



ARTICULOS ORIGINALES

ENFERMEDAD DE BERGER

HOSPITAL DOCENTE PEDIATRICO DEL CERRO

Dr. Julio López Benitez* y Dra. Maria Caridad Duarte Pérez**

RESUMEN

De 33 pacientes que asistieron a consulta por presentar hematuria macroscópica recurrente, microscópica persistente o ambas, 8 de ellos fueron diagnosticados con nefropatía con depósitos de inmunoglobulina A (IgA) utilizando el estudio por inmunofluorescencia de las muestras tomadas mediante la biopsia renal. Las edades de los pacientes fluctuaron entre 5 y 14 años; 6 fueron del sexo masculino. Se precisó antecedente prodromático de infección respiratoria o digestiva previo a la crisis de hematuria macroscópica y 6 pacientes mostraron IgA sérica elevada. En 2 familias estudiadas se halló en el suero de la madre de 1 de los casos la IgA elevada. Al estudio por el microscopio óptico, 5 pacientes tuvieron lesiones clasificadas como daño mínimo: 2, lesiones proliferativas mesangiales y en 1 se comprobó esclerosis segmentaria focal. Se hizo un ensayo terapéutico con levamisol en dosis de 2.5 mg/kg/d durante 3 días consecutivos de la semana y en la mayor parte de los casos se modificó la evolución, aunque después de 2 años de observación no se pudo concluir que los mismos estaban curados.

INTRODUCCION

La glomerulopatía por depósito mesangial de inmunoglobulina A IgA (GNIgA) fue descrita por Berger y Hinglais en 1968.¹ La frecuencia entre todas las biopsias renales varía entre el 2 y 22 %.²⁻⁵

* Candidato a Doctor en Ciencias Médicas., Profesor Titular de Pediatría. Facultad Salvador Allende.

** Especialista de I Grado de Pediatría. Instructora del Departamento de Pediatría. Facultad Salvador Allende.

Lee et al.⁶ señalan que es la más común de las glomerulonefritis primarias en Corea del Sur. Llama la atención la frecuencia de la enfermedad en algunos países como Francia, Corea y Japón, con la infrecuencia de la misma en Inglaterra, EE.UU. y Canadá.⁷⁻⁹

Al examen macroscópico, el riñón en la GNIGa no revela datos específicos, y al microscopio óptico, de acuerdo con la descripción de Hamburger,¹⁰ los depósitos mesangiales de IgA se comportan de aspecto fibrinoide, amorfos, eosinófilos, PAS positivos y poco argirófilos. De ordinario se aprecia hiper celularidad mesangial difusa o focal, así como aglutinación de las asas que pueden adherirse a la cápsula de Bowman. Este tipo de estudio ha merecido la clasificación hecha por Croker, Dawson y San Filippo.¹¹ Numerosos intentos de clasificación que tratan de relacionar las alteraciones halladas por el microscopio de luz y el estudio inmunofluorescente se han publicado.^{6,12}

El estudio por inmunofluorescencia caracteriza la enfermedad de Berger con depósitos de IgA mesangiales asociados o no a otras inmunoglobulinas o factores del complemento.^{10,13-15}

Komatsu et al.¹⁴ encontraron cadenas J como subunidad de la inmunoglobulina polimérica A depositada en el mesangio glomerular de los pacientes.

Al estudio con el microscopio electrónico puede hallarse depósitos que asientan entre la célula mesangial y la membrana basal y en menor grado entre estas células y la sustancia membranoide mesangial.^{4,10}

Toshio Doi¹⁵ demostró que los estudios de inmunofluorescencia e inmunomicroscopia electrónica se correspondieron en el 95 % de los casos.

Algunos investigadores han relacionado la GNIGa con el grupo HLABw35.^{1,4,6,10,11,13,16-18} aunque existen contradicciones con estos hallazgos.^{10,11,19,20}

La enfermedad de Berger es sistémica como lo demuestra la recidiva de la misma después de los trasplantes renales.^{2,10,21} en la cual desempeña una función importante el mecanismo de formación de inmunocomplejos IgA como lo indica la elevación de esta inmunoglobulina en el suero de los individuos que depositan IgA en el mesangio renal. La frecuencia con que se acompaña la IgA depositada en el mesangio de C3 ha dado lugar a la interpretación de una enfermedad con depósitos de inmunocomplejos IgA-Ag en el riñón, reforzada por la presencia de inmunocomplejos circulantes IgA en el suero.^{10,13,19,22}

El levamisol es capaz de restaurar a lo normal in vivo e in vitro las funciones mayores de las células efectoras envueltas en los mecanismos de defensa celulares.^{23,24} Algunos autores han demostrado que el levamisol disminuye la eritrosedimentación, la proteína C reactiva, la ceruloplasmina, las inmunoglobulinas, el factor reumatoideo y los complejos inmunes.^{25,26}

Nuestro trabajo se dirigió a diagnosticar la lesión glomerular de los pacientes con hematuria recurrente, sus características clínicas, inmunológicas e histopatológicas y la respuesta al tratamiento con levamisol.

MATERIAL Y METODO

A 33 pacientes atendidos en nuestro servicio por presentar hematuria macroscópica recurrente, microscópica persistente o ambas, se les realizó biopsia renal percutánea y el tejido obtenido fue procesado y estudiado por microscopia óptica con las coloraciones de hematoxilina-eosina, PAS, plata metenamina y tricrómico de Mallori o Masson.

