



Navegador temático del conocimiento nefrológico.

Editores: Dr. Víctor Lorenzo y Dr. Juan Manuel López-Gómez

ISSN: 2659-2606

Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología.



Sociedad
Española de
Nefrología

Nefropatía IgA asociada a hipocomplementemia persistente en el contexto de un déficit de factor H

Elena Hernández García ^a, Ana Delgado Ureña ^a, Carmen Álvarez Gómez ^a

a Hospital Universitario San Cecilio, Granada

INTRODUCCION

La nefropatía IgA (GN IgA) es la enfermedad glomerular primaria más frecuente en todo el mundo ([NAD: Nefropatía IgA](#)). Es más frecuente en varones y en la segunda y tercera década de la vida, siendo la primera causa de enfermedad renal biopsiada y llega a enfermedad renal estadio 5 en el 10-15% de los casos [\[1\]](#). Más del 75% de los niños se presentan con hematuria macroscópica tras un episodio reciente de infección respiratoria o digestiva. Los adultos suelen presentarse con proteinuria, hematuria microscópica o hipertensión arterial (HTA), solos o en combinación [\[1\]](#). Actualmente para su diagnóstico se requiere una biopsia renal que muestre un depósito mesangial predominante de IgA. En más del 70% de los casos se detecta C3 y properdina y casi nunca C1q. También se detecta C4, C4d, lectina de unión a manosa y el complejo terminal del complemento C5b-C9. Estos hallazgos sugieren que la activación del complemento tiene un papel fundamental en su patogenia [\[1\]\[2\]\[3\]](#).

A continuación, se expone el caso de un paciente con GN IgA e hipocomplementemia persistente en el contexto de un déficit de factor H, su presentación, diagnóstico y tratamiento.

CASO CLÍNICO

Varón de 23 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, derivado a nefrología por episodios de hematuria macroscópica asociados a amigdalitis de repetición. No presentaba otros síntomas urinarios ni por aparatos. En la exploración física la tensión arterial era 128/68, sin otros hallazgos patológicos. En los análisis, se observó creatinina plasmática (Cr) 1.2 mg/dl (CKD-EPI 84 ml/min) con hematuria en el sedimento de orina y proteinuria de 135 mg/24h. El estudio complementario reveló autoinmunidad negativa, inmunoglobulinas normales con una IgA de 328 mg/dl e hipocomplementemia con C3 55 mg/dl y C4 normal, proteinograma, serologías, hemograma y coagulación normales. La ecografía renal mostró riñones de tamaño y morfología normal.

A los dos años del seguimiento, desarrolló HTA con cifras de 150/93 mmHg, por lo que se inició tratamiento con losartán 25 mg cada 24 horas, manteniendo un buen control tensional. Tras 6 años de seguimiento, presentaba una Cr 1.5 mg/dl (CKD EPI 62 ml/min) y la proteinuria se había incrementado hasta 1.1 gr/24horas a pesar del tratamiento ajustado con bloqueo farmacológico del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). En todo momento persistieron la hipocomplementemia y la microhematuria.

Dada la evolución, se realizó una biopsia renal que puso de manifiesto un aumento de celularidad mesangial (M1), endocapilar (E1) y atrofia tubular leve (T1). No existían alteraciones vasculares ni datos de glomeruloesclerosis. En la inmunofluorescencia (IF) presentaba positividad de IgA (++) de forma difusa y global de predominio mesangial y C3 (++) cadena kappa y lambda en cilindros tubulares y depósito leve de IgM. C4d positivo en glomérulo. IgG, C4, C1q y fibrinógeno negativo.

Con esta biopsia, representativa de nefropatía IgA con depósito de C4d e hipocomplementemia C3, se solicitó estudio funcional y genético del complemento que reveló una mutación en heterocigosis con delección en CFHR1, ubicado en el intrón 11 del gen del factor H, que condicionaba un déficit de factor H. Se amplió estudio genético a familiares encontrándose las mismas alteraciones en madre y hermano, sin datos de afectación clínica ni analítica en ellos.

En cuanto al tratamiento, se inició azatioprina y corticoides, lográndose una aceptable respuesta inicial con disminución de proteinuria. Si bien, por efectos adversos asociados a azatioprina y datos favorables en la literatura sobre el micofenolato (MMF) en esta entidad, se modificó inmunosupresión. Tras 9 meses de tratamiento con MMF 500 mg cada 12 h, se produjo un deterioro de la función renal con Cr hasta 1.8 mg/dl por lo que se modificó a ciclofosfamida 50 mg/día con mejoría progresiva. Tras 18 meses, la Cr es de 1.1 mg/dl con proteinuria 290 mg/24 horas. Durante todo el seguimiento ha mantenido microhematuria e hipocomplementemia a pesar del tratamiento inmunosupresor.

COMENTARIOS

Presentamos un caso poco común en el que un paciente con GN IgA presenta asociado un déficit de factor H. Esto resulta interesante ya que la activación del complemento tiene un papel fundamental en la patogenia de la GN IgA pudiendo condicionar su tratamiento y pronóstico.

