

The background of the slide is a fluorescence microscopy image of kidney tissue. It shows numerous glomeruli, which are the filtering units of the kidney. The glomeruli are stained with a green fluorescent dye, and there are bright yellow and orange spots within them, indicating the presence of IgA deposits. The overall appearance is a dense field of these stained structures.

# **Czy potrafimy skutecznie leczyć nefropatię IgA?**

**Maria Roszkowska-Blaim**

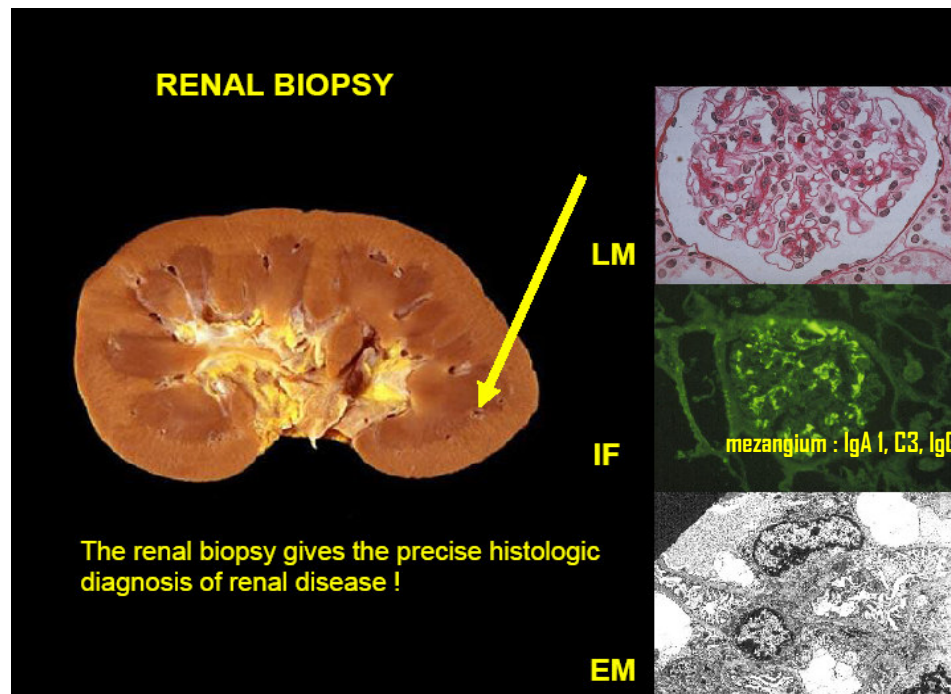
**Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny**

PTNefD, Lublin 23-25 maja, 2013

# IgA nefropatia - definicja

**Nefropatia IgA** to mesangialno-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek, którego cechą rozpoznawczą są **złogi IgA1** w mezangium, czasami łącznie z **IgG** i składową **C3** komplementu.