Un fragmento del mismo tejido se estudió en inmunopatología para precisar depósitos de Igs. C3, C4 y fibrinógeno: 8 de ellos reunieron los criterios de enfermedad de Berger por depósitos granulares predominantes de IgA en el mesangio, 2 de estas muestras fueron estudiadas en microscopia electrónica.

El examen clínico fue esencialmente negativo y se exploró la función renal: urea, creatinina, ácido úrico, aclaramiento de creatinina, volumen y densidad urinaria. A todos se les realizó estudio del sedimento urinario, la coagulación y se exploraron radiográficamente y por ultrasonido.

Se dosificó inmunoglobulinas en sangre, así como complemento hemolítico e inmunocomplejos circulantes en el suero.

Después de precisado el diagnóstico se inició el tratamiento con levamisol a 2.5 mg/kg/d durante 3 días consecutivos de la semana y fueron controlados periódicamente hasta el momento de concluida la investigación.

Nuestro grupo estudio se comparó con la evolución espontánea de los casos diagnosticados y seguidos por Consulta Externa de los hospitales Pediátricos "Centro Habana" y "William Soler".

RESULTADOS Y DISCUSION

Mucho se ha discutido sobre las características de la GNIGA en la infancia y existen acuerdos que esta entidad se comporta diferente en su pronóstico en la edad infantil y en la adulta.

García García,¹³ de 11 casos diagnosticados, señala la mayor frecuencia entre 6 y 9 años, aunque la edad de sus pacientes osciló entre los 2 y 12 años. Nuestros casos no coinciden con los datos aportados por los investigadores de Barcelona, pues el más joven de los nuestros tenía 5 años de edad, el mayor había cumplido 14 años y el 80 % estaba comprendido entre los mayores de 9 años, como sucedió con los del grupo que hemos llamado control (tabla 1).

García¹³ partió de sus 39 niños con hematuria recurrente para reunir 11 de ellos con criterios suficientes de enfermedad de Berger.

Llama la atención que la mayor parte de los pacientes que se diagnosticaron con enfermedad de Berger son del sexo masculino, lo que se cumple tanto en nuestros casos como en el grupo control (tabla 2) y en la literatura médica internacional.^{4,6,13,19,27,28}

TABLA 1. EDADES

Grupo estudio		Grupo control	
No.	Edad en años	No.	Edad en años.
1.	13	1.	9
2.	9	2.	14
3.	9	3.	15
4.	7	4.	11
5.	14	5.	9
6.	14	6.	16
7.	5	7.	16
8.	12	8.	13

TABLA 2. Sexos

Grupo estudio		Grupo control	
No.	Sexo	No.	Sexo
1.	M	1.	M
2.	M	2.	M
3.	M	3.	M
4.	F	4.	F
5.	M	5.	F
6.	M	6.	F
7.	M	7.	M
8.	F	8.	M

Los investigadores, sin excepción, consideran la GNiGA una patología de origen inmunológico y los pacientes infantiles o no refieren el antecedente de alguna infección previa en el tracto respiratorio o digestivo que generalmente precede o acompaña los síntomas y signos urinarios. En otras circunstancias la hematuria aparece después de la realización de determinados esfuerzos físicos que ellos son capaces de identificar y hasta pronosticar la inminente aparición de orinas rojas, lo que ha traído argumentaciones causales con criterios diferentes.

Nuestros casos en su inmensa mayoría han referido afectaciones respiratorias agudas que preceden a la hematuria y no olvidamos al paciente 1 de nuestra serie, que horas antes de eliminar orinas con sangre padece de trastornos digestivos, caracterizados fundamentalmente por dolores abdominales y diarreas, sin que hayamos podido precisar en el laboratorio los agentes causales que provocan este cuadro.

García¹³ sugiere como criterio clínico los siguientes:

1. Más de 3 brotes de hematuria.
2. Aparición de brotes de hematuria en un periodo mayor de 6 meses.
3. Ausencia de uropatía malformativa y litiasis renal.
4. Ausencia de enfermedad sistémica.

Estos criterios que hemos considerado importantes desde el punto de vista clínico pueden colaborar en la sospecha de GNiGA como hemos ratificado en nuestros 8 casos.

Los estudios humorales y la función glomerular demostraron cifras normales. Los cultivos de secreciones y de la orina siempre fueron negativos.

Sólo la dosificación de las inmunoglobulinas séricas nos ha ofrecido datos que señalan humoralmente el trastorno inmunológico de la enfermedad de Berger como vemos en las publicaciones habituales al encontrar cifras elevadas de IgA, así como inmunocomplejos circulantes (tabla 3 y figuras 1 y 2).

Parece muy importante este dato de laboratorio que contribuye a fundamentar la fisiopatología de esta enfermedad, ya que como la mayor parte de las teorías han propuesto, es razonable pensar que si esta entidad se caracteriza por depósitos de IgA en los glomérulos y la IgA se encuentra elevada en el suero de los pacientes, la inmunoglobulina depositada en el

mesangio debe proceder del suero, o sea, que los inmunocomplejos IgA-Ag al tratar de ser filtrados por el glomérulo renal quedan atrapados en el área mensagial.¹⁹

TABLA 3. Alteraciones inmunológicas e histológicas. Grupo estudio

No.	Inmunología					Histología
	ICC	CH50	IgA	IgC	IgM	
1.	N	N	N	N	N	DM
2.	N	N	*	N	*	DM
3.	N	N	.	N	N	PMF
4.	*	N	*	N	N	DM
5.	N	N	*	N	*	DM
6.	N	N	*	N	N	EFS
7.	N	N	N	N	N	PMF
8.	N	N	*	N	N	DM

Leyenda: DM: daño mínimo. PMF: proliferación mesangial focal. EFS: esclerosis segmentaria focal.

