Nefropatia IgA

Magdalena DURLIK[1]
Agnieszka PERKOWSKA-PTASIŃSKA[2*]

[1]Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Prof. dr hab. med. *Magdalena Durlik*

[2]Pracownia Histopatologii Kliniki Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych. Instytut Transplantologii im. prof. Tadeusza Orłowskiego. Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Dr hab. med. *Agnieszka Perkowska-Ptasińska*

Nefropatia IgA należy do najczęściej występujących glomerulopatii w populacji. Jest to choroba autoimmunologiczna związana z upośledzoną galaktozylacją regionu zawiasowego IgA1, w surowicy krwi pacjentów występują podwyższone ilości niedogalaktyzolowanej IgA1 (Gd-IgA1) przeciwko, której powstają autoprzeciwciała w klasie IgA i IgG, które tworzą z nią kompleksy immunologiczne odkładające się w mezangium kłębuszków nerkowym. Obraz kliniczny jest różnorodny od bezobjawowego białkomoczu i krwinkomoczu do gwałtownie postępującego kzn. Decyzja o rodzaju leczenia jest oparta na indywidualnych czynnikach rokowniczych. Uwzględniane są przede wszystkim parametry kliniczne (białkomocz, eGFR, nadciśnienie tętnicze) a ostatnio także morfologiczne w postaci klasyfikacji oksfordzkiej MEST. U wszystkich pacjentów zaleca się leczenie nefroprotekcyjne- intensywną blokadę układu RAA. Przy nieskuteczności leczenia nefroprotekcyjnego zaleca się sześciomiesięczny kurs glikokortykosteroidami u chorych umiarkowanego ryzyka. W świetle dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych nie ma podstaw do rekomendowania innych leków immunosupresyjnych w leczeniu IgAN poza przypadkami RPGN.

(NEFROL. DIAL. POL. 2016, 20, 54-61)

IgA nephropathy

IgA nephropathy is the most prevalent primary glomerular disease worldwide. To date is clear that IgAN is related to autoantibodies against under- galactosylated IgA1 resulting in formation of circulating IgA immune complexes, which are pivotal to development of nephritis. IgA nephropathy exhibits a widely varying clinical course from asymptomatic urinary abnormalities to rapidly progressive renal failure. Key to therapeutic decision making is assessment of individual's prognosis. Clinical parameters (proteinuria, eGFR) are used to estimate risk but clinical value of novel MEST classification remains to be determined. Supportive treatment is recommended for all patients – intense RAS blockade. Adding corticosteroids after initiating supportive car is recommended in intermediated risk. Other immunosuppressive drugs, or combination immunosuppressive treatment are not recommended in patients with high-risk IgA except for those rare patients with RPGN.

(NEPROL. DIAL. POL. 2016, 20, 54-61)

Słowa kluczowe:
• nefropatia IgA
• diagnostyka nefropatii IgA
• rokowanie w nefropatii IgA
• leczenie nefropatii IgA

Key words:
• IgA nephropathy
• IgA nephropathy diagnosis
• IgA nephropathy prognosis
• IgA nephropathy prognosis

**Autor odpowiedzialny za obraz morfologiczny i dokumentację fotograficzną.*

Patogeneza

Pierwotna nefropatia IgA jest mezangialnym rozplemowym kłębuszkowym zapaleniem nerek ze złogami IgA i C3 w mezangium (często obecne także złogi IgG i IgM). Wtórna nefropatia IgA występuje w przebiegu plamicy Schönleina-Henocha, SLE, marskości wątroby, spondyloartropatii zapalnych, zapalnych chorobach jelit, chłoniaków, zakażenia HIV, celiakii.

Nefropatia IgA (IgAN) opisana została po raz pierwszy w 1968 r. przez Jeana Bergera w Paryżu (choroba Bergera). Należy do najczęściej występujących glomerulopatii w populacji, wykazuje duże zróżnicowanie geograficzne; w Europie stanowi 4-25% wszystkich kłębuszkowych zapaleń nerek (kzn), w Japonii 25-50%, najrzadziej spotykana jest w Afryce. W Europie mężczyźni chorują 2-3 razy częściej niż kobiety. Manifestacja kliniczna to nawracający krwiomocz (40-50% przypadków), dotyczy osób głównie w wieku 20-30 lat, pojawia się 24-48 godzin po infekcji dróg oddechowych, rzadziej przewodu pokarmowego, trwa od kilku godzin do kilku dni, ustępuje samoistnie, pomiędzy epizodami krwiomoczu zazwyczaj utrzymuje się krwinkomocz. Remisje trwają od kilku miesięcy do kilku lat. Bezobjawowy krwinkomocz i białkomocz występują u 40-70% dorosłych. Zespół nerczycowy rzadko rozwija się w przebiegu IgAN, w 5-10% przypadków. Nadciśnienie tętnicze występuje u 20-40% dorosłych. Ostra niewydolność nerek dotyczy mniej niż 5% chorych i może być odwracalna (okluzja cewek nerkowych przy masywnym krwiomoczu) lub spowodowana gwałtownie postępującym kzn z półksiężycami. Przebieg kliniczny jest zazwyczaj skąpoobjawowy, często jest to przypadkowe rozpoznanie, choroba ma dość łagodny przebieg, schyłkowa niewydolność nerek opisywana jest u 15% do 20% pacjentów po 10 latach, a u 30% do 40% po 20 latach od rozpoznania.

Ostatnie lata wniosły wiele nowych, istotnych informacji na temat patogenezy IgAN. Jest to choroba autoimmunologiczna związana z odkładaniem się w kłębuszku nerkowym kompleksów immunologicznych zawierających IgA. Rozwój procesu zapalnego w kłębuszku nerkowym związany jest działaniem kilku powiązanych ze sobą niekorzystnych zdarzeń. W przebiegu IgAN stwierdza się upośledzoną galaktozylację regionu zawiasowego IgA1, w surowicy krwi pacjentów występują podwyższone ilości niedogalaktyzolowanej IgA1 (Gd-IgA1) przeciwko, której powstają autoprzeciwciała w klasie IgA i IgG, które tworzą z nią kompleksy immunologiczne odkładające się w mezangium kłębuszków nerkowym. Odłożone kompleksy aktywują układ dopełniacza, prozapalne cytokiny, chemokiny. Do-

Adres do korespondencji:
Prof. dr hab. med. Magdalena Durlik
Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Nowogrodzka 59; 02-006 Warszawa
Email: magdalena.durlik@wum.edu.pl

Dr hab med. Agnieszka Perkowska-Ptasińska
Pracownia Histopatologii, Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Nowogrodzka 59; 02-006 Warszawa
Email: aggape@poczta.onet.pl

chodzi do rozplemu komórek mezangium, przybytku ich macierzy a w dalszej konsekwencji toczącego się procesu zapalnego do twardnienia kłębuszków i włóknienia tkanki śródmiąższowej. Produkcja Gd-IgA1 jest uwarunkowana genetycznie. Predyspozycje genetyczna potwierdziły badania asocjacyjne całego genomu (GWAS –Genome-Wide Association Studies) u chorych z IgAN. Dotychczas zidentyfikowano 15 loci predysponujących do rozwoju IgAN mi. MHC związane z chromosomem 6, genami regulującymi układ immunologiczny błon śluzowych, czy układ dopełniacza. Badania genetyczne 85 populacji na świecie potwierdziły najmniejszą predyspozycję w krajach Afryki i największą we wschodniej Azji. Nie wszyscy osobnicy z Gd-IgA rozwijają kzn. Istnieje kilka hipotez tłumaczących powstawanie autoprzeciwciał przeciwko Gd-IgA. Sugeruje się zjawisko molekularnej mimikry z antygenami bakteryjnymi lub wirusowymi albo pochodzącymi z pożywienia. Inna hipoteza zakłada przedostanie się plazmoblastów z ekspresją IgA z błon śluzowych do krążenia dużego.

Ostateczne rozpoznanie nefropatii IgA należy postawić na podstawie oceny wycinka nerki pobranego biopsyjnie.

