

Glomerulonefritis mesangial IgA idiopática. Estudio clínico e inmunopatológico de 40 casos y revisión de la literatura

V. GUTIERREZ MILLET, J. J. NAVAS PALACIOS, C. PRIETO, L. M. RUILOPE, G. USERA, A. BARRIENTOS, J. M. ALCAZAR, A. J. PEREZ PEREZ, M. D. JARILLO y J. L. RODICIO.

Servicio de Nefrología y Departamento de Anatomía Patológica. Ciudad Sanitaria «1.º de Octubre». Madrid.

RESUMEN

Entre los años 1975-79 hemos estudiado 40 pacientes con glomerulonefritis (Gn) mesangial IgA idiopática, lo que representó el 17 % de todas las nefropatías glomerulares crónicas biopsiadas en dicho período, siendo por su frecuencia el segundo tipo de Gn observada en nuestro Servicio, detrás de la Gn membranoproliferativa. Los síntomas de comienzo fueron hematuria macroscópica recurrente (72,5 %), microhematuria y/o proteinuria no nefrótica (17,5 %), síndrome nefrítico agudo (7,5 %) e insuficiencia renal crónica (IRC) (2,5 %). Un 50 % de los pacientes tenían niveles de IgA persistentemente elevados en suero y el 55 % elevación de la IgA en saliva. El complemento sérico (C₃, C₄, C₃ PA) fue normal. No se observó una mayor incidencia del antígeno HLA-Bw35 en esta nefropatía. En un tiempo de evolución medio de 5 años el 22,5 % de los casos desarrollaron hipertensión, el 20 % síndrome nefrítico y el 22,5 % IRC, precisando el 7,5 % hemodiálisis periódica. Desde el punto de vista histológico y con microscopia óptica el 10 % presentaba «mínimos cambios», el 35 % una Gn mesangioproliferativa focal y el 55 % una Gn mesangioproliferativa difusa. Los depósitos (DD) mesangiales de IgA se observaron aislados en el 42,5 % y asociados a otras inmunoglobulinas (IgG y/o IgM) o complemento (C₃) en el 57,5 %. Nunca se detectó DD de IgE, C_{1q}, C₄ o fibrinógeno en los glomérulos. Con microscopia electrónica los DD mesangiales fueron constantes, acompañándose de DD subendoteliales en el 16 %, de DD intramembranosos en el 10 % y de DD subepiteliales en el 33 %. Ocasionalmente se observaron DD en las basales de la cápsula de Bowman y en arteriolas extraglomerulares. Fueron factores de mal pronóstico la hipertensión y el síndrome nefrítico e histológicamente la presencia de semilunas epiteliales, sinequias, esclerosis glomerular, lesiones vasculares e intersticiales y la presencia de C₃ en el mesangio. Tras presentar los aspectos clínicos, inmunopatológicos e histológicos de los 40 casos estudiados se hace una extensa revisión de la literatura, con especial referencia a los aspectos inmunopatogénicos de la enfermedad.

Palabras clave: Glomerulonefritis mesangial IgA. Enfermedad de Berger. HLA.

SUMMARY

A group of 40 patients has been diagnosed as having idiopathic mesangial IgA glomerulonephritis between 1975 and 1979 in our Department. The incidence of this entity represents 17 per cent of all primary glomerular diseases seen during this period of time. Only mesangiocapillary glomerulonephritis has a higher frequency of presentation. The initial symptoms and/or signs were in order of frequency: recurrent macroscopic haematuria (72,5 %), asymptomatic proteinuria and/or microhaematuria (17,5 %), acute nephritic syndrome (7,5 %) and chronic renal failure (2,5 %). The levels of IgA were increased in 50 per cent of the patients in serum and in 55 % in saliva. The serum levels of C₃, C₄ and C₃PA were within normal limits. The incidence of HLA-Bw35 antigen was not found to be increased as compared to normal population. During a follow-up period of 5 years, 22,5 per cent of the cases developed arterial hypertension, 20 per cent a nephrotic syndrome and 22,5 % chronic renal failure; 7,5 % required haemodialysis. The pathology in the optic microscopy showed: «minimal changes» in 10 %, focal

mesangioproliferative glomerulonephritis in 35 per cent, and diffuse mesangioproliferative glomerulonephritis in 55 % per cent. Immunohistological studies disclosed diffuse isolated mesangial IgA deposits in 42,5 % of the cases. In the remaining, IgA deposits were associated to IgG, IgM and/or C₃. IgE, C_{1q}, C₄ and fibrinogen were never detected. On the electronic microscopy the presence of mesangial electron dense deposits was always observed and they were accompanied by subendothelial deposits in 16 per cent, intramembranous deposits in 10 per cent and subepithelial deposits in 33 per cent. Occasionally deposits were found in the basement membrane of the capsule of Bowman and the subendothelial region of some extraglomerular arterioles. The presence of hypertension and/or nephrotic syndrome were signs of poor prognosis together with the presence in histological studies of crescentic epithelial proliferation, capsular adhesions, glomerular sclerosis, vascular and interstitial damage and mesangial deposits of C₃. An extensive review of the literature is presented and the immunopathogenesis of the disease is discussed.

Key words: Mesangial IgA glomerulonephritis. Berger's disease. HLA.

INTRODUCCION

Aunque GALLE y BERGER¹ en 1962 habían señalado la existencia de una nefropatía glomerular con «depósitos fibrinoides intercapilares» y GALLE² en 1964 describía al microscopio electrónico (ME) dichos depósitos, no fue hasta 1968 cuando, fruto de la utilización rutinaria de la inmunofluorescencia (IF) en patología renal, BERGER y HINGLAIS³ y en 1969 BERGER⁴ describieron una glomerulonefritis (Gn) caracterizada por la presencia de depósitos (DD) mesangiales difusos de IgA, acompañados frecuentemente de depósitos menos intensos de IgG y C₃ en pacientes sin evidencia de enfermedad sistémica. La mayoría de estos casos tenían una función renal normal y presentaban hematuria macro o microscópica y discreta proteinuria, que se acentuaban coincidiendo con infecciones respiratorias altas. Histológicamente la lesión más común era una Gn proliferativa focal. Esta enfermedad, que ha sido denominada glomerulonefritis mesangial IgA (GN IgA), nefropatía IgA, o enfermedad de Berger y cuya personalidad ha sido y es aún cuestionada por algunos autores⁵⁻⁷, constituye en nuestra opinión una entidad clinicopatológica bien definida. Desde su descripción inicial^{3,4}, el espectro de manifestaciones clínicas y características histológicas ha sido ampliado y mejor definido y hoy sabemos que aunque los brotes de hematuria macroscópica (HM) recurrente intrainfecciosos constituyen la forma de presentación más frecuente⁷⁻¹⁴, en algunos pacientes la enfermedad puede comenzar como síndrome nefrítico agudo¹³, hipertensión arterial^{13,14}, microhematuria y/o proteinuria asintomáticas halladas casualmente^{8,10,12,13}, insuficiencia renal crónica (IRC)¹³ e incluso fracaso renal agudo¹³. Si bien BERGER definió la lesión histológica como una Gn mesangioproliferativa focal^{3,4}, posteriormente se han ido describiendo otros tipos de lesiones en microscopia óptica (MO), principalmente «mínimos cambios» glomerulares^{7,13,15}, Gn mesangioproliferativa difusa acompañada en ocasiones de

semilunas^{7,9,12,16-19} y excepcionalmente Gn esclerosante focal⁷.

Los estudios iniciales, con períodos de observación cortos, sugerían un pronóstico benigno de la enfermedad^{3,4,12,16,18}, pero el seguimiento más prolongado de los pacientes ha demostrado que no es infrecuente que desarrollen IRC^{9,10,13,17}, precisando en ocasiones hemodiálisis periódica o trasplante renal.

En nuestro Servicio, la Gn IgA constituye por su frecuencia el segundo tipo de Gn crónica idiopática, detrás de la Gn membranoproliferativa, y su incidencia en el período 1975-1979 fue del 17 %.

El propósito de este trabajo es el estudio de las características clínicas e inmunopatológicas de los 40 primeros pacientes observados por nosotros y hacer una revisión de la literatura de los aspectos clínicos, anatomopatológicos e inmunopatogénicos de la enfermedad.

MATERIAL Y METODOS

Criterio de selección de los pacientes.—De 240 pacientes con Gn idiopáticas biopsiados en el período 1975-79 y estudiados con MO e IF, se han seleccionado para este trabajo a 40 (17 %) en los que la IF renal demostró la presencia de DD difusos mesangiales, de carácter granular, constituidos predominantemente por IgA. Fueron excluidos del estudio los enfermos con lupus eritematoso disseminado, púrpura de Schönlein-Henoch, vasculitis, hepatitis aguda o crónica, cirrosis, alcoholismo o síndrome de Alport.

Biopsia renal.—El tejido renal obtenido por biopsia percutánea o quirúrgica fue examinado en los 40 casos con MO e IF y en 30 con ME. En todas las biopsias había más de 8 glomérulos para la MO e IF y un mínimo de 2 para la ME. Cuatro pacientes fueron rebiopsiados.

Para MO, el material fue fijado en Zenker, realizándose las inclusiones en parafina y estudiándose diversos cortes de 2-3 micras con hematoxilina-eosina, PAS, tricrómico de Masson y plata metenamina. Los estudios de IF se practicaron utilizando antisueros de conejo anti-IgG, IgA, IgM, IgE, C_{1q}, C₄, C₃ y fibrinógeno (Laboratorios Hyland y Meloy), cuya especificidad fue controlada con inmunoelectroforesis. El material seleccionado

para ME se talló en bloques de un mm. y la fijación se efectuó en reactivo de Karnofsky. La postfijación se realizó en tetróxido de osmio al 1 % en tampón de cacodilato. Después de la deshidratación en una escala de etanol se practicó la inclusión en Epon 812 según técnica de Luft. Los cortes de control se tiñieron en azul de toluidina. Los cortes finos se obtuvieron con un ultramicrotomo LKB III, se montaron en rejilla de cobre y se tiñieron con acetato de uranilo y citrato de plomo. Los cortes fueron examinados y fotografiados en un microscopio electrónico Hitachi HU 12 A. Detalles adicionales sobre estas técnicas han sido descritos previamente por nosotros^{20,21}.

Métodos.—Tras una historia clínica y exploración física completa, se siguió la evolución de los pacientes con revisiones periódicas cada 3 ó 6 meses. Se determinó periódicamente la proteinuria en orina de 24 horas con el método del ácido sulfosalicílico, considerándose como síndrome nefrótico cuando la proteinuria era superior a 3,5 g/día. El sedimento urinario fue examinado en cámara de Addis. El aclaramiento de creatinina se realizó mediante técnica estándar de autoanализador SMA 12 canales, recogiendo orina de 24 horas. Como valores normales de creatinina sérica se consideraron los iguales o inferiores a 1,2 mg/dl. en varones y 1,0 mg/dl. en hembras, estimándose como IRC los aclaramientos de creatinina, inferiores a 80 ml. × min. × 1,73 m². Se practicaron periódicamente determinaciones de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) y complemento (C₃, C₄ y C₃ proactivador) en suero, así como ASLO, cultivo de faringe y otros análisis rutinarios. Las determinaciones de C₃ (beta 1-A), C₄, C₃ proactivador, IgG, IgA e IgM en suero se efectuaron por inmunodifusión radial simple²², utilizando placas comerciales de Behringwerke AG (M-Partigen C₃c, C₄, C₃ proactivador y Tri-Partigen IgG, IgA, IgM), según técnicas descritas^{20,23}. La IgA en saliva se midió en muestras obtenidas en ayunas a las 9 horas, procesándose tras centrifugación de la saliva por inmunodifusión radial simple en placas LC-Partigen IgA de Behringwerke AG. Los valores normales en el suero en nuestro laboratorio (± 2 desviaciones estándar de la media aritmética) en 100 controles sanos fueron: C₃ (beta 1-A): 54-110 mg/dl.; C₄: 14-45 mg/dl.; C₃ proactivador: 11-30 mg/dl.; IgG: 800-1.800 mg/dl.; IgA: 70-300 mg/dl.; IgM: 60-250 mg/dl. Los valores normales de IgA en saliva en 20 controles fueron: 1-7 mg/dl. En algunos pacientes se hizo un análisis semicuantitativo de crioglobulinas en suero, midiéndose el crioprecipitado (criocrito) en muestras de suero incubadas 7 días a 4° C, utilizando como control una alícuota del mismo suero incubado 7 días a 26° C. Las determinaciones del antígeno de histocompatibilidad HLA-Bw35 fueron realizadas por el departamento de Hematología de nuestro hospital, mediante técnicas de microlinfotoxicidad²⁴, utilizando un antisuero comercial Biotest-Serum-Institut. Los estudios estadísticos se efectuaron en una calculadora Olivetti P652, aplicándose los test de chi-cuadrado y la t de Student.

