minoría de los casos diagnosticados en los adultos (13/75). El tipo III se observa con la misma frecuencia en ambos grupos (9/23 en los niños y 35/75 en los adultos). Los tipos IV y V son raros en el niño (3/23), pero constituyen más de la tercera parte de los casos del adulto (29/75).

Al final del período de seguimiento, que tuvo una duración similar en ambos grupos de pacientes, la incidencia de proteinuria, microhematuria, hipertensión y niveles altos de creatinina sérica fue significativamente mayor en los adultos que en los niños ( $p = 0,0005$ ). Asimismo cuando se comparan las tasas de remisión clínica, situación estacionaria o progresión de la nefropatía entre ambos grupos, se encuentran diferencias significativas, siendo mejor el pronóstico a corto plazo en los niños que en los adultos. El porcentaje de remisiones fue de un 31,6 % en los niños y sólo de un 5,2 % en los adultos. Por el contrario, la progresión aparente de la nefropatía se observó en un 10,5 % de los niños, siendo en los adultos de un 42,9 %.

Entre un total de 77 pacientes adultos, 26 (33,8 %) mostraban una historia previa de hematuria recurrente. Los datos de estos 26 pacientes se han comparado con los de 51 pacientes sin este antecedente. La edad de inicio aparente de la nefropatía en los pacientes con hematuria recurrente era de  $21,3 \pm 7,4$  años, significativamente menor que la de los sujetos sin este antecedente ( $28,7 \pm 9,9$  años,  $p = 0,0005$ ). También eran más jóvenes en el momento de la biopsia ( $28,4 \pm 8,3$  años vs  $32,7 \pm 9,9$  años). En los pacientes con hematuria recurrente, la proteinuria era menos intensa ( $1,3 \pm 1,3$  g/24 h vs  $2,3$  g/24 h,  $p$

= 0,05), y el porcentaje de casos con proteinuria superior a 1 g/24 era más bajo (42,3 % vs 82,3 %,  $p = 0,0005$ ) que en el resto. Asimismo, el porcentaje de pacientes con creatinina superior a 1,4 mg/dl era inferior en los enfermos con hematuria recurrente (15,4 % vs 41,7 %). La incidencia de hipertensión arterial fue similar en ambos grupos, pero sólo 2 pacientes con hematuria recurrente presentaron HTA maligna frente a 9 del grupo restante. En 25 pacientes con hematuria recurrente la biopsia renal muestra un tipo II (6 pacientes) o III (14 pacientes) en el 80 % de los casos y sólo un 20 % pertenecían al tipo IV (5 pacientes). Por el contrario, en 50 pacientes sin este antecedente, 26 presentaban un tipo II o III (52 %), pero 24 pacientes mostraban un tipo IV o V (48 %). Al final del período de seguimiento, que fue algo más prolongado en los casos con hematuria recurrente, el 27,3 % de los pacientes mostraba una creatinina superior a 1,4 mg/dl, mientras que esta evolución se observó en el 64,4 % de los pacientes sin este antecedente ( $p = 0,05$ ).

En resumen, los pacientes con hematuria recurrente son más jóvenes, presentan menos proteinuria y su función renal es mejor en el momento del diagnóstico. El tipo histológico es más benigno y los pacientes de este grupo experimentan una evolución más favorable a corto plazo. Para aclarar si la edad en que se efectuó el diagnóstico ha influido en los hallazgos descritos, hemos comparado ambos grupos de pacientes para una misma edad cronológica. Cuando los pacientes con y sin hematuria recurrente se comparan para una edad media de 32 años, no hemos observado ninguna diferencia significativa en los niveles de creatinina sérica, el porcentaje de pacientes con creatinina superior a 1,4 mg/dl o la incidencia de hipertensión arterial. En consecuencia no puede descartarse un factor edad en las diferencias observadas.

Entre un total de 77 adultos con nefropatía IgA, 11 (14,3 %) mostraban HTA maligna. En todos ellos, los síntomas relacionados con la HTA maligna fueron el motivo de consulta. Diez eran varones y la edad media en el momento de la biopsia varió entre 24 y 54 años (media  $35,6 \pm 3,1$  años). La tensión arterial media fue de  $162,6 \pm 3,2$  mm Hg. Ocho pacientes tenían una TA distólica = 140 mm Hg. Cinco mostraban edema de papila y los restantes retinopatía grado III. En 5 pacientes existía un antecedente de hematuria macroscópica, recurrente en 2 casos y única en los 3 restantes. A pesar de ello, todos menos uno desconocían su enfermedad renal.

La proteinuria era positiva y superior a 1,5 g/24 h en todos los casos (media  $4,0 \pm 3$  g/24 h). Todos presentaban hematuria microscópica. La creatinina sérica era superior a 2 mg/dl en los 11 pacientes y variaba entre 2,3 y 12,1 mg/dl (media  $4,6 \pm 3$  mg/dl). La biopsia renal mostró una nefropatía IgA tipo III (GN segmentaria y focal) en 3 casos y tipo IV (GN proliferativa difusa) en los 8 restantes. El hallazgo de semilunas epiteliales fue inconstante (6 casos) y ninguna biopsia mostraba semilunas en más de un tercio de los glomérulos. En todas las biopsias menos una había glomérulos obsolescentes, pero en ningún paciente el porcentaje era superior al 50 %. Las lesiones tubulo-intersticiales fueron constantes, pero su intensidad muy variable. Entre un total de 11 pacientes, 4 mostraban necrosis fibrinoide arteriolar y 3 endoarteritis proliferativa. No se observó correlación alguna entre el porcentaje de glomérulos esclerosados, o la intensidad de las lesiones tubulo-intersticiales, y el grado de insuficiencia renal, la necesidad de diálisis o la evolución ulterior.

El tiempo de seguimiento varió entre 0 y 51 meses (media  $18,2 \pm 19$  meses). Durante el mismo todos los pacientes recibieron tratamiento hipotensor y, al final del seguimiento,

sólo 3 pacientes continuaban hipertensos. Al final de este período, 7 pacientes con nefropatía IgA e HTA maligna presentaban IRC terminal y precisaban diálisis. En los 4 restantes, la creatinina sérica había variado entre + 0,1 y - 1,5 mg/dl (media - 0,4 ± 0,7 mg/dl).

Estos 11 pacientes con nefropatía IgA e HTA maligna (grupo B) se han comparado con otros 28 con nefropatía IgA e HTA benigna (grupo A). No se observaron diferencias en relación con la edad, el sexo o el antecedente de hematuria macroscópica. La hipertensión fue un motivo de consulta menos frecuente (32,1 % vs 90,9 %, p = 0,001) y la TA media era más baja (123,8 ± 10,1 mm Hg vs 162,6 ± 10,6 mm Hg, p = 0,001) en los pacientes con HTA benigna. La proteinuria era más intensa (4,0 ± 3 g/24 h vs 2,1 ± 1,1 g/24 h, p = 0,01) y la creatinina sérica más elevada (4,6 ± 3 mg/dl vs 1,9 ± 1,4 mg/dl, p = 0,001) en los pacientes con HTA maligna. Al comparar las biopsias renales entre ambos grupos, no se hallaron diferencias significativas en relación con los tipos histológicos, la intensidad de las lesiones glomerulares o el grado de afectación intersticial. Sólo la presencia de necrosis fibrinoide y de endoarteritis proliferativa en una minoría de pacientes con HTA maligna era estadísticamente significativa (p = 0,01 y 0,05 respectivamente). En cuanto a la evolución, el porcentaje de pacientes que alcanzaron la IRC terminal y precisaron diálisis era más elevado en el grupo B que en el grupo A (63,6 % vs 21,4 %, p = 0,05).