Obraz morfologiczny nefropatii IgA

Obraz w mikroskopie świetlnym

Kłębuszki:

Zróżnicowana morfologia:

• rozplem mezangium (najczęstszy typ uszkodzenia),

• ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków,

• rozplem i zapalenie endokapilarne (ogniskowe, rzadziej rozlane),

• martwica pętli naczyniowej,

• obecność półksiężyców (segmentalnych, rzadziej globalnych), rzadko w ponad 50% kłębuszków,

• typ uszkodzenia błoniasto-rozplemowy (relatywnie rzadki typ uszkodzenia) ze zdwojeniem okonturowania części kapilar.

Wymienione zmiany mogą być izolowane bądź współistnieć, ich nasilenie może być minimalne do znacznego.

! Uwaga: w IgA-N charakterystyczne jest współistnienie zmian ostrych (aktywnych) i przewlekłych (bliznowacenie wtórne do zmian ostrych).

Śródmiąższ i cewki:

• Ogniskowe zapalenie w śródmiąższu

• Ogniskowe włóknienie zrębu i zanik cewek

Naczynia tętnicze:

• Według niektórych autorów nefropatia IgA zwiększa ryzyko wystąpienia zmian mikroangiopatycznych

Obraz immunofluorescencyjny

• Obecność rozlanych i globalnych złogów IgA w mezangium, niekiedy także wzdłuż okonturowania części kapilar kłębuszkowych (obecność złogów w ścianie kapilar koreluje z występowaniem zapalenia endokapilarnego).

• Równe, lub mniej intensywne (w porównaniu do IgA) świecenie w preparatach barwionych na obecność lekkich łańcuchów λ, C3, niekiedy także IgG.

• W większości przypadków IgA-N złogi lekkich łańcuchów κ w kłębuszkach są mniej obfite niż złogi lekkich łańcuchów lambda, lub w ogóle nie występują

! Uwaga: w przypadku IgA-N przewaga w świeceniu jednego z lekkich łańcuchów w badaniu IFL nie świadczy o gammapatii monoklonalnej

• W części przypadków – świecenie mezangium w preparatach barwionych na obecność fibrynogenu,

• złogi fibrynogenu widoczne są także zwykle w segmentach objętych martwicą oraz w obrębie półksiężyców komórkowych

Obraz ultrastrukturalny

• obecność niezorganizowanych elektronowogęstych złogów w paramezangium i w mezangium, niekiedy także w rejonie podśródbłonkowym (20-30% przypadków), niekiedy także wewnątrzbłonowo,

• częste współistnienie zaburzeń struktury GBM: ścieńczenie, odcinkowe rozwarstwienia,

• przybytek elementów mezangium,

• niekiedy rozplem śródbłonka i obecność komórek zapalnych w kapilarach kłębuszkowych.

Systemy klasyfikacji zmian morfologicznych w IgA-N

• Pośród wielu stosowanych klasyfikacji dwie najbardziej popularne to klasyfikacja Haasa (klasyfikacja opisowa) (Tab. I) i klasyfikacja oxfordzka (półilościowa ocena 4 wybranych parametrów morfologicznych).

Klasyfikacja Oxfordzka:

Obejmuje 4 parametry morfologiczne:

M: rozplem mezangium,

0: zwiększenie komórkowości mezangium (definiowane jako ≥ 4 komórki w 1 lub więcej segmentach

kłębuszkowych) w ≤50% kłębuszków

1: zwiększenie komórkowości mezangium w >50% kłębuszków

E: zwiększenie komórkowości kapilar kłębuszkowych:

0: bez wzrostu komórkowości

1: zwiększenie komórkowości występuje przynajmniej w niektórych kapilarach

S: segmentalne twardnienie w kłębuszkach

0: bez cech twardnienia segmentalnego

1: cechy twardnienia segmentalnego wstępują w przynajmniej 1 kłębuszku

T: włóknienie zrębu i zanik cewek

0: obszar kory nerki objęty włóknieniem zrębu i zanikiem cewek ≤ 25% powierzchni

dostępnej ocenie

1: obszar kory nerki objęty włóknieniem zrębu i zanikiem cewek obejmuje 26-50% powierzchni

dostępnej ocenie

2: obszar kory nerki objęty włóknieniem zrębu i zanikiem cewek obejmuje > 50% powierzchni

dostępnej ocenie

Krąg różnicowy

1. Infekcyjne kzn ze złogami IgA

liczne złogi podnabłonkowe typu „hump"

2. Nefropatia toczniowa

- oprócz IgA deponowane są złogi IgG, C3, C1q i obu lekkich łańcuchów, niekiedy także IgM (tzw. „full house pattern"),

- w większości przypadków TZN świecenie w IgG i C1q jest silniejsze niż w IgA,

- LN, w klasie III i IV typowo obecne są obfite złogi podśródbłonkowe, w IgA-N obfite złogi podśródbłonkowe należą do rzadkości

- w przypadku skąpych złogów C1q i podobnie intensywnego świecenie w IgA i IgG odróżnienie IgAN i TZN może być bardzo trudne

3. Zmiany minimalne ze złogami IgA

- Obraz histologiczny jak w zmianach minimalnych (bez lub minimalny rozplem mezangium, rozlane stopienie wypustek podocytarnych) uzupełniony o obecność złogów IgA w mezangium kłębuszków.

Przypadki tego typu to najpewniej nakładanie się dwóch niezależnie od siebie przebiegających glomerulopatii: nefropatii IgA i zmian minimalnych.

4. Wątrobowe twardnienie kłębuszków

- U większości osób z marskością wątroby w mezangium kłębuszków obecne są złogi IgA, Tylko w części tych przypadków złogom towarzyszy morfologiczne uszkodzenie kłębuszków.

Obraz morfologiczny w plamicy Schönleina-Henocha

Obraz w mikroskopie świetlnym

Kłębuszki:

Zróżnicowana morfologia, typy uszkodzeń takie same jak w IgA-N:

• rozplem i zapalenie endokapilarne (częściej niż w IgA-N),

• martwica pętli naczyniowej (częściej niż w IgA-N),

• rozplem mezangium,

• ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków,

• obecność półksiężyców (segmentalnych, rzadziej globalnych),

• zdwojenie okonturowania kapilar.

Wymienione zmiany mogą być izolowane bądź współistnieć, ich nasilenie może być minimalne do znacznego.

