

Dora Mahkovic¹, Damjan Kovač²

IgA nefropatija – prikaz dveh kliničnih primerov

IgA Nephropathy – Two Case Reports

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: glomerulonefritis, neustrezno glikirani imunoglobulini A1, proteinurija, imunosupresivno zdravljenje, končna ledvična odpoved

IgA nefropatija je najpogostejši primarni glomerulonefritis pri odraslih, ki pogosto privede do končne ledvične odpovedi. V zadnjih letih je prišlo do pomembnih spoznanj o patogenezi bolezni in napredka v zdravljenju. Glavna patogenetska motnja bolezni je nastajanje molekule imunoglobulina A1 (IgA1), ki ima neustrezno glikirano centralno pregibno regijo, proti kateri se tvorijo avtoprotitelesa razreda IgG ali IgA. Prizadetost ledvic je posledica kopičenja imunskih kompleksov neustrezno glikiranega IgA1 v mezangiju glomerula, kar sproži vnetni odgovor s tvorbo protiteles in privede do okvare struktur ledvičnega parenhima. Bolezen se lahko klinično kaže zelo heterogeno, od minimalnih urinskih sprememb do hitro napredujočega glomerulonefritisa. Najpomembnejši prognostični dejavnik je proteinurija – večja od 1 g na dan je neugoden prognostični znak. Pomemben prognostični dejavnik je tudi urejenost krvnega tlaka; optimalna vrednost je manj kot 130/80 mmHg. Zdravljenje je sprva neimunološko z zavoro reninsko-angiotenzinskega sistema, s čimer skušamo zmanjšati proteinurijo in urediti zvišan krvni tlak. Če vztraja proteinurija več kot 1 g dnevno, prognozo bolezni pomembno izboljša zdravljenje z glukokortikoidi, pri hitro napredujočem glomerulonefritisu pa je indicirano tudi zdravljenje s ciklofosfamidom. V prispevku sta poleg novjših spoznanj o patogenezi in zdravljenju IgA nefropatije predstavljena dva klinična primera bolnikov. Pri prvem bolniku je opustitev zdravljenja vodila do hitrega poteka IgA nefropatije in končne ledvične odpovedi, pri drugem bolniku pa je ustrezno zdravljenje pripeljalo do pomembnega izboljšanja kliničnega stanja in prognoze bolezni.

ABSTRACT

KEY WORDS: glomerulonephritis, galactose-deficient immunoglobulin A1, proteinuria, immunosuppressive therapy, end-stage renal failure

IgA nephropathy is the most common primary glomerulonephritis in adults and a common cause of end-stage renal failure. The understanding of the pathogenesis of IgA nephropathy has evolved importantly in the past few years. There has also been an improvement in the treatment of the disease. The main pathogenic characteristic of IgA nephropathy is the formation of galactose-deficient immunoglobulin A1 (IgA1), which is recognized

¹ Dora Mahkovic, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; dora.mahkovic@gmail.com

² Prof. dr. Damjan Kovač, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

by unique autoantibodies, resulting in the formation of pathogenic immune complexes. The complexes deposit in the glomerular mesangium and induce inflammation and renal injury. The clinical symptoms of IgA nephropathy are diverse, varying from minor urinary abnormalities to rapidly progressive glomerulonephritis. The most important prognostic factor is proteinuria. Marked proteinuria (more than 1 g per day) is predictive of poor prognosis. Another important prognostic factor is blood pressure level with the optimum level below 130/80 mmHg. Initial treatment of the disease is non-immunogenic. Angiotensin-converting enzyme inhibitors are used to reduce proteinuria and achieve better blood pressure control. In case of persistent marked proteinuria, treatment with glucocorticoids significantly improves prognosis. In case of rapidly progressive glomerulonephritis, treatment with cyclophosphamide is indicated. In this paper, we present new findings in pathogenesis and treatment of IgA nephropathy and two clinical case reports. In the first case, the patient's abandonment of treatment resulted in rapid progression of IgA nephropathy and end-stage renal failure. In the second case, appropriate treatment resulted in improved condition and better prognosis.

UVOD

Nefropatija zaradi odlaganja imunoglobulina A (IgA nefropatija) je najpogostejša primarna glomerulna bolezen v odrasli dobi (1). Pojavi se lahko v vseh starostnih obdobjih, najpogosteje pa v drugem in tretjem desetletju življenja. Moški obolevajo pogosteje (2). Najpogosteje se kaže z minimalnimi bolezenskimi spremembami v seču. Glavna značilnost bolezni je kopičenje imunskih kompleksov, ki vsebujejo IgA1 v mezangiju glomerula (3). Bolezen večinoma poteka benigno, lahko pa tudi bolj agresivno in privede do končne odpovedi ledvic v desetih letih od postavitve diagnoze pri 15–20 % bolnikov, v 20 letih pa pri 30–40 % bolnikov (4, 5).

