

## Kliniczne czynniki ryzyka progresji nefropatii IgA

Nefropatia IgA, najczęściej występująca pierwotna postać glomerulopatii, charakteryzuje się różnorodnym przebiegiem klinicznym, ale do rozwoju 5. stadium przewlekłej choroby nerek dochodzi u 15-40% pacjentów. Indywidualne rokowanie jest trudne do zdefiniowania, między innymi ze względu na przewlekły charakter choroby i powolny ubytek filtracji kłębuszkowej. Oprócz uznanych czynników ryzyka progresji, takich jak białkomocz utrzymujący się mimo leczenia, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze oraz obniżenie filtracji kłębuszkowej podczas rozpoznania, znaczenie ma także płeć męska i brak epizodów makroskopowego krwiomoczu. W ostatnich latach zidentyfikowano nowe czynniki, które mogą wpływać na postęp choroby. Należą do nich hiperurykemia, hipoalbuminemia, niedokrwistość, palenie papierosów, nadwaga/otyłość oraz wchodzące w skład zespołu metabolicznego - hipertriglicerydemia i insulinooporność. Badane są także możliwości wykorzystania markerów serologicznych dysregulacji układu immunologicznego – stosunku stężeń immunoglobuliny A (IgA) i składowej dopełniacza C3, a także poziomu IgA1 ubogiej w galaktozę i skierowanych przeciwko niej auto przeciwciał.

Precyzyjne określenie potencjalnie modyfikowalnych czynników progresji pozwoli na indywidualizację strategii terapeutycznych i poprawi rokowanie w tej grupie pacjentów.

(NEFROL. DIAL. POL. 2014, 18, 37-44)

### Clinical prognostic factors in IgA nephropathy

IgA nephropathy (IgAN), the leading cause of glomerulonephritis worldwide, is defined by a highly variable clinical course with 15-40% of cases resulting in end-stage renal failure. Predicting individual prognosis remains difficult, partially due to the chronic course of the disease and slow rate of decline in glomerular filtration. Validated risk factors for progression include persistent proteinuria, poorly controlled hypertension and degree of renal impairment at diagnosis. Prognostic value of male gender and negative history for gross hematuria has also been demonstrated. Recently, new factors associated with progression of IgAN have been identified: hyperuricemia, hipoalbuminemia, anemia, smoking, overweight or obesity and features of metabolic syndrome – hypertriglyceridemia and insulin resistance. Further research is needed to confirm the usefulness of novel serological parameters, indicating the dysregulation of immune system, occurring in IgAN, including immunoglobulin A (IgA) and C3 ratio and levels of galactose-deficient IgA1 and autoantibodies targeting this molecule.

Precise identification of prognostic factors will allow an implementation of individual-based therapeutic approach. With an optimal control of risk factors for progression a better renal survival can be achieved.

(NEPROL. DIAL. POL. 2014, 18, 37-44)

#### Wstęp

Nefropatia IgA (IgAN) jest w krajach rozwiniętych najczęściej występującą postacią pierwotnego kłębuszkowego zapalenia nerek. W Europie zapadalność wynosi 15-40 nowych przypadków na milion mieszkańców rocznie [1]. Najbardziej charakterystyczną cechą tej choroby jest stwierdzenie złożeń immunoglobuliny A (IgA) w mezangium kłębuszków w biopsji nerki oglądanym w mikroskopii immunofluorescencyjnej. Glomerulopatia ma zazwyczaj powolny przebieg, a funkcja filtracyjna jest zwykle przez wiele lat zachowana na stabilnym poziomie. Z czasem, nawet w kilkadziesiąt lat od postawienia diagnozy, dochodzi do progresywnego ubytku filtracji. Szybka niewydolność nerek (ESRD) w stadium wymagającym leczenia nerkozastępczego ostatecznie występuje u 15-40% pacjentów [2]. Stosunkowo rzadko niewydolności nerek rozwija się w krótkim czasie, a spontaniczne

remisje stwierdzane są tylko u około 4% chorych [3].

Zidentyfikowane dotychczas czynniki ryzyka progresji nefropatii IgA odpowiadają tylko za połowę obserwowanej zmienności przebiegu choroby [4], a indywidualne rokowanie jest trudne do zdefiniowania, między innymi, ze względu na przewlekły przebieg i powolną utratę funkcji filtracyjnej nerek. Precyzyjne określenie czynników progresji IgAN umożliwi indywidualizację strategii terapeutycznych i określenie których pacjentów należy poddać bardziej intensywnej farmakoterapii. Uważa się, że przy optymalnej kontroli czynników ryzyka śmiertelność w IgAN może być zbliżona do obserwowanej w populacji ogólnej [5].

Porównywanie dotychczas przeprowadzonych badań nie jest łatwe. Po pierwsze obejmowały one heterogenne populacje pacjentów, poza tym stosowano odmienne systemy klasyfikacji histopatologicznej, uży-

Agnieszka RAFALSKA  
Magdalena KRAJEWSKA  
Dagna RUKASZ  
Marian KLINGER

Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny  
Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego  
we Wrocławiu  
Kierownik:  
Prof. dr hab. *Marian Klinger*

#### Słowa kluczowe:

- nefropatia IgA
- rokowanie
- czynniki prognostyczne

#### Key words:

- IgA nephropathy
- outcome
- prognostic factors

---

#### Adres do korespondencji:

Agnieszka Rafalska  
Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny  
Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego  
we Wrocławiu,  
50-556 Wrocław, Borowska 213,  
tel. +71 7332500,  
fax. +71 7332509,  
e-mail: rafalska.aga@gmail.com

wano różnych definicji niewydolności nerek a także utrzymywania się białkomoczu. Stosowano również różne leczenie i ustalano różne tzw. punkty końcowe.

W przeglądzie podjęto próbę podsumowanie aktualnej wiedzy na temat wartości rokowniczej poszczególnych klinicznych czynników ryzyka progresji nefropatii IgA.

### Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze (NT) stwierdzane jest, jak podają dane literaturowe, u 14 – 58% pacjentów po rozpoznaniu nefropatii IgA [6,7]. Natomiast częstość występowania nadciśnienia złośliwego waha się wg różnych autorów od 0,5% do 15% [8,9].

Nadciśnienie złośliwe, które może być pierwszym objawem IgAN [10], wiąże się z szybko postępującą niewydolnością nerek i znacznie gorszym rokowaniem. W retrospektywnym badaniu obejmującym 45 pacjentów z nadciśnieniem złośliwym po 36 miesiącach schyłkowe stadium przewlekłej choroby nerek stwierdzano u 22% chorych, pomimo stosowania leczenia immunosupresyjnego [8].

Występowanie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z nefropatią IgA towarzyszy takim cechom zespołu metabolicznego jak nadwaga [11], insulinooporność [12], dyslipidemia, a także hiperurykemia [13].

Zdecydowana większość autorów jest zgodna, że obecność nadciśnienia podczas rozpoznania IgAN jest jednym z kluczowych czynników niekorzystnej prognozy [7,14-21]. Nadciśnienie w większości badań było definiowane zgodnie z kryteriami WHO i rozpoznawane, gdy ciśnienie skurczowe (SP) było równe lub przekraczało 140 i/lub ciśnienie rozkurczowe (DP) 90 mm Hg, a także, gdy zachodziła konieczność stosowania leków hipotensyjnych. W niektórych analizach istotne dla rokowania okazały się tylko wartości ciśnienia skurczowego [2,5,6], inne badania podnoszą znaczenie średniego ciśnienia tętniczego (MAP) [16,22-24].

Kluczowa w spowolnieniu progresji IgAN jest odpowiednia kontrola ciśnienia tętniczego. Postuluje się, że wartości ciśnienia w tej grupie pacjentów powinny być utrzymywane poniżej dolnego zakresu normy WHO. Na podstawie badania 49 pacjentów z IgAN i nadciśnieniem tętniczym, u których stężenie kreatyniny w surowicy (SCr) wynosiło wyjściowo 1,1 mg/dl +/- 0.2 mg/dl, wykazano, że po 3 latach leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEI) i blokerami kanału wapniowego (CCB) wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) znacząco zmalał (o średnio 12,8 ml/min/m<sup>2</sup>), jeśli ciśnienie obniżano do wartości 140/85 mmHg. Natomiast u pacjentów, u których wartości ciśnienia nie przekraczały 130/70 mmHg funkcja filtracyjna nerek pozostała niezmienną [25]. Wyniki te są zgodne z obserwacjami, podczas których ustalono, że spośród 1155 chińskich pacjentów leczonych w 90% ACEI i/lub blokerami receptora angiotensyny (ARB), chorzy z ciśnieniem skurczowym przekraczającym 130 i rozkurczowym 80 mmHg byli 2,5-krotnie częściej narażeni na rozwój schyłkowego stadium niewydolności nerek i/lub pięćdziesięcioprocentowy spadek eGFR niż ci, u których uśrednione wartości ciśnienia w czasie trwającego ponad 5 lat badania nie przekraczały 130/80 mmHg [16].