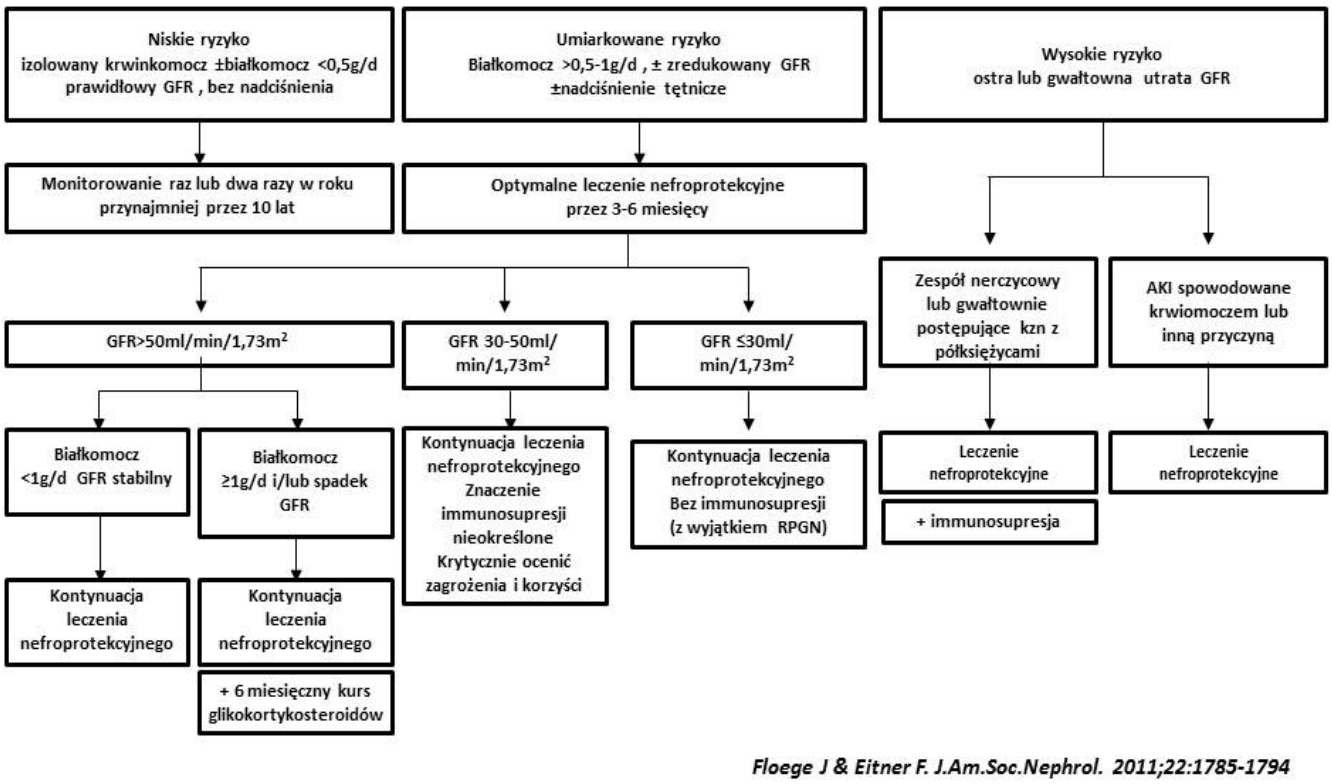
Śródmiąższ i cewki:

Tabela I

Klasyfikacja zmian morfologicznych w przebiegu IgA-N według Haasa.

Classification of morphological changes in the course of IgA-N according Haas.

klasa	Charakterystyka
I.	ogniskowa proliferacja mezangium
II.	ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków
III.	ogniskowy rozplem w kłębuszkach
IV.	rozlany rozplem w kłębuszkach
V.	twardnienie > 40% kłębuszków, lub włóknienie >50% powierzchni kory



Floege J & Eitner F. J.Am.Soc.Nephrol. 2011;22:1785-1794

Rycina 1
Algorytm postępowania w pierwotnej IgA nefropatii w zależności od objawów wyjściowych.
Treatment algorithm for patents with primary IgAN depending on their initial presentation.

• Ogniskowe zapalenie w śródmiąższu
• Ogniskowe włóknienie zrębu i zanik cewek

Naczynia tętnicze:
• martwicze zapalenie kapilar okołocewkowych (rzadko),
• poza tym niespecyficzne uszkodzenie

Badanie immunofluorescencyjne
Obraz immunofluorescencyjny taki sam jak w IgA-N, w plamicy SH częściej złogi kompleksów immunologicznych widoczne poza mezangium także w ścianie kapilar kłębuszkowych.

Obraz ultrastrukturalny
Obraz ultrastrukturalny taki sam jak w IgA-N, w plamicy SH elektronowogęste złogi obecne są poza mezangium także w rejonie podśródbłonkowym.

Krąg różnicowy: jak w IgA-N

!Uwaga: nie jest możliwe rozróżnienie IgA-N od plamicy SH na podstawie morfologii bioptatu nerki.

Leczenie
Przedstawione rekomendacje oparte są na zaleceniach KDIGO 2012, do których zostały dodane najważniejsze doniesienia oparte na wynikach badań randomizowanych i obserwacyjnych opublikowanych w ostatnich latach.

Ocena czynników ryzyka progresji
W przypadku potwierdzonej biopsją nefropatii IgA należy wykluczyć wtórne przyczyny

Ocena ryzyka progresji na podstawie (w momencie rozpoznania i podczas dalszej obserwacji):
• wielkości białkomoczu
• nadciśnienia tętniczego
• wielkości eGFR

Ocena ryzyka progresji na podstawie obrazu morfologicznego.

Leczenie nefroprotekcyjne- wszyscy pacjenci
• kontrola ciśnienia tętniczego
• stosowanie ACE inhibitorów lub ARB
• ograniczenie sodu w diecie
• kontrola podaży białka, jeśli eGFR<60 ml/min
• stosowanie statyn, jeśli cholesterol całkowity>200 mg/dl
• kontrola wszystkich elementów zespołu metabolicznego
• włączenie antagonistów aldosteronu w przypadkach niedostatecznej kontroli białkomoczu przez ACEi lub ARB
• zaprzestanie palenia
• unikanie NLPZ.

Leczenie hipotensyjne i ograniczające białkomocz
Długotrwałe leczenie ACEi lub ARB jeżeli białkomocz >1,0/d ze zwiększaniem dawki w zależności od wartości ciśnienia tętniczego

Sugeruje się także leczenie ACEi lub ARB, jeśli białkomocz dobowy wynosi od 0,5 do 1,0 /d

ACEI lub ARB powinny być stopniowo zwiększane do dawek, przy których białkomocz utrzymuje się poniżej 1,0/d, jeśli są tolerowane przez pacjenta

Docelowe wartości ciśnienia tętniczego powinny wynosić <130/80 mmHg przy białkomoczu <1,0 /d oraz <125/75 mmHg, jeśli wyjściowo białkomocz >1,0/d

Leki immunosupresyjne
U pacjentów z utrzymującym się białkomoczem równym lub większym od 1,0/d, pomimo optymalnego leczenia nefroprotekcyjnego obejmującego ACEi lub ARB i kontrolę ciśnienia tętniczego, z GFR>50 ml/min/1,73 m^2 zaleca się 6-miesięczne leczenie glikokortykosteroidami (GS).

Najczęściej stosowane są dwa schematy leczenia GS oparte na wynikach przeprowadzonych badań randomizowanych:

Schemat wg. Pozzi C.: Pulsy metylprednisolonu 1,0 g przez 3 dni w 1, 3, 5 miesiącu (łącznie 9,0 g MP) oraz doustnie prednizon 0,5 mg/kg mc co drugi dzień przez 6 miesięcy.

Schemat wg. Manno C.: Doustny prednizon przez 6 miesięcy początkowo 0,8-1 mg/kg mc przez 2 miesiące następnie redukcja o 0,2 mg/kg/d co miesiąc przez kolejne 4 miesiące.

Inne leki immunosupresyjne: autorzy KDIGO nie zalecają dołączania do glikokortykosteroidów cyklofosfamidu lub azatiopryny poza przypadkami gwałtownie postępującego kzn z tworzeniem półksiężyców.

Nie zaleca się stosowania leczenia immunosupresyjnego przy GFR<30 ml/min/1,73 m^2 (*„point of no return”*) poza przypadkami gwałtownie postępującego kzn

z półksiężycami.

Nie zaleca się stosowania MMF w nefropatii IgA.

Jako leczenie wspomagające u pacjentów z utrzymującym się białkomoczem >1,0 g/d mimo adekwatnego leczenia zachowawczego sugeruje się podawanie omega-3-kwasów.

Nie zaleca się stosowania leków przeciwpłytkowych.

Nie zaleca się tonsilektomii, jako metody terapii nefropatii IgA.

Zmiany minimalne ze złogami IgA.

Zaleca się leczenie takie samo jak w zespole nerczycowym w przebiegu nefropatii zmian minimalnych.

Ostre uszkodzenie nerek z krwiomoczem.

U pacjentów z nefropatią IgA zaleca się biopsję nerki, jeśli po 5 dniach od momentu pogorszenia funkcji nerek nie obserwuje się poprawy. Jeśli biopsja nerki wykazuje jedynie ATN i wałeczki erytrocytarne w świetle cewek stosuje się leczenie zachowawcze AKI.

Gwałtownie postępujące kzn z tworzeniem półksiężyców.