*Aumentado.

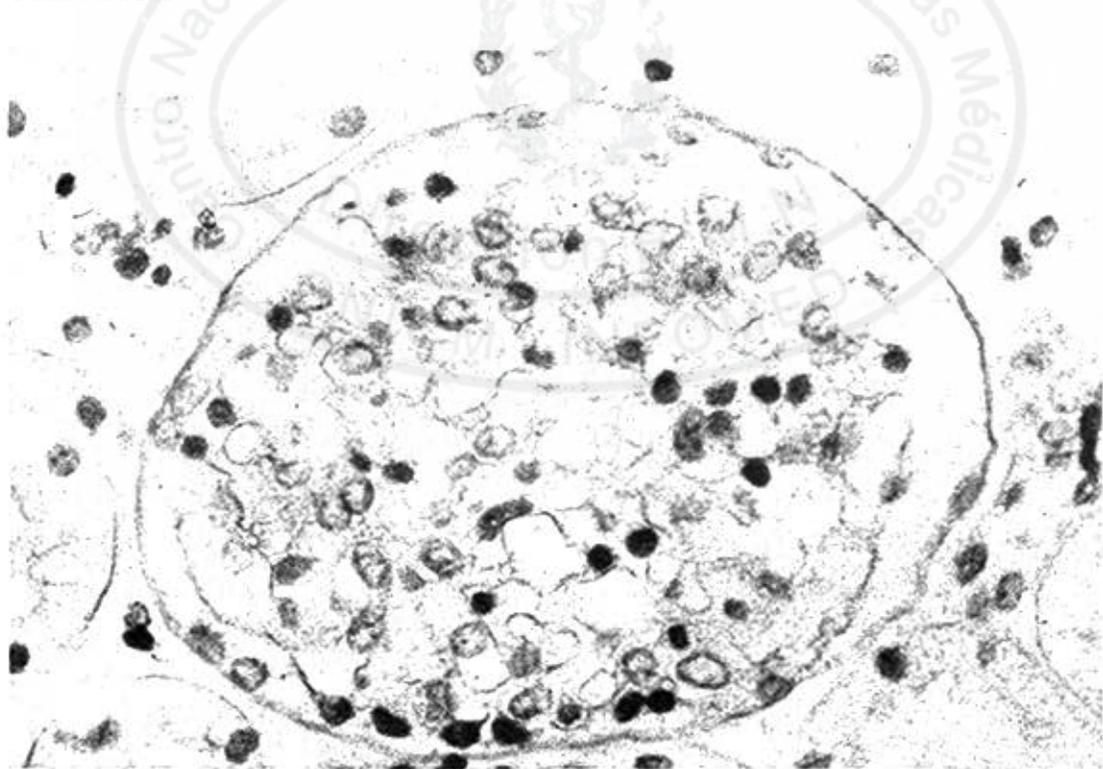


Figura 1. Discreto aumento de matriz mesangial segmentaria y focal (caso 2).

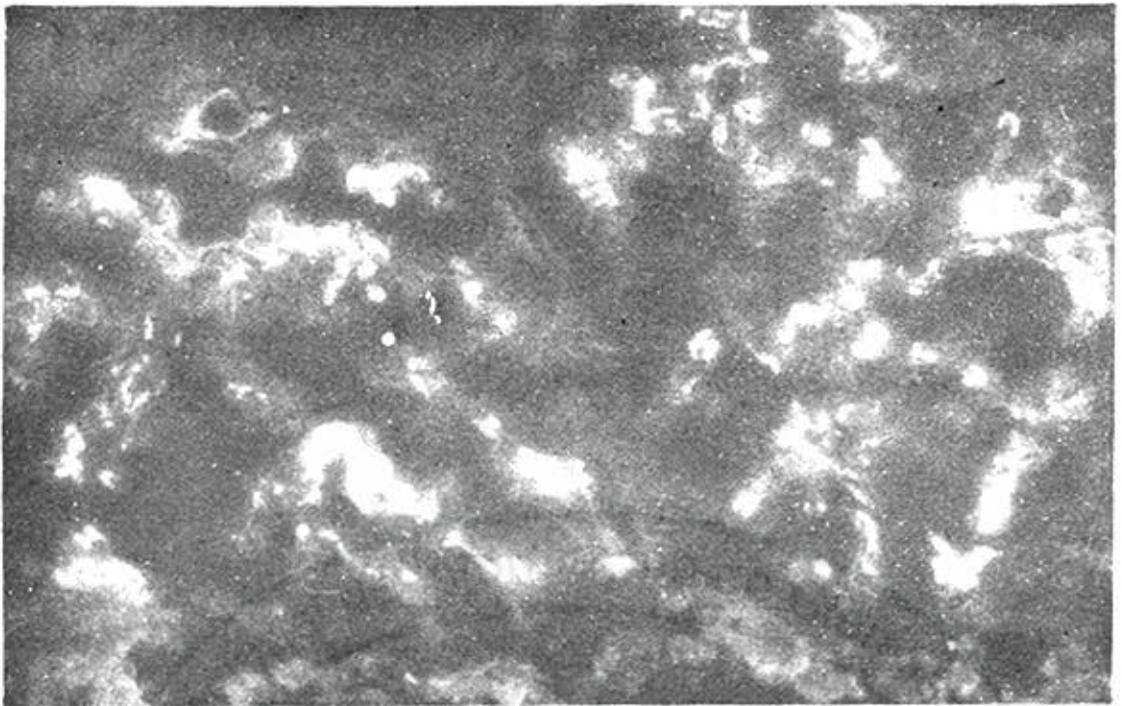


Figura 2. Depósitos mesangiales filamentosos y granulares de IgA (caso 2).