PATOGENEZA

IgA nefropatija je sistemska bolezen, pri kateri pride do okvare ledvic kot tarčnega organa zaradi odlaganja imunskih kompleksov, ki vsebujejo IgA1. Na sistemsko prizadetost kaže tudi dejstvo, da je ponovitev bolezni pogosta pri bolnikih po presaditvi ledvice (6). Raziskave na tem področju so vodile do spoznanja, da je osnovnega pomena v patogenezi IgA nefropatije nastajanje

protiteles razreda IgA1, ki imajo pomanjkljivo glikirano osrednjo pregibno regijo imunoglobulina (7–9). Nastanek neustrezno glikiranih IgA1 (Ng-IgA1) protiteles je genetsko pogojen (10, 11). Na to kaže tudi dejstvo, da ima 40–50 % sorodnikov bolnikov z IgA nefropatijo v prvem kolenu zvišano koncentracijo Ng-IgA1 protiteles (12). Do sedaj so identificirali več lokusov, ki so povezani s povečanim nastajanjem omenjenih protiteles (10). Zaradi odsotnosti galaktoze so stranske verige krajše, na njihovih koncih je razgaljen N-acetilgalaktozamin (13). Ng-IgA1 zato deluje kot avtoantigen, ki ga prepoznajo protitelesa razreda IgG ali drugih razredov IgA in z njimi tvorijo komplekse (9, 14, 15). Prisotnost avtoantigenov kaže na avtoimuno naravo bolezni, vendar je tudi avtoimuni potencial Ng-IgA1 genetsko določen, zato vsi ljudje z Ng-IgA1 ne razvijejo nefropatije (9, 15). Izkazuje se, da je prepoznavanje Ng-IgA1 kot avtoantigena zapisano v pglavitnem kompleksu tkivne skladnosti (angl. *major histocompatibility complex*, MHC), tj. regiji, ki je tudi sicer povezana s tveganjem za številne avtoimune bolezni (11). Prisotnost različnih »zaščitnih« alelov v tej regiji pa tudi na nekaterih dru-

gih kromosomih lahko pomembno vpliva na tveganje za nastanek IgA nefropatije. Kompleksi Ng-IgA1-IgG nastajajo v sistemskem obtoku ali in situ v glomerulu, kamor se je prej odložil Ng-IgA1 (13). Nekateri virusi ali bakterije lahko na površini izražajo N-acetilgalaktozamin, zato lahko okužba z njimi sproži nastajanje antiglikanskih protiteles, ki potem navzkrižno reagirajo tudi z Ng-IgA1 (13). Tvorba imunskih kompleksov je ključna za poškodbo glomerulov. Privede do proliferacije mezangijskih celic, izločanja mediatorjev vnetja in rastnih faktorjev, sestavin ekstracelularnega matriksa, kisikovih radikalov, aktivacije alternativne in lektinske poti komplemента in aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (16–18). Poleg mezangijskih celic so prizadeti tudi podociti in epitelijske celice proksimalnega tubula (16). Našteti procesi po določenem časovnem obdobju povzročijo hipertrofijo mezangija, poškodbo podocitov in epitelijskih celic proksimalnega tubula, večjo prepustnost glomerula in brazgotinjenje glomerula (9, 17). Klinično se omenjene spremembe kažejo kot eritrociturija, proteinurija, slabše ledvično delovanje in zvečan krvni tlak (9, 16).

KLINIČNA SLIKA

Pri odraslih se IgA nefropatija najpogosteje kaže s proteinurijo in mikroskopsko eritrociturijo (minimalne urinske spremembe) brez ali z arterijsko hipertenzijo (nefritični sindrom), pri otrocih pa se najpogosteje kaže kot makrohaturija, ki se praviloma pojavi ob prebolevanju okužbe zgornjih dihal ali prebavil (1, 14, 19). Ob kliničnem pregledu je ob makrohaturiji pogosto prisotna ledvena bolečina in blago povečana telesna temperatura, kar lahko vodi do postavitve napačne diagnoze okužbe zgornjih sečil ali sečnih kamnov (20). Pregled urina pokaže za glomerulno bolezen značilne prevladujoče, nepravilno oblikovane eritrocite, akantocite in eritrocitne cilindre ter proteinurijo (1). Pri 30–40 % bolnikov je

začetek bolezni klinično neprepoznan (21). Pri manj kot desetini bolnikov je prva predstavitev bolezni nefrotski sindrom ali hitro napredujoči glomerulonefritis s prisotnimi edemi, zvečanim krvnim tlakom in slabšanjem ledvičnega delovanja (22).