Zaleca się leczenie analogiczne do terapii zapalenia naczyń z ANCA- GS w skojarzeniu z cyklofosfamidem.

Komentarz

Ocena czynników ryzyka progresji

Do tradycyjnych czynników klinicznych ryzyka progresji IgAN zalicza się: wiek, nadciśnienie tętnicze, zespół metaboliczny, otyłość, palenie papierosów białkomocz >1,0 g/d (>0,5 g//d), upośledzoną funkcję nerek w momencie rozpoznania, nieobecność krwiomoczu, stały krwinkomocz. Wiele badań wskazuje, że dane kliniczne (białkomocz, ciśnienie tętnicze) uzyskane z co najmniej dwuletniej obserwacji pozwalają dokładnie określić rokowanie w IgAN.

Nowe nieinwazyjne biomarkery IgAN to poziom Gd-IgA1 w surowicy (podwyższony) oraz obecność krążących autoprzeciwciał przeciwko Gd-IgA1 w klasie IgA i IgG. Bertoux i wsp. wykazali, że wysokie stężenia autoprzeciwciał korelują z ryzykiem śmiertelności i schyłkowej niewydolności nerek. Dotychczas nie są dostępne komercyjne testy dla oznaczania Gd-IgA1 i autoprzeciwciał.

Istotnym czynnikiem rokowniczy jest obraz morfologiczny wycinka nerki. W opublikowanej w 2009 roku oxfordzkiej klasyfikacji IgAN wykazano, że czynnikami prognostycznym niezależnymi od cech klinicznych w momencie rozpoznania lub dalszej obserwacji są cztery zmiany morfologiczne (MEST): zwiększenie komórkowości mezangium (M), zwiększenie komórkowości kapilar kłębuszkowych (E), segmentalne twardnienie kłębuszków (S), włóknienie zrębu i zanik cewek (T). Walidację klasyfikacji oxfordzkiej podjęto w kilkunastu badaniach, w większości z nich najsilniejszym elementem źle rokującym było włóknienie zrębu i zanik cewek (T), następnie S i M. Walidacja klasyfikacji oxsfordzkiej na materiale badania VALIGA wykazała niezależny związek M, S, T z utratą filtracji kłębuszkowej ale dodanie zmian M, S, T do cech klinicznych miało wartość predykcyjną tylko u pacjentów nie otrzymujących leczenia immunosupresyjnego. Na podstawie wspólnej analizy populacji europejskiej z badania VALIGA i amerykańskiej Oxford Deriviation, North American Validation w których oceniano rokowanie (50% utraty GFR lub schyłkowa niewydolność nerek) stwierdzono, że połączenie skali MEST i danych klinicznych w momencie biopsji ma porównywalną wartość prognostyczną jak same dane klinicznymi z okresu 2 lat u chorych leczonych i nieleczonych immunosupresyjnie. Z czego wynika, że połączenie skali MEST z danymi klinicznymi w momencie biopsji pozwala na wcześniejszą ocenę rokowania.

Należy zauważyć, że zalecenia KDIGO opierają się na ocenie klinicznych czynników progresji takich jak białkomocz, GFR, ciśnienie tętnicze, nie uwzględniają cech patomorfologicznych. Nie ma jeszcze wyników żadnego prospektywnego badania wykazującego poprawę przebiegu IgAN, jeśli do decyzji klinicznej zostałaby dołączona sakla MEST.

Leczenie nefroprotekcyjne

Najważniejszym elementem leczenia nefroprotekcyjnego jest kontrola ciśnienia tętniczego i hamowanie układu RAA. Wiele badań klinicznych potwierdza dobroczynny efekt ACEi lub ARB w redukcji białkomoczu i hamowaniu progresji choroby nerek w IgAN. Analiza Cochrane Library z 2011 oceniająca efekty leczenia nieimmunosupresyjnego IgAN w 56 randomizowanych badaniach klinicznych potwierdziła, że leczenie hipotensyjne szczególnie z zastosowaniem leków blokujących układ RAA(RASB) ma najsilniejszy efekt nefroprotekcyjny w porównaniu z innymi terapiami, takimi jak leki przeciwpłytkowe/przeciwkrzepliwe, omega-3 kwasy, statyny, fenytoina, witamina E, chromoglikan sodu, zioła chińskie. Ostatnie doniesienia potwierdziły także skuteczność aliskirenu, bezpośredniego inhibitora reniny. Metaanaliza 6 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzona przez Cheng J. i wsp wykazała większą skuteczność łączonej terapii ACEi z ARB na redukcję białkomoczu w IgAN w porównaniu z leczeniem samymi ACEi lub ARB. Nie obserwowano negatywnego wpływu na wielkość GFR ani zwiększonego ryzyka hiperpotasemii.

Glikokortykosteroidy

Wyniki trzech randomizowanych badań klinicznych (Lv J., Pozzi C., Manno C.) wykazały, że duże dawki GS podawane u pacjentów z białkomoczem i zachowaną czynnością nerek (GFR>50 ml/min) przez 6 miesięcy istotnie redukują białkomocz i zmniejszają ryzyko progresji niewydolności nerek. Nie zaleca się małych dawek GS podawanych przewlekle lub co drugi dzień, gdyż okazały się nieskuteczne (badanie Hogg - USA i Katafuchi- Japonia).

Metaanaliza opublikowana w 2012 roku przez Lv J. i wsp. reprezentujących TESTING STUDY GROUP obejmowała 9 badań klinicznych z 536 pacjentami z białkomoczem >1,0 i prawidłową funkcją nerek wykazała, że leczenie GS związane było z redukcją białkomoczu i mniejszym ryzykiem niewydolności nerek (RR=0,32, p=0,002). Wyniki metaanalizy wykazały także, że duże dawki (>30 mg/d prednizonu lub pulsy dożylne MP) stosowane< 1 roku działają nefroprotekcyjnie, natomiast niskie dawki stosowane przewlekle nie wywierają tego efektu. Leczenie GS było związane jednak ze wzrostem ryzyka działań niepożądanych o 55%.

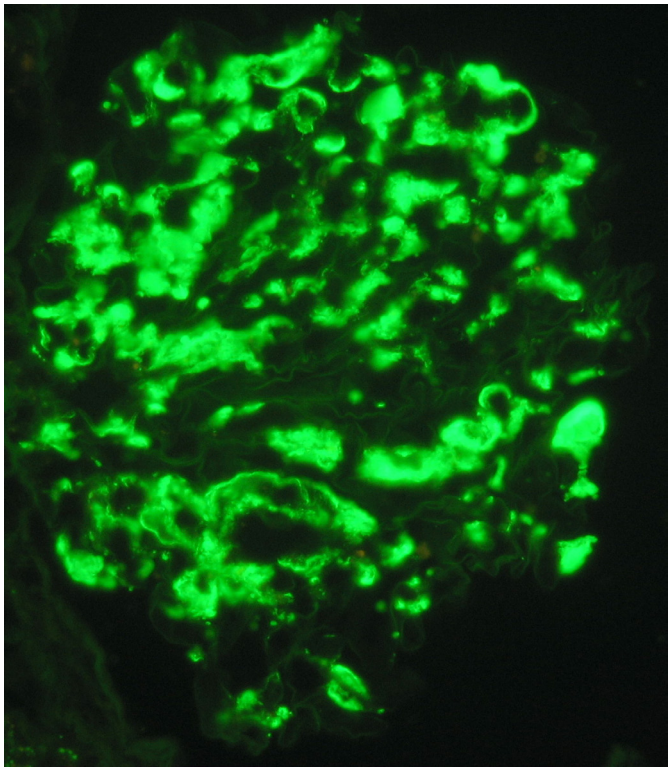
Przegląd *Cochrane Library* zastosowania leków immunosupresyjnych w nefropatii IgA opublikowany w 2015 roku analizował 32 badania obejmujące 1781 pacjentów. Sześć z tych badań dotyczyło leczenia GS i potwierdziło korzystny efekt GS w porównaniu z placebo lub nieleczeniem. Nadal jednak nie uzyskano odpowiedzi na pytanie czy GS są skuteczne u pacjentów z GFR<30 ml/min oraz jaki jest optymalny schemat leczenia GS w IgAN?