SNN  
↓  
Po 10 latach  
15-20%  
PACJENTÓW

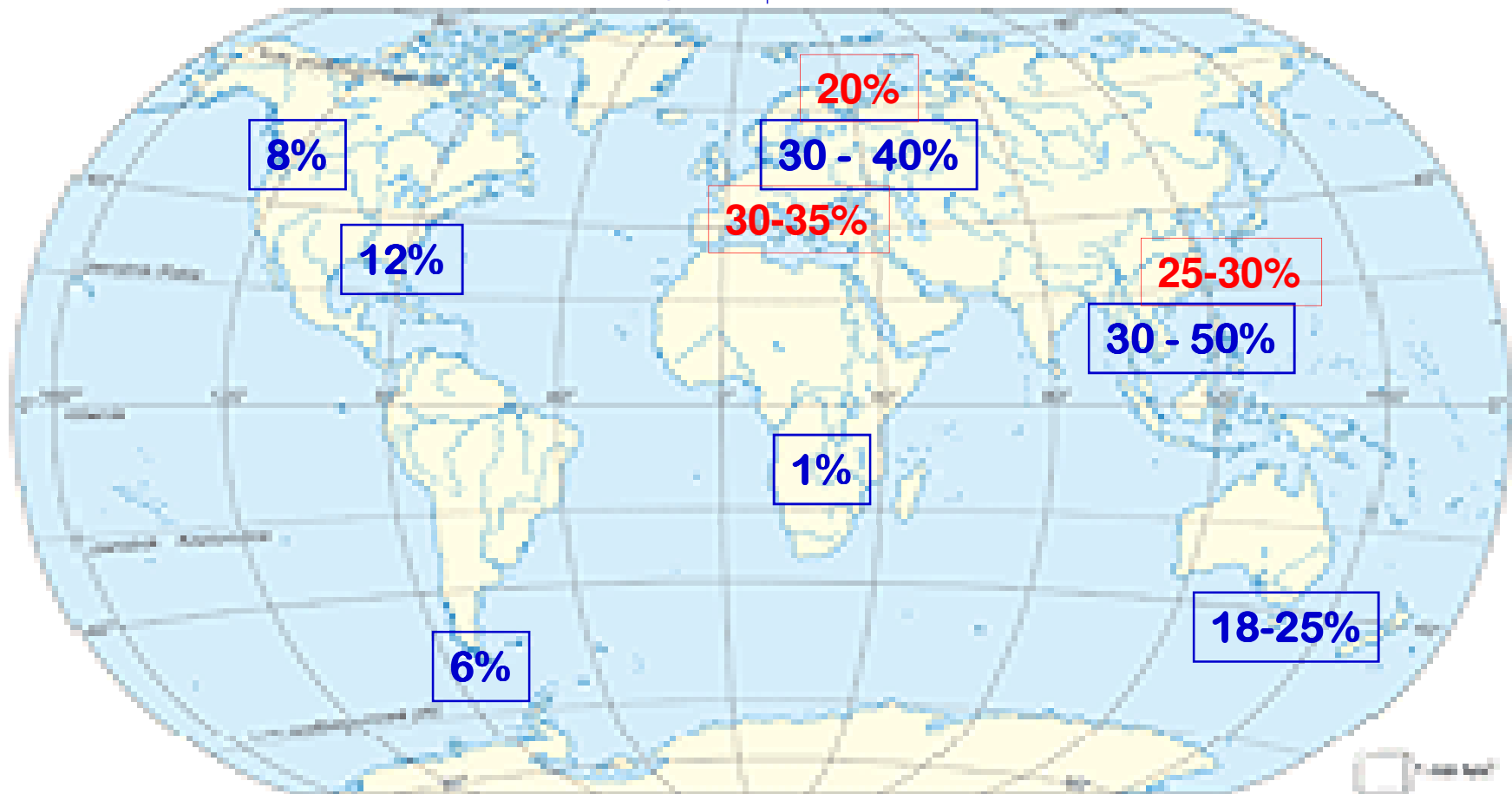


SNN  
↓  
Po 20 latach  
30- 40%  
PACJENTÓW

# Epidemiologia Nefropatii IgA

Zachorowalność 2,5 przyp. /100 000 dorosłych/rok

♂ vs ♀ 3:1



# Nefropatia IgA – „Maladie de Berger”



**Jean BERGER 1968**

1950 r Slater – nowa immunoglobulina

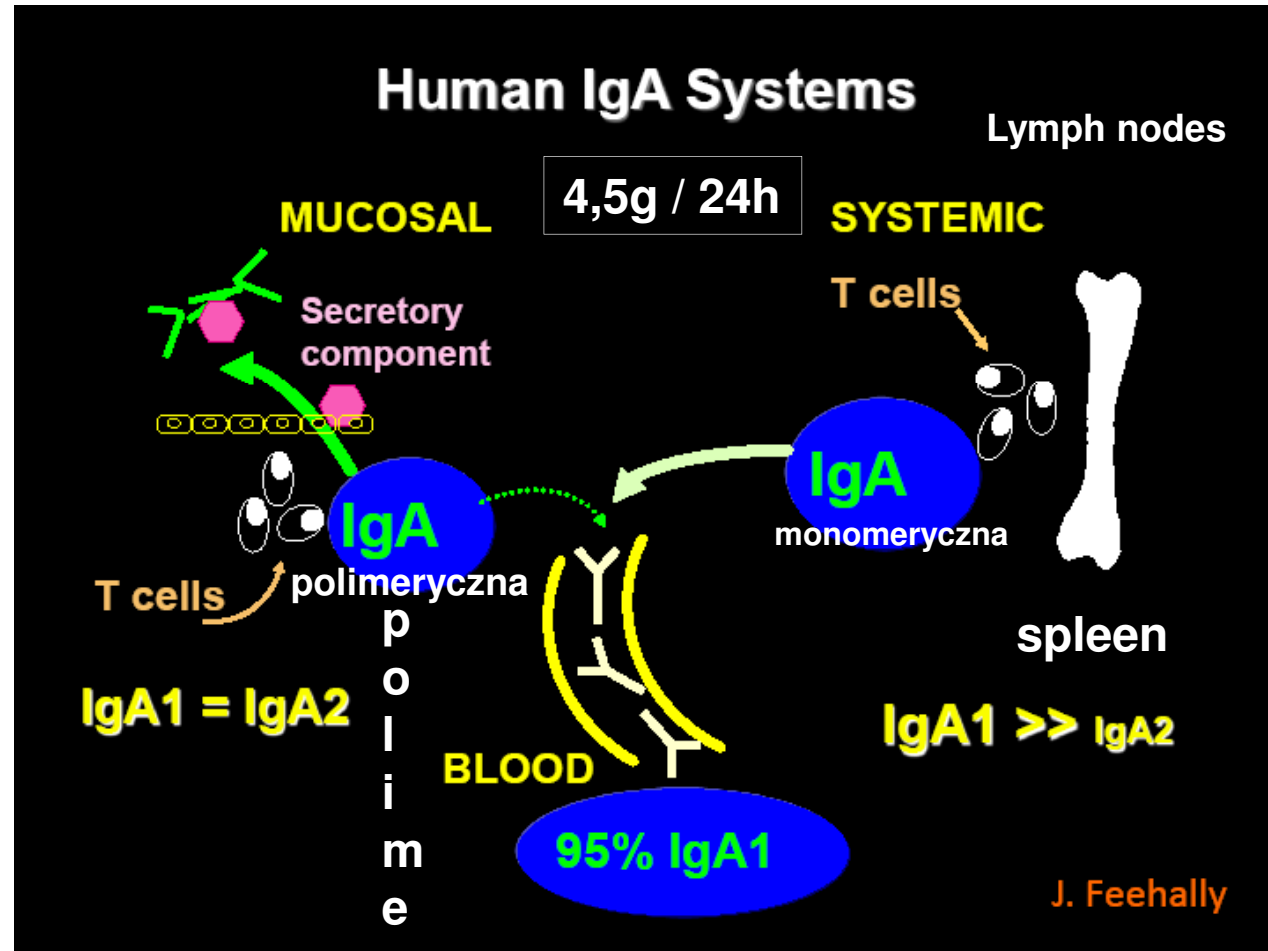
1964 r – immunoglobulina IgA

Berger J., Hinglais N. „ **Intercapillary deposits of IgA-IgG**, *J Urol Nephrol* 1968, 74, 694-695

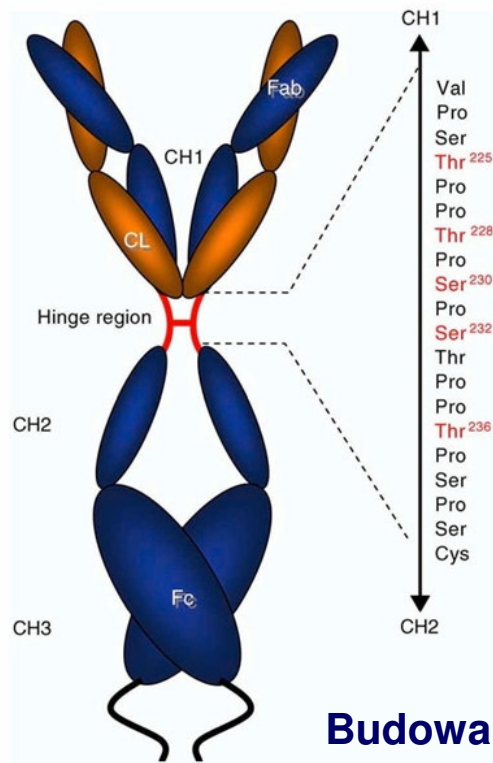
# IgA – układ immunologiczny

„mucosa-bone marrow axis”

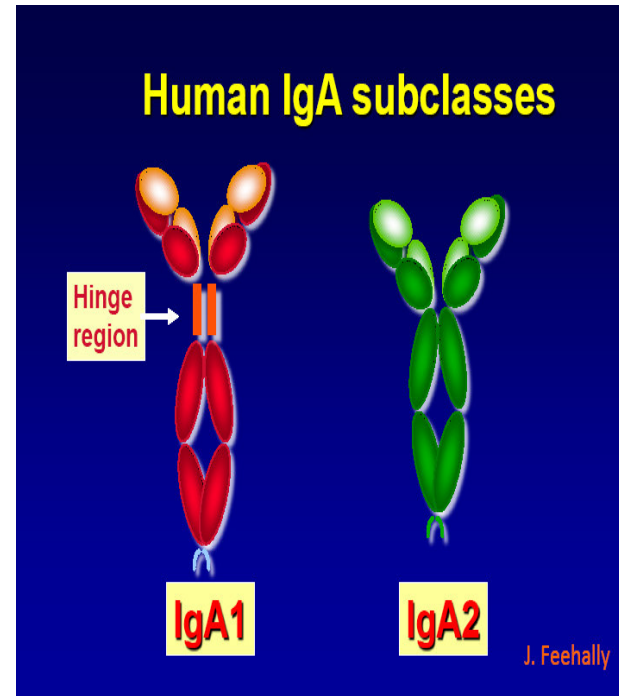
- IgA1
  - Śledziona
  - Obwodowy układ limfatyczny
  - Migdałki
  - Śluzówka: nosa, oskrzeli, dwunastnicy, żołądka
- IgA2
  - Jelito grube



