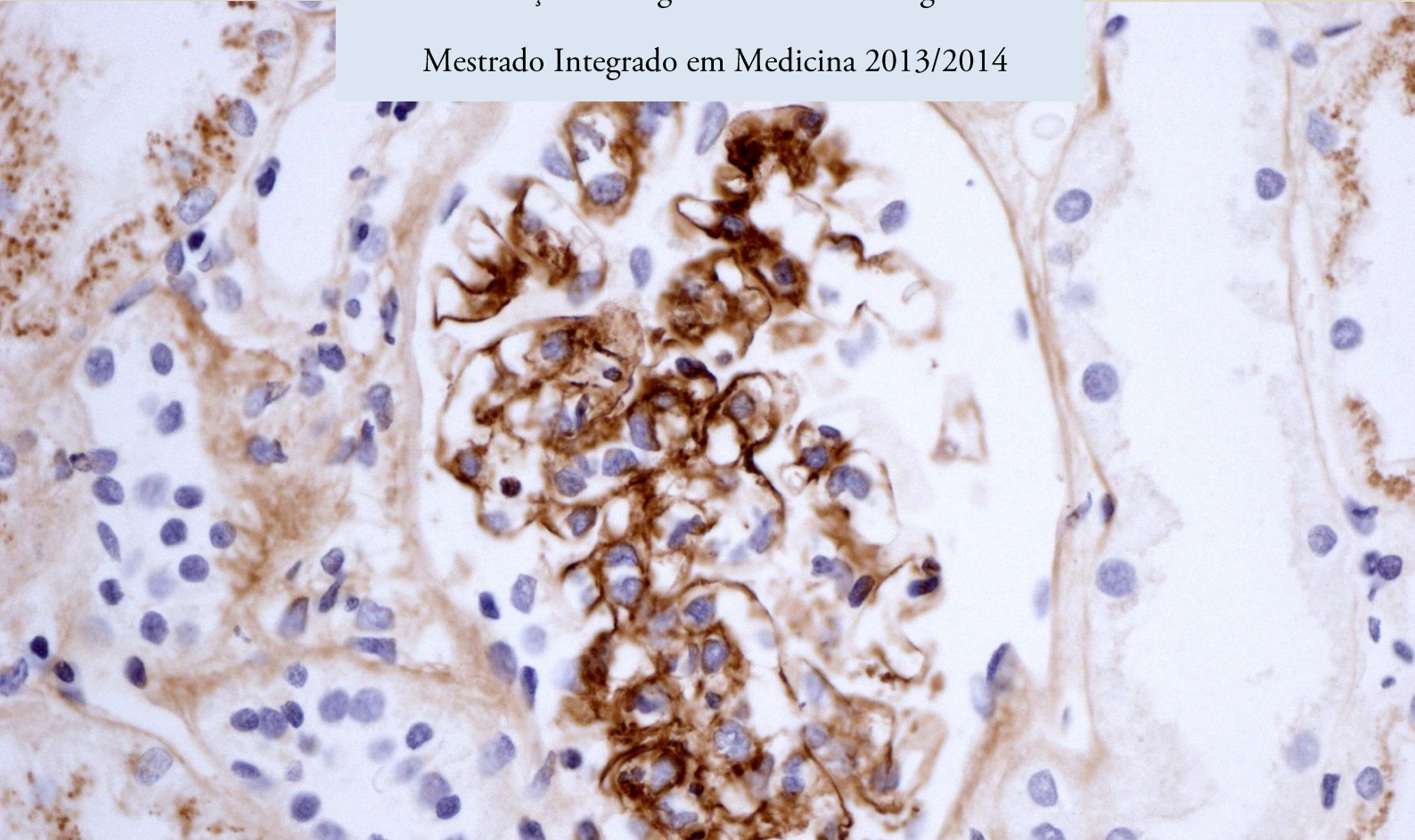


Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica  
Mestrado Integrado em Medicina 2013/2014



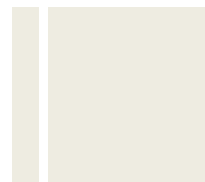
## **Nefropatia por IgA: etiopatogenia e fatores de prognóstico**

**Autor:** Ana Rita Fernandes Pinho Peixeiro

**Orientador:** Dra. Maria de La Salette Soares Martins da Silva

**Afiliação:** Instituto de Ciências Abel Salazar - Universidade do Porto / Centro Hospitalar do Porto

Largo Prof. Abel Salazar, 2, 4099-003 Porto



*“A força do querer não tem limites conhecidos.  
Não é previsível o que se consegue quando se quer atingir as coisas.  
O querer leva-nos até onde ninguém sabe, nem o próprio.”*  
Nuno Grande

## **Agradecimentos**

À Dra. La Salete por toda a ajuda que me prestou durante a elaboração da minha tese, pela simpatia, disponibilidade e entusiasmo demonstrado desde o primeiro contacto. O seu apoio e motivação foram essenciais, se não fulcrais, para o sucesso deste trabalho. A si se deve o meu interesse por esta área da medicina pois durante a aprendizagem somos estimulados pelo conteúdo do conhecimento mas também por quem o transmite.

Ao meu pai, à minha mãe, às minhas avós e tia pelo apoio incondicional durante estes 6 anos. Obrigada por serem quem são e como são e por me fazerem sentir do seio da melhor família do mundo. Agradeço também a paciência, em especial à minha mãe, e a capacidade que tem de me fazer sentir bem, mesmo nos momentos menos bons.

Ao Luís Pedro, por ser, acima de tudo, o meu melhor amigo e por estar presente incondicionalmente em todos os momentos da minha vida e me fazer acreditar em mim própria.

Finalmente, a todos os meus amigos em especial às meninas, à Inês e ao Filipe, pela amizade incondicional.

## Índice

Abreviaturas	5
Resumo	6
Abstract	7
1. Introdução	8
2. Imunoglobulina A (IgA)	10
2.1. Estrutura	10
2.2. Subclasses	10
2.3. Produção e secreção	11
2.4. Funções da IgA humana	11
3. Nefropatia por IgA	12
3.1. Epidemiologia	12
3.2. Clínica	13
3.3. Etiologia	13
3.4. Patogénese	15
3.5. Características da IgA na NIgA	16
3.6. Alterações da O-glicosilação	17
3.7. Regulação da O-glicosilação	19
3.8. Consequências da formação de IgA1 anómala e deposição glomerular	20
3.9. Alterações da sialização da IgA1	21
3.10. Alterações na clearance de IgA	22
3.11. Alterações na imunidade da mucosa e o eixo mucosa-medula óssea	23
3.12. Ativação do complemento	23
3.13. Ativação das células mesangiais	24
4. Fatores de Prognóstico	25
4.1. Clínicos	25
4.2. Genéticos	27
4.3. Histológicos e Imunohistológicos	27
5. Conclusão	31
Bibliografia	32

## **Abreviaturas**

- ACE – Enzima conversora de angiotensina
- ASGP-R – Receptor da asialoglicoproteína
- C1GalT1 – Enzima  $\beta$ 1,3-galactosyltransferase
- CD71 – recetor da transferrina
- CFHR1 – complemento factor H-related 1
- CFHR3 – complemento factor H-related 3
- CM – Células mesangiais
- Gal – Galactose
- GalNac – N-acetil-galactosamina
- IC – Imunocomplexos
- IC-IgA1 – Imunocomplexos de IgA1
- IgA – Imunoglobulina A
- IRC – Insuficiência renal crónica
- MHC – Complexo de histocompatibilidade maior
- mIgA1 – Imunoglobulina A1 monomérica
- NeuNAc – Àcido N-acetilneuramínico
- NIgA – Nefropatia por IgA
- pIgA1 – Imunoglobulina A1 polimérica
- pIgR – Recetor polimérico de imunoglobulina
- SC – Componente secretor
- sIgA – IgA secretora
- ST6GalNAc2 -  $\alpha$ 2,6-sialyltransferase

## **Resumo**

A nefropatia por IgA representa, atualmente, a causa mais comum de glomerulonefrite primária em todo o mundo. Trata-se de uma doença autoimune caracterizada histologicamente pela microscopia de imunofluorescência, que mostra a presença de grandes depósitos de imunoglobulina A no glomérulo renal, principalmente a nível do mesângio. A doença pode ser detetada em qualquer idade, sendo mais prevalente na segunda e terceira décadas de vida e mais nos homens do que nas mulheres (2:1).

Clinicamente, a doença, manifesta-se mais frequentemente por hematúria macroscópica, muitas vezes recorrente e que pode surgir após um quadro respiratório infeccioso, embora também se possa apresentar na forma de hematúria microscópica e assintomática associada ou não a proteinúria. O diagnóstico deve ser tido sempre em conta nos pacientes com apresentação típica inicial, porém deve ser sempre confirmada a hipótese por biópsia renal.

A evolução clínica é variável, tendo na maioria dos casos progressão benigna, embora a insuficiência renal crónica acabe por se desenvolver lentamente em 20 a 30% dos pacientes num período de 10 a 20 anos.