Toczy się badanie kliniczne TESTING (*Therapeutic Evaluation of Steroids In IgA Nephropathy*) rekrutujące pacjentów w szerokim zakresie GFR od 20 do 90 ml/min, które powinno wnieść nowe informacje terapeutyczne.

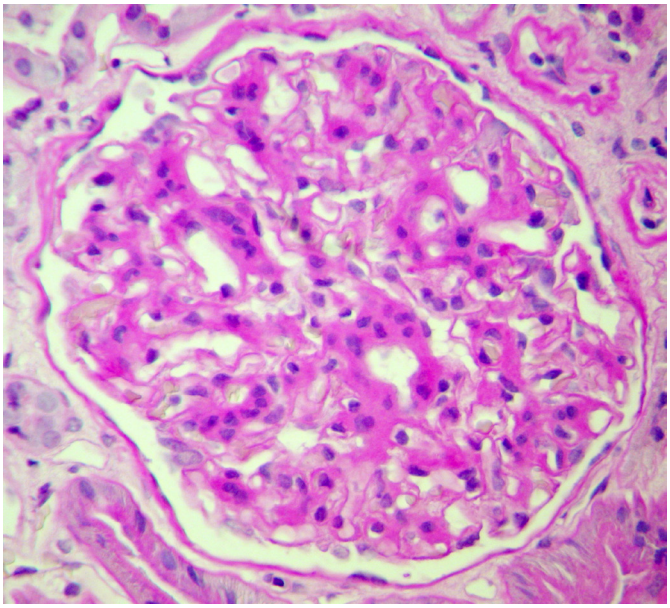
W badaniu VALIGA (*European Validation Study of the Oxford Classification of IgAN*) retrospektywnie oceniono rolę GS w leczeniu IgAN i wykazano, że GS redukują białkomocz i spowalniają ubytek GFR, ten korzystny efekt obserwowano także u chorych z GFR<50 ml/min, zwłaszcza jeżeli białkomocz wynosił >3,0 g/d. Retrospektywnej analizie poddano 1147 pacjentów sklasyfikowanych według MEST, rodzaju leczenia (długość leczenia, nie dawka). Leczenie immunosupresyjne otrzymało 46% chorych w tym 98% w postaci GS. Pacjenci leczeni GS prezentowali większe kliniczne i morfologiczne czynniki ryzyka progresji, otrzymywali więcej leków hipotensyjnych, w tym w większej proporcji blokujących RAA (RASB). Leczenie GS było związane z redukcją białkomoczu, wolniejszym spadkiem GFR i lepszym zachowaniem czynności nerek. Dobrano także (*propensity score*) 184 pacjentów leczonych GS i RASB (leki blokujące układ RAA) do 184 pacjentów z porównywalnymi czynnikami ryzyka progresji leczonych tylko RASB i wykazano, że GS w skojarzeniu z RASB w większym stopniu redukują białkomocz i spowalniają ubytek GFR. Ten korzystny wpływ GS dotyczył także chorych z GFR<50 ml/min i wzrastał proporcjonalnie z wielkością białkomoczu. W komentarzu do przedstawionej publikacji C.Ponticelli i R.Glassok podkreślają, że otrzymane wyniki nakazują zastanowić się, czy nie rozszerzyć zaleceń KDIGO dotyczących leczenia GS o grupę chorych z GFR 30-50 ml/min.

Glikokortykosteroidy w skojarzeniu ACEI

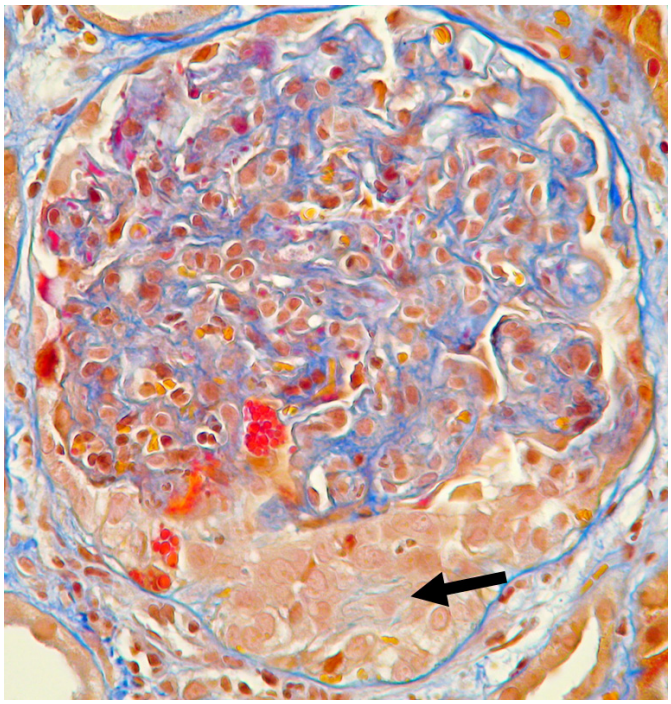
W dwóch randomizowanych badaniach przeprowadzonych u chorych z białkomoczem >1,0 g/d i GFR>50 ml/min wykazano, że skojarzone leczenie GS i ACEi jest bardziej skuteczne od samych ACEi w zachowaniu czynności nerek (Lv J. i wsp., Manno C. i wsp.). Zastrzeżeniem jest fakt, że w obu badaniach chorym polecono odstawienie wszystkich leków blokujących układ RAA na 4 tygodnie przed randomizacją, co mogło mieć wpływ na otrzymane wyniki. Cytowany powyżej przegląd *Cochrane Library* 2015 potwierdza jednak większą skuteczność



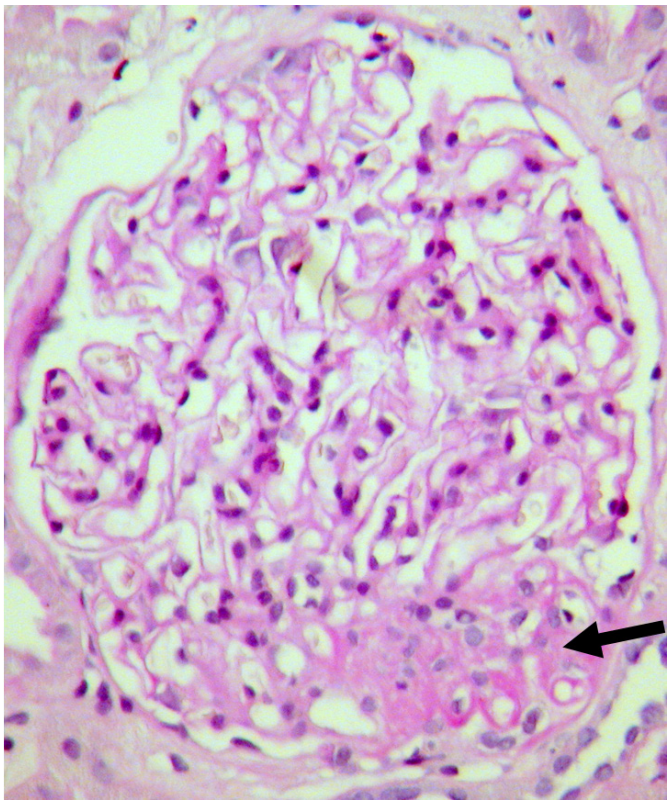
Rycina 1
Nefropatia IgA. Złogi IgA i lekkich łańcuchów λ (w większości przypadków także C3 i mniej obfitych lekkich łańcuchów κ) w mezangium kłębuszków. Badanie immunofluorescencyjne.
IgA nephropathy. IgA, λ light chain (in majority of cases C3 and less prominent κ light chain) in glomerular mesangium. Immunofluorescence microscopy.



