

CASOS CLINICOS

Nefropatía IgA y púrpura de Schönlein-Henoch. Asociación familiar

J Bronsoms, M. Vallés, G. Maté, M. Matas, J Mauri, L. Bernardo*, A. Liarte**

Servicios de Nefrología, Anatomía Patológica * y Pediatría **. Hospital Josep Trueta. Girona.

RESUMEN

La nefropatía mesangial IgA y la púrpura de Schönlein-Henoch son dos enfermedades con distinta expresividad clínica que presentan rasgos histopatológicos comunes a nivel renal. Estos se caracterizan por la presencia de depósitos mesangiales de IgA. Por dicho motivo se ha intentado buscar nexos de unión entre ambas entidades. En tal sentido, la presencia de nefropatía mesangial IgA familiar, la descripción de casos clínicos familiares en los que coexisten las dos enfermedades y la transformación en un mismo individuo de una enfermedad en otra ha sugerido que ambas sean simplemente una variación de la misma enfermedad y que pudieran tener nexos patogénéticos comunes.

Presentamos dos pacientes de una misma familia afectados de estas dos patologías, con el fin de aportar nuevos datos sobre una posible interrelación patogénética entre ellas.

Palabras clave: **Nefropatía mesangial IgA. Púrpura de Schönlein-Henoch.**

IgA NEPHROPATHY AND HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA IN THE SAME FAMILY

SUMMARY

IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura are two diseases with different clinical expressions but with the same histopathological features, characterized by mesangial IgA deposits. Immunological and immunopathological similarities between these two diseases have suggested a common etiologic factor. The incidence of familial IgA nephropathy seems to support the existence of a common factor.

We report two members of the same family one suffering from Henoch-Schönlein purpura and the other from mesangial IgA nephropathy. Our data suggest the existence of predisposing underlying genetic mechanisms.

Key words: **Henoch-Schönlein purpura. IgA nephropathy.**

Recibido: 13-I-94.
En versión definitiva: 18-X-94.
Aceptado: 19-X-94.

Correspondencia: Dr. Josep Bronsoms Artero.
Servicio de Nefrología.
Hospital Josep Trueta.
Avenida de Francia, s/n.
17007 Girona.

Introducción

La nefropatía IgA y la púrpura de Schönlein-Henoch son dos entidades que, si bien tienen distintas características clínicas, guardan en común una misma expresión histológica renal. Esta se caracteriza por una expansión del mesangio y un aumento difuso de la celularidad mesangial con depósitos de IgA mesangiales como inmunoglobulina predominante.

Si bien los depósitos mesangiales de IgA se han descrito en otras enfermedades multisistémicas, neoplásicas e infecciosas^{1,2}, se considera que la nefropatía IgA es una entidad clínica *per se*, siendo la enfermedad glomerular primaria más frecuente en todo el mundo³. La púrpura de Schönlein-Henoch es considerada una enfermedad multisistémica, en la que, junto a la lesión renal, se objetiva una vasculitis leucocitoclástica en la piel y otros órganos².

Se ha establecido una posible relación genética entre algunos pacientes afectados de nefropatía IgA^{4,5}. Asimismo, se han descrito casos de asociación familiar de la misma con la púrpura de Schönlein-Henoch^{6,8} o bien transformaciones de una nefropatía IgA original en púrpura de Schönlein-Henoch^{9,10}. Por tanto, es razonable suponer que las dos enfermedades pudieran tener un nexo etiopatogénico común, pero con diferente expresividad clínica.

Presentamos dos miembros de una misma familia afectados por estas dos entidades con la intención de añadir nuevas pruebas sobre una posible relación genética de las dos enfermedades.

