

ACTUALIZACIÓN EN NEFROPATÍA POR INMUNOGLOBULINA A

Molina L¹

RESUMEN

Introducción: La Nefropatía por IgA es la forma más común de enfermedad glomerular en todo el mundo y se asocia con un mal pronóstico resultando en enfermedad renal terminal en aproximadamente el 40% de los casos dentro de los 20-30 años. Los pacientes presentan un amplio rango de síntomas y signos por lo que es necesario el desarrollo de estrategias y aproximaciones para el diagnóstico temprano, siendo la biopsia renal el "gold standard", donde la inmunohistoquímica es fundamental en el diagnóstico.

Los biomarcadores para NIgA aún no han sido validados en estudios de pacientes y controles por lo que ellos no pueden ser introducidos en la práctica clínica. El laboratorio participa en el seguimiento y la valoración pronóstica de esta patología, mediante el análisis y medición de la función renal, proteinuria y estudio de la hematuria macro y microscópica cobrando importancia en el seguimiento y la valoración pronóstica no invasiva de esta patología. La NIgA, con diferente frecuencia, coexiste con otras patologías como glomerulonefritis posinfecciosa, nefropatía membranosa y enfermedad celíaca (EC).

¹Bioquímica. Laboratorio Clínica del Valle Sarmiento – Sarmiento – Chubut - Argentina.

²Bioquímica. Laboratorio Hospital Rural Sarmiento – Sarmiento – Chubut -Argentina.

✉ Lorena Molina
loremol2004@yahoo.com.ar

BIOQUINFORMA DIGITAL

Publicación on-line del Colegio de Bioquímicos de la Provincia de Córdoba (ISSN: 2344-9926)

BIOQUINFORMA DIGITAL 1/2020.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía por Inmunoglobulina A (NIgA), también conocida como enfermedad de Berger, fue descrita por primera vez en 1968 por Berger e Hinglais. Se trata de una enfermedad heterogénea, tanto desde el punto de vista clínico, como histológico, caracterizada por la presencia de depósitos mesangiales de inmunoglobulina A (IgA). La clínica al inicio es muy variable, y el paciente puede presentar desde microhematuria aislada hasta un deterioro agudo de la función renal por una glomerulonefritis extracapilar superpuesta. Inicialmente se la consideraba una entidad de

buen pronóstico, pero actualmente y a la luz de un mayor conocimiento de la NlgA, se constató que la realidad era otra y que del 20 al 30% de los pacientes a los 20 años evolucionaban a una insuficiencia renal crónica (IRC) terminal y otro 20% mostraba una pérdida significativa de la función renal¹.

Una revisión sistemática de estudios basados en biopsias que incluyó múltiples países sugiere que en la población general la incidencia es de por lo menos 2,5 cada 100.000 por año en adultos.

Su prevalencia varía geográficamente, así, los datos de registros de biopsias y reemplazo de órganos sugieren una alta carga de la enfermedad en Oriente y países del Pacífico Asiático. Los datos a nivel mundial de esta enfermedad deberían ser interpretados con cuidado debido a la heterogeneidad de la fuente de datos (biopsia, diálisis y registro renal) y a la variabilidad local en la práctica de *screening* de orina y biopsias.

Se considera que los datos obtenidos de biopsias pueden subestimar la cantidad de enfermos, ya sea porque los pacientes con enfermedad leve no se han sometido a las mismas, o por la falta de programas de *screening* para su detección².

Los objetivos de esta revisión bibliográfica son definir nuevos conceptos sobre la enfermedad de Berger, proporcionar una actualización de métodos diagnósticos, seguimiento y valoración pronóstica del daño renal.

Presentación clínica

La enfermedad es variable tanto en sus presentaciones clínicas como histopatológicas; se puede manifestar a cualquier edad aunque, se observa una mayor incidencia en la segunda y tercera década de vida afectando de 2 a 3 hombres por cada mujer, tanto en niños como adultos en la mayoría de los países, a diferencia de Asia donde la proporción es de 1:1.

En general la presentación clínica es variable, condicionada por la edad del paciente, así un alto porcentaje de los niños (> 75%) presentan hematuria macroscópica posterior a un episodio reciente de infección respiratoria o digestiva. Los adultos pueden mostrar al inicio proteinuria, hematuria microscópica o hipertensión, solos o en combinación³.

Los fenotipos más comunes son: hematuria asintomática y enfermedad renal progresiva. La hematuria asintomática con proteinuria mínima (< 0,5 g/d) pueden ser detectadas a través de

programas de *screening*. La hematuria microscópica aislada con proteinuria mínima es considerada de pronóstico favorable, particularmente en poblaciones de raza blanca, aunque una proporción desarrollará hipertensión y proteinuria significativa, sugiriendo que en estos pacientes debería realizarse el seguimiento a largo plazo.

La enfermedad renal crónica progresiva es un fenotipo común observado en múltiples trabajos. Los rangos de supervivencia renal varían mucho según el momento de la biopsia y el tiempo transcurrido entre la presentación de la enfermedad y su diagnóstico. Se informa una supervivencia renal a 10 años de 57% a 91%⁴. Sumados a los hallazgos patológicos, los factores asociados con un peor pronóstico incluyen hipertensión, proteinuria y filtrado glomerular disminuido al momento del diagnóstico. La raza puede ser un determinante importante del pronóstico.

Manifestaciones menos frecuentes

La hematuria macroscópica sinfaringítica es un síndrome clásico asociado con la primera presentación de NlgA.

La presencia de hematuria franca en el momento de una faringitis o de otra infección es alarmante para los pacientes y frecuentemente acelera la atención médica inmediata y el diagnóstico. Este síndrome ocurre en aproximadamente el 10% al 15% de los sujetos y predominantemente en pacientes por debajo de los 40 años. La hematuria macroscópica recurrente está asociada con un pronóstico favorable en poblaciones jóvenes. De todos modos, el desarrollo subsecuente de proteinuria persistente está bien documentado y asociado con enfermedad renal potencialmente progresiva.

La proteinuria en rango nefrótico > a 3 g/día es infrecuente en la NlgA y, la coexistencia del síndrome nefrótico es raro. Se ha descrito también una presentación clínica poco común más acorde con los diagnósticos duales de NlgA y enfermedad de cambios mínimos. En este caso la función renal está frecuentemente preservada, y hay síndrome nefrótico con edema, dislipemia e hipoalbuminemia.