Dobra kontrola ciśnienia tętniczego minimalizuje postęp zmian morfologicznych w nerkach. Stwierdzono, że w grupie 332 pacjentów z nefropatią IgA, u 96 pacjentów, u których ciśnienie nie przekraczało 120/80 mmHg, w biopsji nerki wykazano znacznie mniej zmian w postaci proliferacji mezangium i szklwienia kłębuszków niż u pacjentów z ciśnieniem wyższym, choć jeszcze mieszczącym się w zakresie normy WHO [26]. W ostatnim okresie opublikowano wyniki badania prospektywnego obejmującego grupę 332 pacjentów z IgAN z zachowaną w większości wyjściowo funkcją nerek (88,3% ogółu populacji badanej z eGFR>60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Udowodniono, że prawidłowa kontrola ciśnienia tętniczego wpływa w sposób bezpośredni na przeżycie pacjentów. Skumulowane ryzyko śmierci i/lub konieczności dializy po 20 latach wynosiło dla pacjentów bez nadciśnienia 5%, dla pacjentów z dobrze leczonym nadciśnieniem 19%, natomiast dla pacjentów, u których nie uzyskano normalizacji ciśnienia (definiowane jako ciśnienie przekraczające 130/80 przez okres przynajmniej 2 lat) aż 42%. Gdy równocześnie z optymalną kontrolą ciśnienia białkomoczu dobowy nie przekraczał 1 g, krzywe przeżycia (punkt końcowy – śmierć bądź dializa) były podobne do stwierdzanych pacjentów, u których nie występowały te czynniki ryzyka [14].

Gdy porównano średnie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego u 20 pacjentów z rozpoznąną nefropatią IgA z ciśnieniami stwierdzanymi u zdrowych osób tej samej płci, wieku i o podobnym wskaźniku masy ciała, a także takiej samej funkcji filtracyjnej okazało się, że w grupie z IgAN są one znacząco wyższe (choć nadal mieszczące się w granicach normy wg WHO), zarówno w dzień (średnie SP 129 versus 119 mmHg, DP 82 versus 75 mmHg), jak i w nocy (średnie SP 115 versus 103, DP 65 versus 58).

U pacjentów z IgAN statystycznie częściej stwierdzano pogrubienie ściany lewej komory oraz cechy dysfunkcji rozkurczowej [27]. Przerost lewej komory to niezależny od wartości ciśnienia tętniczego czynnik ryzyka śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych, zarówno u pacjentów z prawidłową funkcją nerek, z ubytkiem filtracji, jak i dializowanych, dlatego dane o szybkim postępie zmian narządowych w przebiegu IgAN mają niezwykle istotne znaczenie [28,29].

W nefropatii IgA dochodzi do zaburzenia dobowego rytmu ciśnienia tętniczego. Dwudziestoczęterogodzinna rejestracja ciśnienia krwi u 126 pacjentów z IgAN wykazała, że w podgrupie 71 chorych z wyjściowo rozpoznany nadciśnieniem tętniczym, u 93% nie obserwowano fizjologicznego spadku nocnego (o co najmniej 10%) – *non-dippers*. Dla porównania, w grupie pacjentów normotensyjnych, tylko 18% badanych scharakteryzowano jako *non-dippers*. Po trzyletnim okresie obserwacji, w czasie którego pacjenci z nadciśnieniem otrzymywali ACEI w monoterapii lub w połączeniu z blokerami kanału wapniowego, poziom kreatyniny w surowicy wzrósł znacząco u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego (ze średnio 101 do 124 μmol/l), a także u normotensyjnych *non-dippers* (z 89 do 106 μmol/l), pozostał natomiast niezmie-

niony u normotensyjnych *dippers*. W czasie badania zaobserwowano, że farmakoterapia była mniej skuteczna w obniżaniu ciśnienia podczas godzin nocnych – średnie wartości ciśnienia tętniczego w nocy przed i po leczeniu różniły się tylko minimalnie.

Obserwacje te świadczą o roli zaburzonego rytmu dobowego ciśnienia w procesie postępującego obniżenia filtracji kłębuszkowej [30].

Gdy oceniano echokardiograficznie morfologię serca u 50 pacjentów z IgAN, leczonych ACEI w monoterapii lub w skojarzeniu z blokerami kanału wapniowego, ustalono istotną statystycznie zależność pomiędzy wysokimi wartościami ciśnienia w nocy, a dysfunkcją rozkurczową i przerostem lewej komory w podgrupie chorych z nadciśnieniem tętniczym [31]. Tak więc brak fizjologicznego, nocnego spadku ciśnienia ma związek zarówno z upośledzeniem funkcji filtracyjnej nerek, jak i z niekorzystną przebudową (*remodelling*) serca u pacjentów z IgAN.

Można zatem stwierdzić, że celem terapeutycznym podczas planowania leczenia hipotensyjnego u tych chorych powinna być nie tylko normalizacja ciśnienia, ale także przywrócenie rytmu dobowego.

U krewnych pierwszej linii pacjentów z nefropatią IgA nadciśnienie tętnicze występowało częściej niż w populacji ogólnej w grupach dobranych według wieku (34% versus 10%). Stwierdzono również, że wywiad rodzinny nadciśnienia jest związany z większym ryzykiem progresji IgAN [17]. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że krewni osób chorujących na nefropatię prawdopodobnie częściej podlegają badaniom, w tym również ciśnienia tętniczego. Określenie rzeczywistego znaczenia rodzinnego wywiadu nadciśnienia dla progresji IgAN wymaga dalszych badań.

### Białkomoczu

Kolejnym ważnym czynnikiem progresji nefropatii IgA jest białkomoczu. Według niektórych opracowań występowanie białkomoczu ma większe znaczenie rokownicze niż inne kryteria kliniczne i histopatologiczne [25,32,33].

Iloraz wielkości i czasu trwania białkomoczu koreluje ze stopniem zaawansowania zmian histopatologicznych w nerkach, a co za tym idzie, postępującym upośledzeniem przesączania kłębuszkowego. Stwierdzono to między innymi na podstawie wyników biopsji 57 nieleczonych pacjentów pochodzenia japońskiego, u których moment wystąpienia białkomoczu udało się, według autorów, ustalić z dokładnością 12 miesięcy. Wykorzystano obowiązujące w Japonii, coroczne, przesiewowe badania moczu u studentów i pracowników korporacji, przy założeniu utrzymywania się białkomoczu na stałym poziomie przez cały okres trwania choroby. Autorzy wprowadzili pojęcie wskaźnika proteinurii (PI) stanowiącego iloraz czasu trwania (w latach) oraz wielkości białkomoczu (określanego w czasie wykonania biopsji; w gramach/dobę). Stwierdzono, że PI przekraczający 5 korelował z bardziej zaawansowanymi zmianami histopatologicznymi w kłębuszkach nerkowych, a także w śródmiaższu (G2, G3 oraz T2, T3 wg klasyfikacji japońskiej z 1995 r.). Zauważono

także istotny statystycznie negatywny związek PI z klirensiem kreatyniny. Zależność ta nie dotyczyła pacjentów, u których w biopsji wykazywano formowanie się półksiężyców - uznawane za wyraz nasilonego procesu zapalnego [34].

