

ARTÍCULO ORIGINAL

NEFROPATÍA POR IgA Y MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA

IgA NEPHROPATHY AND THROMBOTIC MICROANGIOPATHY

Graciela De Rosa, Florencia von Stecher

Departamento de Patología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2016; 36 (4): 222-8

RESUMEN

Introducción: La asociación de microangiopatía trombótica (MAT) y nefropatía por IgA (N.IgA) resulta un hecho conocido, aunque su prevalencia, patogénesis y evolución aún no se han esclarecido. **Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de 12 pacientes con N.IgA y MAT (N.IgA-MAT), diagnosticadas por biopsia renal en nuestro hospital, para analizar las características clinicopatológicas. Todas las biopsias renales se procesaron para microscopía óptica e inmunofluorescencia. **Resultados:** La prevalencia de pacientes con N.IgA-MAT fue del 4.4% (12/274). La edad media fue de 33 años y 58.3% eran hombres, con tensión arterial sistólica y diastólica media al momento del diagnóstico de 171.3±53mmHg y 97.5±19.8mmHg respectivamente. La proteinuria promedio resultó 5.3 ± 3.7g/24hs y en 8 pacientes estuvo en rango nefrótico. Se constató deterioro de la función renal en 11 pacientes, con una creatinina sérica media de 7.2±4.7mg/dl. Ningún paciente presentó hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de microangiopatía trombótica. La biopsia renal mostró MAT aguda con trombos de fibrina arteriolas en el 75% y lesiones crónicas con hiperplasia intimal concéntrica y aspecto de "catáfilas de cebolla" en 83.3%, que se asociaron con un elevado porcentaje de esclerosis glomerular global (72%), atrofia tubular moderada (38.6%) y/o fibrosis intersticial (31.3%). En 91.7% de los casos, la MAT se asoció con grado histológico V. **Conclusión:** La prevalencia y significado de la asociación de N.IgA-MAT nos plantea si la

MAT es causa o consecuencia de estadios avanzados de N.IgA. Distintos estudios clinicopatológicos han demostrado que la MAT juega un rol importante en la progresión de la N.IgA. La relación de MAT con los niveles de creatinina sérica y proteinuria apoya su rol en la progresión de la N.IgA. Mientras que las MAT sistémicas cursan con afección de múltiples órganos, en estos casos el riñón fue el único órgano comprometido. La injuria endotelial y subsecuente trombosis microvascular conducen a la isquemia y disfunción renal. El hallazgo de MAT-N.IgA en pacientes con presión arterial normal al momento de la biopsia sugiere que ni la hipertensión ni las lesiones parenquimatosas avanzadas son prerequisites para el desarrollo de MAT. Los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la injuria endotelial son aún desconocidos, pero parecerían ser distintos a los de la nefropatía hipertensiva maligna.

PALABRAS CLAVE: microangiopatía trombótica; nefropatía IgA; MAT

ABSTRACT

Introduction: Although the association between thrombotic microangiopathy (TMA) and IgA nephropathy (IgAN) is a known fact, its prevalence, pathogenesis and progression are not clear yet. **Methods:** A descriptive, retrospective study involving 12 patients with IgAN and TMA (IgAN-TMA) was carried out; patients were diagnosed by a renal biopsy performed in our hospital in order to analyze clinicopathologic

features. All the biopsy samples were processed for light microscopy and immunofluorescence. **Results:** The prevalence of patients with IgAN-TMA was 4.4% (12/274). The mean age was 33 and 58.3% of the subjects were men, showing, during diagnosis, mean systolic and diastolic blood pressure values of 171.3 ± 53 mmHg and 97.5 ± 19.8 mmHg, respectively. The average amount of protein in urine was 5.3 ± 3.7 g/24 h and 8 patients had nephrotic-range proteinuria. Impairment of renal function was found in 11 patients, with a mean serum creatinine level of 7.2 ± 4.7 mg/dL. No clinical or laboratory findings suggested thrombotic microangiopathy in any of the patients. The renal biopsy showed acute TMA with arteriolar fibrin thrombi in 75% of the subjects and 'onion-skin-like' chronic lesions with concentric intimal hyperplasia in 83.3% of them, which were associated with a high percentage of global glomerulosclerosis (72%), moderate tubular atrophy (38.6%) and/or interstitial fibrosis (31.3%). In 91.7% of the cases, TMA was related to histological grade 5. **Conclusions:** The prevalence and significance of the relationship between IgAN and TMA pose the question of whether TMA is the cause or consequence of advanced stage IgAN. Several clinicopathologic studies have proved that TMA plays a major role in IgAN progression. The connection of TMA with creatinine serum and proteinuria levels seems to support this conclusion. While systemic TMA usually affects multiple organs, in these cases, the kidney was the only one compromised. Endothelial injury and the subsequent microvascular thrombosis lead to ischaemia and kidney failure. The TMA-IgAN finding in patients with normal blood pressure at the time of the biopsy suggests that neither hypertension nor advanced parenchymal lesions are a prerequisite for the development of TMA. The physiopathological mechanisms leading to endothelial injury are still unknown, but appear to be different from those of malignant nephrosclerosis.