La mayoría de los pacientes con GN IgA presentan hematuria macroscópica (única o recurrente), que generalmente acompaña a una infección de vías respiratorias superiores, como ocurre en el caso descrito, o hematuria microscópica con o sin proteinuria leve que puede detectarse incidentalmente en un examen rutinario. Estos síntomas a menudo se acompañan de HTA. Con menos frecuencia, los pacientes pueden presentar síndrome nefrótico o una glomerulonefritis aguda y rápidamente progresiva. En raras ocasiones, puede dar lugar a una lesión renal aguda con oliguria. En nuestro caso, la presentación fue típica con brotes de hematuria y persistencia de microhematuria con discreta disminución de la función renal. Aunque inicialmente se encontraba normotensión, a los dos años del diagnóstico de la enfermedad renal desarrolló HTA. Lo que llamaba la atención desde el principio en las pruebas complementarias realizadas era la presencia de hipocomplementemia marcada y mantenida en el tiempo, pero dado que permanecía estable y el diagnóstico de NIgA nos parecía obvio, se decidió no biopsiar. Luego, el deterioro progresivo de función renal y, sobre todo, la persistencia y empeoramiento de la proteinuria a pesar de tratamiento antiproteinúrico llevó a plantearnos la biopsia con la que valorar pronóstico y posibles tratamientos. De hecho, este procedimiento, que sirvió para confirmar el diagnóstico, se indica cuando la clínica sugiere una enfermedad más grave o progresiva [\[1\]](#)[\[2\]](#).

La patogenia de la GN IgA se caracteriza por el depósito mesangial de inmunocomplejos que contienen IgA1 deficientes en galactosa que pueden observarse en la IF. La microscopía óptica puede mostrar diversos patrones glomerulares, aunque es característica una proliferación mesangial difusa y expansión de la matriz con glomerulonefritis proliferativa y glomeruloesclerosis segmentaria con fibrosis e inflamación tubulointersticial en estadios más avanzados. En el caso descrito, el patrón histológico es el clásico con un aumento de celularidad mesangial con positividad de IgA (++) en la IF de forma difusa y global de predominio mesangial, aunque queremos destacar que llamaba mucho la atención el depósito de C4d y sobre todo de C3. El otro aspecto reseñable es que, a pesar de los años de evolución, el empeoramiento de la proteinuria y el desarrollo de HTA no había datos de histológicos de cronicidad que empeoraran el pronóstico renal. Estos dos hallazgos subrayan la importancia que tiene la biopsia para tomar decisiones

diagnósticas y sobre el abordaje terapéutico.

Así nos encontramos con que la hipocomplementemia y la presencia llamativa de depósitos C3 en la biopsia renal motivaron la realización de un estudio del complemento, ya que su papel en la patogenia de esta enfermedad puede condicionar el tratamiento y el pronóstico. Los resultados del estudio del complemento mostraron un déficit de factor H (fH). El fH es el principal regulador negativo de la vía alternativa del complemento y su disminución puede estar en relación con diversas patologías como el síndrome hemolítico urémico o, en este caso, la GN IgA. Se ha demostrado que el déficit de fH puede influir en esta patología empeorando la respuesta a tratamiento y el pronóstico a largo plazo [3].

Nosotros decidimos modificar el tratamiento inicial ante el aumento de la proteinuria pesar de tratamiento optimizado y con una biopsia sin datos de cronicidad. El tratamiento se inició (hace seis años) con azatioprina, pero desarrolló mielotoxicidad que no mejoraba a pesar de disminuir la dosis, y obligó a tratar con MMF, lográndose una adecuada respuesta. Actualmente, el tratamiento indicado para la GN IgA con alto riesgo de progresión de la enfermedad son los glucocorticoides, aunque se han evaluado otros agentes inmunosupresores, entre los cuales, como primera alternativa se sugiere el MMF. La terapia de combinación con corticoides más otro inmunosupresor (generalmente ciclofosfamida o azatioprina) se reserva normalmente para pacientes con enfermedad progresiva, aunque teniendo en cuenta las posibles complicaciones asociadas deben usarse con mucha precaución. En el caso descrito, se inició el tratamiento con azatioprina tras una revisión bibliográfica donde la mutación descrita había demostrado un peor pronóstico y riesgo de enfermedad progresiva [3].

Por último, hay que comentar que existen factores genéticos relacionados con el desarrollo de la GN IgA y es bien conocida la existencia de formas familiares. Sin embargo, no están realmente identificados los patrones de herencia familiar. En el caso descrito, nos encontramos ante un déficit de factor H presente también en la madre y hermano, por lo que consideramos fundamental la vigilancia de cifras de complemento en pacientes con GN IgA, al menos al inicio, para poder anticiparnos ante la existencia de alteraciones del complemento como puede ser nuestro caso, ya que el pronóstico, en mutaciones como la descrita, puede empeorar. El estudio genético del complemento podría abrir una nueva vía de tratamiento para casos con escasa respuesta a los fármacos actuales mejorando quizás así el pronóstico, además de poder establecer una vigilancia o prevención en familiares portadores de alteraciones en el complemento.

BIBLIOGRAFIA

1. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 368:2402.
2. Praga M, Caravaca F, Yuste C, Cavero T, Hernández E, Morales E et al. Nefropatía IgA: ¿qué pacientes están en riesgo de progresar a enfermedad renal terminal y cómo deberían ser tratados? *Nefrología* 2018; 38, 4: 347-458.
3. Tortajada A, Gutiérrez E, Goicoechea de Jorge E, Anter J, Segarra A, Espinosa M et al. Elevated factor H-related protein 1 and factor H pathogenic variants decrease complement regulation in IgA nephropathy. *Kidney Intern* 2017, 92: 953-963.