Considero este tema de grande relevância uma vez que se trata de uma condição clínica muito prevalente na população mundial e que continua a afetar cada vez mais indivíduos. Além disso, encontra-se subdiagnosticada e apesar da sua evolução clínica lenta, grande parte dos pacientes com esta patologia acabam por desenvolver IRC terminal, condição que se revela verdadeiramente debilitante para qualquer paciente. Por todas estas razões, com este trabalho, pretendo realizar uma revisão bibliográfica de alguns dos conceitos relacionados com a Nefropatia por IgA, como a sua etiologia, patogenia e os fatores de prognóstico associados à progressão ou remissão da doença.

Palavras-chave: nefropatia por IgA, hematúria macroscópica, insuficiência renal crónica, depósitos de IgA.

## **Abstract**

IgA nephropathy is currently the most common cause of primary glomerulonephritis all over the world. It is an autoimmune disease that is histologically characterized by the immunofluorescence microscopy which shows the presence of large deposits of IgA in the renal glomerulus, especially in the mesangium. The disease could be diagnosed at any age but is more prevalent in the second and third decades of life, and affects more men (2:1) than women.

IgA nephropathy presents frequently with macroscopic hematuria, often recurrent, that can come after an infectious respiratory disease. However, the clinical picture can also be presented in the form of microscopic hematuria, or in an asymptomatic way, with or without proteinuria. The diagnosis should always be taken into account in patients with the typical initial presentation, but the hypothesis should always be confirmed by renal biopsy.

The clinical course is highly variable. Most of the cases have a benign, although chronic renal failure will eventually develop slowly in 20 to 30% of patients within 10 to 20 years.

I have considered this theme of great relevance since it is a very common medical condition worldwide, that continues to affect more and more individuals. Besides that, it is probably an underdiagnosed entity. Despite its slow clinical progression the majority of the patients with this condition will develop chronic renal failure, a condition that is debilitating for any patient. For all those reasons, with this work, I intend to conduct a literature review of concepts related with IgA Nephropathy, such as the etiology, pathology and the prognostic factors associated with the progression or remission of the disease.

Key-words: IgA nephropathy, macroscopic hematuria, chronic renal failure, deposits of IgA.

## **1. Introdução**

A nefropatia por IgA (NIgA) também conhecida por doença de Berger trata-se da causa mais comum de glomerulonefrite primária por todo o mundo, atingindo cerca de 1,3% da população (6). O evento inicial na gênese da doença é a deposição mesangial de IgA, sendo esta predominantemente polimérica e da subclasse 1 (pIgA1) podendo ser também acompanhada da deposição de IgG e complemento C3 (7). Com a progressão do quadro a atrofia tubular e a fibrose intersticial poderão ocorrer, o que contribuirá para um desfecho desfavorável do quadro com o surgimento de insuficiência renal progressiva.

Os pacientes podem apresentar-se assintomáticos durante algum período de tempo mas quando sintomáticos a semiologia típica do quadro inclui microhematúria e proteinúria, com episódios de macrohematúria, que podem surgir após um quadro respiratório infeccioso. Embora menos frequente, também poderá apresentar-se na forma de hematúria microscópica e assintomática associada ou não a proteinúria (4).

Os doentes podem apresentar qualquer idade no início da doença, embora a incidência esteja aumentada na segunda e terceira décadas de vida (8). É mais frequentemente diagnosticada no sexo masculino, e sabe-se que brancos e asiáticos são mais propensos a desenvolver a doença do que negros(9).

Embora as diferenças genéticas possam explicar parcialmente as variações na prevalência da doença, o diagnóstico final de NIgA é dado apenas pela biópsia renal. As práticas e indicações deste exame variam nos diferentes países, razão pela qual a verdadeira incidência da NIgA é desconhecida.

A etiologia desta doença permanece desconhecida, tratando-se de uma doença complexa e multifatorial não tendo sido, até agora, encontrados antigénios ambientais ou infecciosos específicos responsáveis pela resposta IgA-anticorpo (10). É possível ainda

que haja uma predisposição genética para a doença dado existirem em diferentes famílias vários elementos afetados pela doença (11).

A evolução clínica é extremamente variável, sendo na maioria dos casos de progressão lenta. Mesmo assim, e devido ao facto de cerca de 30 a 40% dos doentes portadores desta doença desenvolverem em aproximadamente 20 anos insuficiência renal crónica (IRC) e até necessidade de transplante, torna-se cada vez mais emergente descobrir a verdadeira patogénese da NIgA (8).

## 2. Imunoglobulina A (IgA)

### 2.1 Estrutura

A IgA é um anticorpo, representando cerca de 15 a 20% de todas as imunoglobulinas no soro humano. Exibe uma heterogeneidade única nas suas formas moleculares, cada uma destas com uma distribuição característica nos vários fluidos corporais. Cada monómero de IgA tem uma estrutura básica composta de quatro cadeias: duas leves (23kD) e duas pesadas (50-70 kD), conferindo-lhe uma forma característica em Y. As cadeias pesadas são ainda constituídas por 4 domínios, sendo 3 deles constantes e um último variável. Para formar polímeros as moléculas de IgA ligam-se entre si através de cadeias J.

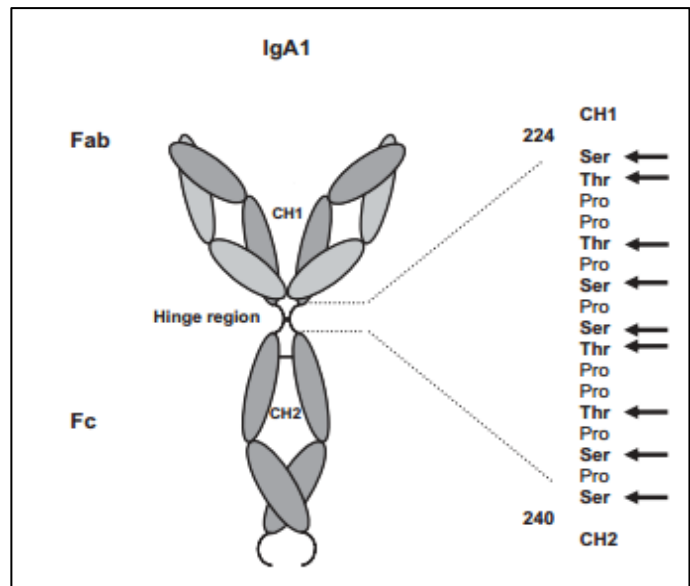


Fig. 1 – Estrutura da IgA1, extraída de (5)

### 2.2 Subclasses

A IgA é encontrada na forma monomérica (mIgA) ou quando em associação, na forma polimérica (pIgA). Pode ser dividida em duas subclasses: IgA1 e IgA2, sendo que as cadeias leves destas moléculas apenas diferem em 22 aminoácidos, predominantemente devido à ocorrência de deleção de 13 aminoácidos na região de dobradiça da IgA2.

No soro a IgA1 apresenta-se maioritariamente (85% do total das IgA) na sua forma monomérica, já nas superfícies mucosas, a forma polimérica predomina (cerca de 90%), existindo tanto a IgA1 como a IgA2, dependendo da distribuição das células secretoras destas imunoglobulinas pelos tecidos correspondentes (12).

## **2.3 Produção e secreção**

As imunoglobulinas são produzidas principalmente pelos linfócitos B precursores da medula óssea que, após contacto com o antígeno, originam plasmócitos que produzem IgA de ambas as subclasses(13).

A IgA produzida nas mucosas é rapidamente transportada através da barreira epitelial adjacente para as secreções externas, sendo este transporte mediado pelo recetor polimérico da imunoglobulina (pIgR), que é expresso na superfície basolateral das células epiteliais e que reconhece a cadeia J das imunoglobulinas. Uma vez estabelecida a ligação, o complexo pIgR-pIgA é internalizado e secretado na face luminal da célula epitelial. A pIgA transportada retém uma porção do pIgR, o componente secretor (SC), formando a IgA secretora (sIgA)(14).

Apesar da produção de IgA ser predominantemente nas mucosas, quantidades apreciáveis de IgA também são produzidas em locais imunes sistémicos como a medula óssea com pequena contribuição do baço e gânglios linfáticos. Esta IgA, maioritariamente mIgA1, é secretada na circulação e por isso, a maioria da IgA sérica humana é mIgA1 (5). A produção de IgA nestes dois níveis, mucoso e sistémico, está intrinsecamente ligada e regulada entre si, sendo interdependentes, constituindo o chamado “eixo mucosa-medula óssea” (15).

## **2.4 Funções da IgA humana**

A função major da IgA é ao nível da defesa imunológica. A pIgA nas secreções mucosas e no lado interno da barreira mucosa, liga-se com efetividade aos microrganismos ou toxinas, neutralizando-os e prevenindo a invasão do hospedeiro.

A função da IgA sistémica não está tão bem compreendida, porém sabe-se que pode actuar tanto como molécula anti-inflamatória, promovendo a down-regulation das respostas imunes sistémicas, como ao nível da eliminação de antígenos sendo parte integrante dos complexos imunes (IC).

### **3. Nefropatia por IgA**

A NIgA, também conhecida por doença de Berger, foi identificada pela primeira vez nos anos 60 por Galle e Berger. Em 1962 descreveram-na como uma entidade anatomo-patológica caracterizada histologicamente pela presença de depósitos fibrinóides mesangiais e clinicamente por proteinúria e microhematúria. Após dois anos de investigação, Galle identifica esses mesmos depósitos mesangiais em microscopia electrónica. Mais tarde, em 1968, Berger e Hinglais definem, pela primeira vez, a doença, através do estudo de imunofluorescência do córtex renal, como uma nefropatia glomerular por deposição de IC de IgA, predominantemente IgA1 e, por vezes, imunoglobulina G associados a proliferação mesangial (16).