La insuficiencia renal aguda se presenta en menos del 10% de los casos, y se desarrolla por dos mecanismos diferentes. El primero se relaciona con la injuria glomerular severa con formación de semilunas que pueden involucrar del 30 al 50% de los glomérulos, lo que define a

una glomerulonefritis rápidamente progresiva; el segundo mecanismo se presenta cuando la macrohematuria conduce a la oclusión tubular por los glóbulos rojos y éste es un fenómeno que revierte, en general en forma espontánea⁵

Diagnóstico Histopatológico

Para definir el diagnóstico de NlgA en la actualidad se indica una biopsia renal. En la microscopía óptica (MO) o de luz, se pueden encontrar diferentes tipos de lesión histológica, y la característica en común es la presencia de un incremento de la matriz y de la cantidad de células en el mesangio glomerular (Fig. I). Se pueden observar focos de necrosis, semilunas y esclerosis segmentaria en los glomérulos. La enfermedad se define al mostrar los depósitos de IgA M mesangial por inmunofluorescencia (IF). Un alto porcentaje de pacientes pueden presentar depósitos de inmunoglobulina G (IgG) o inmunoglobulina M (IgM). En más del 70% de los casos se detecta C3 y properdina y casi nunca C1q. Otro hallazgo es también C4, C4d, lectina de unión a manosa y el complejo terminal del complemento C5b-C9, esto sugiere que existe activación del complemento por vía alternativa y de las lectinas. La IgA depositada en el mesangio es sólo de la subclase IgA1, deficiente en Galactosa (IgA1-Gd), una característica bioquímica esencial en la patogénesis de NlgA. La microscopía electrónica (ME) muestra por lo general depósitos electrodensos en áreas mesangiales y paramesangiales (Fig. II) que se corresponden con los depósitos inmunes en la microscopía de IF³ (Fig. III)

Clasificación

Se han descrito distintas clasificaciones para las lesiones microscópicas de la NlgA. La más usada es la de Haas (Tabla N°1).

La Clasificación de Oxford para NlgA fue publicada en 2009, en ésta, un grupo de trabajo de nefrólogos y patólogos renales que representaban la Red Internacional de Nefropatía por IgA y la Sociedad de Patología Renal siguieron durante 5 años a 265 adultos y niños de origen caucásico europeo y del este asiático con NlgA. Los resultados indicaron que había sólo 3 variables reproducibles vistas en las biopsias renales en NlgA que independientemente precedían resultados y proveían información pronóstica sumada a la

información dada sólo por las características clínicas.

Las 3 características fueron: hiper celularidad mesangial (M), glomeruloesclerosis segmentaria (S), y atrofia tubular/fibrosis intersticial (T). Adicionalmente, entre los pacientes con hiper celularidad endocapilar (E), la disminución de la funcionalidad renal fue significativamente más baja en aquellos que recibían terapia inmunosupresora. Así la Clasificación de Oxford incluye estos 4 parámetros: la puntuación MEST (Tabla N° 2- Fig. I).

A esta puntuación MEST, recientemente se ha propuesto añadirle la presencia de semilunas; todas las muestras de biopsias con un diagnóstico de NlgA deberían ser puntuadas como C0= sin semilunas, C1= (semilunas en al menos 1 pero < 25% de los glomérulos), o C2= semilunas en al menos el 25% de los glomérulos^{3,6}.

Entendiendo la patogénesis de la Nefropatía por Ig A

La IgA representa un 15% de las inmunoglobulinas séricas en humanos y se encuentra principalmente en el área mucosa (tracto alimentario, respiratorio, y urogenital) y también en la sangre. Estructuralmente la Ig A existe en 2 isotipos, IgA1 e IgA2, cada una de las cuales pueden ser divididas en formas monoméricas (IgAm) y poliméricas (IgAp) estas últimas principalmente diméricas. Basados en la localización, ésta puede ser categorizada como IgA sérica o IgA secretoria (IgAS). La IgAm es encontrada predominantemente en el suero y en su mayor parte en áreas mucosas y secretorias, mientras que la IgAp está presente en niveles bajos en suero. La función primaria de la IgAS en la mucosa y las secreciones es neutralizar las toxinas y prevenir la infiltración e invasión de microbios (comensales y patógenos) a través de la barrera mucosa intestinal, previniendo por esto la infección sistémica y manteniendo una relación simbiótica fisiológicamente esencial con los comensales.

La diferencia entre la IgA1 y la IgA2 sólo radica en la ausencia de 13 aminoácidos en la región bisagra de IgA2. La región bisagra de IgA1, consiste en inusuales secuencias repetidas ricas en prolina, serina y treonina, con serina que contiene cadenas de oligosacáridos unidas por oxígeno (O). La O-glicosilación consiste en un corazón de de N acetilgalactosamina (NacGal) la cual es extendida con Galactosa unida por β 1,3

o más con ácido siálico en la unión α 2,3 y/o 2,6. Sin embargo, en sangre periférica y tejidos renales de pacientes con NlgA, la glicosilación de las moléculas de IgA1 frecuentemente carecen de moléculas de galactosa (Gal), resultando en la formación de cadenas laterales de monosacáridos (glicosilación aberrante) conteniendo una única NacGal, dando origen a la IgA1 deficiente en galactosa (IgA1-Gd) lo cual puede estar relacionado con la función dañada de β -1,3-galactosiltransferasa. (Fig IV)

La glicosilación alterada favorece la autoagregación de IgA1; adicionalmente, la glicosilación aberrante resulta en la exposición de GalNac la cual es reconocida por anticuerpos IgG e IgA1 en el organismo para formar complejos inmunes; estos complejos inmunes de IgA1 con glicosilación aberrante escapan del clearance del hígado y preferencialmente se depositan en el riñón debido a la reactividad de lectina incrementada con fibronectina, laminina y colágeno en la matriz mesangial glomerular.

Los depósitos de los complejos inmunes de IgA1 O-galactosilados sobre el mesangio activan a las células mesangiales para liberar factores inflamatorios y complementos. La activación de la cascada inflamatoria responde al daño intersticial del túbulo y del podocito así como fibrosis renal por una transferencia errónea de señales entre el glomérulo, podocito y las células epiteliales tubulares. (Fig V)

Intentos recientes por caracterizar mediadores de esta respuesta se han enfocado en facilitadores de la diferenciación y proliferación de la célula B, tales como el factor de activación de la familia del TNF (BAFF) y el ligando inductor de proliferación A (APRIL); éstos pueden representar potenciales blancos para terapia. Una vez formados, los complejos inmunes IgA – C3 parecen contribuir directamente a la inflamación glomerular y proliferación mesangial, disparando sistemas renina-angiotensina locales y sistémicos (RAS) y activando vías de complemento. Este co-depósito de C3 con IgA1 en el mesangio se correlaciona con la severidad y progresión de la NlgA.

Se ha demostrado que la IgA1 activa al complemento, tanto la vía clásica como a través de lectina *in vitro*, con componentes tales como properdina, factor H (CFH), y una lectina unidora de manosa (MBL) detectada en inmunodepósitos mesangiales. El factor H del complemento es el mayor regulador de la vía alternativa. Las proteínas 1 y 5 relacionadas con CFH

(antagonistas de factor H) se correlacionan con la actividad de la enfermedad en la NlgA. Nuevamente activadores y modificadores de estas vías pueden ser importantes blancos terapéuticos⁷.

Después de todo lo arriba expuesto es ampliamente aceptado que no hay un único evento patogénico para la NlgA, y que más bien surge como consecuencia de distintos eventos secuenciales múltiples, en resumen:

- Síntesis incrementada de Ig A1 pobremente galactosilada (también llamada IgA1 deficiente en galactosa, IgA1-Gd) en circulación.
- Producción de anticuerpos contra Ig A1- Gd.
- Formación de complejos inmunes conteniendo Ig A1 O-galactosilada patogénica.
- Depósito de estos complejos inmunes activando las células mesangiales y dañando subsecuentemente el glomérulo.

