

Expresión renal de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) en la nefropatía mesangial por depósitos de IgA. Un marcador de lesión tubulointersticial

Pilar Arrizabalaga^a, Manel Solé^b, Rosa Abellana^c, Xavier de las Cuevas^d, Josep Soler^e, Jordi Pascual^f y Carlos Ascaso^c

Servicios de ^aNefrología y ^bAnatomía Patológica. Hospital Clínico. Barcelona.

^cDepartamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona. Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Unidad de Nefrología. ^dHospital de Tarrasa.

^eCentro Hospitalario de Manresa. ^fClínica Gerona.

FUNDAMENTO: Conocer el significado clínicopatológico de la expresión renal de ICAM-1 en la nefropatía mesangial por IgA (NIgA).

PACIENTES Y MÉTODO: Se identificó la expresión tubular e intersticial ICAM-1 (CD54) en 45 pacientes con NIgA y 29 pacientes con nefropatía no glomerulonefritis (NnGN), analizándose su relación con la histología y la clínica en el momento de la biopsia renal y al cabo de 2,4 (2) (media [DE]) años en la NIgA y de 1,8 (1,5) años en la NnGN.

RESULTADOS: En 25 biopsias de NIgA (55%) se apreció expresión de ICAM-1 en el túbulos asociada a proliferación extracapilar ($p < 0,05$), así como esclerosis glomerular menor del 50% del área glomerular ($p < 0,005$), infiltración intersticial ($p < 0,001$) y atrofia tubular ($p < 0,001$). La proteinuria fue de 2,7 (1,5) g/24 h en los pacientes con expresión ICAM-1 en el túbulos y 1,5 (1,8) ($p = 0,005$) en los pacientes sin esta expresión. El número de leucocitos intersticiales ICAM-1 positivos fue de 234 (307)/mm², y se correlacionó con la esclerosis glomerular en menos ($r = 0,386$; $p < 0,05$) y en más ($r = 0,549$; $p = 0,01$) del 50% del área glomerular, con la atrofia tubular ($r = 0,442$; $p < 0,05$); con la fibrosis intersticial ($r = 0,405$; $p < 0,05$) y con la creatinina (Cr) sérica ($r = 0,6343$; $p < 0,001$). Los pacientes con un incremento del 50% o superior de la Cr inicial presentaron 516 (360)/mm² leucocitos intersticiales ICAM-1 positivos, frente a 66 (87,8)/mm² ($p < 0,005$) en los pacientes con Cr estable. En la NnGN, 7 de las 29 biopsias (24%) presentaron ICAM-1 en el epitelio tubular. Hubo correlación inversa entre túbulos ICAM-1 positivos y glomérulos normales ($r = -0,374$; $p < 0,05$) y asociación con la esclerosis en más del 50% del área glomerular ($p < 0,005$) y la atrofia tubular ($p < 0,05$). El número de leucocitos intersticiales ICAM-1 positivos fue de 191 (113)/mm². Hubo correlación ($r = 0,4356$; $p < 0,05$) entre túbulos ICAM-1 positivos y Cr en el momento de la biopsia.

CONCLUSIONES: La expresión tubular e intersticial de ICAM-1 podría ser un marcador de lesión tubulointersticial en la NIgA. La presencia de ICAM-1 intersticial más que ICAM-1 tubular indicaría la progresión de la enfermedad en la NIgA.

Palabras clave: Nefropatía mesangial IgA. ICAM-1. Pronóstico.

Renal expression of ICAM-1 in IgA nephropathy. A marker of tubulointerstitial injury

BACKGROUND: The aim of this study was to determine the significance of the renal expression of ICAM-1 in IgA nephropathy (IgAN).

PATIENTS AND METHOD: First, we identified ICAM-1 (CD54) expression in tubular epithelial cells and interstitial leucocytes in renal biopsies from 45 patients with IgAN and 29 patients with non-glomerulonephritis nephropathy (non-GN). We then analysed the relationship between this expression and both histological and clinical data at the time of renal biopsy and after 2.4 (2) (X [SD]) years in IgAN, and 1.8 (1.5) years in non-GN.

RESULTS: In IgAN, tubular ICAM-1 positive staining was seen in 25 (55%) biopsies; it was associated with extracapillary proliferation, glomerulosclerosis involving less than 50% of glomerular area, interstitial cell infiltration and tubular atrophy. ICAM-1 positive interstitial leucocytes were 234 (307)/mm²; this expression correlated with glomerulosclerosis, tubular atrophy, interstitial fibrosis and serum creatinine (Cr) level. In patients with 50% increase in Cr level, ICAM-1 positive interstitial leucocytes were 516 (360)/mm² as compared with 66 (87.8)/mm² ($U = 16$; $p < 0.005$) in patients with stable Cr. In non-GN, tubular ICAM-1 expression was observed in 7 (24%) biopsies.