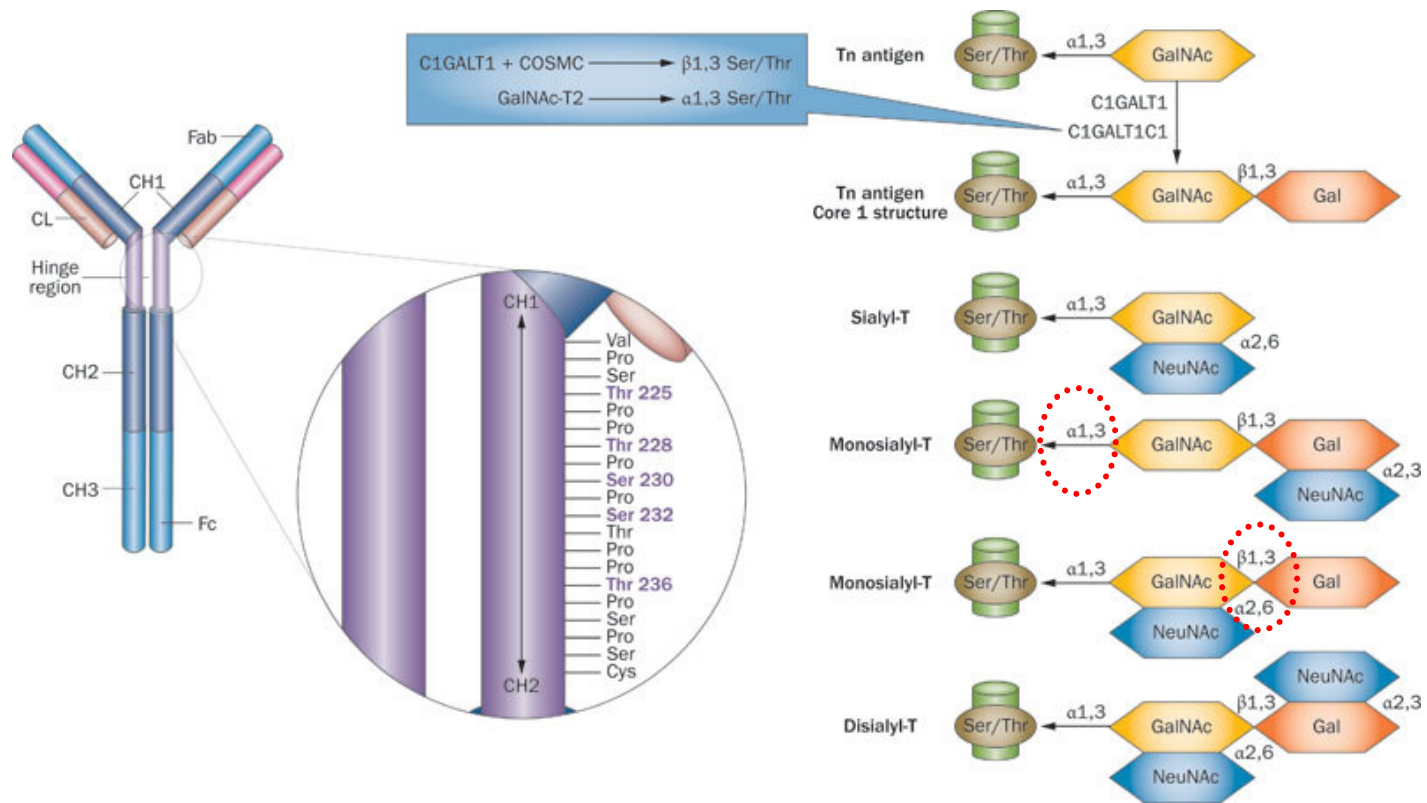
# Immunoglobulina A



**Budowa strukturalna IgA**

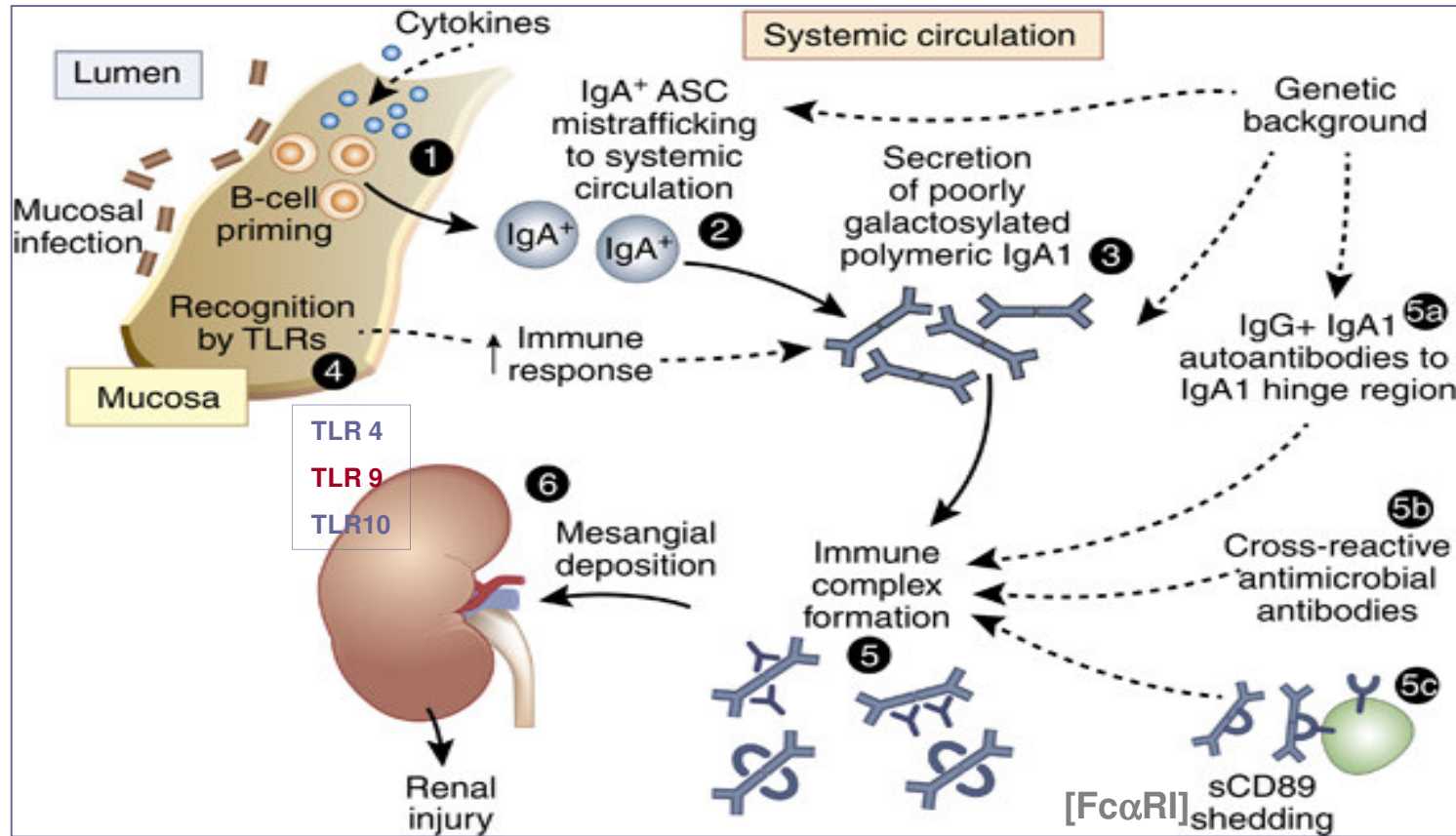


# Struktura wiązania oligosacharydów w regionie zawiasowym IgA



Lai, K. N. (2012) Pathogenesis of IgA nephropathy  
*Nat. Rev. Nephrol.* doi:10.1038/nrneph.2012.58

# Patogeneza IgAN



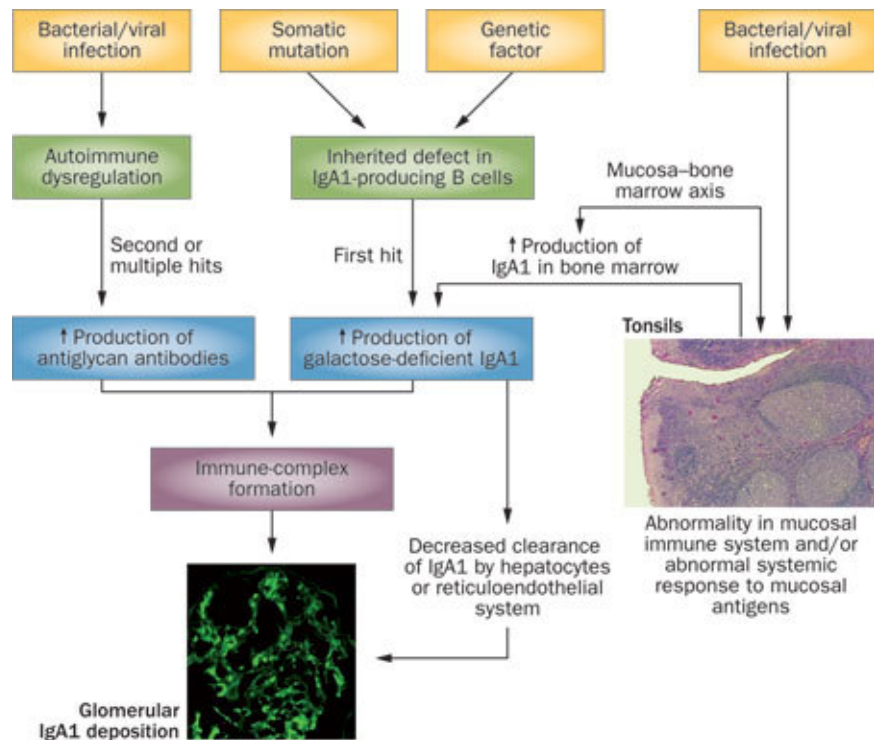
## An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy

Joanna K Boyd, Chee K Cheung, Karen Molyneux, John Feehally and

Jonathan Barratt

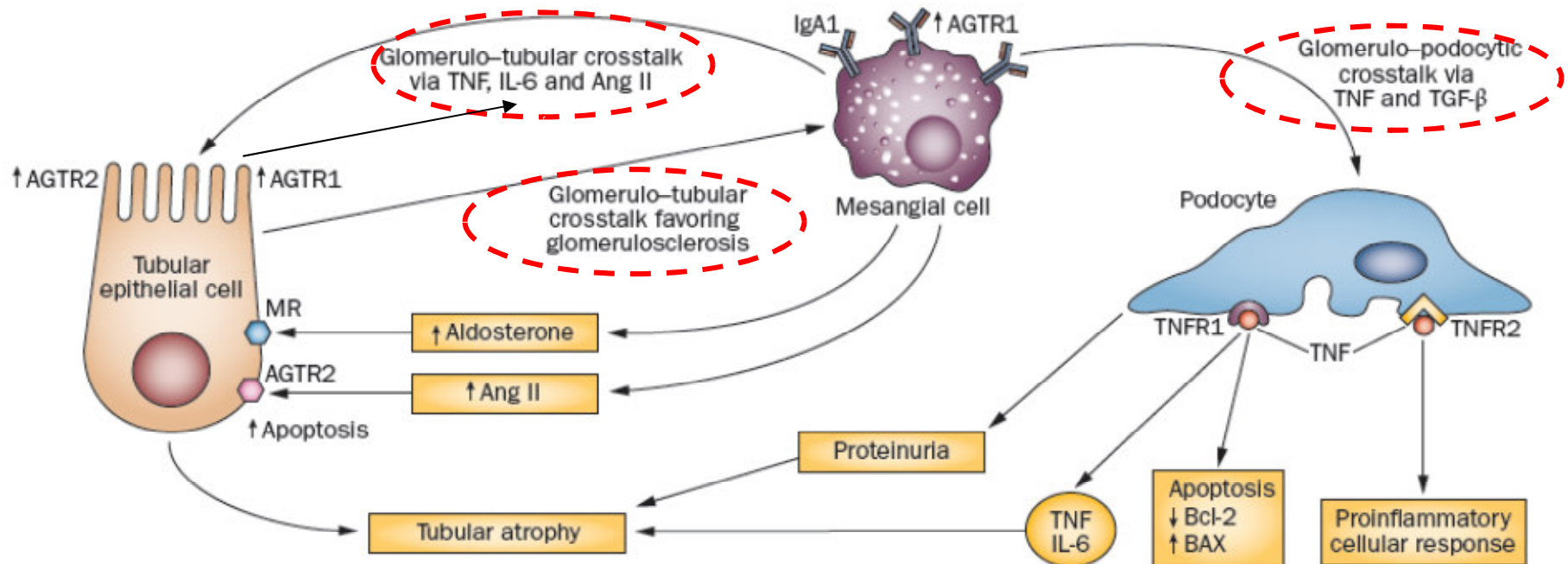
KI 2012,81,833-843

**Figure 1** Proposed pathways involved in the mesangial deposition of IgA1 in IgA nephropathy—a **multihit** mechanism



Lai, K. N. (2012) Pathogenesis of IgA nephropathy  
*Nat. Rev. Nephrol.* doi:10.1038/nrneph.2012.58