RESULTADOS

I. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

a) **Incidencia, edad y sexo (Fig. 1).**—La Gn IgA representó el 17 % de las 240 Gn crónicas idiopáticas biopsiadas en el período 1975-79, situándose por su incidencia en segundo lugar, detrás de las Gn membrano-proliferativas que representaron el 21 %. De los 40 pacientes, 31 (77,5 %) eran varones y 9 (22,5 %) hembras y la edad de comienzo más frecuente fue la comprendida entre los 10 y 30 años, período en el que se incluyen el 72,5 % de los casos.

b) **Forma clínica de presentación.**—En 29 de 40

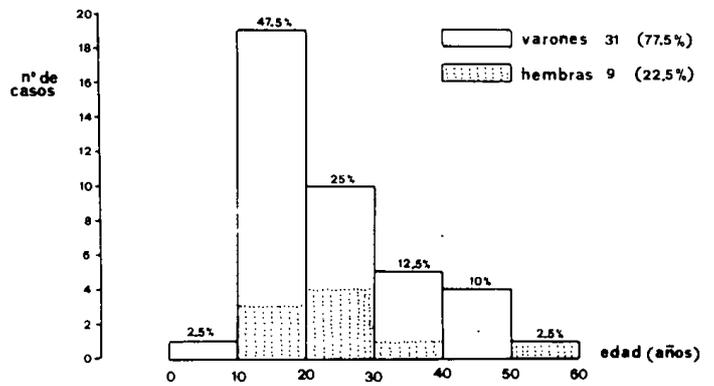


Fig. 1.—Distribución por edades y sexo de 40 casos de glomerulonefritis mesangial IgA.

pacientes (72,5 %) la nefropatía se inició aparentemente como hematuria macroscópica recurrente y de ellos 3 presentaron síndrome nefrótico en el primer año de evolución. A lo largo de ésta, otros 6 pacientes, cuya nefropatía se había iniciado con otra forma clínica de comienzo, tuvieron también algún brote de HM, con lo que en total fueron 35 (87 %) los casos que presentaron uno o más brotes de HM. En los protocolos clínicos pudimos recoger 258 episodios de HM en los 35 pacientes mencionados, lo que supone una media de 7,3 episodios de HM por paciente (mínimo: 1, máximo: 70). De los 258 brotes de HM, 203 (78 %) fueron aparentemente desencadenados por infecciones y 55 (22 %) no. Las infecciones asociadas a los brotes hematóxicos fueron las siguientes: faringoamigdalitis aguda (71 %), laringotraqueobronquitis (24 %), sinusitis aguda (2 %), flemón dentario (1 %), neumonía (0,5 %), bronquiectasias infectadas (0,5 %) y osteomielitis (0,5 %). Los episodios de HM se presentaron coincidentes o dentro de las primeras 48 horas del inicio clínico de la infección y tuvieron una duración variable entre una sola micción hematóxica a 2 ó 4 días, acompañándose a veces de molestias urinarias bajas, como disuria, polaquiuria y tenesmo. Desde el punto de vista bacteriológico, sólo en un número limitado de casos (102 brotes de HM) se pudieron practicar estudios, ya que la mayoría de los pacientes tuvieron los brotes de HM fuera del control hospitalario. En 12 de 70 cultivos de faringe (17 %) se aisló estreptococo beta-hemolítico del grupo A, que coincidió con un aumento significativo del título de ASLO. En 2 de 30 cultivos de esputo (6 %) se aisló Haemophilus influenzae. En un paciente, la HM fue desencadenada por una neumonía neumocócica y en otro por una osteomielitis por Staphylococcus aureus coagulasa negativo.

De los 55 episodios de HM no desencadenados aparentemente por infecciones, sólo en 9 (17 %) se pudieron invocar posibles factores asociados, que fueron en 4 casos la práctica de ejercicios físicos violentos, en 2 vacunaciones, en 2 amigdalectomías y en uno la extracción de una pieza dentaria. En los 46 restantes (84 %) los episodios de HM fueron aparentemente espontáneos. No observamos correlación entre el tiempo de evolución de

la nefropatía y la frecuencia de HM. De los 35 pacientes con brotes de HM, 14 (40 %) tuvieron dolor lumbar bilateral durante los episodios hematóricos y en algunos casos estas molestias persistieron entre las crisis de HM.

En 6 pacientes (15 %) la enfermedad se inició aparentemente como microhematuria y proteinuria no nefrótica y en uno (2,5 %) como proteinuria no nefrótica aislada sin microhematuria, acudiendo al hospital asintomáticos para estudio de estas alteraciones, halladas casualmente en un examen rutinario de salud.

En 3 casos (7,5 %) la forma clínica de comienzo fue la de un síndrome nefrítico agudo típico, con hematuria macroscópica, proteinuria, edemas, hipertensión y en 2 pacientes oliguria con insuficiencia renal transitoria. Estos episodios se iniciaron a los 2 ó 3 días de una faringoamigdalitis aguda febril, que en un caso fue estreptocócica.

En un paciente (2,5 %) la enfermedad tuvo un comienzo insidioso con sintomatología de IRC e hipertensión arterial, microhematuria y proteinuria no nefrótica.

c) **Situación clínica de los pacientes al practicarse la biopsia renal.**—La biopsia renal se hizo en general precozmente tras la aparición de los primeros síntomas. En el 55 % dentro del primer año, en el 17,5 % en el segundo y en el 10 % en el tercero. En el 82,5 % dentro de los tres primeros años de evolución aparente de la enfermedad. En 7 casos (17,5 %) el diagnóstico histológico se efectuó con más de 5 años de evolución clínica (media: 12 a., límites: 5-28 a.).

En el momento de practicarse la biopsia, 6 pacientes (15 %) tenían hipertensión fija, uno (2,5 %) hipertensión transitoria en el seno de un síndrome nefrítico agudo y 33 (82,5 %) estaban normotensos. Con respecto a la función renal, 3 (7,5 %) padecían IRC, uno (2,5 %) insuficiencia renal aguda transitoria por síndrome nefrítico agudo y 36 (90 %) tenían normofunción renal. Tres pacientes (7,5 %) tenían síndrome nefrítico, 29 (72,5 %) proteinuria no nefrótica y 8 (20 %) no presentaban proteinuria. Treinta y dos casos (80 %) tenían microhematuria, 7 (17,5 %) hematuria macroscópica y sólo uno (2,5 %) no tenía alteraciones del sedimento urinario.

d) **Inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM) en suero (Fig. 2).**—En el momento de practicarse la biopsia renal se determinaron las inmunoglobulinas en suero en 36 pacientes. Dieciocho (50 %) tenían la IgA elevada (> 300 mg/dl.) y otros 18 normal. La IgG fue normal en 32 y estaba descendida en 4 pacientes (11 %) no nefróticos. La IgM fue normal en 33 casos y elevada en 3 (8 %).

e) **Evolución de la IgA en suero (Fig. 3).**—Los niveles séricos de IgA fueron seguidos en 21 pacientes, observándose que 10 evolucionaron con IgA alta y otros 10 con IgA normal. En un solo paciente con IgA elevada, ésta se normalizó durante la evolución. Es de destacar que parecen diferenciarse claramente dos subgrupos de enfermos, unos con IgA persistentemente elevada y otros con IgA persistentemente normal. Los valores más

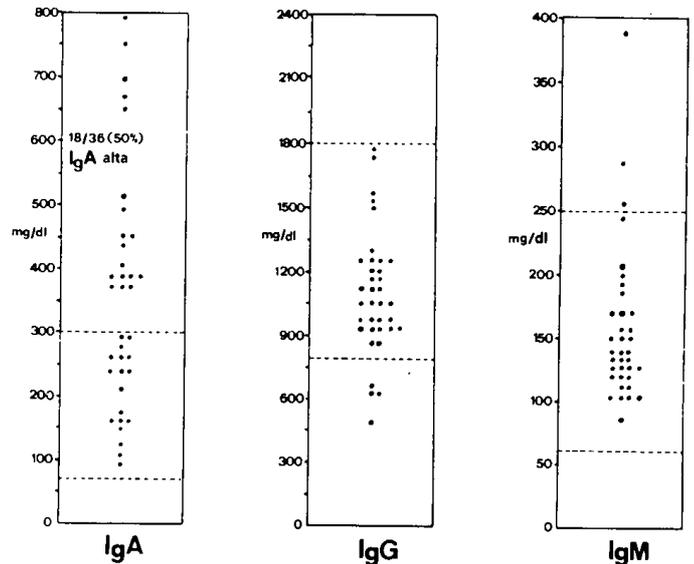


Fig. 2.—Niveles séricos de inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM) al practicarse la biopsia renal en 36 pacientes con glomerulonefritis mesangial IgA.

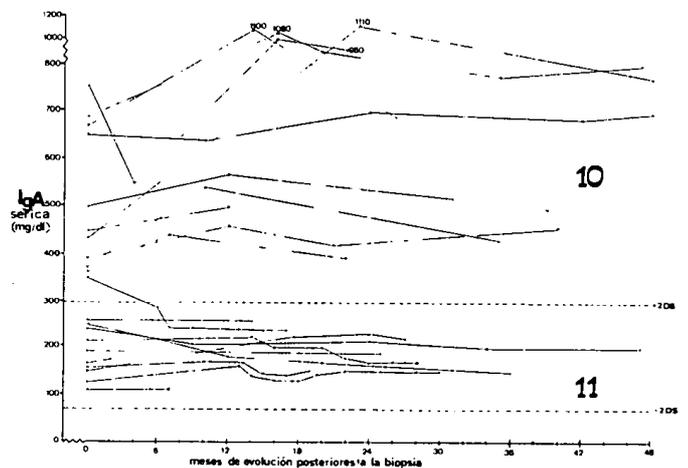


Fig. 3.—Evolución de la IgA sérica en 21 pacientes con glomerulonefritis mesangial IgA.

altos de IgA que hemos observado fueron de 1.000 a 1.100 mg/dl.

f) **IgA en saliva (Fig. 4).**—En 20 casos se midieron los niveles de IgA en saliva, hallándolos elevados en 11 (55 %) y normales en 9 (45 %). Los valores de IgA salival fueron significativamente más altos en los pacientes con IgA sérica elevada que en los que tenían la IgA en suero normal ($p < 0,01$).

g) **Complemento sérico.**—En 36 pacientes se determinaron los valores en suero de las fracciones C_3 (beta 1-A), C_4 y C_3 proactivador del complemento al practicarse la biopsia y a lo largo de la evolución. En ninguno observamos hipocomplementemia C_3 ni C_4 . Dos casos tenían el C_3 y 6 el C_4 elevados. El C_3 proactivador fue normal en todos los pacientes, menos en 3 que lo tenían bajo sin padecer síndrome nefrítico.

h) **HLA-Bw35.**—El antígeno de histocompatibilidad HLA-Bw35 se detectó en 7 de 26 pacientes con Gn IgA (27 %) y en 9 de 60 controles sanos (15 %), sin que es-