CONCLUSIONS: Tubular and interstitial expression of ICAM-1 can be a marker of tubulointerstitial damage in IgAN. Interstitial ICAM-1, rather than tubular ICAM-1, may predict the progression of this disease.

Key words: IgA nephropathy. ICAM-1.

Med Clin (Barc) 2001; 117: 321-325

La nefropatía mesangial por depósito de IgA (NIgA) es la glomerulonefritis más frecuente en el mundo desarrollado y progresa hacia la insuficiencia renal terminal en la tercera parte de los pacientes a los 10 años¹. La intensidad de la proteinuria, la afección de la función renal y la hipertensión en el momento del diagnóstico son factores de mal pronóstico. La enfermedad se caracteriza por el depósito de IgA y C3 en el mesangio, con un grado muy variable de hipercelularidad glomerular². Las lesiones tubulointersticiales, en particular la infiltración celular intersticial³⁻⁵, es un factor adverso principal.

La afluencia desde la circulación y la migración tisular de los leucocitos está mediada por las interacciones entre las moléculas de adhesión expresadas en los leucocitos y sus ligandos en las células renales. La denominada molécula de adhesión intercelular-1 o *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) es una molécula de adhesión fundamental en el tráfico de leucocitos. ICAM-1 pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas y se expresa intensamente en monocitos-macrófagos y linfocitos. *In vitro*, ICAM-1 aparece además inducida en las células epiteliales y endoteliales por la acción estimuladora de citocinas como la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral α (TNF α) y el interferón γ . *In vivo*, ICAM-1 está expresada en el endotelio del riñón normal^{6,7}. Estudios histológicos muy heterogéneos han indicado que ICAM-1 aparece inducida en el mesangio⁸ y en el epitelio parietal de la cápsula de Bowman y del túbulos proximal en diversos tipos de glomerulonefritis⁷⁻⁹, incluida la NIgA^{10,11}. En esta enfermedad, la expresión tubular de ICAM-1 aparece asociada a la infiltración celular intersticial, incluidos los leucocitos identificados con el anticuerpo monoclonal CD18¹² dirigido contra la cadena β -2 de las integrinas leucocitarias de adhesión. A fin de conocer si la expresión renal de ICAM-1 tiene un significado clínico en esta enfermedad, se analizó la relación entre la expresión de ICAM-1 en

Correspondencia: Dra. P. Arrizabalaga.

Servei de Nefrología. Hospital Clínic. Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

Correo electrónico: parrizabal@seneuro.org.

Recibido el 26-10-2000; aceptado para su publicación el 26-6-2001

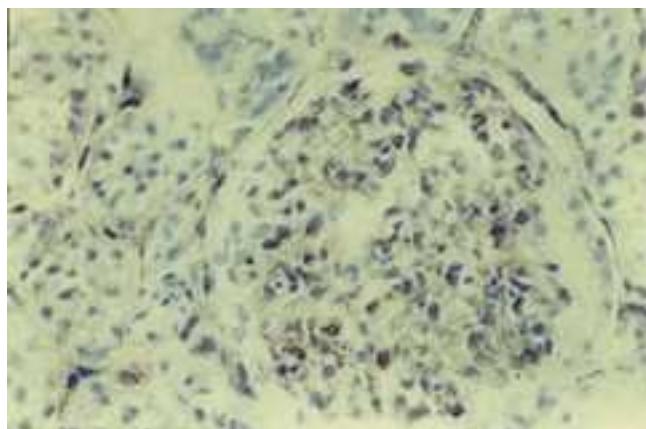


Fig. 1. Expresión de ICAM-1 (CD54) en capilares glomerulares y peritubulares. El epitelio tubular es negativo en una biopsia de nefropatía mesangial por IgA clasificada como cambios mínimos. Avidina-biotina-peroxidasa (x250).

las células epiteliales del túbulos y en los leucocitos intersticiales con las lesiones histológicas, la alteración renal en el momento de la biopsia y la progresión de la enfermedad en un grupo de pacientes con NIgA primaria, en comparación con un grupo con nefropatía no glomerulonefritis (NnoGN).