Powszechny jest pogląd, że jeśli białkomoczu przy postawieniu diagnozy przekracza 1 gram na dobę to długoterminowe rokowanie co do zachowania funkcji nerek ulega znaczącemu pogorszeniu. W nefropatii IgA wielkość białkomoczu stanowiąca tzw. punkt odcięcia została ustalona między innymi na podstawie prospektywnego badania, obejmującego 332 pacjentów. Zastosowano podział na 4 przedziały białkomoczu, stwierdzanego przy rozpoznaniu nefropatii: śladowy (<0,3 g/dobę), umiarkowany (<1g/dobę), ciężki (1-2,99 g/dobę) i masywny (>3 g/dobę). Najlepsze rokowanie dotyczyło chorych, u których białkomoczu był śladowy, chociaż w modelu dychotomicznym najbardziej wiarygodne rozgraniczenie między chorymi o dobrej i złej prognozie uzyskano dzieląc kohortę na grupy z utratą białka mniejszą niż i przekraczającą 1 gram na dobę. Stwierdzono też, że częstość występowania śmierci lub schyłkowej, wymagającej dializoterapii niewydolności nerek, wynosi u pacjentów z białkomoczem ciężkim bądź masywnym 17% (po 10 latach) i 41% (po 20 latach) oraz odpowiednio 3% i 10% w grupie z proteinurią śladową bądź umiarkowaną [14].

Potwierdzono to także w badaniu, w którym uczestniczyło 699 chorych, oceniającym ryzyko wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek w grupach z różnej wielkości białkomoczem ocenianym podczas rozpoznania. Rokowanie pogarszało się u pacjentów z utratą białka z przedziału 0,5-1 gram na dobę w porównaniu do tych tracących mniej niż 0,5 g, ale różnice nie osiągały istotności statystycznej. Pacjenci z białkomoczem w zakresie 1-3 gram na dobę byli natomiast 6-krotnie bardziej narażeni na wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek niż ci z białkomoczem poniżej 0,5 gram na dobę ( $p < 0,001$ ) [35].

Znaczenie ma oczywiście także zmniejszenie się białkomoczu w wyniku leczenia. Pacjenci, u których osiągnięto częściową remisję, definiowaną jako obniżenie białkomoczu do wartości mieszczących się w zakresie 0,3-1 gram na dobę, utrzymującą się przez okres minimum 2 lat, istotnie statystycznie rzadziej osiągały punkty końcowe, w porównaniu do tych, u których nie udało się zmniejszyć białkomoczu poniżej wartości 1g/d (2 *versus* 29% po 10 latach i 2 *versus* 67% po 20 latach) [14].

Znaczenie wystąpienia częściowej remisji potwierdzono także w badaniu, którym objęto 125 pacjentów z IgAN z białkomoczem przekraczającym w czasie rozpoznania nefropatii 1 gram na dobę. Wydalanie białka z moczem oceniano ponownie po 6 do 24 miesięcy od wprowadzenia farmakoterapii w postaci ACEI lub ARB, bądź leczenia immunosupresyjnego. Pacjentów przyporządkowano do grup całkowitej remisji (białkomoczu <0,3 g/dobę, utrzymujący się co najmniej 12 miesięcy), częściowej remisji (białkomoczu odpowiednio 0,3-1 g/dobę), minimalnej odpowiedzi (redukcja białkomoczu, ale nie poniżej prog

1 g/dobę) i braku odpowiedzi (białkomoczu powyżej 1g/dobę). Średni czas obserwacji w badaniu wyniósł 7,5 roku. U tych z częściową remisją, u których równocześnie ciśnienie tętnicze było dobrze kontrolowane, rokowanie dotyczące tempa spadku przesączania kłębuszkowego, było gorsze niż w grupie z całkowitą remisją białkomoczu (spadek roczny GFR 1,24 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> *versus* 1,06 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), chociaż różnice nie osiągały istotności statystycznej. Krzywe białkomoczu ilustrujące czas wolny od leczenia zastępczego także miały w obu grupach porównywalny przebieg ( $p=0,99$  w teście log-rank). Podczas badania wykazano, że u pacjentów, u których stwierdzano częściową remisję, nawroty białkomoczu zdarzają się częściej, niż u pacjentów, którzy osiągnęli remisję całkowitą (17 *versus* 10% nawrotowości do poziomu białkomoczu >1 g/dobę). Oczywistym jest więc, że wymagają większego nadzoru, szczególnie, że w analizie wielowymiarowej nawroty okazały się niezależnym negatywnym czynnikiem prognostycznym [23].

Niektóre publikacje oceniają tzw. uśrednioną w czasie proteinurię (TA-P - *time-average proteinuria*). U 542 pacjentów z nefropatią IgA co 6 miesięcy oceniano zakres białkomoczu dobowego, a wartości te uśredniono po 6,5-letnim okresie obserwacji do TA-P. 10-letnia prognoza, co do zachowania funkcji nerek u pacjentów, u których uśredniony białkomoczu obniżono do poziomu poniżej 1 gram/dobę była bardzo dobra, niezależnie od wielkości białkomoczu, stwierdzanego przy postawieniu diagnozy. W tej grupie chorych roczny spadek klirensu kreatyniny wynosił mniej niż 0,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Tempo utraty funkcji filtracyjnej nie różniło się od przewidywanego dla grupy chorych, u których uśredniony białkomoczu dobowy nigdy nie osiągnął wartości ponad 1 grama. Zwiększenie TA-P o każdy gram powyżej prognozy 1 gram na dobę wiązało się ze 10- do 25-krotnie szybszym tempem utraty funkcji filtracyjnej nerek. Nie zaobserwowano natomiast różnic w tempie spadku szacowanej osaczonej filtracji kłębuszkowej (eGFR) ani w osiągnięciu punktów końcowych w postaci schyłkowej niewydolności nerek, wymagającej leczenia nerkozastępczego, między chorymi z TA-P rzędu <0,3 g/dobę a 0,3-1 g/dobę. [24].

Inne wyniki uzyskano w badaniu chińskim, po średnio 5,4 roku obserwacji 1155 pacjentów z nefropatią IgA, gdy oceniano uśrednione w czasie wydalanie białka z moczem (pole pod wykresem zależności proteinurii od czasu obserwacji). Wykazano w analizie wielowymiarowej ponad dwukrotnie wyższe ryzyko rozwoju schyłkowej niewydolności nerek lub 50% wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy (sCr) przy obecności białkomoczu w zakresie 0,5-1 g na dobę, w porównaniu do białkomoczu nieprzekraczającego pół grama [16].

Trudno rozstrzygnąć, czy wynika to z różnic przebiegu nefropatii IgA w poszczególnych grupach etnicznych, czy jest skutkiem bardziej radykalnego podejścia i wyczerpującego kwalifikowania do biopsji w Azji mimo, że zmiany w moczu są mało wyrażone, a więc choroba mniej zaawansowana [36].

Podsumowując, należy przyjąć, że w nefropatii IgA dla poprawy długotermino-

wego rokowania powinno się dążyć do zmniejszenia białkomoczu poniżej 0,5 a najlepiej 0,3g/dobę.

W ostatnim okresie do szacowania ryzyka śmierci bądź progresji do stadium 5 przewlekłej choroby nerek w pierwotnych glomerulopatiach zaproponowano ocenę cząstkowego wydalania albumin i immunoglobuliny G w moczu. W trwającym 7 lat badaniu, do którego zakwalifikowano 97 pacjentów z różnymi typami pierwotnych glomerulopatii (w tym 34 pacjentów z IgAN) potwierdzono istotną wartość rokowniczą tych oznaczeń. Cząstkowe wydalanie danej substancji jest to stosunek jej stężenia w moczu do stężenia w surowicy, z uwzględnieniem koncentracji kreatyniny. Wysokie cząstkowe wydalanie białek o stosunkowo dużej masie cząsteczkowej, takich jak albuminy czy IgG, świadczy o nasilonych zaburzeniach selektywności błony podstawnej kłębuszków nerkowych. Autorzy, wykorzystując wspomniane wskaźniki, trafnie przewidywali indywidualne ryzyko progresji do ESRD, niż gdy oceniano wielkości białkomoczu podczas rozpoznania [37].