Asimismo, estos 11 pacientes con nefropatía IgA e HTA maligna se han comparado con una serie consecutiva de 10 pacientes diagnosticados de HTA maligna "esencial" en el mismo período de tiempo y en los que se efectuó una biopsia renal. No se observó diferencia alguna entre ambos grupos en relación con la edad, el sexo, el motivo de consulta o la duración previa de la hipertensión. Tampoco entre la intensidad de la proteinuria o

la incidencia de hematuria macroscópica. Sin embargo, los pacientes con HTA maligna "esencial" tenían cifras de tensión arterial media más elevadas que los pacientes con nefropatía IgA e HTA maligna ( $177,7 \pm 14,8$  mm Hg vs  $162,6 \pm 10,6$  mm Hg,  $p = 0,02$ ), así como mayores niveles séricos de creatinina ( $8,9 \pm 3,8$  mg/dl vs  $4,6 \pm 3$  mg/dl,  $p = 0,01$ ). En la biopsia renal, los pacientes con nefropatía IgA e HTA maligna mostraban mayor número de glomérulos esclerosados ( $30,4 \pm 13,5$  vs  $15,5 \pm 13,9$ ,  $p = 0,05$ ) y mayores porcentajes de atrofia tubular, pero no de infiltración o fibrosis del intersticio renal. La incidencia de necrosis fibrinoide fue similar en ambos grupos, pero la endoarteritis proliferativa era más frecuente en el grupo con HTA maligna "esencial" ( $p = 0,02$ ). Al final de la evolución, 7/11 pacientes con nefropatía IgA e HTA maligna y 4/10 pacientes con HTA maligna "esencial" requerían diálisis, diferencia que no era significativa.

Nuestra serie de pacientes con nefropatía IgA incluye 2 casos familiares, ambos diagnosticados por biopsia renal. Se trataba de 2 hermanos, un varón de 28 años y una mujer de 32 años. Ninguno había presentado erupción cutánea, artralgias o dolor abdominal. La madre y un tercer hermano fueron examinados con resultado negativo. Ningún miembro de esta familia se hallaba afecto de sordera o de defectos oculares. La nefropatía fue descubierta de forma independiente, en el varón por el hallazgo fortuito de proteinuria y microhematuria en un examen de rutina y en la mujer por una historia de hematuria recurrente. Ambos pacientes mostraban proteinuria discreta, inferior a 1 g/24 h, y hematuria microscópica. Ninguno mostraba hipertensión arterial o niveles elevados de creatinina sérica. La biopsia mostró una nefropatía IgA tipo II en un caso y tipo III en el otro. El parentesco entre ambos hermanos fue confirmado por el tipaje HLA de varios miembros de la familia. Uno de los hermanos era portador del antígeno de histocompatibilidad HLA Bw35, aunque no

el otro, y ambos tenían en común el DRw4. Ambos pacientes han sido seguidos durante 10 y 7,4 años respectivamente. En los dos pacientes ha desaparecido la proteinuria y la hematuria microscópica, pero ambos han desarrollado hipertensión arterial. La función renal es normal al final del período de seguimiento en los dos casos.

Asimismo nuestra serie incluye 2 pacientes adultos que cursaron con insuficiencia renal aguda reversible pero que requirió tratamiento con hemodiálisis. Se trataba de 1 varón de 26 años y de una mujer de 33 años, ambos con antecedentes de hematuria macroscópica, recurrente en un caso y aislada en el otro, y con una duración aparente de la enfermedad de 6 años. La función renal previa era normal. Al cabo de 72 horas de iniciarse un flemón dental en un paciente, y de 48 horas de una amigdalitis aguda en el otro, aparece hematuria macroscópica seguida de oligoanuria. La creatinina sérica se eleva a 7,1 mg/dl y 14,3 mg/dl respectivamente y el aclaramiento de creatinina es inferior a 5 ml/min en ambos casos. Ninguno había presentado inestabilidad hemodinámica ni recibido medicamentos nefrotóxicos. La biopsia renal revela en ambos pacientes una nefropatía IgA de escasa severidad (tipos II y IIIa), sin semilunas epiteliales. El intersticio renal se halla prácticamente indemne y carece de infiltrados celulares. Los pequeños vasos son normales. En contraste con estos hallazgos menores, los túbulos muestran áreas localizadas de necrosis tubular aguda, más evidentes en aquellos segmentos que contienen abundantes hematíes o cilindros hemáticos en su interior. La oliguria persiste durante 2 semanas y requiere 4 sesiones de hemodiálisis en un caso y 7 en el otro. Ambos pacientes recuperaron la diuresis. Al cabo de 2 meses la creatinina sérica era de 1,3 mg/dl y el aclaramiento de creatinina de 53 ml/min en el primer caso. En el segundo, al cabo de 2 años la creatinina era de 0,9 mg/dl y el aclaramiento de 107 ml/min. Ambos pacientes se hallan actualmente sin proteinuria.

## CONCLUSIONES

1. La nefropatía IgA es actualmente la causa más frecuente de glomerulonefritis en nuestro medio, ya que representa el 17,5 % de todas las enfermedades glomerulares primitivas.
2. Aunque la enfermedad es más común en los varones, no hemos comprobado diferencias clínicas o histológicas relacionadas con el sexo de los pacientes.
3. La hematuria macroscópica es la forma de presentación más frecuente de la nefropatía IgA, pero la hematuria recurrente sólo se observa en el 33,8 % de los adultos y en el 56,5 % de los niños.
4. La proteinuria es superior a 1 g/24 horas en el 70 % de los pacientes adultos, pero el síndrome nefrótico es muy raro ya que sólo se halla presente en el 1,3 % de los casos.
5. La nefropatía IgA no es una enfermedad benigna en los adultos dado que, en el momento del diagnóstico, cursa con hipertensión en el 50,6 % de los casos y con deterioro de la función renal en el 32,5 % de los pacientes. Este deterioro es más evidente cuando se mide el aclaramiento de la creatinina, inferior a 70 ml/min en el 46,8 % de los casos.
6. El hallazgo de hipertensión arterial o de creatinina inicial elevada no guarda relación con la edad de inicio, la duración aparente de la enfermedad o la edad en el momento del diagnóstico.

7. Nuestros resultados confirman la utilidad de la clasificación de la WHO en el estudio de la nefropatía IgA, al segregar grupos histológicos homogéneos y al mismo tiempo diferenciados unos de otros. Se ha constatado, sin embargo, la necesidad de establecer subgrupos para los tipos III y IV, según muestren o no lesiones glomerulares sobreañadidas a las alteraciones del mesangio glomerular.
8. El hallazgo de glomérulos obsolescentes muestra una asociación muy estrecha con el grado de fibrosis intersticial, atrofia tubular o hialinosis arteriolar presente en la biopsia. Por el contrario, las lesiones glomerulares activas (proliferación mesangial y semilunas) se asocian debilmente con las lesiones del intersticio, túbulos y vasos renales.
9. Las lesiones presentes en la biopsia y el tipo histológico se relacionan en general con la severidad clínica de la nefropatía IgA. La frecuencia observada de proteinuria superior a 1 g/24 h, hipertensión arterial o deterioro de la función renal aumenta de forma gradual y significativa desde el tipo I al tipo V.
10. Asimismo, el grado de proliferación mesangial, la presencia de glomérulos obsolescentes y la intensidad de la fibrosis intersticial se asocia de modo significativo con el hallazgo de proteinuria intensa, hipertensión o insuficiencia renal. La presencia de semilunas, en general inferior al 20 % de los glomérulos, no se asocia con deterioro significativo de la función renal. La hialinosis arteriolar sólo se relaciona con la edad y con la hipertensión arterial.

11. La nefropatía IgA tiene en el adulto un curso progresivo hacia la insuficiencia renal en más de la mitad de los casos. Al finalizar el período de seguimiento, muestran deterioro de la función renal el 52,2 % de los pacientes e hipertensión arterial el 65,7 % . Uno de cada cinco pacientes se halla en hemodiálisis.

12. En los enfermos con función renal deficiente, la velocidad de progresión puede establecerse a partir de la línea de regresión de los recíprocos de la creatinina sérica. Pendientes superiores a  $8,3 \times 10^{-3}$  indican una pérdida del 50 % de la función renal a los 5 años.

13. Considerando todos los pacientes, constituyen factores de mal pronóstico, la edad tardía de inicio aparente, la falta de antecedentes de hematuria recurrente, la intensidad de la proteinuria y la presencia de hipertensión o de creatinina elevada.

Asimismo son factores de mal pronóstico la intensidad de la proliferación y expansión mesangial, la esclerosis glomerular segmentaria o difusa y la presencia significativa de infiltración, fibrosis intersticial y atrofia tubular.

14. Cuando se consideran únicamente los pacientes con función renal previa normal, el valor predictivo de tales hallazgos es menor. Sólo constituyen un factor de mal pronóstico la ausencia de hematuria recurrente, el hallazgo de una proteinuria superior a 1 g/24 horas y el grado de proliferación o expansión mesangial.