Los depósitos resultantes de complejos inmunes conteniendo IgA1 en el mesangio glomerular conducen a la proliferación celular y sobreproducción de matriz extracelular, citoquinas y quemoquinas, culminando en la injuria glomerular. Este concepto común de la patogénesis de la NlgA ha sido denominado como la hipótesis multi-eventos⁸.

Los individuos con predisposición genética desarrollan respuestas inmunes aberrantes a causas comunes y ambientales, lo cual lleva a un incremento de IgA1 poco O- galactosilada en suero.

Marcadores clínicos de progresión en NlgA

Clínicamente, la hematuria microscópica o macroscópica con o sin proteinuria (usualmente < 2 g/24 hs) es frecuentemente observada en pacientes con NlgA al momento de la presentación. La clínica de la hematuria está comúnmente asociada a infecciones del tracto respiratorio superior. Algunos pacientes ya tienen daño renal e hipertensión al momento inicial de la enfermedad.

Los siguientes marcadores clínicos de compromiso renal en NlgA han sido evaluados en varios estudios al momento del diagnóstico histológico:

- a) Proteinuria: ≥ 1.0 g /24 hs
- b) Hipertensión: > 140/90 mmHg
- c) Tasa de filtración glomerular disminuida: < 60 ml/min/1.73m²

En la clasificación histológica hay varias lesiones que están significativamente asociadas con diálisis o mortalidad. La supervivencia y/o diálisis

pronosticadas a los 20 años de los pacientes fué de 64 vs 4 % entre aquellos con los 3 factores de riesgo mencionados y aquellos sin ninguno respectivamente⁹. Notablemente la proteinuria promediada en el tiempo fue el mejor parámetro para medir pronóstico de NIgA y redujo el riesgo de futura pérdida de función renal. Estos dos estudios mostraron que la evaluación de la proteinuria durante el seguimiento es un predictor independiente más poderoso que el estudio de la proteinuria al comienzo. Hay datos epidemiológicos que indican una fuerte y consistente relación entre el nivel y la duración de la proteinuria con la pérdida de función renal en pacientes con NIgA¹⁰.

Importancia de la hematuria y el sedimento urinario en la progresión de NIgA

En contraposición al papel central de la proteinuria, no se ha prestado mucha atención a la hematuria como factor de mal pronóstico en la NIgA, pese a que constituye un dato clínico cardinal en esta entidad, ya que los brotes de hematuria macroscópica (HM) son un comienzo típico de la enfermedad y en la gran mayoría de los pacientes se la observa como microscópica entre los brotes. Estos eventos de HM pueden precipitar un fracaso renal agudo debido, sobre todo, al daño tubular causado por la hemoglobina liberada por los hematíes en la luz tubular¹¹. La importancia pronóstica de los brotes de HM en la NIgA ha sido extensamente discutida, pero trabajos más recientes indican que los éstos, especialmente los de duración prolongada, tienen frecuentemente un efecto devastador en sujetos adultos y ancianos, ya que se ha demostrado la relación directa entre su duración y la persistencia del daño renal con importantes implicancias clínicas. Según estos datos los episodios de fracaso renal agudo por la hematuria macroscópica que duran más de 10 o 15 días particularmente en pacientes de edad avanzada (mayores de 50 años) y, en pacientes con daño renal previo, van acompañados de un alto riesgo de recuperación incompleta de la función renal¹².

Los pocos estudios que han analizado la influencia pronóstica de la microhematuria presentan serias limitaciones relacionadas al escaso tiempo de seguimiento, a la observación del sedimento de manera puntual (al comienzo de la enfermedad o en alguna ocasión aislada a lo largo de la evolución) o a la detección de la hemoglobinuria por tiras reactivas y no con una

evaluación del sedimento urinario con microscopía óptica.

Sevillano y col.¹³ han publicado un análisis exhaustivo de la influencia pronóstica de la cuantía de la hematuria en una cohorte de 112 pacientes con NIgA seguidos durante una media de 14 años que ha tenido una aproximación consistente a tal problema, de manera tal que corroboraron la impresión de muchos nefrólogos clínicos: los pacientes con NIgA y proteinuria significativa (> 0,75 o más de 1 g/día) presentan en su mayoría un curso clínico estable cuando el sedimento es normal. Esta observación cobra una especial relevancia si se tiene en cuenta que la indicación de inmunosupresores (esteroides principalmente) se ha basado tradicionalmente en la persistencia de proteinuria por encima de esos rangos, sin tener en cuenta los hallazgos del sedimento urinario. Por el contrario, los autores de este trabajo indican que el tratamiento inmunosupresor debería reservarse para aquellos casos con proteinuria > 0,75- 1 g/día que presenten además un sedimento activo (> 15-25 hematíes por campo de 40x) y persistente.

En conclusión, la edad, el género, la historia médica familiar, hematuria y proteinuria fueron encontradas en asociación con la progresión de NIgA en algunos estudios.

Marcadores histopatológicos

En 2009, se propuso la clasificación de Oxford de NIgA y ésta identificó 4 tipos de lesiones como características patológicas específicas asociadas con el desarrollo de enfermedad renal terminal (ERT) y/o un 50% de reducción de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe): hiper celularidad mesangial (M0 o M1), proliferación endocapilar (E0 o E1), glomeruloesclerosis segmentaria (S0 o S1), y fibrosis intersticial/atrofia tubular (T0 o T1 o T2). La puntuación máxima combinada de esta clasificación MEST (M1+E1+S1+T2) es 5, y las lesiones renales con una puntuación sumada de 2 o más fueron juzgadas como factores de riesgo independiente para progresión a ERT (diálisis o TFGe < 15ml/min/1.73 m²). La puntuación MEST estuvo independientemente asociada con el daño renal. Los factores de riesgo histopatológicos pueden estar asociados con otros factores de riesgo clínicos, tales como hipertensión, proteinuria y TFGe¹⁴.

Los codepósitos de IgG son muy comunes y están presentes en alrededor del 45-60% de las biopsias de NIgA. Estudios anteriores mostraron

que los complejos inmunes circulantes en NIgA conteniendo IgA1 aberrantemente glicosilada se une a las células mesangiales más eficientemente que la IgA no acomplejada. La localización de IgA con IgG en el mesangio y en las paredes capilares glomerulares se correlacionaron con puntuaciones más altas de celularidad mesangial y endocapilar. Un análisis multivariado indicó que un alto índice de cronicidad, eritrocituria y co- depósitos de IgG fueron determinantes independientes de progresión de enfermedad¹⁵.

La tinción para factores de complemento tales como C3, C4d, C5b-9, y lectina unidora de manosa (MBL), pueden proveer una visión adicional en el mecanismo de la enfermedad. La clasificación de Oxford engloba el análisis de datos de 265 pacientes con un amplio rango de edades incluyendo un 22,5% de pacientes pediátricos. El valor predictivo de cada lesión específica en la supervivencia renal no parece ser distinto en los niños y adultos con NIgA en el estudio de la Clasificación de Oxford. De todos modos, hubo diferencias relacionadas a los hallazgos patológicos en las cohortes pediátricas. Algunos estudios, incluyendo el original estudio Oxford, han mostrado que las características histológicas de NIgA en niños y adultos son diferentes. Comparado con los adultos, los pacientes pediátricos con NIgA mostraron significativamente más hiper celularidad endocapilar y mesangial y menos indicadores patológicos de enfermedad crónica, incluyendo daño vascular y túbulo intersticial crónico. En los niños la detección de C4d permite una mejor predicción de la progresión de la enfermedad, algo particularmente útil en las nefropatías de progresión lenta¹⁶.