Pacientes y método

En el Hospital Clínico de Barcelona, durante el período 1993-1998, se estudió a 45 pacientes con NIgA primaria, 39 varones y seis mujeres, de 39 (16) (mediana [DE]) años de edad. Diez pacientes (22%) procedían de las Unidades Nefrológicas de Tarrasa, Manresa y Gerona. Ninguno de los pacientes tenía signos clínicos ni biológicos de enfermedad de Schönlein-Henoch, hepatopatía ni lupus. En el momento de la biopsia la creatinina en suero era de 1,6 (0,7) mg/dl y la proteinuria de 2 (1,3) g/24 h. Veintitrés pacientes (51%) con presión arterial superior a 130/85 mmHg fueron considerados hipertensos. Los controles fueron 29 pacientes con NnoGN: nefroangiosclerosis (17 pacientes), diabetes (5 pacientes) y amiloïdosis (7 pacientes). Se trataba de 17 varones y 12 mujeres, de 50 (13) años. Seis pacientes (20%) provenían de las tres Unidades Nefrológicas arriba mencionadas. En el momento de la biopsia, la creatinina en suero era de 1,7 (0,7) mg/dl y la proteinuria de 2,8 (1,6) g/24 h. Dieciocho pacientes (62%) eran hipertensos. En ambos grupos la gran mayoría de los pacientes hipertensos recibían tratamiento con inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina II. Los pacientes con NIgA fueron seguidos durante 2,4 (2) años y los pacientes con NnoGN durante 1,8 (1,5) años después de la biopsia renal, considerándose progresión de la enfermedad un incremento igual o superior al 50% de la creatinina en suero o de la proteinuria en relación con las concentraciones detectadas en el momento de la biopsia renal, así como la aparición de hipertensión.

Las biopsias se procesaron para microscopía óptica, fluorescencia e inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales contra antígenos ICAM-1 (CD54)¹³, monócitos-macrófagos (CD14, 50 KD, Cris-6)¹⁴ y linfocitos T (CD3, 22 KD, Leu-4) (Becton Dickinson, Mountain View, California, EE.UU.) con avidina-biotina-peroxidasa¹⁵. Se utilizaron 10 tejidos renales normales (8 biopsias obtenidas con fines diagnósticos y dos nefrectomías por hipernefroma) como control tisular negativo, amígdala palatina como control tisular positivo y secciones de cada muestra renal procesadas de la misma forma con ascitis de mieloma NS1 o PBS, en sustitución del anticuerpo monoclonal, como control negativo. En las biopsias de NIgA se registró el porcentaje de glomérulos con proliferación extracapilar celular/fibrocelular, sólo aceptada si ocupaba menos del 20% del espacio de Bowman. En las biopsias de NnoGN se registró el porcentaje de glomérulos normales. En todas las biopsias, se registraron el porcentaje de glomérulos con esclerosis inferior y superior al 50% del área glomerular, la infiltración y la fibrosis intersticiales y la atrofia tubular (tabla 1).

El examen inmunohistocímico se llevó a cabo con un microscopio Leitz a 400 aumentos y retícula (0,07 mm²). La tinción CD54 positiva (CD54⁺) en epitelio del túbulos proximal se registró cualitativamente como presente o ausente. La tinción positiva se contó en 10 a 20 secciones de túbulos y se anotó como mm² de túbulos CD54⁺ por mm² de área tubular ×10. Se contó el número de leucocitos intersticiales identificados con cada anticuerpo monoclonal en 10 a 20 campos, evitando glomérulos y vasos de mediano calibre, y se calculó el número de leucocitos por mm² de intersticio. Se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 8 (SPSS Inc, Chicago, IL, EE.UU.). Los resultados no siguieron una distribución normal y se utilizaron pruebas no paramétricas. Se aplicó el test de la U de Mann-Whitney para analizar la asociación entre la detección de ICAM-1 tubular y grado 0/+ o +/+ ++ de atrofia tubular y fibrosis intersticial, y la prueba de Kuskal-Wallis al comparar más de dos grupos según la infiltración celular intersticial. Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para identificar si existía correlación entre el valor cuantitativo de la expresión de ICAM-1 en el túbulos, y el número de leucocitos intersticiales ICAM-1⁺, CD14⁺ y CD3⁺ con la glomeruloesclerosis y los datos clínicos. Se consideró diferencia significativa para valores de p < 0,05.



Fig. 2. Expresión de ICAM-1 (CD54) en el epitelio del túbulos proximal en una biopsia de nefropatía mesangial por IgA clasificada como glomerulonefritis proliferativa. Avidina-biotina-peroxidasa (x250).

10 a 20 secciones de túbulos y se anotó como mm² de túbulos CD54⁺ por mm² de área tubular ×10. Se contó el número de leucocitos intersticiales identificados con cada anticuerpo monoclonal en 10 a 20 campos, evitando glomérulos y vasos de mediano calibre, y se calculó el número de leucocitos por mm² de intersticio.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 8 (SPSS Inc, Chicago, IL, EE.UU.). Los resultados no siguieron una distribución normal y se utilizaron pruebas no paramétricas. Se aplicó el test de la U de Mann-Whitney para analizar la asociación entre la detección de ICAM-1 tubular y grado 0/+ o +/+ ++ de atrofia tubular y fibrosis intersticial, y la prueba de Kuskal-Wallis al comparar más de dos grupos según la infiltración celular intersticial. Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para identificar si existía correlación entre el valor cuantitativo de la expresión de ICAM-1 en el túbulos, y el número de leucocitos intersticiales ICAM-1⁺, CD14⁺ y CD3⁺ con la glomeruloesclerosis y los datos clínicos. Se consideró diferencia significativa para valores de p < 0,05.