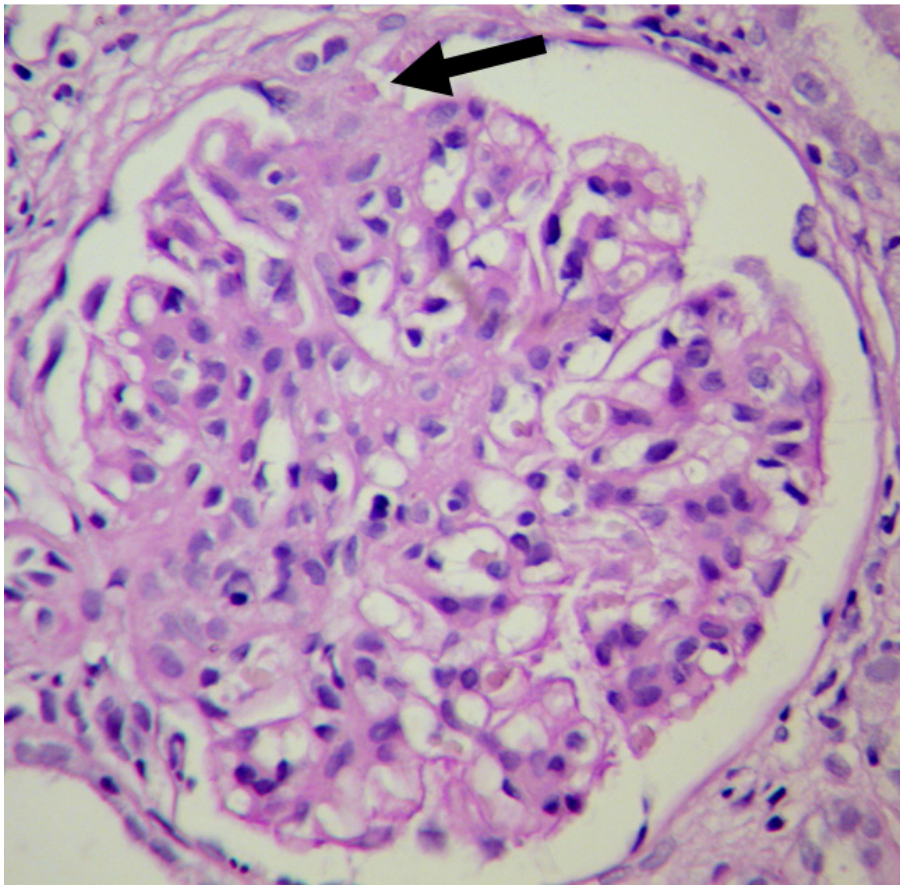
Rycina 2
Nefropatia IgA. Globalny rozplem mezangium, klasa III lub IV (w zależności od rozległości zmian rozplemowych we wszystkich dostępnych ocenie kłębuszkach) według klasyfikacji Haasa. Barwienie PAS.
IgA nephropathy. Global increase in mesangial components, class III or IV according to Haas (depending on the distribution of proliferative lesions in other glomeruli). PAS staining.



Rycina 3
Nefropatia IgA. Rozplem endokapilarny (zwiększenie liczby komórek w świetle kapilar), oraz segmentalny półksiężyc komórkowy (strzałka). Klasa III lub IV (w zależności od rozległości zmian rozplemowych we wszystkich dostępnych ocenie kłębuszkach) według klasyfikacji Haasa. W obrębie półksiężyca widoczne są pojedyncze erytrocyty. Barwienie AFOG.
IgA nephropathy. Endocapillary proliferation and inflammation accompanied by segmental cellular crescent (arrow). Class III or IV according to Haas (depending on the distribution of proliferative lesions in other glomeruli). There are few erythrocytes in a crescent. AFOG staining.



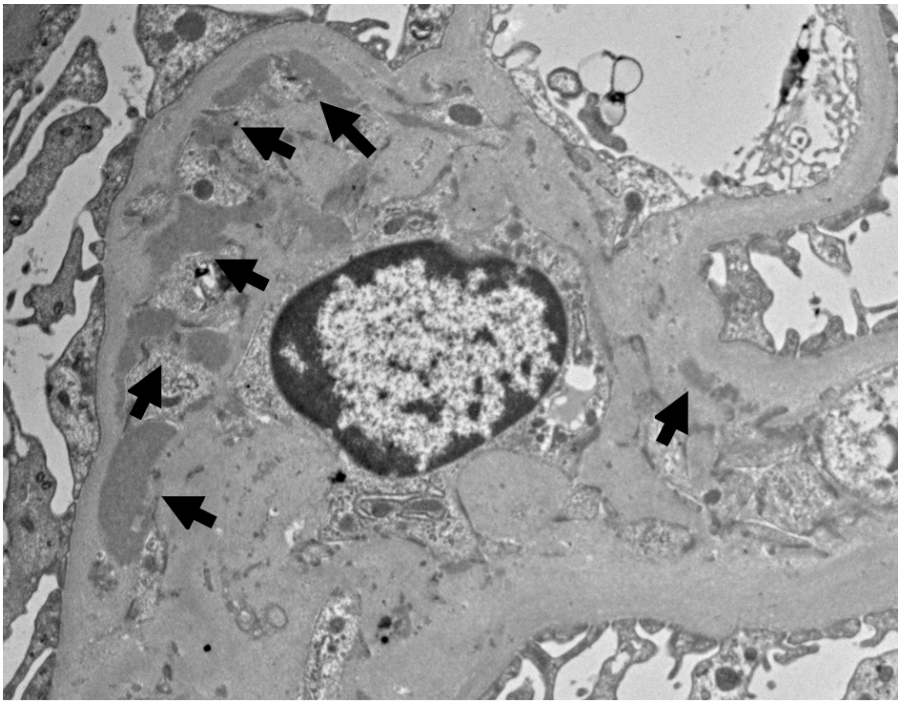
Rycina 4
Nefropatia IgA. Segmentalne twardnienie kłębuszka, bez zmian rozplemowych (strzałka). Klasa II według klasyfikacji Haasa. Barwienie PAS.
IgA nephropathy. Segmental glomerulosclerosis (arrow) without proliferative lesions. Class II according to Haas. PAS staining.



Rycina 5

Nefropatia IgA. Globalny rozplem mezangium, niewielkiego stopnia zwiększenie komórkowości kapilar współistnieją z wtórnym odcinkowym twardnieniem kłębuszków (strzałka pokazuje miejsce zrostu pęczka z torebką Bowmana). Klasa III lub IV (w zależności od rozległości zmian rozplemowych we wszystkich dostępnych ocenie kłębuszkach) według klasyfikacji Haasa. Barwienie PAS.

IgA nephropathy. Global mesangial proliferation, mild increase in intracapillary cellularity. Secondary segmental glomerulosclerosis (arrow). Class III or IV according to Haas (depending on the distribution of proliferative lesions in other glomeruli). PAS staining.



Rycina 6

Nefropatia IgA. Elektronowogęste, bezpostaciowe złogi widoczne w rejonie mezangium (strzałki). Badanie w mikroskopii elektronowej.

IgA nephropathy. Electron-dense, amorphous deposits are present in a mesangium. Electron microscopy.

GS w skojarzeniu z RASB w porównaniu z samymi GS lub samymi RASB.

Mykofenolan mofetylu

Dwa badania populacji nieazjatyckiej przeprowadzone w Belgii przez Maes i wsp. oraz w USA przez Frisch i wsp. z zastosowaniem MMF w monoterapii (dawka 1,5-3,0 g/d) nie wykazały korzystnego wpływu na GFR lub na redukcję białkomoczu. Najwięcej badań randomizowanych przeprowadzono w Chinach. Praca Tang i wsp. raportuje 10-letnią skuteczność 6-miesięcznej terapii MMF. Ostatnia metaanaliza Chena i wsp. obejmująca 8 badań klinicznych (oprócz 3 wyżej wymienionych, pozostałe na populacji chińskiej) wskazuje na korzystny wpływ MMF na przebieg nefropatii IgA w chińskiej populacji. Natomiast Hogg R. i wsp. opublikowali badanie kliniczne przeprowadzone w Kanadzie i USA obejmujące 44 pacjentów z białkomoczem leczonych lisinoprilem lub losartanem i omacorem, spośród nich 20 zostało zrandomizowanych do 6-miesięcznej terapii MMF, a 22 otrzymało placebo. MMF nie zwiększył skuteczności w redukcji białkomoczu u chorych otrzymujących RASB i omega-3 kwasy.