Biomarcadores en suero y orina

Recientemente se identificaron biomarcadores en suero y orina que están relacionados a la patogénesis de la NIgA (IgA1-Gd, autoanticuerpos IgG e IgA anti IgA1- Gd, CD 89 soluble, y receptor de transferrina soluble (RTfs)) o al grado de daño renal en NIgA (relación interleuquina 6/factor de crecimiento epidermal [IL-6/FCE], la relación Proteína 1 quimiotáctica de monocitos / factor de crecimiento epidermal [MCP-1/FCE], o niveles de molécula 1 de injuria renal [KIM-1]). En las Tablas 3 y 4 se enumeran los biomarcadores

tanto en suero como en orina y sus asociaciones clínicas.

Los potenciales tests diagnósticos para NIgA incluyen la medición de niveles séricos de IgA1-Gd y/o anticuerpos IgA o IgG anti IgA1-Gd. Maldoveanu y col.¹⁷ mostraron niveles séricos incrementados de IgA1-Gd en pacientes con NIgA comparado a controles sanos de ancestros Caucásicos y otros autores encontraron similares resultados para pacientes Asiáticos y con ancestros Afro-americanos. En niños, incluyendo Caucásicos y Afro-americanos, los niveles séricos de IgA1-Gd fueron elevados, pero no se asociaban con proteinuria.

Se ha demostrado que hay una fuerte asociación entre los niveles séricos de IgA1-Gd y la progresión de NIgA y que altos niveles de autoanticuerpos IgG e IgA específicos para IgA1-Gd, predicen progresión de enfermedad de NIgA. Los niveles de autoanticuerpos IgG en suero se correlacionan con la proteinuria y niveles de complejos inmunes IgG-IgA1 excretados en orina¹⁸. Esto sugiere que biomarcadores tales como los niveles séricos de IgA1-Gd y los correspondientes autoanticuerpos pueden ser útiles para monitorear y predecir la progresión de la enfermedad y para evaluar la respuesta al tratamiento^{19,20}.

Para potenciales marcadores urinarios, se reportaron elevados niveles urinarios del receptor del RTfs en pacientes con NIgA activa y también en una enfermedad relacionada, la nefritis por púrpura de Schönlein-Henoch. La KIM 1 urinaria (molécula marcadora de daño tubular proximal) se correlacionó con proteinuria pero no con β 2-microglobulina (otro marcador de daño tubular renal) Una excreción urinaria de KIM 1 por encima de la mediana fue asociada con peores consecuencias a nivel renal en pacientes con creatinina sérica > a 135 μ mol/L (1.53 mg/dl). Este estudio mostró que la excreción urinaria de KIM 1 fue un mejor predictor de daño renal que la proteinuria²¹. Para pacientes con NIgA leve (normotensión, función renal normal, y proteinuria < a 1.0 g/ 24 hs), una KIM-1 urinaria elevada puede ser predictiva de los severos cambios morfológicos encontrados en las biopsias renales²².

La relación IL6/FCE urinaria ha sido hallada como un marcador de progresión de NIgA, y se relacionaría con la severidad de la enfermedad y podría predecir el impacto a nivel renal. La relación FCE/MCP-1 en la orina, estaba relacionada a la severidad de las lesiones

histológicas y predijo de una manera significativa el pronóstico renal en pacientes con NlgA. Las concentraciones urinarias de otra quemoquina pro inflamatoria, fractalina y MCP-1 mostraron una correlación inversa con la TFGe y podrían ser útiles para predecir la actividad de la NlgA²³. Se observaron niveles urinarios disminuidos del péptido laminina G3 (perlecano) y de cadenas livianas libres k en pacientes con NlgA y los niveles de ambos se correlacionaron inversamente con la severidad de las características clínicas e histológicas de los pacientes con esta patología²⁴.

Otros marcadores urinarios, como α -1 antitripsina y podocalixina, se han detectado en pacientes con NlgA severa y se asume que la podocalixina urinaria estaba asociada con la severidad de la injuria glomerular en pacientes con enfermedades glomerulares severas incluyendo la NlgA^{25,26}.

En la NlgA, los depósitos de IgA se asocian frecuentemente con componentes del complemento, y la activación del sistema del complemento se asocia con la actividad y progresión de NlgA, por lo que factores del complemento y sus fragmentos pueden servir como biomarcadores de esta patología en suero, orina o tejido renal. El sistema del complemento se puede activar a través de tres vías: la vía clásica, la vía alternativa y la vía de la lectina. La lectina unidora de manosa (MBL) es un miembro de la familia de proteínas de la colectina con un dominio de lectina C-terminal y un esqueleto de colágeno. Sus regiones similares al colágeno pueden reaccionar con las serina proteasas asociadas a la MBL serina proteasa asociada a la manosa (MASP) -1 y MASP-2, y así activar la vía de la lectina del complemento. Además, el depósito de MBL co-localizada con depósitos de IgA se ha identificado como marcador para la activación de la vía de lectina en un número significativo de pacientes con NlgA, y la presencia de MBL puede estar asociada con una lesión glomerular más grave de NlgA. De esta manera, se demostró, en un estudio que los niveles urinarios de MBL estuvieron relacionados con la función renal y la proteinuria, mientras que, un bajo nivel de la misma al momento de la biopsia, estaba asociado con mejores hallazgos histológicos renales y resultados clínicos²⁷.

En un reciente estudio de pacientes iraníes, el C3 mesangial se asoció con un aumento del nivel de creatinina sérica, mayor frecuencia de formación de semilunas, mayor hiper celularidad

endocapilar, celularidad mesangial, y esclerosis segmentaria. Curiosamente, en un estudio de pacientes coreanos, una baja concentración plasmática de C3 correlacionó con la intensidad de los depósitos de C3 mesangial, y cada hallazgo predijo un mayor riesgo de progresión a enfermedad renal terminal^{28,29}.

Así, la activación de C3, representa un biomarcador de actividad, evaluada en plasma por sus niveles disminuidos, por sus fragmentos de descomposición aumentados y en muestras de biopsia por sus depósitos glomerulares.

Otro estudio encontró una asociación entre el componente de complemento C4 des Arg en suero (el cual es generado por la activación del C4 por complejos inmunes a través de la vía clásica y tiene la particularidad de que puede ser detectado en los fluidos biológicos para evaluar la activación del complemento in vivo), con severas formas histológicas de NlgA³⁰.