Resultados

Expresión renal de ICAM-1 en la nefropatía mesangial IgA

Los antígenos ICAM-1 (CD54) se detectaron en el endotelio vascular en las biopsias de NIgA sin infiltración celular intersticial (fig. 1) y en las biopsias con infiltración celular intersticial de + por mi-

TABLA 1

Enfermedad glomerular, grado de infiltración celular intersticial, atrofia tubular y fibrosis intersticial en la nefropatía mesangial por IgA (NIgA) y en la nefropatía no glomerulonefritis (NnoGN)

Enfermedad	Infiltración intersticial ^a					Atrofia tubular ^b					Fibrosis intersticial ^c					N
	-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	
NIgA ^a																
Cambios mínimos	5	3	—	1	—	4	5	—	—	2	5	2	—	—	—	9
Glomerulonefritis focal	5	3	4	5	1	3	10	5	—	—	8	10	—	—	—	18
GN difusa	—	2	5	2	1	—	3	7	—	—	2	7	1	—	—	10
Esclerosis	—	2	—	5	1	—	—	4	4	—	—	—	8	—	—	8
Total	10	10	9	13	3	7	18	16	4	2	15	19	9	—	—	45
NnoGN																
Nefroangiosclerosis	—	11	1	1	2	—	5	7	2	—	2	7	5	—	—	15
Diabetes	—	1	2	2	—	—	—	3	2	—	—	3	2	—	—	5
Amiloïdosis	4	1	1	—	1	2	1	4	—	1	1	1	4	—	—	7
Necrosis tubular aguda	1	1	—	—	—	—	2	—	—	—	—	2	—	—	—	2
Total	5	14	4	3	3	2	8	15	4	1	3	14	11	—	—	29

^aCambios mínimos: celularidad normal o aumentada en < 20% de glomérulos; glomerulonefritis focal: hipercelularidad en 20-80% de glomérulos; glomerulonefritis proliferativa difusa: hipercelularidad en > 80% de glomérulos; esclerosis avanzada: esclerosis predominante en > 80% de glomérulos; ^bInfiltración celular intersticial: —, +: celularidad ocasional; ++: infiltración celular focal ≤ 3 focos; +++: 3 focos; ++++: infiltración celular difusa. ^cAtrofia tubular y fibrosis intersticial: —, +: presente en < 25% de túbulos o intersticio; ++: presente entre 25-75%; +++: presente en > 75% de túbulos o intersticio.

croscopia óptica. En 25 (55%) de las 45 biopsias de NIgA que presentaron infiltración celular intersticial de 2+ o superior por microscopía óptica, los antígenos ICAM-1 se detectaron también en el epitelio del túbulo proximal (fig. 2). La expresión ICAM-1 en el túbulo fue de 0,1 (0,18) (media [DE]) en la totalidad de biopsias; 0,1 (límites, 0-0,4), 0,1 (límites, 0-0,2) y 0,2 (límites 0,1-0,3) ($p < 0,001$) en las biopsias con infiltración celular intersticial de 2+, 3+ y 4+, respectivamente. El número de leucocitos intersticiales ICAM-1⁺ fue de 234 (307)/mm².

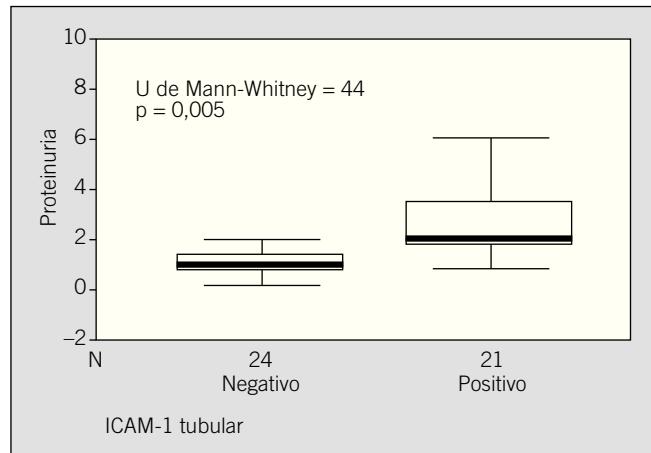
Relación entre la expresión renal de ICAM-1 y la histología en la nefropatía mesangial IgA

La expresión ICAM-1 en el túbulo fue de 0,3 (límites, 0-0,4) en las 7 biopsias con proliferación extracapilar (aceptada hasta el 20% del espacio de Bowman) y 0 (límites, 0-0,2) ($U = 30$; $p < 0,05$) en el resto de las biopsias. La expresión ICAM-1 en el túbulo fue de 0,15 (límites, 0-0,3) en las biopsias con mayor porcentaje de glomérulos con esclerosis inferior al 50% del área glomerular y 0 (límites, 0-0,07) en las biopsias con menor porcentaje de glomérulos con esclerosis inferior al 50% del área glomerular ($U = 41$; $p < 0,005$), y 0,17 (límites, 0-0,44) en las biopsias con más atrofia tubular frente a 0,05 (límites, 0-0,8) en las biopsias con menos atrofia tubular ($U = 31$; $p < 0,001$). El número de leucocitos intersticiales ICAM-1 positivos se correlacionó con la esclerosis glomerular (tabla 2), la atrofia tubular y la fibrosis intersticial (tabla 3).