Estos fenómenos defenderían la teoría de Berthouix.¹⁹ Además de lo planteado por él, existen otras teorías que pretenden explicar la fisiopatogenia de diferente manera.^{22,29,30}

De 2 familias estudiadas de pacientes con enfermedad de Berger, se encontró en la madre de 1 de los casos IgA sérica elevada; mientras en la otra familia no se hallaron desviaciones inmunológicas, a diferencia de los resultados obtenidos por Egido et al.³¹

Grandes esfuerzos se han realizado para establecer la relación de los datos obtenidos por inmunofluorescencia en el glomérulo de la nefropatía con depósitos de IgA y las alteraciones histicas al microscopio de luz.^{4,6,10,13,15,19,27}

Como puede verse en la tabla 3, 5 de nuestros pacientes presentaron alteraciones histicas clasificadas como daño mínimo al igual que los enfermos del grupo control (tabla 4 y figuras 3 y 4); sólo 1 paciente de cada grupo mostró lesiones de esclerosis focal segmentaria y otros 2 de cada grupo también presentaron proliferación mesangial difusa o focal. Esto no coincide con la publicación de Lee,⁶ que en sus 142 enfermos de nefropatía IgA sólo encontró el 9,2 % con lesiones mínimas y la mayor parte de los casos tuvieron alteraciones proliferativas mesangiales con escasas y crecientes modificaciones túbulo-intestinales, muy semejante a lo hallado por Nagy,⁴ Toshio Doi¹⁵ y Croker.¹¹ Tal vez la diferencia de hallazgos histicos al

microscopio óptico pueden estar en relación con la edad de los enfermos, pues todos fueron adultos en los estudios reportados que tienen caracteres³² clínicos, evolución y pronóstico diferentes a los niños.

**TABLA 4. Alteraciones histológicas.
Grupo control**

No.	Histología
1.	DM
2.	DM
3.	DM
4.	DM
5.	PMD
6.	DM
7.	EFS
8.	PMD

Leyenda: daño mínimo: PMD: proliferación mesangial difusa. EFS: esclerosis segmentaria focal.

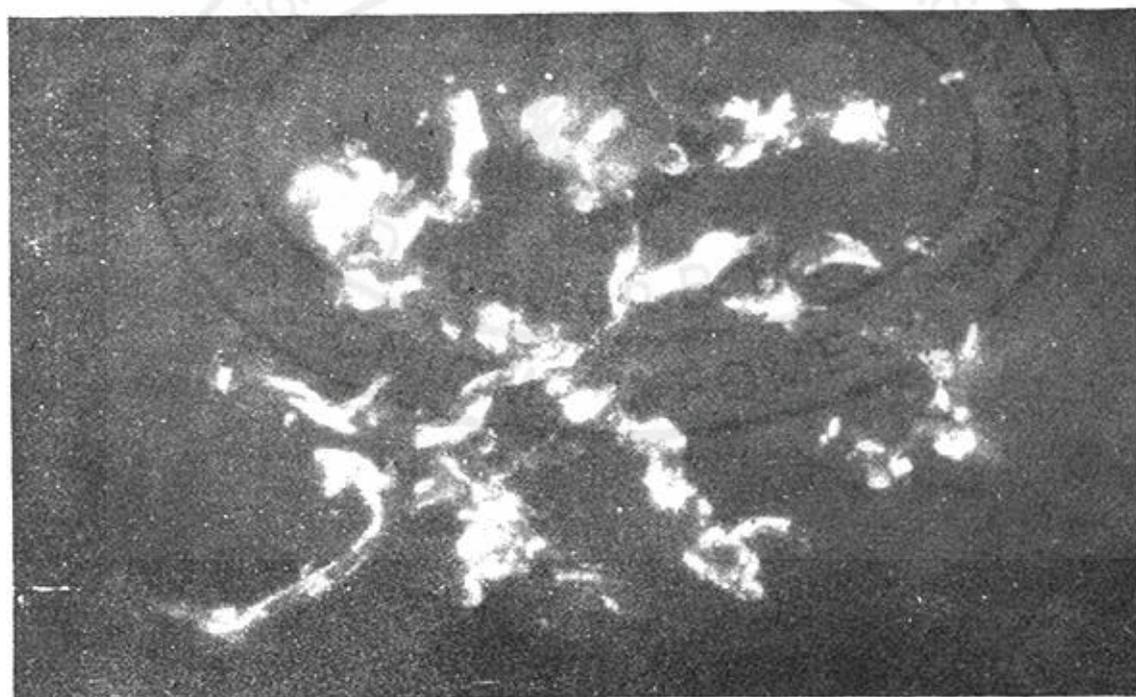


Figura 3. Depósitos mesangiales, abundantes, granulares, difusos y globales de IgA (caso 31).