### Krwiomoczu

Brak epizodów krwiomoczu przed, lub w czasie postawienia rozpoznania nefropatii IgA może mieć, jak stwierdzono na podstawie wielu badań, negatywną wartość rokowniczą [5-7, 16, 38]. Natomiast znaczne rokownicze zakresu mikroskopowego krwiomoczu w progresji nefropatii IgA pozostaje trudne do oceny. Na liczącej 2283 pacjentów japońskiej grupie wykazano, że obecność w osadzie moczu mniej niż 30 erytrocytów w polu widzenia związana jest w sposób niezależny od innych czynników z wyższym ryzykiem progresji niż, gdy hematuria jest mocniej wyrażona [6]. Istnieją jednak również doniesienia, w których nie potwierdzono rokowniczego znaczenia tego objawu w nefropatii IgA [15, 18, 39]. I przeciwnie, pojawiły się też obserwacje pokazujące niekorzystną zależność rokowniczą wielkości krwiomoczu dla progresji tej glomerulopatii. W tym ostatnim badaniu gdy u 252 pacjentów w momencie rozpoznania oznaczono liczbę erytrocytów w moczu, zauważono istotną statystycznie dodatnią zależność natężenia krwiomoczu z częstością występowania ESRD, stwierdzaną po 10 latach obserwacji. Badanie to było przeprowadzone u 98 pacjentów, u których w czasie rozpoznania choroby funkcja filtracyjna nerek była prawidłowa (eGFR obliczane według formuły Cockcroft-Gault powyżej 85 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) [20].

W cytowanych powyżej analizach dotyczących znaczenia krwiomoczu w nefropatii IgA nie wyodrębniano oddzielnie grupy pacjentów z krwiomoczem i bez białkomoczem. Ukazała się publikacja, której wyniki pokazują, że długoterminowe rokowanie u pacjentów rasy kaukaskiej chorujących na nefropatię IgA jest doskonałe, jeśli choroba objawia się jedynie krwiomoczem i śladowym białkomoczem (mediana proteinurii 0,2 g/dobę; zakres 0,1-0,4 g/dobę), a funkcja nerek przy postawieniu diagnozy jest prawidłowa. W czasie średnio 9-letniego okresu obserwacji tylko u 3,5% badanych doszło do zwiększenia się stężenia kreatyniny w surowicy o 50%, a u nikogo nie rozwinęło się V



stadium przewlekłej choroby nerek. Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy miał związek z wyższymi wartościami średnimi białkomoczu w czasie okresu obserwacji. Remisję, definiowaną jako ustąpienie krwinkomoczu i spadek proteinurii do poziomu poniżej 2 g/dzień, zaobserwowano w 37,5% przypadków. U 77% z tych pacjentów remisja była samoistna, osiągnięta bez farmakoterapii. Chorzy, u których zmiany w moczu ustąpiły samoistnie mieli wyjściowo statystycznie istotnie niższe wartości białkomoczu [40].

Inny przebieg choroby opisano natomiast w populacji chińskiej - w czasie średnio 9-letniego okresu obserwacji w grupie 177 normotensyjnych pacjentów z nefropatią IgA, krwinkomoczem, prawidłową funkcją nerek (GFR > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i średnim białkomoczem wynoszącym 0,24 ± 0,11 g/d rozwój przewlekłej choroby nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) stwierdzono u 24% chorych. Remisja, określana jako redukcja białkomoczu do poziomu poniżej 0,15 g/dzień, a krwinkomoczu do obecności poniżej 3 erytrocytów w polu widzenia w osadzie moczu, wystąpiła tylko u 9% badanych. Rozbieżność wyników pomiędzy dwiema ostatnimi publikacjami zastanawia tym bardziej, że w analizie pochodzącej z Chin 78% kohorty poddanych było terapii za pomocą ACEI i/lub ARB, a co czwarty pacjent był leczony immunosupresyjnie [41]. W innym badaniu z udziałem 72 normotensyjnych pacjentów pochodzenia chińskiego, z wyjściowo prawidłową funkcją nerek, z krwinkomoczem i białkomoczem poniżej 0,4g/dobę wykazano, że po 7 latach u 7% z nich rozwinęła się niewydolność nerek (eGFR < 70 ml/min/m<sup>2</sup>), a u 26% doszło do rozwoju nadciśnienia tętniczego [42].

Czy można zatem założyć, że przebieg nefropatii IgA jest odmienny, bardziej agresywny w populacji azjatyckiej niż w kaukaskiej? Na to pytanie odpowiedzi dostarcza badanie licznej grupy 699 pacjentów, reprezentujących różne pochodzenie etniczne. W analizie wielowymiarowej po korekcji uwzględniającej wpływ wieku, płci, eGFR ocenianego w czasie biopsji, wielkości białkomoczu, średniego ciśnienia tętniczego i rodzaju leczenia, pochodzenie azjatyckie okazało się niezależnym czynnikiem ryzyka osiągnięcia schyłkowej niewydolności nerek. U pacjentów pochodzenia azjatyckiego obserwowano istotnie szybszą utratę funkcji filtracyjnej nerek – absolutna różnica tempa spadku eGFR wynosiła 1,62 ml.min.1,73 m<sup>2</sup>/rok w stosunku do osób o innym pochodzeniu. Mechanizm wpływu tego czynnika na progresję nefropatii IgA nie został jednoznacznie wyjaśniony [35].

### Zespół nerczycowy

Nefropatia IgA, której pierwszą manifestacją kliniczną jest zespół nerczycowy, rokuje gorzej, niż gdy choroba ujawnia się w inny sposób. Ta manifestacja występuje jednak stosunkowo rzadko – w około co dziesiątym przypadku. Obserwacji trwającej średnio 45 miesięcy poddano stu pacjentów, u których w czasie rozpoznania stwierdzano zespół nerczycowy z eGFR powyżej 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Punkt końcowy w postaci podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi osiągnęło 24% z nich. Dla porównania taki sam wynik wystąpił u 7%

spośród 885 pacjentów, u których początkowo manifestacja była odmienna (izolowany białkomocz, białkomocz z towarzyszącym krwinkomoczem, zespół nefrytyczny, izolowany krwinkomocz lub krwiomocz) i nie spełniała kryteriów zespołu nerczycowego. Ryzyko osiągnięcia wyżej wymienionego punktu końcowego było znacząco wyższe u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie oraz u tych, u których białkomocz wycofał się tylko częściowo tj. nastąpił pięćdziesięcioprocentowy spadek w stosunku do wartości wyjściowej i równocześnie do poziomu poniżej 3,5 g/dobę. Warto zwrócić uwagę na fakt, że w tym badaniu co czwarty pacjent z zespołem nerczycowym uzyskał remisję bez leczenia immunosupresyjnego. Stwierdzono zależność takiego pozytywnego przebiegu z płcią żeńską, stężeniem kreatyniny poniżej 1,2 mg/dl oraz ponad 50% redukcją białkomoczu w ciągu pierwszych 3 miesięcy od wystąpienia zespołu nerczycowego [43].

### Hipoalbuminemia

Hipoalbuminemia, definiowana w poszczególnych publikacjach jako stężenie albumin w surowicy mniejsze niż 3 lub mniejsze niż 4 g/dL, okazała się być istotnym czynnikiem progresji w nefropatii IgA [2,5,6,16,21,38,44]. W japońskim wieloośrodkowym badaniu prospektywnym brało udział 970 pacjentów, u których przy postawieniu rozpoznania nefropatii IgAN stwierdzano prawidłową funkcję nerek (eGFR powyżej 60 ml/min/m<sup>2</sup>), wykazano, że hipoalbuminemia w czasie rozpoznania choroby (określana jako stężenie albumin w surowicy poniżej 3,95 g/dL) była skorelowana z wysokim ryzykiem osiągnięcia w okresie 10 lat punktu końcowego w postaci podwojenia SCr. Wśród pacjentów z białkomoczem powyżej 1g/dobę opisano hipoalbuminemię jako najistotniejszy czynnik niekorzystnego rokowania. [38]. Niektórzy twierdzą, że obniżenie poziomu albumin w surowicy może być nawet lepszym predyktorem progresji do schyłkowego stadium przewlekłej choroby nerek niż wielkość białkomoczu [2]. Hipoalbuminemia jest uznanym czynnikiem obecności reakcji zapalnej w organizmie. Postuluje się również możliwość wykorzystania innych wykładników reakcji zapalnej, w tym zaawansowanych produktów utleniania białek - AOPP (*advanced oxidation protein products*), a także pierwszej cząstki adhezyjnej śródbłonna naczyniowego - VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) do oceny rokowania u pacjentów z tą glomerulopatią [44,45,46]. Natomiast wyskoczyło białko C-reaktywne - Hs-CRP (*High sensitivity C-reactive protein*) okazało się w większości badań parametrem nieprzydatnym [44].