# Patogeneza IgA cd



**Figure 3** | Proposed pathways leading to glomerular damage, podocyte dysfunction and tubulointerstitial injury in IgA

# Etiologia

## Klasyfikacja zaburzeń związana z złożami IgA

- **Pierwotna**

Nefropatia IgA (choroba Bergera)

- **Wieloukładowa**

Choroba Schoenleina – Henocha

- **Wtórna**

Celiakia

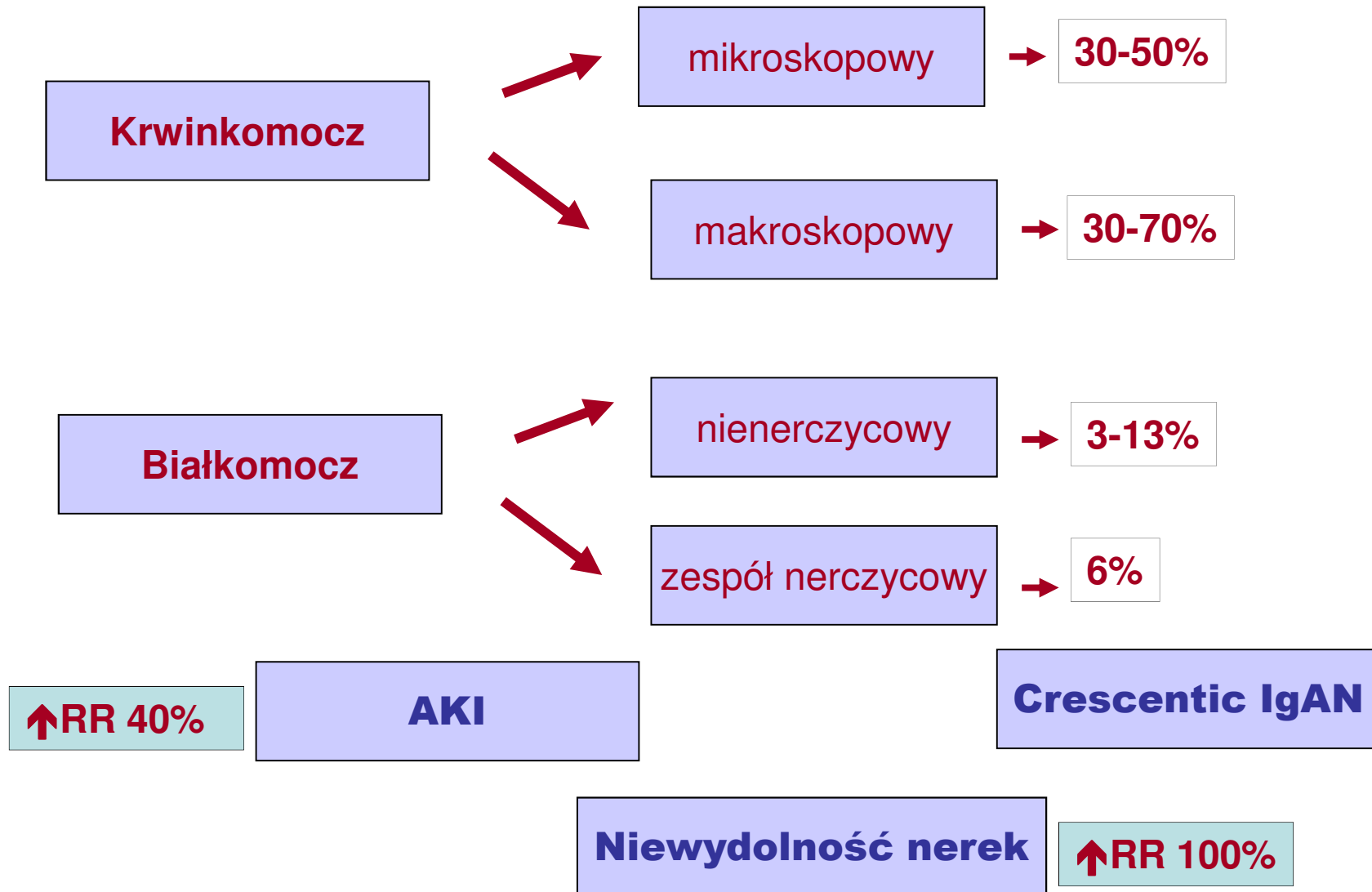
Ch.Chrona

Dermatitis herpetiformis

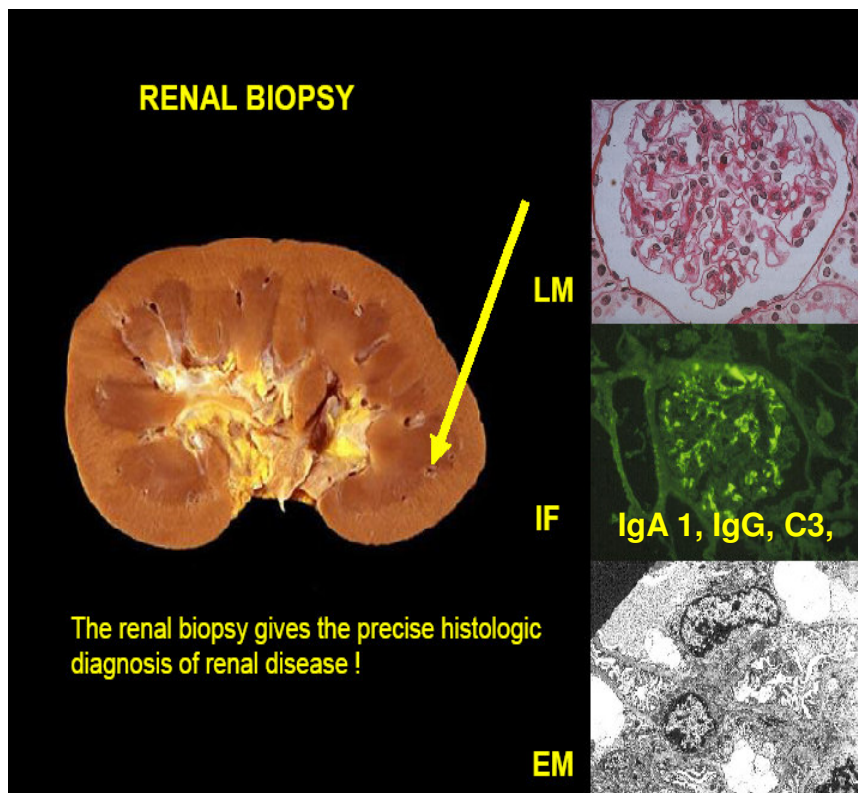
Przewlekłe choroby wątroby

Luszczyca

# IgAN - klinika pediatria



# Biopsja nerki



- Haasa
- WHO
- Oxford

# IgAN- klasyfikacja wg WHO

WHO	Cecha histologiczna
Stopień I	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ większość kłębuszków jest prawidłowa</li></ul>
Stopień II	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>&lt;50% kłębuszków</b> rozplem mezangium;</li><li>▪ nieliczne małe półksiężyce</li></ul>
Stopień III	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ rozlany rozplem mezangium,</li><li>▪ nieliczne małe półksiężyce i ogniska przylegania pętli to torebki Bowmana obrzęk i naciek w tkance śródmiąższowej</li></ul>
Stopień IV	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ rozplem i szkliwienie we wszystkich kłębuszkach, przybytek mezangium,</li><li>▪ półksiężyce w <b>&lt;50% kłębuszków</b>, ogniska przylegania pętli to torebki Bowmana,</li><li>▪ naciek w tkance śródmiąższowej, zanik cewek</li></ul>
Stopień V	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ segmentalne lub całkowite szkliwienie kłębuszków,</li><li>▪ półksiężyców <b>&gt;50% kłębuszków</b> nacieki i zaniki cewek w tkance śródmiąższowej</li></ul>

# IgAN- Klasyfikacja Oksfordzka (2009r.) Oxford-MEST

Catran DC et al.2009, Kidney Int 76;534-545

<b>Cecha</b>	<b>Klasyfikacja (Score)</b>	
<b>Mesangial hypercellularity</b>		
<50% kłębuszków	M0	<b>M</b>
>50% kłębuszków	M1	
<b>Endocapillary hypercellularity</b>		
nieobecne	E0	<b>E</b>
obecne	E1	
<b>Segmental glomerulosclerosis</b>		
nieobecne	S0	<b>S</b>
obecne	S1	
<b>Tubular atrophy/interstitial fibrosis</b>		
0-25% kory	T0	<b>T</b>
26-50% kory	T1	
>50% kory	T2	

# **IgAN- Klasyfikacja Oksfordzka (2009r.)**

- **Cellular, fibrocellular crescents (%)**
- **Necrosis (% of glomeruli)**
- **Global glomerulosclerosis (% of glomeruli)**

# The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults

A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society.