Como ya vimos, los factores de riesgo asociados con la progresión de la NlgA tradicionales incluyen creatinina sérica, hipertensión y proteinuria al momento del diagnóstico. Además el tabaquismo, la hiperuricemia, la hiperlipidemia y los factores genéticos están vinculados también con la progresión de NlgA. Recientemente algunos autores reportaron que la hiperuricemia estaba asociada con hallazgos patológicos renales tales como glomeruloesclerosis segmentaria, atrofia tubular, y fibrosis intersticial en la NlgA. Sumado a esto Matsukuma y col.³¹ han reportado que los niveles de ácido úrico en suero están relacionados con la progresión de la NlgA y tiene una correlación más fuerte en las mujeres que en los hombres. En otro estudio retrospectivo observacional de 4339 pacientes con NlgA se mostró que el nivel de ácido úrico en suero fue un factor de riesgo independiente asociado a la progresión de la NlgA y la hiperuricemia también tenía efectos en ambos sexos, pero su impacto era más grande en las mujeres que en los hombres³². Considerando estos resultados, el *screening* para hiperuricemia en los pacientes con NlgA ayudaría a seleccionar un grupo de alto riesgo de progresión de la enfermedad e intervenciones apropiadas pueden tener efectos beneficiosos.

De los variados candidatos a biomarcadores para NlgA que se detallaron, es necesario que sean validados con amplios estudios de pacientes y controles antes de que ellos puedan ser introducidos en la práctica clínica.

Apuntar a todos los mecanismos inmunes involucrados es útil para desarrollar nuevos y promisorios indicadores diagnósticos y pronósticos como así también drogas terapéuticas específicas. Todavía quedan por dilucidar mecanismos inmunológicos por lo que se debe ser cuidadoso con la evidencia que no es completamente clara con respecto a la patogénesis por lo cual se debe seguir trabajando para entender la NIgA.

NIgA asociada con enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca (EC) es un desorden autoinmune del intestino delgado originado por la ingesta de cebada, centeno y trigo. El desorden ocurre en individuos genéticamente predispuestos y se estima que afecta a 1 de cada 100 personas en el mundo. La enfermedad tiene manifestaciones tanto intestinales como extraintestinales; esta enfermedad puede estar asociada con otras condiciones autoinmunes, tales como diabetes tipo I, tiroiditis y hepatitis, Síndrome de Sjögren y NIgA. Los individuos con EC presentan un riesgo tres veces mayor de progresar a NIgA con una mayor posibilidad de llegar a enfermedad renal terminal. La forma atípica de EC, que se presenta con unos pocos o a veces ningún síntoma o signos gastrointestinales, es ampliamente responsable de la prevalencia incrementada de EC.

El enlace patogénico entre EC y NIgA involucra una permeabilidad incrementada de la barrera mucosa a patógenos que pueden estimular la producción y posterior depósito de IgA patogénica en el mesangio glomerular³³. En estudios recientes Kiryluk y col.³⁴ realizaron un amplio estudio de asociación de genoma de NIgA y además de las 9 asociaciones informadas previamente, se identificaron seis nuevos marcadores (cuatro en ITGAM-ITGAX, VAV3 y CARD9 y dos independientes en HLA-DQB1 y DEFA) la mayoría de ellas estaban asociadas con riesgo de enfermedad intestinal inflamatoria o mantenimiento de la barrera intestinal, activación de la producción de IgA secretoria y defensa contra patógenos intracelulares. Estos hallazgos podrían explicar la susceptibilidad genética de algunos individuos con EC a desarrollar NIgA. En este sentido se han reportado casos clínicos de pacientes con EC y NIgA en los cuales el tratamiento con inmunosupresores y prednisona no eran efectivos y al realizar una dieta libre de gluten dio

como resultado la completa remisión de la enfermedad renal^{35,36}.

Moeller y col. mostraron falta de evidencia serológica para vincular la nefropatía por IgA con la EC o la reactividad inmune al gluten. Los estudios en pacientes con NIgA no presentaban un incremento significativo del título de anticuerpos tipo IgG o IgA anti gliadina, en comparación con individuos sanos³⁷.

Por lo que podría ser que un pequeño grupo de pacientes que padecen NIgA coexistente con EC la dieta libre de gluten parecería ser el tratamiento de elección para la resolución de la enfermedad renal³⁸.

Glomerulopatías combinadas en Pediatría y NIgA

La glomerulopatía combinada (GC) es el hallazgo histológico de dos enfermedades glomerulares diferentes coexistentes o la superposición de una glomerulopatía secundaria dentro del curso de una original.

La combinación de glomerulopatías es infrecuente en la población pediátrica. Su presencia debe ser sospechada en aquellos pacientes con una enfermedad glomerular de curso clínico atípico.

Existe escasa información sobre la GC, especialmente, en pediatría. La nefropatía por IgA es la glomerulopatía que, con mayor frecuencia, coexiste con otras, tanto original como superpuesta³⁹.

La nefropatía por IgA se asocia, en primer lugar, con la glomerulonefritis posinfecciosa y, en segundo lugar, con la nefropatía membranosa. Más raramente, se encontró junto con glomerulonefritis asociada a anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA)⁴⁰. Es interesante la observación de Jennette et al., quienes reportaron a dos hermanos con nefropatía membranosa con depósitos mesangiales de IgA y sugirieron que los factores genéticos podrían estar involucrados en estas dos afecciones^{41,42}. La glomerulopatía membranosa es la segunda nefropatía que coexiste con otra enfermedad glomerular tanto original como superpuesta, más frecuentemente, con NIgA.

No hay evidencia de que la presencia de GC empeore el pronóstico renal de los pacientes más allá de lo que se espera para cada entidad aislada. Se desconoce si la aparición de una segunda glomerulopatía es coincidencia o se

trata de una entidad glomerular única diferente con un mecanismo patogénico común.

En conclusión, las GC son infrecuentes en los niños y su presentación es muy variable, por lo que es necesaria la biopsia renal para su diagnóstico definitivo.

CONCLUSIONES

La NIgA se define por una proliferación mesangial de grado variable acompañada principalmente de depósitos mesangiales dominantes o co dominantes de IgA del tipo IgA1 deficiente de galactosa, denominada IgA1-Gd por lo tanto su diagnóstico se basa en la biopsia con inmunohistoquímica. También se presenta con proliferación endocapilar, glomeruloesclerosis segmentaria y fibrosis intersticial/atrofia tubular dando mayor implicancia a la progresión de enfermedad renal crónica.

El laboratorio colabora mediante el análisis y medición de la función renal, proteinuria y estudio de la hematuria macro y microscópica cobrando importancia en el seguimiento y la valoración pronóstica no invasiva de esta patología.

Los biomarcadores para NIgA aún no han sido validados en estudios de pacientes y controles por lo que ellos no pueden ser introducidos en la práctica clínica.