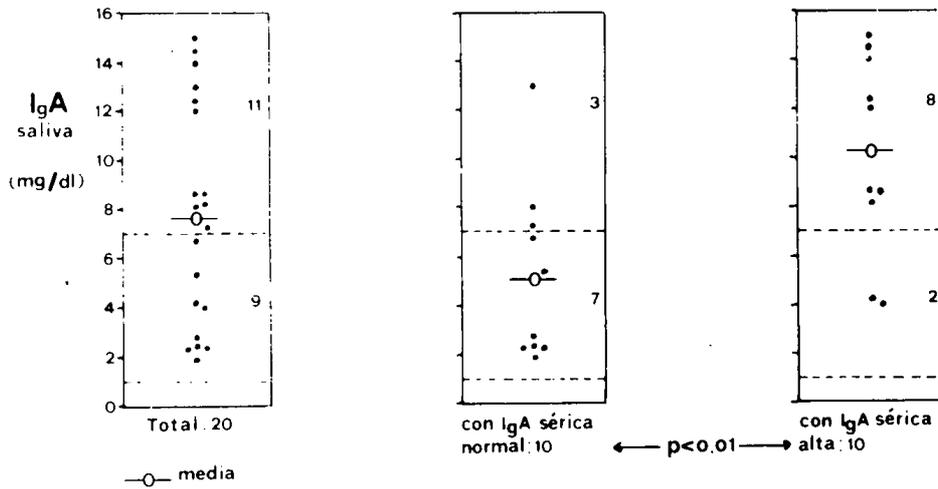


Fig. 4.—Niveles de IgA en saliva en 20 pacientes con glomerulonefritis mesangial IgA.

tas diferencias tuvieran significación estadística aplicando el test del chi-cuadrado (test exacto de Fisher).

i) **Otras investigaciones analíticas.**—No observamos alteraciones peculiares en el hemograma, número ni morfología de las plaquetas, velocidad de sedimentación, ni niveles séricos de ácido úrico, que no fuesen explicables por el grado de función renal de los pacientes. En 3 de 20 casos (15 %) se observaron crioglobulinas en el suero. En ningún paciente se detectó factor reumatoide, PCR, anticuerpos antinucleares ni anti-DNA, test de sífilis positivo, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgsHB) ni anticuerpos anti-AgsHB, en suero.

j) **Remisiones clínicas espontáneas.**—De los 40 pacientes, 11 (27 %) tuvieron remisiones transitorias espontáneas de la proteinuria que duraron entre 5 meses y 4 años (\bar{x} : 16 meses). Durante la remisión de la proteinuria, en 6 remitió también la microhematuria y en 5 persistió. Doce casos (30 %) tuvieron remisiones transitorias de la microhematuria durante periodos que variaron entre 4 meses y 2 años (\bar{x} : 12 meses). Durante la remisión de la microhematuria en 4 persistió la proteinuria, en 6 ésta remitió simultáneamente y 2 no habían presentado nunca proteinuria. Seis de los 40 (15 %) tuvieron remisiones simultáneas de la microhematuria y de la proteinuria durante periodos comprendidos entre 5 y 16 meses (\bar{x} : 9 meses). De estos 6 pacientes, en 3 la microhematuria reapareció antes que la proteinuria y en 3 simultáneamente. Las remisiones comentadas no se observaron nunca en pacientes con hipertensión, aunque sí en 2 enfermos con insuficiencia renal crónica leve.

II. HALLAZGOS HISTOLOGICOS

a) Microscopía óptica:

a1) **Lesiones glomerulares.**—Las lesiones glomerulares fundamentales consistieron en un incremento y ensanchamiento de la matriz mesangial, proliferación focal o difusa de células mesangiales, DD «fibrinoides» en el

mesangio y en algunos casos proliferación extracapilar (semilunas epiteliales), sinequias y esclerosis glomerular.

En base a los hallazgos con MO, hemos clasificado a los 40 pacientes en 3 grupos: 1) «mínimos cambios» glomerulares: 4 casos (10 %); 2) glomerulonefritis mesangioproliferativa focal: 14 casos (35 %) y 3) glomerulonefritis mesangioproliferativa difusa: 22 casos (55 %). En los 4 casos de «mínimos cambios», los glomérulos eran con MO prácticamente normales o con mínimo incremento de la matriz mesangial, sin proliferación celular ni DD «fibrinoides», siendo la IF la técnica histológica que reveló la presencia de DD difusos de IgA en el mesangio y permitió establecer el diagnóstico. En 14 pacientes observamos una Gn mesangioproliferativa focal, con lesiones caracterizadas por incremento de matriz y proliferación de células mesangiales, más acentuada en el eje mesangial, que afectaba a menos del 50 % de los glomérulos estudiados, siendo estas lesiones habitualmente segmentarias aunque a veces se extendían por todo el ovillo, en los glomérulos afectados. En los 22 casos de Gn mesangioproliferativa difusa las lesiones ya referidas afectan a prácticamente todos los glomérulos, siempre a más del 80 %, extendiéndose globalmente por todo el ovillo, aunque con intensidad variable de unos glomérulos a otros (Fig. 5).

Observamos la presencia de DD «fibrinoides» en el mesangio (intercapilares) en el 50 % de los casos. Once pacientes (27,5 %) presentaban en la biopsia sinequias glomerulares y en 7 (17,5 %) se evidenció proliferación extracapilar, con semilunas de carácter epitelial que abarcaban del 7 al 33 % de los glomérulos (\bar{x} : 14 %). En 15 casos (37,5 %) se observaron uno o más glomérulos esclerosados, con una incidencia de esclerosis glomerular variable entre 6 y 89 % (\bar{x} : 21 %). Más adelante comentaremos el valor pronóstico de estas lesiones y su correlación con el desarrollo del IRC.

Cuatro pacientes, 2 con Gn mesangioproliferativa focal y 2 con difusa, fueron rebiopsiados entre 1 y 3 años después de practicarse la primera biopsia, debido a un em-

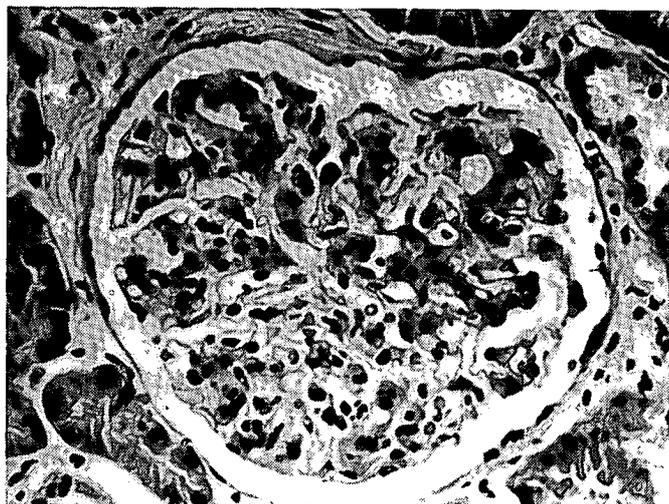


Fig. 5.—Glomerulonefritis mesangioproliferativa difusa IgA. Se observa una proliferación difusa de células mesangiales, formando agrupaciones de tres o más células en el mismo eje mesangial y un incremento de la matriz (HE \times 400).

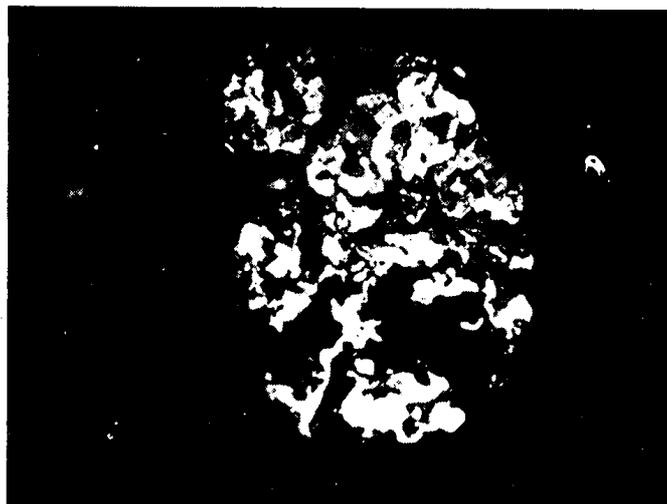


Fig. 6.—Depósitos granulares difusos de IgA en el mesangio, detectados con inmunofluorescencia (suero anti-IgA \times 400).

peoramiento clínico consistente en el desarrollo de síndrome nefrótico o IRC, observándose en la segunda biopsia de los 4 pacientes una Gn mesangioproliferativa difusa con lesiones más extensas y evolucionadas.

a2) *Lesiones vasculares.*—Trece pacientes (32,5 %) tenían lesiones vasculares evidentes en arteriolas de mediano y pequeño calibre, consistentes en hiperplasia parietal (11 casos), hialinización arteriolar (5 casos), proliferación endotelial (2 casos) y multiplicación de la elástica interna (2 casos). No pudimos establecer una correlación entre las lesiones vasculares y la presencia de hipertensión, pues de los 13 con lesiones vasculares, 6 (46 %) eran o habían sido hipertensos y 7 (54 %) no lo eran en el momento de la biopsia ni había constancia de que lo hubieran sido previamente.

a3) *Lesiones intersticiales y tubulares.*—Veintitrés casos (57,5 %) tenían afectación intersticial y tubular. Las lesiones intersticiales consistieron en infiltración de elementos linfocitarios, fibrosis intersticial y periglomerular. Estas lesiones, muy variables en grado y extensión, eran la mayoría de las veces focales. Las lesiones tubulares eran de atrofia focal tubular, habitualmente en las áreas de afectación intersticial. En 2 pacientes con nefrosis se observaron células espumosas en el intersticio. No pudimos establecer una correlación entre la existencia de hipertensión y la afectación tubulointersticial, ni entre ésta y las lesiones vasculares, pues de los 23 pacientes con alteraciones morfológicas tubulares e intersticiales, 12 tenían lesiones vasculares asociadas y 11 no. Las implicaciones pronósticas de los cambios vasculares e intersticiales serán comentados más adelante.

b) *Inmunofluorescencia (Fig. 6).*—Se observaron DD de IgA en los 40 casos, de IgG en 19/40 (47 %), de C₃ en 15/40 (37 %) y de IgM en 3/39 (8 %). No se detectó en ninguna biopsia DD de IgE, C₁q, C₄ ni fibrinógeno. Los DD eran de aspecto granular, difusos y localizados en el mesangio. En sólo 2 casos había además pequeños y débiles DD de IgA en las asas periféricas, junto a los mesangiales,

que eran predominantes. Se halló IgA aislada en 17 casos (42,5 %), IgA + IgG + C₃ en 9 (22,5 %), IgA + IgG en 8 (20 %), IgA + C₃ en 3 (7,5 %), IgA + IgG + IgM + C₃ en 2 (5 %) e IgA + IgM + C₃ en uno (2,5 %), sin que estas diferentes combinaciones se correlacionaran con los hallazgos de la MO.

c) *Microscopia electrónica.*—En 30 pacientes se obtuvo tejido renal para estudio ultraestructural. En todos se observó un aumento de matriz mesangial y proliferación de células mesangiales, de intensidad variable. En los 30 casos se demostraron DD densos mesangiales (Fig. 7), acompañados en 5 casos (16 %) de DD subendoteliales (Fig. 8), en 3 (10 %) de DD intramembranosos y en 10 (33 %) de DD subepiteliales o extramembranosos (Fig. 9). En un caso se vieron DD granulares en la membrana basal de la cápsula de Bowman y en 2 DD en la región subendotelial de algunas arteriolas extraglomerulares (Fig. 10). Además de estas alteraciones, se observaron cambios en la estructura de la membrana basal glomerular que consistían en adelgazamiento (6 casos) y desdoblamiento focal de la lámina densa (4 casos). Una extensa



Fig. 7.—Se observan frecuentes depósitos densos en la matriz mesangial y entre la membrana basal glomerular y las células mesangiales (ME \times 6.400).

revisión de los hallazgos ultraestructurales ha sido publicada por nosotros ²⁵.