Relación entre la expresión de ICAM-1 y la clínica en la nefropatía mesangial IgA

Las biopsias con expresión ICAM-1 en el túbulo se obtuvieron de pacientes con un grado de proteinuria de 2,7 (1,5) (límites, 0,8-6) g/24 h, y las biopsias sin expresión ICAM-1 tubular se obtuvieron de pacientes con valor de proteinuria de 1,5 (1,8) g/24 h (límites, 0,3-2) g/24 h ($U = 44$; $p = 0,005$) (fig. 3), existiendo correlación ($r = 0,4059$; $p < 0,05$) entre el valor cuantitativo de la expresión ICAM-1 tubular y la proteinuria (tabla 4). El número de leucocitos intersticiales positivos para ICAM-1 fue de 379,3 (371)/mm² en los pacientes hipertensos y de 108 (164,3)/mm² en los normotensos ($U = 52$; $p < 0,05$), hallándose correlación entre el número de leucocitos intersticiales positivos para ICAM-1 ($r = 0,6343$; $p < 0,001$) y CD14+ ($r = 0,441$; $p < 0,05$) y el valor de creatinina sérica. Los pacientes con un incremento del 50% o superior de la concentración de creatinina sérica inicial presentaron 516 (360)/mm² leucocitos intersticiales positivos para ICAM-1, CD14+ 471,6 (174,7)/mm² y CD3+ 836

Fig. 3. Asociación entre la expresión ICAM-1 en el túbulo y la proteinuria en la nefropatía mesangial por IgA.



(295,5)/mm², frente a 66 (87,8)/mm² ($U = 16$; $p < 0,005$) leucocitos positivos para ICAM-1, CD14+ 246,2 (174,7)/mm² ($U = 36$; $p = 0,01$) y CD3+ 420,8 (366,6)/mm² ($U = 22$; $p = 0,01$) en los pacientes con creatinina sérica estable al fin del seguimiento. El número de leucocitos intersticiales positivos para ICAM-1 fue de 469 (375)/mm², CD14+ 421,4 (179)/mm² y CD3+ 325 (163)/mm², en los pacientes que desarrollaron hipertensión frente a 72,7 (89,6)/mm² ($U = 22$; $p = 0,01$), CD14+ 229,7 (232)/mm² ($U = 46$; $p = 0,01$) y CD3+ 190,7 (145)/mm² ($U = 31$; $p < 0,05$), en los pacientes que mantuvieron la presión arterial normal al fin del seguimiento.

Expresión renal de ICAM-1 en la nefropatía no glomerulonefritis

La distribución de los antígenos ICAM-1 (CD54) fue similar a la presentada en la

NIgA, pero sólo 7 (24%) de las 29 biopsias tuvieron ICAM-1 en el epitelio del túbulo proximal, siendo la positividad de 0,02 (0,04) ($U = 344$; $p < 0,05$, frente a NIgA). Todas las biopsias con expresión ICAM-1 tubular presentaron infiltración celular intersticial de 2+ o superior por microscopía óptica, pero no hubo relación entre las dos lesiones. El número de leucocitos intersticiales positivos para ICAM-1 fue de 191 (113)/mm² ($U = 323$, NS, en comparación con NIgA).

Relación entre la expresión renal de ICAM-1 y la histología en la nefropatía no glomerulonefritis

Hubo correlación inversa ($r = -0,374$; $p < 0,05$) entre la expresión ICAM-1 tubular y el porcentaje de glomérulos normales. La expresión ICAM-1 tubular fue de 0,5 (límites, 0,3-0,6) en las biopsias con mayor porcentaje de glomérulos con es-

TABLA 2

Coefficiente de correlación de Spearman entre el porcentaje de glomérulos con esclerosis inferior y superior al 50% del área glomerular y la expresión tubular e intersticial de ICAM-1 en la nefropatía mesangial por IgA (NIgA) y en la nefropatía no glomerulonefritis (NnoGN)

Histología	NIgA				NnoGN			
	ICAM-1 tubular		ICAM-1 intersticial		ICAM-1 tubular		ICAM-1 intersticial	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Glomérulos con esclerosis < 50% (%)	0,464	0,01	0,386	< 0,05	-0,071	NS	0,201	NS
Glomérulos con esclerosis > 50% (%)	0,417	NS	0,549	0,01	0,558	< 0,01	0,147	NS

NS: no significativa.

