

| | | |
|--|--|---|
| e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i> | Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com |  |
|--|--|---|

Recent diagnostic and treatment options for immunoglobulin A nephropathy: literature review

Gabija Kuzmarskytė¹, Agnė Boguševičiūtė¹

¹*Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Background. IgA nephropathy (IgAN) is the most common chronic kidney disease in the world, in which IgA antibody complexes form on the glomeruli of the kidneys, causing inflammation and damage to the kidney tissues. The relevance of IgAN is significant due to its potential impact on the patient's quality of life and productivity. IgAN is a progressive disease that can lead to kidney function loss and require kidney transplantation or dialysis. It is important to diagnose the disease early and start treatment to prevent the development of complications and improve the patient's prognosis.

Aim. Based on the available scientific literature of the last 5 years, review the pathogenesis, clinical manifestation, diagnostic and treatment options of IgAN.

Material and methods. The PubMed search was performed according to PRISMA guidelines. Keywords were used: "IgA nephropathy", "IgAN diagnosis", "IgAN treatment", "supportive therapy". Publications from the 2018 - 2023 period were included.

Results. IgAN has a variety of clinical expressions, which make it difficult to fully understand the pathogenesis of the disease and prescribe the appropriate treatment. To date, treatment is selected based on each patient individually, but the main principles of treatment are based on: 1) supportive therapy; 2) glucocorticoid therapy; 3) immunosuppressive treatment.

Conclusion. Primary diagnosis of IgAN is difficult, and specific treatment for the disease has not been established. Further research is needed to understand the pathogenesis of the disease and to apply etiological treatment.

Keywords: IgA nephropathy, IgAN diagnostics, IgAN treatment, supportive therapy.

Naujausios imunoglobulino A nefropatijos diagnostikos ir gydymo galimybės: literatūros apžvalga

Gabija Kuzmarskytė¹, Agnė Boguševičiūtė¹

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. IgA nefropatija (IgAN) yra viena dažniausių lėtinių inkstų ligų pasaulyje, kurios metu ant inkstų glomerulų susidaro IgA antikūnų kompleksai, kurie sukelia uždegimą ir pažeidimus inkstų audiniuose. IgAN aktualumas yra didelis, nes liga dažniausiai pasireiškia jauniems suaugusiems žmonėms, o tai gali turėti reikšmingų padarinių jų gyvenimo kokybei ir darbingumui. Be to, IgAN yra progresuojanti liga, kuri gali sukelti inkstų funkcijos praradimą, dėl to gali būti reikalinga dializė ar inkstų transplantacija. Todėl svarbu laiku diagnozuoti ligą ir pradėti gydymą, kad būtų galima užkirsti kelią komplikacijų vystymuisi ir pagerinti paciento prognozę.

Tikslas. Remiantis prieinamos pastarųjų 5-erių metų mokslinės literatūros duomenimis, aprašyti IgAN patogenezę, klinikinį pasireiškimą, diagnostikos ir gydymo galimybes.

Medžiaga ir metodika. PubMed paieška buvo atlikta pagal PRISMA gaires. Naudoti raktiniai žodžiai: „IgA nefropatija“, „IgAN diagnostika“, „IgAN gydymas“, „palaikomoji terapija“. Įtrauktos publikacijos 2018 – 2023 metų laikotarpiu.

Rezultatai. IgAN turi skirtingą klinikinę išraišką, dėl to yra sunku iki galo suprasti ligos patogenezę ir pritaikyti tinkamą gydymą. Šiai dienai gydymas yra pasirenkamas atsižvelgiant į kiekvieną pacientą individualiai, tačiau pagrindiniai gydymo principai remiasi: 1) pagalbine terapija; 2) gliukokortikoidų terapija; 3) imunosupresiniu gydymu.

Išvados. Pirminė IgAN diagnostika yra sudėtinga, o specifinis ligos gydymas nėra nustatytas. Reikalingi tolimesni tyrimai siekiant perprasti ligos patogenezę ir pritaikyti etiologinį gydymą.

Raktažodžiai: IgA nefropatija, IgAN diagnostika, IgAN gydymas, palaikomoji terapija.