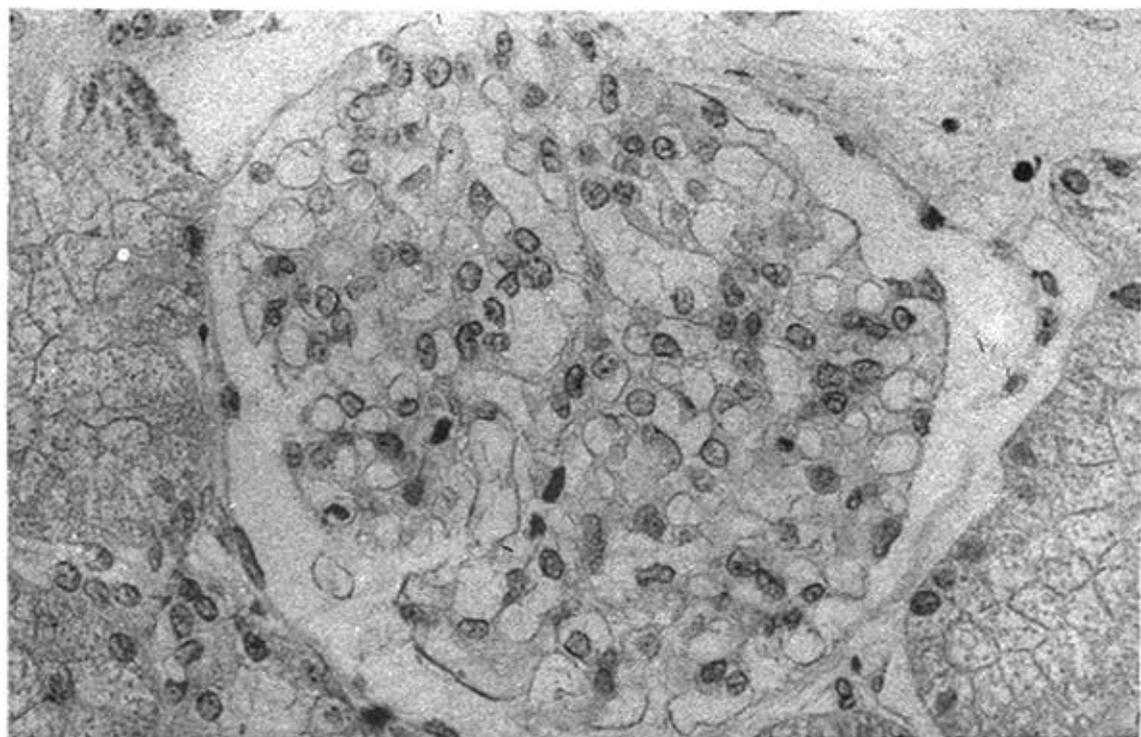


Figura 4. Ligera hiper celularidad mesangial de algunos segmentos glomerulares (caso 3).

García¹³ en 11 niños con enfermedad de Berger encontró 4 con lesiones mínimas, lo cual nos hace pensar en la equivalencia histica de la nefropatía IgA en la edad infantil.

Los numerosos métodos terapéuticos utilizados para modificar la evolución de la nefropatía IgA no han conseguido el éxito esperado; los esteroides e inmunosupresores, la hidantoína y los inhibidores de la prostaglandina sintetasa han formado parte del fracaso terapéutico.

Los más agresivos como Tomino, Sakai y Endoh,³³ recomendaron la amigdalectomía sin mejores resultados.

Nosotros, basados en el estudio fisiopatogénico que explica las modificaciones humorales, histicas y por tanto clinicas de los pacientes, iniciamos nuestro ensayo terapéutico con levamisol.

Demostrada la influencia del levamisol sobre la quimiotaxia de los polimorfonucleares y fagocitosis, Roccatello³⁴ en un minucioso estudio publicado en 1984, demostró la capacidad de los monocitos de los pacientes con enfermedad de Berger de fagocitar la IgA sérica a diferencia de un grupo control de sujetos saludables.

Kauffman³⁵ también se refirió a la capacidad de los neutrófilos, al demostrar inclusiones de inmunoglobulinas en estas células.

Sakai³⁶ demostró que la actividad funcional del linfocito T supresor específico para la IgA está disminuida y Berthoux¹⁹ asegura que el factor genético correspondiente a la actividad linfocitaria T reguladora específica influye en la formación de IgA en respuesta a un antígeno local y señaló que los macrófagos hepáticos son capaces de fagocitar los complejos IgG-Ag por el intermedio de un receptor específico para el Fc. Al mismo tiempo refirieron que la célula hepática del conejo y la rata posee un receptor intermediario específico para el componente secretorio de IgA, por lo que puede eliminar la IgA secretoria circulante en los inmunocomplejos IgA-Ag.

Como puede verse en la figura 5, algunos pacientes después de iniciado el tratamiento con levamisol modificaron su evolución en pocas semanas.

El paciente 1 permaneció 12 semanas con el sedimento urinario normal y sólo después de una enfermedad diarreica aguda reapareció la hematuria macroscópica.

Puede apreciarse en la misma figura 5 como por un período prolongado se normalizó la cituria aunque fuera interrumpida en ocasiones como puede verse en los pacientes 2, 4, 6, y 7.

Podemos decir que la evolución clínica de estos pacientes se modificó, aunque no podemos asegurar su curación definitiva, sobre todo cuando comparamos con la figura 6 correspondiente al grupo control en que la evolución de los casos permaneció inmodificada.