III. EVOLUCION Y PRONOSTICO

a) Evolución.—El tiempo de evolución conocido desde el inicio aparente de la nefropatía al último control varió entre 6 meses y 29 años, con un tiempo de evolución medio para los 40 enfermos de 5 años. Durante este periodo, 9 pacientes (22,5 %) desarrollaron hipertensión arterial fija, 8 (20 %) síndrome nefrótico y 9 (22,5 %) IRC, entrando 3 enfermos (7,5 %) en hemodiálisis periódicas a los 3,7, 7,5 y 16,5 años de evolución. De los 9 con hipertensión, en 7 ésta se asoció a IRC y en 2 no, controlándose habitualmente con diuréticos y betabloqueantes. El síndrome nefrótico apareció en 3 pacientes dentro del primer año de evolución, asociado a crisis de HM recurrente y en los 5 restantes en fases evolutivas más avanzadas, siendo persistente en 5 casos y remitiendo espontáneamente a proteinuria no nefrótica en 3. De los 8 pacientes que presentaron síndrome nefrótico, 6 desarrollaron IRC.

El tiempo de evolución en que se instauró la IRC, en los 9 casos que la presentaron fue muy variable, oscilando entre uno y 14 años. En la figura 11 se representan las curvas actuariales de supervivencia renal y de supervivencia de la normofunción renal, calculadas para 20 años de evolución. La supervivencia renal a los 5 años fue del 96 %, a los 10 y 15 años del 91 % y a los 20 años del 84 %. Sin embargo, la supervivencia de la normofunción renal a los 5 años fue del 73 %, a los 10 años del 65 %, a los 15 años del 61 % y a los 20 años del 56 %, lo cual indica que en esta nefropatía el desarrollo de IRC no es infrecuente, aunque la velocidad de progresión de la misma es en general lenta.

b) Factores clínicos pronósticos (tabla I).—No se observó una correlación estadísticamente significativa entre la edad que tenían los enfermos al inicio de la nefropatía y la evolución clínica. Aunque la duración aparente de la GN IgA fue de 6,2 años en los 9 casos que desarrollaron IRC versus 4,6 años en los 31 que no la presentaron, estas diferencias no tuvieron valor estadístico. Ni la presencia de HM recurrente ni el número de brotes hematóxicos tuvieron significación pronóstica. Por el contrario, la existencia de hipertensión arterial y de proteinuria superior a 3,5 g/día fueron dos parámetros clínicos claramente asociados al desarrollo de IRC. Los niveles de IgA en suero y la presencia del antígeno HLA-Bw35 no tuvieron valor predictivo en la evolución de nuestros pacientes.

c) Factores histológicos pronósticos (tabla II).—Con respecto a los hallazgos con MO, no hemos encontrado una correlación entre los subtipos en que hemos dividido a nuestros pacientes («mínimos cambios», Gn mesangioproliferativa focal y Gn mesangioproliferativa difusa) y la evolución clínica, aunque debe tenerse en



Fig. 8.—Depósito granular subendotelial, localizado entre la membrana basal glomerular y la lámina fenestrada (ME x 12.000).



Fig. 9.—Depósito granular extramembranoso y proyecciones de la membrana basal glomerular (ME x 16.000).



Fig. 10.—Depósito subendotelial de gran tamaño en una arteriola extraglomerular (ME x 2.400).

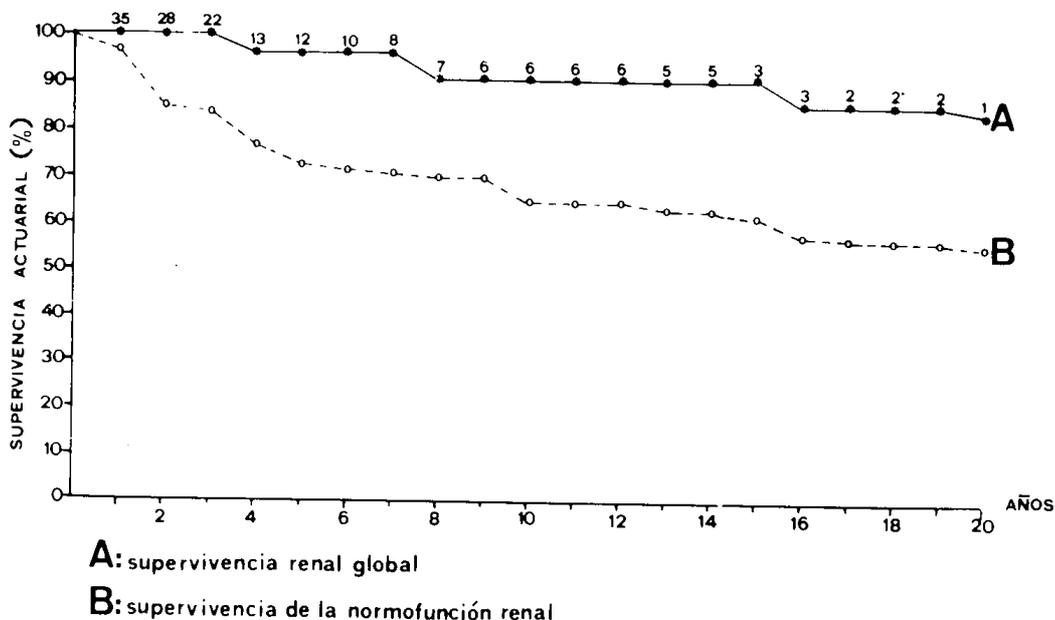


Fig. 11.—Curvas actuariales de supervivencia renal y de la normofunción renal.

TABLA I

FACTORES CLINICOS PRONOSTICOS EN LA EVOLUCION DE 40 PACIENTES CON GLOMERULONEFRITIS MESANGIAL IgA

	Con IRC (n = 9)	Sin IRC (n = 31)	P *
Edad al comienzo de la nefropatía (años) ($\bar{x} \pm 1$ DS)	28 \pm 12	21 \pm 11	NS
Duración aparente de la nefropatía ($\bar{x} \pm 1$ DS)	75 \pm 60 m. (6,2 a.)	56 \pm 75 m. (4,6 a.)	NS
Hematuria macroscópica recurrente	6 (67 %)	23 (74 %)	NS
Hipertensión arterial	7 (78 %)	2 (6 %)	< 0,0001
Proteinuria > 3,5 gr/d.	6 (67 %)	2 (6 %)	< 0,0005
IgA sérica > 300 mg/dl.	6/9 (67 %)	13/28 (46 %)	NS
HLA-Bw35 positivo	2/6 (33 %)	5/20 (25 %)	NS

* La significación estadística fue calculada con test de Student y del chi-cuadrado.
 m = meses, a = años, NS = no significativo, IRC = insuficiencia renal crónica.

TABLA II

FACTORES HISTOLOGICOS PRONOSTICOS EN LA EVOLUCION DE 40 PACIENTES CON GLOMERULONEFRITIS MESANGIAL IgA

	Con IRC (n = 9)	Sin IRC (n = 31)	P *
«Mínimos cambios»	0	4 (13 %)	NS
Gn mesangioproliferativa focal	2 (22 %)	12 (39 %)	NS
Gn mesangioproliferativa difusa	7 (78 %)	15 (48 %)	NS
Sinequias	6 (67 %)	5 (16 %)	< 0,01
Incidencia de semilunas epiteliales	5 (55 %)	2 (6 %)	< 0,005
% de glomérulos con semilunas ($X \pm 1$ DS)	19 \pm 2 %	8 \pm 2 %	< 0,05
Incidencia de esclerosis glomerular	7 (78 %)	8 (25 %)	< 0,01
% de glomérulos esclerosados ($X \pm 1$ DS)	32 \pm 27 %	11 \pm 6 %	< 0,05
Lesiones vasculares	6 (67 %)	7 (22 %)	< 0,05
Lesiones intersticiales	9 (100 %)	14 (45 %)	< 0,05
Depósitos de IgG	4 (44 %)	15 (48 %)	NS
Depósitos de C ₃	6 (67 %)	9 (29 %)	< 0,05

* La significación estadística fue calculada con test de Student y del chi-cuadrado.
 NS = no significativo.

cuenta que algunos pacientes desarrollaron la IRC varios años después de practicarse la biopsia renal y por tanto es probable que se produjese una transición histológica desde lesiones focales a difusas, como hemos demostrado en dos de nuestros casos rebiopsiados. Como puede observarse en la tabla II la presencia y extensión de semilunas epiteliales y esclerosis glomerular, así como la existencia de sinequias, lesiones vasculares y lesiones intersticiales, se asociaron a una peor evolución clínica. En los estudios de IF hemos hallado que la presencia de DD de C₃ junto a los de IgA es más frecuente en los pacientes con peor evolución, no siendo así con respecto a los depósitos de IgG. Con ME no hemos observado que los casos con DD subendoteliales asociados a los mesangiales evolucionasen peor que los que solamente tenían DD mesangiales.

DISCUSION

La GN IgA es una entidad clinicopatológica bien definida que puede observarse de forma primaria (idiopática) o en el seno de diversas enfermedades como la púrpura de Schönlein-Henoch²⁶⁻²⁸, lupus eritematoso diseminado^{4,8,29}, hepatitis aguda³⁰ y cirrosis hepática de etiología predominantemente alcohólica³¹⁻³⁵. Se han descrito asimismo algunos casos aislados de nefropatía IgA asociados a inmunotrombocitopenia familiar^{35,36,37} y hemosiderosis pulmonar³⁸. En nuestra experiencia, esta enfermedad representó el 17 % de todas las Gn primarias biopsiadas en el período 1975-79, siendo por su incidencia el segundo tipo de Gn crónica, detrás de la Gn membranoproliferativa, cuya frecuencia fue del 22 % en dicho período. Nuestra incidencia de Gn IgA es superior a la observada en Estados Unidos: 2 a 5 %^{5,8,12}, Inglaterra: 4 a 7 %^{9,39} y Canadá: 4 a 8 %^{29,40} y comparable a las series de Francia: 18 a 25 %^{3,17,41}, Italia: 20 %⁷² y Australia: 18 %¹³. En nuestro país, en cuatro series publicadas la incidencia estimada ha sido del 7,7 %⁴², 17 %⁴³, 24 %⁴⁴ y 27 %⁴⁵. La menor frecuencia aparente en países anglosajones^{5,8,9,12,29,39,40} con respecto a latinos^{3,13,17,41,43,44,45,72} pudiera ser en parte debida a una mayor restricción en los primeros de los criterios indicativos de biopsia renal, aunque no pueden descartarse posibles condicionamientos genéticos. Probablemente, la incidencia real de esta enfermedad sea superior a la estimada, como sugieren datos recientes de BERGER⁴¹, quien observó que la nefropatía IgA era responsable del 10 % de todas las insuficiencias renales terminales a las que se practicó trasplante renal y se estudió histológicamente el riñón del receptor en el acto quirúrgico. Muchos de estos casos no habían sido biopsiados ni diagnosticados antes de entrar en diálisis.

La enfermedad afecta principalmente a varones en una proporción del 70 al 89 %^{3,7-10,13,46,47} y el pico de mayor incidencia se sitúa entre los 10 y 30 años^{7-10,13,16,17,48,49}. Se han comunicado algunos casos familiares^{31,50,51} y nosotros hemos demostrado con do-

cumentación histológica el carácter potencialmente hereditario de esta nefropatía⁵².