W toku są dwa badania kliniczne z zastosowaniem MMF, jedno rekrutuje pacjentów z białkomoczem>1,0 g/d leczonych ARB z ramieniem kontrolnym leczonym GS, drugie badanie (MAIN) obejmuje chorych z zaawansowaną IgAN.

Glikokortykosteroidy w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi

W 2002 Ballardie i wsp. opublikował wyniki randomizowanego badania, w którym 38 chorych na postępującą nefropatię IgA (wzrost stężenia kreatyniny w surowicy w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie o co najmniej 15%) było randomizowanych do grup: otrzymującej leczenie immunosupresyjne i pozostawionej bez takiego leczenia. Schemat immunosupresji obejmował prednizon 40 mg/dobę, stopniowo obniżany do 10mg/dobę w ciągu 2 lat w skojarzeniu z cyklofosfamidem początkowo 1.5 mg/kg/dobę, obniżanym do 50 mg/dobę i zastępowanym po 3 miesiącach azatiopryną 50 mg/dobę, podawaną co najmniej do 2 lat do 6 lat. Leczenie immunosupresyjne okazało się skuteczne, po 5 latach funkcję nerek zachowała 72% chorych leczonych w porównaniu z tylko 6% nie leczonych.

Pozzi C. i wsp w randomizowanym badaniu wykazali, że dodanie azatiopryny do glikokortykosteroidów nie ma dodatkowego korzystnego wpływu na przebieg nefropati IgA w porównaniu z samą steroidoterapią. W badaniu wzięło udział 207 pacjentów z białkomoczem >1,0/d i stężeniem kreatyniny w surowicy <2,0 mg/dl.

Przegląd *Cochrane Library* zastosowania leków immunosupresyjnych w nefropatii IgA opublikowany w 2015 roku podkreśla, że ocena skuteczności innych leków immunosupresyjnych (inhibitory kalcyneuryny, leflunomid) nie jest możliwa ze względu na niedostateczne dane z przeprowadzonych badań o małej sile dowodów.

W Chinach toczy się badanie kliniczne TOPplus-IgAN porównujące u chorych z zaawansowaną IgAN skuteczność skojarzonej terapii GS z cyklofosfamidem w porównaniu

z samymi GS.

W grudniu 2015 opublikowane zostały wyniki europejskiego badania STOP-IgAN, które objęło 162 chorych z nefropatią IgA i GFR>30 ml/min, którzy mino 6-miesięcznego leczenia nefroprotekcyjnego prezentowali białkomocz powyżej 0,75 g/d (czyli grupa zwiększonego ryzyka, która nie odpowiedziała na hamowanie RAS) 82 pacjentów w wyniku randomizacji otrzymało terapię immunosupresyjną, a 80 w grupie kontrolnej nadal leczonych było zachowawczo. Pacjenci z GFR >60 ml/min otrzymali GS według schematu Pozzi a chorzy z GFRw przedziale 30-59 ml/min schemat immunosupresji opisany przez Ballardie. Obserwacja trwała 3 lata. Pierwszym pierwszorzędowym punktem końcowym była całkowita remisja kliniczna na koniec badania: UPCR<0,2 i stabilna czynność nerek ze spadkiem eGFR <5 ml/min w stosunku do wartości wyjściowej a drugim spadek eGFR przynajmniej o 15 ml/min w stosunku do wartości wyjściowej na koniec badania. Po 3 latach w grupie leczonej 17% osiągnęło całkowitą remisję a w grupie kontrolnej 5% (p=0,01). Spadek eGFR co najmniej o 15 ml/min obserwowano w 26% w grupie badanej i 28% w grupie kontrolnej. W grupie badanej obserwowano znacznie więcej działań niepożądanych takich jak zakażenia, przyrost masy ciała większy niż 5 kg, nietolerancję glukozy. Wprawdzie leczenie immunosupresyjne spowodowało redukcję białkomoczu, nie wpłynęło jednak na czynność nerek. Autorzy konkludują, że dołączenie immunosupresji do intensywnego hamowania RAS u chorych ze stałym białkomoczem w stadium 1 do 3 przewlekłej choroby nerek nie przynosi dodatkowych korzyści. Ich zdaniem w chwili obecnej pacjentom z GFR>30 ml/min i białkomoczem 1-3,5 g/d należy stosować intensywne leczenie nefroprotekcyjne i tylko w przypadkach kiedy białkomocz nadal utrzymuje się >3,0 g/d można podjąć próbę monoterapii GS. We wszystkich innych przypadkach ryzyko leczenia immunosupresyjnego wydaje się przewyższać korzyści.

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (kwas eikozapentaenowy *EPA,* kwas dokozaheksaenowy *DHA,* kwas α-linolenowy *ALA)* mają wielokierunkowe oddziaływanie na naczynia i śródbłonki, przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe, modulujące lipidy i przeciwnadciśnieniowe. Omega-3 kwasy (O3FA) od ponad 25 lat są stosowane w leczeniu nefropatii IgA, doniesienia literaturowe nie dają jednak jednoznacznej odpowiedzi czy są one skuteczne. Badanie Donadio i wsp. reprezentujących *Mayo Nephrology Collaborative Group* w trwającej łącznie 6,4 lat przedłużonej obserwacji badania randomizowanego wykazali, że przewlekłe podawanie O3FA (12,0 g/d) spowalnia progresję choroby nerek u pacjentów wysokiego ryzyka. Ferraro i wsp. przeprowadzili na niewielkiej liczbie włoskich pacjentów (30) z białkomoczem i zachowaną czynnością nerek randomizowane badanie kliniczne, w którym stwierdzili redukcję białkomoczu o 75% w grupie leczonej O3FA. Metaanaliza 5 (233 pacjentów) randomizowanych badań klinicznych opublikowana w 2012 roku przez Chou HH. i wsp. wykazała, że omega-3 kwasy nie wpływają na zachowanie czynności nerek w IgAN, natomiast obserwowano istotną redukcję białkomoczu. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy wysoką (>3,0 g/d) a niską dawką omega-3 kwasów (<3,0 g/d) we pływie na białkomocz lub czynność nerek. W tym samym roku Lin-Lin Liu i wsp. opublikowali kolejną metaanalizę 5 badań klinicznych (239 dorosłych pacjentów), w których porównywano skuteczność O3FA z placebo lub nieleczeniem. OF3A nie miały istotnego wpływu na białkomocz lub poprawę GFR. Jednocześnie istotnie niższe ryzyko wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy o 50% lub rozwoju schyłkowej niewydolności nerek odnotowano w grupie leczonej OF3A ale dotyczyło to tylko dwóch spośród 5 badań klinicznych. Zdaniem autorów otrzymane dane są niedostateczne aby potwierdzić skuteczność O3AF w nefropatii IgA.

Tonsilektomia

Usunięcie migdałków uzasadnia się dążeniem do eliminacji potencjalnych ognisk zakażenia, redukcji związanej z błonami śluzowymi tkanki limfatycznej oraz zmniejszenia syntezy polimerycznej IgA. Skuteczność samej tonsilektomii lub w skojarzeniu z GS jest przedmiotem kontrowersji w doniesieniach literaturowych. Tonsilektomia najczęściej stosowana jest w Japonii. Jednak ostatnio Kawamura T. i wsp. w pierwszym wieloośrodkowym randomizowanym badaniu japońskim wykazali, że tonsilektomia w skojarzeniu z pulsami GS nie poprawia przebiegu IgAN w porównaniu z leczeniem samymi pulsami GS. Także analiza danych pacjentów w retrospektywnym europejskim badaniu VALIGA nie wykazała korelacji tonsilektomii z funkcją nerek w przebiegu IgAN. Przytoczone dane potwierdzają, ze obecnie tonsillektomia nie odgrywa roli w leczeniu nefropatii IgA i nie jest zalecana.