### Stopień obniżenia filtracji kłębuszkowej

Wiele badań identyfikuje podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy w czasie postawienia diagnozy IgAN jako ważny czynnik przewidujący progresję do schyłkowej niewydolności nerek [6,5,15,17,19,39,48]. Ilustruje to między innymi prospektywne japońskie badanie, które trwało 7 lat i obejmowało 2270 pacjentów. U chorych z wyjściowym stężeniem kreatyniny mniejszym

lub równym 1,25 mg/dl ryzyko wystąpienia schyłkowego stadium przewlekłej choroby nerek wynosiło 2,5%. Gdy stężenie kreatyniny mieściło się w zakresie 1,26-1,67 mg/dl ryzyko rosło do 26%, a jeśli przekraczało poziom 1,68 md/dl aż do 71% [49].

Wielkość filtracji kłębuszkowej określana wskaźnikiem GFR świadczy o stopniu zaawansowania procesu chorobowego. Z tego powodu wykorzystywanie GFR jako czynnika ryzyka i jednocześnie punktu końcowego może być mylące i w analizie wielowymiarowej powodować utratę znaczenia innych czynników, które potencjalnie mogłyby decydować o ryzyku progresji do schyłkowej niewydolności nerek bądź śmierci [14,39].

Progresja nefropatii IgA jest zazwyczaj powolna, a przewlekła niewydolność nerek rozwija się dopiero po wielu latach od postawienia rozpoznania. Jednak niewielki spadek klirensu kreatyniny, bądź utrzymywanie się funkcji nerek na tym samym poziomie nie wyklucza postępu choroby. Na podstawie badania obejmującego 711 pacjentów z 4 ośrodków (badanie przeprowadzono na 3 kontynentach) wykazano, że klirens kreatyniny chorych na nefropatię IgA zmniejsza się średnio o 1 - 4 ml/min/rok. Autorzy podkreślają w tej publikacji fakt nieliniowego postępu utraty funkcji filtracyjnej w IgAN, co jak wiadomo jest wynikiem samonapędzającego się procesu kompensacyjnej hiperfiltracji przetrwałych nefronów. Po początkowej fazie, gdy utrata nefronów jest niewielka i postęp wolny, następuje okres gwałtownego spadku GFR [36]. Postuluje się występowanie w naturalnym przebiegu IgAN tzw. „punktu bez powrotu” (*point of no return*), po którego przekroczeniu postępująca upośledzenie funkcji filtracyjnej, prowadzące do schyłkowej niewydolności nerek jest nieodwracalne. Ten punkt to osiągnięcie stężenia kreatyniny w surowicy około 3 mg/dl [50] a nawet, według niektórych autorów 2 mg/dl [51].

### Płeć

Wyniki badań określających rokownicze znaczenie płci w nefropatii IgA są sprzeczne – w niektórych analizach parametr ten nie miał znaczenia [2,7,15,19,23,36,40,48], w innych mężczyźni mieli gorsze rokowanie niż kobiety [6,18]. Metaanaliza 16 badań, obejmująca 1464 pacjentów potwierdziła, że płeć męska jest negatywnym czynnikiem rokowniczym [52].

### Wiek

W większości przeprowadzonych po 2000 roku badań, które uwzględniały w analizach statystycznych wiek pacjenta w czasie postawienia diagnozy, nie udało się wykazać istotnego wpływu tego czynnika na progresję nefropatii IgA [2,7,14,16-18,22,23,38,39,41].

Autorzy jednego z artykułów przeglądowych na ten temat prognozowania przebiegu IgAN wybrali 18 publikacji z lat 1984-2002. Kryterium wyboru stanowiła metodologia badań i odpowiednio duża grupa pacjentów w badaniu. Przeanalizowano pacjentów w różnym stadium zaawansowania choroby i stwierdzono, że w jedynej w 10 publikacjach starszy wiek przy postawieniu diagnozy wiązał się z gorszym rokowaniem.

Dodatkowo efekt ten był widoczny jedynie w analizach jednowymiarowych, natomiast tracił istotność statystyczną w analizach wielowymiarowych [3]. Niewykluczone, że gorsze rokowanie u starszych w momencie rozpoznania nefropatii IgA pacjentów ma związek z późniejszym rozpoznaniem, co oznacza postawienie diagnozy w bardziej zaawansowanym stadium choroby, a nie z jej agresywniejszym przebiegiem [48]. W retrospektywnym badaniu, które objęło 1364 pacjentów, przekroczenie 40 roku życia w czasie biopsji było niezależnym czynnikiem ryzyka śmierci. Jednak ponad połowa pacjentów, w których odnotowano zgon w czasie trwania badania zmarła przed osiągnięciem schyłkowej fazy przewlekłej choroby nerek, głównie z powodu chorób nowotworowych [5].

Istnieją jednak także badania wskazujące, że młody wiek (poniżej 30 roku życia) podczas postawienia rozpoznania jest negatywnym czynnikiem predykcyjnym, szczególnie u chorych z wyjściowo podwyższonym stężeniem kreatyniny w surowicy krwi (>2 mg/dL) [6,19].

### Otyłość

Nadmierna masa ciała może przyczyniać się do progresji nefropatii IgA. U chorych z BMI przekraczającym 25 szybciej dochodzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego i częściej występuje przewlekła choroba nerek [11,16]. Nasilone zmiany strukturalne w kłębuszkach nerkowych w postaci pogrubienia błony podstawnej, korelujące ze zwiększonym wydalaniem białka z moczem obserwowane są już u pacjentów otyłością niewielkiego stopnia, a nawet nadwagą. Zmiany te obserwowano również u chorych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i bez hiperlipidemii [53]. Parametrem histopatologicznym, świadczącym o obecności stresu oksydacyjnego i procesu zapalnego, związanego z otyłością jest powiększenie maksymalnej powierzchni kłębuszków nerkowych (*Max GA- maximal glomerular area*). BMI jest wskaźnikiem mało specyficznym, szczególnie w świetle koncepcji metabolicznie zdrowej otyłości. Koncepcja ta zakłada, że u około 10-25% otyłych osób nie obserwuje się konsekwencji metabolicznych nadmiernego nagromadzenia tkanki tłuszczowej. Nie występuje typowe dla otyłości zapalenie obejmujące tkankę tłuszczową trzewną, prowadzące do dysfunkcji adipocytów i prawdopodobnie w konsekwencji do insulinooporności. W związku z tym Max GA może być wykorzystywany do identyfikacji pacjentów, którym należy zalecić modyfikację stylu życia i redukcję masy ciała celem zahamowania progresji glomerulopatii [54]. Wartościowe mogłoby też okazać się wykorzystanie wskaźnika talia-biodro, ale wymaga to przeprowadzenia badań.

### Czynniki metaboliczne

Hiperurykemia definiowana jako stężenie kwasu moczowego w surowicy przekraczające 7,5 mg/dl u mężczyzn i 5,7 mg/dl u kobiet wpływa na szybszą utratę funkcji wydalniczej nerek w nefropatii IgA [2,13,16,55,56]. Może to być spowodowane zależnościami między hiperurykemią i nadciśnieniem tętniczym i indukowanymi przez nie zmianami w kłębuszkach ner-

kowych, bądź też z innymi, niezależnymi od aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron mechanizmami działania kwasu moczowego - na przykład modyfikowaniem funkcji enzymów i stymulacją odpowiedzi zapalnej [13,56,57].

W jednym z badań 40 pacjentów z IgAN, u których stwierdzano podwyższone stężenia kwasu moczowego przydzielono losowo do grupy otrzymującej inhibitor oksydazy ksantynowej – allopurinol bądź do grupy kontrolnej i oceniono ponownie po 6 miesiącach. U wszystkich chorych otrzymujących lek obserwowano znaczący spadek MAP (o średnio 9,2 mm Hg). W grupie poddanej farmakoterapii 9 osób miało wyjściowo nadciśnienie tętnicze – u 7 z nich można było zmniejszyć siłę leczenia hipotensyjnego. Obniżenie poziomu kwasu moczowego we krwi poprawiało kontrolę nadciśnienia tętniczego. W tym badaniu nie zaobserwowano wpływu obniżenia poziomu kwasu moczowego w surowicy na wielkość filtracji, ale mogło to wynikać z krótkiego czasu trwania badania [56].

Hipertriglicydemia (stężenie triglicerydów w surowicy przekraczające 150 mg/dL [13,16,17], insulinooporność (oceniana wg matematycznego modelu HOMA – *homeostatic model assesment*) [58] a również zespół metaboliczny (na który składają się nadciśnienie tętnicze, insulinooporność, otyłość i dyslipidemia) [54] także wpływają na progresję nefropatii IgA, prawdopodobnie poprzez związek z przyspieszeniem zmian miażdżycowych i szklwienia kłębuszków nerkowych [13,58].