Las manifestaciones clínicas iniciales son variables e incluyen prácticamente todas las formas de expresión clínica de las glomerulonefritis, a excepción del síndrome nefrótico, que si bien aparece con cierta frecuencia en el curso evolutivo de la enfermedad, es excepcional que constituya la forma clínica de presentación^{4,16,19}. En la mayoría de los pacientes, la nefropatía comienza con HM, casi siempre recurrente, que suele coincidir en casi el 80 % de los casos con infecciones del tracto respiratorio alto, principalmente faringoamigdalitis agudas^{4,8,9,12,13,16,20,29,46,53}; la HM aparece simultáneamente con la infección o dentro de las primeras 48-72 horas de haberse iniciado ésta y no suele durar más de 2 ó 3 días, acompañándose a veces de dolor lumbar bilateral⁸⁻¹⁴. Sólo en un número reducido de casos se ha logrado demostrar que estas infecciones respiratorias son de origen bacteriano y aunque nosotros, al igual que otros autores¹⁹, hemos puesto de manifiesto la etiología estreptocócica en algunas ocasiones, tenemos la impresión de que la mayoría son virales. Hemos visto ocasionalmente desencadenarse los brotes hematóxicos coincidiendo con neumonía neumocócica, osteomielitis estafilocócica, amigdalectomía, vacunaciones y extracción de piezas dentarias. En la literatura se han señalado como causas desencadenantes: gastroenteritis aguda, infecciones por Influenza A, mononucleosis infecciosa, sepsis estafilocócica y brucelosis¹³; como desencadenantes no infecciosos se han invocado el ejercicio físico violento y los traumatismos^{13,54}. Entre los brotes de HM los pacientes suelen tener persistentemente microhematuria y/o proteinuria no nefrótica, aunque en nuestra experiencia es relativamente frecuente observar períodos de meses o incluso años en que remite la microhematuria, la proteinuria o ambas. Estas remisiones espontáneas transitorias, muy poco señaladas en la literatura, deben ser tenidas en cuenta a la hora de valorar con criterios clínicos y no histológicos la eficacia de algunas terapéuticas recientemente propuestas⁵⁵⁻⁵⁷. La GN IgA puede iniciar su expresividad clínica en forma de microhematuria y/o proteinuria no nefrótica halladas casualmente^{8,10,12,13,53} o como un síndrome nefrítico agudo¹³ similar al de las Gn agudas postestreptocócicas, de las que pueden distinguirse clínicamente por la ausencia de «intervalo libre» entre la infección y el síndrome nefrítico, la normocomplementemia y la posible elevación de la IgA sérica. En tres de nuestros casos, el síndrome nefrítico remitió espontáneamente, quedando microhematuria persistente. Otras formas de comienzo menos frecuente son la insuficiencia renal crónica^{9,13}, la hipertensión arterial aparentemente «esencial»^{13,14,53}, que puede ser maligna¹³ y excepcionalmente el fracaso renal agudo¹³.

A lo largo de la evolución de la GN IgA puede aparecer síndrome nefrótico entre el 10 y 30 % de los pacientes^{10,13,17,47,53,58,59}, siendo persistente o remitiendo parcialmente de forma espontánea. Se ha señalado

que la proteinuria tiende a aumentar durante el embarazo y que durante el mismo las lesiones proliferativas, la hialinosis y la esclerosis glomerular se acentúan⁶⁰. La hipertensión se asocia frecuentemente a la nefropatía IgA y aunque en algunas series su incidencia ha sido estimada alrededor del 10 %^{3,12,29}, en otras alcanza del 32 al 62 %^{9,13,17,53,61}, habiéndose sugerido que la existencia de microhematuria persistente y elevación de IgA sérica en pacientes diagnosticados de «hipertensión esencial» debe hacer sospechar una posible nefropatía IgA⁶².

En nuestra serie el 50 % de los casos presentaron niveles altos de IgA en suero, dato concordante con los ya publicados^{8,10,13,14,45,46,48,49,63}, siendo muy característico la persistencia en el tiempo de los valores de IgA, ya sean altos o normales, hecho poco señalado. Sólo en un paciente con IgA elevada hemos visto normalizarse ésta a lo largo de la evolución. La elevación de la IgA sérica, con ser un dato que ayuda al diagnóstico, no es patognómico de esta Gn y nosotros la hemos observado en un 16 % de Gn esclerosante focal, 12 % de Gn membrano-proliferativa, 33 % de Gn lúpica y 54 % de Gn de la púrpura de Schönlein-Henoch (datos no publicados), confirmando hallazgos previos^{64,65}. En el Schönlein y en el lupus eritematoso, la elevación de IgA coincide con los brotes de actividad de la enfermedad, regresando la IgA a valores normales durante las remisiones clínicas espontáneas del Schönlein-Henoch o inducidas con esteroides y/o inmunodepresores en el lupus. Los cirróticos pueden asimismo tener IgA alta en suero⁶⁴. Hemos hallado un incremento de la IgA en saliva en el 55 % de los pacientes, dato que confirma la única publicación que conocemos al respecto⁶⁴, existiendo una correlación directa entre IgA en suero y en saliva⁶⁴. En ninguno de nuestros pacientes se detectó hipocomplementemia C₃ ni C₄ a lo largo de la evolución, como ha sido repetidamente señalado^{6,8,13,19,47,54,58,66}, aunque se ha descrito un caso con descensos transitorios del C₃ en suero, coincidiendo con agudizaciones clínicas de la nefropatía IgA⁴⁰.

En nuestra serie, la biopsia renal fue practicada en general precozmente en el 82,5 % dentro de los tres primeros años de evolución de la enfermedad. Los hallazgos coinciden en lo esencial con otras publicaciones^{1-3,5,8,9,12,13,16,17,19,29,31,46,47,49,66-70}. En MO las alteraciones glomerulares fueron variables. Aunque en el 10 % los glomérulos eran normales o presentaban mínimos cambios y el diagnóstico sólo pudo establecerse mediante la IF, como ha sido señalado^{7,9,13,15,17,70}, en la mayoría de las biopsias se observó un ensanchamiento de la matriz y proliferación de células mesangiales de intensidad y extensión variable de unos glomérulos a otros e incluso dentro del mismo glomérulo, siendo las lesiones focales en el 35 % y difusas en el 55 % de los casos. Si bien algunos autores han dado una especial relevancia al carácter segmentario y focal de esta glomerulonefritis^{3,4,6,11}, los hallazgos comentados, el haber observado en 2 casos la transición histológica de

focal a difusa y el carácter difuso de los DD de IgA con IF, creemos indican que se trata de una alteración mesangial difusa, cuya expresividad en la MO es variable, dependiendo probablemente de la cantidad de IgA depositada y de la capacidad reactiva del mesangio ante dichos depósitos. En nuestros casos se observó con cierta frecuencia sinequias glomerulares (27,5 %), proliferación extracapilar epitelial focal (17,5 %) y esclerosis glomerular (37,5 % tal como se ha señalado^{7,8,29,54,70}). Las alteraciones glomerulares se asocian frecuentemente a lesiones vasculares y tubulointersticiales^{7,71}, sin que pudiésemos establecer una correlación entre hipertensión y lesiones vasculares, tal como se ha referido⁶⁰, ni entre hipertensión y lesiones tubulointersticiales. Tampoco observamos una correlación entre las lesiones vasculares y las tubulointersticiales. Los hallazgos con IF concuerdan en general con los ya publicados^{3,8-14,29,59,66,72}, siendo el marcador característico de la enfermedad los DD mesangiales difusos granulares predominantemente de IgA, que se asociaron principalmente a IgG y C₃. Es de destacar la elevada frecuencia con que se observó IgA aislada no acompañada de otras inmunoglobulinas ni complementos (42,5 %), la baja incidencia de DD de IgM (8 %) y la ausencia total de fibrinógeno, datos que son diferentes de otras series publicadas^{4,16,68}. Nunca observamos DD de C_{1q} ni C₄, como la mayoría de los autores^{7,9,12,54}, lo que sugiere activación del complemento por la vía alterna. En dos biopsias se vio extensión de los DD mesangiales de IgA a las luces capilares, tal como se ha señalado^{7,13,16,19,58}. Los hallazgos ultraestructurales consisten básicamente en incremento de matriz y proliferación mesangial con presencia de DD en el mesangio^{8,12,13,15,17,29,67,69,73}. Al igual que otros autores^{8,13,15,67} hemos observado la presencia de DD subendoteliales, escasos y localizados próximos a las áreas mesangiales. Recientemente HARA y cols.⁶⁷ han subdividido la nefropatía IgA en tipo I (sin depósitos subendoteliales) y tipo II (con depósitos subendoteliales); este último tendría mayor tendencia a desarrollar IRC, dato no confirmado por nosotros⁷⁴. La elevada incidencia (33 %) con que hemos hallado DD subepiteliales, ha sido raramente publicada^{13,15,67,69} y ello es probablemente debido, al igual que en la serie de CLARKSON¹³, a una intencionada búsqueda de diferentes lesiones glomerulares en la nefropatía IgA. No pudimos establecer una correlación entre ellos y la presencia de DD en las asas capilares con IF, debido probablemente a que los DD subepiteliales son escasos y de pequeño tamaño. Ocasionalmente se pueden observar DD en las membranas basales de la cápsula de Bowmann y en regiones subendoteliales de arteriolas extraglomerulares¹², lo que confirma a nivel ultraestructural el hallazgo con IF de DD de IgA en arteriolas extraglomerulares²⁹ y en los capilares de la dermis^{75,76} y del músculo⁷⁶.

La posible evolución de esta enfermedad hacia la IRC ha sido repetidamente señalada en publicaciones recientes^{13,17,43,45,53,59}. Aunque las curvas de supervivencia

actuarial renal muestran una supervivencia renal igual o superior al 80 % a los 10 años^{44,72,77} y a los 20 años de evolución^{44,72}, lo que aparentemente indicaría que se trata de una Gn de muy buen pronóstico evolutivo; cuando se calcula no ya la supervivencia renal que sólo indica el porcentaje de pacientes que no han precisado diálisis ni trasplante, sino la supervivencia de la normofunción renal, se observa que a los 10 años únicamente entre el 60 y 70 % y a los 15 años entre el 50 y 60 % conservan una función renal normal, según nuestra experiencia y la de EGIDO y cols.⁴⁴. Todo ello indicaría una lenta, pero no infrecuente progresión de esta nefropatía hacia la IRC. En nuestra experiencia, la presencia de hipertensión y síndrome nefrótico son factores de mal pronóstico, al igual que han señalado otros autores^{44,59,72}, pero no hemos encontrado que la edad de comienzo o la ausencia de HM constituyan factores de riesgo como se ha publicado^{44,59,72}. Los valores de IgA en suero no guardan relación con la evolución^{8,46,49,59,72}. Recientemente se ha señalado una mayor incidencia del antígeno de histocompatibilidad HLA-Bw35 en la población francesa con GN IgA^{78,79}, estimándose que su presencia constituiría un marcador de mal pronóstico evolutivo⁸⁰. Estudios posteriores no han confirmado estos datos^{44,52,53,81-85}. Desde el punto de vista histológico la presencia y extensión de semilunas epiteliales, lesiones esclerosantes glomerulares, sinequias y lesiones vasculares e intersticiales son factores de mal pronóstico^{13,44,70,72}. En la IF hemos observado que la existencia de DD de C₃, junto a los de IgA, se asoció a una peor evolución clínica, dato que no hemos encontrado reseñado en la literatura.

