

ENFERMEDAD DE BERGER, HEMATURIA RECURRENTE O NEFROPATIA α IgA

Descripción de un caso y revisión bibliográfica

Dr. Cristóbal Santacruz

Facultad de Medicina de la Universidad
Central y
Hospital Militar, Quito

DESCRIPCION DE LA ENFERMEDAD DE BERGER

1) ORIGEN. INCIDENCIA

El uso de la inmunofluorescencia en el estudio de las enfermedades renales humanas ha permitido el reconocimiento de una nueva forma de glomerulonefritis, caracterizada por depósitos en el mesangio de IgA como inmunoglobulina predominante; en la mayoría de los casos asociada con IgG y C3 (Berger y colaboradores, 1968; Berger y colaboradores, 1969).

En ausencia de inmunofluorescencia la enfermedad podría ser sospechada pero no confirmada.

La enfermedad de Berger ha sido descrita tanto en niños (Levy y colaboradores, 1973) cuanto en adultos jóvenes (Van Der Peet y colaboradores,

1977) en diferentes lugares del mundo y con grados variables de incidencia.

En Australia y Francia se encuentra esta enfermedad con una incidencia entre 20 y 18% siendo la nefropatía primaria en adultos más frecuente en esos países (Berger y colaboradores 1975; Clarkson y colaboradores, 1977). En Estados Unidos (McCoy y colab., 1974), Inglaterra (Sisson y colab., 1975), Japón (Mitsuru y colab., 1980) la incidencia es menor.

Otros síndromes clínicos pueden estar asociados con el mismo hallazgo de inmunofluorescencia, por lo que algunos autores cuestionan el uso "Nefropatía IgA", para denominar esta enfermedad (Clarkson y colab., 1977).

II. CUADRO CLINICO.— La Nefropatía IgA es más frecuente en el sexo masculino, en una relación variable 2-4:1.

Puede ocurrir en cualquier edad, después de los tres años; más frecuente entre 6 a 12 años.

En niños existen dos formas clínicas de presentación; en la más frecuente se observa hematuria macroscópica recurrente; precedida, en porcentaje variable, por infección del tracto-respiratorio o diarrea, ejercicio, infección viral, ingestión de drogas, tonsilectomía, etc. o sin antecedente aparentes. El intervalo entre antecedente y hematuria es usualmente corto, menor a dos días y aún pueden presentarse simultáneamente. Asimismo, la duración de los episodios de hematuria es corto; raramente excede de 15 días y en un 60% de los casos no pasa de tres días. Después del episodio, la hematuria se torna microscópica; la proteinuria en los casos presentes cae rápidamente.

La función renal es usualmente normal; pocos casos pueden presentarse con insuficiencia renal transitoria y, a veces, permanente.

La segunda forma clínica es menos frecuente; se presenta con proteinuria y hematuria microscópica (Levy y colab., 1973).

EN ADULTOS, el cuadro clínico es heterogéneo; los síntomas de presentación incluyen: a) Hematuria macroscópica 34%. b) Proteinuria 32%. c) Nefritis aguda 10%. d) Síndrome nefrótico 6%. e) Hipertensión maligna 8%. f) Insuficiencia renal aguda 6%.

g) Insuficiencia renal crónica 4%. (Clarkson y colab., 1977).

Entre los hallazgos de laboratorio, Clq, C3 y C4 no se encuentran consistentemente alterados en cualquier paciente; la inmunoglobulina A está alta en el suero de aproximadamente 50% de los pacientes (Cordonnier y colab., 1974).

Asimismo, 40% de los pacientes tienen asociado el antígeno HLA BW35, a diferencia de 13% en la población control normal (Berthoux y colab., 1978).

III. CUADRO HISTOLOGICO.— Las lesiones glomerulares, a la microscopia de luz, han sido divididas en tres grupos (Habib y colab., 1970):

a) **LESIONES GLOMERULARES MINIMAS.**— Las principales características son: espesamiento ligero de la matriz mesangial, sin proliferación de células mesangiales,

b) **GOMERULONEFRITIS SEGMENTAL Y FOCAL.**—: Las lesiones segmentales que interesan al 10 - 50% de los glomérulos, están asociadas con enrosamiento de la matriz mesangial. Esas lesiones afectan sólo una porción del glomérulo y se caracterizan por proliferación de células mesangiales y epiteliales. Areas de necrosis fibrinoide pueden estar presentes en el centro de las lesiones. La mayoría son fibrosas con adhesiones capsulares y formación de crescentes. Las lesiones fibrosas y proliferativas pueden coexistir en la misma biopsia.

c) **GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA DIFUSA CON CRESCENTES FOCALES.**—: Todos los glomérulos muestran proliferación mesangial difusa. Lesiones segmentales y crescentes se encuentran en algunos glomérulos.

