

# Glomerulonefritis mesangial IgA idiopática con hipocomplementemia prolongada y transitoria

V. GUTIERREZ MILLET, J. NIETO, F. GUTIERREZ RODERO, M. PRAGA, C. PRIETO, L. M. RUILOPE y J. L. RODICIO.

Servicio de Nefrología. Hospital «1.º de Octubre». Madrid.

## RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente de 23 años con hematuria macroscópica recurrente y glomerulonefritis mesangial IgA idiopática, en el cual se detectó en el suero IgA persistentemente elevada e hipocomplementemia  $C_4$  y  $C_3$  durante un período de 3 años y 4 meses. Al cabo de este tiempo, los niveles de complemento se normalizaron, persistiendo la IgA elevada. Estudios inmunológicos demostraron la presencia en el suero de crioinmunoglobulinemia IgG1, Kappa y  $C_3$  y de depósitos de IgG y  $C_3$ , junto a la IgA, en el mesangio. Se sugiere que en este paciente se produjo una activación prolongada y transitoria de la vía clásica del complemento probablemente debida a inmunocomplejos IgG1.

Palabras claves: Glomerulonefritis mesangial IgA. Hipocomplementemia.

## SUMMARY

### IDIOPATHIC IgA MESANGIAL GLOMERULOPHREITIS WITH PERSISTENT AND TRANSIENT HYPOCOMPLEMENTEMIA

A 23 years old patient with a past history of bouts of macroscopic hematuria and idiopathic IgA mesangial glomerulonephritis is reported. He presented with elevated serum levels of IgA and with  $C_4$  and  $C_3$  hypocomplementemia. Hypocomplementemia persisted during a period of 40 months and normalized thereafter. The presence of serum IgG1, Kappa and  $C_3$  cryoglobulins was detected and mesangial deposits of IgG and  $C_3$  together with IgA were found in the immunofluorescence studies. It is our belief that in this particular patient an activation of the classical complement pathway took place due to the presence of IgG1 immunocomplexes.

Key words: IgA mesangial glomerulonephritis. Hypocomplementemia.

## INTRODUCCION

La mayoría de los autores coinciden en que los pacientes con glomerulonefritis mesangial IgA idiopática (GN IgA) presentan niveles séricos persistentemente normales de las proteínas que integran la vía clásica y alterna del complemento <sup>1</sup>. En 92 pacientes con GN IgA estudiados hasta ahora por nuestro grupo, nunca habíamos observado hipocomplementemia  $C_3$  ni  $C_4$ , aunque en 3 de 40 casos publicados previamente habíamos detectado niveles bajos de  $C_3$  proactivador en ausencia de sindro-

me nefrótico <sup>2</sup>. En la literatura se ha publicado el caso de una niña con GN IgA cuyo suero activaba «*in vitro*» a baja temperatura (0° C) la vía alterna del complemento <sup>3</sup> y asimismo se han reportado 3 casos de defectos genéticos, familiares y parciales del factor H (Beta-1-H), pro-perdina y  $C_4$  en pacientes con esta nefropatía <sup>4</sup>.

Presentamos el primer caso, que nosotros sepamos, de GN IgA idiopática con activación de la vía clásica del complemento, asociada a la presencia en el suero de crioglobulinas IgG1, Kappa y  $C_3$ .

## CASO CLINICO

Paciente de 23 años, que en marzo de 1980 presenta un brote de hematuria macroscópica (HM) coincidiendo con faringoamigdalitis febril que le duró 24-48 horas. En julio de 1980 nuevo brote de HM tras amigdalitis, motivo por el que fue ingresado en nuestro hospital. En dicho ingreso estaba normotenso; la función renal era normal, detectándose hematuria y proteinuria no

Correspondencia:  
Dr. V. Gutiérrez Millet.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital «1.º de Octubre».  
Carretera de Andalucía, km. 5,400.  
28041 Madrid.  
Recibido: 7-VII-1984.  
En forma definitiva: 30-X-1984.  
Aceptado: 10-XII-1984.

nefrótica. En revisión clínica ambulatoria de diciembre de 1980 no presentaba ninguna alteración en la orina. Entre diciembre de 1980 y noviembre de 1983 presentó 4 episodios de HM asociados a infecciones amigdalares. En febrero de 1984 ingresa en nuestro servicio para biopsia renal. Estaba normotenso; la Crs era 0,9 mg/dl., con un Ccr de 177 ml/min.; en el recuento en cámara de Addis presentaba  $24 \times 10^6$  hematíes en 12 h., sin cilindros ni leucocituria y la proteína era 0,54 g/día. La evolución del complemento y la IgA sérica se expresa en la tabla I.

Como puede observarse, en 3 determinaciones efectuadas entre julio de 1980 y noviembre de 1983 se detectó hipocomplementemia  $C_4$  y  $C_3$ , que se normalizó en febrero de 1984. Durante toda la evolución la IgA sérica permaneció elevada, detectándose en dos ocasiones crioglobulinemia IgG1, K,  $C_3$ . El paciente no presentó en ningún momento sintomatología de enfermedad sistémica, siendo repetidamente negativas durante toda la evolución la bioquímica hepática (bilirrubina, GOT, GPT, FA, LDH, GGT, LAP), ANA, anti-DNA, anti-RNP, anti-SM, anti-SSB, PCR, Látex, ASLO, anti-DNasa B, serología para lúes e hidatidosis y los estudios bacteriológicos. Los valores de IgG e IgM en suero fueron asimismo normales. La serología para virus de la hepatitis demostró en 3 ocasiones HBsAg y HBeAg, negativos; anti-HBsAg, positivo; anti-HB core Ag: IgG, positivo; IgM, negativo; IgM anti-HVA, negativo. El 8 de febrero de 1984 se practicó una biopsia renal percutánea, estudiándose un cilindro con 7 glomérulos en los que se observaba un aumento discreto de la matriz mesangial con proliferación difusa, pero leve, de células mesangiales. Las luces capilares eran permeables, sin alteración de las paredes capilares. No existían alteraciones vasculares, intersticiales ni tubulares. Con inmunofluorescencia se observaron depósitos granulares mesangiales difusos de IgA, IgG y  $C_3$ , siendo negativo el resto de los antisueros: IgE, IgM, C1q,  $C_4$  y fibrinógeno. Los estudios ultraestructurales confirmaron el aumento de matriz y la proliferación mesangial leve y evidenciaron depósitos electrodensos en el meangio. El diagnóstico anatómico patológico fue glomerulonefritis mesangial IgA.