DIAGNOZA IN ZDRAVLJENJE

Zlati standard pri postavitvi diagnoze IgA nefropatije je še vedno ledvična biopsija (23, 24). Zdravljenje je odvisno od prezentacije bolezni ob postavitvi diagnoze. Glavna dejavnika pri odločanju o zdravljenju sta stopnja proteinurije in stopnja ledvične okvare (25–27). Bolniki z blago obliko bolezni z minimalnimi spremembami urina (asimptomatsko hematurijo z blago proteinurijo) in z normalnim krvnim tlakom ter ohranjenim ledvičnim delovanjem potrebujejo le redno spremljanje omenjenih parametrov (28, 29). Pri vseh bolnikih s proteinurijo nad 0,5 g na dan, povišanim krvnim tlakom ali okvarjenim ledvičnim delovanjem je temelj zdravljenja neimunološka terapija: uvedba zaviralca angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin converting enzyme*, ACE) ali zaviralca receptorjev angiotenzina II (angl. *angiotensin receptor blocker*, ARB) (28). Samo ta ukrep dokazano pomembno zmanjša proteinurijo in krvni tlak ter tako upočasni potek bolezni (27–29). Zaželen sistolični krvni tlak pri proteinuriji manj kot 1 g na dan je do 130 mmHg, pri večji proteinuriji pa do 125 mmHg (28). Če je kljub šestmesečni terapiji z zaviralcem ACE ali ARB ob urejenem krvnem tlaku proteinurija nad 1 g na dan ali pride do poslabšanja ledvičnega delovanja, se priporoča zdravljenje z glukokortikoidi. Smernice KDIGO (angl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) priporočajo tudi uvedbo ribjega olja (2, 29, 30). Pri hitro napredujočem glomerulonefritisu z ekstrakapilarno proliferacijo z nastajanjem polmesecev v več kot 50 % glomerulov priporočajo imunosupresivno zdravljenje z glukokortikoidi in ciklofosamidom ali azatioprinom (30).

POTEK BOLEZNI

Potek bolezni je odvisen od stanja ob postavitvi diagnoze in odzivu na standardno zdravljenje. Verjetnost za končno odpoved ledvic se močno zviša ob proteinuriji, večji od 1 g na dan, krvnem tlaku nad 140/90 mmHg in zmanjšani glomerulni filtraciji ob postavitvi diagnoze (27). Pri bolnikih brez teh dejavnikov tveganja je 20-letno preživetje ledvic brez potrebe po nadomestnem zdravljenju 96 %, medtem ko v skupini bolnikov z vsemi naštetimi dejavniki po 20 letih le 36 % ne potrebuje nadomestnega zdravljenja (31, 32). Za potek bolezni je povedna povprečna vrednost proteinurije v obdobju šestih mesecev po postavitvi diagnoze (33, 34). Bolniki s povprečno vrednostjo proteinurije več kot 1 g na dan imajo 46-krat večjo verjetnost, da bo prišlo do končne odpovedi ledvic, kot bolniki s povprečno vrednostjo proteinurije pod 0,5 g na dan (34). Bolezen se lahko pri eni tretjini bolnikov ponovi tudi na presajeni ledvici, vendar redko privede do ledvične odpovedi (35).

PRIKAZ PRIMERA - 1

Pri 30-letnem gospodu je bila leta 2005 na sistematskem pregledu s testnim lističem naključno ugotovljena proteinurija 2. Sicer je bil brez vsakršnih težav in ob kliničnem pregledu povsem brez posebnosti. Osebni zdravnik ga je napotil v nefrološko ambulanto. Ob pregledu v nefrološki ambulanti januarja 2006 je bil neprizadet, mejno prekomerno hranjen s telesno težo 83 kg in indeksom telesne mase 26, krvni tlak je bil 138/85 mmHg. Povedal je, da si doma krvnega tlaka ne meri. Navajal je kajenje desetih cigaret dnevno zadnjih deset let, občasno uživanje alkohola v zmernih količinah in redno telesno aktivnost. Izvidi laboratorijskih preiskav so bili normalni, z izjemo lipidograma, kjer je bila prisotna visoka vrednost serumske koncentracije holesterola, in mejno visoki vrednosti lipoproteina majhne gostote (angl. *low density lipoprotein*, LDL) in serumskih trigliceridov. Koncentra-

cija albumina v serumu je bila 39 g/l. Ledvična funkcija je bila normalna, očistek kreatinina je bil 90 ml/min, vrednosti sečnine in kreatinina v serumu pa 4,1 mmol/l in 93 μmol/l. Pregled dveh drugih jutranjih vzorcev urina je pokazal proteinurijo 3 oziroma 1,92 g/l in 2,12 g/l. Obkrat je bila v sedimentu urina eritrociturija z enim eritrocitnim cilindrom. Narejen je bil UZ trebuha, ki je pokazal desno ledvico v velikosti 10,2 cm z debelino parenhima 1,5 cm in levo ledvico velikosti 11,2 cm z debelino parenhima 1,4 cm. Votli sistem ni bil razširjen.