La patogenia de esta nefropatía no ha sido aclarada. Los DD de IgA recidivan con frecuencia en los trasplantes renales⁷¹ y en un caso de riñón afecto de GN IgA que fue inadvertidamente trasplantado a un paciente no glomerular, dichos DD desaparecieron³¹, lo que indica que la enfermedad está producida por factores extrarrenales. Aproximadamente un 50 % de los pacientes tienen niveles elevados de IgA en suero^{10,13,40,45,48,64}, y la presencia de DD difusos de IgA en el mesangio, con patrón granular, sugiere que se trata de una glomerulonefritis por depósito de inmunocomplejos (IC) circulantes de gran tamaño y alto peso molecular, poco solubles y formados en equivalencia, que son los que habitualmente adoptan una localización mesangial^{27,86} y de los que formaría parte la IgA. LOWANCE y cols.⁵⁸ no pudieron hallar anticuerpos anti IgA en el suero de estos enfermos, lo que hace improbable el que la IgA estuviese como antígeno en los IC y sugiere su papel de anticuerpo. Se ha demostrado que la IgA depositada carece de actividad antiglobulínica⁵⁸, no siendo por tanto un autoanticuerpo anti-IgG ni anti-IgM, inmunoglobulinas asociadas en ocasiones a la IgA. La gran frecuencia con que los brotes de HM son desencadenados por infecciones de las vías respiratorias evocaría que tras la infección se produjese una respuesta inmune humoral de tipo IgA, inmunoglobulina predominante en las mucosas respiratorias, con forma-

ción de IC circulantes constituidos por antígenos exógenos (bacterianos o virales) y anticuerpos IgA, que secundariamente se depositarían en el mesangio. Otra posibilidad patogénica sería que los antígenos se acumulasen directamente en el mesangio y posteriormente se produjese el depósito de los anticuerpos IgA, con formación de IC «in situ». La detección de IC en el suero de pacientes con GN IgA es muy poco frecuente^{58,87-90} lo que podría ser debido al continuo depósito de los mismos a medida que se fuesen formando, quizás de forma intermitente; a su posible formación «in situ» o a que las técnicas utilizadas para su detección, como la incorporación de C_{1q} marcado o la de las células Raji, no fuesen adecuadas. En este sentido, estudios recientes con técnicas específicas para inmunocomplejos IgA han permitido detectarlos con mayor frecuencia⁹¹. La habitual ausencia de C_{1q} y C₄^{9,10,12,40} y la presencia frecuente de properdina y C₃^{9,10,12,29,40,92} en el mesangio, junto a la IgA, apunta hacia una activación glomerular del complemento por la vía alterna, vía que sabemos puede ser activada por la IgA agregada⁹³. No obstante, en los casos aislados en que se han detectado DD de C_{1q} y C₄^{13,68} se podría también invocar una activación de la vía clásica, pues se ha demostrado que los fragmentos Fc de la IgA monomérica pueden activar el C₃ a través de esta vía⁹⁴.

Aunque LAGRUE⁴⁸ en 1974 y BERGER⁷¹ en 1975 habían sugerido el posible papel patogénico de una IgA sérica «anormal», han sido los trabajos de LÓPEZ TRASCASA^{34,56,57} y EGIDO y cols.⁹⁵ en nuestro país los que recientemente han demostrado que en el suero de muchos pacientes con nefropatía IgA existe un aumento de una IgA de alto peso molecular, con constante de sedimentación entre 9-21 S, que posee cadena J y afinidad por el componente secretorio, todo lo cual es compatible con la existencia de un incremento de IgA polimérica, que en opinión de dichos autores estaría sólo parcialmente integrada en IC circulantes. La posible formación intermitente de IC compuestos en parte por IgA polimérica es una interesante hipótesis⁵⁶. Estos IC se depositarían en el mesangio y ante el fracaso del mismo para catabolizar estos agregados proteicos persistirían, condicionando la lesión glomerular. En general, no se ha logrado demostrar la presencia en los glomérulos de la pieza o componente secretorio^{16,40,64,96}, pero en algunos estudios se ha observado ocasionalmente¹². Trabajos recientes sobre el tipo de IgA depositada en el mesangio han aportado resultados contradictorios y así mientras algunos autores han detectado una prevalencia de depósitos de IgA polimérica o IgA2^{95,97}, otros sólo han podido demostrar depósitos de IgA monomérica o IgA1⁹⁸. Se ha observado que el plasma de los pacientes con GN IgA deprime la leucoquimiotaxis de los polimorfonucleares neutrófilos⁹⁹ y su capacidad fagocitaria¹⁰⁰, lo que podría tener importancia interfiriendo en los mecanismos de eliminación mesangial de los depósitos de IgA. NAMOTO y cols.^{101,102} han demostrado un aumento de linfocitos B periféricos con IgA de superficie en estos pacientes

y se ha sugerido la existencia de una disminución en la actividad de linfocitos T-supresores específicos para la IgA^{103,104}. Estas alteraciones han sido también detectadas en los familiares de los pacientes¹⁰⁵, lo que apuntaría hacia un condicionamiento genético. Estos linfocitos B son hiperrespondedores en la síntesis de IgA al ser estimulados con mitógeno POKEWEEED¹⁰³ y se han aportado datos que sugieren que los linfocitos B periféricos serían capaces de segregar IgA en forma polimérica¹⁰⁶. Uno de los defectos básicos de estos enfermos podría consistir en una tendencia exagerada, condicionada genéticamente, a formar polímeros de IgA (IgA2) en relación con infecciones respiratorias, que podrían dar lugar a la formación de IC especialmente nefrotóxicos. Todas estos datos tienen una sólida base experimental ya que en el único modelo animal de nefropatía IgA, que ha sido descrito por RIFAI¹⁰⁷, la presencia de IgA polimérica en los IC formados «in vitro» e «in vivo» fue un requisito indispensable para el desarrollo de las lesiones glomerulares.

La difenilhidantoína, droga capaz de disminuir la IgA en suero¹⁰⁸ y reducir los niveles de IgA polimérica en la Gn IgA⁵⁵⁻⁵⁷, ha sido propuesta como una posible opción terapéutica en esta enfermedad⁵⁵⁻⁵⁷. Sin embargo, en estudios prospectivos controlados no parece que esta droga modifique la evolución clínica, bioquímica ni histológica de la nefropatía IgA^{109,110} y así controles histológico tras tratamientos de uno¹⁰⁹ y dos años¹¹⁰ con dosis de 5-6 mg/kg/día, que permiten alcanzar niveles terapéuticos anticonvulsivos, han demostrado la persistencia de los depósitos de IgA^{109,110}. Parece evidente la necesidad de nuevos estudios bioquímicos sobre las características de la IgA sérica y mesangial en esta nefropatía y una profundización en el conocimiento de las alteraciones de la inmunorregulación que presentan los pacientes, así como su posible condicionamiento genético. En base a estos estudios es de esperar en un futuro no lejano nuevas perspectivas en el orden profiláctico y curativo de esta nefropatía.

BIBLIOGRAFIA

- GALLE, P., y BERGER, J.: «Dépôts fibrinoides intercapillaires». *J. Urol. Nephrol.*, (Paris), 68: 123, 1962.
- GALLE, P.: «Sur une variété inédite de dépôts interluminaires dans le glomérule». *Rev. Fr. Clin. Biol.*, 9: 49, 1964.
- BERGER, J., y HINGLAIS, N.: «Les dépôts intercapillaires d'IgA-IgG». *J. Urol. Nephrol.* (Paris), 74: 694, 1968.
- BERGER, J.: «IgA glomerular deposits in renal disease». *Transplant. Proc.*, 1: 939, 1969.
- HYMAN, L. R.; WAGNILD, J. P.; BEIRNE, G. J., y BURKHOLDER, P. M.: «Immunoglobulin A distribution in glomerular disease: Analysis of immunofluorescence localization and pathogenic significance». *Kidney Int.*, 3: 397, 1973.
- ROY, L. P.; FISH, A. J.; VERNIER, R. L., y MICHAEL, A. F.: «Recurrent macroscopic hematuria, focal nephritis and mesangial deposition of immunoglobulin and complement». *J. Pediatr.*, 82: 767, 1973.
- GÄRTNER, H. V.; HÖNLEIN, F.; TRAUB, U., y BOHLE, A.: «IgA-Nephropathy (IgA-IgG Nephropathy/IgA-Nephritis), a disease entity». *Virchows Arch. A. Path. Anat. and Histol.*, 385: 1, 1979.
- ZIMMERMAN, S. W., y BURKHOLDER, P. M.: «Immunoglobulin A nephropathy». *Arch. Intern. Med.*, 135: 1217, 1975.
- SISSONG, J. G. B.; WOODROW, D. F.; CURTIS, J. R.; EVANS, D. J.; GOWER, P. E.; SLOPER, J. C., y PETERS, D. K.: «Isolated glomerulonephritis with mesangial IgA deposits». *Br. Med. J.*, 3: 605, 1975.
- GUTIERREZ MILLET, V.; NAVAS, J.; USERA, G.; VIGIL, A.; ALCAZAR, J. M.; RUILOPE, L. M.; BARRIENTOS, A.; ALVAREZ-UDE, F., y RODICIO, J. L.: «Glomerulonefritis mesangiales: identificación de tres variedades con inmunofluorescencia y microscopía electrónica». *Resúmenes XI Reunión Sociedad Española de Nefrología*, 68, 1979.
- VERNIER, R. L.; RESNICK, J. S., y MAUER, S. M.: «Recurrent hematuria and focal glomerulonephritis». *Kidney Int.*, 7: 224, 1975.
- McCOY, R. C.; ABRAMOWSKY, C. R., y TISHER, C. C.: «IgA nephropathy». *Am. J. Pathol.*, 76: 123, 1974.
- CLARKSON, A. R.; SEYMOUR, A. E.; THOMPSON, A. J.; HAYNES, W. D. G.; CHAN, Y. L., y JACKSON, B.: «IgA nephropathy: a syndrome of uniform morphology, diverse clinical features and uncertain prognosis». *Clin. Nephrol.*, 8: 459, 1977.
- PEREZ GARCIA, R.; EGIDO DE LOS RIOS, J.; BARAT, A.; OLIVA ALDAMIZ, H., y HERNANDO AVENDAÑO, L.: «Evolución de la glomerulonefritis con depósitos mesangiales de IgA. Estudio de 45 casos». *Resúmenes X Reunión Sociedad Española de Nefrología*, 76, 1977.
- ZOLLINGER, H. U., y MIHATSCH, M. J.: «Renal pathology la biopsy». Berlin, Springer Verlag, 1978.
- DE WERRA, P.; MORÉL MAROGER, L.; LEROUX-ROBERT, G., y RICHET, G.: «Glomérulites à dépôts d'IgA diffus dans le mesangium». *Schweiz. Med. Wschr.*, 103: 761, 1973.
- DRUET, P. H.; BARIETY, J.; BERNARD, D., y LAGRUE, G.: «Les glomérulopathies primitives à dépôts mesangiaux d'IgA et d'IgG. Étude clinique et morphologique de 52 cas». *Presse Med.*, 78: 583, 1970.
- MORÉL MAROGER, L.; LEATHEM, A., y RICHET, G.: «Glomerular abnormalities in nonsystemic diseases». *Am. J. Med.*, 53: 170, 1972.
- LEVY, M.; BEAUFILS, H.; GUBLER, M. C., y HABIB, R.: «Idiopathic recurrent macroscopic hematuria and mesangial IgA-IgG deposits in children (Berger's disease)». *Clin. Nephrol.*, 1: 63, 1973.
- GUTIERREZ MILLET, V.; USERA, G.; ORTUÑO, M. T.; PRIETO, C.; JARILLO, M. D.; MORALES, J. M., y RODICIO, J. L.: «Hematuria macroscópica recurrente. Correlación clinicopatológica». *Med. Clin.*, 71: 287, 1978.
- NAVAS, J. J.; USERA, G., y GUTIERREZ MILLET, V.: «Aspectos ultraestructurales de los diferentes tipos de glomerulonefritis membranoproliferativa». *Morfología Normal y Patológica. Sección B.*, 3: 127, 1979.
- MANCINI, G.; CARBONARA, A. D., y HEREMANS, J. F.: «Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion». *Immunochemistry*, 2: 235, 1965.
- GUTIERREZ MILLET, V.; PRIETO, C.; ORTUÑO, M. T.; USERA, G.; RUILOPE, L. M., y RODICIO, J. L.: «Exploración de las vías de activación del complemento en las glomerulonefritis membranoproliferativas idiopáticas y la nefropatía lúpica». *Rev. Clin. Esp.*, 151: 223, 1978.
- MORENO, M. E., y KREISLER, J. M.: «HLA phenotype and haplotype frequencies in a sample of tye spanish population». *Tissue Antigens*, 9: 105, 1977.
- NAVAS PALACIOS, J.; GUTIERREZ MILLET, V.; USERA, G., y GARZON MARTIN, A.: «IgA nephropathy. An ultrastructural study». *Ultrastructural Pathol.* (en prensa).
- URIZAR, R. E.; MICHAEL, A.; SISSON, S., y VERNIER, R. L.: «Anaphylactoid purpura: II. Immunofluorescent and electron microscopic studies of the glomerular lesions». *Lab. Invest.*, 19: 437, 1968.
- GERMUTH, F. G., y RODRIGUEZ, E.: «Focal mesangiopathic glomerulonephritis: prevalence and pathogenesis». *Kidney Int.*, 7: 216, 1975.
- LEVY, M.; BROYER, M.; ARSAN, A.; LEVY-BENTOLILA, D., y HABIB, R.: «Glomérulonephrites du purpura rhumatoïde chez l'enfant. Histoire naturelle et étude immunopathologique». P. 174. *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker*. Paris. Eds. Flammarion, 1976.
- ALEXANDER, F.; BARABAS, A. A., y JACK, R. G. J.: «IgA nephropathy». *Human Pathol.*, 8: 173, 1977.
- EKNOYAN, G.; GYORKEY, F.; DICHOSO, C.; MARTINEZ MALDONADO, J.; SUKI, W., y GYORKEY, P.: «Renal morphological and immunological changes associated with acute viral hepatitis». *Kidney Int.*, 1: 413, 1972.
- BERGER, J.: «Glomérulonephritis idiopathiques a dépôts mésangiaux d'IgA». *Nephrologie*. Hamburger, J.; Crosnier, J., y Grunfeld, J. P. Eds. Flammarion. Paris, 1979.
- BERGER, J.; JANEVA, H., y NABARRA, B.: «Lesions glomérulaires des cirrotiques». P. 165. *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker*. Paris. Eds. Flammarion, 1977.
- CALLARD, P.; FELDMAN, G.; PRANCH, D.; BELAIR, M. F.; MANDRET, C.; WEISS, J.; DRUET, P.; BENHARON, J. P., y BARIETY, J.: «Immune complex type glomerulonephritis in cirrhosis of the liver». *Amer. J. Pathol.*, 80: 329, 1975.
- LOPEZ TRASCASA, M.; SANCHO, J., y EGIDO, J.: «¿Existe una patogenia común para la glomerulonefritis mesangial IgA de la enfermedad de Berger, el síndrome de Schönlein-Henoch y la cirrosis