La hiperuricemia mostró ser un factor de riesgo independiente en la progresión de la NIgA, particularmente en el sexo femenino.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Loloco B, Alberton V, Fazzini B, Smuclir Quevedo A, Morales D, Malvar A. Nefropatía por IgA. Revisión y conducta terapéutica a propósito de un caso clínico. *Rev Nefrol, Diál y Transpl* 2016; 36 (2) Pág.108-123
2. Penfold R, Prendecki M, McAdoo S, WK Tam F. Primary IgA nephropathy: current challenges and future prospects. *Int. Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2018;11 137-148
3. Espinoza Hernández M, Ortega R. Nefropatía IgA En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) *Nefrología al Día*. <http://www.revistanefrologiaaldia.org/es-articulo-articulo-nefropatia-iga-162>
4. D'Amico G: Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 2004; 24 179-196.
5. Rodriguez J, Haas M, Reich H. IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 12: 677-686.
6. Trimarchi H, Baratt J, Cattran D, Cook T, Coppo R, Haas M, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int*. 2017; 91:1014-1021
7. Chang S and Kang Li X. The Role of Immune Modulation in Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Front. Med.* 2020 7:92
8. Cheng Yeo S, Key Cheung C, Barratt J. New Insights into pathogenesis of IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33: 763-777
9. Maixnerova D, Reilly C, Bian Q, Neprasova M, Novak J, Tesar V. Markers of the progression of Ig A nephropathy. *J Nephrol*. 2016; 29:535-541.
10. Thomson A, Carroll K, Inker L, Floege J, Perkovic V, Boyer Suavet S, et al. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of a IgA Nephropathy. *Clin. J Am Soc Nephrol*. 2019; 14(3):469-481.
11. Praga M, Caravaca F, Yuste C, Cavero T, Hernandez E, Morales E, y col. Nefropatía IgA ¿Qué pacientes están en riesgo de progresar a enfermedad renal terminal y como deberían ser tratados? *Nefrología*. 2018; 38(4): 347-352
12. Gutiérrez E, González E, Hernández A E, Morales E, Martínez M.A, Usera G, y col. Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 51–57.
13. Sevillano AM, Gutiérrez E, Yuste C, Cavero T, Merida E, Rodríguez P, y col. Remission of hematuria improves renal survival in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:3089-99.
14. Barbour SJ, Espino Hernandez G, Reich HN, y col. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2016; 89(1): 167-175
15. Wada Y, Ogata H, Takeshige Y, et al. Clinical significance of IgG deposition in the glomerular mesangial area in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(1):73-82.

16. Cabral Goncalves Fabiano R, Brant Pinheiro S, Almeida Araujo S and Simoes e Silva A. Immunoglobulin A nephropathy: Pathological markers of renal survival in pediatric patients. *Nephrology*. 2016.;21: 995-1002.
17. Hastings MC, Moldoveanu Z, Julian BA et al. Galactose deficient IgA1 in African Americans with IgA nephropathy: serum levels and heritability. *Clin J Am Soc Nephrol*; 2010 5:2069–2074.
18. Yasutake J, Suzuki Y, Suzuki H et al. Novel lectin-independent approach to detect galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1315–1321.
19. Hastings MC, Moldoveanu Z, Suzuki H et al. Biomarkers in IgA nephropathy: relationship to pathogenetic hits. *Expert Opin Med Diagn*.2013; 615-627
20. Caliskan Y, Kirluk K. Novel biomarkers in glomerular disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014; 21:205-216.
21. Peters HP, Waanders F, Meijer E y col. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of end-stage renal disease in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*.2011; 26:3581-3588.
22. Xu PC, Wei L, Shang WY y col. Urinary kidney injury molecule-1 is related to pathologic involvement in IgA nephropathy with normotension,normal renal function and mild proteinuria. *BMC Nephrol* 2014;7:107.
23. Aizawa T, Imaizumi T, Tsuruga K y col. Urinary fractaline and monocyte chemoattractant protein -1 as possible predictors of disease activity of childhood glomerulonephritis. *Tohoku J Exp Med* 2013; 231:265-270.
24. Rocchetti MT, Papale M, d'Apollo AM, y col. Association of urinary laminin G-like 3 and free K light chains with disease activity and histological injury in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(7):1115-1125.
25. Candiano G, Musante L, Bruschi M, et al. Repetitive fragmentation products of albumin and alpha1-antitrypsin in glomerular diseases associated with nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*.2006;17(11):3139-3148.
26. Asao R, Asanuma K, Kodama F, et al. Relationships between levels of urinary podocalyxin, number of urinary podocytes, and histologic injury in adult patients with IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(9):1385-1393.
27. Liu LL, Jiang Y, Wang LN, Liu N. Urinary mannose-binding lectin is a biomarker for predicting the progression of immunoglobulin (Ig)A nephropathy. *Clin Exp Immunol*. 2012;169(2):148-155
28. Maillard N, Wyatt RJ, Julian BA y col. Current understanding of the role of complement in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26:1503-1512
29. Daha MR, Van Kooten C. Role of complement in IgA. *J Nephrol* 2016; 29: 1-4
30. Sogabe A, Uto H, Kanmura S y col. Correlation of serum levels of complement C4a desArg with pathologically estimated severity of glomerular lesions and mesangial hypercellularity scores in patients with IgA nephropathy. *Int J Mol Med*. 2013; 32:307–314
31. Matsukuma Y, Masutani K, Tanaka S, Tsuchimoto A, Fujisaki K, Torisu K, y col. A J shaped association between serum uric acid levels and poor renal survival in female patients with IgA nephropathy. *Hypertens.Res*.2017; 40: 291-297
32. Ryom Oh T, Sang Choi H, Seong Kim Ch, Pyo Kang K, Joo Kwon Y, Gyun Kim S. y col. The effects of hyperuricemia on the prognosis of IgA Nephropathy are more potent in females. *J.Clin Med*. 2020; 9: 176
33. Rantala I, Collin P, Holm K, Kainulainen H, Mustonen J, Mäki M. Small bowel T cells, HLA class II antigen DR, and GroEL stress protein in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 1999; 55(6):2274-2280.
34. Kiryluk K, Li Y, Scolari F, et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat Genet*. 2014;46 (11):1187-1196.
35. Woodrow G, Innes A, Boyd SM, Burden RP. A case of Ig A Nephropathy with celiac disease responding to a gluten-free diet. *Nephrol. Dial Transplant* 1993;8: 1382-1383.
36. Koivuviita N, Terti R, Heiro M, Metsarinne K. A case report: a patient with Ig A nephropathy and coeliac disease. Complete clinical remission following gluten free diet. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 2:161-163

37. Moeller S, Canetta PA, Taylor AK, et al. Lack of serologic evidence to link IgA nephropathy with celiac disease or immune reactivity to gluten. PLOS ONE. 2014;9(4):e94677. *Cent Eur J Immunol*. Published 2014 Apr 14
38. Habura I, Fiedorowicz K, Wozniak A, Idasiak – Piechoka I, Kosikowski P, Oko A. IgA nephropathy associated with celiac disease. 2019; 44(1): 106-108
39. Di Pinto D, Balbarrey Z, Adragna M. Glomerulopatías combinadas comunicación de 2 casos pediátricos . *Arch Argent Pediatr* 2018; 116 (5)
40. Peña Vilches A, Arias Agudelo J, Ossa Gomez L, Gutierrez Gonzalez D, Echeverri Sarmiento J, Lararte Arenas C. Glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada a ANCA en un paciente con nefropatía por IgA. *Rev Colomb Nefrol*. 2017;4(2):200-209
41. Jeannette JC, Newman WJ, Diaz – Buxo JA. Overlapping IgA and membranous nephropathy. *Am J Clin Pathol*. 1987; 88(1): 74-8
42. Miyasaki K, Miyasaki M, Tsurutani H, y col . Development of Ig A nephropaty 14 years after diagnosis of membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(1):140-3
43. Robert T, Berthelot L, Cambier A, Rondeau E, Monteiro R. Molecular Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Trends Mol Med* 2015; 21 (12) 762-765
44. Hitoshi S. Biomarkers for IgA nephropathy on the basis of multi-hit pathogenesis. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23:26-31.