Ninguno de estos factores posee un valor predictivo cuando se aplica a un paciente individual.

15. La nefropatía IgA se caracteriza en general por un curso lentamente progresivo. La probabilidad actuarial de supervivencia renal es del 75 % a los 10 años y del 63 % a los 20 años del inicio aparente de la enfermedad.
16. La nefropatía IgA tiene en la infancia un perfil clínico caracterizado principalmente por la hematuria macroscópica (87 %), única o recurrente, y por la ausencia de hipertensión o de insuficiencia renal. El patrón histológico es asimismo más benigno que en el adulto, con escasas lesiones glomerulares sobreañadidas a la patología mesangial. Las remisiones clínicas son frecuentes (36,8 %) y rara vez se comprueba un deterioro progresivo del funcionalismo renal a corto plazo.
17. La nefropatía IgA cursa con hematuria recurrente en la tercera parte de los pacientes adultos. Este subgrupo de enfermos es más joven, presenta con menor frecuencia proteinuria elevada y/o deterioro de la función renal en el momento del diagnóstico y experimenta una evolución más favorable a corto plazo. Sin embargo, cuando los pacientes con y sin hematuria recurrente se comparan para una misma edad cronológica, no hemos comprobado ninguna diferencia significativa en relación con el grado de deterioro de la función renal.
18. La incidencia de HTA maligna en los pacientes adultos con nefropatía IgA (14,3 %) es mayor de lo descrito hasta ahora. Los datos clínicos no permiten diferenciar estos pacientes de los afectados de HTA maligna esencial. La biopsia renal es imprescindible para descartar la nefropatía IgA en los sujetos con HTA maligna. La mayoría de pacientes con esta asociación alcanzan la insuficiencia renal terminal en un corto período de tiempo.

19. Los antecedentes familiares de nefropatía son frecuentes tanto en los adultos (14,5 %) como en los niños (13 %) afectos de nefropatía IgA. Dos pacientes de nuestra serie eran hermanos y mostraban en común el antígeno DRw4. Estos datos sugieren una alteración de la respuesta inmune inducida genéticamente y la necesidad de explorar los familiares próximos en busca de alteraciones renales.
20. En la nefropatía IgA, la insuficiencia renal aguda por necrosis tubular es una complicación poco frecuente (2 %) pero no excepcional. La necrosis del epitelio tubular es más evidente en aquellos túbulos que contienen cilindros hemáticos, lo que sugiere una relación causal. En dos de nuestros pacientes requirió tratamiento con hemodiálisis, pero ambos recuperaron la función renal.

**BIBLIOGRAFIA**

## BIBLIOGRAFIA

1. Berger J, Hinglais N: Les dépôts intercapillaires d'IgA-IgG. J Urol 74: 694-695, 1968.
2. Kauffmann RH, Herrmann WA, Meyer CJLM, Daha MR, Van Es LA: Circulating IgA immunecomplexes in Henoch-Schönlein purpura. Am J Med 68: 859-864, 1980.
3. Emancipator SN, Gallo GR, Lamm ME: IgA nephropathy: perspectives on pathogenesis and classification. Clin Nephrol 24:161-179, 1985.
4. Callard P, Feldmann G, Prandi D, Belair MF, Mandet C, Weiss Y, Druet P, Benhamou JP, Bariety J: Immune complex type glomerulonephritis in cirrhosis of the liver. Am J Pathol 80:329-340, 1975.
5. Sancho J, Egado J, Sanchez-Crespo M, Blasco R: Detection of monomeric and polymeric IgA containing immune complexes in serum and kidney from patients with alcoholic liver disease. Clin Exp Immunol 47:327-335, 1982.
6. Mustonen J, Pasternack A: Associated diseases in IgA nephropathy. Clarkson AR (ed): IgA nephropathy. Boston: Martinus Nijhoff Pub, 1986.
7. Mery JP, Kenouch S, Dard S, Baumeolou A, Beaufils H, Baglin A: A new association: ankylosing spondylitis and IgA mesangial nephropathy (Berger's Disease). Proc IXth Inter Cong Nephrology 111, 1984.

8. Jennette JC, Ferguson AL, Moore MA, Freeman DG: IgA nephropathy associated with seronegative spondylarthropathies. *Arthritis Rheum* 25:144-149, 1982.
9. Bailey RR, Burry AF, McGiven AR, Kirk JA, Laing JK, Moller P: A renal lesion in ankylosing spondilitis. *Nephron* 26:171-173, 1980.
10. Burkholder PM, Zimmermann SW, Moorthy AV: A clinicopathologic study of the natural history of mesangial IgA nephropathy. Yoshitoshiy, Ueda (eds): *Glomerulonephritis*. Baltimore: University Park Press, 1979.
11. Spargo BH, Seymour AE, Ordoñez NG: Mesangial proliferative glomerulonephritis. En: *Renal biopsy pathology with disgnostic and therapeutic implications*. New York: John Wiley and Sons, 1980.
12. Brun C, Olsen S: *Atlas of renal biopsy*. Copenhagen: Munksgaard, 1981.
13. Forsström J, Viander M, Lehtonen A, Ekfors T: *Yersinia enterocolitica* infection complicated by glomerulonephritis. *Scand J Infect Dis* 9:253-256, 1977.
14. Clarkson AR, Woodroffe AJ, Bannister KM, Lomax-Smith JD, Aarons I: The syndrome of IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 21:7-14, 1984.
15. Berger J, Yaneva H, Nabarra B: Glomerular changes in patients with cirrhosis of the liver. *Adv Nephrol* 7:3-14, 1978.
16. Nakamoto Y, Iida H, Kobayashi K, Dohi K, Kida H, Hattori N, Takeuchi J: Hepatic glomerulonephritis: characteristics of

hepatic glomerulonephritis as the major part. Virchows Archiv (Pathol Anat)392:45-54, 1981.

17. Nochy D, Callard P, Bellon B, Bariety J, Druet P: Association of overt glomerulonephritis and liver disease: a study of 34 patients. Clin Nephrol 6:422-427, 1981.
18. Makdassy R, Beaufiles M, Meyrier A, Mignon F, Molonguet-Doleris L, Richet G: Pathologic conditions associated with IgA mesangial nephropathy: preliminary results. Contrib Nephrol 40:292-295, 1984.
19. Woodroffe AJ: IgA, glomerulonephritis and liver disease. Aust NZ J Med (Suppl 1) 11:109-111, 1981.
20. Helin H, Mustonen J, Reunala T, Pasternak A: IgA nephropathy associated with celiac disease and dermatitis herpetiformis. Arch Pathol Lab Med 107:324-327, 1983.
21. Nomoto Y, Sakai H, Endoh M, Tomino Y: Scleritis and IgA nephropathy. Arch Intern Med 140:783-785, 1980.
22. Nash H, Binns GF, Clarkson AR, Beare TH: Concomitant IgA nephropathy and cyclical neutropaenia. Aust NZ J Med 8:184-188, 1978.
23. Spichtin HP, Truniger B, Mihatsch MJ, Bucher U, Gudat F, Zollinger HU: Immunothrombocytopenia and IgA nephritis. Clin Nephrol 14:304-308, 1980.
24. Hookerjee BKMaddison Pj, Reichlin M: Mesangial IgA-IgG deposition in mixed cryoglobulinemia. Am J Med Sci 276:221-225, 1978.

25. Mustonen J, Helin H, Pasternak A: IgA nephropathy associated with bronchial small-cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 76:652-656, 1981.
26. Sinniah R: Mucin-secreting cancer with mesangial IgA deposits. *Pathology* 14:303-308, 1982.
27. Ramirez G, Stinson JB, Zawada ET, Moatamed F: IgA nephritis associated with mycosis fungoides. *Arch Intern Med* 141:1287-1291, 1981.
28. Broder S, Edelson RL, Luzner MA, Nelson PL, McDermott RP, Durm ME, Goldman CK, Meade BD, Waldmann TS: The Sezary Syndrome: a malignant proliferation of helper T cells. *J Clin Invest* 58, 1297, 1976.
29. Yum MN, Lampton LM, Bloom PM, Edwards JL: Asymptomatic IgA nephropathy associated with pulmonar hemosiderosis. *Am J Med* 64:1056-1060, 1978.
30. Endoh M, Kaneshige H, Tomino Y, Nomoto Y, Sakai H, Arimori S, Shinbo T, Ishihara T: IgA nephropathy associated with myasthenia gravis and scleritis. *Tokai J Exp Clin Med* 6:421-425, 1981.
31. Valles M, Cantarell C, Fort J, Carrera M: IgA nephropathy in leprosy. *Arch Intern Med* 305:1238, 1982.
32. Wyatt RJ, Julian BA, Galla JH: Properdin deficiency with IgA nephropathy. *N Engl J Med* 305:1097, 1981.
33. Rodicio JL, Idiopathic IgA nephropathy. *Kidney Int* 25:717-729, 1984.