Zaradi opredelitve ledvične bolezni z ledvično biopsijo je bil gospod junija 2006 hospitaliziran na Kliničnem oddelku za nefrologijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani. Med hospitalizacijo je v 24-urnem urinu izločil 3,14 g proteinov; ugotovili so, da gre za selektivno glomerulno proteinurijo. Prisotni sta bili tudi eritrociturija ($468 \times 10^6/l$) in levkociturija ($31 \times 10^6/l$).

Ledvična biopsija je pokazala mezangio-proliferacijski ekstrakapilarni in deloma sklerozantni IgA glomerulonefritis. Bolniku je bil uveden ARB telmisartan 40 mg/d, priporočili so mu uživanje ribjega olja v odmerku 3×1 g dnevno. Po odpustu je bilo predvideno spremljanje v nefrološki ambulanti in uvedba metilprednizolona, če se proteinurija ne bi zmanjšala ali bi se ledvično delovanje poslabšalo.

Ob terapiji je imel stabilno ledvično delovanje. Krvni tlak je bil ob terapiji s telmisartanom urejen, vrednosti ob pregledih niso presegle 130/85 mmHg. Otekal ni. Dnevna proteinurija se je ob terapiji s telmisartanom manjšala, količina proteinov v 24-urnem urinu ob zadnjem obisku januarja 2009 je bila 2,25 g. Ledvično delovanje je bilo dobro, z očistkom kreatinina 132 ml/min. Po januarju 2009 je bolnik prenehal s pregledi v nefrološki ambulanti.

Oktobra 2013 je bil pregledan na Interistični prvi pomoči zaradi večtedenske splošne oslabelosti ter slabosti in bruhanja, ki se je pojavilo nekaj dni pred sprejemom.

Ob kliničnem pregledu je bil neprizadet, tahikarden s frekvenco 112/min in povišanim krvnim tlakom 165/95 mmHg. Nad pljuči je bilo slišno normalno dihanje, perifernih edemov ni imel. Povedal je, da je telmisartan zadnja štiri leta jemal le občasno, krvnega tlaka si doma ni meril. Druge terapije ni jemal, navajal je kajenje petih cigaret na dan. Zaradi poslabšanja ledvičnega delovanja je bil sprejet na bolnišnični oddelku Kliničnega oddelka za nefrologijo. V izvidih laboratorijskih preiskav sta bili vrednosti serumske sečnine 59 mmol/l in kreatinina 1.912 $\mu\text{mol/l}$, prisotna je bila hiperfosfatemija 3,61 mmol/l, hipokalciemija z vrednostjo korigiranega kalcija 1,64 mmol/l, ledvična anemija z vrednostjo hemoglobina 64 g/l. Plinska analiza venske krvi je pokazala presnovno acidozo s pH 7,25, vrednostjo serumskega bikarbonata 11,7 mmol/l in presežkom baze -14,3 mmol/l. V urinu sta bili tako huda neselektivna glomerulna proteinurija kot zmerna tubulna. Dnevna proteinurija je bila 6,9 g/d. UZ Doppler ledvic je pokazal manjšo desno ledvico velikosti 9,5 cm z neravnimi obrisi in parenhimom debeline 1 cm in levo ledvico velikosti 9,8 cm z neenakomerno stanjšanim parenhimom debeline do 1 cm. Parenhima obeh ledvic sta bila izrazito hiperehogena. Dopplersko je bila desna ledvica videti slabše prekrvljena od leve.

Glede na potek in laboratorijske izvide so zaključili, da gre pri bolniku za končno odpoved ledvic. Po vstavitvi hemodializnega katetra v desno jugularno veno se je začel redno hemodializirati, ob čemer je prišlo do izboljšanja uremičnih simptomov. Začel je s pripravo za presaditev ledvice. Opravljena je bila uspešna konstrukcija arteriovenske fistule na desni podlakti.

PRIKAZ PRIMERA - 2

26-letni bolnik je bil napoten v bolnišnico zaradi en teden trajajočega težkega dihanja, utrujenosti in zmanjšane zmogljivosti med naporom. Vročine, mrzlice in znakov za okuž-

bo dihal ni imel. Ni otekal, odvajanje urina je bilo normalno, brez penjenja in sprememb barve. Krvni tlak je bil povišan, z vrednostjo 160/110 mmHg. V zadnjem tednu je shujšal za 5 kg.

Bolnik je bil ob sprejemu neprizadet, v mirovanju evpnoičen brez dodanega kisika. Bil je primerno prehranjen, s telesno maso 84 kg in višino 183 cm, indeks telesne mase je bil 25 kg/m². Koža je bila topla, suha, brez tipnih perifernih bezgavk. Arterijski krvni tlak ob sprejemu je bil 167/110 mmHg. Glava in vrat sta bila brez posebnosti. Srčna akcija in dihanje sta bila primerna. Ledveni poklep ni bil boleč in ni bilo slišnega šuma nad renalnima arterijama. Na spodnjih okončinah ni bilo edemov. V laboratorijskih izvidih je bila koncentracija serumskega kreatinina 243 $\mu\text{mol/l}$, sečnine 14,4 mmol/l in urata 504 $\mu\text{mol/l}$, albumina 47 g/l, korigiranega kalcija 2,08 mmol/l, fosfata 1,23 mmol/l, hemoglobina 139 g/l. V urinu je bila prisotna eritrociturija $579 \times 10^6/l$. V 24-urnem urinu je bil korigirani očistek kreatinina 66 ml/min, proteinurija 1,93 g.