Nawrót nefropatii IgA w nerce przeszczepionej

Częstość nawrotu IgAN w obrazie histopatologicznym sięga 60%, w tym u 50% biorców po 2-5 latach, a u 100% po 10-20 latach, klinicznie obserwuje się białkomocz i krwinkomocz u 20-40% biorców. Przebieg jest zazwyczaj łagodny, utrata przeszczepu oceniana jest na 2-16% po 10 latach. Progresja zależy od typu uszkodzenia kłębuszka (mezangialne rozplemowe, RPGN). Nie ma skutecznych metod zapobiegania nawrotowi ani leczenia IgAN. Analiza rejestru ANZDATA wykazała, że niezależnym czynnikiem ryzyka utraty przeszczepu nerkowego z powodu nawrotu IgAN jest schemat leczenia immunosupresyjnego bez GS. Dlatego u chorych z wywiadem IgAN w nerkach własnych nie należy odstawiać GS. Dołączenie MMF (u chorych, którzy tego leku nie otrzymywali) nie poprawia rokowania w nawrocie IgAN. Zalecane jest postępowanie nefroprotekcyjne takie samo jak w IgAN nerek własnych.

Nowe terapie

Budezonid jest doustnym glikokortykosteroidem, który uwalnia się równomiernie w całym jelicie grubym a jego mała biodostępność, wynikająca z efektu prawie 90-procentowego pierwszego przejścia przez wątrobę z wytworzeniem nieaktywnych lub mało aktywnych metabolitów, minimalizuje ogólnoustrojowe działania niepożądane typowe dla GS. W pilotażowym badaniu okazał się skuteczny w redukcji białkomoczu w IgAN. Obecnie toczy się w Europie badanie kliniczne fazy II b o akronimie NEFIGAN.

Również ACTH, którego skuteczność opisano w seriach przypadków obecnie znajduje się w trakcie badania klinicznego prowadzonego przez Mayo Clinic.

Podejmowane były także próby leczenia rytuksymabem, wyniki jednak są kontrowersyjne.

W toku jest badanie kliniczne III fazy z bortezomibem. W badaniach doświadczalnych sugerowana jest hiperaktyność układu proteazomu, stąd próba jego zahamowania bortezomibem.

Potenjalny korzystny efekt selektywnego inhibitora śledzionowej kinazy tyrozynowej (fostanatimib) jest sprawdzany w badaniu klinicznym (SING). Ma on hamować szlak aktywacji limfocytów B.

W toku jest badanie II/III fazy (BRIGHT--SC) z zastosowaniem blisibimodu selektywnego antagonisty czynnika aktywującego limfocyty B (BAFF).

CCX168 doustny inhibitor receptora C5a dopełniacza jest obecnie w fazie II badania klinicznego w u chorych z IgAN i utrzymującym się białkomoczem mimo leczenia RASB.

Leflunomid w Chinach okazał się skuteczny w pierwszym próbach klinicznych, obecnie toczą się kolejne badania z zastosowaniem tego leku w skojarzeniu z ARB i clopidogrelem.

Zajęcie nerek w plamicy Schönleina-Henocha u dorosłych

U dorosłych przebieg kliniczny zapalenia nerek w IgAN i plamicy Schönleina-Henocha jest porównywalny. Postępowanie terapeutyczne jest takie samo jak w nefropatii IgAN, zwłaszcza w aspekcie leczenia nefroprotekcyjnego i glikokortykosteroidami.

Piśmiennictwo

1. **Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L, Yanagawa H, Maillard N. et al**: Autoantibodies targeting galactose--defi cient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2012; 23: 1579-1587.
2. **Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Fehally J, Roberts IS. et al**: The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinic pathological correlations, and classification. Kidney Int. 2009; 76: 534-545.
3. **Cheng J, Zhang X, Tian J, Li Q, Chen J**: Combination therapy an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for IgA nephropathy: a meta-analysis. Int J Clin Pract. 2012; 66: 917-923.
4. **Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT. et al**: for the VALIGA study of the ERA-EDTA Immunonephrology Working Group: Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. Kidney Int. 2014; 86: 828-836.
5. **Diagnostic Pathology**: Kidney Diseases, 2nd Edition, By Robert B Colvin, MD and Anthony Chang, MD, Elsevier 2016.
6. **Floege J, Feehally J**: Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schonlein nephritis. Nat Rev Nephrol. 2013; 9: 320–327.
7. **Floege J**: The pathogenesis of IgA nephropathy: what is new and how does it change therapeutic approaches? Am J Kidney Dis. 2011; 58: 992-1004.
8. **Frisch G, Lin J, Rosenstock J, Markowitz G, D'Agati V. et al**: Mycophenolate mofetil (MMF) vs

placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant. 2005; 20: 2139-2145.
9. Heptinstall's Pathology of the Kidney, 7 Edycja, rozdział 12, Wolters Kluwer 2015.
10. **Hogg RJ, Bay RC, Jennette JC, Sibley R, Kumar S. et al**: Randomized controlled trial of mycophenolate mofetil in children, adolescents, and adults with IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 2015; 66: 783–791.
11. **Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, Okamoto H, Kimura K. et al**: for the Special IgA Nephropathy Study Group: A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29: 1546-1553.
12. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney Int. 2012; 2: 209-217.
13. **Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, Rohanizadegan M, Suzuki H. et al**: Geographic differences In genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. PLoS Genet 2012; 8: e1002765.
14. **Lv J, Xu D, Perkovic V, Ma X, Johnson DW. et al**: Corticosteroid therapy in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2012; 23: 1108-1116.
15. **Lv J, Zhang H, Chen Y, Li G, Jiang L. et al**: Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. Am J Kidney Dis. 2009; 53: 26-32.
16. **Maes BD, Oyen R, Claes K, Evenopoels P, Kuypers D. et al**: Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. Kidney Int. 2004; 65: 1842-1849.
17. **Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP**: Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24: 3694-3701.
18. **Ponticelli C, Glassock RJ**: IgA nephritis with declining renal function: Treatment with corticosteroids may be worthwhile. J Am Soc Nephrol. 2015; 26: 2071-2073.
19. **Pozzi C, Andrulli S, Pani A, Sciaini P., Del Vecchio L. et al**: Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2010; 21: 1783-1790.
20. **Pozzi C**: Treatment of IgA nephropathy. J Nephrol. 2016; 29: 21-25.
21. **Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M. et al**: Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. N Engl J Med. 2015; 373: 2225-2236.
22. **Reid S, Cawthon PM, Craig JC, Samuels JA, Molony DA, Strippoli GF**: Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (3): CD003962.
23. **Roberts IS**: Pathology of IgA nephropathy. Nat Rev Nephrol. 2014; 10: 445-454.
24. **Salvadori M., Rosso J**: Update on immunoglobulin A nephropathy. Part II: Clinical, diagnostic and therapeutical aspects. World J Nephrol. 2016; 5: 6-19.
25. **Smerud HK, Barany P, Lindstrom K, Fernström A, Sanadell A. et al**: New treatment for IgA nephropathy: enteric budesonide targeted to the ileocecal region ameliorates proteinuria. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26: 3237-3242.
26. **Tang SC, Tang AW, Wong SS, Leung JC, Ho YW, Lai KN**: Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. Kidney Int. 2010; 77: 543-549.
27. **Tesar V, Troyanov S, Bellur S, Verhave JC, Cook HT. et al**: for the VALIGA study of the ERA-EDTA Immunonephrology Working Group: Corticosteroids in IgA nephropathy: a retrospective analysis from the VALIGA study. J Am Soc Nephrol. 2015; 26: 2248-2258.
28. **Vecchio M, Bonerba B, Palmer SC. Craig JC, Ruospo M. et al**: Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 8: CD003965.