KEYWORDS: thrombotic microangiopathy; IgA nephropathy; TMA

INTRODUCCIÓN

El hallazgo de lesiones de microangiopatía trombótica (MAT) en biopsias renales (BR) de

nefropatía por IgA (N.IgA) es un hecho conocido y documentado en varios trabajos publicados hasta la fecha, con una prevalencia que varía entre el 2% y el 53%¹⁻². Se desconoce si la MAT es una complicación de los grados más avanzados de la N.IgA o puede aparecer en cualquier momento de su curso evolutivo, precipitando su progresión a la enfermedad renal terminal³. El objetivo de este trabajo es analizar las características clinicopatológicas de este subgrupo de pacientes con N.IgA y efectuar una revisión de las series publicadas previamente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron retrospectivamente 2064 biopsias renales (BR) estudiadas con microscopía óptica e inmunofluorescencia entre los años 2005 y 2016. En 274 (13.3%) se diagnosticó N.IgA, de las cuales 12 (4.4%) se asociaron con MAT. Las muestras fueron procesadas mediante técnicas convencionales y se realizaron cortes seriados de 3 μ m de espesor con tinciones de hematoxilina-eosina (H&E), ácido periódico de Schiff (PAS), tricrómico de Masson (T Masson) y metenamina plata (M Plata) para la microscopía óptica; para la inmunofluorescencia directa (IFD) se utilizaron cortes en crióstato incubados con anticuerpos marcados con isotiocianato de fluoresceína, dirigidos contra IgG, IgA, IgM, C1q, C3 y fibrinógeno (Dako).

Se consignaron los siguientes parámetros clínicos y de laboratorio: edad, sexo, proteinuria (g/24hs), creatinina sérica (mg/dl), filtrado glomerular (ml/min), tensión arterial sistólica (TAS; mmHg) y diastólica (TAD; mmHg).

Histológicamente, se tasaron los porcentajes de esclerosis glomerular global, segmentaria, atrofia tubular y fibrosis intersticial, grados de las lesiones vasculares arteriales y arteriolas (leve, moderado o severo, de acuerdo al porcentaje de reducción de la luz <25%, 25-50% y >50%, respectivamente), presencia de hiperplasia intimal concéntrica y trombos en la microcirculación (**Figuras 1-3**). Se utilizó la clasificación de Lee HS⁴ en grados histológicos (GH) I a V y en los pacientes con filtrado glomerular ≥ 30 ml/min se determinaron las variables de la Clasificación de Oxford: proliferación mesangial, hiperplasia endocapilar, esclerosis segmentaria y atrofia tubular/fibrosis intersticial⁵.

Fig. 1. Oclusión trombótica arteriolar (PAS, 400X) **Fig. 2.** Necrosis fibrinoide y **Fig. 3.** Hiperplasia miointimal
 necrosis fibrinoide y trombotosis arteriolar (IFD-Fi- concéntrica (H&E, 400X)
 brinógeno, 400X)

