

Avances en el conocimiento de la patogenia de la nefropatía IgA: ¿nuevas perspectivas para un futuro inmediato?

A. Segarra

Servicio de Nefrología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Nefrología 2010;30(5):501-7

doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Jul.10526

RESUMEN

El avance en el conocimiento de la patogenia de la nefropatía IgA ha puesto de manifiesto que, probablemente, no hay un solo tipo de nefropatía IgA con mecanismo patogénico, curso clínico y respuesta al tratamiento únicos. Las evidencias disponibles en la actualidad sugieren la existencia de, al menos, dos mecanismos posibles de depósito de IgA en el mesangio renal. En un pequeño porcentaje de enfermos, el depósito mesangial de IgA1 colocaliza con componente secretor, lo que indica que la IgA1 depositada en el glomérulo se origina total o parcialmente en el tejido linfoide asociado a mucosas. Este patrón de depósito se ha asociado con la activación del complemento por la vía de las lectinas y se ha relacionado con un peor pronóstico, aunque esta última afirmación requiere ser confirmada en estudios a largo plazo. Los mecanismos responsables del depósito renal de IgA secretoria no se conocen. En la mayor parte de los enfermos con glomerulonefritis (GN) IgA no es posible detectar componente secretorio en el mesangio. En estos casos, la presencia de niveles circulantes elevados de IgA deficiente en galactosa, producida por células plasmáticas de la médula ósea (MO), sería un factor de predisposición, pero no suficiente para el desarrollo de nefropatía. Para que se produzca enfermedad renal, la IgA1 gal deficiente debe depositarse en el mesangio renal y, una vez allí, bien por interacción con receptores específicos (CD71?), por activación directa del complemento o bien por ser la diana de una respuesta autoinmune IgG anti-IgA, inducir la activación, proliferación y aumento de síntesis de la matriz mesangial y, finalmente, la lesión celular. Paralelamente, la IgA1 gal deficiente, a través de la interacción con el RR Fc alfa/gamma linfomonocitario, podría activar los linfocitos y monocitos circulantes y aumentar su respuesta a los quimioattractantes producidos por la cé-

lula mesangial, causando, de esta manera, el infiltrado inflamatorio que iniciaría y mantendría la lesión intersticial. En los próximos años, los avances recientemente incorporados al conocimiento de la patogenia de la nefropatía IgA1 podrían proporcionar nuevas variables que permitieran caminar en la dirección de disponer de una clasificación de los enfermos que, además de considerar criterios morfológicos y clínicos tenga una mayor base patogénica.

Palabras clave: Biomarcadores. Nefropatía IgA. Patogenia

Progress in understanding the pathogenesis of IgA nephropathy: New perspectives for the near future?

ABSTRACT

Progress in understanding the pathogenesis of IgA nephropathy has shown that probably there is no a single IgA nephropathy with the same pathogenic mechanism, clinical course and response to therapy. The evidence currently available suggests the existence of at least two possible mechanisms of IgA deposition in the renal mesangium. In a small percentage of patients, mesangial deposition of IgA1 colocalizes with secretory component, indicating that the deposited IgA1 in glomeruli originates completely or partly in the mucose-associated lymphoid tissue. This deposition pattern has been associated with activation of complement by the lectin pathway and has been associated with a worse prognosis, although this last statement needs to be confirmed in long-term studies. The mechanisms responsible for secretory IgA deposition are not known. In the majority of patients with IgA nephropathy secretory component is not detectable in the mesangium. In these cases, the presence of elevated circulating levels of galactose-deficient IgA, produced by bone marrow plasma cells would be a predisposing factor but not sufficient to induce nephropathy. To produce kidney disease, galactose-deficient IgA1 must be deposited in the renal mesangium,

Correspondencia: Alfons Segarra Medrano
Servicio de Nefrología. Hospital Vall d'Hebron.
P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
alsegarr@gmail.com

and once there, either by interaction with specific receptors (CD71?), by direct activation of complement or by being the target of an IgG autoimmune response anti-IgA, induce activation, proliferation and increased mesangial matrix synthesis and eventually cell injury. In parallel, galactose-deficient IgA, through interaction with the RR Fc alpha/gamma, may activate circulating lymphocytes and monocytes and enhance their response to chemoattractants produced by the mesangial cell, causing, thus, the inflammatory infiltrate to initiate and maintain the interstitial injury. In the next few years, advances recently added to the knowledge of the pathogenesis of nephropathy IgA1 could provide new variables that allow walking in the direction of having a classification of patients based not only in clinical and morphological criteria but also having a greater pathogenic basis.

Key words: *Biomarkers. IgA nephropathy. Pathogenesis*

INTRODUCCIÓN

En el ser humano, las primeras células B con expresión de IgA aparecen inicialmente en la semana 11 después del nacimiento, a diferencia de lo que ocurre con IgG e IgM, de aparición más temprana. Habitualmente el nivel sérico de IgA es indetectable en el momento del nacimiento y los niveles del adulto no se logran hasta la pubertad. Hay dos subclases de IgA: IgA1 e IgA2, que difieren porque la IgA2 carece de una secuencia de 13 aminoácidos en la región «en bisagra». Esta diferencia estructural explica la resistencia de la IgA2 a las proteasas bacterianas y también por qué este subtipo es más frecuente en las mucosas. La IgA se halla distribuida en el organismo en dos compartimentos de características distintas: la IgA que circula libremente en el plasma y la IgA que es secretada a las mucosas (IgA secretoria).

En individuos sanos, el 95% de la IgA circulante es del tipo IgA1 monomérica, producida por células plasmáticas de la médula ósea y liberada directamente a la circulación sanguínea. En contraposición, la IgA producida por las células plasmáticas asociadas al tejido linfóide de mucosas es secretada en forma de dímeros constituidos por dos moléculas de IgA unidas por una pieza de unión, denominada componente J. Dichos dímeros, para ser secretados a la superficie mucosa, deben unirse a un receptor específico, el receptor para IgA polimérica, presente en el polo basal de las células epiteliales. Tras su unión al receptor, el complejo dímero de IgA/RR es internalizado y transportado hacia el polo luminal de la célula epitelial y, desde allí, es liberado a la superficie mucosa, de tal manera que la IgA secretada a mucosas consta de dos cadenas de IgA unidas por la pieza J y conserva un fragmento del RR IgA-poli denominado componente secretor (SC)¹.

La nefropatía IgA fue descrita por Berger en 1968 como una enfermedad glomerular caracterizada por el depósito de IgA

en el mesangio glomerular, con morfología granular asociada con proliferación de células y matriz mesangial y clínicamente caracterizada por la presencia de hematuria microscópica, asociada o no a proteinuria y a episodios de hematuria macroscópica².

En nuestro país, según los datos del Registro de Glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.), supone el 15% del total de biopsias renales. En adultos, este porcentaje es del 17%, siendo la glomerulonefritis (GN) la primera causa de enfermedad renal sometida a biopsia. La incidencia anual se estima en 6-7 casos por millón de población³.

La GN IgA tiene un curso clínico heterogéneo. En la mayoría de los casos (70%) sigue un curso benigno. Algunos de los pacientes mantienen una función renal normal durante muchos años e incluso alrededor del 8% llegan a normalizar la analítica urinaria. Sin embargo, otros enfermos presentan una evolución hacia la insuficiencia renal. Un 10% de los pacientes requieren tratamiento sustitutivo de la función renal (TSR) a los 5 años del diagnóstico y este porcentaje se incrementa al 15, 20 y 30% a los 10, 15 y 20 años, respectivamente. La edad, la hipertensión arterial, la ausencia de brotes de hematuria macroscópica, el aumento en los niveles séricos de creatinina, la glomerulosclerosis y la fibrosis intersticial tienen un impacto negativo sobre el pronóstico⁴.

AVANCES EN LA PATOGENIA DE LA NEFROPATÍA IgA

En los últimos años, el avance en el conocimiento de la patogenia de la nefropatía IgA ha puesto en evidencia que, probablemente, no hay un solo tipo de nefropatía IgA con mecanismo patogénico, curso clínico y respuesta al tratamiento únicos.

La hipótesis dominante indica que el desarrollo de la nefropatía por IgA se puede dividir en tres etapas principales: a) el depósito de IgA en el mesangio; b) la generación de la lesión mesangial mediada por la interacción de los complejos IgA1 con receptores específicos o por la activación del complemento, y c) la progresión de la lesión de IgA mesangial hacia la insuficiencia renal crónica⁵.

Depósito de IgA mesangial

Las evidencias disponibles indican que en el 15-20% de los pacientes, la IgA1 mesangial colocaliza con el SC, lo que revela su procedencia total o parcial del tejido linfóide asociado a mucosas. Los mecanismos responsables del depósito renal de IgA secretoria no se conocen. Esta vía de depósito concuerda con los datos clínicos que relacionan la aparición de brotes de actividad con infecciones de vías respiratorias. Se ha descrito que las biopsias con tinción positiva para SC son frecuentemente positivas también para lectina de unión

a manosa (MBL), L-ficolin y C4d. Este patrón de tinción indica una activación del complemento a través de la vía de las lectinas y algunos datos lo asocian con un peor pronóstico. La razón por la que MBL se halla presente en las biopsias renales en algunos enfermos, pero no en otros, no se conoce. No se ha demostrado relación entre niveles circulantes y depósitos renales de MBL, pero se ha demostrado que sólo la IgA1 polimérica es capaz de interactuar con MBL y se ha descrito una asociación entre polimorfismos de MBL y el patrón clínico de presentación de la nefropatía IgA, pero no con el pronóstico⁶⁻¹⁰.

En la mayoría de los pacientes (70-80%), no es posible demostrar la presencia de SC en el mesangio, por lo que se considera que el origen de la IgA1 mesangial son las células plasmáticas de la médula ósea. La hipótesis dominante en la actualidad considera que el evento inicial en la patogenia es el depósito mesangial de una IgA1 de estructura anormal. Dado que los depósitos renales contienen exclusivamente IgA1, el análisis de los posibles defectos estructurales de la molécula de IgA1 se ha centrado en la región bisagra, presente en IgA1 pero no en IgA2. La teoría que actualmente cuenta con mayor evidencia es la producción de una molécula de IgA1 con defectos de glicosilación. La región bisagra de IgA1, entre los AA 223 y 240, contiene residuos de serina y treonina que, en condiciones normales, se hallan glicosilados por la unión de N acetil-galactosamina (Gal Nac). El complejo Serina o Treonina/GalNac, mediante la acción de la enzima beta 1-3 galactosil-transferasa, incorpora galactosa y forma el disacárido Gal-Gal Nac y, éste, mediante la acción de la enzima alfa-2,3 sialil transferasa, puede incorporar una o dos unidades de ácido siálico^{11,12}.

Diversos estudios¹¹⁻¹⁴ han demostrado que muchos enfermos con nefropatía IgA presentan un déficit de glicosilación de la región bisagra de la molécula de IgA1 y hay evidencias experimentales de que esta alteración estructural de la IgA1 podría intervenir directamente en la patogenia de la enfermedad a través de diversos mecanismos. En primer lugar, la IgA1 hipoglicosilada posee capacidad de autoagregación y forma agregados poliméricos con otras moléculas de IgA1. En segundo lugar, los polímeros de IgA1 formados por autoagregación, tras interactuar con el receptor Fc alfa de las superficies celulares de las células linfoides y mononucleadas, pueden causar la ruptura del componente extracelular del mismo y dar lugar a complejos IgA polimérica RR Fc alfa soluble que se depositan en el mesangio. Por último, la región hipoglicosilada de la bisagra expone residuos inmunógenos que generan la producción de autoanticuerpos IgG circulantes, dando lugar a inmunocomplejos IgA1 polimérica-IgG. El resultado final de estos procesos es la formación de agregados macromoleculares e inmunocomplejos que persisten en la circulación al no poder ser reconocidos por los asialoglicoproteín receptores hepáticos y se depositan en el mesangio renal por su gran afinidad con proteínas de matriz ex-

tracelular o a través de la interacción con receptores mesangiales específicos¹⁵.

Se considera que el origen de la IgA deficiente en galactosa son las células plasmáticas de la médula ósea (MO), pero no se dispone de información sobre los factores que controlan la síntesis y tampoco se sabe si ésta es continua o sólo intermitente en respuesta a determinados estímulos. Tampoco se conoce cuál es la prevalencia real de enfermos con IgA deficiente en galactosa ni, en la actualidad, hay datos disponibles sobre el estado de glicosilación de la IgA secretoria.

La causa de la hipoglicosilación no se conoce con exactitud. Hasta la fecha no hay evidencia de mutaciones o deleciones en el ADN que codifica la síntesis de la región bisagra ni de alteraciones transcripcionales en el ARNm. Los datos de los que se dispone indican que podría tratarse de un defecto post-transcripcional. En un estudio reciente¹⁵, se ha demostrado que las células B inmortalizadas de enfermos con nefropatía IgA producen IgA con déficit de galactosilación, similar a la que se halla presente en el mesangio renal. Dichas células presentan también una actividad reducida de beta1-3 galactosil transferasa y de su chaperona (COSMC). A partir de estos datos, se ha sugerido que la sialización prematura de la IgA, como consecuencia de un aumento en la actividad de la alfa-2,3 sialil transferasa, podría bloquear el proceso de incorporación de galactosa al que contribuiría un defecto en la actividad de la beta 1-4 galactosil transferasa y de su chaperona (COSMC)¹⁵. Sin embargo, los estudios realizados para detectar la presencia de mutaciones en los genes de la beta 1-3 galactosil transferasa (C1 GALT1) y de COMSC no han tenido resultados concluyentes¹⁵⁻¹⁹. Por otra parte, aunque hay evidencia de que tanto la actividad de la alfa 2-6 sialil-transferasa como la expresión de su gen ST6 GALNA C2 se hallan alterados en en la nefropatía IgA, no se ha demostrado que la actividad enzimática se encuentre aumentada mientras que, a diferencia de lo observado en células B inmortalizadas¹⁵, la expresión de ST6 GALNA C2 en los linfocitos B de enfermos con nefropatía IgA se encuentra reducida²¹. En estudios recientes²¹, se ha descrito una asociación entre dos haplotipos de genes que codifican ambas glicosiltransferasas (C1 GALT1/ST6 GALNA C2) y predisposición a nefropatía IgA. Asimismo, se ha demostrado que el defecto en la glicosilación es hereditario²². Sin embargo, la presencia de IgA hipoglicosilada no puede explicar por sí sola la aparición de nefropatía, ya que familiares directos de enfermos con nefropatía IgA presentan niveles elevados de Gd IgA1 y no desarrollan nefropatía²². Por ello, actualmente, la presencia de niveles elevados de Gd IgA1 se considera una alteración que confiere mayor riesgo de sufrir nefropatía IgA, pero no condición suficiente para desarrollarla. Otro aspecto a tener en cuenta es que en aproximadamente un 20% de los enfermos con IgAN no se detectan niveles de IgA1 deficiente en galactosa. En estos casos, los mecanismos que causan el depósito renal de IgA no son conocidos.

revisión corta

Activación y/o lesión de la célula mesangial por la IgA1 depositada

El segundo paso necesario para desarrollar nefropatía por IgA es la interacción de los depósitos de IgA1 con las células mesangiales. El resultado de esta interacción es la proliferación de células mesangiales, el aumento de la síntesis de matriz mesangial y/o la lesión celular.

Se han identificado dos posibles mecanismos inductores de lesión renal que podrían operar por separado o de forma simultánea:

1. La interacción de IgA1 polimérica con receptores mesangiales específicos.
2. La activación del sistema del complemento a través de la vía clásica, la vía alternativa o la vía de las lectinas.

Interacción de IgA polimérica con receptores mesangiales específicos

Aunque varios de los receptores IgA conocidos han sido propuestos como candidatos de receptor mesangial de IgA, ninguno de ellos ha podido ser demostrado en el mesangio de forma concluyente^{1,5,23}. Datos recientes indican que el receptor de la transferrina RTF o CD71 podría desarrollar la función de RR para IgA1. CD 71 se expresa muy poco en células mesangiales quiescentes, pero se encuentra hiperexpresado en enfermos con nefropatía IgA, colocalizando con los depósitos de IgA1, y se relaciona con la gravedad de la afección renal. CD71 es capaz de unir IgA1 polimérica, pero no IgA1 monomérica, y diversos datos experimentales han demostrado que la unión IgA1 polimérica-CD71 causa una activación de la célula mesangial que, como resultado, prolifera y produce IL-6, TGF beta y otras citocinas. Además, el bloqueo CD71 mediante el anticuerpo monoclonal A24 previene la estimulación de la célula mesangial inducida por IgA polimérica²⁴.

Activación del complemento

A diferencia de la IgA2 y de la IgA1 monomérica, la IgA1 polimérica es capaz de activar la vía alternativa del complemento⁶. Por otra parte, la IgA polimérica, en algunos enfermos, colocaliza con MBL y puede activar el complemento a través de la vía de las lectinas^{7,8}. Por último, existen evidencias de que en determinados enfermos, la IgA polimérica, tanto circulante como mesangial, se encuentra formando complejos inmunes con IgG. La existencia de dichos complejos se conoce desde 1997 y recientemente ha vuelto a cobrar interés al haberse demostrado que el componente bisagra de la IgA1, al presentar deficiencia en galactosa, expone a la circulación residuos de Gal Nac que podrían ser inmunogénicos y

suscitar la síntesis de IC IgA1 gal def/IgG anti-IgA. Estos inmunocomplejos podrían depositarse en el mesangio, bien por el reconocimiento de la IgA1 anómala previamente depositada o bien por depósito directo de inmunocomplejos circulantes y causar la activación del complemento por la vía clásica.

Progresión de la lesión de IgA mesangial hacia la insuficiencia renal crónica

Tanto los datos de estudios histopatológicos de biopsias humanas como los de estudios experimentales indican que tras la fase inicial de proliferación y aumento de matriz mesangial, en la que apenas se aprecia infiltrado renal por células inflamatorias, la progresión de la nefropatía IgA hacia la insuficiencia renal crónica se caracteriza por la aparición de infiltrado linfomonocitario que precede a la fibrosis intersticial^{25,26}. Los mecanismos a través de los cuales se produce la quimioatracción de linfocitos y monocitos al intersticio renal no son conocidos, pero, necesariamente, por analogía con otros procesos, debe implicar la expresión de selectinas en los capilares peritubulares seguida de la estimulación linfomonocitaria por quimiocinas específicas y de la migración transendotelial mediada por interacción con integrinas.

En los últimos años, ha ido adquiriendo forma una hipótesis según la cual la progresión del daño renal requeriría la interacción entre dos receptores distintos: CD71 mesangial como inductor de activación de la célula mesangial y RR Fc alfa linfomonocitario como mediador de la infiltración intersticial^{24,27}.

Existen evidencias recientes de que el RR Fc alfa puede estar implicado en el reclutamiento de monocitos hacia el intersticio renal y, de esta manera, mediar el proceso de progresión de la lesión renal. En primer lugar, en diversos estudios se ha demostrado que los leucocitos de los enfermos con nefropatía IgA tienen gran cantidad de IgA1 polimérica unida al RR Fc alfa de membrana^{24,26}. Este aumento de expresión se ha atribuido a la incapacidad para la internalización del complejo IgA/RR. El RR Fc alfa, en la membrana, se encuentra asociado al RR Fc gamma que, a su vez, se halla en conexión con ITAM en el dominio citoplasmático. La interacción de IgA1 monomérica con el complejo RR Fc alfa-Fc gamma induce inhibición celular. Por el contrario, la unión de IgA1 polimérica induce una activación celular. Esta capacidad de la IgA polimérica para activar los leucocitos mononucleares se considera en la actualidad uno de los mecanismos patogénicos responsables de la infiltración del intersticio renal y de la progresión de la lesión renal²⁴. La importancia del complejo Fc alfa/gamma como posible mecanismo de progresión ha sido demostrada recientemente en un modelo de ratón transgénico que expresa el RR Fc alfa humano²⁶. En este modelo, la IgA polimé-

rica de ratón interacciona con el RR Fc alfa humano, aunque con baja afinidad, y forma complejos que se depositan en el mesangio renal y causan hematuria y proteinuria. La infusión de complejos IgA polimérica/RR Fc alfa a ratones wild, que no expresan Fc alfa humano, reproduce la enfermedad. Utilizando este modelo, se comparó la evolución de la nefropatía IgA entre dos tipos de ratones: los que expresaban el complejo Fc alfa/gamma y los que sólo expresaban Fc alfa pero no Fc gamma. Aunque todos los animales presentaron depósitos mesangiales de IgA y hematuria, sólo los que expresaron Fc alfa/gamma presentaron proteinuria y acumulación de macrófagos en el glomérulo y área periglomerular. Además, sólo los macrófagos que expresaban Fc alfa/gamma eran capaces de migrar hacia el intersticio renal al ser transferidos de forma pasiva. La evidencia de que la unión de IgA1 polimérica o IC IgA1 patológicos con el RR Fc gamma de los monocitos causa la activación de los mismos y aumenta su respuesta a las citocinas producidas por las células mesangiales es un dato adicional que indica la importancia de la señalización a través de Fc gamma en la progresión de la lesión renal. La estimulación de los neutrófilos a través de la unión de Fc alfa con IgA dimerica también ha sido recientemente demostrada en modelos de enfermedad inflamatoria intestinal²⁷.

En síntesis, las evidencias disponibles en la actualidad sugieren la existencia de, al menos, dos mecanismos posibles de depósito de IgA en el mesangio renal. En un pequeño porcentaje de enfermos, el depósito mesangial de IgA1 colocaliza con componente secretor, lo que indica que la IgA1 depositada en el glomérulo se origina total o parcialmente en el tejido linfoide asociado a mucosas. Este patrón de depósito se ha asociado con la activación del complemento por la vía de las lectinas y se ha relacionado con un peor pronóstico, aunque esta última afirmación requiere ser confirmada en estudios a largo plazo. Los mecanismos responsables del depósito renal de IgA secretoria no se conocen. En la mayor parte de los enfermos con GN IgA no es posible detectar componente secretorio en el mesangio. En estos casos, la presencia de niveles circulantes elevados de IgA deficiente en galactosa, producida por células plasmáticas de la MO, sería un factor de predisposición, pero no suficiente para el desarrollo de nefropatía. Para que se produzca enfermedad renal, la IgA1 gal deficiente debe depositarse en el mesangio renal y, una vez allí, bien por interacción con receptores específicos (CD71?), por activación directa del complemento o bien por ser la diana de una respuesta autoinmune IgG anti-IgA, inducir la activación, proliferación y aumento de síntesis de la matriz mesangial y, finalmente, la lesión celular. Paralelamente, la IgA1 gal deficiente, a través de la interacción con el RR Fc alfa/gamma linfomonocitario, podría activar los linfocitos y monocitos circulantes y aumentar su respuesta a los quimioattractantes produ-

cidos por la célula mesangial, causando, de esta manera, el infiltrado inflamatorio que iniciaría y mantendría la lesión intersticial.

¿Existen nuevas perspectivas para un futuro inmediato?

Considerando que la mayor parte de los factores pronósticos que se utilizan para predecir el riesgo de pérdida de función renal a largo plazo (incluyendo la recientemente descrita clasificación de Oxford para la valoración del daño renal²⁹) identifican una lesión predominantemente avanzada y crónica, es justificable la necesidad de estudios para identificar variables pronósticas a partir de los datos obtenidos en el momento del diagnóstico o antes de que aparezcan lesiones de fibrosis renal irreversible. Consecutivamente se publican estudios en los que se analiza el posible significado pronóstico de un gran número de variables histológicas y/o bioquímicas, sin llegar a resultados concluyentes³⁰. En el momento actual, hay datos que permiten entrever que, en los próximos años, los avances recientemente incorporados al conocimiento de la patogenia de la nefropatía IgA1 podrían proporcionar nuevas variables que permitieran caminar en la dirección de disponer de una clasificación de los enfermos no sólo basada en criterios morfológicos y clínicos sino también con mayor base patogénica y, de esta manera, contribuir a conseguir dicho objetivo. Entre las numerosas variables que podrían considerarse posibles candidatas, algunas resultan especialmente atractivas por la posibilidad de ser analizadas a corto plazo:

1. Las técnicas para la medición de los niveles circulantes de IgA1 deficiente en galactosa están siendo estandarizadas y en el momento en el que estén disponibles para ser utilizadas en la práctica clínica permitirán realizar estudios en grupos representativos de enfermos con nefropatía IgA para determinar la prevalencia real y el significado pronóstico de los defectos de glicosilación de la molécula de IgA1.
2. Por otra parte, la evidencia de interacción IgA1/CD71 abre la puerta a analizar si la expresión de CD71 puede ser un buen índice de activación mesangial.
3. La hipótesis de que los linfocitos y monocitos circulantes que coexpresan Fc alfa/gamma e IgA de superficie son responsables del inicio y mantenimiento del infiltrado intersticial plantearía la posibilidad de estudiar si la cuantificación de dichas poblaciones celulares (circulantes y/o en la biopsia renal) podría tener un significado pronóstico.
4. La detección de la presencia y/o título de anticuerpos IgG dirigidos contra la IgA gal def podría ser útil para identificar a los enfermos en los que los mecanismos autoinmunes contribuirían de forma relevante a la lesión renal y, por tanto, serían, tal vez, mejores candidatos potenciales al tratamiento con esteroides y otros

inmunosupresores. Este aspecto tendría gran relevancia dada la controversia que existe actualmente entre los nefrólogos acerca de la utilidad y las indicaciones del tratamiento esteroideo en la nefropatía IgA.