#### **3.1 Epidemiologia**

A NIgA é a lesão mais comumente encontrada como causa de glomerulonefrite primária em todo o mundo, atingindo 1,3% da população (17).

No início da doença, os doentes podem apresentar qualquer idade, embora a incidência esteja aumentada na segunda e terceira décadas de vida (8). Atinge mais o sexo masculino, sendo a razão homens-mulheres de menos de 2:1 no Japão em contraste com os Estados Unidos e o norte da Europa onde se registaram razões de 6:1. Embora se manifeste em todos os grupos étnicos, a razão pela qual brancos e asiáticos são mais propensos a desenvolver a doença do que negros ainda permanece por clarificar (9).

As diferenças genéticas podem explicar parcialmente as variações na prevalência da doença, mas o diagnóstico final é dado apenas pela biópsia renal. Desta forma, e dado às diferenças acentuadas nos critérios estabelecidos para a necessidade de realização de biópsia renal entre países, conclui-se que a incidência de NIgA é desconhecida.

## **3.2 Clínica**

No estadio inicial da doença, muitos doentes permanecem assintomáticos, podendo detetar-se algumas alterações do sedimento urinário apenas em exames médicos de rotina. Em pacientes sintomáticos, as manifestações incluem microhematúria e proteinúria, com episódios de macrohematúria, que podem surgir em concomitância com mucosites, mais frequentemente da mucosa respiratória superior (este quadro clínico é denominado de glomerulonefrite sinfaringítica, devido à ausência de período de latência, em contraste com o que ocorre nas glomerulonefrites pós-infeciosas). Acompanhando o resto do quadro podem também ocorrer sintomas constitucionais, como síndrome gripal.

Em 75% dos doentes, macrohematúria é o sintoma inaugural do quadro, com durabilidade de 3-4 dias, persistindo a microhematúria entre os episódios macroscópicos e, quando presente, a proteinúria situa-se habitualmente na faixa subnefrótica, podendo ocorrer síndrome nefrótica em até 10% dos casos (4).

A nível laboratorial, são característicos cilindros eritrocitários na urina fresca, o que identifica o glomérulo como a origem da hematúria (18). Além disso, o doseamento de IgA sérica revela-se elevado em 50% dos doentes, sendo que a sua normalidade não exclui o diagnóstico. Contrariamente ao que sucede nas glomerulonefrites pós-infeciosas, os níveis séricos de complemento, C3, C4, CH100 são normais, sendo registados apenas ocasionalmente níveis elevados de complexos IgA-fibronectina, factor reumatóide IgA, anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos IgA e anticorpos anti-nucleares.

## **3.3 Etiologia**

A etiologia desta doença permanece desconhecida dado que, até à data, não foram encontrados antigénios ambientais ou infecciosos específicos responsáveis pela resposta de produção de anticorpo IgA (10).

Os achados patológicos característicos encontrados pela microscopia de imunofluorescência são depósitos granulares de IgA e complemento (C3) no mesângio que sugerem que a doença é o resultado da deposição de IC circulantes que levam à ativação da cascata do complemento. A IgA depositada é maioritariamente pIgA1 com origem no sistema imune mucoso. A associação de alguns casos de NIgA com síndromes que afetam o trato respiratório ou gastrointestinal como a doença celíaca, levam a sugerir que a NIgA é uma doença do sistema imune mucoso. Isto é ainda apoiado pela observação clínica que a hematúria piora durante ou depois de infeções do trato respiratório e gastrointestinal.

É possível que haja uma predisposição genética para a doença dado existirem em diferentes famílias vários elementos afetados pela doença (11). A título de exemplo, um estudo realizado em Itália permitiu estudar 269 familiares de primeiro grau de indivíduos com NIgA, que eram assintomáticos. Em 42 desses pacientes (15,6%) foi detetada microhematuria no exame sumário de urina e em 4 desses a biópsia confirmou a existência de NIgA (19). Além disso, verificou-se alta taxa de recorrência de NIgA em pacientes doentes que receberam transplante renal de dador saudável em contraste com os pacientes saudáveis que receberam rins de pacientes com NIgA, onde se verificou o desaparecimento dos depósitos de IgA do rim (20).

Um estudo que envolveu pacientes de descendência europeia branca portadores de NIgA, mostrou existir uma ligação com o complexo maior de histocompatibilidade (MHC), que é uma região que está associada ao aumento do risco de muitas doenças autoimunes. (21).

Outro estudo, que teve por base uma população Han Chinesa e Europeia, identificou cinco loci de susceptibilidade: três loci independentes no MHC, no cromossoma 6p21, assim como uma deleção comum no CFHR1 (complemente fator H-related1) no cromossoma 1q31 e outra no CFHR3 (complemente factor H-related3) no cromossoma 22q12(22). Os produtos do CFH e genes relacionados com o CFH modulam a ativação de uma via alternativa do complemento. A deleção combinada de CFHR1 E CFHR3 confere uma redução 30% do risco para o desenvolvimento de NIgA. Uma meta-análise realizada recentemente confirmou estes loci(6).

Os níveis séricos de IgA estão elevados em mais de metade dos pacientes com NIGa(23), mas esse aumento não parece ter um papel preponderante na patogénese da doença visto que níveis semelhantemente elevados também foram encontrados em pacientes com HIV sem NIGa. Devido a este facto sugeriu-se que a IgA é provavelmente acumulada e depositada devido a uma anormalidade sistémica em vez de um defeito intrínseco do rim. Até a data a O-glicosilação aberrante da região de dobradiça da IgA1 é o achado mais consistente para estar implicado no mecanismo de génese da doença, com a produção de IgA1 anormal.

Em conclusão, estes resultados sugerem que a região do HLA contém os alelos de suscetibilidade que predis põem à NIGa na população Europeia e que estes estudos se revelaram essenciais para esclarecer que a NIGa, apesar de poder ter uma predisposição genética, se trata de uma doença bastante complexa, que pode ser iniciada por um ou mais genes, envolvendo o MHC ou não, em combinação com fatores ambientais. Ainda assim, e apesar de todos os esforços, o gene de suscetibilidade responsável pelo mecanismo de deposição glomerular de IgA ainda não foi encontrado.

### **3.4 Patogénese**

Existem três elementos fundamentais que podem contribuir para o desenvolvimento de NIGa, e dos quais depende a severidade, a duração e o eventual outcome da NIGa, sendo eles:

1. Síntese e libertação para a circulação de pIgA com características especiais que favorecem a sua deposição mesangial.
2. Responsividade glomerular avaliada pela:
  - Suscetibilidade à deposição mesangial;
  - Capacidade de gerar uma resposta inflamatória face à deposição mesangial;
  - Capacidade de lidar com esta resposta através da resolução da inflamação em vez de esclerose.

3. Tendência do rim de responder à lesão através de mecanismos que favorecem a lesão renal progressiva incluindo hipertensão, proteinúria, atrofia tubular e fibrose intersticial.

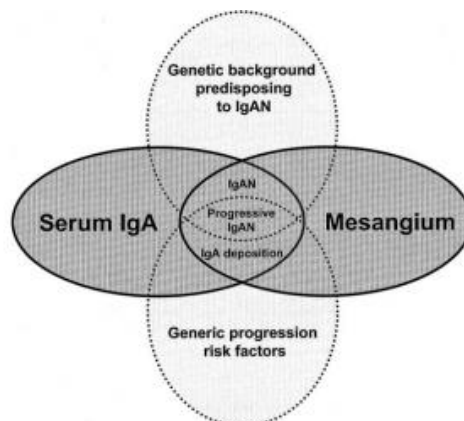


Fig.2 – Interações dos elementos major da patogênese da NIgA, extraída de (4)

O evento inicial na gênese da NIgA é a deposição de IgA no mesângio e em menor escala ao longo das paredes dos capilares glomerulares, sendo esta predominantemente pIgA1. Além desta podem encontrar-se depósitos de IgG e complemento, normalmente C3, que podem contribuir para a severidade da doença. Depósitos de sIgA também já foram observados mas o seu significado patológico ainda permanece desconhecido (7).

### **3.5 Características da IgA na NIgA**

Constatou-se que um aumento dos níveis plasmáticos de IgA, isoladamente, não seria suficiente para causar a doença. Desta feita, foi postulado que os pacientes com NIgA produzem esta molécula com determinadas características que favorecem a sua deposição mesangial.

A análise da heterogeneidade das anomalias observadas nos pacientes portadores desta doença, levou a pensar que mais do que um mecanismo poderia contribuir para a produção de IC circulantes de IgA anómala (24):

1. A IgA presente no soro é aniônica e as cadeias leves lambda estão sobre-representadas;

2. Há um aumento na quantidade de pIgA no soro com níveis de mIgA e IgA2 normais;
3. Há grande proporção de IgA1 pobremente glicosilada;
4. Existem alterações na sialização da IgA1.