- alcohólica?». *Resúmenes XI Reunión Sociedad Española de Nefrología*, 62, 1979.
35. CALLARD, P.; FELDMAN, G.; PRANDI, D.; BELAIR, M. F.; MANDRET, C.; WEISS, Y.; DRUET, P.; BENHAMOU, J. P., y BARIETY, J.: «Immune complex glomerulonephritis in cirrhosis of the liver». *Amer. J. Pathol.*, 80: 329, 1975.
 36. GUTENBERGER, J.; TRYGSTAD, C. W.; STIEHM, E. R.; OPITZ, J. M.; THATCHER, L. G.; BLOODWORTH, J. M. B., y STEZKORN, J.: «Familial thrombocytopenia, elevated serum IgA levels and renal disease». *Amer. J. Med.*, 49: 729, 1970.
 37. SPICHTIN, H. P.; TRUNIGER, B.; MIHATSCH, M. J.; BUCHER, U.; GUDAT, F., y ZOLLINGER, H. U.: «Immunothrombocytopenia and IgA nephritis». *Clin. Nephrol.*, 14: 304, 1980.
 38. NAHM YUM, M.; LAMPTON, L. M.; BLOOM, P. M., y EDWARDS, J. L.: «Asymptomatic IgA nephropathy associated with pulmonary hemosiderosis». *Amer. J. Med.*, 64: 1056, 1978.
 39. DAVIES, D. R.; TIGHE, J. R., y JONES, N. F.: «Isolated glomerulonephritis with mesangial IgA deposition». *Br. Med. J.*, 4: 103, 1975.
 40. KATZ, A.; UNDERDOWN, B. J.; MINTA, J. O., y LEPOW, I. H.: «IgA nephritis unassociated with systemic disease». *Amer. Heart J.*, 93: 670, 1977.
 41. BERGER, J.; YANEVA, H., y CROSNIER, J.: «La glomérulonephrite a dépôts mésangiaux d'IgA: un cause fréquente d'insuffisance rénale terminale». *Nouv. Presse. Med.*, 9: 219, 1980.
 42. TORRAS, A., y REVERT, L.: «La IgA mesangial en las glomerulonefritis». *Med. Clin.*, 69: 385, 1977.
 43. COVARSÍ ROJAS, A.; BARCELO, P.; FLOREZ LOZANO, R.; SANTAULARIA SEGURA, J. M., y DEL RIO PEREZ, G.: «Parámetros evolutivos de la enfermedad de Berger». *Resúmenes XI Reunión Sociedad Española de Nefrología*, 64, 1979.
 44. EGIDO DE LOS RIOS, J.; RIVERA HERNANDEZ, F.; MORENO, M.; KREISLER, M.; SANCHO LOPEZ, J., y HERNANDO EVANDAÑO, L.: «Estudio del sistema HLA y factores de riesgo para la insuficiencia renal en la glomerulonefritis mesangial IgA». *Nefrología* 1, 21, 1981.
 45. PEREZ GARCIA, R.; JOFRE, R.; LOPEZ GOMEZ, J. M.; GARCIA DE VINUESA, M. S., y VALDERRABANO, F.: «La glomerulonefritis mesangial IgA». *Med. Clin.*, 76: 285, 1981.
 46. MOREL-MAROGER, L.; MERRY, J. P. H.; LEROUX, R. C., y RICHET, G.: «Mesangial IgA deposits». P. 301. En: *Glomerulonefritis*. Kinkaid-Smith, P.; Mathew, T. H., y Becker, E. L. Eds. New York. Wiley Sons Inc. New York, 1973.
 47. McEMERY, P. T.; McADAMS, A. J., y WEST, C. D.: «Glomerular morphology, natural history and treatment of children with IgA-IgG mesangial nephropathy». P. 305. En: *Glomerulonefritis*. Kinkaid-Smith, P.; Mathew, T. H., y Becker, E. L. Eds. New York. Wiley Sons Inc. New York, 1973.
 48. LAGRUE, G.; HIRBEC, G.; FOURNEL, M.; INTRATOR, L.: «Glomérulonephrite mésangiale a dépôts d'IgA: étude des immunoglobulines sériques». *J. Urol. Néphrol.* (Paris), 80: 385, 1974.
 49. FINLAYSON, G.; ALEXANDER, R.; JUNCOS, L.; SCHLEIN, E.; TEAGUE, P.; WALDMAN, R., y CADE, R.: «Immunoglobulin A glomerulonephritis: a clinico-pathologic study». *Lab. Invest.*, 32: 140, 1975.
 50. SABATIER, J. C.; GENIN, C.; ASSENAT, H.; COLON, S.; DUCRET, F., y BERTHOUX, F. C.: «Mesangial IgA glomerulonephritis in HLA-identical brothers». *Clin. Nephrol.*, 11: 35, 1979.
 51. DARNELL, A.; MONTOLIÚ, J.; TORRES, A.; ERCILLA, G.; VALLÉS, M., y REVERT, L.: «Nefropatía por IgA familiar». *Resúmenes XI Reunión Sociedad Española de Nefrología*, 67, 1979.
 52. GUTIERREZ MILLET, V.; NAVAS PALACIOS, J. J.; ORTEGA RUANO, R.; BARRIENTOS, A.; USERA SARRAGA, G.; PRIETO CARLES, C.; MONTALBAN, M. A., y RODICIO, J. L.: «Glomerulonefritis mesangial con depósitos de IgA familiar y hereditaria». *Med. Clin.*, 76: 1, 1981.
 53. RIVERA, F.; EGIDO, J.; ALVAREZ, V.; HERNANDO, L.; MORENO, M. E., y KREISLER, M.: «Evolución clínica y estudio del sistema HLA en pacientes con glomerulonefritis mesangial IgA». *Resúmenes XII Reunión Sociedad Española de Nefrología*, 71, 1980.
 54. McPHAUL, J. J.: «IgA-Associated glomerulonephritis». *Ann. Rev. Med.*, 28: 37, 1977.
 55. EGIDO DE LOS RIOS, J.; LOPEZ TRASCASA, M.; SANCHO, J.; RIVERA, F., y BARAT, A.: «La difenilhidantoína en el tratamiento de la glomerulonefritis mesangial IgA (enfermedad de Berger)». *Resúmenes XI Reunión Sociedad Española de Nefrología*, 69, 1979.
 56. LOPEZ TRASCASA, M.; EGIDO, J.; SANCHO, J., y HERNANDO, L.: «IgA glomerulonephritis (Berger's disease): evidence of high serum levels of polymeric IgA». *Clin. Exp. Immunol.*, 42: 247, 1980.
 57. LOPEZ TRASCASA, M.; EGIDO, J.; SANCHO, J., y HERNANDO, L.: «Evidence of high polymeric IgA levels in serum of patients with Berger's disease and its modifications with phenytoin treatment». P. 513. Vol. 16. Proc. EDTA. Holland 1979. Pitman Ed., 1979.
 58. LOWANCE, D. C.; MULLINS, J. D., y McPHAUL, J. J.: «Immunoglobulin A associated glomerulonephritis». *Kidney Int.*, 3: 167, 1973.
 59. VAN DER PEET, J.; ARISZ, L.; BRENTGENS, J. R. H.; MARRINK, J., y HOEDEMAEKER, Ph. J.: «The clinical course of IgA nephropathy in adults». *Clin. Nephrol.*, 8: 335, 1977.
 60. KINCAID-SMITH, P.; WITHWORTH, J. A., y FAIRLEY, K. F.: «Mesangial IgA nephropathy in pregnancy». *Clinical Exp. Hyper.*, 821, 1980.
 61. PEREZ GARCIA, R.; EGIDO DE LOS RIOS, J.; BARAT, A.; OLIVA, H., y HERNANDO, L.: «Evolución de la glomerulonefritis con depósitos mesangiales de IgA». *Resúmenes X Reunión Sociedad Española de Nefrología*, 76, 1977.
 62. KAPOOR, A.; PORTER, F. A.; MOWBRAY, J. F., y PEART, W. S.: «Significance of haematuria in hypertensive patients». *Lancet*. 1: 231, 1980.
 63. CORDONNIER, D.; VIALTED, P.; CHESNAIS, F.; GROSLAMBERT, P.; BOVAGNET, M. C., y MARTIN, H.: «Augmentation du taux des IgA sériques dans les glomérulonephritis avec dépôts d'IgA dans le mésangium». *Nouv. Presse. Med.*, 3: 2264, 1974.
 64. WITWORTH, J. A.; LIEBOWITZ, S.; KENNEDY, M. C.; CAMERON, J. S., y CHANTLER, C.: «IgA and glomerular disease». *Clin. Nephrol.*, 5: 33, 1976.
 65. TRYGSTAD, C. W., y STIEHM, E. R.: «Elevated serum IgA globulin anaphylactoid purpura». *Paediatrics*, 47: 1023, 1971.
 66. DAVIES, D. R.; TIGHE, J. R.; JONES, N. F., y BROWN, G. W.: «Recurrent haematuria and mesangial IgA deposition». *J. Clin. Pathol.*, 26: 672, 1973.
 67. HARA, M.; ENDO, Y.; NIHEI, H.; HARA, S.; FUKUSHIMA, O., y MIMURA, N.: «IgA nephropathy with subendothelial deposits». *Virchows Arch. A. Path. and Histol.*, 386: 249, 1980.
 68. SHIRAI, T.; TOMINO, J.; SATO, M.; YOSHIKI, T., y ITOH, T.: «IgA nephropathy: Clinicopathology and immunopathology». *Cont. Nephrol.*, 9: 88, 1978.
 69. BURKHOLDER, P. M.; ZIMMERMAN, S. W., y MOORTHY, A. V.: «A clinicopathology study of the natural history of mesangial IgA nephropathy». En: *Glomerulonephritis*. Proceedings of the International Symposium on Glomerulonephritis. Progression and regression. Edit. Y. Yoshitoshi, p. 143. Baltimore. University Park. Press, 1979.
 70. LAWLER, W.; WILLIAMS, G.; TARPEY, P.; ACHERSON, G. J., y MALLICK, N. P.: «IgA localization in glomerular disease». *J. Clin. Pathol.*, 30: 914, 1977.
 71. BERGER, J.; YANEVA, H.; NABARRA, B., y BARBANEL, C.: «Recurrence of mesangial deposition of IgA after renal transplantation». *Kidney Int.*, 7: 232, 1975.
 72. IMBASCIALI, A.; COLASANTI, G.; BARBIANO, G.; BAUFI, G.; DURANTE, A.; RAGNI, A.; PONTICELLI, C.; MINETTI, L., y D'AMICO, G.: «Long term follow up of IgA mesangial deposits glomerulonephritis». P. 472, vol. 14, Proc. EDTA. Helsinki 1977. Pitman Ed., 1977.
 73. SAKAI, O.; KITAJIMA, T.; KAWAMURA, K., y UEDA, Y.: «Clinicopathological studies on IgA glomerulonephritis». En: *Glomerulonephritis*. Proceedings of the International Symposium on Glomerulonephritis. Progression and regression. Edit. Y. Yoshitoshi, P. 167. Baltimore. University Park Press, 1979.
 74. NAVAS, J.; GUTIERREZ MILLET, V., y USERA, G.: «Estudio ultraestructural de la nefropatía IgA». *Resúmenes XII Reunión Sociedad Española de Nefrología*, 69, 1980.
 75. FAILLE-KUIPER, E. H.; KATER, L.; KUIJTEN, R. H.; KOOIKEN, C. J.; WAGENAAR, S. S.; ZOUWEN, P., y MEES, E. J. D.: «Occurrence of vascular IgA deposits in clinically normal skin of patients with renal disease». *Kidney Int.*, 9: 424, 1976.
 76. LAMPERI, S., y CARROZY, S.: «Skin-Muscle biopsy in patients with various nephropathies». *Nephron*, 24: 46, 1979.
 77. DROZ, D.: «Natural history of primary glomerulonephritis with mesangial deposits of IgA». *Contr. Nephrol.*, 2: 150, 1976.
 78. NOEL, L. H.; DESCAMPS, B.; JUNGERS, S. P.; BACH, J. F.; BUSSON, M.; GUILLET, S., y HORS, J.: «HLA serotyping in 5 well defined kidney disease». En: *HLA and disease*. Edit. Dausset, J. Editions Inserm. Paris, 58: 206, 1976.
 79. BERTHOUX, F. C.; GAGNE, A.; SABATIER, J. C.; DUCRET, F.; LE PETIT, J. C.; MARCELLIN, M.; MERCIER, B., y BRIZARD, C. P.: «HLA-Bw35 and mesangial IgA glomerulonephritis». *New Engl. J. Med.*, 298: 1034, 1978.
 80. BERTHOUX, F. C.; GENIN, C.; GAGNE, A.; LE PETIT, J. C., y SABATIER, J. C.: «HLA-Bw35 antigen and mesangial IgA glomerulonephritis: a poor prognosis marker?». P. 9. Abstracts EDTA. Holland, 1979.
 81. GONZALO, A.; ARNAIZ, A.; TERUEL, J. L.; MAMPASO, F.; ONAINDIA, J. M., y ORTUÑO, J.: «HLA y nefropatía IgA». *Resúmenes XII Reunión Sociedad Española de Nefrología*, 72, 1980.
 82. BRETTELE, R., y PETERS, D. K.: «Mesangial IgA glomerulonephritis and HLA antigens». *New Engl. J. Med.*, 299: 200, 1978.
 83. NAGY, J.; HAMORI, A.; AMBRUS, M., y HERNADI, E.: «More on IgA glomerulonephritis and HLA antigens». *New Engl. J. Med.*, 300: 92, 1979.
 84. SAVI, M.; NERI, T. M.; SILVESTRI, M. G.; ALLEGRI, L., y MIGNONE, L.: «HLA antigens and IgA mesangial glomerulonephritis». *Clin. Nephrol.*, 12: 45, 1979.
 85. RICHMAN, A. V.; MAHONEY, J. J., y FULLER, T. J.: «Higher prevalence of HLA-B12 in patients with IgA nephropathy». *Ann. Intern. Med.*, 90: 201, 1979.

