



IgA nefropatija – nove spoznaje o poznatoj bolesti

IgA nephropathy – new insights into IgA nephropathy

Adela Arapović

¹ Klinički bolnički centar Split, Klinika za dječje bolesti

Ključne riječi

IgA NEFROPATIJA,
ZAVRŠNI STADIJ BUBREŽNOG ZATAJENJA,
GENETSKI I OKOLIŠNI ČIMBENICI PATOGENEZE,
LIJEČENJE

Keywords

IgA NEPHROPATHY,
END-STAGE RENAL DISEASE,
GENETIC AND ENVIRONMENTAL FACTORS
OF PATHOGENESIS, TREATMENT

SAŽETAK. *Uvod:* IgA nefropatija je najčešći oblik primarnog glomerulonefritisa u svijetu i značajno doprinosi nastanku kronične bolesti bubrega i završnog stadija bubrežnog zatajenja. *Cilj:* Prikazati nove spoznaje o IgA nefropatiji. *Metode:* Napravljen je pregled objavljene literature. *Rezultati:* Pojavnost IgA nefropatije među zemljama u svijetu je različita, dijelom je povezana s neujednačenim indikacijama za biopsiju bubrega u različitim centrima. Na učestalost IgA nefropatije utječu genetski i okolišni čimbenici. Spekter kliničkih manifestacija bolesti je širok, najčešća je hematurija. Patogeneza još uvijek nije u potpunosti jasna. Dijagnoza je zasnovana isključivo na patohistološkom imunofluorescentnom nalazu dominantnih galaktoza-deficijentnih IgA1 depozita u mezangiju bubrega. Oxfordska klasifikacija boduje pet patohistoloških značajki IgA nefropatije kao neovisne prediktore rizika za progresiju bubrežne bolesti. Na aktivne lezije moguće je terapijski djelovati. Bolest se liječi neimunosupresivnim i imunosupresivnim lijekovima. Terapijski cilj u djece je smanjiti proteinuriju ispod 0,2 g/dan/1,73 m² (ili <0,2 g/g kreatinina) i vrijednost krvnog tlaka održavati ispod 50. percentile za dob, spol i tjelesnu visinu. 15–20 godina nakon pojave bolesti, u 20–30% djece razvije se progresivna bolest. Starija dob, hipertenzija, proteinurija i oštećena bubrežna funkcija u času postavljanja dijagnoze loši su prognostički pokazatelji. 20–40% bolesnika razvije krajnji stadij bubrežnog zatajenja unutar 20 godina od dijagnoze. U 40–60% oboljelih nakon transplantacije bubrega javlja se povratak IgA nefropatije u transplantat. *Zaključak:* Iako se razumijevanje patogeneze IgA nefropatije značajno proširilo od 1968. godine kada je bolest prvi put opisana, IgA nefropatija je još uvijek čest uzrok nastanka završnog stadija bubrežnog zatajenja. Potrebno je bolje razumijevanje svih čimbenika koji sudjeluju u patogenezi bolesti kako bi se omogućio razvoj učinkovitije terapije.

SUMMARY. *Introduction:* IgA nephropathy is the most common form of primary glomerulonephritis in the world and significantly contributes to the development of chronic kidney disease and end-stage renal failure. *Objective:* To present new insights into IgA nephropathy. *Aim:* To present new insights into IgA nephropathy. *Methods:* A review of the published literature is made. *Results:* The variability of the incidence of the disease among countries in the world is different, it is partly related to non-standardized indications for kidney biopsies in various centers. The frequency of IgA nephropathy is influenced by genetic and environmental factors. The spectrum of clinical manifestations of the disease is wide, the most common being hematuria. The pathogenesis of IgA nephropathy is still not completely clear. The diagnosis was based exclusively on the pathohistological immunofluorescence finding of dominant galactose-deficient IgA1 deposits in the renal mesangium. The Oxford Classification scores five pathohistological features of IgA nephropathy as independent risk predictors of renal disease progression. Therapeutic action is possible for active lesions. The disease is treated with non-immunosuppressive and immunosuppressive drugs. The therapeutic goal in children is to reduce proteinuria below 0.2 g/day/1.73 m² (or <0.2 g/g creatinine) and to maintain blood pressure below the 50th percentile for age, sex and body height. 15–20 years after the onset of the disease, 20–30% of children develop progressive disease. Elderly age, hypertension, proteinuria, and impaired renal function at the time of diagnosis are poor prognostic indicators. 20–40% of patients develop end-stage renal failure within 20 years of diagnosis. The recurrence of IgA nephropathy in the transplanted kidney occurs in 40–60% of transplanted patients. *Conclusion:* Although the understanding of the pathogenesis of IgA nephropathy has expanded significantly since 1968 when the disease was first described, IgA nephropathy is still a common cause of end-stage renal disease. A better understanding of all the factors involved in the pathogenesis of the disease is needed to enable the development of more effective therapies.