Casos clínicos

Caso 1: Varón de 41 años que presentó hace diez años hipertensión arterial, proteinuria de rango nefrótico y microhematuria persistente. La creatinina era de 0,92 mg/dl y el aclaramiento de creatinina de 107 ml/min. La IgA plasmática era de 420 mg%/ml (70-312). En la biopsia renal se observó proliferación mesangial difusa con aumento de la matriz mesangial (fig 1). La inmunofluorescencia fue intensamente positiva para IgA a nivel mesangial. Durante estos años, el paciente no presentó ningún episodio de hematuria macroscópica ni clínica extrarrenal, siguiendo controles nefrológicos periódicos hasta llegar a la insuficiencia renal crónica terminal y posterior entrada en programa de hemodiálisis periódicas hace dos años. El tipaje del paciente era A1, A31, B35, B4, B44, B6, C5, DR1, DR6, DR52, DQ1.

Caso 2: Varón de 11 años, hijo del caso 1, que ingresó en pediatría por presentar brote de púrpura vasculítica en EEI sin dolor abdominal ni articular y sin hematuria macroscópica. TA de 80/60 mmHg.

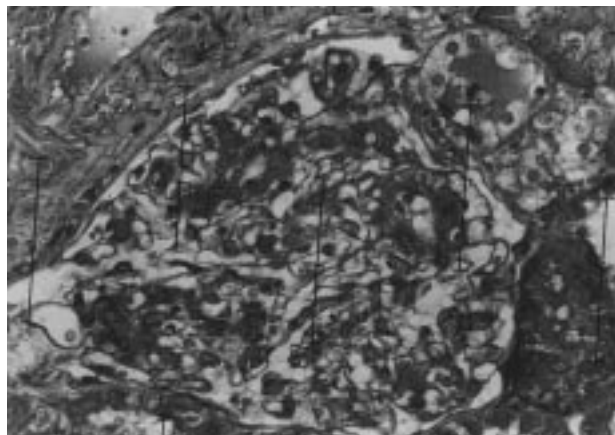


Fig. 1.—Microscopía óptica: glomérulo con hiperplasia difusa de células mesangiales y aumento de la matriz mesangial (PAS, 750 x).

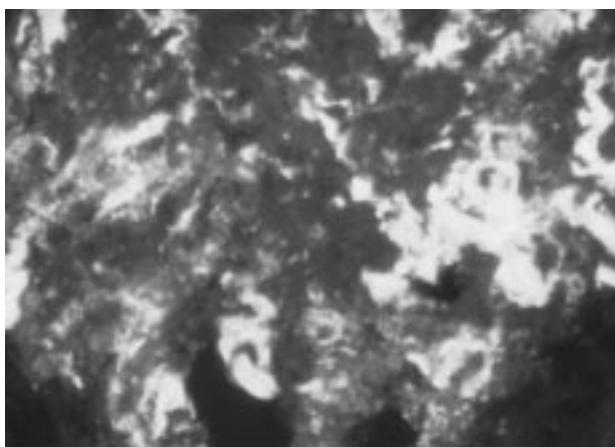


Fig. 2.—Microfotografía con inmunofluorescencia ilustrando depósitos granulares de IgA en el mesangio y áreas paramesangiales (anti-IgA Behring marcada con fluoresceína. Dilución: 1:20).

IgA de 396 mg%/ml (70-312). Creatinina de 0,59 mg/dl. Proteinuria de 2,4 g/24 h. Microhematuria persistente. Aclaramiento de creatinina de 153 ml/min. Se procedió a biopsia renal, que mostró un aumento difuso de la celularidad mesangial junto a una expansión de la matriz mesangial. En los glomérulos se observaban semilunas celulares de carácter segmentario. La inmunofluorescencia fue fuertemente positiva para IgA, con un patrón de distribución granular predominantemente mesangial y positivo débil para C3, IgG y trazas de fibrinogeno en las semilunas (fig. 2). En el examen al microscopio electrónico se observó un aumento de matriz y células mesangiales, con interposición de fragmentos de citoplasma de células mesangiales en porción proximal de la pared de los capilares glomerulares. También se apreciaron depósitos densos en la matriz

mesangial y focalmente a lo largo de membranas basales paramesangiales. El paciente ha sido controlado durante cuatro años, sin observarse cambios en su estado clínico o en su funcionalismo renal, sin nueva aparición de rash purpúrico, pero con persistencia de microhematuria y proteinuria patológicas con elevación permanente de la IgA. El tipaje del paciente fue: A1, A31, B44 (12, W4), B14 (W6), CW5, CW-, DR1, DR4, DQ1, DQ3.