Después del período de observación y tratamiento de los casos estudiados y relacionados con el grupo control, podemos asegurar que el levamisol puede modificar la evolución clínica de los pacientes con GN IgA y al mismo tiempo consideramos la necesidad de observación más prolongada y en los casos que hayan desaparecidos los signos urinarios repetir el estudio humoral e histico.

Levamisol

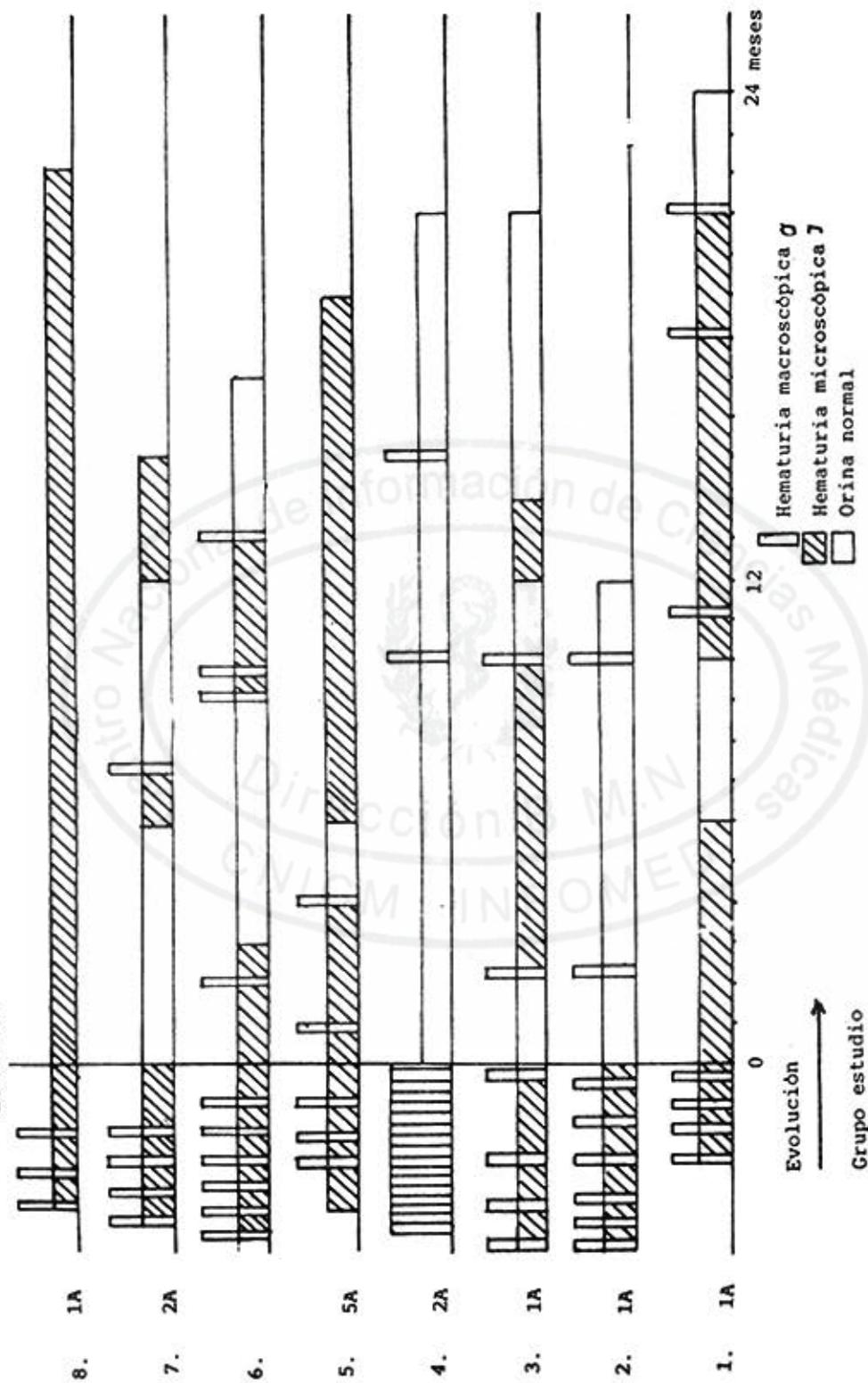


Figura 5.