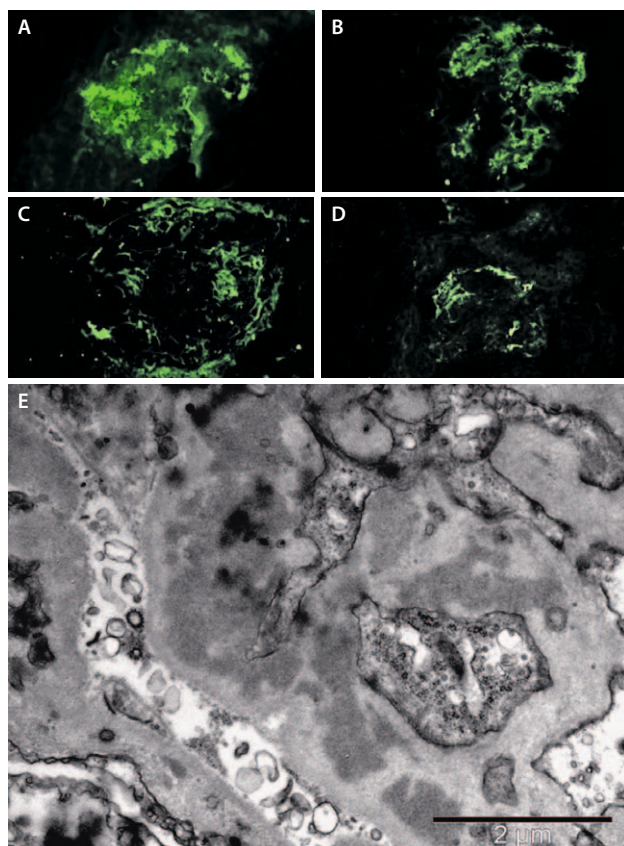
IgA nefropatija (IgAN, Bergerova bolest) je najčešći oblik primarnog glomerulonefritisa u svijetu, nepoznate etiologije i autoimune patogeneze.

Klinički spektar je širok, od asimptomatske mikrohematurije do brzo progresivnog glomerulonefritisa. Većina oboljele djece ima ponavljajuće hematurije koje se obično javljaju uz infekcije gornjih dišnih puteva,

tzv. sinfaringitički nefritis ili asimptomatsku eritrocituriju sa ili bez proteinurije. Vrlo rijetko se IgAN prezentira nefrotskim sindromom ili akutnim zatajenjem

✉ Adresa za dopisivanje:

Prim. dr. sc. Adela Arapović, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-2462-039X>
Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split, e-pošta: abram87@yahoo.com



SLIKA 1. IMUNOFLUORESCENTNI DEPOZIT U IGA NEFROPATIJU: U MEZANGIJU JAKO IZRAŽENI IGA (A) I UMJERENO IZRAŽEN C₃ (B), A NEGATIVAN IGG (C) I IGM (D) (POVEĆANJE 400X).

PROTUTIJELA SU KONJUGIRANA FLUORESCIN IZOTIOCIJANATOM (FITC; ZELENO). GUSTI DEPOZITI U MEZANGIJSKOM Matriksu (E) (TEM, POVEĆANJE 4000X). AUTORICA ZAHVALJUJE NA USTUPLJENIM FOTOGRAFIJAMA PROF. DR. SC. MERICI GLAVINA DURDOV I PROF. DR. SC. DANICI GALEŠIĆ LJUBANOVIĆ