**Dzieci n=59, n=206 dorosłych  
z białkomoczem >0.5g/24h  
eGFR= stadium III**

R Coppo et al.: IgA nephropathy clinicopathological classification in children

original article

**D  
z  
i  
e  
c  
i**

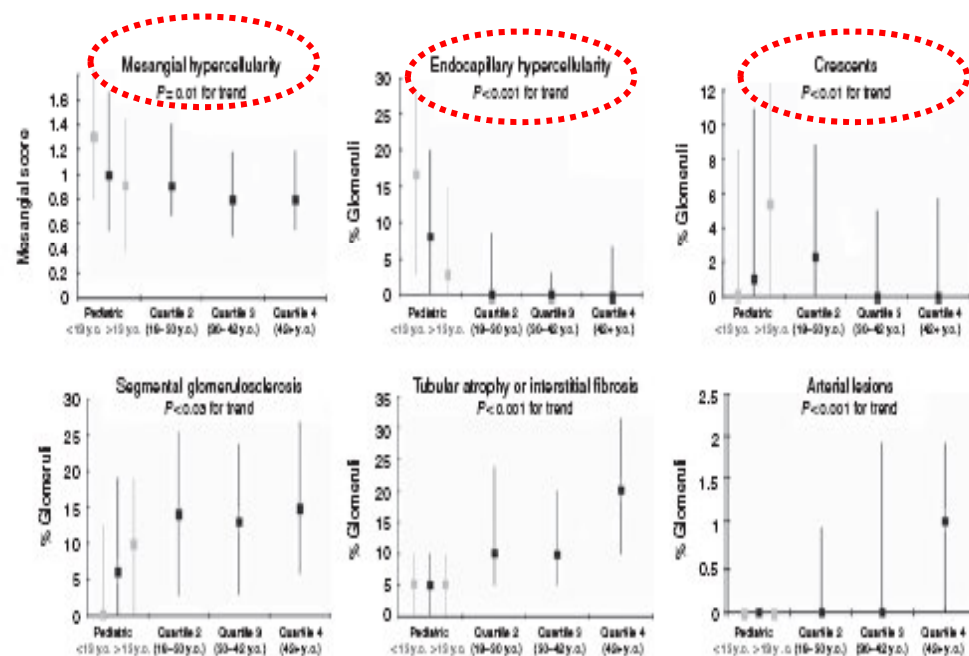


Figure 1 | Histological findings according to different age groups. Children represented 22% of the population and were considered as the first quartile for age; adult patients were divided in three groups (quartiles 2, 3, and 4). Trend test was performed on quartiles using Spearman correlation. Differences between children  $\leq 13.0$  and adolescents are also shown and discussed in the text.

Coppo Rosana Kidney Int 2010,77,921-927

**U dzieci wykazano wzrost komórkowości w mezangium i śródbłonnów wewnątrznaczyniowy w porównaniu do dorosłych pomimo porównywalnego białkomoczu. Czas przeżycia nerek nie różnił się.**

Validity of the Oxford classification of IgA nephropathy in children

Yuko Shima · Koichi Nakanishi · Taketsugu Hama · Hironobu Mukaiyama · Hiroko Togawa · Yuya Hashimura · Hiroshi Kaito · Mayumi Sako · Kazumoto Iijima · Norishige Yoshikawa

# Korelacja kliniczno-patologiczna w IgAN u dzieci

**Table 3** Correlations between pathological features and clinical features at the time of renal biopsy

	MAP (mmHg)	eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Proteinuria g/day/1.73 m <sup>2</sup>
<b>Mesangial hypercellularity</b>			
≤0.5 (M0)	79±11	100±19	0.7 (0.0–13.7)
>0.5 (M1)	80±12	96±23	2.2 (0.2–11.6)
<i>P</i>	0.7	0.2	0.0001
<b>Endocapillary hypercellularity</b>			
Absent (E0)	79±10	99±21	0.3 (0.0–13.7)
Present (E1)	80±12	98±20	1.7 (0.0–11.6)
<i>P</i>	0.9	0.5	0.0001
≤30%	79±11	99±21	0.9 (0.0–13.7)
>30%	80±13	94±19	3.0 (0.3–5.7)
<i>P</i>	0.9	0.3	<0.0001
<b>Segmental glomerulosclerosis</b>			
Absent (S0)	79±11	99±21	1.2 (0.0–11.6)
Present (S1)	82±12	93±16	1.5 (0.3–13.7)
<i>P</i>	0.7	0.4	0.6
<b>Tubular atrophy/interstitial fibrosis</b>			
0–25% (T0)	79±11	98±21	1.2 (0.0–13.7)
26–50% (T1)	107	98	1.9
<i>P</i>	0.1	0.9	0.7
≤10%	79±11	99±21	0.2 (0.0–13.7)
>10%	84±20	92±19	1.9 (1.9–3.6)
<i>P</i>	0.9	0.6	0.2
<b>Crescents</b>			
Absent (C0)	80±13	101±21	0.9 (0.0–13.7)
Present (C1)	79±10	96±20	1.4 (0.0–11.6)
<i>P</i>	0.8	0.08	0.06
≤30%	79±11	100±21	1.0 (0.0–13.7)
>30%	83±9	88±17	2.8 (0.3–4.2)
<i>P</i>	0.2	0.08	0.01

Values are mean ± SD and median (range)  
 MAP, mean arterial pressure;  
 eGFR, estimated glomerular filtration rate

n=161 dzieci IgAN  
 1977-1989  
**Białkomocz nerczycowy** >3g/24h/1.73m<sup>2</sup>  
 uP/kr>3g/g/1.73m<sup>2</sup>  
**Białkomocz:** ciężki >1g/24h/1.73m<sup>2</sup>  
 średni 0.2-1 g/24h/1.73m<sup>2</sup>  
 łagodny 0.2g/24h/1.73m<sup>2</sup>  
 eGFR <60 ml/min

**Wnioski: Predyktorem postępu niewydolności nerek w IgAN w badaniu histopat, nerki są: komórkowość mezangium, rozplam śródbłonek i obecność półksiężyców**

# Obraz histopatologiczny IgAN

## Dorośli n=38, 38±6lat

- Komórkowość mezangium
- ↑ wzrost macierzy
- ↑ półksiężyce  
komórkowe 16%  
włókniste 84%

## Dzieci n=33, 10±3 lat

- ↑ komórkowości **mesangium**
- wzrost macierzy
- półksiężyce  
komórkowe 41%  
włókniste 59%

białkomocz ↑

- C3
- ↑ uszkodzenie śródmiąższu

GFR

- ↑ C3
- uszkodzenie śródmiąższu

↑ hematuria

- Naciek: makrofagi, limfocyty T

=

- Naciek: makrofagi, limfocyty T

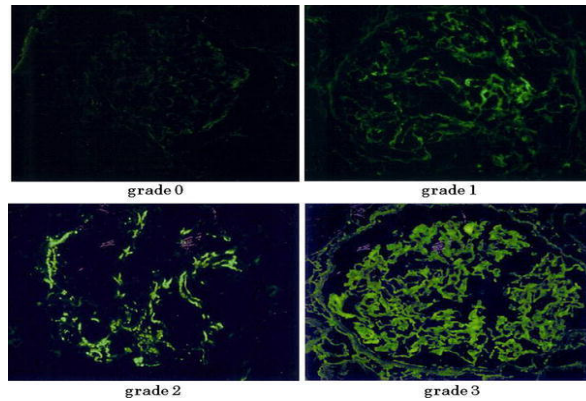
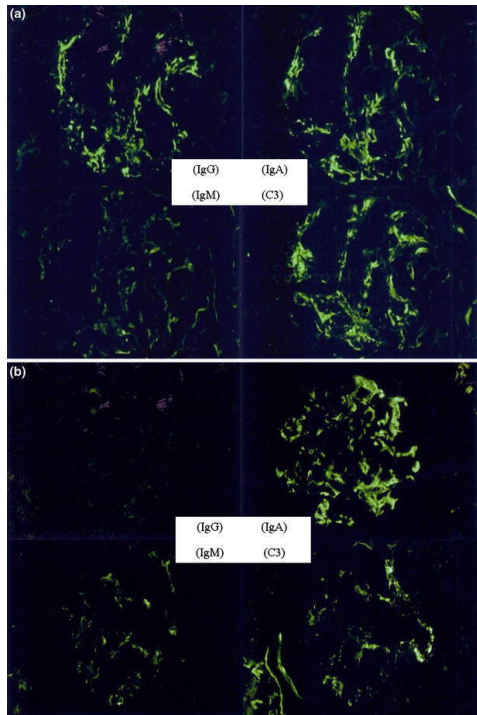
NDT 2006 21,3466

Wzrost komórkowości w mezangium u dzieci z IgAN jest odmianą ekspansji macierzy u dorosłych, co może wskazywać na wcześniejsze uszkodzenie nerek w dzieciństwie

# Clinical significance of IgG deposition in the glomerular mesangial area in patients with IgA nephropathy. Yukihiro Wada et al.