Na pregledni rentgenski sliki prsnega koša je bil viden blag intersticijski zastoj in obojestranski plevralni izliv do 300 ml ter nad njim zgoščeni bazi pljuč. Pri pregledu očesnega ozadja je bilo videti hipertonično ozadje tretje stopnje. Ultrazvok ledvic je pokazal normalno veliki ledvici, gladkih robov s po debelini ohranjenim parenhimom z blagimi strukturnimi spremembami in dobro prekrvitvijo. Opravljena je bila biopsija ledvic, ki je pokazala, da gre za sklerozantni IgA glomerulonefritis z difuzno neenakomerno zmerno do srednje mezanjijsko in ekstrakapilarno proliferacijo. Ugotovljen je bil tudi difuzni fibroproliferacijski intersticijski nefritis z razsežno atrofijo tubulov. Glede na histološki izvid je bolnik prejel tri pulze metilprednizolona po 500 mg intravensko, nato pa metilprednizolon v odmerku 0,8 mg na kilogram telesne teže. Ob terapiji smo nadzorovali vrednosti krvnega sladkorja, ki so bile normalne. Povečali

smo odmerke antihipertenzivne terapije in ob kortikosteroidu uvedli pantoprazol in mikonazol v obliki oralnega gela. Ob odpustu iz bolnišnice je jemal perindopril 2×4 mg na dan, bisoprolol 5 mg na dan, lacidipin 2×4 mg na dan, torasemid 5 mg na dan, kalcitriol $0,25 \mu\text{g}$ na dan, izoniazid 200 mg na dan, trimetoprim-sulfametoksazol $80 \text{ mg}/400 \text{ mg}$ na dan, pantoprazol 2×20 mg na dan, kalcijev karbonat 2×1 g na dan, mikonazol oralni gel in vitamin B6. Svetovali smo mu uživanje manj slane hrane.

Na kontroli po treh tednih je bil gospod brez težav. Krvni tlak je imel ob spremenjeni terapiji urejen ($120\text{--}130/75\text{--}80$ mmHg). V laboratorijskih izvidih je bila koncentracija serumskega kreatinin $240 \mu\text{mol/l}$, sečnine $24,6 \text{ mmol/l}$, albumina 43 g/l , korigiranega kalcija $2,37 \text{ mmol/l}$ in fosfata $1,49 \text{ mmol/l}$. Jetrni encimi so bili v mejah normale. Ugotavljali so hiperholesterolemijo (celokupni holesterol $6,5 \text{ mmol/l}$, LDL $4,1 \text{ mmol/l}$), za zdravljenje katere je bila uvedena terapija z atorvastatinom 10 mg na dan.

Ob rednem prejemanju terapije se je bolniku delovanje ledvic v naslednjih petih mesecih izboljšalo. Odmerek kortikosteroida so postopoma zmanjšali do vzdrževalnega 8 mg na dan in po osmih mesecih z njim prenehali. Takrat so bile laboratorijske vrednosti: serumski kreatinin $183 \mu\text{mol/l}$, sečnina $13,3 \text{ mmol/l}$, albumin 46 g/l , fosfat $1,19 \text{ mmol/l}$ in korigirani kalcij $2,17 \text{ mmol/l}$. V hemogramu in jetrnih testih ni bilo posebnosti. V urinu je bila prisotna eritrociturija $10 \times 10^6/\text{l}$, beljakovine v 24-urnem urinu $0,29 \text{ g}$, ocena glomerulne filtracije je bila $39 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$. Po enem letu je bil brez subjektivnih težav. Krvni tlak je bil dobro urejen, ob ambulantni kontroli je bil $125/70$ mmHg. V laboratorijskih izvidih je bil serumski kreatinin $185 \mu\text{mol/l}$, ocenjena glomerulna filtracija pa je bila $38 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$. V urinu je bila eritrociturija $29 \times 10^6/\text{l}$, ocenjena dnevna proteinurija $0,091 \text{ g/d}/1,73 \text{ m}^2$. Z zdravljenjem je bilo

doseženo izboljšanje ledvičnega delovanja, ki je bilo stabilno.

RAZPRAVA

S prikazanima kliničnima primeroma smo želeli predstaviti pomembnost rednega spremljanja in pomen imunosupresivnega zdravljenja IgA nefropatije. Predstavljena sta primer bolnika, pri katerem je zaradi opustitve načrtovanega zdravljenja naglo prišlo do končne odpovedi ledvic, in bolnika, pri katerem je ustrezno imunosupresijsko zdravljenje pripeljalo do izboljšanja ledvičnega delovanja pri IgA nefropatiji.