FIGURE 1. IMMUNOFLUORESCENT DEPOSITS IN IGA NEPHROPATHY: IN THE MESANGIUM STRONGLY EXPRESSED IGA (A) AND MODERATELY EXPRESSED C₃ (B), AND NEGATIVE IGG (C) AND IGM (D) (MAGNIFICATION 400X). ANTIBODIES WERE CONJUGATED TO FLUORESCIN ISOTHIOCYANATE (FITC; GREEN). DENSE DEPOSITS IN THE MESANGIAL MATRIX (E) (TEM, MAGNIFICATION 4000X). THE AUTHOR THANKS PROF. DR. SC. MERICA GLAVINA DURDOV AND PROF. DR. SC. DANICA GALEŠIĆ LJUBANOVIĆ

bubrega. Bolest može progredirati do završnog stadija bubrežnog zatajenja¹. IgAN su prvi opisali francuski patolozi Jean Berger i Nicole Hinglais 1968. godine^{2,3}. Prosječna incidencija je 25–50 oboljelih na 100 000 stanovnika godišnje. Vrhunac incidencije je u drugom i trećem desetljeću života. Omjer muškaraca i žena je 2:1 u Sjevernoj Americi i zapadnoj Europi, ta razlika se ne opaža među populacijama u Pacifiku. IgAN se javlja najčešće u Azijata i bijelaca, rijetko u crnaca. U Japanu čini oko 50% svih primarnih glomerulonefritisa, a u Europi 20–30%. Objasnjenje ove prividne varijabilnosti može biti povezano s različitim indikacijama za biopsiju bubrega u različitim centri-

ma, ali i interakcijom genetskih, imunoloških i okolišnih čimbenika dovodeći do raznolikih kliničkih manifestacija bolesti^{4,5}. Prehrambeni antigeni i infekcije sluznica respiratornog i probavnog sustava mogu potaknuti sintezu aberantno glikoliziranih IgA1 u populaciji limfocita B ili plazma stanica. Nedovoljna glikolizacija je većim dijelom genetski uvjetovana, ali nije dovoljna za razvoj bolesti. U krvi bolesnika se stvaraju autoprotutijela IgA i IgG razreda. Cirkulirajući IgA1 imuni kompleksi talože se u mezangiju bubrega, aktiviraju mezangijske stanice, induciraju proliferaciju i sekreciju ekstracelularnog matriksa, kemokina i citokina. Aktivizacijom alternativnog i lektinskog puta komplementa počinje kaskada upalnog odgovora, što dovodi do oštećenja glomerula. Pronađena je povezanost bolesti sa brojnim genskim lokusima, među kojima i s lokusima glavnog kompleksa tkivne podudarnosti (MHC, engl. *major histocompatibility complex*) te obiteljski oblik bolesti^{6,7,8}. U laboratorijskim nalazima u polovice bolesnika nalazi se povišen IgA u krvi, najčešće tip IgA1. C3 i C4 komponente komplementa u serumu su uredne, proteinurija je najčešće neselektivna⁹.

Dijagnoza se isključivo postavlja biopsijom bubrega, tj. imunofluorescentnim nalazom dominantnih galaktoza-deficijentnih IgA1 depozita u mezangiju, rjeđe duž periferne kapilarne mreže. Mogu se naći slabije izraženi IgG, IgM i C3 depoziti. Gusti depoziti u mezangiju vide se i elektronskom mikroskopijom (slika 1.). Danas je u uporabi revidirana Oxfordska klasifikacija IgAN iz 2016. godine koja boduje pet patohistoloških značajki [M – mezangijska hipercelularnost, E – endokapilarna hipercelularnost, S – segmentalna glomeruloskleroza, T – tubularna atrofija/intersticijska fibroza i C – (engl. *crescent*) celularni polumjeseci] kao neovisne prediktore rizika za progresiju bubrežne bolesti (tablica 1.). Za prognozu su nepouzdana biopsirani uzorci s manje od osam glomerula. Patohistološki znakovi aktivne bolesti su mezangijska hipercelularnost, endokapilarna proliferacija i celularni polumjeseci. Glomeruloskleroza, tubularna atrofija i intersticijska fibroza su znakovi kroničnih promjena. Na aktivne lezije moguće je terapijski djelovati^{10–14}.

U sklopu Henoch-Schönlein purpura, Crohn-ove bolesti, HIV infekcije, ankilozirajućeg spondilitisa, herpetiformnog dermatitisa, toxoplazmoze, ciroze jetre, idiopatske trombocitopenije i celijakije mogu nastati sekundarni oblici IgAN¹⁵.