1. Įvadas

IgAN tai autoimuninė inkstų liga, kuri yra laikoma dažniausia pirminio glomerulonefrito forma. Jai būdingi nenormaliai galaktozilinto imunoglobulino A1 (IgA1) depozitai glomerulų mezangiume. IgA antikūnų kompleksai kaupiasi glomeruluose, ten sukeldami uždegimą ir sutrikdydami normalią inkstų funkciją. Pirmą kartą 1968 metais ligą aprašė J.Berger ir N.Hinglais, diagnozę įvardindami kaip inkstų ligą su tarpkapiiliariniu IgA - IgG nusėdimu glomeruluose, todėl šiai būklei buvo suteiktas Bergerio ligos pavadinimas (1,2). IgAN yra nustatoma maždaug 2-10 iš 100 000 asmenų per metus. Tačiau IgAN paplitimas skiriasi tarp įvairių rasių bei etninių grupių: dažniausiai diagnozuojama Azijos šalyse, taip pat Šiaurės Amerikoje bei Europoje, o Afrikos šalyse žymiai rečiau. Bergerio liga dažniau pasireiškia vyrams nei moterims, antrame – trečiame gyvenimo dešimtmečiuose (3).

Ligą yra sunku diagnozuoti, kadangi simptomai gali būti labai įvairūs, o kai kuriems pacientams simptomai net nepasireiškia. Tačiau ankstyvas tikslios diagnozės nustatymas yra svarbus, kadangi per 20-ies metų laikotarpį 20-40 proc. pacientų IgAN progresuoja iki inkstų funkcijos nepakankamumo (1,3).

IgAN gali turėti ilgalaikį poveikį žmonių gyvenimams tačiau teisingai valdoma liga sumažina komplikacijų riziką ir pagerina pacientų gyvenimo kokybę.

2. Metodika

Šiai literatūros apžvalgai paieška buvo vykdyta PubMed elektroninėje duomenų bazėje už 5-erių metų laikotarpį. Publikacijos ieškotos pasitelkiant raktinius žodžius: „IgA nefropatija“, „IgAN diagnostika“, „IgAN gydymas“, „palaikomoji terapija“. Įtraukimo kriterijai: į mokslinės literatūros analizę įtraukiami nuo 2018 m. parašyti moksliniai straipsniai ar

klinikiniai tyrimai, sisteminės literatūros analizės ar klinikinio atvejo analizės susijusios su IgA nefropatijos etiologija, diagnostika ir gydymo galimybėmis.

3. Rezultatai

3.1. Patogenezė

Apie IgAN ligą yra žinoma jau virš 50 metų, tačiau ligos patogenėzė lieka neaiški (4). Patogenezės pagrindinis komponentas yra galaktozės stokojantis IgA1 (Gd-IgA1), kurį sekretuoja imuninės ląstelės. Gd-IgA1 yra išskiriamas į sisteminę kraujotaką, po išorinio antigeno poveikio, tai gali būti aplinkos arba maisto antigenai, gleivinės infekcijos. Sisteminėje kraujotakoje cirkuliuojant Gd-IgA1 susidaro autoantikūnai, kurie formuoja imuninius kompleksus, pastarieji nusėda glomeruluose ir sukelia vietinį uždegimą (1,2). Nors ryšys tarp IgAN ir imuninių kompleksų nusėdimo glomeruluose yra nustatytas, tačiau nėra žinomas tikslus komplemento aktyvacijos mechanizmas bei jo poveikis sukeliant uždegimą ir pažeidžiant inkstų audinius (5).

IgAN patogenėzėje inkstų ir žarnyno ryšys taip pat atlieka svarbų vaidmenį, kadangi žarnyno limfocitai dalyvauja Gd-IgA1 pernešime į organizmo kraujotaką. Taip žarnynas dalyvauja imuninių kompleksų formavimosi procese (6,7).

Taip pat genetiškai nulemti veiksniai gali prisidėti prie IgAN išsivystymo. 2020-tais metais atliktame tyrime, kuriame lyginamos Europos ir Rytų Azijos kohortos, nustatytas 21 IgAN genetinės rizikos variantas, kuris priklausė nuo tautybės (8). Kai kurie variantai veikia fermentus, kontroliuojančius IgA1 glikozilinimą, o kiti keičia įgimtą imunitetą arba moduliuoja komplemento sistemos aktyvumą. Iki šiol nustatyti genetiniai variantai sudaro apie 7 proc. ligos rizikos (2).