Atrofia tubular con cicatriz intersticial puede ser observada. Hipertrofia de la media de arterias y arteriolas se encuentra frecuentemente en pacientes hipertensos.

INMUNOFLUORESCENCIA.— En todos los casos una distribución bastante regular de IgA, con variaciones en IgG y C3 es observado. Algunas veces puede ser vista fibrina. Los depósitos se localizan en el mesangio, patrón granular, a veces diseminándose a lo largo de la membrana basal glomerular.

MICROSCOPIA ELECTRONICA.— Depósitos electrón-densos se encuentran localizados en el espacio intercapilar, en el espacio subendotelial, diseminados en la matriz mesangial; su tamaño es variable y no existe relación entre tamaño y tipo histológico.

Áreas segmentales de obliteración de podocitos se observan en la mitad de las biopsias.

La Nefropatía IgA ha sido dividida en IgA Tipo II: aquella con depósitos subendoteliales en la pared capilar glomerular; y Tipo I: sin depósitos subendoteliales (Mitsuru Hara y colab., 1980).

La Tipo II sería de peor pronóstico, cuando es correlacionada con preservación de la función renal.

IV) DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.— La Hematuria macroscópica recurrente, después de haber eliminado causas extrarrenales, urológicas (Nothway y colab., 1971), glomerulonefritis crónica Roger y colab., 1962) sugiere los diagnósticos siguientes: a) glomerulonefritis difusa aguda, b) S. de Alport, c) lupus eritematoso diseminado, d) Púrpura de Henoch Schonlein.

La GNDA (glomerulonefritis difusa aguda) se excluye por la falta de recurrencia de la hematuria, complemento total bajo, biopsia con proliferación endocapilar e infiltrado inflamatorio.

En síndrome de Alport debe buscarse siempre antecedentes familiares: sordera, anomalías oculares, hiperhidroxiprolinemia, megaplaquetas alteraciones típicas de la membrana basal glomerular, cuando sea examinada al microscopio electrónico.

Lupus eritematoso diseminado, buscar manifestaciones sistémicas, complemento bajo, FAN, LE, biopsia renal con patrón de inmunofluorescencia más difuso.

Púrpura de Henoch Schonlein (quizá el diagnóstico más difícil, dado el patrón semejante de inmunofluorescencia, buscar púrpura, dolores abdominales, rash cutáneo, etc.

V) TRATAMIENTO.— Los Antibióticos y los inmunosupresores, corticoides, no han tenido éxito para detener el progreso de la enfermedad.

Conociéndose que el 50% de pacientes con Berger tienen niveles séricos de

IgA altos y que pacientes epilépticos, tratados con difenilhidantoinato de sodio, tienen IgA sérico bajo, se ha utilizado esta droga en un grupo de pacientes (Clarkson y colab., 1980), como forma de tratamiento, observándose que, si bien los niveles de IgA bajaron en todos los pacientes tratados, ni la progresión ni los síntomas del Berger consiguieron ser modificados, por lo que la elevación sérica de IgA probablemente no es importante en el mecanismo patogénico primario de la enfermedad.

La falla de los inmunosupresores para evitar la recidiva en transplantes prueba la ineffectividad de estas drogas como forma de tratar el Berger.

VI) ETIOPATOGENIA.— Las glomerulonefritis humanas parecen ser el resultado de dos mecanismos, según modelos experimentales descritos (Dixon y colab., 1961):

a) Anticuerpos antimembrana basal glomerular, actuando sobre antígenos, que residen en la misma membrana.

b) Anticuerpos circulantes, antígenos no glomerulares, complejos formados en moderado exceso de antígenos, solubles, fijando complemento, depositándose en capilares glomerulares.

El primer mecanismo raramente parece ser el responsable de las glomerulonefritis humanas. En el segundo, pocas veces se consigue identificar el material antigénico; sin embargo, es el más frecuentemente envuelto (Lewis y colab., 1971; McCluskey., 1970).