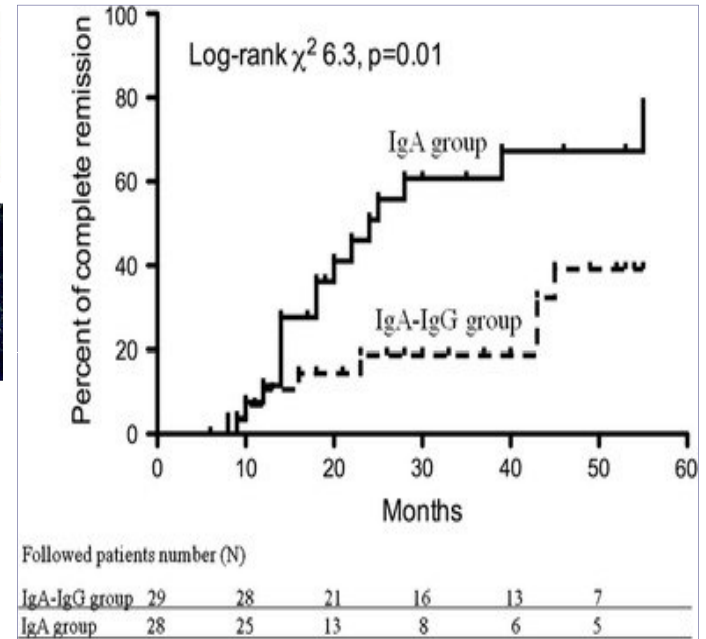
[Clin Exp Nephrol. 2013 February; 17\(1\): 73–82.](#)

## Glomerular mesangial immunofluorescence



**Assessment of IgG deposits.**  
IgG deposition was graded on a 4-point scale:

**grade 0 absent; grade 1 weak; grade 2 moderate; grade 3 severe**



Typical images :  
a. in the **IgA-IgG group**  
b. in the **IgA group**

**Wykazano, że obecność złogów IgG jest czynnikiem ryzyka utrzymywania się zmian w moczu**

# IgAN- markery prognostyczne

Kliniczne	Histopatologiczne
<b>Złe rokowanie</b>	
Starszy wiek	Kłębuszki -sklerotyzacja
Czas trwania objawów	Cewki -atrofia
<b>Białkomocz &gt; 1g/dobę</b>	Włóknienie tkanki śródmiąższowej
<b>Nadciśnienie</b>	Ściana naczyniowa-pogrubienie
<b>Uszkodzenie nerek (↓GFR)</b>	Depozyty IgA w ścianie naczyń ?
<b>Dobre rokowanie</b>	
Nawroty makroskopowej hematurii	
<b>Brak wpływu na rokowanie</b>	
Płeć	Gęstość depozytów IgA w mesangium
IgA stężenie w surowicy	

# Czynniki rokownicze u dzieci z IgAN

**Table 3. Factors Affecting Progression of IgAN in Children**

Age (<9 y) at presentation	NS
Sex, male	NS
Race, black	$P < .005$
Gross hematuria	NS
Glomerular filtration rate reduced at biopsy	NS
Proteinuria at biopsy	$P < .0001$
Hypertension at biopsy	$P < .003$
Proliferation with mesangial sclerosis	$P < .0001$
Sclerosis in >20% of glomeruli	$P < .0001$
Focal global sclerosis	$P < .01$
Crescents/synechiae	$P < .03$
Tubulointerstitial disease	$P < .03$
Peripheral capillary wall deposits (EM)	NS
Other glomerular basement membrane changes (EM)	NS

NS, not significant.

Modified from Hogg et al with kind permission from Springer Science and Business Media.<sup>10</sup>

Pediatric IgA Nephropathy:  
Clinical and Therapeutic Perspectives

Rosanna Coppo, MD

## Pediatric IgA Nephropathy: Clinical and Therapeutic Perspectives

Rosanna Coppo, MD

**Table 2.** Predicted Renal Survival (Not Reached End-Stage Renal Disease) in IgAN of Childhood Onset

<b>Study</b>		<b>Renal Survival at 10 Years</b>	<b>Renal Survival at 20 Years</b>	<b>Ethnicity</b>
Wyatt et al, <sup>15</sup> 1995	<b>n=103</b>	85%	73%	Caucasian and African American
Ronkainen et al <sup>8</sup>	<b>n=55</b>	93%	87%	Finnish
Hastings et al, <sup>16</sup> 2007	<b>n=103</b>	91%	87%	Caucasian
Nozawa et al, <sup>17</sup> 2005	<b>n=117</b>	92%	89%	Japanese

# Leczenie IgAN u dzieci

**Table 4.** Treatment Options and Results in Children With Primary IgAN

Study	Treatment	Number of Children	Proteinuria	Functional Decline	Histologic Worsening
Kawasaki et al, <sup>24</sup> 2006	(1) Adenotonsillectomy + methylprednisolone pulses versus (2) prednisone, warfarin, dipyridamole, mizoribine	32	Option 1 better than 2	Not valuable	Option 1 better than 2
Yoshikawa et al, <sup>29</sup> 1999	Prednisone, azathioprine, heparin-warfarin, dipyridamole	78	Reduced	Not valuable	Reduced
Hogg et al, <sup>38</sup> 2006	Prednisone, versus fish oil, versus placebo	96	No benefits of treatments	No benefits of treatments	Not evaluated
Chan et al, <sup>39</sup> 2003	Vitamin E versus placebo	62	Significant reduction	Trend effect	Not evaluated
Coppo et al, <sup>34</sup> 2007	Benazepril versus placebo	66 (32 children)	Significant reduction	Trend effect	Not evaluated

# Klinika – biopsja nerki

- IgA, IgG (60%), C3
- Lokalizacja złogów
  - mesangium
  - mesangium/ściana naczyniowa
- Korelacja z mesangio i endocapillary score
- **IgG depozyty** są związane z wyższym indeksem przewlekłości i obecnością nadciśnienia
- Zniknięcie hematurii jest związane z remisją histopatologiczną i niską aktywnością i przewlekłością na początku choroby

# Leczenie IgAN

Jak zidentyfikować pacjenta z czynnikami  
ryzyka progresji uszkodzenia nerek

?

## ENIGMA

**KDIGO**

**STOP- IgAN  
(2014)**

**VALIGA**

**Leczenie wspomagające  
vs immunosupresja**

# KDIGO 2012 - wytyczne do leczenia IgA

Ryzyko progresji powinno być oceniane poprzez ocenę:

- Białkomoczu
- Ciśnienia tętniczego
- GFR

w czasie diagnozowania i trakcie leczenia.

# KDIGO – wytyczne dla IgAN leczenie

Kidney Int suppl. 2012,2,209-217

- źle kontrolowane RR → zwiększa białkomocz
- docelowe wartości RR **<130/80 mmHg**, białkomocz **>0,3g/d**  
**<125/75 mmHg**, białkomocz **>1g/d**

## Klasyfikacja Oksfordzka **MEST-score**

- **Mesangial hypercellularity**
  - **Segmental glomerulosclerosis**
  - **Endocapillary hypercellularity**
  - **Tubular/atrophy/interstitial fibrosis**
- 
- **Otyłość- niezależny czynnik SNN**

# KDIGO – wytyczne dla IgAN leczenie

Kidney Int suppl. 2012,2,209-217

## Uzasadnienie leczenia

- Przyspieszenie ↓ GFR – białkomocz  $\geq 1\text{g/dobę}$  niezależnym czynnikiem ryzyka
- Zadawalające rokowanie przy białkomoczu  $< 1\text{g/dobę}$
- **Dzieci  $< 0,5\text{g/dobę} / 1,73\text{m}^2$  - częściowa remisja**
- **$< 0,16\text{ g/dobę} / 1,73\text{m}^2$  - całkowita remisja**
- Dobra kontrola RR, lepsze przeżycie nerek

# IgAN- leczenie wg KDIGO

Obniżenie białkomoczu i  
leczenie hipotensyjne

dzieci



białkomocz	ACE-i	ARB
>1 g/d	+	+
0,5-1 g/d	+	+
0,5-1 g/d/1,73m <sup>2</sup>	+	+
Skuteczność monoterapia	38%	30%
Skuteczność w terapii sumarycznej	<b>73%</b>	