Smernice zdravljenja IgA nefropatije so se v zadnjih letih zelo dopolnile. V preteklosti so bili nefrologi zadržani do imunosupresijskega zdravljenja IgA nefropatije, saj etiopatogeneza bolezni ni bila pojasnjena. Kljub raziskavam o uspešnosti imunosupresije pri zdravljenju IgA nefropatije iz osemdesetih letih prejšnjega stoletja pa šele sodobne smernice priporočajo imunosupresijsko zdravljenje IgA nefropatije s proteinurijo več kot 1 g dnevno (29, 36).

V prvem kliničnem primeru je imel bolnik brezsimptomne spremembe seča, zmereno proteinurijo, mejno povišan krvni tlak in normalno ledvično delovanje. Od dejavnikov, ki so pri bolniku napovedovali slabši potek, je bila prisotna proteinurija več kot 1 g dnevno. Bolniku je bilo po postavitvi diagnoze uvedeno zdravljenje z ARB in ribjim oljem. Zaviralci angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE) in sartani delujejo zaščitno z zmanjšanjem proteinurije in tako upočasnijo potek bolezni (37, 38). Mehanizem ni specifičen za IgA nefropatijo, saj imajo zaviralci ACE in sartani zaščitni učinek pri vseh kroničnih glomerulopatijah s proteinurijo (38). Ribje olje naj bi z vsebnostjo eikozapentanojske kisline vplivalo na produkcijo in aktivnost citokinov in s tem na stopnjo poškodbe glomerula. Raziskave so dokazale, da ribje olje pomembno zmanjša tveganje za slabšanje ledvičnega delovanja in za

nastanek končne ledvične odpovedi med bolniki z IgA nefropatijo (39–42). Proteinurija se je ob terapiji pri bolniku pomembno zmanjšala, vendar je ostajala v območju nad 1 g dnevno. Krvni tlak je bil urejen, vrednosti pa so povprečno presegle mejo 125/75 mmHg, ki je priporočena pri dnevni proteinuriji nad 1 g (34, 37, 38).

Ob spremljanju v nefrološki ambulanti se ob stabilnem ledvičnem delovanju kljub proteinuriji še niso odločili za imunosupresijo. Eden od zadržkov za uvedbo imunosupresivnega zdravljenja v preteklosti so bile pomanjkljive smernice za zdravljenje IgA nefropatije in neželeni učinki zdravljenja z glukokortikoidi. Vloga glukokortikoidov pri zdravljenju IgA nefropatije je bila zato predmet številnih razprav in raziskav (43, 44). Zadnji rezultati kažejo, da glukokortikoidi zmanjšajo proteinurijo in upočasnijo slabšanje ledvičnega delovanja (45).

Sodobne smernice priporočajo zdravljenje IgA nefropatije z metilprednizolonom ob proteinuriji, ki je po šestih mesecih zdravljenja z zaviralci ACE ali sartani vztraja v območju nad 1 g dnevno, četudi je ledvična funkcija še normalna, ne pa pri ocenjeni glomerulni filtraciji (oGF) manj kot 50 ml/min/1,73m² (45). Dokazali so namreč, da je bil delež bolnikov, pri katerih je prišlo do končne ledvične odpovedi, manjši pri skupini bolnikov s proteinurijo nad 1 g dnevno, ki so v terapiji prejeli glukokortikoida (45).

Pri zdravljenju bolnika z IgA nefropatijo je potreben reden nadzor, saj poteka ne moremo predvideti in lahko pride do nenadnega poslabšanja ledvičnega delovanja ali poslabšanja arterijske hipertenzije. Po treh letih rednega zdravljenja in spremljanja v nefrološki ambulanti je bolnik samovoljno prenehal s terapijo in ambulantim vodenjem. Opustitev terapije z ARB je privedla do zvečanja proteinurije in poslabšanja arterijske hipertenzije. Ob tem je prišlo do slabšanja ledvičnega delovanja, ki je v nekaj letih pripeljalo do končne ledvične odpove-

di. Ob ustreznem ambulantnem spremljanju bi lahko pravočasno ugotovili pešanje ledvičnega delovanja in se pravočasno odločili za intenziviranje antihipertenzivne terapije in morebitno uvedbo zdravljenja z glukokortikoidi. Pri bolniku bi bila prav tako potrebna primerna reedukacija o naravi bolezni, pomembnosti ustreznega spremljanja in zdravljenja ter možnih izidih.

