



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del  
volumen Volume  
indexComité Editorial  
Editorial BoardComité Científico  
Scientific  
CommitteeNormas para los  
autores  
Instruction to  
AuthorsDerechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:



### Letters to the Editor / Cartas al Editor

## NUEVOS MARCADORES EVOLUTIVOS DE DAÑO RENAL EN LA NEFROPATÍA IgA

Lizet Katerine Zambrano Chavez

Dirección de "Manadialisis S.A". Ciudad de Chone.  
Manabi. Ecuador

[lizetkaterine@hotmail.com](mailto:lizetkaterine@hotmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2013;2:50-52.

---

#### To the Editor:

La nefropatía IgA se caracteriza por el depósito difuso y generalizado predominante de inmunoglobulina A (IgA) en el mesangio glomerular. Es la forma más común de glomerulonefritis primaria en todo el mundo, con algunas diferencias geográficas: en países asiáticos y en Australia corresponde a la mitad de las glomerulonefritis primarias, en Europa alcanza un 30% y en Estados Unidos de Norteamérica un 10-15%. Por razones desconocidas es infrecuente en la raza negra, y más frecuente en varones (75% de los casos), niños menores de 15 años y en adultos entre 15 y 65 años<sup>1</sup>.

Existen dos subclases de IgA: IgA1 e IgA2, que difieren en que la IgA2 carece de 13 aminoácidos en la región bisagra y esto explica su resistencia a las proteasas bacterianas. La IgA se halla distribuida en el organismo en dos compartimentos: la IgA que circula libremente en el plasma y al IgA que es secretada por las mucosas. En individuos sanos el 95% de la IgA circulante es de tipo IgA monomérica y es producida por las células plasmáticas de la médula ósea, en contraposición con la IgA producida por las células plasmáticas del tejido linfoide de las mucosas, la cual es secretada en forma de dímeros<sup>2</sup>.

Son cuatro los procesos que pueden inducir la lesión renal que culmina en la nefropatía IgA: glicosilación deficiente de la IgA1, síntesis de anticuerpos dirigidos contra la IgA deficiente de galactosa, unión de la IgA deficiente de galactosa a los anticuerpos con formación de complejos inmunes, y la acumulación de estos complejos en el mesangio glomerular. Una vez iniciada la lesión renal se ha visto que la infiltración intrarrenal de macrófagos cumple un papel importante en la patogénesis y progresión de la nefropatía IgA<sup>3</sup>.

La nefropatía IgA es el tipo más común de glomerulonefritis primaria y se caracteriza por poseer un curso clínico variable, dentro de los primeros 10 a 20 años de inicio de la enfermedad puede progresar a enfermedad renal terminal y solo el 3,7% puede tener una remisión clínica espontánea<sup>4-5</sup>. Muchos factores de mal pronóstico han sido identificados tales como la hipertensión, proteinuria, género masculino, creatininemia elevada, así como lesión a nivel túbulo-intersticial y vascular. La extensión de la fibrosis túbulo-intersticial se cree que puede predecir mejor una disminución de la función renal; y se ha demostrado que se asocian a cambios fenotípicos en glomerulos y células intersticiales que pueden ser reconocidos por la expresión de actina de músculo liso (α-SMA)<sup>4</sup>.

El CD 68 es una glicoproteína expresada en la membrana basal de los macrófagos cuya función pareciera consistir en la captación de lipoproteínas de baja densidad<sup>3</sup>. La infiltración intrarrenal de macrófagos cumple un papel importante en la patogénesis y progresión de la nefropatía por inmunoglobulina A (IgA).

Diversos estudios inmunohistoquímicos demostraron la infiltración macrófágica en los muestras de biopsia renal de pacientes con nefropatía IgA, y establecieron una correlación significativa entre el grado de extensión de la infiltración macrófágica y las características clínicas y anatomopatológicas<sup>4</sup>.

Resulta entonces que las infiltraciones de tejido renal positivas para CD68 se han informado en el contexto de formas agresivas de glomerulonefritis<sup>6-7</sup>. Un gran número de citoquinas, mediadores de la inflamación y factores de crecimiento producidos por los macrófagos y otras células están relacionados con la fibrosis renal. Recientemente muchos informes han descritos dos poblaciones distintas de macrófagos que actúan ya sea durante el inicio o en la fase de recuperación de una lesión de la cicatrización. Macrófagos M1 que son reclutados en las primeras 48 horas de una lesión aguda, mientras que los macrófagos M2 predominan en momentos posteriores<sup>6,8-10</sup>.

En un estudio de la Universidad de Sao Paulo de la Facultad Medicina se analizó el valor pronóstico de la infiltración de macrófagos en la nefropatía por IgA (primaria), este estudio relacionó la infiltración de macrófagos y de otros factores relacionados al desarrollo de fibrosis renal, incluyendo TGF-B1 (factor de crecimiento transformante beta1), a-SMA, y NF-KB (factor nuclear kappa beta). Se analizaron 62 pacientes que habían sido diagnosticados como nefropatía IgA entre el año 1983 y 2003. La tinción se realizó con anticuerpos monoclonales anti CD68 (macrófagos) y anticuerpos policlonales para TGF-B1, a-SMA, y NF-KB. El resultado fue que la infiltración de macrófagos en el compartimiento intersticial, se correlacionó con parámetros clínicos e histológicos desfavorables y una peor evolución de la nefropatía por IgA, que se asoció significativamente con la infiltración del número de macrófagos tubulointersticiales. En el análisis multivariado se correlacionó la infiltración de macrófagos con la proteinuria y las lesiones tubulointersticiales, de forma independiente, con la evolución clínica desfavorable<sup>9-10</sup>.