Properties of IgA	Controls		IgAN	
	Serum IgA	Mucosal IgA	Serum IgA	Mesangial IgA*
Size	Mostly mIgA	Mostly pIgA	Increased pIgA	pIgA
Subclass	Mostly IgA1	IgA1 & IgA2	Increased IgA1	IgA1
Proportion of $\lambda$ light chain compared with normal serum IgA	—	Not known	Increased	Increased
Charge compared with normal serum IgA	—	Not known	Anionic	Anionic
O-glycosylation	Heavily galactosylated and sialylated	Unknown galactosylation decreased sialylation	Reduced galactosylation, increased or decreased sialylation	Reduced galactosylation and sialylation

\* The common features of serum and mesangial IgA in IgAN (right-hand columns) constitute the "pathogenic IgA phenotype" [see text].

Tabela 1 – Propriedades da IgA em doentes com NlGA e em controlos saudáveis, extraída de (6)

### 3.6 Alterações da O-glicosilação

A glicosilação tem um papel importante na produção, manutenção e função de todas as glicoproteínas e ocorre durante e imediatamente depois da síntese protéica (25).

A IgA1 possui carboidratos ligados por ligações O- que ficam localizadas na região de dobradiça da molécula, entre os domínios CH1 e CH2 das cadeias pesadas. A região de dobradiça é constituída por 17 aminoácidos, dos quais pelo menos 6 são locais disponíveis para O-glicosilação (17). Os carboidratos ligados neste local são estruturas do core 1 constituídos por N-acetilgalactosamina (GalNAc) em associação a resíduos de serina ou treonina. Além disto pode ainda ligar-se à GalNAc a galactose (gal) na configuração  $\beta$ 1,3, e uma ou duas unidades de ácido N-acetilneuramínico (NeuNAc) na configuração  $\alpha$ 2,6 e/ou  $\alpha$ 2,3.

A glicosilação da IgA1 ocorre no aparelho de golgi e é a consequência de ações sequenciais de glicosiltransferases altamente específicas, que apenas recentemente foram reconhecidas e compreendidas.

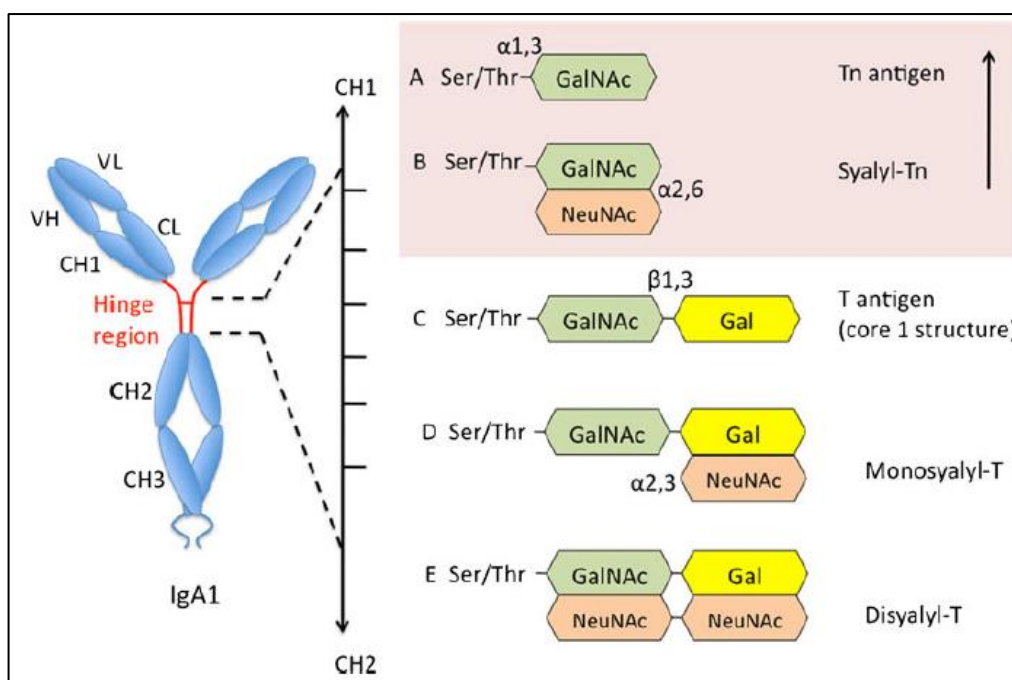


Fig. 3 – Estrutura da IgA1, extraída de (1, 2)

O evento inicial é a adição de GalNac aos resíduos de serina ou treonina, sendo depois amplificada a galactosilação em duas vias distintas:

- A ligação de galactose à GalNac através da enzima  $\beta$ 1,3-galactosyltransferase (C1GalT1) coordenada com o seu chaperone molecular(Cosmc).

A função de C1GalT1 é dependente de Cosmc, que está envolvido na estabilidade da enzima (26) e sem este a enzima é perdida, ocorrendo deficiência de Gal.

- A ligação de NeuNAc à GalNac através da ação da enzima N-acetylgalactosamina- específica  $\alpha$ 2,6-sialyltransferase (ST6GalNac2) (27).

Compreendendo esta dinâmica podemos colocar como hipótese que desequilíbrios no balanço das atividades de C1GalT1/Cosmc e ST6GalNac2 possam contribuir para gênese de IgA1 pobremente glicosilada (10)

Um estudo recente demonstrou que combinações de haplótipos específicos em C1GalT1 e ST6GalNac2 predispunham para a NIgA (28), porém permanece controverso que a produção de IgA1 pobremente glicosilada seja uma consequência direta de mudanças funcionais na atividade de C1GalT1/Cosmc ou ST6GalNac2.

A análise da IgA1 encontrada nos depósitos glomerulares de pessoas com a doença revelou uma deficiência em galactose na posição  $\beta$ 1,3 na qual deveria estar ligada à GalNac. Esta IgA1 deficientemente glicosilada pode ser detetada no soro e em IC circulantes em pessoas doentes ao passo que raramente é encontrada em controles saudáveis.

### **3.7 Regulação da O-glicosilação**

Até agora, pouco se sabe em relação ao controlo da O-glicosilação da IgA1 nas células B. Estímulos externos e citocinas são apontados como os principais candidatos na regulação desta função. Num estudo realizado em 2001 por Chintalacharuvu SR et al. ficou demonstrado que níveis aumentados de citocinas Th2 podem conduzir à diminuição da glicosilação da IgA1, resultando em insuficiência renal com mau prognóstico(29). Outro estudo, feito por Yamada et al. em 2010, demonstrou que a interação da IL-4 com uma célula B humana originou maiores produções de IgA1, diminuição significativa dos níveis de mRNA Cosmc, diminuição dos níveis e da atividade de C1GalT1 e por fim, galactosilação deficiente dos O-glicanos da IgA1(30). Mesmo assim, os mecanismos de regulação da atividade destas moléculas permanecem incertos.

A IgD, além da IgA1, é o único tipo de imunoglobulina humana que possui ligações O-. Existe maioritariamente ligada à membrana e a sua ação é a de recetor de antigénios das células B anterior à sua mudança de classe (31). Durante a resposta imune primária, IgD é secretada pelos plasmócitos, contudo, ao contrário do que acontece com as células B produtoras de IgA, as células secretoras de IgD não são encontradas entre a população de células B de memória, caracterizadas por hipermutação somática e maturação extensiva.

Alguns autores recentemente concluíram que em indivíduos normais a IgD é mais galactosilada e menos sializada que a IgA1, sugerindo que a galactosilação pode sofrer down regulation nas células secretoras de IgA1 mais maduras (32). Alternativamente foi também proposto que a taxa de síntese de IgA1 possa exceder a capacidade de glicosilação das células B.

O padrão de O-glicosilação da IgD nos pacientes com NIgA é normal, não ocorrendo glicosilação aberrante, o que leva a concluir que a anomalia nem se deve à expressão ou função deficiente das enzimas de glicosilação nem afeta toda a linhagem de células B. A O-glicosilação parece então ser diferencialmente controlada nos diferentes estádios de maturação da célula B e que as alterações vistas na IgA1 dos pacientes com NIgA ocorrem provavelmente após a mudança de classe, podendo ser secundárias a um mecanismo de controlo imunológico aberrante (32).

Outros estudos recentes, que tiveram por base a análise de famílias, revelaram níveis mais elevados de IgA1 aberrante em pacientes com NIgA e seus familiares do que em controlos saudáveis. Isto levou a pensar que poderia existir uma certa predisposição genética, tendo-se sugerido um padrão autossómico dominante(33). Ainda assim, e graças ao facto dos familiares dos doentes que tinham níveis elevados de IgA1 aberrante serem, na sua maioria, assintomáticos, pensa-se que cofatores adicionais, além da glicosilação aberrante, terão de estar presentes para o desenvolvimento da doença.