### Niedokrwistość

Stwierdzenie niedokrwistości podczas rozpoznania nefropatii IgA (definiowanej jako stężenie hemoglobiny poniżej 13,5 g/dL u mężczyzn, oraz poniżej 12d/dL u kobiet) wydaje się być znaczącym, uprzednio niedocenianym czynnikiem rokowniczym w nefropatii IgA. W retrospektywnym badaniu obejmującym 619 pacjentów, trwającym średnio 41 miesięcy porównywano stężenia hemoglobiny, oceniane w momencie wykonywania biopsji nerki oraz podczas ostatniej wizyty w badaniu. Spadek stężenia hemoglobiny o 1 g/dL poniżej wyjściowego poziomu pociągał za sobą 20% wzrost ryzyka rozwoju schyłkowego stadium przewlekłej choroby nerek [2]. Korelacje niskich stężeń hemoglobiny stwierdzanych w czasie rozpoznania nefropatii IgA z podwyższonym ryzykiem progresji do schyłkowej niewydolności nerek wykazano także w innym, obejmującym 1223 chorych badaniu. Autorzy rozważali bezpośredni wpływ niedokrwistości na pogorszenie funkcji nerek. Brali jednak też pod uwagę, że niedokrwistość może być wyrazem uogólnionej reakcji zapalnej lub świadczy o uszkodzeniu nerek, które nie zmanifestowało się jeszcze spadkiem GFR [5]. W kolejnej publikacji 62 chorych podzielono na 4 grupy, zgodnie z histopatologiczną klasyfikacją japońską z 1995 roku. W grupie I, o najmniejszym zaawansowaniu zmian histologicznych w biopsacji nerki (jedynie niewielka proliferacja mezangium), prognozę pacjentów określano jako dobrą, w grupie IV jako złą. Grupy II-IV charakteryzowały się postępującym stopniem szklwienia kłębuszków, atrofii cewek i nacieków w śródmiaższu

nerki. Nie stwierdzano istotnych różnic w wielkości przesączania kłębuszkowego pomiędzy grupami. Zaobserwowano, że średnie wartości hemoglobiny, hematokrytu i ilości erytrocytów stopniowo zmniejszają się równocześnie ze wzrostem nasilenia zmian histopatologicznych i że istnieje znacząca statystycznie różnica między pacjentami grup I i IV. Autorzy postulują znaczenie stężenia hemoglobiny, hematokrytu i ilości erytrocytów we krwi jako przydatnych parametrów w ocenie rokowania u pacjentów z IgAN [59].

### Stosunek IgA/C3 w surowicy

Stosunek stężeń immunoglobuliny IgA do składowej dopełniacza C3 w surowicy wydaje się być nadrzędnym w stosunku do ocenianych osobno - stężenia IgA bądź C3 - parametrem pozwalającym odróżnić nefropatię IgA od innych typów glomerulopatii. Stosunek ten koreluje z nasileniem zmian histopatologicznych i pozwala w sposób orientacyjny ocenić rokowanie u chorych z nefropatią IgA przed wykonaniem biopsji nerki [60-63]. W analizie obejmującej 86 japońskich pacjentów stwierdzono, że w grupie z podwyższonymi wartościami IgA/C3 (>4,5) szacowane pięcioletnie przeżycie wolne od rozwoju schyłkowego stadium niewydolności nerek wynosiło 84,4%, natomiast u pozostałych badanych – 100%. Różnica była istotna statystycznie. Wartość punktu odcięcia została ustalona na podstawie średniej wartości stosunku IgA/C3 dla wszystkich pacjentów [64]. W prospektywnym badaniu trwającym 36 miesięcy przeprowadzonym u 217 chińskich pacjentów stosunek IgA/C3 w surowicy wyższy niż 3,32 był niezależnym czynnikiem progresji choroby, wyrażonej jako ponad 50% spadek eGFR lub osiągnięcie schyłkowego stadium niewydolności nerek. Wartość odcięcia ustalono na podstawie analizy ROC (*receiver operating curve*). Krzywa ROC ilustruje związek między czułością a swoistością dla danego modelu i umożliwia wybór optymalnego punktu odcięcia - o możliwie największej trafności. Dodatkowo stwierdzono także, że stosunek IgA/C3 był ściśle dodatnio związany z wartościami eGFR i ciśnienia skurczowego podczas rozpoznania nefropatii [21].

### IgA1 ubogie w galaktozę

W nefropatii IgA charakterystycznym objawem jest występowanie podwyższonego stężenia ubogich w galaktozę przeciwciał typu IgA1 w surowicy (Gd-IgA1). Sugeruje się, że poziom Gd-IgA1 może być także wykorzystywany jako wskaźnik progresji. Przez 4 lata obserwowano 275 pacjentów z IgAN i stwierdzono, że stężenie Gd-IgA1 w surowicy w momencie rozpoznania było niezależnym czynnikiem ryzyka spadku GFR o 50% lub śmierci [65]. W innym badaniu stężenie Gd-IgA1 korelowało z wielkością białkomoczu w czasie obserwacji, ale nie ze spadkiem eGFR. Głównym ograniczeniem tej analizy była jednak mała liczba pacjentów - tylko 62 [45].

Ubogie w galaktozę immunoglobuliny A1 są autoantygenami, a poziom skierowanych przeciwko nim autoprzeciwciał jest także skorelowany z progresją tej nefropatii,

co stwierdzono na podstawie prospektywnej analizy 97 chorych. Wykazano, że stężenie autoprzeciwciał typu IgG  $\geq 1,33$  U/ml wiązało się ze znaczącym skróceniem czasu wolnego od dializoterapii i ogólnego przeżycia. W analizie jednoczynnikowej poziom autoprzeciwciał w klasie IgA  $\geq 1,79$  miał także związek z gorszym rokowaniem, ale mniej istotnie statystycznie. Zakłada się, że autoprzeciwciała powstają u pacjentów z nefropatią IgA w mechanizmie mimikry antygenowej po ekspozycji na łańcuchy polipeptydowe na powierzchni patogenów bakteryjnych (*Streptococcus sp.*) lub wirusowych. Powstające kompleksy immunologiczne odkładają się w kłębuszkach nerkowych, aktywując proliferację mezangium oraz produkcję cytokin, prowadząc do progresji glomerulopatii [66].

### Inne czynniki

Udowodniono, że nikotynizm ma niekorzystny wpływ na przebieg IgAN. W wielośrodkowym badaniu retrospektywnym z udziałem 971 chorych zaobserwowano, że pacjenci, którzy w czasie wykonywania biopsji nerki byli palaczami papierosów, dwukrotnie częściej osiągnęli punkt końcowy w postaci pięćdziesięcioprocentowego wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy w czasie średnio 6-letniego okresu obserwacji niż ci z grupy obejmującej byłych palaczy i osoby niepalące. Ustalono, że uzależnienie od nikotyny przyspiesza utratę funkcji filtracyjnej nerek w sposób zależny od dawki, to znaczy, że ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń jest zależne od ilości papierosów wypalanych w momencie rozpoznania choroby [55,67].

Obecność wałeczków w moczu może być wskaźnikiem uszkodzenia cewek oraz śródmiaższu nerki i ten parametr może być wykorzystany do oceny rokowania u chorych na nefropatię IgA [68]. W jednym z badań oceniano biopaty nerki według japońskich kryteriów histopatologicznych 1995 roku i na tej podstawie podzielono 364 pacjentów na cztery grupy o odmiennym rokowaniu (od stopnia I, w którym dializoterapia prawdopodobnie nigdy nie będzie potrzebna, aż do stopnia IV, gdzie ryzyko wystąpienia ESRD w przeciągu 5 lat jest duże). Analiza międzygrupowa wykazała istotną statystycznie różnicę między całkowitą liczbą wałeczków w moczu a przynależnością do określonych powyższej grup rokowniczych. Jednocześnie pojawienie się różnych typów wałeczków - ziarnistych, tłuszczowych i owalnych ciałek tłuszczowych było szczególnie istotnym wskaźnikiem złego rokowania [62].

Istotnym wskaźnikiem złej prognozy jest także w niektórych badaniach występowanie niewydolności nerek w rodzinie [6].