Un estudio desarrollado por el departamento de Medicina Interna de la Universidad de Tampere, Finlandia, en el que se evaluó la severidad de la inflamación tubulointersticial y el pronóstico de la nefropatía IgA, se incluyeron 204 pacientes con biopsias renales, en un lapso de 11 años (enero de 1980 - diciembre del 1990), 64% eran hombres y 36% eran mujeres cuya edad media era de 41 años al ser biopsiadas, 166 pacientes tenían creatinina normal en el momento de la biopsia renal.

Definieron creatinina normal 1,2 mg/dl para hombre y 1 mg/dl para mujeres. La progresión de la enfermedad renal se definió como elevación de la creatinina sérica por encima del límite normal o más de un 20% respecto del valor basal, hipertensión arterial mayor de 140/90 mmHg o el uso de medicación anti hipertensiva. La medición de la proteinuria se basó en orina de 24 horas, y se definió como proteinuria mayor a 1 gr/24 horas. El lapso de seguimiento post-biopsia renal fue de 10 años.

Las muestras de biopsia renales se evaluaron por microscopía óptica (hematoxilina y eosina, reacción de peróxido de Schiff, tricromico de Masson y metenamina plata), se evaluó la celularidad mesangial, glomeruloesclerosis, atrofia tubular, fibrosis intersticial, aterosclerosis hialina y fibrosis arteriolar y se clasificaron semicuantitativamente en 3 grupos en forma normal, leve y marcada. La cuantificación de células se realizó mediante inmunoperoxidasa.

En el análisis se documentó que los hallazgos histopatológicos que se asociaron con la progresión de la nefropatía IgA, fueron la glomeruloesclerosis, atrofia tubular, inflamación intersticial, fibrosis intersticial y la arterioesclerosis hialina se encontraron asociados con la progresión de la enfermedad en todos los pacientes con nefropatía IgA.

En las asociaciones univariadas de la expresión tubulointersticial de leukocyte common antigen (LCA), CD3 Y CD68 con parámetros clínicos de progresión de la nefropatía IgA se vio que la que la expresión de CD3 y LCA se correlacionaron significativamente con el grado de excreción de proteínas en la orina. CD3 también se correlacionó con los niveles séricos de ácido úrico y creatinina pero no en la presión arterial, mientras que la expresión de CD68 también se correlacionó significativamente con la excreción de proteínas en la orina y la creatinina sérica y la progresión de la enfermedad<sup>6-10</sup>.

En conclusión, un aumento del número de macrófagos en la zona tubulointersticial puede servir como un factor predictivo de mal pronóstico en pacientes con nefropatía por IgA, y estas células también se asocian con la expresión de factores pro-fibróticos.

## REFERENCIAS

- 1.- Barratt J, Feehally J, Glassock RJ, Fervenza FC. Clinical presentation and diagnosis of IgA nephropathy. Uptodate.com. Mayo 2012
- 2.- Segarra A. Avances en el conocimiento de la patogenia de la nefropatía IgA: ¿nuevas perspectivas para un futuro inmediato?. *Nefrología* 2010;30: 501-507.
- 3.- Micklem K, Rigney E, Cordell J, Simmons D, Stross P, Turley H, Seed B, Mason D. A human macrophage-associated antigen (CD68) detected by six different monoclonal antibodies. *Br J Haematol.* 1989;73(1):6-11.
- 4.- Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol.*2005;18(5):503-512.
- 5.- Cattran DC, Appel GB, Glassock RJ, Sheridan AM. Treatment and prognosis of IgA nephropathy. 2014 - uptodate.com
- 6.- Myllymäki JM, Honkanen TT, Syrjänen JT, Helin HJ, Rantala IS, Pasternack AI, Mustonen JT. Severity of tubulointerstitial inflammation and prognosis in immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int.* 2007;71:343-348.
- 7.- Lv J, Zhang H, Zhou Y, Li G, Zou W, Wang H. Natural history of immunoglobulin A nephropathy and predictive factors of prognosis: a long-term follow up 204 cases in China. *Nephrology.* 2008; 13:242-246.

8.- Lee HS, Lee MS, Lee SM, Lee SY, Lee ES, Lee EY, Park SY, Han JS, Kim S, Lee JS. Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revisiting H. S. Lee's glomerular grading system. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 ;20: 342-345.

9.- Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattaran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, Berthoux F, Bonsib S, Bruijn JA, D'Agati V, D'Amico G, Emancipator S, Emma F, Ferrario F, Fervenza FC, Florquin S, Fogo A, Geddes CC, Groene HJ, Haas M, Herzenberg AM, Hill PA, Hogg RJ, Hsu SI, Jennette JC, Joh K, Julian BA, Kawamura T, Lai FM, Leung CB, Li LS, Li PK, Liu ZH, Mackinnon B, Mezzano S, Schena FP, Tomino Y, Walker PD, Wang H, Weening JJ, Yoshikawa N, Zhang H. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int.* 2009;76:534-545.

10.- Silva GE, Costa RS, Ravinal RC, Ramalho LN, Reis MA, Moyses-Neto M, Romao EA, Coimbra TM, Dantas M. Renal macrophage infiltration is associated with a poor outcome in IgA nephropathy. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67:697-703.

#### **CORRESPONDENCIA:**

**Dra. Lizet Katherine Zambrano Chavez**  
**Directora del centro "Manadialisis S.A"**  
**Ciudad de Chone.**  
**Provincia de Manabi.**  
**Ecuador**  
**Mail: [lizetkatherine@hotmail.com](mailto:lizetkatherine@hotmail.com)**

---

**Recibido: 30 de Noviembre de 2013.**  
**Publicado: 30 de Diciembre de 2013.**