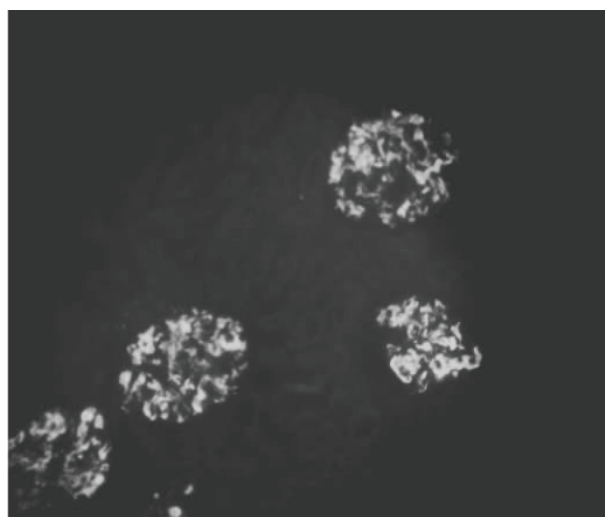


Además se calculó el score histopatológico de Radford y col.⁶, que resulta de la evaluación de 20 parámetros histológicos: 6 glomerulares (hipercelularidad mesangial, aumento matricial, disrupción capilar, esclerosis glomerular, semilunas celulares y adherencias fibrosas); 8 tubulointersticiales (atrofia, dilatación y vacuolización tubular, cilindros hialinos y eritrocíticos, edema, fibrosis e infiltrados intersticiales) y 6 vasculares (fibrosis/hialinosis intimal, hipertrofia de la media y relación entre el engrosamiento intima/media en arteriolas y arterias), con puntajes de 0 a 3 (máximo total=60). Según este score, cuando la sumatoria total es mayor de 11 y/o la sumatoria de las lesiones glomerulares, tubulointersticiales y vasculares son mayores de 5, 8 y 5 puntos respectivamente, existe un riesgo altamente significativo de progresión a enfermedad renal terminal.

En este trabajo de Radford y Donadio se definió que el componente glomerular, el grupo etario más joven y creatininemia elevadas son predictores de peor evolución.

Criterios de inclusión: el diagnóstico de N.IgA se fundamentó en la observación mediante IFD de IgA mesangial o mesangiocapilar, dominante o codominante (**Figura 4**). La intensidad de la IFD se graduó de 1 a 3+. Fueron excluidas las BR con un número de glomérulos menor de 8 y las de pacientes con historia de enfermedades del tejido conectivo, púrpura de Schönlein-Henoch y N.IgA secundarias.

Fig. 4. IgA 3+ mesangial difusa (IFD, 100X)



RESULTADOS

La prevalencia de MAT entre nuestros pacientes con N.IgA fue del 4.4%. La edad media de los enfermos fue de 33 años (rango 20-51 años) y 58.3% eran varones (**Tabla 1**). El tiempo de evolución desde la detección de algún signo de enfermedad glomerular hasta la BR varió entre una semana y 10 meses. Nueve pacientes eran hipertensos, la TAS y TAD promedio fueron de 171.3mmHg y 97.5mmHg respectivamente. Al momento de la BR, 91.7% presentaron insuficiencia renal, con una creatinina sérica promedio de 7.2mg/dl. La proteinuria estuvo presente en todos los casos y en 8 fue de rango nefrótico. Ningún enfermo presentó hipocomplementemia ni signos de anemia hemolítica microangiopática.

Tabla 1. Hallazgos clínicos en 12 pacientes con N.IgA y MAT

Parámetros clínicos	$\bar{X} \pm DS$
Edad (años)	32.8 \pm 9.9
Tiempo hasta la BR (meses)	4.2 \pm 3.3
Creatinina sérica (mg/dl)	7.2 \pm 4.7
Filtrado glomerular (ml/min)	24.2 \pm 29.3
Proteinuria (g/24hs)	5.3 \pm 3.7
TAS (mmHg)	171.3 \pm 53
TAD (mmHg)	97.5 \pm 19.8

Se hallaron trombos arteriolares en el 75% de las BR e hiperplasia intimal concéntrica en el 83.3% (**Tabla 2**). Excepto en un caso, la presencia de MAT se asoció con GH elevados (11 V y 1 II), esclerosis glomerular global promedio del 72% (**Figura 5**) y moderadas lesiones tubulointersticiales crónicas (38.6% de atrofia tubular y

31.3% de fibrosis intersticial). La coexistencia de lesiones arteriales y arteriolares vinculables a hipertensión benigna fue un hallazgo común (hipertrofia medial 100%, de grado moderado o severo; fibrosis intimal arterial 75% y moderada a severa hialinosis arteriolar en 58%).