Discusión

Si bien está ampliamente comprobada la presentación de nefropatía IgA en distintos miembros de una misma familia^{4,6}, son escasas las descripciones sobre la asociación de dicha nefropatía con la púrpura de Schönlein-Henoch en una misma unidad familiar. El estudio más amplio publicado hasta ahora⁶ describe cuatro familias con la asociación de las dos entidades en padre e hijo, al igual que nuestros dos casos.

Parece razonable suponer que la nefropatía IgA y la púrpura de Schönlein-Henoch tengan mecanismos fisiopatológicos paralelos, ya que en ambas enfermedades existe la misma disposición de inmunocomplejos a nivel histológico renal. Los casos descritos de transformación de una enfermedad en otra^{9,10} apoyarían esta teoría.

Mientras que en el caso de la nefropatía IgA familiar se han descrito posibles mecanismos genéticos^{5,6}, éstos no se han determinado en los casos asociados a púrpura de Schönlein-Henoch, posiblemente debido a la inferior casuística. Por otra parte, la falta de comprensión de la patogenia de la nefropatía IgA y de marcadores clínicos y de laboratorio uniformemente aceptados como *screening* familiar han hecho progresar la búsqueda de mecanismos determinados genéticamente para intentar explicar la etiopatogenia de esta entidad.

Dado que los antígenos HLA modulan los componentes humoral y celular de la respuesta inmune, se ha intentado relacionar el riesgo de nefropatía IgA, o gravedad y progresión de la enfermedad, con ciertos antígenos de histocompatibilidad en base a su asociación en determinados grupos familiares. Los antígenos más descritos⁵ han sido el B35, DR4, B12, CW y DR1. Sin embargo, las evaluaciones estadísticas que han criticado estas series, y el hecho de que hay familias con múltiples miembros afectados sin relación con el antígeno HLA, han contradicho los resultados preliminares⁹.

En la patogenia de la nefropatía IgA y su posible relación con la púrpura de Schönlein-Henoch se han invocado diversas hipótesis. La localización mesangial característica de las inmunoglobulinas en las biopsias

renales de los pacientes con nefropatía IgA y púrpura de Schönlein-Henoch sugieren que los inmunocomplejos circulantes (ICC), principalmente ICIgA, jueguen un papel primordial, sobre todo en fases de actividad clínica^{10,11}. Algunos autores han hallado una correlación positiva entre la actividad glomerular de la enfermedad y la presencia en suero de ICC de tipo IgA¹⁰. Otros autores han descrito una correlación positiva para los ICC de tipo IgG en la púrpura de Schönlein-Henoch¹². La presencia de ICC tipo IgG también se ha descrito en la nefropatía IgA, pero sin poder hallar una correlación positiva¹⁰. Se ha postulado que la presencia de ICC pudiera ser secundaria a antígenos específicos de patógenos respiratorios, así como a factores ambientales y dietéticos^{11,13}. Se ha estudiado la presencia de fenotipos homocigóticos para alelos nulos de los fenotipos C4A y C4B del complemento en pacientes con nefropatía IgA y púrpura de Schönlein-Henoch, descubriéndose una presencia aumentada de los mismos en ambas enfermedades^{14,15}. Si bien estos estudios son de significado incierto, sugieren una predisposición al desarrollo de nefropatía IgA y/o púrpura de Schönlein-Henoch en individuos con el fenotipo C4 (A y B) homocigótico nulo.

Otros autores han dirigido sus estudios a la demostración de alteraciones de los linfocitos T y B como fenómeno primario en la patogénesis de la nefropatía IgA¹⁶. Ello sugiere que pueda existir una hiperactividad celular B y/o T helper específica para la nefropatía IgA en algunos pacientes¹⁷.