TABLA 3

Significación del test de la U de Mann-Whitney entre el grado de atrofia tubular y fibrosis intersticial y la expresión tubular e intersticial de ICAM-1 en la nefropatía mesangial por IgA (NIgA) y en la nefropatía no glomerulonefritis (NnoGN)

Histología	NIgA				NnoGN			
	ICAM-1 tubular		ICAM-1 intersticial		ICAM-1 tubular		ICAM-1 intersticial	
	U	p	U	p	U	p	U	p
Atrofia tubular	31	< 0,001	53	< 0,05	55	< 0,05	72	NS
Fibrosis intersticial	66	NS	43	< 0,05	34	NS	35	NS

NS: no significativa.

TABLA 4

Coeficiente de correlación de Spearman entre los datos clínicos en el momento de la biopsia renal y la expresión tubular e intersticial de ICAM-1. Significación del test de la U de Mann-Whitney entre los datos clínicos al fin del seguimiento y la expresión tubular e intersticial de ICAM-1 en la nefropatía mesangial por IgA (NIgA) y en la nefropatía no glomerulonefritis (NnoGN)

	NIgA				NnoGN			
	ICAM-1 tubular		ICAM-1 intersticial		ICAM-1 tubular		ICAM-1 intersticial	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Biopsia renal								
Proteinuria	0,4059	< 0,05	0,2322	NS	0,063	NS	0,156	NS
Creatinina sérica	0,282	NS	0,6343	< 0,001	0,4356	< 0,05	-0,203	NS
	U	p	U	p	U	p	U	p
Psoobiopsia								
Proteinuria	19	NS	13	NS	48	NS	8	NS
Creatinina sérica	41	NS	16	< 0,005	42	NS	12	NS
Hipertensión arterial	48	NS	22	< 0,05	68	NS	42	NS

NS: no significativa.

clerosis superior al 50% del área glomerular y de 0,1 (límites, 0-0,3) en las biopsias con menor porcentaje de glomérulos con esclerosis superior al 50% del área glomerular ($U = 19$, $p < 0,005$), y mayor en las biopsias con mayor grado de atrofia tubular que en las biopsias con menor grado de atrofia tubular (tabla 3).

Relación entre la expresión renal de ICAM-1 y la clínica en la nefropatía no glomerulonefritis

Hubo correlación ($r = 0,4356$, $p < 0,05$) entre el valor cuantitativo de la expresión ICAM-1 en el túbulos y la concentración de creatinina sérica. No hubo ninguna otra relación entre la expresión tubular ni intersticial de ICAM-1 y los datos clínicos (tabla 4).

Discusión

ICAM-1 se expresa en monocitos-macrófagos y linfocitos, y es inducida *in vitro* en las células epiteliales y endoteliales por la acción estimuladora de citocinas como la IL-1, el TNF α y el interferón γ ⁶. *In vivo* ICAM-1 se expresa en el endotelio del riñón normal, mientras que el epitelio tubular es negativo⁶⁻⁸. En las formas leves de NIgA, la expresión renal de ICAM-1 recuerda a la del riñón normal, siendo negativa su expresión tubular. En las formas proliferativas de NIgA, la expresión de ICAM-1 está incrementada en el glomérulo¹¹ debido a la infiltración de leucocitos y a la sobreexpresión en las células endoteliales^{8,16} y mesangiales^{8,17}. ICAM-1 aparece inducida en las células epiteliales del túbulos asociada a la infiltración de leucocitos^{18,19}. En la NIgA, los títulos serológicos de ICAM-1 son normales, ya sean determinados en un brote agudo con macrohematuria²⁰ o en una forma crónica avanzada^{19,21}. Así, la anormal expresión tubular de ICAM-1 parece un fenómeno local particular, pero su significado clínico es incierto. A fin de conocer el valor de la

expresión renal de ICAM-1 en esta enfermedad, se analizó la relación entre la expresión de ICAM-1, anormalmente inducida, en el epitelio tubular y la expresión de ICAM-1 en los leucocitos intersticiales con las lesiones histológicas, las manifestaciones clínicas en el momento de la biopsia y la progresión de la enfermedad en un grupo de pacientes con NIgA primitiva y en un grupo control con NnoGN. Todos los pacientes presentaron un valor de creatinina sérica inferior o igual a 3 mg/dl en el momento de la biopsia renal.

La distribución de antígenos ICAM-1 en el endotelio vascular y en los leucocitos intersticiales fue similar en el grupo de NIgA y en el grupo de NnoGN, pero la expresión tubular fue significativamente mayor en la NIgA. Se encontró una asociación significativa entre la anormal expresión de ICAM-1 en el túbulos y la proteinuria en la NIgA, mientras que tal asociación no existió en la NnoGN, lo que hace resaltar aquella relación e indica que la expresión ICAM-1 en el túbulos podría reflejar la gravedad de la enfermedad en la NIgA.