### **3.8 Consequências da formação de IgA1 anómala e deposição glomerular**

A IgA1 anómala não é capaz, por si só, de causar a doença, tendo por isso a contribuição de outros elementos. Esta molécula é reconhecida por anticorpos IgG específicos ou anticorpos anti-IgA1, formando-se IC (34) diretamente contra o resíduo de N-acetilgalactosamina presente na região de dobradiça, que está exposta. Estas imunoglobulinas aberrantes têm, além de uma tendência aumentada para se auto-agregarem, grande afinidade pela matriz extracelular como a fibronectina e o colagénio tipo IV, o que em conjunto com a formação dos IC supracitados, favorece a deposição mesangial (34). Estudos demonstraram que a pIgA1 pobremente glicosilada ou sob a forma de IC induz a proliferação mesangial, ativação do complemento, alteração da expressão das integrinas, potencia a resposta inflamatória e aumenta a síntese de componentes da matriz extracelular (35). Um estudo de J. Novak et al. reforça este facto, tendo demonstrado que IC circulantes contendo IgA1 deficientes retirados do soro de pacientes portadores da doença induziram mais eficientemente a proliferação mesangial quando comparados com IgA1 ou imunocomplexos contendo IgA1(IC-IgA1)

provenientes de controlos saudáveis (34). Citocinas e fatores de crescimento como interleucina-6, fator transformador de crescimento (TGF), e fator de derivado das plaquetas são encontrados no soro de doentes portadores de NIgA e estão associados também com a proliferação mesangial, fibrose tubulointersticial prevendo a lesão do rim.

Outro facto importante de referir é que os IC-IgA1 nos pacientes com NIgA são relativamente grandes (>800 kD) e por isso podem ser excluídos da entrada no espaço hepático de Disse e conseqüentemente do contacto com o recetor asialoglicoproteína (ASGP-R) no hepatócito, o processo catabólico normal da IgA1 circulatória, entrando assim na circulação renal. Devido à localização única do mesângio entre os vasos capilares com revestimento endotelial fenestrados e a membrana basal glomerular, o mesângio é propenso para a deposição mesangial de IC-IgA1.

### **3.9 Alterações da sialização da IgA1**

A sialização trata-se de uma comum modificação pós-translacional de muitas glicoproteínas(36) e tem uma grande importância tanto na manutenção da sua estabilidade conformacional como na sua clearance sistémica através da interação com o ASGP-R no fígado (37).

Apesar do significado da sialização nos carboidratos O-ligados da IgA1 na NIgA não estar claro, foram descritos valores aumentados de NeuNAc tanto na posição  $\alpha 2,3$  da IgA1, como na posição  $\alpha 2,6$  em pacientes com NIgA. Assim, foi sugerido que a sialização aumentada da IgA1 inibe a interação com o ASGP-R, resultando numa taxa de clearance sistémica de IgA-IC reduzida, fazendo com que haja persistência dessas moléculas em circulação (38). Foi ainda demonstrado que estas moléculas com um grande conteúdo em NeuNAc se ligam com grande afinidade às células mesangiais (CM) (39), promovem a síntese de integrinas e óxido nítrico (40), e induzem a apoptose e a proliferação mesangial (41). Foi ainda postulado que a IgA1 sializada se liga com maior afinidade aos componentes da matriz extracelular devido à sua carga negativa.

Em contrapartida, alguns estudos encontraram níveis reduzidos IgA1sializada no soro e nas amígdalas dos pacientes com NIgA (42) (43). O significado destes valores são também controversos, com estudos apoiando que a sialização tem um papel variável na

autoagregação da IgA1 e formação de IC, proliferação e ativação das CM e fenótipo histopatológico na NIgA(44). Crucial para a interpretação destes estudos é a confiança e especificidade das lectinas usadas para analisar o conteúdo de NeuNAc presente na IgA1.

### **3.10 Alterações na clearance de IgA**

A falha nos mecanismos normais de clearance de IgA ou IgA-IC, certamente originará a sua persistência no soro e conseqüente deposição no mesângio. Esta acumulação persistente ainda não está claramente compreendida pois as vias de catabolismo da IgA permanecem por clarificar.

Uma das vias propostas é através dos recetores das CM, tendo sido descritos vários candidatos a recetores, incluindo o recetor da transferrina (CD71), ao qual se liga a pIgA anormal (45). Num estudo realizado por Ivan C. Moura et al. foi postulado que o aumento da proporção de IgA1 pobremente glicosilada de pacientes com NIgA tem uma relação direta com o aumento da interação com o CD71, que se sabe estar h́per expresso nesta patologia e cuja localização no glomérulo é semelhante à dos depósitos de IgA1. Ainda neste estudo foi concluído que apenas a pIgA tem capacidade para se ligar ao recetor (45).

Outra via de clearance é a ligação ao ASGP-R hepático, que pode ser afetada pela O-glicosilação anómala, embora estudos recentes tenham sugerido que os glicanos N-ligados possam ser os mediadores major da ligação(46).

Outra via de catabolismo é através dos monócitos e neutrófilos que expressam o recetor Fc CD89 na sua superfície. Na NIgA, foi demonstrado que estas moléculas promovem a downregulation da expressão do CD89, que conseqüentemente pode levar à redução da clearance de IgA da circulação e contribuir, por isso, para o aumento dos níveis séricos de IgA(47). Também foi demonstrado que mIgA purificada obtida de pacientes portadores da doença se liga com menor efetividade ao CD89 em comparação com a mIgA de controlos saudáveis, o que também contribui para a diminuição da eficiência da clearance sistémica na NIgA (48).

### **3.11 Alterações na imunidade da mucosa e o eixo mucosa-medula óssea**

A associação entre episódios de hematúria e infecções da mucosa levou a pensar que a NIgA poderia relacionar-se com uma resposta antigénica anormal da mucosa. Favoravelmente está a constatação de que tanto a IgA1 depositada como a fração circulante no soro é predominantemente polimérica, sendo produzida em maior escala nas superfícies mucosas. Também se observou que a contagem de plasmócitos produtores de pIgA presentes no plasma se apresenta normal ou até diminuída (49).

A resposta mediada por IgA por parte da mucosa também se encontra diminuída quando comparada com controlos saudáveis. Esta hiporresponsividade, embora não sendo clinicamente relevante, assume aqui grande importância pois é um elemento essencial contra a hipótese do sistema mucoso ser a fonte de IgA patológica.

Em contraste, verifica-se um aumento de plasmócitos produtores de pIgA1 na medula óssea, e a estimulação antigénica resulta num aumento direto dos títulos circulantes de anticorpos contra pIgA1(49). Através destas observações é possível concluir que a produção exagerada de pIgA1 face a estimulação antigénica, se deve mais provavelmente a uma resposta imunológica aberrante sistémica do que por parte da mucosa (4).

### **3.12 Ativação do complemento**

A ativação do sistema do complemento no glomérulo aumenta a cascata inflamatória e potencia o dano tecidual na NIgA. Os IC-IgA1 anómala podem ativar o complemento pela via alternativa ou pela via da lecitina. É importante referir que tanto o padrão de glicosilação da IgA1 como a massa molecular dos IC-IgA1 são fatores de relevância na ativação desta via (50). Dados de biópsias renais revelaram que C3 é normalmente detetado, ao passo que, componentes da via clássica como C1q estão tipicamente ausentes. Produtos do CFH e de genes relacionados com o CFH participam na modulação da via alternativa através da ligação das C3a e C5a convertases. Mutações

no CFH levam à ativação descontrolada da via alternativa e são a causa de formas hereditárias de glomerulonefrites membranoproliferativas tipo II. Contudo, a deleção de genes relacionados com o CFH, CFHR1 e CFHR3 diminuem em 30% o risco de desenvolvimento de NIgA, e o risco seria 60% menor no caso de indivíduos que possuem duas cópias desta deleção (22). O papel de CFHR1 E CFHR3 na regulação da cascata do complemento encontra-se atualmente em investigação. Porém baseado em dados experimentais sabe-se que CFHR1 e CFHR3 competem com o CFH para a ligação ao C3b, a chave ativadora da porção terminal da via do complemento (51). Assim sendo, a perda relativa de CFHR1 e CFHR3 pode potencializar a ação inibitória do CFH e por isso conferir proteção contra a inflamação local.

### **3.13 Ativação das células mesangiais**

Existem evidências fortes *in vitro* de que a ligação cruzada entre os recetores de IgA das CM e pIgA promove alterações pro-inflamatórias e pro-fibróticas das CM. Achados consistentes nas biópsias renais levam os autores a sugerir que as CM proliferam em resposta ao estímulo da IgA (52). Foi também demonstrada que a exposição à IgA aumenta a secreção tanto dos componentes da matriz extracelular como do TGF (53), sendo capaz de promover o início da cascata inflamatória com secreção de PAF, IL-1, IL-6 e TNF; a libertação de quimiocinas como MCP-1, IL-8 e IP-10; e o desenvolvimento de um ciclo amplificador pro-inflamatório que envolve a IL-6 e o TNF, induzindo o aumento dos recetores de IgA nas CM (54).

## **4. Fatores de Prognóstico**

### **4.1 Clínicos**

Apesar de ser uma doença multifatorial, foram estabelecidos critérios que ajudam a prever a severidade e curso da doença. À apresentação clínica é importante a realização de alguns exames, clínicos e laboratoriais para aferição da concentração sérica de creatinina, da tensão arterial e da existência de anormalidades urinárias(55) pois acredita-se que valores diminuídos da TFG, hipertensão arterial e a existência de proteinúria são os preditores clínicos mais importantes para um desfecho desfavorável da doença.