3.2. Klinikinis pasireiškimas ir simptomai

Kliniškai IgAN gali pasireikšti labai įvairiai: nuo besimptomės mikroskopinės hematurijos iki staigiai progresuojančių formų, sukeliančių inkstų funkcijos nepakankamumą (3). Dažniausiai IgAN pasireiškia mikrohematurija su lengva proteinurija. Kai kuriais atvejais prieš ligos pasireiškimą būdinga infekcija su makrohematurija. 1-2 dienos po viršutinių kvėpavimo takų infekcijos atsiradusi makroskopinė hematurija ir proteinurija dažnai indikuoja IgAN ligos pradžią (5). Ispanijoje 1994-2013 metais atliktas tyrimas, kurio metu buvo analizuojamos 20 974 inkstų biopsijos. IgAN histologinė diagnozė buvo patvirtinta 2 961 atveju. Tyrimo metu pacientai buvo suskirstyti į 4-ias amžiaus grupes: ≤ 16 metų; 17–44 metų; 45–64 metų; ≥ 65 metų. Pastebėta, jog nefrozinės proteinurijos (17,7 proc.) ir ūminio inkstų pažeidimo (43,2 proc.) dažnis didžiausias ≥ 65 metų pacientų grupėje. Jauniausių pacientų grupėje (≤ 16 metų) – dažnis mažiausias (11,4 proc. ir 13,1 proc. atitinkamai). Vertinant arterinę hipertenziją (AH), serumo kreatinino koncentraciją bei matuojant baltymą 24-ių valandų šlapime, nustatyta panaši tendencija – pasireiškimo dažnis didžiausias ≥ 65 metų amžiaus grupėje. Tačiau, makroskopinės hematurijos pasireiškimas dažniausias ≤ 16 metų amžiaus grupėje (40,6 proc.). Šio tyrimo metu padarytos išvados, jog skirtinga IgAN klinikinė išraiška priklauso nuo amžiaus (9).

3.3. Diagnostika

Pirmasis žingsnis įtariant IgAN diagnozę yra šlapimo tyrimas. Glomerulų pažeidimą leidžia įtarti šlapimo tyrimo metu aptikti eritrocitai, dėl kurių būtinas tiesioginis šlapimo nuosėdų tyrimas. Tikslus proteinurijos ištyrimas turi būti atliktas kiekybiškai, matuojant baltymą 24-ių valandų šlapime arba matuojant baltymo ir kreatinino santykį (10). Tačiau tam, kad galėtume suformuluoti tikslią diagnozę ir prognozuoti išėitis yra būtinas invazinis tyrimas - perkutaninė inkstų biopsija (3,10–12). Pagrindinis histopatologinis požymis - IgA kompleksų depozitai glomerulų mezangiume imunofluorescencijos metu (3). Dėl specifinės patogenezės, tiriant biopsijos medžiagą šviesiniu mikroskopu, yra matomas mezangiumo išsiplėtimas bei endokapiliarinė proliferacija ar pusemėnulių formavimasis, o elektroniniu mikroskopu - subepiteliniai depozitai (6).

3.4. Gydomo galimybės

Šiuo metu nėra universalus gydymas, tinkantis visiems pacientams, todėl yra rekomenduojama pasirinkti gydymo planą, atsižvelgiant į paciento ligos klinikinę išraišką. Gydymo taktikos pasirinkimas apibendrinamas 1 lentelėje.

Pagrindiniai tikslai gydant IgAN:

- pasiekti klinikinę remisiją;
- sumažinti proteinuriją ir hematuriją;
- kontroliuoti AH (3,13,14).

1 lentelė. Gydyto taktika (13)

| Vaistiniai preparatai | Rekomendacijos |
|--|---|
| Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius (AKFI) arba angiotenzino receptorių blokatorius (ARB) | Ilgalaikis gydymas skiriamas pacientams, kurių proteinurija > 1 g/parą. Vaistų dozė koreguojama atsižvelgiant į kraujo spaudimą siekiant proteinurijos < 1 g/parą. |
| Gliukokortikoidai | 6 mėnesių gydymo kursas skiriamas pacientams, kurių proteinurija > 1 g/ parą, o GFG > 50 ml/min./1,73 m ² . |
| Imunosupresantai | <p>Pacientai, kuriems yra psmėnulo formos IgAN, apimantis daugiau nei 50 proc. glomerulų ir greitai progresuoja, turi būti gydomi steroidais ir ciklofosfamidu.</p> <p>Negydoma GKK kartu su ciklofosfamidu arba azatioprinu (nebent psmėnulo formos su greitai progresuojančia eiga)</p> <p>Nevartoti imunosupresantų pacientams, kurių GFG < 30 ml/min/1,73 m² (nebent psmėnulo formos su greitai progresuojančia eiga)</p> |

3.4.1. Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai arba angiotenzino receptorių blokatoriai

Siekiant sumažinti proteinuriją ir koreguoti AH, yra blokuojama renino-angiotenzino-aldosterono sistema (RAAS). Gydymas AKFI ar ARB yra indikuotinas IgAN sergantiems pacientams, kurių proteinurija yra > 0,5–1 g/parą ir padidėjęs AKS (5). Remiantis KDIGO (angl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), tarptautinėmis inkstų ligų gairių rekomendacijomis, siekiamas tikslinis < 130/80 mmHg kraujospūdis pacientams, kurių

proteinurija yra < 1 g/parą, ir < 125/75 mmHg pacientams, kurių proteinurija > 1 g/parą (13).