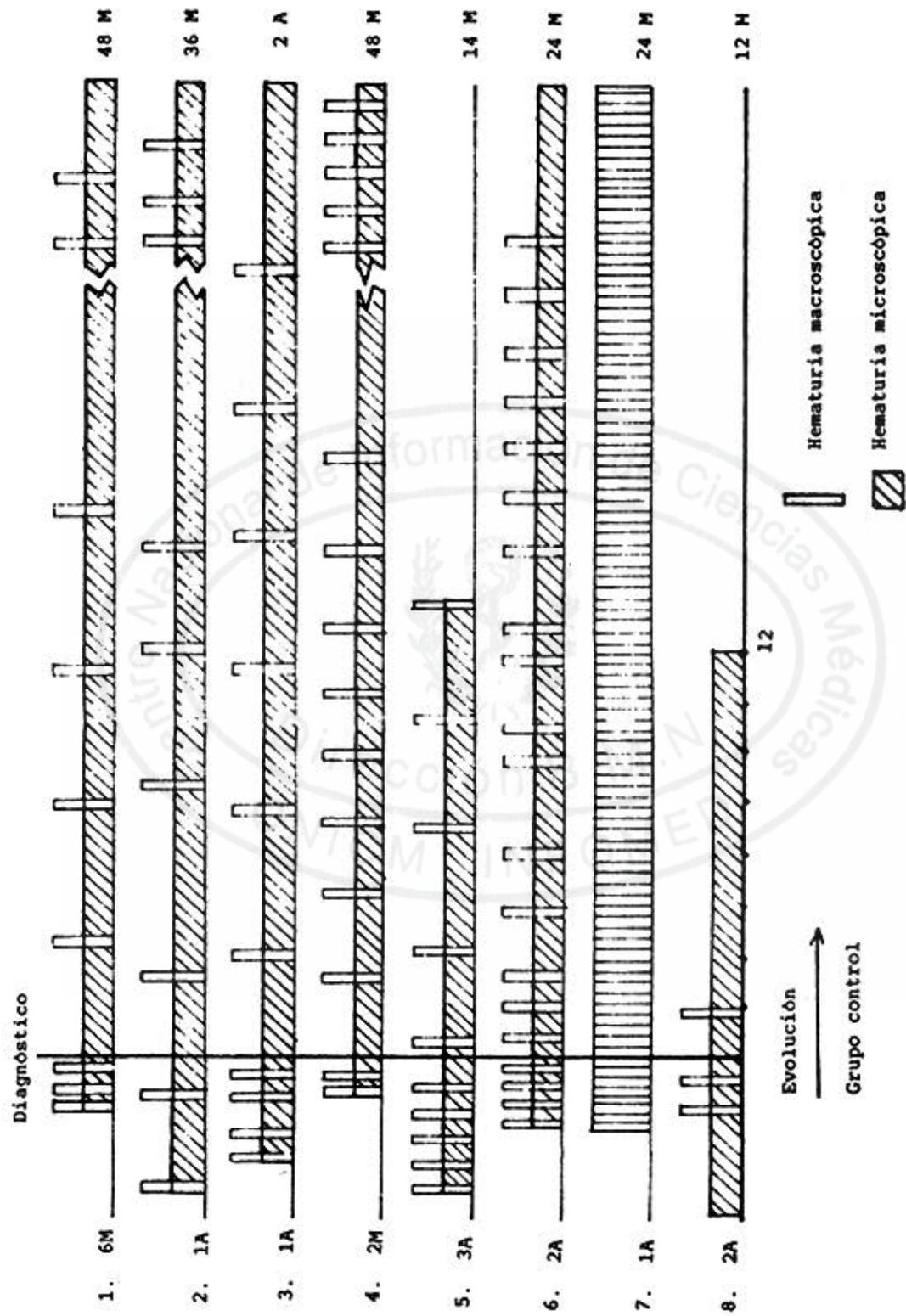


Figura 6.

SUMMARY

Following the immunofluorescence study of renal biopsy samples, eight out of thirty-three patients seen for recurring gross hematuria and/or persistent microscopic hematuria had a diagnosis of nephropathy with immunoglobulin A (IgA) deposits. Patient age ranged from 5 to 14 years; 6 were males. The prodromal history of respiratory or digestive infection before a crisis of macroscopic hematuria was determined; six patients showed high serum IgA. In two families studied high IgA was found in the serum of one patient's mother. Light microscopy showed five patients with lesions classified as minimum damage, two with mesangial proliferative lesions, and one with focal segmental sclerosis. A therapeutic trial was made with levamisole (2.5 mg/kg/d for three consecutive days of the week and in most cases the course of the disease changed, even though after two years of follow-up it was not possible to conclude they had been cured.

RESUME

De 33 patients qui ont assisté à consultation par présenter une hématurie macroscopique récurrente, microscopique persistente, ou les deux, 8 parmi eux ont été diagnostiqués avec une néphropathie avec de dépôts d'immunoglobuline A (IgA) en employant l'étude par immunofluorescence des échantillons pris pendant la biopsie rénale. Les âges des patients ont fluctué entre 5 et 14 ans; 6 était du sexe masculin. On a précisé un antécédent prodromique d'infection respiratoire ou digestive préalable à la crise d'hématurie macroscopique, et 6 patients ont montré une IgA sérique élevée. Dans 2 familles étudiées, on a trouvé au sérum de la mère de 1 des cas l'IgA élevée. En employant le microscope optique, on a détecté que 5 patients présentaient des lésions classifiées comme d'un dommage minimum, 2 autres patients avaient des lésions prolifératives mésangiales, et dans 1 cas on a constaté une sclérose segmentaire focale. On a réalisé un essai thérapeutique avec le lévamisol en employant des doses de 2,5 mg/kg/jour pendant 3 jours consécutifs à la semaine et, dans la plupart des cas, on a détecté une modification de l'évolution, quoiqu'on n'a pu conclure que la guérison de ceux-ci était achevée.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. BERGER, J.: HINGLAIS: Les depots intercapillaires d'IgA-IgG. *J Urol Nephrol* 74: 694, 1968.
2. BERGER, J.: IgA glomerular deposit in renal disease. *Trasplant Proc* 1: 939, 1969.
3. HYMAN, L. R. ET AL.: Immunoglobulin A. Distribution in glomerular disease. Analysis of immunofluorescence localization and pathogenic significance. *Kidney Int* 3: 397, 1973.
4. NAGY, J. ET AL.: IgA Glomerulonephritis: Light microscopic and immunohistological studies. *Acta Morphologica Hungarica* 32 (2): 143-154, 1984.
5. SISSONS, J. G. P. ET AL.: Isolated glomerulonephritis with mesangial IgA deposit. *Br Med J* 3: 611, 1973.
6. LEE, H. S. ET AL.: IgA nephropathy in Korea; a morphological and clinical study. *Clin Nephrol* 27 (3): 131-140, 1987.
7. KATZ, A. ET AL.: Glomerulonephritis with mesangial deposits of IgA unassociated with systemic disease. *Can Med Assoc J* 7: 209, 1976.