A redução da TFG reflete-se no aumento da concentração de creatinina sérica no soro dos pacientes, e pode ser observada no diagnóstico ou durante a doença. Foi realizado um estudo por Wakai et al. no qual se verificou que a incidência de doentes com doença renal terminal ao final de 7 anos variou de forma diretamente proporcional com os níveis de creatinina sérica no momento de diagnóstico(3) . Desta forma pôde constatar-se que o aumento dos níveis séricos de creatinina está relacionado com mau prognóstico (48).

A hipertensão arterial, quando presente no diagnóstico, indicia um mau prognóstico(56). A magnitude do efeito deste fator foi observada num estudo prospetivo realizado por Berthoux et al. onde foi possível verificar que a incidência de morte ou necessidade de diálise foi maior nos pacientes que tinham hipertensão arterial (definida como TA > 140/90 mmHg) no diagnóstico quando comparado com doentes com valores tensionais normais (57). Semelhantemente, num estudo realizado por Reich et al., foi demonstrado que uma média mais alta da tensão arterial estava associada a um maior risco de progressão da doença renal, o que foi evidenciado pelos níveis maiores de proteinúria(58).

A relação entre o aumento da proteinúria e um pior prognóstico da doença deve-se ao facto da proteinúria ser um marcador de severidade da lesão glomerular. A progressão da doença com valores de proteinúria abaixo de 1g por dia é menor mas com valores de excreção superiores a 3-3,5 g por dia a taxa de progressão de lesão renal está

consideravelmente aumentada. No mesmo estudo de Berthoux et al. anteriormente referido (57) foi possível verificar-se este facto. A morte dos pacientes ou a necessidade de diálise foi significativamente maior no grupo dos pacientes com excreção proteica diária superior ou igual a 1g quando comparado com o grupo cuja taxa de excreção era menor do que 1g/dia (57).

Outro sinal que pode ocorrer durante o quadro é hematúria, geralmente um marcador de atividade imunológica persistente, mas não necessariamente de doença em progressão. Pacientes que tiveram episódios de hematúria macroscópica sem proteinúria apresentam menor risco de progressão da doença renal quando comparados aqueles que apresentam hematúria microscópica persistente em associação com proteinúria(3). Além disto, a presença de hematúria isolada e persistente (sem proteinúria ou com baixo grau de proteinúria) na apresentação clínica pode estar associada com a progressão da doença ao longo do tempo (59). Foi realizado um estudo em 2001 tendo sido diagnosticada hematúria microscópica isolada em 3690 dos pacientes e após um período de follow-up verificou-se que a doença renal terminal se desenvolveu substancialmente mais neste grupo. Estes resultados levaram os autores a sugerir que a ocorrência de microhematuria assintomática persistente e isolada entre adolescentes e adultos jovens pode ser um preditor importante do desenvolvimento de doença renal terminal futura, tendo como principal etiologia a doença glomerular (60).

Outros fatores foram ainda implicados no prognóstico da doença. Foi realizado um estudo por Bonnet et al. em que ficou provado que a presença de um índice de massa corporal elevado estava diretamente relacionado com a severidade das lesões renais (61). Noutro estudo de Mustonen et al. observou-se que a hipertrigliceridemia e a hiperuricemia eram significativamente mais comuns no momento da biopsia renal em pacientes com doença progressiva do que nos com doença estável(62). Apesar de serem aceites como fatores de mau prognóstico, ainda assim, foi impossível inferir qualquer tipo de relação entre a progressão da doença e as condições referidas.

Recentemente, um estudo realizado por Yamamoto et al., demonstrou ainda que o tabaco, de modo dose-dependente, é um fator de mau prognóstico importante, tendo sido constatado o aumento do nível de creatinina sérica e desenvolvimento de doença renal terminal(63). A cessação tabágica deve então ser encorajada como parte integrante do tratamento desta doença.

## **4.2 Genéticos**

Na NIgA, um número considerável de associações genéticas foram sugeridas como tendo alguma importância no prognóstico dos pacientes portadores desta condição.

Em alguns estudos, a progressão da doença parece ocorrer mais frequentemente nos pacientes com o genótipo DD do gene codificante da enzima conversora da angiotensina (ACE), que se associa a níveis plasmáticos mais elevados de ACE, em comparação com os pacientes que possuem o geótipo ID (64) (65). Os dados parecem não ser muito consistentes pois outros estudos afirmam não haver qualquer correlação entre o genótipo e o prognóstico (66).

Em outro estudo realizado na China, foi sugerida uma associação entre os polimorfismos do gene da megsin, pertencente à superfamília dos inibidores da serina protéase (serpin), predominantemente expressa no mesângio, e a progressão da NIgA. O resultado de alguns testes revelou que os alelos C2093T e C2180T eram significativamente mais transmitidos pelos progenitores heterozigotos aos pacientes afetados do que seria de esperar estatisticamente, o que sugere que esta variação genética confere suscetibilidade para a NIgA (67).

Apesar de toda a investigação neste campo, os dados encontrados ainda são conflituosos e nenhuma das associações genéticas encontradas se revelou útil na determinação do prognóstico nem em avanços na terapêutica.

## **4.3 Histológicos e Imunohistológicos**

Embora os dados clínicos aparentem ter um maior valor prognóstico, alguns achados na biópsia renal foram associados a um maior risco de progressão da doença. Tais achados incluem marcadores de doença inflamatória severa, como formação de crescentes e deposição de IC no mesângio e nos capilares; e marcadores de doença crónica como

glomeruloesclerose, atrofia tubular, fibrose intersticial e doença vascular (68) (69) (70).

Numa análise multivariada constatou-se que a extensão da glomeruloesclerose e da doença tubulointersticial são os achados da biópsia renal que estão mais comumente associados a um pior prognóstico (71).

A avaliação crítica e a comparação dos resultados das análises estatísticas dos vários investigadores revelou-se difícil devido às diferenças acentuadas nos critérios de seleção e definição das várias lesões entre estudos. Waldo et al. resumiu os sistemas patológicos de classificação tendo-os dividido em dois grupos: aglomerados e de divisão (72). Os sistemas aglomerados avaliam, em essência, a gravidade geral das lesões com base na avaliação concomitante das lesões encontradas nos diferentes compartimentos. Os dois sistemas mais aceites deste tipo são os de Lee (73) e Haas (71) e ambos propõe 5 classes de crescente severidade das lesões. As características destes dois sistemas estão resumidas na tabela.

Haas' Classification System <sup>26</sup>	Grading System of Lee et al <sup>58</sup>	Semiquantitative Methods
Reports a single score (subclass I-V)	Reports a single score (grades I-V)	Reports multiple scores (eg, global index, glomerular score, interstitial score, vascular score, and so on)
Recognizes interstitial fibrosis as an independent risk factor for survival	Observes that glomerular and interstitial activities are related	Glomerular, vascular, and interstitial scores are independently assessed
Descriptive glomerular features in each subclass are defined	Intensity of glomerular damage in each grade is defined	No descriptive histologic features defined in the scoring
Crescent formation is included in subclasses III and IV	Severity of crescent formation is defined in grades II to V	Severity of crescent formation is independently scored from other component scores

Tabela 2 – Comparação entre sistemas de classificação da NigA extraída de (3)

Alternativamente, os sistemas de divisão, permitiram uma análise detalhada de cada lesão individualmente nos quatro compartimentos major do rim (glomérulo, túbulos, interstício e capilares) e permite a elaboração de um score global para cada compartimento. Este tipo de sistemas é mais complexo e elaborado e a sua utilização permite eliminar alguns riscos e erros apresentados pelos sistemas aglomerados (falta de flexibilidade na interpretação e possibilidade de dados importantes serem omitidos).

Várias classificações foram desenvolvidas ao longo dos tempos, cada uma com os seus pontos fortes e limitações na predição do prognóstico do doente, mas nenhuma obteve

predominância sobre outra. Ainda hoje continua em debate que os achados patológicos encontrados na biópsia renal possam contribuir com informação adicional para o prognóstico, além dos elementos já fornecidos pela clínica (56).

A falta de consenso nas classificações baseadas nos achados patológicos enfraqueceu um número significativo de áreas de investigação sobre a doença e contribuiu para tornar mais lento o processo de desenvolvimento de uma classificação prognóstica com sensibilidade e especificidade adequada e que ajude, de facto, a prever o prognóstico em cada indivíduo. O facto desta doença ser de carácter lento e progressivo é uma desvantagem e faz com que grandes estudos e de grande duração sejam necessários para avaliar novas intervenções ou modificações, a não ser que os pacientes com elevado risco de progressão do quadro sejam melhor definidos num estado inicial da doença.

Finalmente, foi elaborada, pela International IgA nephropathy Network em colaboração com a Renal Pathology Society, a classificação de Oxford que se julga consistente na avaliação do valor prognóstico dos achados na biópsia renal. O objetivo da génese de um novo sistema de classificação foi a identificação de características patológicas específicas que fossem mais fiáveis na previsão do risco de progressão da doença renal nos pacientes com NIgA e com isto ajudar tanto clínicos como patologistas a realizar um melhor prognóstico dando informação com maior credibilidade ao doente (74).