IgAN se liječi neimunosupresivnim lijekovima (inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima i blokatori angiotenzinskih receptora) i imunosupresijom (glukokortikoidi, ciklofosamid, azatioprim, ciklosporin, mikofenolat mofetil, imunoglobulini i rituximab)^{16,17}. Plazmafereza, kao metoda liječenja može se primijeniti kada kreatinin naglo poraste iznad 500

TABLICA 1. REVIDIRANA OKSFORDSKA KLASIFIKACIJA IGA NEFROPATIJE IZ 2016. GODINE (9,12).
 TABLE 1. REVISED OXFORD CLASSIFICATION OF IGA NEPHROPATHY FROM 2016. (9,12).

Oksfordska klasifikacija IgA nefropatije Oxford classification IgA nephropathy		
Histološki kriterij / Histological criteria	Definicija/Definition	Bodovanje/Scoring
Mezaninska hipercelularnost / Mesangial hypercellularity (M)	četiri ili više mezangijskih stanica po mezangijskom području glomerula / four or more mesangial cells by the mesangial area glomerulus	M0 (prisutna u ≤50% glomerula / present in ≤50% of glomeruli) M1 (prisutna u >50% glomerula / present in >50% of glomeruli)
Endokapilarna hipercelularnost / Endocapillary hypercellularity (E)	povećan broj stanica unutar glomerularnih kapilara / increased number of cells within the glomerular capillaries	E0 (odsutna / absent) E1 (prisutna / present)
Segmentalna glomeruloskleroza / Segmental glomerulosclerosis (S)	adhezije/skleroza / adhesions/ sclerosis (segmentalna obliteracija kapilarnog lumena ekstracelularnim matriksom / segmental obliteration of capillary lumen with extracellular matrix)	S0 (odsutna / absent) S1 (prisutna / present)
Tubularna atrofija i intersticijska fibroza / Tubular atrophy and interstitial fibrosis (T)	procjena kortikalnog područja zahvaćenog tubularnom atrofijom/fibrozom / assessment of the cortical area affected by tubular atrophy/fibrosis	T0 (0–25% kore / 0–25% of cortex) T1 (26–50% kore / 26–50% of cortex) T2 (>50% kore / >50% of cortex)
Polumjeseci / Crescents (C)	prisutnost polumjeseca u Bowman-ovu prostoru / the presence of a crescent in Bowman's space	C0 (odsutni / absent) C1 (1–24% glomerula / 1–24% of glomeruli) C2 (>25% glomerula / >25% of glomeruli)

μmol/L¹⁸. Novije studije ukazuju na imunomodulatorno djelovanje i antiproteinurični učinak vitamina D dovodeći do usporavanja napredovanja bubrežnog oštećenja^{19,20}. Neke studije navode učinkovitost različitih inhibitora komplementa u liječenju IgAN²¹. Za razliku od odraslih, koji obično imaju linearnu stopu pada bubrežne funkcije, djeca doživljavaju početno povećanje koje može trajati i do nekoliko godina, nakon čega slijedi linearni pad sličan onom u odraslih²². U djece s IgAN cilj liječenja je smanjiti proteinuriju do razine <0,2 g/dan/1,73 m² (ili <0,2 g/g kreatinina) i vrijednost krvnog tlaka održavati ispod 50. percentile za dob, spol i tjelesnu visinu. Retrospektivne studije pokazuju da glukokortikoidi sami ili u kombinaciji s drugim immunosupresivima značajno smanjuju proteinuriju i poboljšavaju bubrežnu funkciju^{14,16,17}. 15–20 godina nakon pojave bolesti u 20–30% djece razvija se progresivna bolest. Desetogodišnje bubrežno preživljenje u djece je 90%²³. Starija dob, hipertenzija, proteinurija i oštećena bubrežna funkcija u trenutku postavljanja dijagnoze loši su prognostički pokazatelji. Za 20 godina približno 20–40% bolesnika razvije završni stadij bubrežnog zatajenja^{9,24,25,26}. Mogućnosti liječenja u toj fazi su nadomještanje bubrežne funkcije metodama peritonejske dijalize ili hemodijalize, tj. transplantacija bubrega. U 40–60% oboljelih nakon transplantacije bubrega javlja se povratak IgAN u presatku^{25,27}.