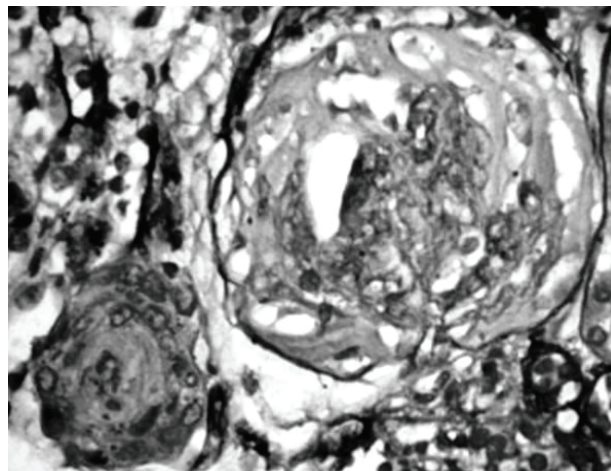
Tabla 2. Hallazgos histopatológicos en 12 pacientes con N.IgA y MAT

Parámetros histopatológicos	
Grados histológicos (n° casos)	
• I, III, IV	0
• II	1
• V	11
Glomeruloesclerosis global (%; $\bar{X} \pm DS$)	72.4 \pm 22.9
Glomeruloesclerosis segmentaria (%; $\bar{X} \pm DS$)	13.3 \pm 9.7
Scores de Radford ($\bar{X} \pm DS$)	
• Histológico total	22.6 \pm 3.5
• Glomerular	6.5 \pm 1.2
• Tubulointersticial	8.7 \pm 1.2
• Vascular	7.5 \pm 2.8
Atrofia tubular (%; $\bar{X} \pm DS$)	38.6 \pm 24.2
Fibrosis intersticial (%; $\bar{X} \pm DS$)	31.3 \pm 13.8
Trombosis (n° casos)	9
Hiperplasia intimal concéntrica (n° casos)	10

El score histopatológico total y los parciales (glomerular, tubulointersticial y vascular) estuvieron por encima de los puntos de corte esta-

blecidos para riesgo de progresión, excepto en un caso con proteinuria leve, función renal conservada, TAS y TAD normales, que correspondió a

Fig. 5. Oclusión arteriolar y glomeruloesclerosis global (M. Plata, 400X)



una mujer de 42 años, cuya BR mostró un GH II y oclusión trombótica de una sola arteriola, cuya causa no se logró determinar.

DISCUSIÓN

La N.IgA es la glomerulopatía primaria más frecuente en el mundo⁷ y se define por la presencia de IgA dominante o codominante en el mesangio glomerular. La historia natural de la enfermedad es la progresión clínica y patológica en aproximadamente el 40% de los casos, en un lapso de tiempo que puede variar desde unos pocos años hasta más de 50 años⁸⁻⁹. Los tres principales factores de riesgo clínicos son la proteinuria $\geq 1\text{g}/24\text{hs}$, hipertensión arterial y creatinina sérica elevada. La histología puede ser normal o mostrar lesiones proliferativas endo-extracapilares y/o esclerosantes, acompañadas de alteraciones tubulointersticiales activas y crónicas de distintos grados de severidad, lo que se relaciona con las diferentes formas de presentación clínica y curso evolutivo. El compromiso vascular, sin embargo, suele ser subestimado y no está incluido dentro de las clasificaciones más utilizadas, como las de Lee, Haas¹⁰ u Oxford. El impacto de las lesiones vasculares es menos conocido, especialmente cuando estas reúnen las características morfológicas de una MAT, que tanto en la experiencia de otros autores como en la propia, es mucho más frecuente en BR de pacientes con N.IgA que en otras glomerulopatías.

El término MAT es empleado habitualmente para designar un grupo de patologías caracteri-

zadas por anemia hemolítica, trombocitopenia, hipertensión arterial severa e insuficiencia renal aguda o de rápida progresión, como el síndrome urémico hemolítico, púrpura trombótica trombocitopénica, crisis renal esclerodérmica, hipertensión maligna, síndrome antifosfolípido, casos asociados a drogas, trasplante de órganos, y patología vinculada al embarazo, entre otras. Sin embargo, las lesiones morfológicas de MAT no son exclusivas de esas entidades, sino que también se las puede encontrar en diversas glomerulopatías y en ausencia del cuadro clínico característico.