34. Egido J, Riviera Hernandez F, Sancho J, Moreno M, Kreisler M, Hernando L: Estudio del sistema HLA y factores de riesgo para la insuficiencia renal en la glomerulonefritis mesangial IgA. *Nefrologia* 1:21-23, 1981.
35. Droz D: Natural history of primary glomerulonephritis with mesangial deposits of IgA. *Contr Nephrol* 2:150-156, 1984.
36. Simon P, Ang K-S, Bavay P, Cloup C, Mignard J-P, Ramee M-P: Glomerulonephrite a immunoglobulines A: épidemiologie dans une population de 250.000 habitants. *Presse med* 13:257-260, 1984.
37. D'Amico G, Imbasciati E, Barbiano di Belgioioso G, Bertoli S, Fogazzi G, Ferrario F, Fellin G, Ragni A, Colasanti G, Minetti L, Ponticelli C: Idiopathic IgA mesangial nephropathy. Clinical and histological study of 374 patients. *Medicine* 64:49-60, 1985.
38. Rambausek WL, Seeling HO, Andrassy K, Waldherr R, Kehry I, Lenhard V, Ritz E: Mesangial IgA Glomerulonephritis. Neue Aspekte zur Diagnose, Klinik und Prognose. *Dt med Wschr* 108:125-130, 1983.
39. Siré G: IgA mesangial glomerulonephritis; significance and pathogenesis of segmental focal glomerular lesions. *Virchows Arch* 402:11-24, 1983.
40. Mustonen J, Pasternack A, Helin H, Penttinen K, Wager O, Harmoinen A: Circulating immune complexes, the concentration of serum IgA and the distribution of HLA antigen in IgA nephropathy. *Nephron* 29:170-175, 1981.

41. Van der Peet J, Arisz L, Bretjens JRH, Marrink J, Hoedemaker PJ: The clinical course of IgA nephropathy in adults. Clin Nephrol 8:335-340, 1977.
42. Sissons JGP, Woodrow DF, Curtis JR, Evans DJ, Gover PE, Sloper JC, Peters DK: Isolated glomerulonephritis with mesangial IgA deposits. Br Med J 3:611-614, 1975.
43. Power DA, Muirhead N, Simpson JG, Nicholls AJ, Horne CHW, Catto GRD, Edward N: IgA nephropathy is not a rare disease in the United Kingdom. Nephron 40:180-184, 1985.
44. Hood SA, Velosa JA, Holley KE, Donadio JV: IgA-IgG nephropathy: predictive indices of progressive disease. Clin Nephrol 16:55-62, 1981.
45. McCoy RC, Abramowsky CR, Tisher CC: IgA nephropathy. Am J Path 76:123-140, 1974.
46. Katz A, Walker JF, Landy PJ: IgA nephritis with nephrotic range proteinuria. Clin Nephrol 20:67-71, 1983.
47. Yokoska H, Nagase M, Maeda K: Mesangial IgA glomerulonephritis: clinicopathological study of 85 cases. Contr Nephrol 9:101-110, 1978.
48. Shirai T, Tomino, Yoshiki T, Otoh T: IgA nephropathy: clinicopathology and immunopathology. Contr Nephrol 9:88-100, 1978.
49. Nakamoto Y, Asano Y, Dohi K, Fujioka M, Iida H, Kibe Y, Hattori N, Takeuchi J: Primary IgA glomerulonephritis and Schönlein-Henoch purpura nephritis: clinicopathological and immunohistological characteristics. Q J Med 47:495-516,

1978.

50. Hiki Y, Kobayashi Y, Tateno S, Sada M, Kashiwagi N: Strong association of HLA-DR4 with benign nephropathy. *Nephron* 32:222-226, 1982.
51. Sinniah R, Javier AR, Ku G: The pathology of mesangial IgA nephritis with clinical correlation. *Histopathology* 5:469-490, 1981.
52. Lee HS, Koh HI, Lee HB, Park HC: IgA nephropathy in Korea: a morphological and clinical study. *Clin Nephrol* 27:131-140, 1987.
53. Berger J, Yaneva H, Crosnier J: La glomérulonephrite à dépôts mésangiaux d'IgA: une cause fréquente d'insuffisance rénale terminale. *Presse Méd* 9:219-221, 1980.
54. Smith SM, Tung KSK: Incidence of IgA-related nephritides in American Indians in New Mexico. *Hum Pathol* 16:181-184, 1985.
55. Mustonen J, Pasternak A, Helin H, Nikkilä M: Clinicopathologic correlations in a serie of 143 patients with IgA glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 5:150-157, 1985.
56. Boyce NW, Holdsworth SR, Thomson NM, Atkins RC: Clinicopathological associations in mesangial IgA nephropathy. *Am J Nephrol* 6:246-252, 1986.
57. Clarkson AR, Seymour AE, Thompson AJ, Haynes WDG, Chan YL, Jackson B: IgA nephropathy: a syndrome of unimorf morphology, diverse clinical features and uncertain prognosis. *Clin Nephrol* 8:459, 1977.

58. Croker BP, Dawson DV, Sanfilippo F: IgA nephropathy: correlations of clinical and histological features. Lab Invest 48:19-24, 1983.
59. Woo KT, Edmonson RPS, Wu AYT, Chiang GSC, Pwee HS, Lim CH: The natural history of IgA nephritis in Singapore. Clin Nephrol 25:15-21, 1986.
60. Davison AM, MRC Glomerulonephritis registry: Idiopathic IgA nephropathy in the United Kingdom. Proc IXth Inter Cong Nephrology 81, 1984.
61. Sinniah R, Ku G: Clinicopathologic correlations in IgA nephropathy. Proc IXth Inter Cong Nephrology 665, 1984.
62. Montoliu J, Darnell A, Torras A, Ercilla G, Valles M: Familial IgA nephropathy: report of two cases and brief review of the literature. Archs Intern Med 140:1374-1374, 1980.
63. Sabatier FC, Genin C, Assenat H, Colon S, Ducret F, Bertoux FC: Mesangial IgA glomerulonephritis in HLA identical brothers. Clin Nephrol 11:35-38, 1978.
64. Tolkoff-Rubin NE, Cosimi B, Rubin RH, Colvin RB: IgA nephropathy in HLA identical siblings. Transplantation 26:430-433, 1978.
65. Nomoto Y, Endoh M, Miura M, Suga T, Tomino Y, Sakai H, Nose Y, Tsuji K: IgA nephropathy associated with HLA-DR4 antigen. Am J Nephrol 4:184-187, 1984.
66. Katz A, Karanikolas S, Falk JA: Family study in IgA nephritis: the possible role of HLA antigens. Transplantation

29:505-506, 1980.

67. Egido J, Julian BA, Wyatt RJ: Genetics factors in primary IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2:134-142, 1987.
68. Mac Donald IM, Dumble LJ, Kincaid-Smith P: HLA-B35, circulating immune complexes and IgA deposits in mesangial proliferative glomerulonephritis. *Aust NZ J Med* 10:484, 1980.
69. Noel LH, Descamps B, Junger P, Bach JF, Busson M, Suet C, Hors J, Dausset J: HLA antigens in three types of glomerulonephritis. *Clin Immunol Immunopathol* 10:19-23, 1978.
70. Bertoux FC, Gagne A, Sabatier JC, Ducret F, Le Petit JC, Marcelin M, Mercier B, Brizard CP: HLA-B35 and mesangial IgA glomerulonephritis. *New Engl J Med* 298:1034-1035, 1978.
71. Pardo V, Pardo T, Clerch A, Strauss J, Esquenazy V: HLA-B35 antigen as a marker for segmental sclerosis and progressive disease in IgA mesangial glomerulonephritis. *Kidney Int* 19:134, 1981.
72. Richman AV, Mahoney JJ, Fuller TJ: Higher prevalence of HLA-B12 in patients with IgA nephropathy. *Ann Intern Med* 90:201, 1979.
73. Brettle R, Peters DK: Mesangial IgA glomerulonephritis and HLA antigens. *N Engl J Med* 299:200, 1978.
74. Fauchet R, Gueguen M, Genetet B: HLA-DR antigen and IgA nephropathy (Berger's disease). *N Engl J Med* 302:1033-1034, 1980.