Drugi klinični primer opisuje bolnika, pri katerem se je IgA nefropatija izražala kot nefritični sindrom z zmerno proteinurijo, maligno arterijsko hipertenzijo in slabšim ledvičnim delovanjem. Proteinurija več kot 1 g na dan, zvišan krvni tlak s spremembami na tarčnih organih in predvsem okvarjeno delovanje ledvic ob postavitvi diagnoze so bili dejavniki, ki so nakazovali hujši potek bolezni z večjim tveganjem za končno ledvično odpoved. Oslabljeno ledvično delovanje je bilo kombinacija IgA nefropatije in akutnega poslabšanja delovanja ledvic ob maligni arterijski hipertenziji. Potrebna je bila takojšnja ureditev krvnega tlaka, pri čemer je bila potrebna večtirnna antihipertenzivna terapija z zaviralcem ACE, ARB, zaviralcem kalcijevih kanalčkov in diuretikom (46). Vzrok maligne hipertenzije je pogosto IgA nefropatija, zato je treba ob njeni ugotovitvi izključiti ledvično bolezen s pregledom urina (47).

Zaradi proteinurije, slabšega ledvičnega delovanja in histoloških sprememb je bil potreben aktivnejši pristop k zdravljenju IgA nefropatije z uvedbo glukokortikoidov. Pri hitrem slabšanju ledvičnega delovanja z zmanjšano oGF ali hudo patohistološko sliko z več kot polovico polmesečastih glomerulov sodobne smernice priporočajo uvedbo terapije z ciklofosfamidom in glukokortikoidi (28, 29). Omenjena imunosupresivna terapija izboljša ledvično delovanje in zmanjša vnetne spremembe, vidne pri patohistološkem pregledu ledvičnega tkiva (48). Nekateri raziskave pri azijski populaciji so dokazale tudi učinkovitost zdravljenja z mikofenolat mofetilom in azatioprinom (49). Zaradi

omejenih rezultatov in možnosti stranskih učinkov je uvedba druge imunosupresivne terapije indicirana le ob hitrem slabšanju ledvičnega delovanja in slabi prognozi bolezni (19).

Tonzilektomija naj bi z zmanjšanjem tvorbe IgA1 protiteles po nekaterih študijah pripomogla k izboljšanju poteka bolezni (50, 51). Zaradi pomanjkanja kontroliranih raziskav in tveganja pri operaciji je sodobne smernice ne priporočajo (29). Izboljšanje ledvičnega delovanja je bilo pri bolniku rezultat tako ureditve krvnega tlaka in izginotja maligne hipertenzije kot tudi sočasnega zdravljenja IgA nefropatije; bolniku se je pomembno izboljšala prognoza ledvične bolezni.

ZAKLJUČEK

IgA nefropatija predstavlja najpogostejši primarni glomerulonefritis pri odraslih, ki je lahko asimptomatski z benignim potekom, vzrok počasi napredujoče kronične ledvične bolezni ali hitrega slabšanja ledvičnega delovanja. Novejša spoznanja o neimunološkem in predvsem imunološkem zdravljenju te bolezni so privedla do pomembnega izboljšanja prognoze bolezni. Proteinurija je eden najpomembnejših prognostičnih pokazateljev, ki nas usmerja pri zdravljenju bolezni. Pri proteinuriji več kot 1 g dnevno ob optimalnem neimunološkem zdravljenju z zaviralci ACE ali sartani, ribjim oljem in doseženem ciljnem krvnem tlaku do 130/80 mmHg prognozo bolezni pomembno izboljša imunološko zdravljenje, če je ledvično delovanje še sorazmerno dobro ohranjeno.