### Podsumowanie

Nefropatia IgA jest najczęściej występującym pierwotnym kłębuszkowym zapaleniem nerek, ale czynniki decydujące o progresji choroby nie zostały w pełni zidentyfikowane. Na podstawie przeglądu literatury można stwierdzić, że do pewnych, uznanych klinicznych markerów złego rokowania należą:

- białkomocz przekraczający 0,5; a według części doniesień nawet 0,3 gram na dobę, nie ustępujący pomimo stosowanego leczenia,

- źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze,
- upośledzenie funkcji filtracyjnej nerek, stwierdzone podczas rozpoznania.

Do czynników, które są prawdopodobnie związane z progresją IgAN, ale ich rola wymaga jeszcze potwierdzenia w toku dalszych badań zaliczyć można:

- niewystępowanie epizodów makroskopowego krwiomoczu,

- hipoalbuminemię (<3g/dL),

- hiperurykemię (>7,5 mg/dL u mężczyzn, >5,7 mg/dL u kobiet),

- płeć męską.

Sugeruje się rolę rokowniczą takich czynników, jak:

- stosunek IgA/C3 w surowicy (przekraczający 3,32),

- wysokie stężenie IgA1 ubogiej w galaktozę w surowicy i obecność skierowanych przeciwko niej autoprzeciwciał,

- niedokrwistość (Hb <13,5 g/dL u mężczyzn, <12d/dL u kobiet),

- nadwaga i otyłość,

- palenie papierosów,

- hipertriglicerydemia (>150 mg/dL),

- insulinooporność,

- liczba wałeczków w moczu oraz ich rodzaj.

Kontrowersyjne natomiast pozostaje znaczenie wieku w czasie postawienia rozpoznania oraz nasilenie krwinkomoczu.

Należy podkreślić, że różnice w ocenie rokowania wynikają przynajmniej częściowo z różnego podejścia i oceny wskaźników do wykonywania biopsji nerki w poszczególnych ośrodkach, a co za tym idzie, rozpoznawania choroby w różnym stadium zaawansowania [3]. Na ostateczny wynik leczenia wpływ mają prawdopodobnie także inne strategie postępowania – np. częstsze stosowanie tonsillektomii w krajach azjatyckich.

Rolę odgrywają również pochodzenie i czynniki genetyczne [3], jednak wiedzy zdobytej na podstawie analizy genomów nie potrafimy jeszcze wykorzystać w codziennej praktyce lekarskiej.

Uważa się, że wartość rokownicza czynników ryzyka zależy od stopnia wydolności nerek w momencie oceny tych parametrów. W jednym z badań 259 pacjentów podzielono na dwie grupy w zależności od funkcji nerek w momencie postawienia diagnozy i ustalono, że wśród chorych z klirens kreatyniny przekraczającym 85 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> z ryzykiem przejścia do stadium ESRD w ciągu 10 lat korelowały płeć męska, brak epizodów makroskopowego krwiomoczu i hiperurykemia. W grupie pacjentów, u których klirens kreatyniny nie przekraczał 85ml/min/1,73m<sup>2</sup> istotne dla progresji okazały się natomiast duża liczba erytrocytów w moczu i nadciśnienie tętnicze [20]. W kolejnym badaniu, z Indii, w którym podobnie podzielono pacjentów zaobserwowano, że u chorych z prawidłową w czasie postawienia diagnozy funkcją nerek (eGFR>85 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) istotne dla rokowania było tylko nadciśnienie tętnicze, natomiast w drugiej grupie zarówno nadciśnienie, jak i obecność białkomoczu nerczycowego (>3 g/dzień). Ograniczeniem tej analizy jest duża heterogenność badanej populacji (włączono również chorych w schyłkowym stadium przewlekłej niewydolności nerek), a także różny czas trwania obserwacji (od 3 do 140 miesięcy u poszczególnych pacjentów) oraz

wybór tzw. miękkiego punktu końcowego w postaci 20% wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy [7].

By bardziej precyzyjnie oceniać rokowanie u pacjentów z IgAN, wielu zajmujących się tym problemem autorów próbowało wykorzystać zestawy i kombinacje czynników rokowniczych [15,39], zastosować algorytmy decyzyjne [23], a nawet stworzyć skale do oceny ryzyka [2,6,14]. Wydaje się, że skalą o największej sile dyskryminacji, pozwalającą przewidzieć ryzyko wystąpienia schyłkowego stadium przewlekłej choroby nerek w ciągu 24, 60 i 120 miesięcy obserwacji, jest skala zaproponowana przez J. Xie. Model ten wykorzystuje szacowaną wielkość filtracji kłębuszkowej, stężenie hemoglobiny, wartość ciśnienia skurczowego i stężenia albumin w surowicy i na tej podstawie klasyfikuje chorego do jednej z trzech grup o odmiennym rokowaniu. Gdy skala ta została zastosowana do retrospektywnej oceny przebiegu IgAN w kohorcie 619 pacjentów, okazało się że, chorzy o najbardziej niekorzystnej prognozie osiągnęli schyłkowe stadium przewlekłej choroby nerek statystycznie 79 razy częściej niż ci o niewielkich szansach progresji. Średni czas przeżycia wolnego od ESRD wynosił odpowiednio dla kategorii małego ryzyka 247 miesięcy, ryzyka średniego 147 miesięcy, a ryzyka wysokiego – 47 miesięcy. Czułość i specyficzność tego modelu w przewidywaniu ESRD w okresie pierwszych dwóch lat od postawienia diagnozy jest wysoka - odpowiednio 87,5% i 96% [2]. Porównywalnie trafna jest skala zaproponowana przez M. Goto, stworzona w oparciu o duże, wielośrodkowe badanie japońskie, obejmujące ponad 2000 pacjentów, obserwowanych przez okres dziesięciu lat. Do oceny ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek skala Goto wykorzystuje 8 parametrów, w tym wiek poniżej 30 roku życia, płeć męską, rodzinny wywiad przewlekłej choroby nerek, hipoalbuminemię, obecność łagodnego krwiomoczu (1-29 erytrocytów w polu widzenia wysokorozdzielczego mikroskopu), wielkość białkomoczu (3 poziomy) i obniżenia eGFR do określonych wartości (4 podklasy) a także znaczne zaawansowanie zmian histopatologicznych (stopień III lub IV wg klasyfikacji japońskiej z 1995 roku). Zsumowanie liczb punktów uzyskanych za wymienione powyżej parametry pozwala na przydzielenie pacjenta do jednej z czterech grup o zróżnicowanym ryzyku progresji do ESRD w okresie 10 lat [6].

Skala tzw. bezwzględnego ryzyka nerkowego (ARRS- *absolute renal risk score*) przyznaje punkty za obecność nadciśnienia, białkomoczu przekraczającego 1g na dobę i nasilonych zmian histopatologicznych. Umożliwia ona oszacowanie skumulowanego ryzyka śmierci i konieczności zastosowania leczenia dializą w przeciągu dziesięciu i dwudziestu lat [14].

Najmniej przydatna w praktyce klinicznej wydaje się być skala zaproponowana przez grupę z Toronto, ze względu na fakt, że wykorzystuje ona jedynie pośredni punkt końcowy – spadek GFR, a także dlatego, że wymaga dwuletniego okresu obserwacji przed próbą oceny rokowania pacjenta [22].

Podsumowując, trzeba stwierdzić, że przewidywanie indywidualnego przebiegu



IgA u chorego nie jest zadaniem łatwym, ponieważ zidentyfikowane do tej pory czynniki rokownicze odpowiadają tylko za część obserwowanej zmienności przebiegu. Konieczne są dalsze badania prowadzące do poznania nowych czynników ryzyka, które pozwolą precyzyjnie określić ulegające modyfikacji czynniki, wpływające na rokowanie w tej grupie pacjentów.