3.4.2. Gliukokortikoidai

Gydant IgAN ilgą laiką buvo skiriami GKK, kadangi jie pasižymi priešuždegiminiu bei imunosupresiniu poveikiu, tačiau šiuo metu jų vaidmuo gydyme yra prieštaringas. Daugelis klinikinių tyrimų, patvirtinančių GKK naudojimą gydant IgAN, buvo atlikti tuomet, kai nebuvo taikoma palaikomoji terapija, tiriamųjų pacientų kraujospūdis nebuvo nuosekliai stebimas ir nebuvo sistemingai renkami duomenys apie nepageidaujamus reiškinius. Tačiau

pastaruoju metu pastebėta išaugusi GKK toksiškumo rizika skiriant dideles dozes (4,5). KDIGO gairėse pabrėžiama, kad klinikinė GKK nauda, gydant IgAN, yra nenustatyta, todėl GKK turi būti skiriami, įvertinus paciento inkstų funkciją, kadangi jų šalutinis poveikis priklauso nuo inkstų nepakankamumo laipsnio (15).

3.4.3. Imunosupresantai

Remiantis KDIGO rekomendacijomis, imunosupresantai turi būti skiriami tik didelės rizikos IgAN pacientams, tačiau jų efektyvumas bei nauda gydant IgAN išlieka prieštaringi (16,17). Anot „Intensyvosios palaikomosios priežiūros ir imunosupresijos sergant IgAN“ (Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy (STOP-IgAN)) tyrimo, imunosupresantai reikšmingai nepagerino prognozės lyginant su palaikomąja terapija. Tęstinis 10-ties metų tyrimas parodė, jog

imunosupresantų skyrimas kartu su palaikomąja terapija nepagerino išiečių (18).

3.4.4. Palaikomoji terapija

Nors IgAN klinikinė eiga yra labai skirtinga, tačiau bendras gydymo tikslas yra sulėtinti ligos progresavimą ir išvengti inkstų funkcijos blogėjimo. Tokie veiksniai kaip nekontroliuojama AH bei proteinurija lemia tolimesnę ligos eigą, todėl visiems IgAN sergantiems pacientams pirmiausia yra indikuotina skirti palaikomąją terapiją (2 lentelė). Remiantis STOP-IgAN tyrimu, trečdaliui pacientų, kurių proteinurija > 0,75-3,5 g/parą, o inkstų funkcija stabili, palaikomosios terapijos taikymas yra naudingas (5). Siekiant maksimalaus palaikomosios terapijos efektyvumo yra rekomenduojama ją taikyti bent 6 mėnesius (4).

2 lentelė. Palaikomoji terapija sergant IgAN (4)

| Kraujo spaudimo kontrolė | Dieta ir skysčių kontrolė | Gyvensenos keitimas |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Pirmo pasirinkimo: AKFI ar ARB; ● Ne-dihidropiridininiai kalcio kanalų blokatoriai (verapamilis, diltiazemas); ● Aldosterono antagonistai; ● Beta blokatoriai; ● Vengti: dihidropiridinių kalcio kanalų blokatorių (amlodipinas, nifedipinas). | <ul style="list-style-type: none"> ● Suvartojamo baltymo kiekio kontrolė; ● Sumažinti vartojamą druskos kiekį (mažiau nei 2 g/dieną); ● Išgeriamų skysčių kontrolė (mažiau nei 1,5 - 2 l/dieną); ● Žuvų taukų vartojimas. | <ul style="list-style-type: none"> ● Mesti rūkyti; ● Palaikyti lengvą fizinį aktyvumą, vengti intensyvaus sporto; ● Palaikyti normalų kūno svorį; ● Vengti nesteroidinių vaistų nuo uždegimo. |