LITERATURA

1. D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med.* 1987; 64 (245): 709–27.
2. Barratt J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2006; 69 (11): 1934–8.
3. Monteiro RC. New insights in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Nefrologia.* 2005; 25 Suppl 2: 82–6.
4. Schena FP, Gesualdo L. Markers of progression in IgA nephropathy. *J Nephrol.* 2001; 14 (6): 554–74.
5. D'Amico G, Colasanti G, Barbiano di Belgioioso G, et al. Long-term follow-up of IgA mesangial nephropathy: clinico-histological study in 374 patients. *Semin Nephrol.* 1987; 7 (4): 355–8.
6. Silva FG, Chander P, Pirani CL, et al. Disappearance of glomerular mesangial IgA deposits after renal allograft transplantation. *Transplantation.* 1982; 33 (2): 241–6.
7. Odani H, Yamamoto K, Iwayama S, et al. Evaluation of the specific structures of IgA1 hinge glycopeptide in 30 IgA nephropathy patients by mass spectrometry. *J Nephrol.* 2010; 23 (1): 70–6.
8. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22 (10): 1795–803.
9. Novak J, Julian BA, Mestecky J, et al. Glycosylation of IgA1 and pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Immunopathol.* 2012; 34 (3): 365–82.
10. Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet.* 2011; 43 (4): 321–7.
11. Kiryluk K, Novak J, Gharavi AG. Pathogenesis of immunoglobulin A nephropathy: recent insight from genetic studies. *Annu Rev Med.* 2013; 64: 339–56.
12. Gharavi AG, Moldoveanu Z, Wyatt RJ, et al. Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19 (5): 1008–14.
13. Suzuki H, Fan R, Zhang Z, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest.* 2009; 119(6): 1668–77.
14. Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L, et al. Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23 (9): 1579–87.
15. Novak J, Renfrow MB, Gharavi AG, et al. Pathogenesis of immunoglobulin A nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013; 22 (3): 287–94.
16. Lai KN, Leung JC, Chan LY, et al. Podocyte injury induced by mesangial-derived cytokines in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24 (1): 62–72.
17. Lai KN. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8 (5): 275–83.
18. Amore A, Conti G, Cirina P, et al. Aberrantly glycosylated IgA molecules downregulate the synthesis and secretion of vascular endothelial growth factor in human mesangial cells. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36 (6): 1242–52.
19. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2013; 368 (25): 2402–14.
20. Kincaid-Smith P, Fairley K. The investigation of hematuria. *Semin Nephrol.* 2005; 25 (3): 127–35.
21. Hall CL, Bradley R, Kerr A, et al. Clinical value of renal biopsy in patients with asymptomatic microscopic hematuria with and without low-grade proteinuria. *Clin Nephrol.* 2004; 62 (4): 267–72.
22. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol.* 2004; 24 (3): 179–96.
23. Eison TM, Hastings MC, Moldoveanu Z, et al. Association of IgG co-deposition with serum levels of galactose-deficient IgA1 in pediatric IgA nephropathy. *Clin Nephrol.* 2012; 78 (6): 465–9.
24. Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int.* 2007; 71 (11): 1148–54.
25. Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol.* 2005; 18 (5): 503–12.
26. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int.* 2009; 76 (5): 534–45.
27. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, et al. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22 (4): 752–61.
28. Beck L, Bomback AS, Choi MJ, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62 (3): 403–41.
29. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines-application to the individual patient. *Kidney Int.* 2012; 82 (8): 840–56.

30. Laville M, Alamartine E. Treatment options for IgA nephropathy in adults: a proposal for evidence-based strategy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19 (8): 1947–51.
31. Lv J, Zhang H, Zhou Y, et al. Natural history of immunoglobulin A nephropathy and predictive factors of prognosis: a long-term follow up of 204 cases in China. *Nephrology (Carlton)*. 2008; 13 (3): 242–6.
32. Li PK, Ho KK, Szeto CC, et al. Prognostic indicators of IgA nephropathy in the Chinese-clinical and pathological perspectives. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 (1): 64–9.
33. Mackinnon B, Fraser EP, Cattiran DC, et al. Validation of the Toronto formula to predict progression in IgA nephropathy. *Nephron Clin Pract*. 2008; 109 (3): 148–53.
34. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18 (12): 3177–83.
35. Sprangers B, Kuypers DR. Recurrence of glomerulonephritis after renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2013; 27 (4): 126–34.
36. Le W, Liang S, Hu Y, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 (4): 1479–85.
37. Praga M, Gutiérrez E, González E, et al. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14 (6): 1578–83.
38. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35 (6): 1155–65.
39. Donadio JV, Grande JP, Bergstralh EJ, et al. The long-term outcome of patients with IgA nephropathy treated with fish oil in a controlled trial. *Mayo Nephrology Collaborative Group*. *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10 (8): 1772–7.
40. Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2002; 347 (10): 738–48.
41. Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP, et al. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 (7): 1197–203.
42. Grande JP, Donadio JV. Role of dietary fish oil supplementation in IgA nephropathy. Mechanistic implications. *Minerva Urol Nefrol*. 2001; 53 (4): 201–9.
43. Katafuchi R, Ninomiya T, Mizumasa T, et al. The improvement of renal survival with steroid pulse therapy in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23 (12): 3915–20.
44. Moriyama T, Honda K, Nitta K, et al. The effectiveness of steroid therapy for patients with advanced IgA nephropathy and impaired renal function. *Clin Exp Nephrol*. 2004; 8 (3): 237–42.
45. Zhou YH, Tang LG, Guo SL, et al. Steroids in the treatment of IgA nephropathy to the improvement of renal survival: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011; 6 (4): 187–88.
46. Varon J. Treatment of acute severe hypertension: current and newer agents. *Drugs*. 2008; 68 (3): 283–97.
47. Welch TR, McAdams AJ, Berry A. Rapidly progressive IgA nephropathy. *Am J Dis Child*. 1988; 142 (7): 789–93.
48. Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18 (7): 1321–9.
49. Locatelli F, Vecchio LD, Pozzi C. IgA glomerulonephritis: beyond angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006; 2 (1): 24–31.
50. Hotta O, Taguma Y, Yoshizawa N, et al. Long-term effects of intensive therapy combined with tonsillectomy in patients with IgA nephropathy. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1996; 523: 165–8.
51. Akagi H, Kosaka M, Hattori K, et al. Long-term results of tonsillectomy as a treatment for IgA nephropathy. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2004 (555): 38–42.