Tabla 1- Clasificación de Haas

I- Mesangio-proliferativa mínima
II- Esclerosante focal
III- Proliferativa focal
IV- Proliferativa difusa
V- Esclerosante crónica

Tabla 2- Clasificación de Oxford

M- Hiper celularidad Mesangial 0= < 50% 1= >50% glomérulos afectados
E- Proliferación endocapilar 0= Ausente 1= Presente
S- Glomeruloesclerosis Segmentaria 0= Ausente 1= Presente
T- Fibrosis Túbulo-intersticial 0= < 25%; 1= 25-50 %; 2= > 50%

Tabla 3- Biomarcadores en suero y sus asociaciones clínicas

Biomarcadores en suero	Asociación clínica
Inmunoglobulina A deficiente en galactosa (IgA1-Gd)	Se correlaciona con NIgA, predice la progresión de la enfermedad
Autoanticuerpos IgG e IgA anti IgA1- Gd	Se correlaciona con NIgA, predice la progresión de la enfermedad
CD89	Correlación inversa con la progresión de NIgA
C3	Correlación inversa con riesgo de progresión a ERT
Acido úrico	Se correlaciona con NIgA, predice la progresión de la enfermedad

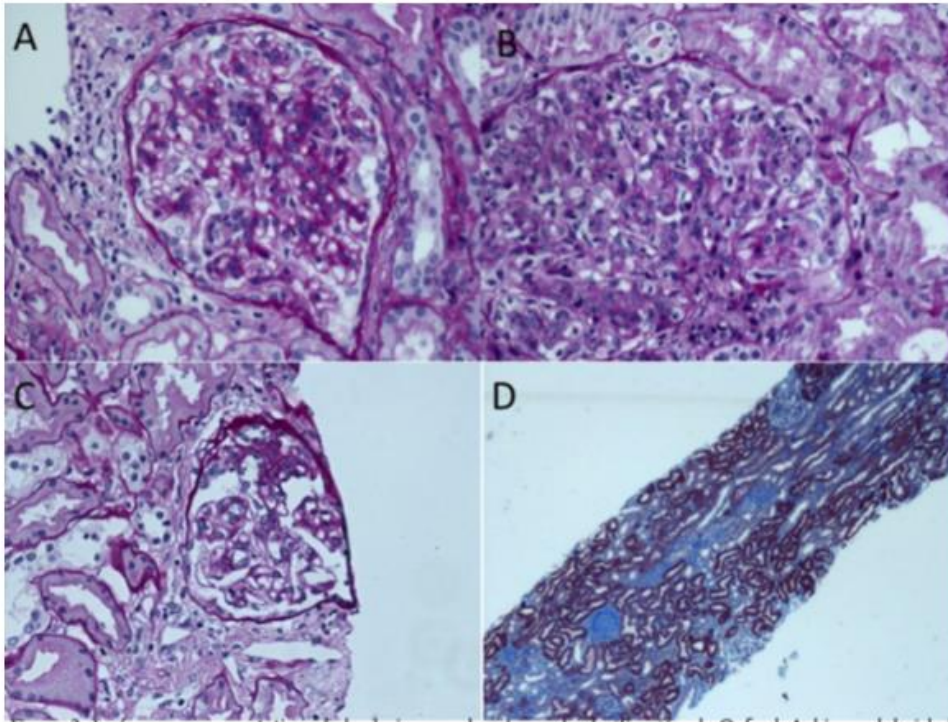
NIgA: Nefropatía por IgA, ERT: enfermedad renal terminal

Tabla 4- Biomarcadores en orina y sus asociaciones clínicas

Biomarcadores en orina	Asociación clínica
Receptor de transferrina soluble (RTfs)	Mas alto en pacientes con NIgA o nefritis por PSH, correlaciona con niveles de proteinuria
Molécula 1 de Injuria renal (KIM-1)	Correlaciona con la proteinuria, combinada con la creatinina sérica correlaciona con un daño renal mayor
Interleuquina 6/Factor de crecimiento epidermal (IL6/ FCE)	Marcador de progresión en NIgA, correlaciona con el daño renal
Factor de crecimiento epidermal/proteína 1 quimiotáctica para monocitos (FCE/MCP-1)	Correlaciona con la severidad histológica y el pronóstico renal
Fractalina	Correlaciona con la patogénesis en las glomerulonefritis mediadas por complejos inmunes
Peptido de Laminina G3 (perlecano)	Niveles disminuidos se correlacionan inversamente con características histológicas
Cadenas livianas libres k	Niveles disminuidos se correlacionan inversamente con características histológicas
Uromodulina	Niveles incrementados predice NIgA
Podocalixina	Asociadas con la injuria renal histológica
Lectina de unión a manosa (MBL)	Correlaciona con la función renal y la proteinuria
Peptido C4a des Arg	Asociada con severos cambios histológicos en NIgA

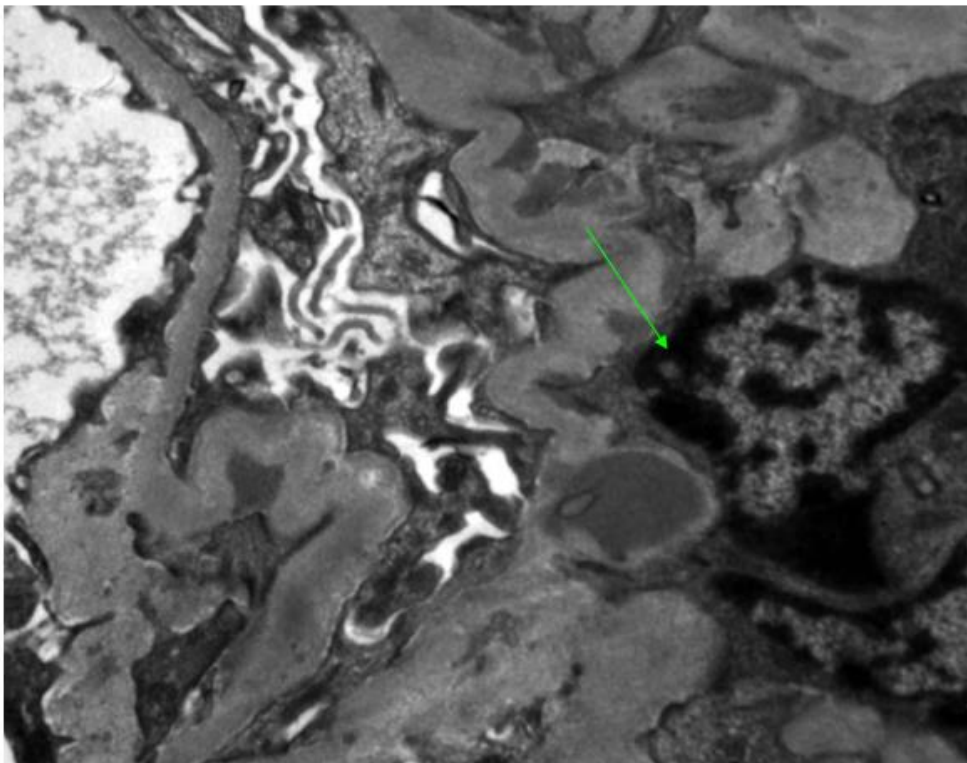
NIgA: Nefropatía por Ig A, PSH: Púrpura de SCHÖNLEIN-HENOCH.