# IgAN- leczenie postaci typowych wg KDIGO

**Białkomocz  $\geq 1\text{g/d}$ , GFR  $>50$  ml/min/  $1,73\text{m}^2$**

**Kortykosteroidy – 6 mies. kurs**

**Brak dowodów stosowania kortykosteroidów u pacjentów  
z GFR  $<50\text{ml/min/1,73m}^2$**

# **IgAN – leczenie postaci atypowe**

- **MCD + złogi mezangialne IgA**
- **AKI i makroskopowa hematuria**
- **Crescentic IgAN**

# IgAN atypowe

## MCD + złogi mezangialne IgA

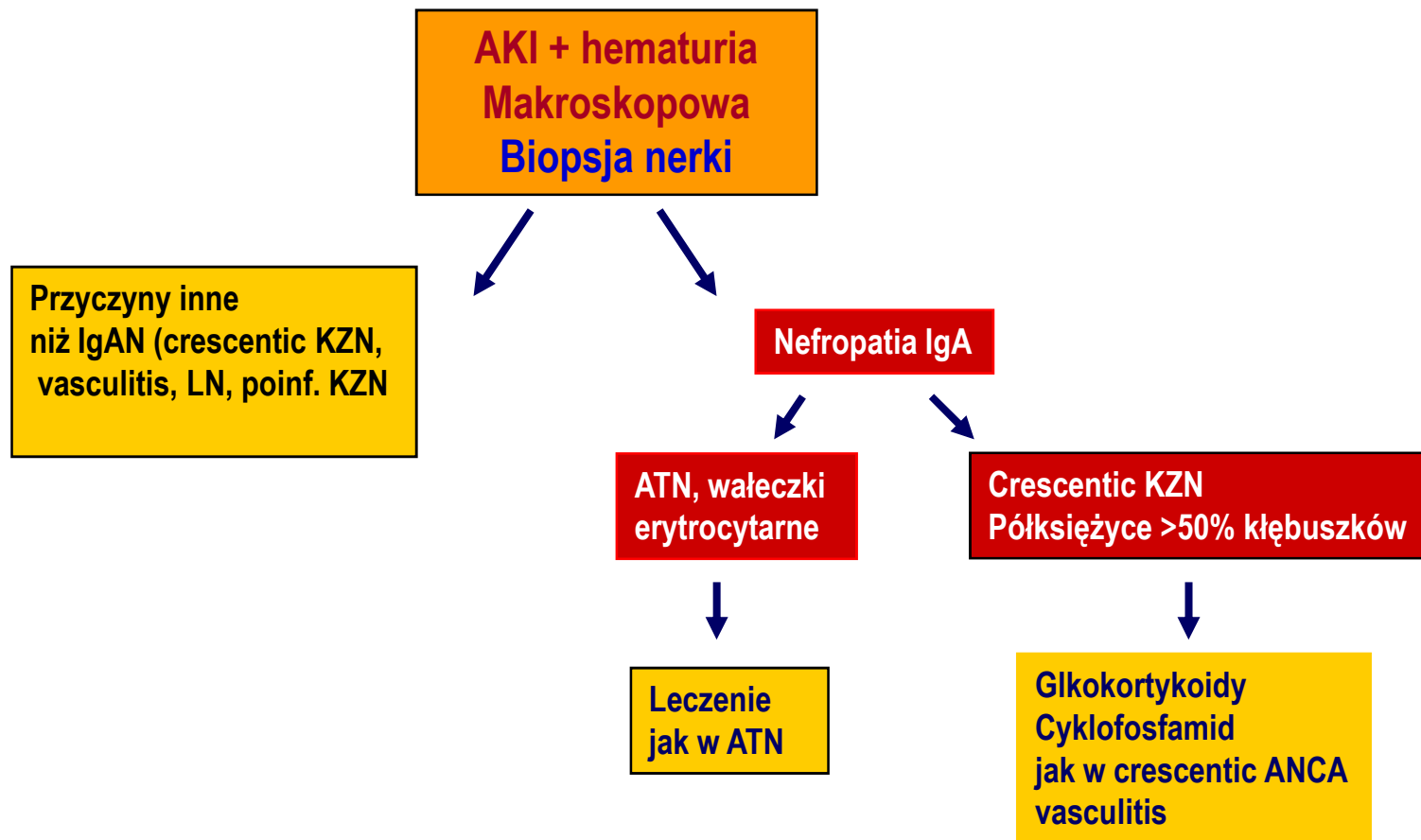
Zespół nerczycowy z MCD w biopsji nerki występuje w IgAN nie często

### Leczenie:

**prednizone** *co najmniej 3 mies* 2mg/kg/d (max 60mg/d) lub  
60mg/m<sup>2</sup>/d 4 tyg następnie  
1,5mg/kg/co 48h (Max 40mg/48h)  
stopniowo zmniejszając 2-5 mies.

# IgAN atypowe

## AKI hematuria makroskopowa



Powtarzające epizody AKI z towarzyszącą hematurią są wskazaniem do biopsji nerki

# IgAN atypowe

## Crescentic IgAN

- **Crescentic IgAN tzn >50%** kłębuszków ma półksiężycy w biopsji nerki i przebiega jako gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek z obniżeniem funkcji nerek

### Zalecenia **wg KDIGO**

- **Glikokortykoidy z cyklofosfamidem tak jak w ANCA vasculitis**
- **12 nieleczonych crescentic IgAN- 36 mies - 47% SNN**

Tumlin JA Nephrol Dial Transplant 2003, 18 1321-1329

- **Pacjenci z >50% półksiężyców 75% po 10 latach –SNN**

- 

Abe I. Clinical Nephrol 1986, 25. 37-41

# **IgAN – leczenie**

Leczenie jest prowadzone w 3 grupach pacjentów

- **Niskiego ryzyka**
- **Średniego ryzyka**
- **Wysokiego ryzyka**

# IgAN – niskie ryzyko - leczenie

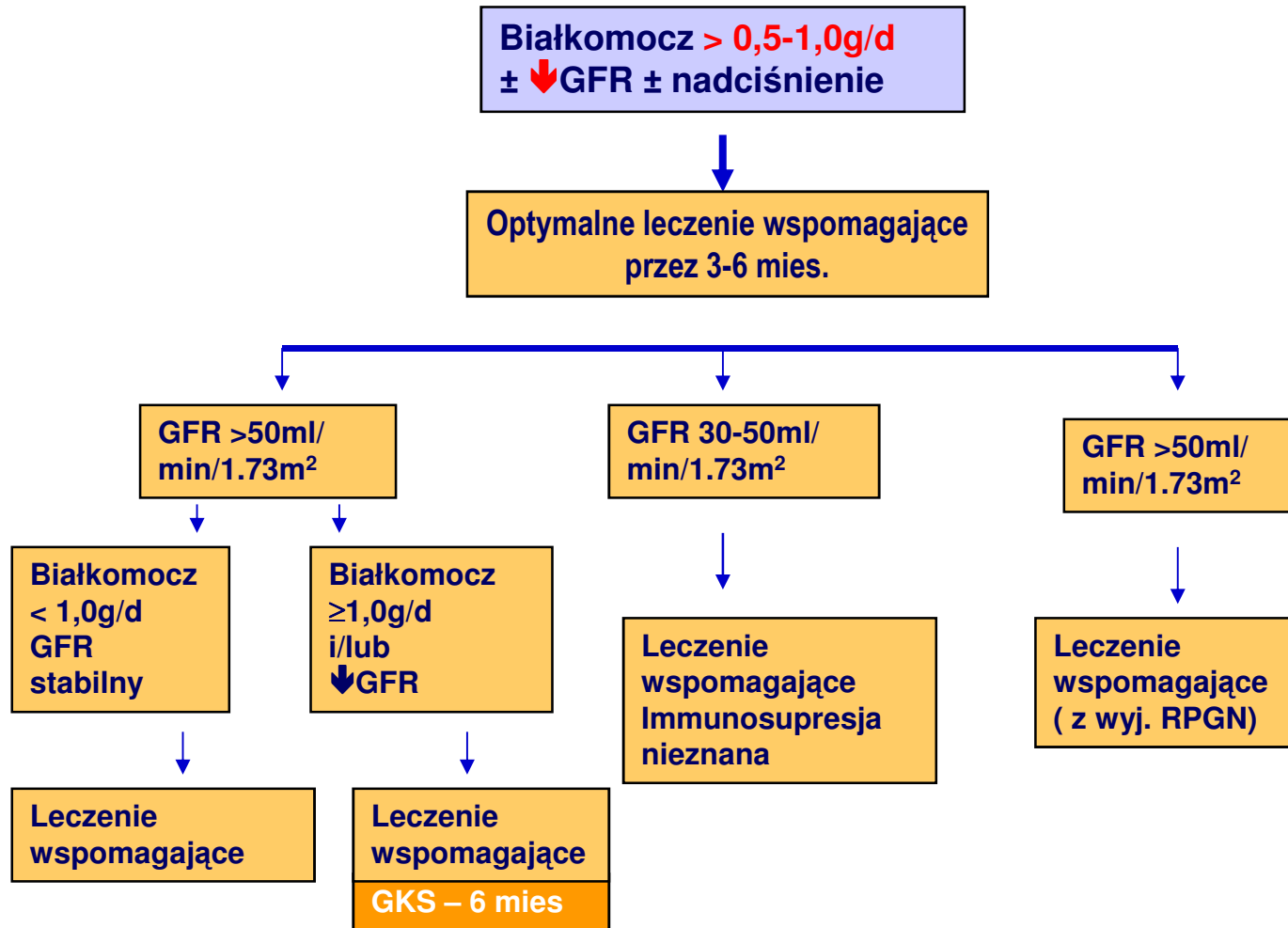
Niskie ryzyko  
Izolowana mikrohematuria  
±białkomocz < 0,5g/d  
GFR praw., normotensja