En este estudio se halló un 4.4% de BR de N.IgA con lesiones de MAT aguda u organizada. Ninguno de los pacientes tenía signos de anemia hemolítica microangiopática. El promedio de edad fue 33 años y la relación entre el género masculino y femenino fue 7:5.

Las cifras de TA promedio fueron 171.3 ± 53 mmHg (TAS) y 97.5 ± 19.8 mmHg (TAD), dos pacientes consultaron por crisis hipertensiva y tres eran normotensos.

Las variables morfológicas de la clasificación de Oxford pudieron determinarse solo en dos pacientes, ya que en el resto el filtrado glomerular era inferior a 30ml/min, criterio de exclusión para este Score.

Al igual que en el trabajo realizado por Chang y col.³, la MAT se asoció con GH avanzados de la Clasificación de Lee y con proteinuria elevada.

Los hallazgos patológicos más frecuentes en los 12 casos estudiados fueron la hiperplasia intimal concéntrica (83%) y trombosis arteriolar (75%), seguidos de esclerosis glomerular global (72%) y lesiones tubulointersticiales crónicas moderadas. La presentación clínica más común fue proteinuria, insuficiencia renal e hipertensión arterial. El 91.2% de los pacientes no recuperó la función renal.

En la N.IgA es común observar lesiones arteriales intrarrenales independientemente de la presencia de hipertensión. Feiner y col.¹¹ encontraron esclerosis vascular en un tercio de 48 BR, mientras que Wu, Cai y Chen¹²⁻¹³ hallaron una prevalencia del 54.6%, mucho mayor que en las GP mesangiales no IgA (26.6%) y que en la GP membranosa (47.1%). Además, la hialinosis fue más severa y se asoció con menor edad que en los controles. En nuestra experiencia, la prevalencia de lesiones vasculares en la N.IgA es del 81%,

mucho mayor que la referida en otros trabajos y hemos hallado diferencias significativas en la edad, creatinina sérica, TAS, esclerosis glomerular global, esclerosis segmentaria y GH entre aquellos con y sin lesión arterial y en la creatinina, TAS, obleas y GH entre aquellos con y sin lesiones arteriolares¹⁴.

Nasri y Mubarak¹⁶ han demostrado que la vasculopatía es un factor agravante en la N.IgA, por su relación con la creatinina sérica y cifras de proteinuria.

El significado de la MAT en la N.IgA no es claro; la estrecha relación entre la patología vas-

cular y signos histológicos irreversibles, como esclerosis glomerular y lesiones tubulointersticiales crónicas, parece jugar un rol importante en la historia natural de la enfermedad y explicaría al menos en parte, el hallazgo de GH V al momento de la BR en el 92% de los casos. Pero aunque la mayoría de los trabajos existentes destacan su asociación con estadios avanzados e hipertensión arterial (**Tabla 3**), el hallazgo ocasional en pacientes normotensos o con histología casi normal, como ocurrió en una paciente de nuestra serie, sugiere otros factores patogénicos.

Tabla 3. Prevalencia y conclusiones de las series publicadas de N.IgA asociada con MAT

Autor/cita	Nº N.IgA + MAT/ total N.IgA	Relación clínico-patológica
Chang A. et al. ³	10/ %/ no especificado	Causa o consecuencia de hipertensión severa y estadios avanzados de la N.IgA. Asociación con proteinuria severa
El Karoui K. et al. ²	68/128 N.IgA (53%)	> % esclerosis glomerular y > fibrosis intersticial. Proteinuria significativa. Hipertensión maligna 26%. Pueden ocurrir en normotensos y con histología casi normal
Nasri H. ¹⁵	2/102 (2%)	Hipertensión arterial maligna
Nasri H. et al. ¹⁶	2 /136 N.IgA (1.5%)	Correlación de vasculopatía con creatinina sérica y proteinuria

Zhang y col.¹⁷ demostraron asociación entre las lesiones vasculares renales con daño endotelial y destacaron la utilidad del factor von Willebrand como marcador serológico de daño vascular severo.

Nuestro estudio tiene debilidades: 1) Se descartó desregulación del complemento por no encontrar hipocomplementemia, aunque no siempre la desregulación del complemento cursa con hipocomplementemia. 2) Se hubieran necesitado estudios genéticos que no se efectuaron por la dificultad en concretarlos.

CONCLUSIONES

La prevalencia y patogenia de la N.IgA asociada con MAT son escasamente conocidas; los

grados avanzados y la hipertensión no parecen ser por sí solos la causa de la MAT en esta glomerulopatía. El pronóstico suele ser desfavorable, ya que la mayoría de los pacientes evoluciona a enfermedad renal terminal.

El mecanismo patogénico común es la injuria endotelial, aunque en algunos casos podrían estar involucrados la desregulación de la vía alterna del complemento por mutaciones y/o anticuerpos específicos y alteración o disminución de la función del VEGF.

Creemos necesario orientar futuras investigaciones a un conocimiento más preciso de los mecanismos moleculares que participan en la injuria vascular, que no parecen ser los mismos de la nefrosclerosis hipertensiva maligna y podrían

ser causa o consecuencia de la progresión de la glomerulopatía a la enfermedad renal terminal.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Nasri H. Thrombotic Microangiopathy in IgA Nephropathy. *Iran Red Crescent Med J.* 2013;15(12):e10234.
- 2) El Karoui K, Hill GS, Karras A, Jacquot C, Moulonguet L, Kourilsky O, et al. A clinicopathologic study of thrombotic microangiopathy in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(1):137-48.
- 3) Chang A, Kowalewska J, Smith KD, Nicosia RF, Alpers CE. A clinicopathologic study of thrombotic microangiopathy in the setting of IgA nephropathy. *Clin Nephrol.* 2006;66(6):397-404.
- 4) Lee HS, Lee MS, Lee SM, Lee SY, Lee ES, Lee EY, et al. Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revisiting H. S. Lee's glomerular grading system. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(2):342-8.
- 5) Roberts IS. Oxford classification of immunoglobulin A nephropathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22(3):281-6.
- 6) Radford MG Jr, Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Grande JP. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(2):199-207.
- 7) Lai KN, Tang SC, Schena FP, Novak J, Tomino Y, Fogo AB, et al. IgA nephropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16001.
- 8) Soleymanian T, Najafi I, Salimi BH, Broomand B. Prognostic factors and therapy assessment of IgA nephropathy: report from a single unit in Iran. *Ren Fail.* 2011;33(6):572-7.
- 9) D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(2):227-37.
- 10) Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(6):829-42.
- 11) Feiner HD, Cabili S, Baldwin DS, Schacht RG, Gallo GR. Intrarenal vascular sclerosis in IgA nephropathy. *Clin Nephrol.* 1982;18(4):183-92.
- 12) Wu J, Chen X, Xie Y, Yamanaka N, Shi S, Wu D, et al. Characteristics and risk factors of intrarenal arterial lesions in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(4):719-27.
- 13) Cai GY, Chen XM. Immunoglobulin A nephropathy in China: progress and challenges. *Am J Nephrol.* 2009;30(3):268-73.
- 14) De Rosa GE, von Stecher F, Falcón MF, Robaina J, Marini A, Alberton V. Prevalencia y correlación clínicopatológica de lesiones vasculares renales en la nefropatía por IgA. *Rev Nefrol Argent.* 2012;10(1):8-19.
- 15) Nasri H, Mortazavi M, Ghorbani A, Shahbazian H, Kheiri S, Baradaran A, et al. Oxford-MEST classification in IgA nephropathy patients: A report from Iran. *J Nephropathol.* 2012;1(1):31-42.
- 16) Nasri H, Mubarak M. Significance of vasculopathy in IgA nephropathy patients with regard to Oxford classification and immunostaining findings: a single center experience. *J Renal Inj Prev.* 2013;2(2):41-5.
- 17) Zhang JJ, Jiang L, Liu G, Wang SX, Zou WZ, Zhang H, et al. Elevation of serum von Willebrand factor and anti-endothelial cell antibodies in patients with immunoglobulin A nephropathy are associated with intrarenal arterial lesions. *Nephrology (Carlton).* 2008;13(8):712-20.

Recibido en su forma original: 7 de julio de 2016

En su forma corregida: 10 de agosto de 2016

Aceptación final: 22 de septiembre de 2016

Dra. Graciela De Rosa

Departamento de Patología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires, Argentina

e-mail: gracieladerosa@yahoo.com.ar