75. Kasahara M, Hamada K, Okuyama T, Ishikawa N, Ogasawara K, Ikeda H, Takenouch T, Wakisaka A, Aizawa M, Katoaka Y, Mityamoto R, Kohara M, Naito S, Kashiwagi N, Hiki Y: Role of HLA in IgA nephropathy. Clin Immun Immunopath 25:189-195, 1982.
76. Kashiwabara H, Shishido H, Tomura S, Tuchida H, Miyajima T: Strong association between IgA nephropathy and HLA-DR4 antigen. Kidney Int 22:377-382, 1982.
77. Hiki Y, Kobayashi Y, Tateno S, Sada M, Kashiwagi N: Strong association of HLA-DR4 with benign IgA nephropathy. Nephron 32:222-226, 1982.
78. Komori K, Nose Y, Inone H, Tsuji K, Nomoto Y, Sakai H: Study on HLA system in IgA nephropathy. Tissue Antigens 14:32-36, 1979.
79. Nagy J, Hamori A, Ambus M, Hernadi E: More on IgA glomerulonephritis and HLA antigens. N Engl J Med 300:92, 1979.
80. Savi M, Neri TM, Silvestri MG, Allegri L, Migone L: HLA antigens and IgA glomerulonephritis. Clin Nephrol 12: 45, 1979.
81. Arnaiz-Villena A, Gonzalo A, Mampaso F, Teruel JL, Ortuño J: HLA and IgA nephropathy in Spanish population. Tissue Antigens 17:549, 1981.
82. Le Petit JC, Cazes MH, Berthoux FC, Van Loghem E, Goguen J, Seger J, Chapius-Cellier C, Marcelin M, De Lange G, Garovon MR, Serrre JL, Brizars CP, Carpentier CB: Genetic investigations in mesangial IgA nephropathy. Tissue Antigens

- 19,108, 1982.
83. Lamm ME: Cellular aspects of immunoglobulin A. *Adv Immunol* 22:223, 1976.
  84. McNabb PC, Tomasi TB: Host defence mechanisms of mucosal surfaces. *Ann Rev Microbiol* 35:477-496, 1981.
  85. Tomasi TB, Tan EM, Solomon A, Prendergast RA: Characteristics of an immune system common to certain external secretions. *J Exp Med* 121:101, 1965.
  86. Imman FP, Mestecky J: The J chain of polymeric immunoglobulins. *Contemp Top Mol Immunol* 3:111-141, 1974.
  87. Brandtzaeg P: Studies of J chain and binding site for secretory component in circulating human B cells. I. The surface membrane. *Clin Exp Immunol* 25:50, 1976.
  88. Brandtzaeg P: Transports models for secretory IgA and secretory IgM. *Clin Exp Immunol* 44:221, 1981.
  89. Allardyce RA, Bienestock J: The mucosal immune system in health and disease, with an emphasis on parasitic infection. *Bull WHO* 62:7-25, 1984.
  90. Gotze AA, Muller-Eberhard HJ: The C3 activator system: an alternate pathway of complement activation. *J Exp Med* 134:905, 1971.
  91. Grey HM, Abel CA, Yount WJ, Kunkel HG: A subclass of human A globulins (A2) which lacks the disulfide bonds linking heavy and light chains. *J Exp Med* 128:1223, 1986.

92. Woodroffe AJ, Gormly AA, McKenzie PE, Wooton AM, Thompson AJ, Seymour AE, Clarkson AR: Immunologic studies in IgA nephropathy. *Kidney Int* 18:366-374, 1980.
93. Levy M, Gonzalez-Burchard G, Broyer M, Dommergues JP, Foulard M, Sorez JP, Habib R.: Berger's disease in children: Natural history and outcome. *Medicine* 64:157-180, 1985.
94. Lopez-Trascasa M, Egido J, Sancho J, Hernando L: IgA glomerulonephritis (Berger's disease): evidence of high serum levels of polymeric IgA. *Clin exp Immunol* 42:247, 1980.
95. Kutteh WH, Prince SJ, Mestecky J: Tissue origins of human polymeric and monomeric IgA. *J Immunol* 128:990-995, 1982.
96. Egido J, Sancho J, Blasco R, Lozano L, Hernando L: Immunologic aspects of IgA nephropathy in humans. *Proc IX Inter Cong Nephrology* 652-664, 1984.
97. Egido J, Sancho J, Rivera F, Hernando L: The role of IgA and IgG immune complexes in IgA nephropathy. *Nephron* 36:52-59, 1984.
98. Baart de la Faille-Kuyper EH, Kater L, Knigten RH, Kooiker CJ, Wägenaar SS, Van der Zuuwen P, Dorhout Mees EJ: Occurrence of vascular IgA deposits in clinical normal skin of patients with renal disease. *Kidney Int* 9:424-429, 1976.
99. Tomino Y, Nomoto Y, Endoh M, Sakai H: Deposition of IgA-dominant immune complexes in muscular vessels from patients with IgA nephropathy. *Acta Pathol Jpn* 31:361-365, 1981.

100. Berger J, Yaneva H, Nabarra B, Barbanel C: Recurrence of mesangial deposition of IgA after renal trasplantation. *Kidney Int* 7:232-241, 1975.
101. Seeling HP, Seeling R, Roth E, Roth E: Antibodies reacting with glomerular mesangium. Isolation and immunopathology. *Virchows Arch A Path Anat Histol* 366:313-330, 1975.
102. Woodroffe AJ, Clarkson AR, Seymour AE, Lomax-Smith JD: Mesangial IgA nephritis. *Springer Semin Immunopathol* 5:321-332, 1982.
103. Coppo R, Basolo B, Martina G, Rollino C, De Marchi M, Giacchino F, Mazzucco G, Messina M, Piccoli G: Circulating immune complexes containing IgA, IgG and IgM in patients with primary IgA nephropathy and with Henoch-Schönlein nephritis: Correlation with clinical and histologic signs of activity. *Clin Nephrol* 18:230-239, 1982.
104. Lesavre P, Digeon M, Bach JF: Analysis of circulating IgA and detection of immune complexes in primary IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 48:61-69, 1982.
105. Valentijn RM, Kauffmann RH, Brutel de la Riviere G, Daha MR, van Es LA: Presence of circulating macromolecular IgA in patients with hematuria due to primary IgA nephropathy. *Am J Med* 74:375-381, 1983.
106. Germuth FG, Rodriguez E: Classification of human immune complex deposit glomerular disease. En: *Immunopathology of renal glomerulus*. Boston: Little Brown, 1973.
107. Gallo GR, Caulin-Glaser T, Emancipator SN, Lamm ME: Nephritogenicity and differential distribution of glomerular

- immune complexes related to immunogen charge. Lab Invest 48:353-356, 1983.
108. Iskandar SS, Jennette JC: Influence of antibody avidity on glomerular immune complex formation. Am J Pathol 112:155-159, 1983.
109. Border WA: Role of antigen and antibody charge in immune complex disease. Proc IXth Inter Cong Nephrology 550-559, 1984.
110. Nagy J, Uj M, Szucs G, Trin CS, Burger T: Herpes virus antigens and antibodies in kidney biopsies and sera of IgA glomerulonephritic patients. Clin Nephrol 21:259-262, 1984.
111. McKenzie PE, Gormly AA, Clarkson AR, Seymour AE, Kwitko, AO, Shearman DJC, Woodroffe AJ: Gut-derived antigens and immune complexes in IgA nephropathy. Aust NZ J Med 10:126, 1980.
112. Van der Woude FJ, Hoedemaeker PJ, van der Giessen M, de Graeff PA, de Monchy J, The TH, van der Hem GK: Do food antigens play a role in the pathogenesis of some cases of human glomerulonephritis ?. Clin Exp Immunol 51:587, 1983.
113. Cairns SA, London A, Mallick NP: Circulating immune complexes following food: delayed clearance in idiopathic glomerulonephritis. J clin Lab Immun 6:121, 1981.
114. DeWerra P, Morel-Maroger L, Leroux-Robert C, Richet G: Glomerulites a depots d'IgA diffus dans le mesangium: etude de 96 cases chez l'adulte. Schweiz Med Wochenschr 103:761, 1973.