La asociación entre la proliferación glomerular y la expresión ICAM-1 en el túbulos observada en la NIgA, y entre el número de glomérulos normales y túbulos negativos para tal expresión observada en la NnoGN apuntan a que la hipercelularidad glomerular puede tener un papel en la expresión tubular de ICAM-1. En este sentido, la demostración histológica de macrófagos intraglomerulares^{22,23} que expresan TNF α en la NIgA²⁴, hace pensar que citocinas de origen glomerular pudieran alcanzar el túbulos, a través de la sangre, orina o por difusión tubulointersticial, e inducir la expresión ICAM-1 en el túbulos. Por otro lado, la asociación significativa entre expresión de ICAM-1 en el epitelio tubular e infiltración intersticial de leucocitos en la NIgA indica que la expresión ICAM-1 en el túbulos podría resultar de la acción de citocinas intersticiales.

Estudios funcionales en modelos animales han demostrado que las células epiteliales del túbulos son capaces de actuar como células presentadoras de antígeno²⁵, y que esta función puede inhibirse con anticuerpos monoclonales dirigidos contra ICAM-1²⁶. En la NIgA, la asociación entre la expresión ICAM-1 en el túbulos y el número de leucocitos intersticiales CD18+^{12,27} es consistente con el papel activo del epitelio en interacciones entre ICAM-1 y sus ligandos, LFA-1 (*leucocyte-function-associated antigen-1*) (CD11a/CD18) y Mac-1 (CD11b/CD18)⁶. La asociación entre la expresión tubular de ICAM-1 y la atrofia tubular observada tanto en la NIgA como en la NnoGN apuntan a que la expresión ICAM-1 en el túbulos puede reflejar no sólo la participación de las células epiteliales en interacciones de adhesión, sino también la lesión tubular.

En la NIgA se encontró una asociación entre la anormal expresión de ICAM-1 en el túbulos y el porcentaje de glomérulos con esclerosis que ocupaba menos del 50% del área glomerular, lo que apoya el valor pronóstico adverso de la esclerosis segmentaria en la enfermedad^{28,29}, incluso en pacientes con función renal normal en su presentación³⁰, e indica que la expresión ICAM-1 tubular aporta información sobre la progresión de la enfermedad. En el grupo de NIgA, la asociación entre el número de leucocitos intersticiales positivos para ICAM-1 y los hallazgos histológicos de la esclerosis glomerular, la atrofia tubular y la fibrosis intersticial, así como los datos clínicos de la presencia de hipertensión y la correlación con el valor sérico de creatinina en el momento de la biopsia, concuerda con el papel de los macrófagos y los linfocitos T en la afección tubulointersticial^{15,18,31} en esta enfermedad. En conclusión, la asociación entre la anormal expresión de ICAM-1 en el túbulos y el factor adverso de la esclerosis segmentaria y la proteinuria, y la asociación entre el número de leucocitos intersticiales positivos para ICAM-1, tanto CD14+ (macrófagos) como CD3+ (linfocitos T), y la insuficiencia renal en la presentación y en el seguimiento observado en la NIgA, en contraste con la ausencia de tales asociaciones en la NnoGN, indican que la expresión tubular e intersticial de ICAM-1 podría ser un marcador de daño tubulointersticial en la NIgA. ICAM-1 intersticial más que ICAM-1 tubular indicaría la progresión de la enfermedad.