4. Išvados

Nors IgAN yra dažniausia pirminio glomerulonefrito forma, tiksliai jos patogenezė ir gydymas šiai dienai lieka neaiškūs. KDIGO gairėse yra rekomenduojamas

glomerulonefrito gydymas: 1) esant lengvai proteinurijai ir normaliam GFG - rekomenduojami RAAS blokatoriai AH korekcijai; 2) esant vidutinio sunkumo proteinurijai bei normaliai inkstų funkcijai - RAAS

blokatorių ir GKK kombinacija. Pacientams, kurių GFG < 30 ml/min., GKK vartoti nerekomenduojama. Nors gydymo imunosupresantais nauda yra prieštaringa, tačiau esant greitai progresuojantiems IgAN atvejams yra rekomenduojama skirti imunosupresinį gydymą, siekiant sumažinti inkstų funkcijos nepakankamumo dažnį. Įvertinus naujausius tyrimus, taikant palaikomąją terapiją, pagerėja IgAN pacientų ligos išėity.

Literatūros šaltiniai

1. Liao J, Zhou Y, Xu X, Huang K, Chen P, Wu Y, et al. Current knowledge of targeted-release budesonide in immunoglobulin A nephropathy: A comprehensive review. *Front Immunol* [Internet]. 2023;13.
2. Knoppova B, Reily C, King RG, Julian BA, Novak J, Green TJ. Pathogenesis of IgA Nephropathy: Current Understanding and Implications for Development of Disease-Specific Treatment. *J Clin Med*. 2021 Sep 29;10(19):4501.
3. Rajasekaran A, Julian BA, Rizk DV. IgA nephropathy: An interesting autoimmune kidney disease. *Am J Med Sci*. 2021 Feb;361(2):176–94.
4. Floege J, Rauen T, Tang SCW. Current treatment of IgA nephropathy. *Semin Immunopathol*. 2021;43(5):717–28.
5. Gutiérrez E, Carvaca-Fontán F, Luzardo L, Morales E, Alonso M, Praga M. A Personalized Update on IgA Nephropathy: A New Vision and New Future Challenges. *Nephron*. 2020;144(11):555–71.
6. Mastrangelo A, Serafinelli J, Giani M, Montini G. Clinical and Pathophysiological Insights Into Immunological Mediated Glomerular Diseases in Childhood. *Front Pediatr* [Internet]. 2020;8.
7. Novak J, Barratt J, Julian BA, Renfrow MB. Aberrant Glycosylation of the IgA1 molecule in IgA Nephropathy. *Semin Nephrol*. 2018 Sep;38(5):461–76.
8. Li M, Wang L, Shi DC, Foo JN, Zhong Z, Khor CC, et al. Genome-Wide Meta-Analysis Identifies Three Novel Susceptibility Loci and Reveals Ethnic Heterogeneity of Genetic Susceptibility for IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2020 Dec;31(12):2949–63.
9. Gutiérrez E, Praga M, Rivera F, Sevillano A, Yuste C, Goicoechea M, et al. Changes in the clinical presentation of immunoglobulin A nephropathy: data from the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Mar 1;33(3):472–7.
10. Habas E, Ali E, Farfar K, Errayes M, Alfitori J, Habas E, et al. IgA nephropathy pathogenesis and therapy: Review & updates. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Dec 2;101(48):e31219.
11. Du Y, Cheng T, Liu C, Zhu T, Guo C, Li S, et al. IgA Nephropathy: Current Understanding and Perspectives on Pathogenesis and Targeted Treatment. *Diagnostics*. 2023 Jan 13;13(2):303.
12. Monteiro RC. Recent advances in the physiopathology of IgA nephropathy. *Néphrologie Thérapeutique*. 2018 Apr 1;14:S1–8.
13. Maixnerova D, Tesar V. Emerging Modes of Treatment of IgA Nephropathy. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 28;21(23):9064.
14. Sun J. Meta-Analysis of the Effectiveness and Safety of Glucocorticoid for the Treatment of IgA Kidney Disease. *J Healthc Eng*. 2022 Mar 7;2022:5466331.
15. Cheung CK, Rajasekaran A, Barratt J, Rizk DV. An Update on the Current State of Management and Clinical Trials for IgA Nephropathy. *J Clin Med*. 2021 Jun 4;10(11):2493.
16. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Matsuzaki K, et al. Evaluating a New International

Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern Med.* 2019 Jul;179(7):942–52.

17. Selvakandan H, Cheung CK, Muto M, Barratt J. New strategies and perspectives on managing IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23(5):577–88.

18. Feng Q, Xiong Y, Wang J, Feng L. Immunosuppressants or corticosteroids compared with supportive therapy: a systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety for IgA nephropathy treatment. *Ann Transl Med.* 2022 Mar;10(6):355.