#### Piśmiennictwo:

- Donadio J, Grande J: IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2002; 347: 738-748.
- Xie J, Kiryluk K, Wang W, Wang Z, Guo S, Shen P. et al: Predicting progression of IgA nephropathy: new clinical progression risk score. *PLoS ONE*. 2012; 6: e38904.
- D'Amico G: Natural History of Idiopathic IgA Nephropathy and Factors Predictive of Disease Outcome. *Semin Nephrol*. 2004; 3:179-196.
- Glasscock R: IgA nephropathy: challenges and opportunities. *Cleve Clin J Med*. 2008; 75: 569-576.
- Lee H, Kim D, Oh K, Joo K, Kim Y, Chae D. et al: Mortality of IgA nephropathy patients: a single center experience over 30 years. *PLoS ONE*. 2012; 7:e51225.
- Goto M, Wakai K, Kawamura T, Ando M, Endoh M, Tomino Y: A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 3068-3074.
- Chacko B, John G, Neelakantan N, Balakrishnan L, Meshach G, Kirubakaran M. et al: Primary IgA nephropathy: a ten-year analysis on the renal outcome and a model for estimating risk of progression. *Indian J Nephrol*. 2004; ??: 163-171.
- Chen Y, Tang Z, Yang G, Shen S, Yu Y, Zeng C. et al: Malignant hypertension in patients with idiopathic IgA nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 2005; 28: 251-258.
- Subias R, Botey A, Darnell A, Montoliu J, Revert L: Malignant or accelerated hypertension in IgA nephropathy. *Clin Nephrol*. 1987; 27: 1-7.
- Bluher M: The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Curr Opin Lipidol*. 2010; 21: 38-43.
- Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin P, Alamartine E, Berthezene F. et al: Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37: 720-7.
- Eiro M, Katoh T, Sakuma Y, Sakurai K, Suzuki H, Asahi K. et al: Insulin resistance highly associates with hypertension in IgA nephropathy. *Clin Nephrol*. 2003; 59: 71-78.
- Syrjanen J, Mustonen J, Pasternack A: Hypertriglyceridaemia and hyperuricemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15: 34-42.
- Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L: Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22: 752-761.
- Frimat L, Braincon S, Hestin D, Aymard D, Renoult E, Huu T. et al: IgA nephropathy: prognostic classification of end-stage renal failure. *L'Association des Néphrologues de l'Est. Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12: 2569-2575.
- Le W, Liang S, Hu Y, Deng K, Bao H, Zeng C. 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: 1479-1485.
- Li P, Ho K, Szeto C, Yu L, Lai F: Prognostic indicators of IgA nephropathy in the Chinese – clinical and pathological perspectives. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17: 64-69.
- Lv J, Zhang K, Zhou Y, Li G, Zou W, Wang H: Natural history of immunoglobulin A nephropathy and predictive factors of prognosis: a long-term follow up of 204 cases in China. *Nephrology* 2008; 13:242-246.
- Radford M, Donadio J, Bergstrahl E, Grande J: Predicting renal outcome in IgA nephropathies. *J Am Soc Nephrol*. 1997; 8: 199-207.
- Rauta V, Finne P, Fagerudd J, Rosenlof K, Tornrot T, Gronhagen-Riska C: Factors associated with progression of IgA nephropathy are related to renal function – a model for estimating risk of progression in mild disease. *Clin Nephrol*. 2002; 58: 85-94.
- Zhang J, Wang C, Tang Y, Peng H, Ye Z, Li C. et al: Serum immunoglobulin A/C3 ratio predicts progression of immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology* 2013; 18: 125-131.
- Bartosik L, Lajoie G, Sugar L, Cattran D: Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38: 728-735.
- Hwang H, Kim B, Shin Y, Yoon H, Song J, Choi B. et al: Predictors for progression in immunoglobulin A nephropathy with significant proteinuria. *Nephrology* 2010; 15: 236-41.
- Reich H, Troyanov S, Scholey J, Cattran D: Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 3177-3183.
- Kanno Y, Okada H, Saruta T, Suzuki H: Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year follow-up. *Clin Nephrol*. 2000; 54: 360-365.
- Osawa N, Narita I, Imai N: Determination of optimal blood pressure for patients with IgA nephropathy based on renal history. *Hypertens Res*. 2001; 24: 89-92.
- Stefanski A, Schimdt K, Waldherr R, Ritz E: Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1996; 50: 1321-1326.
- Messeri R, Ketalhut R: Left ventricular hypertrophy: a pressure independent cardiovascular risk factor. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993; 22: 7-13.
- Parfrey P, Harnett J, Griffiths S, Taylor R, Hand J, Barre P: The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Nephron*. 1990; 55: 114-120.
- Csiki B, Kovacs T, Wagner L, Vass T, Nagy J: Ambulatory blood pressure monitoring and progression in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14: 86-90.
- Szelesteyi T, Kovacs T, Barta J, Nagy J: Circadian Blood Pressure Changes and Cardiac Abnormalities in IgA Nephropathy. *Am J Nephrol*. 1999; 19: 546-551.
- Donadio J, Bergstrahl E, Grande J, Rademcher D: Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17: 1197-1203.
- Kobayashi Y, Hiki Y, Sano T, Hashizume K, Matsuo T, Nakamura I. et al: Prognostic significance of persistent massive proteinuria in IgA nephropathy: 10-year follow-up study of 366 cases. *Nephrology* 2001; 6: 23-24.
- Eiro M, Katoh T, Kuriki M, Asano K, Watanebe K, Watanebe T: The Product of Duration and Amount of Proteinuria (Proteinuria Index) Is a Possible Marker for Glomerular and Tubulointerstitial Damage in IgA Nephropathy. *Nephron* 2002; 90: 432-441.
- Barbour S, Cattran D, Kim J, Levin A, Wald R, Hladunewich M. et al: Individuals of Pacific Asian origin with IgA nephropathy have an increased risk of progression to end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2013; 84: 1017-1024.
- Geddes C, Rauta V, Gronhagen-Riska C, Bartosik L, Jardine A, Ibels L. et al: A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 1541-1548.
- McQuarrie E, Shakerdi L, Jardine A, Fox J, Mackinnon B: Fractional excretions of albumin and IgG are the best predictors of progression in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 1563-1569.
- Goto M, Kawamura T, Wakai K, Ando M, Endoh M, Tomino Y: Risk stratification for progression of IgA nephropathy using a decision tree induction algorithm. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 1242-1247.
- Okonogi H, Utsonomyia Y, Miyazaki Y, Koike K, Hirano K, Tsuboi N et al: A Predictive Clinical Grading System for Immunoglobulin A Nephropathy by Combining Proteinuria and Estimated Glomerular Filtration Rate. *Nephron Clin Pract*. 2011; 118: c292-c300.
- Gutierrez E, Zamora I, Ballarin J, Arce Y, Jimenez S, Quereda C. et al: Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23: 1753-1760.
- Shen P, He L, Huang D: Clinical course and prognostic factors of clinically early IgA nephropathy. *Neth J Med*. 2008; 6: 242-247.
- Szeto C, Lai F, To K, Wong Y, Chow K. et al: The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med*. 2001; 110: 434-437.
- Kirn JK, Kim JH, Lee S, Kang E, Chang T, Moon S. et al: Clinical features and outcomes of IgA nephropathy with nephrotic syndrome. *CJASN*. 2012; 3: 427-436.
- Kaartinen K, Syrjanen J, Porsti I, Hurme M, Harmoinen A, Pasternack A. et al: Inflammatory markers and the progression of IgA glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 1285-1290.
- Camilla L, Suzuki H, Dapra V, Loiacono E, Peruzzi L, Amore A. et al: Oxidative stress and galactose-deficient IgA1 as markers of progression in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 1903-1911.
- Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T, Nguyen A, Gausson V. et al: Early prediction of IgA nephropathy progression: Proteinuria and AOPP are strong prognostic markers. *Kidney Int*. 2004; 66: 1606-1612.
- Nelson C, Karschmikus C, Dragicevic G, Paskham D, Wilson A. et al: Systemic and vascular inflammation is elevated in early stages of IgA and type1 diabetic nephropathies and relates to vascular disease risk factors and renal function. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 2420-2426.
- Soleymanian T, Najafi I, Salimi B, Broomand B: Prognostic Factors and Therapy Assessment of IgA Nephropathy: Report from a Single Unit in Iran. *Ren Fail*. 2011; 33: 572-577.
- Wakai K, Kawamura T, Endoh M, Kojima M, Tomino Y. et al: A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 2800-2808.
- Scholl U, Wastl U, Rislis T, Braun N, Grebensee B. et al: The point of no return and the rate of progression in the natural history of IgA nephritis. *Clin Nephrol*. 1999; 52: 285-292.
- Komatsu H, Fujimoto S, Sato Y, Hara S, Yamada K. et al: Point of no return (PNR) in progressive IgA nephropathy: significance of blood pressure and proteinuria management up to PNR. *J Nephrol*. 2005; 18: 690-695.
- Neugarten J, Acharaya A, