

UNIVERSIDAD DE PANAMÁ

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA HUMANA

Y

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LABORATORIO CLÍNICO

SEMINARIO DE INMUNOLOGÍA BÁSICA

GLOMERULONEFRITIS IgA

INTEGRANTES:

PROF. DELIA JAÉN DE GARIDO

PROF. AMADA DOMÍNGUEZ DE YOUNG

OCTUBRE, 2016

INTRODUCCIÓN

En este trabajo realizamos una revisión bibliográfica con el objetivo de profundizar en el estudio de la nefropatía IgA y en especial revisar la estructura molecular de la IgA y la fisiopatología de nefropatía por depósitos de IgA. Se revisó la estructura normal del glomérulo, del mesangio glomerular y la estructura molecular de la IgA, así como algunos hallazgos clínicos que caracterizan esta enfermedad.

Las **inmunoglobulinas** son de gran importancia en la defensa del organismo ya que tienen la capacidad de identificar y neutralizar sustancias extrañas. De ahí que históricamente las inmunoglobulinas (Igs) se conociesen con el nombre de **anticuerpos (ACs)**, por su función de anteponerse a lo extraño. Son las principales sustancias responsables de la respuesta inmune humoral y su correcto funcionamiento es esencial para la defensa frente a microbios..

Las glomerulonefritis mesangiales comprenden un grupo heterogéneo de nefropatías glomerulares, cuyo denominador común es un aumento del área mesangial. En el estudio con microscopio óptico se aprecia un incremento de la matriz, así como hiper celularidad mesangial. Estas alteraciones pueden afectar a todo el ovillo glomerular, pero muy frecuentemente tienen una distribución segmentaria, asimismo pueden asentar en algunos glomérulos y originar una lesión focal. La membrana basal suele permanecer indemne y no hay proliferación endo ni extracapilar.

La nefropatía IgA se reconoce como la causa más común de enfermedad glomerular y la hematuria recurrente; así como la presencia de depósitos de IgA en el mesangio, son los signos clínicos y patológicos más características de esta enfermedad.

I.- Características Fisiológicas del Glomérulo y Estructura Molecular de IgA.

Glomérulo Renal

El glomérulo renal tiene la función de filtrar la sangre que pasa por los riñones cada minuto. Los capilares glomerulares están constituidos por el Endotelio fenestrado (EN), la membrana basal (GBM) y el epitelio con sus procesos en forma de pie, los podocitos (EP).

El mesangio está compuesto por células mesangiales (MC), rodeados por la matriz extracelular mesangial (MM) en contacto directo con el endotelio. La Ultrafiltración ocurre a través de la pared glomerular y a través de canales en la matriz mesangial al espacio urinario. Depósitos mesangiales de la IgA, son característicos de la nefropatía por inmunoglobulina IgA.

FUNCION GLOMERULAR

• Funcion Glomerular

Celulas Mesangiales

Soporte estructural
Secretan matriz extracelular
Actividad fagocitica
Secretan Prostaglandinas
Secretan Citocina

Fibras contractiles
Regulan la tasa de filtracion

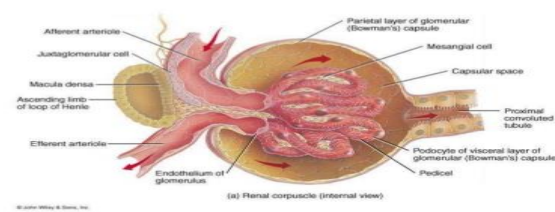


Fig. No. 1 Glomérulo y células mesangiales .

Estructura de la Inmunoglobulina A

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 . 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).

La Inmunoglobulina A (IgA) sérica la producen la células plasmáticas en la médula ósea y se secreta en forma de monómero pero puede presentarse como dímeros y polímeros en tejidos mucosos.(Figura No. 1) La IgA sérica es un producto de una respuesta inmunitaria secundaria. Los inmunocomplejos con IgA opsonizan los antígenos y activan la fagocitosis a través de receptores celulares para el Fc (FcαR).

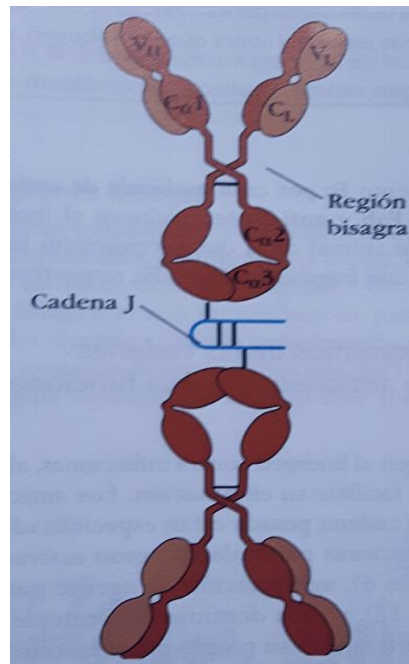


Figura No.1. Estructura de la IgA. (Fuente: Owen, J., 2014)

La IgA se compone de cadenas ligeras de tipo κ (*kappa*) ó λ (*lambda*) y cadenas pesadas que presentan 4 dominios y una región bisagra, cada cadena pesada está formada por un dominio V_H y tres dominios C_H . La longitud de la región constante de las cadenas pesadas es de 330 residuos de aminoácidos con peso de alrededor de 55kDa. Las cadenas pesadas de la IgA son del isotipo α (*alfa*) presentando dos subisotipos de la cadena pesada alfa (α_1 y α_2) que determinan a dos subclases de IgA, la IgA1 (monomérica, prevalece en el suero) y la IgA2 (predomina en secreciones). Ambos isotipos pueden mediar ADCC (citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos) mediante unión a $Fc\gamma R$ (de tipo $Fc\gamma R$) sobre células T NK y ambos pueden desencadenar desgranulación de granulocitos. La concentración sérica de IgA1 es de 3 mg/mL y la de IgA2 es de 0,5 mg/mL. Los límites normales de concentración sérica de IgA es de 108 a 325 mg/dL.

Región bisagra

Las cadenas pesadas α de la IgA contienen una secuencia polipeptídica extendida entre los dominios C_{H1} y C_{H2} que no tienen homología con otros dominios denominada región de bisagra. Esta región es rica en prolina que le proporciona flexibilidad y como consecuencia, y los dos extremos de unión a antígeno pueden adoptar una amplia variedad de ángulos uno respecto a otro, lo cual facilita la unión eficiente a antígeno. La región bisagra también contiene varias cisteínas, que participan en la dimerización de la cadena pesada. Las subclases IgA1 e IgA2 se diferencian en la estructura de sus estructuras bisagras. La bisagra de IgA1 está extendida y tiene oligosacáridos con enlaces O. Una deficiencia en la adición de azúcares con enlaces O dentro de la región bisagra de la proteína IgA1 se ha ligado a la nefropatía por IgA.

Receptor $Fc\alpha R$

El receptor para la IgA es $FC\alpha R$ (CD89) está formado por dos dominios de la superfamilia de Ig y es expresado por células mieloides (monocitos, macrófagos y células dendríticas) y contribuye a la destrucción de agentes patógenos al desencadenar ADCC, desencadena la fagocitosis, la lisis celular y la liberación de mediadores inflamatorios. Se une a IgA1 e IgA2 estimulando células mieloides para que liberen citosinas inflamatorias y generen radicales libres superóxido, que ayudan a matar agentes patógenos internalizados. También se encuentra en forma soluble que se une a la IgA sérica.

Receptor poli-IgR

La IgA también puede ser unida por el *receptor de inmunoglobulina polimérico* (poli-IgR), el cual es expresado por células epiteliales. Inicia el transporte de IgA desde la sangre hacia la luz de múltiples tejidos como los tractos gastrointestinal, respiratorio y reproductor por medio de transcitosis.

Inmunoglobulina A secretora

La IgA secretora (IgAs) es el principal isotipo en secreciones seromucosas como el moco en el intestino, calostro, leche, lágrimas, saliva y las secreciones traqueobronquiales y genitourinarias. En estas secreciones la IgA puede neutralizar tanto toxinas como agentes patógenos, e interactúa con bacterias residentes de la flora normal que colonizan las superficies mucosas, y evita que entren al torrente sanguíneo. Debido a que la IgA no puede fijar complemento, estas interacciones no inducen inflamación. La concentración sérica de IgAs es de 0,05, mientras que en las secreciones intestinales puede ser muy alta.

Las células plasmáticas localizadas en el intestino secretan la IgA en forma de dímero y está formada por dos unidades IgA, la cadena J y un componente secretor (de masa molecular 70KDa). La cadena pesada se une de forma covalente a una cadena J, a través de un enlace disulfuro. La molécula se asocia a una cadena proteica, denominada componente secretor (SC), enlazado a la cadena J o polímeros de IgA que han transitado por epitelios y retienen un remanente unido del receptor poli-Ig. Tiene una secuencia de aminoácidos hidrofílica de diversas longitudes en el carboxilo terminal del dominio C_H final. Las formas poliméricas de IgA contienen un polipéptido llamado cadena J, que está unido por dos enlaces disulfuro a la región Fc en dos monómeros diferentes.

La forma dimérica de la IgA es secretada en la lámina propia intestinal por las células plasmáticas y se une a un receptor poli-IgA que se expresa en la superficie basolateral de las células epiteliales, lo que desencadena endocitosis del complejo receptor IgAs y transporte (transcitosis) desde el lado basolateral hacia el lado apical de la célula epitelial y hacia la luz del tejido unido a la membrana de las vesículas de transporte. Estas vesículas se funden con la membrana plasmática en la superficie luminal, donde el receptor poli-Ig se hidroliza para dar lugar al componente secretor, que se libera unido al dímero de IgA. La forma IgAs es resistente a la hidrólisis enzimática proteolítica en el intestino porque está protegida por el componente secretor. (Figura No. 2)

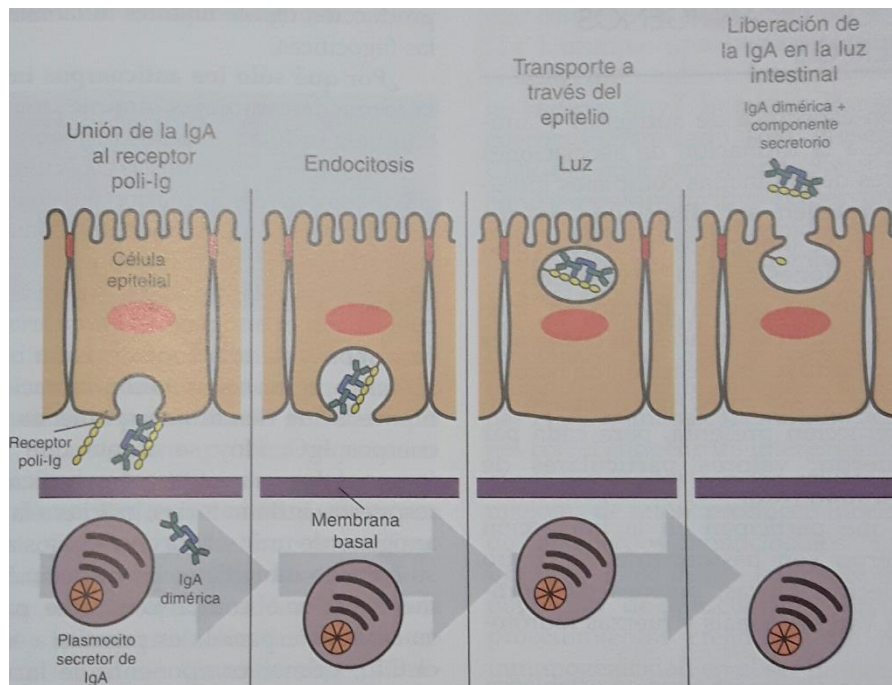


Figura No.2. Transporte de la IgAs. (Fuente: Fainboim, L., 2011)

La nefropatía por 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 macroscópica.

II.- Fisiopatología de la nefropatía IgA

La nefropatía por IgA es una enfermedad del Sistema Inmunitario de las Mucosas. La IgA es predominantemente polimérica-1 que deriva principalmente del Sistema Inmunitario de las Mucosas.

La nefropatía por IgA (IgAN) está caracterizada por la deposición de IgA en el mesangio. La IgA mesangial consiste principalmente de IgA polimérica la cual activa las células mesangiales produciendo mediadores inflamatorios. La IgA tiene la habilidad de activar el sistema de complemento amplificando la activación de las células mesangiales, por medio de la vía alternativa del complemento. Estudios más recientes indican que la vía de la lectina está involucrada con la progresión de la enfermedad renal.

Actualmente hay suficientes evidencias que muestran que los depósitos mesangiales son originados por inmunocomplejos circulantes que contienen IgA1. La IgA1 en estos inmunocomplejos, así como la de los depósitos mesangiales está aderrante, siendo deficitaria en residuos de galactosa.

Puede utilizarse como biomarcadores el nivel sérico de IgA1 deficiente en galactosa , pero es insuficiente para el diagnóstico . Los niveles séricos de IgA se elevan hasta el 50% de los pacientes.

III.-Diagnóstico

Previamente el diagnóstico se hacía por biopsia renal. Varios marcadores clínicos, biológicos e histopatológicos han sido identificados. Los marcadores histopatológicos se caracterizan por anomalías glomerulares como hiper celularidad mesangial, hiper celularidad endocapilar y exocapilar y la glomerulosclerosis segmental.

Los biomarcadores séricos y urinarios pueden ser útiles tanto para el diagnóstico como para el pronóstico.

Varios autores han formulado la teoría de los cuatro hits para explicar la patogénesis de la nefropatía por IgA (IgAN). Los cuatro pasos son los siguientes: Después de un aumento en la IgA1 deficiente de galactosa hay una producción de anticuerpos contra ésta. Después se forman inmunocomplejos que se depositan en el riñón. Finalmente una respuesta inflamatoria es activada.

La IgA 1 deficiente de galactosa en el suero representa el núcleo antigénico de los inmunocomplejos patogénicos IgA1 y da a la activación de las células mesangiales. Principalmente la IgA1 deficiente de galactosa representa el marcador diagnóstico.

Los anticuerpos antiglicanos séricos. Este biomarcador correlaciona con la proporción proteína urinaria/ creatinina y con la progresión de la enfermedad.

Producto de degradación del complemento C3. La activación del complemento es “regulada hacia arriba” en 50 % de los pacientes y correlaciona con la disminución de la función renal.

El FGF23 (Factor de crecimiento del fibroblasto) es una hormona circulante involucrada en la homeostasis del fósforo. Recientemente sus niveles fueron significativamente asociados a la progresión de la IgA.

Los complejos CD89-IgA. La deposición de los complejos CD89-IgA pueden facilitar la activación de células mesangiales. En los pacientes con la enfermedad se observan bajos niveles de CD89 soluble.

Además de los marcadores séricos los marcadores urinarios podrían ser útiles para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. La lectina fijadora de manosa es un biomarcador para el pronóstico. En realidad está asociada con el empeoramiento de las lesiones histopatológicas.

También se han introducido los micro RNA para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. Sus niveles urinarios pueden estar elevados en el curso de la enfermedad y pudiera representar una herramienta diagnóstica.

IV.-Características Clínicas:

Hematuria macroscópica . (40 a 50%) Ocurre en estrecha relación con infección de vías respiratorias. Se puede acompañar de malestar general y fiebre.

Hematuria microscópica . (40%). Periste con proteinuria entre los episodios de la hematuria macrocópica , es común con hipertensión asociada.

Signos de progresión: creatinina sérica mayo de 1.5mg dl.

Excreción persistente de proteínas mayor de 500 mg por día.

V.- 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.

Diversos estudios 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 .

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.

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.
3. Interacción de IgA polimérica con receptores mesangiales específicos.