8. LOWANCE, D. C. ET AL.: Immunoglobulin A (IgA) associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 3: 167, 1973.
9. ZIMÉRMAN, S. W. ET AL.: Immunoglobulin A nephropathy. *Arch Intern Med* 135-1217, 1975.
10. HAMBURGER, I.: *Nefrologia*. Tomo I. Barcelona, Editorial Toray, 1982, p. 204.
11. CROKER, B. P.; D. B. DAWSON; F. SAN FILIPPO: IgA nephropathy. Correlation of clinical and histological features. *Lab Invest* 48 (1): 19, 1983.
12. MEADOW, S. R. ET AL.: Schölein Henoch. Nephritis. *QJ Med* 41: 241, 1972.
13. GARCIA, G. L. ET AL.: Enfermedad de Berger. Estudio de 11 casos. *An Esp Pediatr* 16 (3): 210-218, 1982.
14. NORIYUKI KOMATSU ET AL.: Mesangial deposition of J chainlinked polymeric IgA in IgA nephropathy. *Nephron* 33: 61-64, 1983.
15. TOSHIO DOI ET AL.: Immunoelectron microscopic studies of IgA nephropathy. *Nephron* 36: 246-251, 1984.
16. COPLEY, I.B.: Idiopathic hematuria. A prospective evaluation. *Arch Intern Med* 147: 434-437, 1987.
17. LEVY, M. ET AL.: Idiopathic recurrent macroscopic hematuria and mesangial IgA-IgG deposit in children (Berger's disease). *Clin Nephrol* 1: 63, 1973.
18. RUBIN, M. I.: *Enfermedades renales en el niño*. Barcelona, Editorial Toray, 1978, p. 618.
19. BERTHOUX, F. C.: Immunogenetics et immunopathologie des glomerulonephrites mesangial a depots d'IgA. *Acta Gastroenterologica Belgica* Vol 65: XLV 136-145, 1982.
20. NAGY, I. ET AL.: More on IgA glomerulonephritis and HLA antigens. *N Engl J Med* 300: 92, 1979.
21. BERGER, J. ET AL.: Recurrence of mesangial deposition of IgA after renal transplantation. *Kidney Int* 7: 232, 1975.
22. SAKAI, H. ET AL.: Increase of IgA specific helper T alpha cells in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 50: 77-82, 1982.
23. NIANDET, P. ET AL.: Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with levamisole. *Acta Pediatr Scand* 73 (5): 637-641, 1984.
24. URDANETA, C. ET AL.: Therapeutic trial with levamisole in children with idiopathic minimal changes nephrotic syndrome. *Bol Med Hosp Inf Mex* 40 (2): 82-88, 1983.
25. HUCKISSON, E. ET AL.: Immunostimulate therapy with levamisole for rheumatoid arthritis. *Lancet* 1: 393, 1975.
26. RENOUX, G.: The general immunopharmacology of levamisole. *Drugs* 20: 89-99, 1980.
27. COPLEY, I. B.: Isolated asymptomatic hematuria in the adults. *Am J Med Sciences* 29 (2): 101-111, 1986.
28. EGIDO, J. ET AL.: Inhibition of neutrophil migration by serum IgA from patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 49: 709-716, 1982.
29. YASUSHICO, T. ET AL.: Detection of IgA1-dominant immune complexes in peripheral blood polymorphonuclear leukocytes by double IgA Nephropathy. *Nephron* 37: 135-139, 1984.
30. SAKAI, H.; Y. NOMOTO: Increase of IgA bearing peripheral blood lymphocytes in family of patients with IgA nephropathy. *Am J Clin Pathol* 72: 452-456, 1979.
31. EGIDO, J. ET AL.: Immunological studies in a familial IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 54: 532-538, 1983.
32. VAN DER PIET ET AL.: The clinical course of IgA nephropathy in adults. *Clin Nephrol* 8: 335, 1977.
33. TOMINO, I. ET AL.: Cross reactivity of IgA antibodies between renal mesangial areas and nuclei of tonsillar cells in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 51: 605-610, 1983.
34. ROCCATELLO, D.; R. COPPO; G. PICCOLI: IgA containing material in monocytes from patients with IgA nephropathy. *Nephron* 38: 213-214, 1984.

35. KAUFFMAN, R. H. ET AL.: The significance of immunofluorescence immunoglobulin inclusion in polymorphonuclear leucocytes for the detection of circulating immunocomplexes. Clin Exp Immunol 54: 203-212, 1983.
36. SAKAI, H.; Y. NOMOTO; S. ANIMORI: Decrease of IgA specific supressor T cell activity in patients with IgA nephropathy. Clin Exp Immunol 38: 143-248, 1979.

Recibido: 22 de diciembre de 1988. Aprobado: 9 de enero de 1989.

Dr. Julio López Benitez. Hospital Docente Pediátrico del Cerro. Calzada del Cerro 2002, municipio Cerro, Ciudad de La Habana, 12000 Cuba.