115. Dobrin RS, Knudson FE, Michael AF: The secretory immune system and renal disease. *Clin Exp Immunol* 21:318, 1975.
116. Domini U, Casanova S, Zini N, Zucchelli P: The presence of J chain in mesangial immune deposits of IgA nephropathy. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 19:655, 1982.
117. Bene MC, Faure G, Duheille J: IgA nephropathy characterization of the polymeric nature of mesangial deposits by in vitro binding of free secretory component. *Clin Exp Immunol* 47:527-534, 1982.
118. Tomino Y, Sakai M, Miura M, Endoh M, Nomoto Y: Detection of polymeric IgA in glomeruli from patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 49:419-425, 1982.
119. André C, Berthoux C, Andre F, Guillon J, Genin C, Sabatier JC: Prevalence of IgA2 deposits in IgA nephropathy: a clue for their pathogenesis. *N Engl J Med* 303:1343-1346, 1980
120. Conley ME, Cooper MD, Michael AF: Selective deposition of immunoglobulin A1 in immunoglobulin A nephropathy, anaphylactoid purpura nephritis and systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 66:1432-1436, 1980.
121. Couser WG, Adler S, Baker PJ, Johnson RJ, Perkinson DA: Mechanisms of immune complex formation and deposition in glomeruli. *Proc IXth Inter Cong Nephrology* 508-526, 1984.
122. Nomoto Y, Sakai H, Arimori S: Increase of IgA bearing lymphocytes in peripheral blood from patients with IgA nephropathy. *Am J Clin Pathol* 71:158-160, 1979.

123. Egado J, Blasco R, Lozano, Sancho : Immunological abnormalities in tonsils of patients with IgA nephropathy: inversion in the percentage of IgA versus IgG-bearing lymphocytes and increased polymeric IgA synthesis. Clin Exp Immunol 57:101-106, 1984.
124. Sakai H, Nomoto Y, Arimori S, Komori R, Inouye H, Tsuji K: Increase of IgA bearing peripheral blood lymphocytes in families of patients with IgA nephropathy. Am J Clin Pathol 72:452-456, 1979.
125. Egado J, Blasco R, Sancho J, Lozano, Sánchez-Crespo M, Hernando L: Increased rates of polymeric IgA synthesis by circulating lymphoid cells in IgA mesangial glomerulonephritis. Clin Exp Immunol 47:309-316, 1982.
126. Egado J, Blasco R, Sancho J, Lozano L: T cell dysfunctions in IgA nephropathy: specific abnormalities in the regulation of IgA synthesis. Clin Immunol Immunopathol 26:201-212, 1983.
127. Sakai H, Endoh M, Tomino Y, Nomoto Y: Increase of IgA specific helper T<sub>H</sub> cells in patients with IgA nephropathy. Clin Exp Immunol 50:77-82, 1982.
128. Sakai H, Nomoto Y, Arimori S: Decrease of IgA-specific suppressor T activity in patients with IgA nephropathy. Clin Exp Immunol 38:243-248, 1979.
129. Bannister KM, Drew PA, Clarkson AR, Woodroffe AJ: Immunoregulation in glomerulonephritis, Henoch-Sönlein purpura and lupus nephritis. Clin Exp Immunol 54:384-390, 1983.

130. Chatenoud L, Bach MA: Abnormalities of T cell subsets in glomerulonephritis and systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 20:267-274, 1982.
131. Egido J, Sancho J, Lorente F, Fontar G: Inhibition of neutrophil migration by serum IgA from patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 49:704, 1982.
132. Berthoux FC, Laurent B, Broutin F, Genin C: In vivo Fc-receptor-mediated phagocytosis in human IgA nephritides. *Proc IXth Inter Cong Nephrology* 271, 1984.
133. Roccatello D, Coppo R, Basolo B, DeMarco N, Rollino C, Pette G, Ragni R, Piccoli G: IgA-containing immune material in monocytes from patients with IgA nephropathy. *Proc IXth Inter Cong Nephrology* 297, 1984.
134. Tomino Y, Sakai H, Suga T, Miura M, Kaneshige H, Endoh M, Nomoto Y: Impaired solubilization of glomerular immune deposits by sera from patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 3:48, 1983.
135. Schena FP, Pastore A, Germinario C: Decreased capacity to solubilize immune complexes in sera from patients with IgA nephropathy. *Proc IXth Inter Cong Nephrology* 299, 1984.
136. Fernandez-Tello DS, Frommel D: In vitro uptake of IgA immune complexes by Kupffer cells. *Liver* 3:71-78, 1983.
137. Sinniah R: Occurrence of mesangial IgA and IgM deposits in a control necropsy population. *J Clin Pathol* 36:276-279, 1983.
138. Rambašek M, Schumacher R, Spitzenberg R, Rother U, Ritz E: Genetic polymorphism of C3 and mesangial IgA

- glomerulonephritis. Proc IXth Inter Cong Nephrology 120, 1984.
139. Ward DM, Spiegelberg HL, Wilson CB: Persistence of IgA aggregates in the glomerular mesangium in mice (abst). Kidney Int 16:801, 1979.
140. Rifai A, Small PA, Teague PO, Ayoub EN: Experimental IgA nephropathy. J. Exp Med 150:1161-1173, 1979.
141. Emancipator SN, Gallo GR, Lamm ME: Experimental IgA nephropathy induced by oral immunization. J Exp Med 157:572-582, 1983.
142. Isaacs KL, Miller F, Lane B: Experimental model for IgA nephropathy. Clin Immunol Immunopathol 20:419-426, 1981.
143. Portis JL, Coe JE: Deposition of IgA in renal glomeruli in mink affected with Aleutian Disease. Am J Pathol 96:227-236, 1979.
144. Van Marck EAE, Deelder AM, Gigase PLJ: Effect of partial portal vein ligation on immune glomerular deposits in Schistosoma mansoni infected mice. Br J Exp Pathol 58:412-417, 1977.
145. Emancipator SN, Gallo GR, Razaboni R, Lamm ME: Experimental cholestasis promotes the deposition of glomerular IgA immune complexes. Am J Pathol 113:19-26, 1983.
146. Gormly AA, Smith PS, Seymour AE, Clarkson AR, Woodroffe AJ: IgA glomerular deposits in experimental cirrhosis. Am J Pathol 104:50-54, 1981.

147. Morel-Maroger L, Leatham A, Richet G: Glomerular abnormalities in non-systemic diseases: relationship between findings by light microscopy and immunofluorescence in 433 renal biopsy specimens. *Am J Med* 53:170-184, 1972.
148. Droz D: Natural history of primary glomerulonephritis with mesangial deposits of IgA. *Contrib Nephrol* 2:150-157, 1976.
149. Kusumoto Y, Takebayashi S, Tagushi T, Harada T, Naito S: Long-term prognosis and prognostic indices of IgA nephropathy in juvenile and in adult Japanese. *Clin Nephrol* 28:110-124, 1987.
150. Lens XM, Montoliu J, Subias R, Botey A, Darnell A, Revert L: Malignant essential hypertension: comparison with malignant hypertension in IgA nephropathy. *Proc EDTA-ERA* 22:875-879, 1985.
151. Subías R, Botey A, Darnell A, Montoliu J, Revert L: Malignant or accelerated hypertension in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 27:1-7, 1987.
152. Murakami T, Furuse A, Hattori S, Kobayashi K, Matsuda I: Glomerular IgA1 and IgA2 deposits in IgA nephropathies. *Nephron* 35:120-123, 1983.
153. Tomino Y, Endoh H, Nomoto Y, Sakai H: Specificity of eluted antibodies from renal tissues of patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1:276-280, 1982.
154. Tomino Y, Sakai H, Endoh M, Suga T, Miura M, Kaneshige H, Nomoto Y: Cross-reactivity of IgA antibodies between renal mesangial areas and nuclei of tonsillar cells in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 51:605-610, 1983.