Para desenvolver esta classificação, os investigadores recorreram ao auxílio de dados clínicos e de biópsias renais de 265 pacientes seguidos há 5 anos, em média, tendo sido feita uma análise retrospectiva onde foram encontradas variáveis histológicas importantes. Relativamente a estas sabe-se que se relacionam diretamente com o mau prognóstico renal, independentemente dos dados clínicos e laboratoriais. Posto isto, os achados com valor foram: (1) hiper celularidade mesangial; (2) glomeruloesclerose segmental; (3) hiper celularidade endocapilar e (4) atrofia tubular ou fibrose intersticial (75). Estas características histológicas específicas permanecem significativas numa análise estatística rigorosa, mesmo após terem sido considerados todos os indicadores clínicos disponíveis na biópsia, bem como todo o follow-up. As variantes encontradas têm, efetivamente, significância prognóstica e recomenda-se a sua inclusão na previsão do prognóstico independentemente de dados clínicos, tanto na apresentação como durante o follow-up. Esta classificação é válida na Europa, América do Norte e China e o valor preditivo de cada variável histológica parece ser semelhante tanto em adultos

como crianças (76). À semelhança de muitas outras classificações não é perfeita e não inclui por exemplo lesões crescênticas ou necrotizantes. Devido à grande utilidade desta classificação, foi realizada em 2013 a sua revisão sistemática (74).

Variable	Definition	Score
Mesangial hypercellularity	<4 Mesangial cells/mesangial area=0	M0≤0.5
	4-5 Mesangial cells/mesangial area=1	M1>0.5 <sup>a</sup>
	6-7 Mesangial cells/mesangial area=2	
	>8 Mesangial cells/mesangial area=3	
The mesangial hypercellularity score is the mean score for all glomeruli		
Segmental glomerulosclerosis	Any amount of the tuft involved in sclerosis, but not involving the whole tuft or the presence of an adhesion	S0 - absent S1 - present
Endocapillary hypercellularity	Hypercellularity due to increased number of cells within glomerular capillary lumina causing narrowing of the lumina	E0 - absent E1 - present
Tubular atrophy/interstitial fibrosis	Percentage of cortical area involved by the tubular atrophy or interstitial fibrosis, whichever is greater	0-25% - T0 26-50% - T1 >50% - T2

<sup>a</sup> Mesangial score should be assessed in periodic acid-Schiff-stained sections. If more than half the glomeruli have more than three cells in a mesangial area, this is categorized as M1. Therefore, a formal mesangial cell count is not always necessary to derive the mesangial score.

Tabela 3 – Definição das variáveis patológicas usadas para a classificação da NlgA extraída de (2)

Outra classificação utilizada serve para estimar risco renal absoluto (ARR) e com base nela é possível estimar o risco de morte ou necessidade de instituir diálise aos 10 e 20 anos de doença. No momento do diagnóstico é atribuído um score de 0 a 3 a cada paciente dependendo da presença de hipertensão (1 ponto), excreção protéica superior ou igual a 1 g/dia (1 ponto) e um global optical score (GOS) superior ou igual a 8 (1 ponto). O GOS é obtido na biópsia renal e é uma medida da severidade das lesões glomerulares, vasculares, tubulares e intersticiais observadas na biópsia inicial. Valores superiores ou iguais a 8 representam lesões patológicas severas (57). Assim sendo, para um ARR de 0, obtemos uma incidência de morte ou diálise de 2-4%, para um ARR de 1 uma incidência de 2-9%, para um ARR de 2 entre 7 e 18% e finalmente para um ARR de 3 estima-se que a incidência seja entre 29% e 64% (57). Contudo, tal como descrito pelos autores, a redução da excreção protéica e o tratamento da hipertensão arterial melhora significativamente o prognóstico dos doentes. Desta feita, parece adequado afirmar que a persistência destes fatores de risco são a condição mais relevante para um pior prognóstico.

## **5. Conclusão**

A nefropatia de IgA é a glomerulonefrite primária mais comum em todo o mundo e uma causa importante de IRCT. A característica mais importante da NIGa é a deposição predominante de IgA1 polimérica, acompanhada de proliferação mesangial. Os mecanismos de produção e de acumulação de anormais de IgA não são ainda claros, parecendo a deficiente O-glicosilação ter um papel importante. Outros fatores, como alterações da sialização da IgA e alterações na regulação do eixo mucosa-medula óssea estarão também eventualmente envolvidos. Podem existir fatores genéticos predisponentes à nefropatia de IgA, mas essa é uma área ainda em investigação e sem conclusões definitivas.

A resposta da célula mesangial a esta deposição anormal de IgA conduz à proliferação da própria célula, à liberação de citocinas e ativação do complemento, que culminarão no dano glomerular progressivo.

Dos fatores de prognóstico desta patologia para a evolução para a doença renal terminal salientam-se, além da severidade das alterações histológicas, a taxa de filtração glomerular à data de diagnóstico, a proteinúria, a hipertensão e a micro-hematúria persistentes.

Não sendo conhecidos, exatamente, os mecanismos patogénicos da nefropatia de IgA, a intervenção atualmente possível reside no controlo das manifestações associadas à doença, nomeadamente a hipertensão e a proteinúria.

Dada a relevância epidemiológica da nefropatia de IgA, a elucidação clara da sua patogénese poderá no futuro ser de enorme importância, uma vez que permitirá talvez estabelecer uma terapêutica dirigida e eficaz no tratamento da doença.

## **Bibliografia**

1. Yu HH, Chu KH, Yang YH, Lee JH, Wang LC, Lin YT, et al. Genetics and immunopathogenesis of IgA nephropathy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;41(2):198-213.
2. Working Group of the International Ig ANN, the Renal Pathology S, Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int*. 2009;76(5):534-45.
3. Wakai K, Kawamura T, Endoh M, Kojima M, Tomino Y, Tamakoshi A, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(10):2800-8.
4. Barratt J, Feehally J, Smith AC. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Nephrol*. 2004;24(3):197-217.
5. Kerr MA. The structure and function of human IgA. *Biochem J*. 1990;271(2):285-96.
6. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2402-14.
7. Oortwijn BD, Rastaldi MP, Roos A, Mattinzoli D, Daha MR, van Kooten C. Demonstration of secretory IgA in kidneys of patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(11):3191-5.
8. Working Group of the International Ig ANN, the Renal Pathology S, Coppo R, Troyanov S, Camilla R, Hogg RJ, et al. The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. *Kidney Int*. 2010;77(10):921-7.
9. Seedat YK, Nathoo BC, Parag KB, Naiker IP, Ramsaroop R. IgA nephropathy in blacks and Indians of Natal. *Nephron*. 1988;50(2):137-41.
10. Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2002;347(10):738-48.
11. Karnib HH, Sanna-Cherchi S, Zalloua PA, Medawar W, D'Agati VD, Lifton RP, et al. Characterization of a large Lebanese family segregating IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(3):772-7.
12. Pakkanen SH, Kantele JM, Moldoveanu Z, Hedges S, Hakkinen M, Mestecky J, et al. Expression of homing receptors on IgA1 and IgA2 plasmablasts in blood reflects differential distribution of IgA1 and IgA2 in various body fluids. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(3):393-401.
13. Lamm ME, Nedrud JG, Kaetzel CS, Mazanec MB. IgA and mucosal defense. *APMIS*. 1995;103(4):241-6.
14. Brandtzaeg P. Do salivary antibodies reliably reflect both mucosal and systemic immunity? *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1098:288-311.
15. Suzuki Y, Tomino Y. The mucosa-bone-marrow axis in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol*. 2007;157:70-9.
16. Gharavi AG, Yan Y, Scolari F, Schena FP, Frasca GM, Ghiggeri GM, et al. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet*. 2000;26(3):354-7.
17. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2088-97.
18. Scolari F. Familial IgA nephropathy. *J Nephrol*. 1999;12(4):213-9.
19. Schena FP. Immunogenetic aspects of primary IgA nephropathy. *Kidney Int*. 1995;48(6):1998-2013.
20. Floege J. Recurrent IgA nephropathy after renal transplantation. *Semin Nephrol*. 2004;24(3):287-91.