5. En el estudio de las características histopatológicas de las biopsias renales es posible encontrar patrones de depósito en los que sólo se identifica IgA, patrones con depósitos de IgA y C3, IgA y C4d, y patrones con IgA, MBL C1q y C4d. Los distintos patrones de depósito podrían corresponder a variantes patogénicas con curso, pronóstico y respuestas al tratamiento distintas o bien ser el reflejo de distintos estadios de un mismo proceso. Hay datos que relacionan el depósito de C4d con el de MBL, L-ficolina y componente secretorio, lo que sugiere un vínculo patogénico entre el sistema IgA asociado a mucosas y una determinada vía de lesión renal. Asimismo, la presencia de C4d se ha asociado con un peor pronóstico. Por ambos motivos, parece sobradamente justificado realizar estudios clínicos que permitan relacionar un determinado patrón de depósito con un mecanismo patogénico, con el pronóstico o con la respuesta al tratamiento. Por otra parte, si la evidencia de activación del complemento se relaciona con el curso clínico de la enfermedad, cabría plantear si esta situación puede ser identificable mediante técnicas no invasivas, como la cuantificación de los niveles de C5b-9 en la orina.
6. Por último, la detección del daño podocitario bien en la biopsia renal, bien en muestras de orina, podría contribuir a identificar a los enfermos con evolución a lesiones irreversibles.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Monteiro RC, Van De Winkel JG. IgA Fc receptors. *Annu Rev Immunol* 2003;21:177-204.
2. Berger J, Hinglais N. Les depots intercapillaires d'IgA-IgG. *Journal d'Urologie et Nephrologie* 1968;74:694-5.
3. www.senefro.org. registro español de glomerulonefritis.
4. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 2004;24:179-96.
5. Monteiro RC. New insights in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Nefrologia* 2005;25(Suppl 2):82-6.
6. Wyatt RJ, Kanayama Y, Julian BA, Negoro N, et al. Complement activation in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1987;31:1019-23.
7. Oortwijn BD, Rastaldi MP, Roos A, et al. Demonstration of secretory IgA in kidneys of patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3191-5.
8. Endo M, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Fujita T. Glomerular deposition of mannose-binding lectin (MBL) indicates a novel mechanism of complement activation in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1984-90.
9. Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N, Oortwijn BD et al. Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. *J Am Soc Nephrol*; 2006;1724-34.
10. Espinosa M, Ortega R, Gómez-Carrasco JJM, et al. Mesangial C4d deposition: a new prognostic factor in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:886-91.
11. Hiki Y, Tanaka A, Kokubo T, Iwase H, et al. Analyses of IgA1 hinge glycopeptides in IgA nephropathy by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:577-82.
12. Coppo R, Amore A. Aberrant glycosylation in IgA nephropathy (IgAN). *Kidney Int* 2004;65:1544-7.
13. Giannakakis K, Feriozzi S, Perez M, Faraggiana T, Muda AO. Aberrantly glycosylated IgA1 in glomerular immune deposits of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3139-46.
14. Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, Tomana M, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int* 2007;71(11):1148-54.
15. Suzuki H, Moldoveanu Z, Hall S, Brown R, et al. IgA1-secreting cell lines from patients with IgA nephropathy produce aberrantly glycosylated IgA1. *J Clin Invest* 2008;118:629-39.
16. Li GS, Zhang H, Lv JC, Shen Y, Wang HY. Variants of C1GALT1 gene are associated with the genetic susceptibility to IgA nephropathy. *Kidney Int* 2007;71(5):448-53.
17. Li GS, Nie GJ, Zhang H, Lv JC, Shen Y, Wang HY. Do the mutations of C1GALT1C1 gene play important roles in the genetic susceptibility to Chinese IgA nephropathy? *BMC Med Genet* 2009;10:101.
18. Pirulli D, Crovella S, Ulivi S, Zadro C, et al. Genetic variant of C1GalT1 contributes to the susceptibility to IgA nephropathy. *J Nephrol* 2009;22:152-9.
19. Buck KS, Smith AC, Molyneux K, El-Barbary H, Feehally J, Barratt J. B-cell O-galactosyltransferase activity, and expression of O-glycosylation genes in bone marrow in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2008;73:1128-36.
20. Ding JX, Xu LX, Zhu L, Lv JC, Zhao MH, Zhang H, Wang HY. Activity of alpha2,6-sialyltransferase and its gene expression in peripheral B lymphocytes in patients with IgA nephropathy. *Scand J Immunol* 2009;69:174-80.
21. Zhu L, Tang W, Li G, Lv J, Ding J, et al. Interaction between variants of two glycosyltransferase genes in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2009;76:190-8.
22. Gharavi AG, Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Barker CV, et al. Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1008-14.
23. Leung JC, Tsang AW, Chan DT, Lai KN. Absence of CD89, polymeric immunoglobulin receptor, and asialoglycoprotein receptor on human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:241-9.
24. Moura IC, Benhamou M, Launay P, Vrtovnik F, Blank U, Monteiro RC. The glomerular response to IgA deposition in IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2008;28:88-95.
25. Alexopoulos E, Seron D, Hartley RB, Nolasco F, Cameron JS. The role of interstitial infiltrates in IgA nephropathy: a study with monoclonal antibodies. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 1989;4:187-95.
26. Grossetête B, Launay P, Lehuen A, Jungers P, Bach JF, Monteiro RC. Down-regulation of Fcα receptors on blood cells of IgA nephropathy patients: Evidence for a negative regulatory role of serum IgA. *Kidney Int* 1998;53:1321-35.

27. Launay P, Grössetete B, Arcos Fajardo M, et al. Fc alpha Receptor (CD89) Mediates the Development of Immunoglobulin A (IgA) Nephropathy (Berger's Disease). Evidence for pathogenic soluble receptor-IgA complexes in patients and CD89 transgenic mice. *J Exp Med* 2000;191:1999-2010.
28. Van der Steen L, Tuk CW, Bakema JE, Kooij G, et al. Immunoglobulin A: Fc(alpha)RI interactions induce neutrophil migration through release of leukotriene B4. *Gastroenterology* 2009;137:2018-29.
29. Goto M, Wakai K, Kawamura T, Ando M, Endoh M, Tomino Y. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: A nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3068-74.
30. Roufosse CA, Cook HT. Pathological predictors of prognosis in immunoglobulin A nephropathy: A review. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18:212-19.