155. Navas-Palacios JJ, Gutierrez-Millet LV, Usera-Sagarra G, Garzón-Martin A: IgA nephropathy: an ultrastructural study. *Ultrastruc Pathol* 2:151, 1981.
156. Ng WL, Chan KW, Yeung CK, Kwan S: Peripheral glomerular capillary wall lesions in IgA nephropathy and their implications. *Pathology* 16:324-330, 1984.
157. Churg J, Sobin LH et al.: *Renal disease: WHO classification and atlas of glomerular diseases*. Tokyo: Igaku-Shoin (eds), 1982.
158. Ng WL, Chan CW, Yeung CK, Hua SP: The pathology of primary IgA glomerulonephritis. A renal biopsy study. *Pathology* 13:137-143, 1981.
159. Hiramatsu M, Kida K, Takaya Y et al.: IgA nephropathy and streptococcal infection . *Proc VIIth Inter Cong Nephrology*, 1978.
160. Spector DA, Millan J, Zauber N, Burton J: Glomerulonephritis and staphylococcal aureus infections. *Clin Nephrol* 14:256, 1980.
161. Numan TO, Eykin SJ, Jones NF: Brucellosis with mesangial IgA nephropathy: successful treatment with doxycycline and rifampicin. *Br Med J* 288:1802, 1984.
162. Simon P, Nouel O, Ang KS, Deugnier Y, Ramée MP: Néphropathie à IgA au cours de la mononucléose infectieuse: Une nouvelle observation. *Néphrologie* 2:44, 1981.
163. Cusaks D, Martin P, Schinittger T, McCafferky M , Keane C, Keogh B: IgA nephropathy in association with *Yersinia*

- enterocolitica. Ir J Med Sci 152:311, 1983.
164. Gartner HV, Honlein F, Traub U, Bohle A: IgA nephropathy. Virch Arch Pathol Anat 385:1, 1979.
165. Costa RS, Droz D, Noel LH: Long-standing spontaneous clinical remission and glomerular improvement in primary IgA nephropathy (Berger's disease). Am J Nephro 17: 440-444, 1987.
166. D'Amico G: Natural history and treatment of idiopathic IgA nephropathy. Proc IXth Inter Cong Nephrology 686-701, 1984.
167. Katz A, Walker JF, Landy PJ: IgA nephritis with nephrotic range proteinuria. Clin Nephrol 20:67-71, 1983.
168. Mustonen J, Pasternack A, Rantala I: The nephrotic syndrome in IgA glomerulonephritis: response to corticosteroid therapy. Clin Nephrol 20:172-176, 1983.
169. Kobayashi Y, Tateno S, Hiki Y, Shigematsu H: IgA nephropathy: prognostic significance of proteinuria and histological alterations. Nephron 34:146-153, 1983.
170. Subías R, Darnell A, Torras A, Bergadá E, Revert L: Fracaso renal agudo por necrosis tubular durante un episodio de hematuria en una nefropatía mesangial IgA. Nefrología 6:65-69, 1986.
171. Tawalkar YB, Price WH, Musgrave JE: Recurrent resolving renal failure in IgA nephropathy. A case report. J Pediatr 596, 1978.

172. Kincaid Smith P, Bennet WM, Dowling JP, Ryan GB: Acute renal failure and tubular necrosis associated with hematuria due to glomerulonephritis. Clin Nephrol 19:106, 1983.
173. François B, Cahen R: Acute renal failure and IgA nephropathy. Clin Nephrol 19:269, 1983.
174. Praga M, Millet VG, Navas J, Morales JM, Ruilope LM, Alcazar JM, Rodicio JL: Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria (abst 119 A). IXth Inter Cong Nephrology, Los Angeles, 1984.
175. Nicholls K, Walker RG, Dowling JP, Kincaid-Smith P: "Malignant" IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 5:42-46, 1985.
176. Michalk D, Waldherr R, Seeling HP, Sharer K: Idiopathic mesangial IgA glomerulonephritis in childhood. Eur J pediat 134:13-22, 1980.
177. Kher KK, Makker SP, Moorthy B: IgA nephropathy (Berger's disease). A clinicopathologic study in children. Int J Pediat. Nephrol 4:11-18, 1983.
178. Southwest Pediatric Nephrology Study Group: A multicentric study of IgA nephropathy in children. Kidney Int 22:643, 1982.
179. Newkirk MM, Klein MH, Katz A, Fisher MM, Underdown BK: Estimation of polymeric IgA in human serum: an assay based on binding of radiolabeled human secretory component with application in the study of IgA nephropathy, IgA monoclonal gammopathy and liver disease. J Immunol 130:1176-1181, 1983.

180. Bernasconi P, Sinico RA, Fornasieri A, Castiglione A, D'Amico G: IgA-immune complexes and polymeric IgA in IgA nephropathy. En: Revillard JP, Voisin C, Wierzbicki (eds) :Mucosal Immunity. Paris, 1984.
181. Bennet WM, Kincaid-Smith P: Macroscopic hematuria in mesangial IgA nephropathy: correlations with glomerular crescents and renal dysfunction. *Kidney Int* 23:393, 1983.
182. Ridson RA, Sloper JC, de Wardener HE: Relationship between renal function and histological changes found in renal biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis. *Lancet* 2:363, 1968.
183. Schainuck LI, Striker GE, Cutler RE, Benditt EP: Structural-functional correlations in renal disease. Part II. The correlations. *Hum Pathol* 1:631, 1970.
184. Rodicio JL: Idiopathic IgA nephropathy (nephrology forum). *Kidney Int* 25:717-729, 1984.
185. Gutierrez Millet V, Navas Palacios JJ, Prieto C, Ruilope L, Usera G, Barrientos A; Alcazar JM, Perez Perez AJ, Jarrillo MD, Rodicio JL: Glomerulonefritis mesangial IgA idiopática. Estudio clínico e inmunopatológico en 40 casos y revisión de la literatura. *Nefrología*: 2:21-34, 1982.
186. Surian M, Imbasciati E, Cosci P, Barbiano di Belgioioso G, Brancaccio D, Minetti L, Ponticelli C: Glomerular disease and pregnancy: a study of 123 pregnancies in patients with primary and secondary glomerular diseases. *Nephron* 36:101-105, 1984.

187. Berger J: IgA glomerular deposits in renal disease. Transplat Proc 1:939-514, 1969.
188. Nicholls KM, Fairley KF, Dowling JP, Kincaid-Smith P: The clinical course of mesangial IgA nephropathy in adults. Q J Med 219:227-250, 1984.
189. Wyatt RJ, Bruce A, Julian MD et al.: IgA nephropathy: presentation clinical course and prognosis in children and adults. Am J Kidney Dis 4:192-200, 1984.
190. Egido J, Riviera Hernandez F, Sancho J, Moreno M, Kreisler M, Hernando L: Estudio del sistema HLA y factores de riesgo para la insuficiencia renal en la glomerulonefritis mesangial IgA. Nefrología 1:21-27, 1981.
191. Berthoux FC, Genin C, Gagne A, Le Petit JC, Sabatier JC: HLA Bw35 antigen and mesangial IgA glomerulonephritis: a poor prognostic marker. Proc EDTA 16:551-555, 1979.
192. D'Amico G, Ferrario F, Colosanti G, Ragni A, Bosisio B: IgA-mesangial nephropathy (Berger's disease) with rapid decline in renal function. Clin Nephrol 16:251-257, 1981.
193. Chida Y, Tomura S, Ishibashi K, Takeuchi J, Renal survival rate in IgA nephropathy. Proc IXth Inter Cong Nephrology 76, 1984.
194. Hara M, Endoh Y, Nihei H, Hara S, Fukusima O, Mimura N: IgA nephropathy with sunedotelial deposits. Virchows Arch Abt A Path Anat 386:249-293, 1980.
195. Sakai O, Kitajima T, Kawamura K, Ueda Y: Clinicopathological studies on IgA glomerulonephritis. En: Yoshitosi Y, Ueda Y

(eds) Glomerulonephritis. Baltimore, 1979.