VI. Epidemiología

La Nefropatía por IgA se considera la primera causa de glomerulonefritis primaria en el mundo. Se calcula que afecta al 1.3% de la población^{4,5}.

Su incidencia es variable, pues se estima así: en Asia 29%, Australia 12%, Europa 10%; Estados Unidos 10–15%. Es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación 6:1 a 10:1 y se presenta, principalmente, entre los 16 a los 40 años.

Su curso clínico se ha considerado benigno pero se sabe que algunos casos pueden progresar a Insuficiencia Renal Crónica Terminal. Además, es la primera causa de Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) en pacientes con glomerulonefritis primaria en algunos países.

VII. Conclusiones

- 1.-Las inmunoglobulinas están formadas por cuatro cadenas polipeptídicas. Dos son de mayor tamaño y se denominan ***cadena pesada***, y dos, de menor tamaño y se denominan ***cadena ligera***.
- 2.- Las inmunoglobulinas son glicoproteínas que se producen por los linfocitos B o sus células derivadas, las células plasmáticas. En el organismo se pueden encontrar de dos formas:
 - De forma soluble en líquidos biológicos, donde actúan neutralizando y colaborando en la destrucción de antígenos.
 - Unidas a la membrana de los linfocitos B que las producen, donde actúan como receptores de antígenos.
- 3.-Existen cinco isotipos de inmunoglobulinas: IgM, IgA, IgG, IgD e IgE, cada una de ellas con ciertas características diferenciales, pero todas ellas con capacidad de unirse a antígenos de manera específica.
- 4.- Dentro de las glomerulonefritis mesangiales se encuentra la nefropatía por depósitos de IgA.
- 5.- La nefropatía por Inmunoglobulina A (N.IgA) es la causa más frecuente de enfermedad glomerular a nivel mundial, 15-50% de los pacientes presentan pérdida progresiva de la función renal en 10-20 años; el resto remisión clínica o hematuria/ proteinuria persistente. Su tratamiento óptimo es incierto.

REFERENCIAS

1. Dada, M. R. and van Kooten, C. Role of complement in IgA nephropathy
J Nephrol. 2016; 29: 1–4. Published online 2015 Nov 13. doi: 10.1007/s40620-015-0245-6
PMCID: PMC4733139
2. Fainboim L. y Geffner, J. Introducción a la Inmunología Básica. 6ª. Editorial Médica
Panamericana S.A.C.F. Argentina. 2011
3. Male, D., Brostoff, J., Roth, D., Roitt, I. Inmunología. 8ª. Ed. Elsevier España S.L. España.
2014
4. Owen, J., Punt, J. Stranford, S. Kubi. Inmunología. 7ª. Ed. McGraw Hill China. 2014
5. Salvadori, M and Rosso, G. Update on immunoglobulin a nephropathy. Part II: Clinical,
diagnostic and therapeutical aspects World J Nephrol. 2016 Jan 6; 5(1): 6–19. Published
online 2016 Jan 6. doi: 10.5527/wjn.v5.i1.6 PMCID: PMC470716.
- 6.
7. Berger J, Hinglais N. Intercapillary deposits of IgA-IgG. J Urol Nephrol. París.
1968;74(9):694-5.
7. Nefropatía por IgA. Dra. Oria González García, Dra. SaylÍ Álvarez Díaz, Dra. Mercedes
Morell Contreras y Dra. Digna Ma. Espinosa López. ev Cubana Pediatría 2000;72(3):194-202
8. Avances en el conocimiento de la patogenia de la nefropatía IgA. Nuevas perspectivas para un
futuro inmediato. A, Segarra. Servicio de Nefrología . Hospital Valld Hebron , Barcelona .
9. *versión impresa* ISSN 0025-7680. **Medicina (B. Aires) vol.71 supl.2 Ciudad Autónoma
de Buenos Aires mayo 2011.** Nefropatía por Inmunoglobulina A: Guía de práctica clínica.
Alicia Fayad, Javier Robaina Sindin, Mónica Calvo Abeucci, Hernán Trimarchi, Vanina Vázquez.