Fig.I- Imágenes representativas de las lesiones valoradas en la clasificación de Oxford.



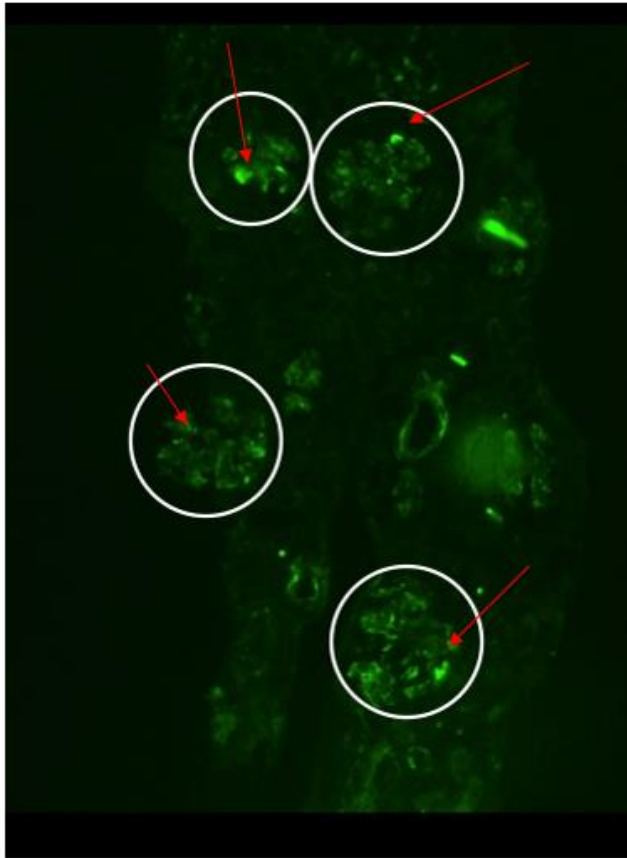
A. hipercelularidad mesangial (M1), B. hipercelularidad endocapilar (E1), C. esclerosis segmentaria (S1), D. atrofia tubular/fibrosis intersticial (T1). Espinoza y col. Nefropatía IgA. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) Nefrología al Día³

Fig.II- Imágenes del estudio por microscopía electrónica con depósitos amorfos electrodensos a nivel mesangial y paramesangial en un paciente con Nefropatía por Ig A



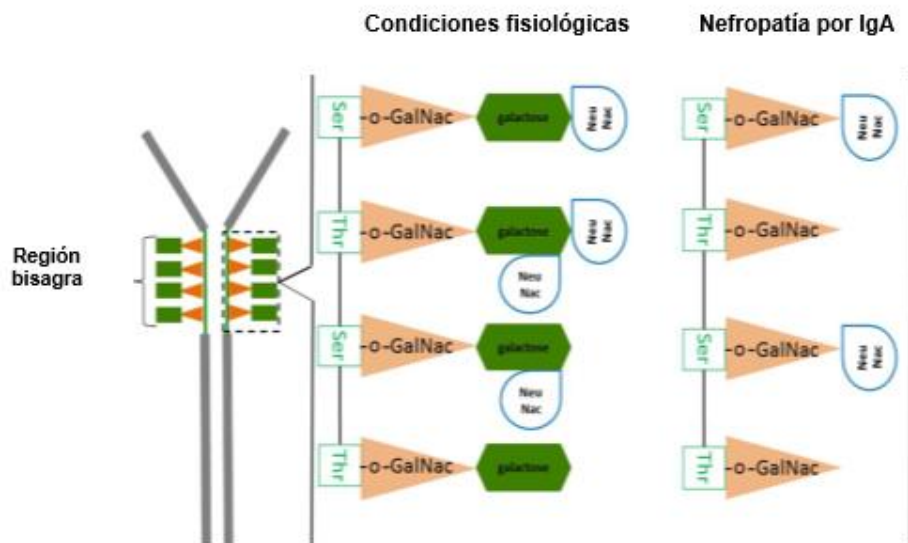
La flecha indica depósito de IgA. Modificada de Espinoza y col. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) Nefrología al Día³.

Fig. III- Imagen del estudio por Inmunofluorescencia de IgA mostrando un patrón mesangial difuso en un paciente con Nefropatía por IgA



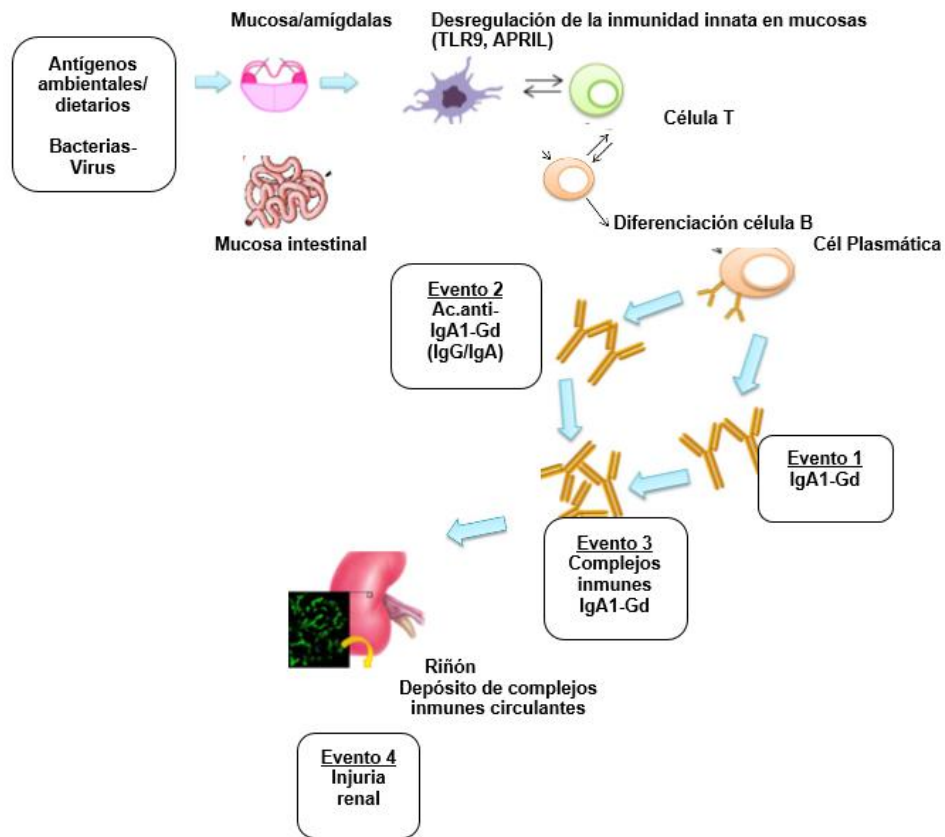
Las flechas indican depósitos de IgA. Modificado de Espinoza y col. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) Nefrología al Día³.

Fig IV- IgA1 Deficiente en Galactosa (IgA1-Gd)



Modificado de De Roberts y col. Trends Mol Med 2015⁴³

Fig. V –Modelo propuesto para la patogénesis de la NIgA



Modificado de Hitoshi S, Clin and Exp Nephrol. 2019 ⁴⁴.