86. GERMUTH, F. G., y RODRIGUEZ, A.: «Immunopathology of the renal glomerulus. Immune Complex deposits and ant basement membrane disease». Boston, Little Brown and Co., 22-44, 1973.
87. GLUCKMAN, J. C.; JACOB, N.; BEAUFILS, J.; BAUMELON, A.; SALAH, H.; GERMAN, A., y LEGRAIN, M.: «Clinical significance of circulating immune complexes detection in chronic glomerulonephritis». *Nephron*, 22: 138, 1978.
88. TUNG, K. S. K.; WOODROFFE, A. J.; AHLIN, T. D.; WILLIAMS, R. C., y WILSON, C. B.: «Application of the solid phase C₃q and Raji cell radioimmune assays for the detection of circulating immune complexes in glomerulonephritis». *J. Clin. Invest.*, 62, 61, 1978.
89. HAMBURGER, J.; BACH, J. F.; HINGLAIS, N.; NOEL, L. A., y DIGEON, M.: «Reflections on the classification of glomerulonephritis». P. 49. *Proc. of the VI International Congress of Nephrology. Florence, 1975*. Ed. Giovannetti, S.; Bonomini, V., y D'Amico, G. S. Kargel, Basel, 1976.
90. HAMBURGER, J.: «Immunology of glomerulonephritis». P. 55. *Proc. of the VIII International Congress of Nephrology. Athens, 1981*. Edit. Zurukzoglu, W.; Papadimitriou, M.; Pырpasopoulos, M.; Sion, M., y Zamboulis, D. Kargel, Basel, 1981.
91. COPPO, R.; DE MARCHI, M.; CARBONARA, A. O.; BULZONI, M. R.; BASOLO, B.; ROCCATELLO, D.; SEGOLONI, G.; MESSINA, M.; GIACCHINO, F., y PICCOLI, G.: «IgA, IgG, IgM circulating immune complexes in Berger and Schönlein-Henocys glomerulonephritis». P. 126. *Abst. of the VIII International Congress of Nephrology. Athens, 1981*.
92. EVANS, D. J.; WILLIAMS, D. G.; PETERS, D. K.; SISSONG, J. G. P.; BOULTON-JONES, J. M.; OGGIS, C. S.; CAMERON, S. T., y HOFFBRAND, B. I.: «Glomerular deposition of properdin in Henoch-Schönlein syndrome and idiopathic focal nephritis». *Br. Med. J.* 3: 326, 1973.
93. GOTZE, P., y MULLER-EBERHARD, H. J.: «The C₃ activator system: an alternate pathway of complement activation». *J. Exp. Med.*, 134: 903, 1971.
94. BURRIT, M. F.; CALVANICO, N. J.; NEHTA, S., y TOMASI, Th. B.: «Activation of the classical complement pathway by Fc fragment of human IgA». *J. Immunol.*, 118: 723, 1977.
95. EGIDO, J.; SANCHO, J.; MANPASA, F.; LOPEZ TRASCASA, M.; SANCHEZ CRESPO, M.; BLASCO, R., y HERNANDO, L.: «A possible common pathogenesis of the mesangial IgA glomerulonephritis in patients with Berger's disease and Schönlein-Henoch syndrome». P. 660, vol. 17. *Proc. EDTA. Prague 1980*. Pitman Ed., 1980.
96. DOBRIN, R. S.; KNUDSON, F. E., y MICHAEL, A. F.: «The secretory immune system and renal disease». *Clin. Exp. Immunol.*, 21: 318, 1975.
97. ANDRE, C.; BERTHOUX, F. C.; ANDRE, F.; GILLON, J.; GENIN, C., y SABATIER, J. C.: «Prevalence of IgA2 deposits in IgA nephropathies». *New Engl. J. Med.*, 303: 1343, 1980.
98. CONLEY, N. E.; COOPER, M. D., y MICHAEL, A. F.: «Selective deposition of Immunoglobulin A1 in Immunoglobulin A Nephropathy, Anaphylactoid Purpura Nephritis, and Systemic Lupus Erythematosus». *J. Clin. Invest.*, 66: 1432, 1980.
99. SANCHO, J.; EGIDO, J.; LORENTE, F.; FONTAN, G., y LOPEZ TRASCASA, M.: «Efectos de la IgA sérica de pacientes con GN mesangial IgA sobre la liberación enzimática y la quimiotaxis de los polimorfonucleares neutrófilos». *Resúmenes XI Reunión Sociedad Española de Nefrología*, 63, 1979.
100. SATO, M.; IDEURA, T., y KOSHIKAWA, S.: «Phagocytic activity of polymorphonuclear neutrophils in patients with IgA nephropathy». P. 292. *Abst. of the VIII International Congress of Nephrology. Athens, 1981*.
101. NOMOTO, Y.; SIKAI, H.; ARIMORI, S.; IWAGAKI, H.; OSAMURA, R. Y., y HATA, J.; TAMAORI, N.: «Immunopathologic and histologic studies on benign recurrent hematuria». *Am. J. Pathol.*, 94: 51, 1979.
102. NOMOTO, Y.; SIKAI, H., y ARIMORI, S.: «Increase of IgA-bearing lymphocytes in peripheral blood from patients with IgA nephropathy». *Am. J. Clin. Pathol.*, 71: 158, 1979.
103. BLASCO, R. A.; EGIDO, J.; SANCHO, J., y SANCHEZ CRESPO, M.: «Glomerulonefritis mesangial IgA: Aumento de la síntesis de IgA por los linfocitos circulantes probablemente debido a un trastorno de las poblaciones T supresoras». *Resúmenes XII Reunión Sociedad Española de Nefrología*, 70, 1980.
104. SAKAI, H.; NOMOTO, Y., y ARIMORI, S.: «Decrease of IgA-specific suppressor T cell activity in patients with IgA nephropathy». *Clin. Exp. Immunol.* 38: 243, 1979.
105. SAKAI, H.; NOMOTO, Y.; ARIMORI, S.; KOMORIM, K.; INOUE, H., y TSUJI, K.: «Increase of IgA-bearing peripheral blood lymphocytes in families of patients with IgA nephropathy». *Am. J. Clin. Pathol.*, 72: 452, 1979.
106. EGIDO, J.; BLASCO, R.; SANCHO, J.; LOZANO, L.; SANCHEZ CRESPO, M., y HERNANDO, L.: «Increased rates of polymeric IgA synthesis by circulating lymphoid cells in IgA mesangial glomerulonephritis». *Clin. Exp. Immunol.*, 47: 309, 1982.
107. RIFAI, A.; SMALL, P. A.; TEAGNE, P. O., y AYOUB, E. M.: «Experimental IgA nephropathy». *J. Exp. Med.*, 150: 1161, 1979.
108. SEAGER, J.; JAMISON, D. C.; WILSON, J.; HAYWARD, A. R., y SOOTHILL, J. F.: «IgA deficiency, epilepsy and phenytoin treatment». *Lancet*, 2: 632, 1975.
109. GUTIERREZ MILLET, V.; NAVAS, J.; USERA, G.; PRIETO, C.; RUILOPE, L. M.; BARRIENTOS, A., y RODICIO, J. L.: «Efecto de la difenilhidantoína sobre la evolución clínica e histológica de la glomerulonefritis mesangial IgA idiopática». *Resúmenes XII Reunión Sociedad Española de Nefrología*, 73, 1980.
110. CLARKSON, A. R.; SEYMOUR, A. E.; WOODROPPE, A. J.; MCKENJIE, P. E.; CHAN, L., y WOOTTON, A. M.: «Controlled trial on phenytoin therapy in IgA nephropathy». *Clin. Nephrol.*, 13: 215, 1980.