Nuestros casos muestran la asociación de dos enfermedades que pudieran tener un nexo patogénico común en dos miembros de una misma familia. Ambos pacientes son portadores de algún determinante antigénico HLA descrito en la literatura como asociado a nefropatía IgA. El B35 en el caso del padre y el DR4 en el caso del hijo. No hemos podido constatar factores ambientales y/o dietéticos que hicieran presuponer un mecanismo patogénico distinto, por lo que creemos que nuestros casos aportan una nueva evidencia sobre la posibilidad de que un mecanismo genético común sea el causante de la patogenia de estas dos enfermedades. Será preciso practicar más estudios para intentar clarificar si existe una relación entre estas dos patologías o bien son simplemente diferentes manifestaciones de una misma enfermedad.

Bibliografía

1. Clarkson AR, Woodroffe AJ, Bannister KM, Lomax-Smith JD y Aarons I: The syndrome of IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 21:7-14, 1984.
2. Glassock RJ, Adler SG, Ward HJ, Cohen AH: Primary glomerular diseases. En Brenner and Rector: *The Kidney*. 4.ª edición. WB Saunders, pp. 1182-1279 1991.

3. D'Amico G: The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med* 245:709-727, 1987.
4. Julian BA, Quiggins PA, Thompson JS, Woodford SY, Gleason K y Wyatt RJ: Familial IgA nephropathy. Evidence for an inherited mechanism disease. *N Engl J Med* 312:201-208, 1985.
5. Egido J, Julian BA y Wyatt RJ: Genetic factors in primary IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2:134-142, 1987.
6. Levy M: Cas familial de maladie de Berger ou de maladie de Berger et de purpura rhumatoïde. Etude coopérative de la Société Française de Néphrologie. *Néphrologie* 10:175-182, 1989.
7. Montoliu J, Lens XM, Torras A y Revert LI: Henoch-Schönlein purpura and IgA Nephropathy in father and son. *Nephron* 54:77-79, 1990.
8. Lévy M, González-Burchard G, Broyer M y cols.: Berger's disease in children. Natural history and outcome. *Medicine (Baltimore)* 64:157-180, 1985.
9. Hughes FJ, Wolfish NM y McLaine PN: Henoch-Schönlein syndrome and IgA nephropathy: a case report suggesting a common pathogenesis. *Pediatr Nephrol* 2:389-392, 1988.
10. Elzouki AY y cols. Berger's disease: Henoch-Schönlein syndrome/one disease entity. *Clin Nephrol* 31:53-54, 1989.
11. Emancipator SN y Lamm ME: IgA nephropathy: patogenesis of the most common form of glomerulonephritis. *Lab Invest* 60:168-183, 1989.
12. Coppo R, Basolo B, Martina G y cols.: Circulating immune complexes containing IgA, IgG and IgM in patients with primary IgA nephropathy and with Henoch-Schönlein nephritis. Correlation with clinical and histologic signs of activity. *Clin Nephrol* 18:230-239, 1982.
13. Woodroffe AJ, Gormly AA, McKenzie DE y cols.: Immunologic studies in IgA nephropathy. *Kidney Int* 18:366-374, 1980.
14. Levinsky RJ y Barrat TM: IgA immune complexes in Henoch-Schönlein purpura. *Lancet* 2:1100, 1979.
15. Sancho J, Egido J, Rivera F y Hernando L: Immune complexes in IgA nephropathy: presence of antibodies against diet antigens and delayed clearance of specific polymeric IgA immune complexes. *Clin Exp Immunol* 54:194-202, 1983.
16. McLean RH, Wyatt RJ y Julian BA: Complement phenotypes in glomerulonephritis: Increased frequency of homozygous null C4 phenotypes in IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Kidney Int* 26:855-860, 1984.
17. Waldo FB, Beischel L y West CD: IgA synthesis by lymphocytes from patients with IgA nephropathy and their relatives. *Kidney Int* 29:1229-1233, 1986.
18. Cagnoli L, Beltrandi E, Pasquali S y cols.: B and T cell abnormalities in patients with primary IgA nephropathy. *Kidney Int* 28:646-651, 1985.
19. Hale GM, McIntosh SL, Hiki Y, Clarkson AR y Woodroffe AJ: Evidence for IgA-specific B cell hyperactivity in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 29:718-724, 1986.