21. Feehally J, Farrall M, Boland A, Gale DP, Gut I, Heath S, et al. HLA has strongest association with IgA nephropathy in genome-wide analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(10):1791-7.
22. Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, Li Y, Hou P, Xie J, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet.* 2011;43(4):321-7.
23. Matousovich K, Novak J, Yanagihara T, Tomana M, Moldoveanu Z, Kulhavy R, et al. IgA-containing immune complexes in the urine of IgA nephropathy patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(9):2478-84.
24. Smith AC, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. O-glycosylation of serum IgA1 antibodies against mucosal and systemic antigens in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(12):3520-8.
25. Ohtsubo K, Marth JD. Glycosylation in cellular mechanisms of health and disease. *Cell.* 2006;126(5):855-67.
26. Ju T, Cummings RD. A unique molecular chaperone Cosmc required for activity of the mammalian core 1 beta 3-galactosyltransferase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(26):16613-8.
27. Raska M, Moldoveanu Z, Suzuki H, Brown R, Kulhavy R, Andradi J, et al. Identification and characterization of CMP-NeuAc:GalNAc-IgA1 alpha2,6-sialyltransferase in IgA1-producing cells. *J Mol Biol.* 2007;369(1):69-78.
28. Zhu L, Tang W, Li G, Lv J, Ding J, Yu L, et al. Interaction between variants of two glycosyltransferase genes in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2009;76(2):190-8.
29. Chintalacharuvu SR, Nagy NU, Sigmund N, Nedrud JG, Amm ME, Emancipator SN. T cell cytokines determine the severity of experimental IgA nephropathy by regulating IgA glycosylation. *Clin Exp Immunol.* 2001;126(2):326-33.
30. Yamada K, Kobayashi N, Ikeda T, Suzuki Y, Tsuge T, Horikoshi S, et al. Down-regulation of core 1 beta1,3-galactosyltransferase and Cosmc by Th2 cytokine alters O-glycosylation of IgA1. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(12):3890-7.
31. Preud'homme JL, Petit I, Barra A, Morel F, Lecron JC, Lelievre E. Structural and functional properties of membrane and secreted IgD. *Mol Immunol.* 2000;37(15):871-87.
32. Smith AC, de Wolff JF, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. O-glycosylation of serum IgD in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(4):1192-9.
33. Gharavi AG, Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Barker CV, Woodford SY, Lifton RP, et al. Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(5):1008-14.
34. Tomana M, Novak J, Julian BA, Matousovich K, Konecny K, Mestecky J. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest.* 1999;104(1):73-81.
35. Novak J, Tomana M, Matousovich K, Brown R, Hall S, Novak L, et al. IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy differentially affect proliferation of mesangial cells. *Kidney Int.* 2005;67(2):504-13.
36. Harduin-Lepers A, Vallejo-Ruiz V, Krzewinski-Recchi MA, Samyn-Petit B, Julien S, Delannoy P. The human sialyltransferase family. *Biochimie.* 2001;83(8):727-37.
37. Breitfeld PP, Simmons CF, Jr., Strous GJ, Geuze HJ, Schwartz AL. Cell biology of the asialoglycoprotein receptor system: a model of receptor-mediated endocytosis. *Int Rev Cytol.* 1985;97:47-95.
38. Basset C, Devauchelle V, Durand V, Jamin C, Pennec YL, Youinou P, et al. Glycosylation of immunoglobulin A influences its receptor binding. *Scand J Immunol.* 1999;50(6):572-9.
39. Leung JC, Tang SC, Lam MF, Chan TM, Lai KN. Charge-dependent binding of polymeric IgA1 to human mesangial cells in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2001;59(1):277-85.
40. Peruzzi L, Amore A, Cirina P, Trusolino L, Basso G, Ricotti E, et al. Integrin expression and IgA nephropathy: in vitro modulation by IgA with altered glycosylation and macromolecular IgA. *Kidney Int.* 2000;58(6):2331-40.

41. Amore A, Cirina P, Conti G, Brusa P, Peruzzi L, Coppo R. Glycosylation of circulating IgA in patients with IgA nephropathy modulates proliferation and apoptosis of mesangial cells. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(9):1862-71.
42. Odani H, Hiki Y, Takahashi M, Nishimoto A, Yasuda Y, Iwase H, et al. Direct evidence for decreased sialylation and galactosylation of human serum IgA1 Fc O-glycosylated hinge peptides in IgA nephropathy by mass spectrometry. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;271(1):268-74.
43. Hiki Y, Odani H, Takahashi M, Yasuda Y, Nishimoto A, Iwase H, et al. Mass spectrometry proves under-O-glycosylation of glomerular IgA1 in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2001;59(3):1077-85.
44. Kokubo T, Hiki Y, Iwase H, Tanaka A, Toma K, Hotta K, et al. Protective role of IgA1 glycans against IgA1 self-aggregation and adhesion to extracellular matrix proteins. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(11):2048-54.
45. Moura IC, Arcos-Fajardo M, Gdoura A, Leroy V, Sadaka C, Mahlaoui N, et al. Engagement of transferrin receptor by polymeric IgA1: evidence for a positive feedback loop involving increased receptor expression and mesangial cell proliferation in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(9):2667-76.
46. Rifai A, Fadden K, Morrison SL, Chintalacheruvu KR. The N-glycans determine the differential blood clearance and hepatic uptake of human immunoglobulin (Ig)A1 and IgA2 isotypes. *J Exp Med.* 2000;191(12):2171-82.
47. Grossetete B, Launay P, Lehuen A, Jungers P, Bach JF, Monteiro RC. Down-regulation of Fc alpha receptors on blood cells of IgA nephropathy patients: evidence for a negative regulatory role of serum IgA. *Kidney Int.* 1998;53(5):1321-35.
48. van Zandbergen G, van Kooten C, Mohamad NK, Reterink TJ, de Fijter JW, van de Winkel JG, et al. Reduced binding of immunoglobulin A (IgA) from patients with primary IgA nephropathy to the myeloid IgA Fc-receptor, CD89. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(12):3058-64.
49. Westberg NG, Baklien K, Schmekel B, Gillberg R, Brandtzaeg P. Quantitation of immunoglobulin-producing cells in small intestinal mucosa of patients with IgA nephropathy. *Clin Immunol Immunopathol.* 1983;26(3):442-5.
50. Zhang W, Lachmann PJ. Glycosylation of IgA is required for optimal activation of the alternative complement pathway by immune complexes. *Immunology.* 1994;81(1):137-41.
51. Fritsche LG, Lauer N, Hartmann A, Stippa S, Keilhauer CN, Oppermann M, et al. An imbalance of human complement regulatory proteins CFHR1, CFHR3 and factor H influences risk for age-related macular degeneration (AMD). *Hum Mol Genet.* 2010;19(23):4694-704.
52. Chen A, Chen WP, Sheu LF, Lin CY. Pathogenesis of IgA nephropathy: in vitro activation of human mesangial cells by IgA immune complex leads to cytokine secretion. *J Pathol.* 1994;173(2):119-26.
53. Lopez-Armada MJ, Gomez-Guerrero C, Egado J. Receptors for immune complexes activate gene expression and synthesis of matrix proteins in cultured rat and human mesangial cells: role of TGF-beta. *J Immunol.* 1996;157(5):2136-42.
54. Monteiro RC, Moura IC, Launay P, Tsuge T, Haddad E, Benhamou M, et al. Pathogenic significance of IgA receptor interactions in IgA nephropathy. *Trends Mol Med.* 2002;8(10):464-8.
55. Alamartine E, Sabatier JC, Guerin C, Berliet JM, Berthoux F. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: an extensive study with univariate and multivariate analyses. *Am J Kidney Dis.* 1991;18(1):12-9.
56. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(4):728-35.
57. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(4):752-61.

58. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC, Toronto Glomerulonephritis R. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(12):3177-83.
59. Szeto CC, Lai FM, To KF, Wong TY, Chow KM, Choi PC, et al. The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med.* 2001;110(6):434-7.
60. Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, Tzur D, Farfel A, Golan E, et al. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *JAMA.* 2011;306(7):729-36.
61. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin P, Alamartine E, Berthezene F, et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(4):720-7.
62. Syrjanen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(1):34-42.
63. Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Iwatani H, Hamano T, Kawada N, et al. Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(2):313-24.
64. Harden PN, Geddes C, Rowe PA, McIlroy JH, Boulton-Jones M, Rodger RS, et al. Polymorphisms in angiotensin-converting-enzyme gene and progression of IgA nephropathy. *Lancet.* 1995;345(8964):1540-2.
65. Yoshida H, Mitarai T, Kawamura T, Kitajima T, Miyazaki Y, Nagasawa R, et al. Role of the deletion of polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J Clin Invest.* 1995;96(5):2162-9.
66. Suzuki S, Suzuki Y, Kobayashi Y, Harada T, Kawamura T, Yoshida H, et al. Insertion/deletion polymorphism in ACE gene is not associated with renal progression in Japanese patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(5):896-903.
67. Li YJ, Du Y, Li CX, Guo H, Leung JC, Lam MF, et al. Family-based association study showing that immunoglobulin A nephropathy is associated with the polymorphisms 2093C and 2180T in the 3' untranslated region of the Mesp1 gene. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(7):1739-43.
68. Rekola S, Bergstrand A, Bucht H. Deterioration of GFR in IgA nephropathy as measured by 51Cr-EDTA clearance. *Kidney Int.* 1991;40(6):1050-4.
69. Daniel L, Saingra Y, Giorgi R, Bouvier C, Pellissier JF, Berland Y. Tubular lesions determine prognosis of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(1):13-20.
70. Lai FM, Szeto CC, Choi PC, Li PK, Tang NL, Chow KM, et al. Primary IgA nephropathy with low histologic grade and disease progression: is there a "point of no return"? *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2):401-6.
71. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(6):829-42.
72. Wyatt RJ, Emancipator SN, Kon V, Waldo FB, Donadio J, Grande JP, et al. IgA nephropathy databank: development of a system for management of renal biopsy acquired data. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(6):817-28.
73. Lee SM, Rao VM, Franklin WA, Schiffer MS, Aronson AJ, Spargo BH, et al. IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease. *Hum Pathol.* 1982;13(4):314-22.
74. Lv J, Shi S, Xu D, Zhang H, Troyanov S, Cattran DC, et al. Evaluation of the Oxford Classification of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(5):891-9.
75. Working Group of the International IgA Nephropathy Classification, the Renal Pathology Society, Roberts IS, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int.* 2009;76(5):546-56.

**76.** Edstrom Halling S, Soderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in paediatric IgA nephropathy with regard to clinical and histopathological variables (Oxford classification). *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(2):715-22.