Aunque la patogénesis del Berger todavía es desconocida, varios hallazgos sustentan la hipótesis de ser una enfermedad por inmunocomplejos. Las evidencias incluyen el patrón granular de inmunofluorescencia en el mesangio, que corresponde a depósitos electrón densos y la detección de IgA en riñones transplantados.

Respecto al actual mecanismo patogénico responsable de los depósitos IgA, pueden ser discutidas las posibilidades siguientes:

a) Depósitos de complejos circulantes antígenos -IgA- anticuerpos en mesangio.

b) Unión de anticuerpos IgA a otros antígenos exógenos o endógenos, localizados en el mesangio o con estructuras mesangiales antigénicas como antígenos.

c) La IgA puede actuar como antígeno (Gartner y colab., 1979).

La segunda posibilidad parece ser improbable, desde que anticuerpos anti IgA no han sido detectados (Lowance y colab., 1973).

Es conocido que la IgA puede activar C3 por vía alterna (Gotze y Muller-Eberhard., 1971); que Clq y C4 no han sido detectados en varios trabajos (Davies y colab., 1973; Evans y colab., 1973); que el factor B y properdina son vistos juntos con IgA+C3. En estas circunstancias serían los complejos IgA los que activan el complemento via alterna.

La hipótesis de que anticuerpos IgA se dirigen contra antígenos localizados en el mesangio o estructuras mesangiales antigénicas, estarían frágilmente apoyada en la observación ocasional de depósitos IgA aislados en el mesangio.

Más recientemente, se ha mostrado que fragmentos Fc de inmunoglobulina A monomérica puede activar C3 por la vía clásica (Buritt y colab., 1977), observación que puede corresponder a los hallazgos ocasionales de Clq C4 en pacientes con Berger (Shirai y colab., 1978). Esos hallazgos más la observación de otras inmunoglobulinas junto a la IgA, sugeriría que el cuadro inmunohistológico del Berger es el resultado de varios mecanismos inmunopatológicos.

Si los niveles séricos altos de IgA tienen una importancia en la patogénesis, es una cuestión que debe permanecer abierta, aunque algunos autores no han confirmado ese hallazgo (Brettle y colab., 1978; Yokoska y colab., 1978). Sin embargo, estudiando en familias con casos de Berger (Sakay y Namoto., 1978), se sugiere que los niveles altos de IgA provendrían a través de la reducción de actividad de célula T, supresora IgA específica, que ocurre con un aumento concomitante del número de linfocitos periféricos IgA transportadores.

Realmente, la observación de Sakay soporta el trabajo de Berthoux y colab., (1978) y Noel y colab., (1978), quienes sugieren que factores inmunogenéticos juegan un papel en la inducción del Berger.

En los últimos estudios, un aumento significativo de antígeno HLA BW35, 40% en pacientes con Berger y 13% en la población control normal, ha sido observado. Mientras tanto, hallazgos de Berger en hermanos HLA idénticos con Bw35 ha sido reportado (Sabtier y colab., 1979), siguiendo la posibilidad de que el Berger puede ser debido a una respuesta inmune, aberrante, permisiva, codificada por genes específicos.

VII) TRANSPLANTE RENAL Y BERGER.— Como en cualquier otro tipo de nefropatía en fase terminal, el transplante renal es una alternativa de tratamiento para el Berger cronicado.

Aunque la verdadera incidencia de recidiva en los injertos no es conocida, múltiples casos de recidiva han sido descritos (Berger y colab., 1975).

La evidencia morfológica de recidiva está acompañada de manifestaciones clínicas, proteinuria leve, hematuria microscópica, de un curso afortunadamente moderado a benigno.

Aunque la incidencia de las recidivas parece ser alta, el depósito mesangial de IgA no es contraindicación para el transplante. Los factores que promueven la recidiva no han sido identificados; no parece existir relación con la duración de la enfermedad primaria, tiempo en diálisis, nefrectomía anterior.

Se ha observado que los niveles séricos de IgA son más bajos en pacientes sin recidiva, y más altos en aquellos que recidivaron.

VIII) PRONOSTICO.— El curso de la enfermedad en la mayoría de los pacientes es benigno, y puede extenderse a varias décadas. Pero uno de cada cuatro puede desarrollar insuficiencia renal crónica.

La progresión de la enfermedad no parece estar relacionada con episodios de hematuria macroscópica, infecciones respiratorias repetidas, cantidad de IgA mesangial depositada, etc.