196. Chalopin JM, Rifle G, Tanter Y, Besancenot JF, Cabanne JF, Justrabo E: Treatment of IgA nephropathy by plasma exchange alone. *Artif Organs* 5:138-143, 1981.
197. Hené RJ, Kater L: Plasmapheresis in nephritis associated with Henoch-Schönlein purpura and primary IgA nephropathy. *Plasma Ther* 4:165-173, 1983.
198. Coppo R, Basolo B, Roccatello D, Piccoli G: Plasma exchange in primary IgA nephropathy and Henoch-Schönlein syndrome nephritis. *Plasma Ther* 6:705-723, 1985.
199. Lagrue S, Sandreux T, Laurent J, Hirbec G: Is there a treatment of mesangial IgA glomerulonephritis ?. *Clin Nephrol* 16:161, 1981.
200. Lozano L, García Hoyo R, Blasco R, Sancho J, Egado J: Effect of tonsillectomy on polymeric IgA synthesis by blood lymphocytes in patients with IgA nephropathy. *Eur J Clin Invest* 15:A40, 1985.
201. Clarkson AR, Seymour AE, Woodroffe AJ, McKenzie PE, Chan YL, Wootton AM: Controlled trial of phentoin therapy in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 13, 215, 1980.
202. Lopez-Trascasa M, Egado J, Sancho J, Hernando L: Evidence of high polymeric IgA levels in serum of patients with Berger's disease and its modifications with phentoin treatment. *Proc EDTA* 513, 1979.
203. Coppo R, Basolo B, Bulzomi MR, Piccoli G: Ineffectiveness of phentoin treatment on IgA-containing circulating immune

- complexes in IgA nephropathy. Nephron 36:275-276, 1984.
204. Deteix P, Colon S, leitiene et al.: Prospective controlled therapeutic trial with diaminophenylsulfone-dapsone in primitive IgA nephropathy (abstract 83A). Los Angeles: IXth Inter Cong Nephrology, 1984.
205. Sakai M, Nomoto Y, Tomino Y, Endoh E, Suga T, Miura M: Effects of urokinase and danazol on proteinuria in patients with IgA nephropathy (abstract 124A). Los Angeles: IXth Inter Cong Nephrology, 1984.
206. Clarkson AR: The treatment of IgA nephropathy. En : Clarkson AR IgA nephropathy. Boston: Martinus Nijhoff Pub, 1986.
207. Cameron JS, Turner DR.: Recurrent glomerulonephritis in allografted kidneys. Clin Nephrol 7:47-54, 1977.
208. Berger J: Studies on mesangial IgA glomerulonephritis. Kidney Int 24:408, 1983.
209. D'Amico G: The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. Q J Medicine 245:709-727, 1987.
210. Covarsi A, Flores R, Barceló P, Santaularia JM, Ballarin Y y del Rio G: Glomerulonefritis por depósitos mesangiales de IgA (Enfermedad de Berger). Parámetros evolutivos. Nefrología 1:15-20, 1981.
211. Torras A, Darnell A, Revert L: Las glomerulonefritis con IgA. En: Nefrología. Barcelona: Lectura y Estudio, 1977.
212. Torras A y Revert L: La IgA mesangial en las glomerulonefritis. Med clin 69:365-391, 1977.

213. Pettersson E, Von Borndsdorf M, Tornroth T, Lindholm H: Nephritis among young Finnish men. Clin Nephrol 22:217-222, 1984.
214. Sinniah R: Ocurrence of mesangial IgA and IgM deposits in a control necropsy population. J Clin Pathol 36:276-279, 1983.
215. Gärtner HV, Honlein F, Traub U, Bohle A: IgA nephropathy. (IgA-IgA nephropathy, IgA nephritis): a disease entity ? Virchows Arch (B) 385:1-27, 1982.
216. Sakai O, Kitajima T, Kawamura K, Ueda Y: Clinicopathological studies on IgA glomerulonephritis. En : Yoshitoshi Y, Ueda Y (eds) Glomerulonephritis. Baltimore: University Park Press, 1979.
217. Beukhof JR, Kardaun O, Schaafsma W: Individual prognosis of patients with IgA-nephropathy on basis of the proportional hazard model (en prensa). Citado por D' Amico en la referencia 166.
218. Kusumoto Y, Takebayashi S, Taguchi T, Harada T, Naito S: Long-term prognosis and prognostic indices of IgA nephropathy in juvenile and in adult japanese. Clin Nephrol 28:118-124, 1987.
219. Nicholls KM, Fairley KF, Dowling JP, Kincaid-Smith P: The clinical corse os mesangial IgA-associated nephropathy in adults. Q J Med 210:227-250, 1984.
220. Martini A, Magrini U, Scelsi M, Capelli V, Barberis I. Chronic mesangioproliferative IgA glomerulonephritis complicated by a rapidly progressive course in a 14 year old boy. A case report. Nephron 29:164, 1981.

221. Berthoux FC, Sabatier JC, Genin C, Gonthier R, Toulon J. Comparative renal status at time of initial and five years later renal biopsies in mesangial IgA glomerulonephritis (abstract 71A). Los Angeles, IXth Inter Cong Nephrology, 1984.
222. Costa RS, Droz D, Noel LH: Long-standing spontaneous clinical remission and glomerular improvement in primary IgA nephropathy (Berger's disease). *Amer J Nephrol* 7:440-445, 1987.
223. Mitch WE, Walser M, Buffington GA, Lemann Jr J: A simple method of estimating progression of chronic renal failure. *Lancet* 2:1326-1328, 1976.
224. Relman AS. En: Strauss MB (ed) *Diseases of the kidney*. Boston: Little Brown, 1971.
225. Abuelo JG, Esparza AR, Matarase RA, Endreny RG, Carvalho JS, Allegra SR: Crescentic IgA nephropathy. *Medicine* 63:396-406, 1984.
226. Legrain M, Salah H, Beaufils H, Flores Esteves L, Guedon J: Le pronostique de glomerulonephrites chroniques primitives de l'adulte. *Nouv Presse Med* 7:533-538, 1978.
227. Mc Enery PT, McAdams AJ, West CD: Glomerular morphology, natural history and treatment of children with IgA-IgG mesangial nephropathy. En: Kincaid-Smith P, Mathew TH, Becker EL (eds) *Glomerulonephritis*. New York: John Wiley and Sons, 1973.
228. Kogoshi T, Sawagichi H, Murakami M, Yamamoto H, Ueda Y, Sugisaki Y, Ishizaka M, Magusi Y: Clinico-pathological

- studies of immunoglobulin A associated idiopathic glomerulonephritis in childhood. Nippon Jimzo Gakkai Shi 22:1463-1475, 1980.
229. Yoshikawa N, matsuo T: IgA nephropathy in children. Comp Ther 10:35-41, 1984.
230. Kitajima T, Murakami M, Sakai O: Clinicopathological features in the Japanese patients with IgA nephropathy. Jap J Med 22:219, 1983.
231. Andreoli SP, Yum MN, Bergstein JM: IgA nephropathy in children: significance.
233. Hoog RJ, Silva FG: IgA nephropathy in children. En: Clarkson AR (ed) IgA Nephropathy. Boston: Martinus Nijhoff Pub, 1986.
234. Beukhof JR, Ockhuizen TH, Halie MR: Subentities within IgAN. Clin Nephrol 22:195-199, 1984.
235. Kincaid-Smith PS: IgA mesangial nephropathy. Br Med J :96-96, 1985.
236. Zimmerman SW, Burkholder PM: Immunoglobulin A nephropathy. Arch Int Med 135:1217, 1975.
237. Julian BA, Quiggins PA, Thompson JS, Woodford SY, Gleason K, Wyatt RJ: Familial IgA nephropathy. Evidence for an inherited mechanism of disease. N Engl J Med 312:202-208, 1985.
238. O'Connell PJ, Ibels LS, Harris M, Thomas MA: Renal disease and familial IgA nephropathy in an aboriginal family. Kidney Int 30:627 (abstract), 1986.

239. Davison A: Idiopathic IgA nephropathy in the United Kingdom: findings from the UK Medical Research Council's glomerulonephritis registry (abstract 81A). Los Angeles, IXth Inter Cong Nephrology, 1984.
240. Clarkson AR, Seymour AE, Chan YL, Thompson AJ, Woodroffe AJ: Clinical, pathological and therapeutic aspects of IgA nephropathy. En: Kincaid-Smith P, Apice A, Atkins (eds) Progress in glomerulonephritis. Ney York: Wiley Medical Pub, 1979.
241. International Committee for nomenclature and nosology of renal disease: A Handbook of kidney nomenclature and nosology. Boston: Little Brown, 1975.
242. Cutler SJ, Ederer F: Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. J Chronic Dis 8:699-712, 1958.