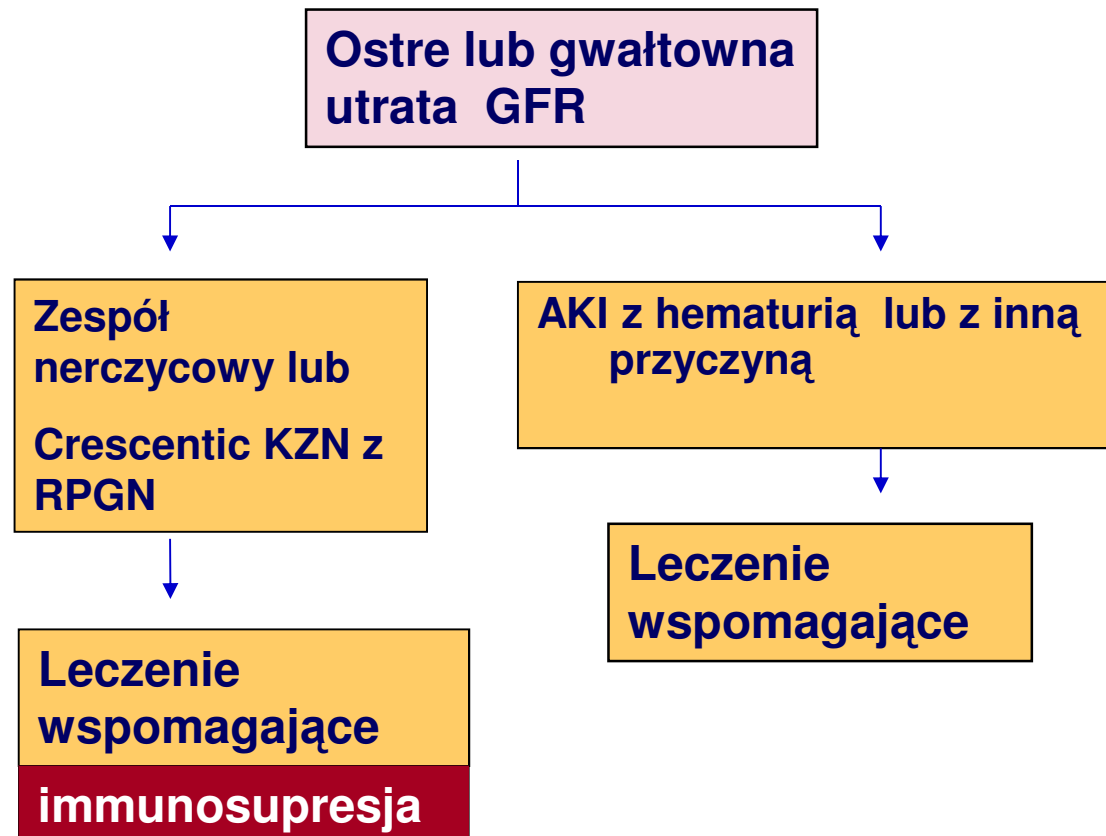
1-2 razy/rok  
monitorowanie  
Przynajmniej przez 10 lat

Floege J et.al. Nature Reviews Nephrology 2013

# IgAN – średnie ryzyko - leczenie



# IgAN - wysokie ryzyko - leczenie



# Leczenie wspomagające

## Zalecane leczenie

- Dobrą kontrolę RR
- ACEi lub ARB
- Unikanie dihydropyrydynowych blokerów kanału wapniowego
- Kontrola spożywanego białka
- Kontrola spożytych płynów
- Ograniczenie spożycia NaCl i/lub leków diuretycznych
- Unikanie NSLPZ, podawanie nie więcej niż 1-2x/tydzień
- Kontrola niedoboru vitD, hiperfosfatemii i nadczynności przytarczyc

# Leczenie immunosupresyjne- glikokortykosteroidy

Piśmiennictwo	kraj	Zasady leczenia
Pozzi et al. 1999	Włochy	Metylprednisolon 1 g iv Przez 3dni na początku 1,2,3 mies. + prednison po for 6 mies.0.5 mg/48h
Manno et.al. 2009	Włochy	Prednison p.o. przez 6 mies.;1mg/kg/24h przez 2 mies., potem redukcja o0.2mg/kg/24h przez miesiąc
Lv et.al. 2009	Chiny	Prednison p.o. przez 6-8mies.(0.8-1 mg/kg przez 2 mies.potem redukcja 5- 10 mg co 2 tyg.

# IgAN – Mykofenolan mofetilu

KDIGO nie zaleca leczenia MMF

- Frisch G. et al. NDT 2005, 20, 2139-2145
- Maes B.D. Kidney Int. 2004, 65, 1842-1849
- Tang.S.C. Kidney Int. 2010, 77, 543-549

# Leczenie immunosupresyjne

**Cyklofosfamid** - wg KDIGO - crescentic IgAN

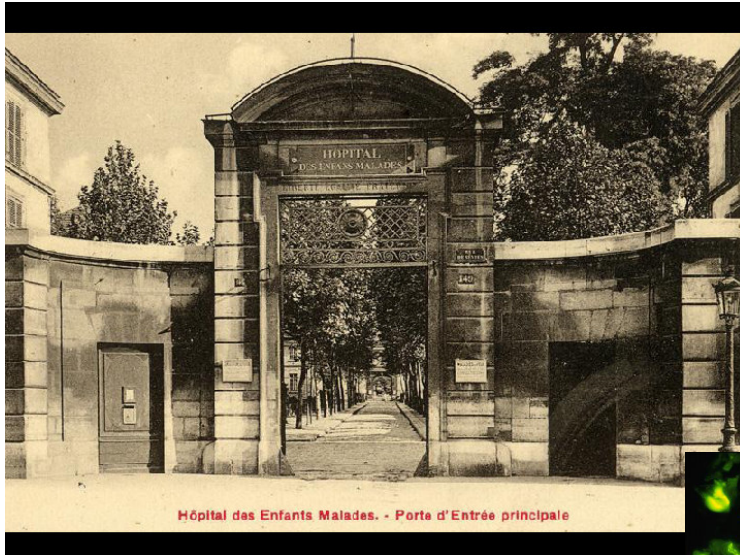
**STOP IgAN** – u pacjentów ze złą prognozą z małymi dawkami glikokortykoidów i azatiopryną

**Azatiopryna** - nie obserwowano korzyści przy kreatyninie powyżej i poniżej  $177\mu\text{g/l}$

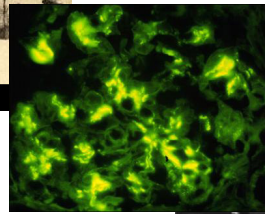
**Inne leczenie:** anty-agregacyjne-**warfaryna** nie zalecane; **tonsilektomia** –zwiększa **chorobowość**, nie zalecana

# Podsumowanie

- Tylko pewna część pacjentów z IgAN wymaga leczenia celem zapobiegania redukcji GFR
- Białkomocz i nadciśnienie, obniżony GFR i zmiany w biopsji nerki świadczące o uszkodzeniu nerki są ewidentnymi czynnikami oceniającymi ryzyko pacjenta z IgAN
- Pacjent „niskiego ryzyka” : minimalne zmiany w moczu, prawidłowe GFR, normotensja - wymaga regularnych kontroli
- Pacjent „średniego ryzyka” ze znacznym białkomoczem, nadciśnieniem i/lub powolną redukcją GFR (lub  $GFR < 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) powinien odnieść korzyść z leczenia wspomagającego. Potrzebne są dalsze badania dla oceny systemowego stosowania glikokortykoidów
- Pacjent „wysokiego ryzyka” z gwałtownie postępującą utratą GFR może wymagać agresywnej immunosupresji



Hôpital des Enfants Malades. - Porte d'Entrée principale



# IgAN

Dziękuję za uwagę

- **Maladie de Berger**

*“Les dépôts intercapillaire d’IgA-IgG.”*

Par J. Berger et N. Hinglais.

J Urol Nephrol (Paris) 74: 694-695, 1968