## DISCUSION

Aunque la patogenia de la GN IgA permanece aún oscura, existe suficiente evidencia para pensar que esta nefropatía se debe al depósito mesangial de inmunocomplejos (IC) formados por IgA mono y/o polimérica y a una probable alteración en la eliminación de los mismos por el sistema monocitofagocitario<sup>5</sup>. Coincidentemente con esta alteración, es probable que en algunos pacientes IC formados por IgG y/o IgM puedan ser nefrotóxicos<sup>1</sup>. En

la GN IgA el depósito mesangial de  $C_3$  y properdina, junto a la ausencia habitual de C1q y  $C_4$ , sugieren activación local del complemento por la vía alterna, vía que sabemos puede ser activada por la IgA, la cual, sin embargo, no fija complemento por la vía clásica.

No obstante, en algunos pacientes se observan depósitos mesangiales de IgG y/o IgM, C1q y  $C_4$  junto a la IgA y en estos casos pudiese activarse también localmente la vía clásica por IC IgG y/o IgM, que como sabemos son capaces de hacerlo<sup>1</sup>. No olvidemos, por último, la existencia no infrecuente de casos con depósitos de IgA aislada sin otras inmunoglobulinas ni fracciones del complemento, en los que el papel patogénico de este mediador de la inflamación queda en entredicho. En cualquier caso, y aunque se active a nivel mesangial la vía alterna, la clásica ocasionalmente, o ambas simultáneamente, no se había señalado, que nosotros sepamos, la presencia de hipocomplementemia  $C_4$  ni  $C_3$  en el suero de estos enfermos. Este es el primer caso de GN IgA idiopática sin evidencia clínica ni analítica de enfermedad sistémica, en el cual, junto a niveles elevados de IgA en el suero, rasgo clásico de esta nefropatía, se demuestra un patrón de activación sérica transitoria, aunque prolongada (3 años y 4 meses), de la vía clásica del complemento con descenso del  $C_4$  y del  $C_3$ . La detección en el suero del paciente de crioglobulinas (inmunocomplejos) formados por IgG1, Kappa y  $C_3$ , junto a la presencia de IgG y  $C_3$  en el mesangio acompañando a la IgA, nos sugiere que la activación del complemento por su vía clásica en este paciente pudiese estar desencadenada por IC IgG, a nivel sistémico y mesangial, mecanismo patogénico que podría operar simultáneamente al ya clásicamente establecido de depósitos de IC IgA y activación de la vía alterna. Queda, sin embargo, por explicar en este caso la ausencia de IgA en las crioglobulinas séricas y de C1q y/o  $C_4$  en el meangio, aunque problemas metodológicos podrían estar implicados. Desde el punto de vista práctico este caso demuestra que la detección de hipocomplementemia no permite descartar absolutamente la posible existencia de una glomerulonefritis mesangial IgA idiopática.

TABLA I

### GLOMERULONEFRITIS MESANGIAL IgA IDIOPATICA CON HIPOCOMPLEMENTEMIA TRANSITORIA

Fechas	C4 (mg/dl.)	C3 (mg/dl.)	IgA (mg/dl.)	Crioglobulinas	Observaciones clínicas
7- 7-1980	10	40	640	ND	HM + p
12-12-1980	10	35	460	ND	no mh ni p
15-11-1983	13	50	440	IgG1, K, C3	mh sin p
8- 2-1984 *	26	75	470	IgG1, K, C3	mh + p
Valores normales: ( $\bar{X} \pm 2$ DS)	(14-45)	(54-120)	(70-300)	(Indetectables)	

\* Biopsia renal. HM: Hematuria macroscópica; mh: microhematuria; p: proteinuria no nefrótica; ND: no determinado. El C3 se expresa como beta 1A globulina.

BIBLIOGRAFIA

1. Rodicio JL. Idiopathic IgA nephropathy (Nephrology Forum). *Kidney Int* 1984;25:717-729.
2. Gutiérrez Millet V. Navas Palacios JJ. Prieto C. Ruilope L. Usera G. Barrientos A. Alcázar JM. Pérez Pérez AJ. Jarillo MD. Rodicio JL. Glomerulonefritis mesangial IgA idiopática. Estudio clínico e inmunopatológico de 40 casos y revisión de la literatura. *Nefrología* 1982;2:21-34.
3. Day NK. Geiger H. Mc Lean R. Resnick J. Michael A. Good RA. The association of respiratory infection, recurrent hematuria, and focal glomerulonephritis with activation of the complement system in the cold. *J Clin Invest* 1973;52:1698-1706.
4. Julián BA. Wyatt RJ. Mc Morrow RG. Galla JH. Serum complement proteins in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1983;20:251-258.
5. Egido J. Sancho J. Blasco R. Rivera F. Hernando L. Aspects immunopathogéniques de la glomérulonéphrite a dépôts mésangiaux d'IgA. *Actualités Néphrologiques de L'Hôpital Necker, Paris, 1982, Flammarion, pp. 147-173.*