Agradecimiento

A los Dres. P. Engel y R. Vilella por la aportación de los anticuerpos monoclonales CD54 y CD14, y a N. Babot por el procedimiento inmunohistoquímico. El estudio ha sido subvencionado por el Fondo de Investigación de la Seguridad Social (N.º 99/0187).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med* 1987; 64: 709-727.
2. Habib R, Niaudet P, Levy M. Schönlein-Henoch nephritis and IgA nephropathy. En: Tisher CC, Brenner BM, editores. *Renal pathology*. Filadelfia: Lippincott, 1994; 15: 472-523.
3. Sabadini E, Castiglione A, Colasanti G, Ferrario F, Civardi R, Fellin G et al. Characterization of interstitial infiltrating cells in Berger's disease. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 307-315.
4. Alexopoulos E, Seron D, Hartley RB, Nolasco F, Cameron JS. The role of interstitial infiltrates in IgA nephropathy: a study with monoclonal antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 187-195.
5. D'Amico G, Ferrario F, Rastaldi MP. Tubulointerstitial damage in glomerular diseases: its role in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 124-132.
6. Cid i Xutglà MC, Esparza J, Juan i Otero M. Moléculas de adhesión en las interacciones entre los leucocitos, el endotelio y la matriz extracelular (I). *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 472-477.
7. Brady HR. Leucocyte adhesion molecules and kidney diseases. *Kidney Int* 1994; 45: 1285-1300.
8. Dal Canton A. Adhesion molecules in renal disease. *Kidney Int* 1995; 48: 1687-1696.
9. Arrizabalaga P, Sans A, Torras A, Darnell A, Revert L. Monoclonal antibody analysis of crescentic membranous glomerulonephropathy. *Am J Nephrol* 1998; 18: 77-82.
10. Bruijn JA, Dinklo JCM. Distinct patterns of expression of ICAM-1, VCAM-1 and ELAM-1 in renal disease. *Lab Invest* 1993; 69: 329-335.
11. Tomino Y, Ohmuro H, Kuramoto T, Shirato I, Eguchi K, Sakai H et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 and infiltration of lymphocytes in glomeruli of patients with IgA nephropathy. *Nephron* 1994; 67: 302-307.
12. Arrizabalaga P, Solé M, Ascaso C, Quintó LI. Interstitial adhesion molecule-1 mediated interactions and leucocyte infiltration in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2258-2262.
13. Engel P, Serra C, Acevedo G, Vilella R, Gallart T. Involvement of CD18 and CD54 in the mixed lymphocyte reaction to leukemic CD5+ B lymphocytes. *Immunology* 1992; 11: 21-31.
14. Bernstein ID, Self S. Joint report of the myeloid section of the Second International Workshop on human leucocyte differentiation antigens. En: Reinherz EL, Haynes BF, Nadler LM, Bernstein ID, editores. *Leucocyte Typing II*. Nueva York: Springer-Verlag, 1986: 1-25.
15. Arrizabalaga P, Solé M, Li Quintó, Ascaso C, Engel P. Leucocyte infiltration and ICAM-1 mediated cell interactions in Ig A nephropathy. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 817-822.
16. Ogawa T, Yorioka N, Ito T, Ogata S, Kumagai J, Kawanishi H et al. Precise ultrastructural localization of endothelial leucocyte adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and intercellular adhesion molecule-1 in patients with IgA nephropathy. *Nephron* 1997; 75: 54-64.
17. Gauer S, Yao J, Schoecklmann HO, Sterzel B. Adhesion molecules in the glomerular mesangium. *Kidney Int* 1997; 51: 1447-1453.
18. Ootaka T, Saito T, Soma J, Sato H, Abe K. Glomerulointerstitial interaction of adhesion molecules in IgA nephropathy and membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 843-850.
19. Lhotta A, Schlägl A, Kronenberg F, Joannidis M, König P. Soluble intercellular molecule-1 (ICAM-1) in serum and urine: correlation with renal expression of ICAM-1 in patients with kidney disease. *Clin Nephrol* 1997; 48: 85-91.
20. Mrowka C, Heintz B, Sieberth HG. VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in IgA nephropathy and Schönlein-Henoch syndrome: differences between tissue expression and serum concentration. *Nephron* 1999; 81: 256-263.
21. Lai KN, Wong KC, Li PK, Lai CK, Chan CH, Lui SF et al. Circulating leucocyte endothelial adhesion molecules in IgA nephropathy. *Nephron* 1994; 68: 294-300.
22. Ootaka T, Saito T, Soma J, Yusa A, Abe K. Mechanism of infiltration and activation of glomerular monocytes/macrophages in IgA nephropathy. *Am J Nephrol* 1997; 17: 137-145.
23. Kashem A, Endoh M, Yano N, Yamauchi F, Nomoto Y, Sakai H et al. Glomerular FcR expression and disease activity in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 389-396.
24. Yoshioka K, Takemura T, Murakami K, Okada M, Yagi K, Miyazato H et al. In situ expression of cytokines in IgA nephritis. *Kidney Int* 1993; 44: 825-833.
25. Schulz H, Karau A, Filsinger S. Tubular epithelial cells as accessory cells for superantigen-induced T cell activation. *Exp Nephrol* 1998; 6: 67-73.
26. Adler S, Brady HR. Cell adhesion molecules and the glomerulopathies. *Am J Med* 1999; 107: 371-386.
27. Ootaka T, Saito T, Soma J, Yusa A, Abe K. Inter-cellular adhesion molecule-1/leucocyte function associated antigen-1 mediated and complement receptor type-4-mediated infiltration and activation of glomerular immune cells in immunoglobulin A nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 40-46.
28. Katafuchi R, Oh Y, Hori K, Komoto T, Yanase T, Ikeda K et al. An important role of glomerular segmental lesions on progression of IgA nephropathy: a multivariate analysis. *Clin Nephrol* 1994; 41: 191-198.
29. Ibels LS, Gyori AZ, Caterson RJ, Pollock CA, Mahony JF, Waugh DA et al. Primary IgA nephropathy: natural history and factors of importance in the progression of renal impairment. *Kidney Int* 1997 (Supl 61): S67-S70.
30. Packham DK, Yan HD, Hewitson TD, Nicholls KM, Fairley KE, Kincaid-Smith P et al. The significance of focal sclerosis (FSHS) and nephrotic range proteinuria in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1996; 46: 225-229.
31. Bohle A, Strutz F, Müller GA. On the pathogenesis of chronic renal failure in primary glomerulonephritides: a view from the interstitium. *Exp Nephrol* 1994; 2: 205-210.