Zaključak

Iako se razumijevanje patogeneze IgA nefropatije značajno proširilo u zadnjih pedesetak godina, koliko dugo je bolest poznata, IgA nefropatija je još uvijek čest uzrok kronične bolesti bubrega i završnog stadija bubrežnog zatajenja. Potrebno je bolje razumijevanje genetskih, imunoloških i okolišnih čimbenika koji sudjeluju u patogenezi kako bi se omogućio razvoj učinkovitije terapije, specifične za bolest.

LITERATURA

1. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol.* 2004;24(3):179–96.
2. Berger J, Hinglais N. [Intercapillary deposits of IgA-IgG] Les Depots Intercapillaires d'IgA-IgG. *J Urol Nephrol (Paris).* 1968;74(9):694–5.
3. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12 (4):677–86.
4. Li LS; Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int.* 2004;66(3):920–3.
5. Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA nephropathy: a global perspective. *Semin Nephrol.* 2018;38:435–42.
6. Novak J, Julian BA, Mestecky J, Renfrow MB. Glycosylation of IgA1 and pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Immunopathol.* 2012;34(3):365–82.
7. Gharavi AG, Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Barker CV, Woodford SY i sur. Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1008.

8. Sanchez-Rodriguez E, Southard CT, Kiryluk K. GWAS-Based Discoveries in IgA Nephropathy, Membranous Nephropathy, and Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome. *CJASN*. 2021;16(3):458–66.
9. Galešić K, Galešić Ljubanović D, Horvatić I, Božić B. Bolesti glomerula – primarne i sekundarne. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014, str. 31–148.
10. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Coppo R, Troyanov S, et al. The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. *Kidney Int*. 2010;77:921.
11. Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN, Coppo R, Roberts IS, Feehally J i sur. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2016;89:167.
12. Lv J, Shi S, Xu D, Zhang H, Troyanov S, Cattran DC i sur. Evaluation of the Oxford Classification of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:891.
13. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M i sur. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int* 2017;91:1014.
14. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group*. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100:S1.
15. McGrogan A, Franssen CFM, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:414–30.
16. Cambier A, Rabant M, Peuchmaur M, Hertig A, Deschenes G, Couchoud C i sur. Immunosuppressive Treatment in Children With IgA Nephropathy and the Clinical Value of Podocytopathic Features. *Kidney Int Rep*. 2018;3:916.
17. Selewski DT, Ambruzs JM, Appel GB, Bomback AS, Matar RB, Cai Y i sur. Clinical Characteristics and Treatment Patterns of Children and Adults With IgA Nephropathy or IgA Vasculitis: Findings From the CureGN Study. *Kidney Int Rep*. 2018;3:1373.
18. Arun Rajasekaran A, Julian BA, Rizk DV. IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease. *Am J Med Sci*. 2021;361(2):176–94.
19. Gembillo G, Siligato R, Amatruda M, Conti G, Santoro D. Vitamin D and Glomerulonephritis. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(2):186.
20. Arapović A, Vukojević K, Glavina Durdov M, Benzov B, Šolić I, Racetin A i sur. Expression of renal vitamin D receptors and metabolizing enzymes in IgA nephropathy. *Acta Histochem*. 2021;123:151740.
21. Poppelaars F, Faria B, Schwaeble W, Daha MR. The Contribution of Complement to the Pathogenesis of IgA Nephropathy: Are Complement-Targeted Therapies Moving from Rare Disorders to More Common Diseases? *J. Clin. Med*. 2021;10:4715.
22. Barbour SJ, Coppo R, Er L, Russo ML, Liu ZH, Ding J i sur. Updating the International IgA Nephropathy Prediction Tool for use in children. *Kidney Int*. 2021;99:1439.
23. Ronkainen J, Ala-Houhala M, Autio-Harmainen H, Jahnukainen T, Koskimies O, Merenmies J i sur. Long-term outcome 19 years after childhood IgA nephritis: a retrospective cohort study. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:1266–73.
24. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, Troyanov S i sur. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int*. 2009;76:534–45.
25. MacDonald IM, Fairley KF, Hobbs JB, Kincaid-Smith P. Loin pain as a presenting symptom in idiopathic glomerulonephritis. *Clin Nephrol*. 1975;3:129–33.
26. Schena FP. A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. *Am J Med*. 1990;89:209–15.
27. Gutiérrez E, Carvaca-Fontán F, Luzardo L, Morales E, Alonso M, Praga M. A personalized update on IgA nephropathy: a new vision and new future challenges. *Nephron*. 2020;144:555–71.