Entre tanto, signos de mal pronóstico serían la presencia de síndrome nefrótico, como forma de presentación de la enfermedad. Hipertensión arterial, formas histológicas con crescentes, depósitos subendoteliales, etc.

La biopsia renal con estudios de inmunofluorescencia y microscopía electrónica, son indicadores fundamentales para el diagnóstico y el pronóstico.

PRESENTACION DE UN CASO CLINICO

Paciente de sexo masculino, de 10 años de edad, internado en 6/2/1980, con historia de varios episodios de hematuria macroscópica desde los 4 años de edad, precedidos por procesos infecciosos de tracto respiratorio alto o de diarrea. El último episodio de hematuria macroscópica se presentó 8 días antes del internamiento, acompañado de fiebre y dolor lumbar.

No se registraron antecedentes patológicos en la familia. Examen físico: Peso 30 Kg. PA: 11/5 F. C. 108/m.

Los únicos datos positivos encontrados en el examen físico fueron: Facies

pálida, conjuntivas oculares y mucosa oral pálida.

Exámenes: Hb. 6,5gm|%. Alfa 2:0,98 gm|%. Beta: 1,19gm|%. Gama 1:19 gm|%. Complemento total 621 U|ml. Inmunoglobulinas.— IgA, IgG, IgM valores normales. Clearance de creatina 54ml|min.

Orina: sedimento con campo lleno de hematies. Cilindros ausentes. Proteinuria de 24 horas 1 gm/día. Urocultivo estéril. Prueba de Mantoux negativa. Falcización negativo. Electroforesis de hemoglobinas normal. Urograma excretor normal. Cistoscopia normal.

BIOPSIA RENAL.— Quince glomérulos en el preparado, mostrando proliferación difusa de células mesangiales, cinco glomérulos con el folleto parietal de la cápsula de Bowman proliferado, formando semilunas epiteliales parciales.

Intersticio y vasos sin alteraciones de importancia.

INMUNOFLUORESCENCIA.— Observáronse depósitos granulares, irregulares, en forma y tamaño, localizados en el mesangio IgA (+++), IgG (++) . Complemento C3 (+++).

EVOLUCION.— Doce días después del internamiento, hubo remisión espontánea de la hematuria macroscópica, del dolor y de la fiebre, sin haber recibido medicación alguna. La proteinuria se estabilizó en 0, gm/día. Fue dado alta para seguimiento ambulatorial.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 BERGER, J. et al. Les dépôts intercapillaires d'IgA-IgG. *J. Urol. Nephrol.* 74: 694, 1968.
- 2 BERGER, J. IgA glomerular deposits in renal disease. *Transpl. Proc.* 1: 939, 1969.
- 3 BERGER, J. et al. Recurrence of mesangial deposition of IgA after renal transplantation. *Kidney Int.* 7: 232, 1975.
- 4 BERTHOUX, F. C. et al. HLA-BW35 and mesangial IgA glomerulonephritis. *New Engl. J. Med.* 298: 1034, 1978.
- 5 BRETTLE, R. et al. Mesangial IgA glomerulonephritis and HLA antigens. *Lancet*, iii: 200, 1978.
- 6 BURRITT, M. F. et al. Activation of the classical complement pathway by Fc fragment of human IgA. *J. Immunol.* 118: 723, 1977.
- 7 CLARKSON, A. R. et al. IgA nephropathy: a syndrome of uniform morphology, diverse clinical features and uncertain prognosis. *Clin. Nephrol.* 8: 459, 1977.
- 8 CLARKSON, A. R. et alii Controlled trial of phenytoin therapy in IgA nephropathy. *Clin. Nephrol.* 13: 215, 1980.
- 9 CORDONNIER, D. et alii Augmentation du taux des IgA sériques dans les glomérulonéphritis avec dépôts d'IgA dans le mesangium. *Nouv. Presse méd.* 35: 2264, 1974.
- 10 DAUSSET, J. Le complexe HLA en 1977. IN: HAMBURGER, J. et alii **Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker.** Paris, Flammarion Médecine Sciences, 1977. p. 405 —
- 11 DAVIES, D. R. et alii Recurrent hematuria and mesangial IgA deposition. *J. Clin. Pathol.* *J. Clin. Pathol.* 26: 672, 1973.
- 12 DAY, N. K. et alii The association of respiratory infection recurrent hematuria and focal glomerulonephritis with activation of the complement system in the cold. *J. clin. Investi.* 52: 1696, 1973.
- 13 DIXON, F. et alii Experimental glomerulonephritis: the pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis. *J. exp. Med.* 113: 883, 1961.
- 14 EVANS, D. J. et alii Glomerular deposition of properdin in Henoch-Schönlein syndrome and idiopathic focal nephritis. *Br. Med. J.* 3: 326, 1973.
- 15 GARTNER, H. V. et alii IgA nephropathy (IgA-IgG nephropathy / IgA - nephritis) - a disease entity? *Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.* 385: 1, 1979.
- 16 GERMUTH, F. G. et alii Focal mesangiopathic glomerulonephritis: prevalence and pathogenesis. *Kidney Int.* 7: 216, 1975.
- 17 GLASSOCK, R. J. et alii Mesangial IgA/IgG nephropathy (Berger's disease). IN: BRENNER, B. M. **The kidney.** Philadelphia, W. B. Saunders, 1976. p. 986-
- 18 GOTZE, O. et alii C3 activator system: an alternative pathway of complement activation. *J. exp. Med.* 134: 90, 1971.
- 19 HABIB, R. Classification anatomique des néphropathies glomérulaires. *Pad. Fortilbindungskurse (S. Karger).* 28: 3, 1970.
- 20 HARA, M. et alii IgA nephropathy with subendotelial deposits. *Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.* 386: 249, 1980.
- 21 JERSILD, C. et alii The HLA system and inherited deficiencies of the complement system. *Transpl. Rev.* 32: 43, 1976.
- 22 LEVY, M. et alii Idiopathic recurrent macroscopic hematuria and mesangial IgA-IgG deposits in children. (Berger's disease). *Clin. Nephrol.* 1: 63, 1973.
- 23 LEWIS, E. et alii The immunologic basis of human renal disease. *Ped. clin. N. Amer.* 18: 467, 1971.

- 24 LOWANCE, D. G. et alii Immunoglobulin A associated glomerulonephritis. *Kidney Int.* 3: 167, 1973.
- 25 McCLUSKEY, R. Evidence for immunologic mechanism in several forms of human glomerular diseases. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 46: 769, 1970.
- 26 McDONALD, I. M. et alii HLA and glomerulonephritis. IN: DAUSSET, J. **HLA and disease.** Paris, INSERM, 1976. v. 58, p. 503-
- 27 McCOY, R. C. et alii IgA nephropathy. *Am. J. Pathol.* 76: 123, 1974.
- 28 NOEL, L. H. et alii HLA serotyping in 5 well defined kidney diseases. IN: DAUSSET, J. **HLA and diseases.** Paris, INSERM, 1976. v. 58, p. 206-
- 29 NOEL, L. H. et alii HLA antigen in three types of glomerulonephritis. *Clin. Immunol and Immunopatnol.* 10: 19, 1978.
- 30 NORTHWAY, J. Hematuria in children. *J. Pediat.* 78: 381, 1971.
- 31 ROYER, P. et alii Les glomérulonéphritis prolongées de l'enfant (à propos de 4 aspects anatomiques révélés par la biopsie rénale). *J. exp. Med.* 134: 90, 1971.
- 32 SABATIER, J. C. Mesangial IgA glomerulonephritis in HLA-identical brothers. *Clin. Nephrol.* 11: 35, 1979.
- 33 SAKAI, H. et alii Increase of IgA-bearing lymphocytes in patients with IgA-nephropathy. Abstract G2, VIIIth Int. Congr. Nephrol. Montreal, 1978.
- 34 SHIRAI, T. IgA nephropathy: clinico pathology and immunopathology. *Contr. Nephrol.* 9: 88, Basel, Karger, 1978.
- 35 SISSONS, J. G. P. et alii Isolated glomerulonephritis with mesangial IgA deposits. *Brit. med. J.* 3: 611, 1975.
- 36 VAN DER PEET, J. The clinical course of IgA nephropathy in adults. *Clin. Nephrol.* 8: 335, 1977.
- 37 VILCHES, A. R. IgA disease (Berger's disease) in adult hypertensives. *Lancet*, 1: 540, 1980.
- 38 YOKOSKA, H. et alii Mesangial Iga glomerulonephritis. *Contr. Nephrol.* 9: 101, Basel, Karger, 1978.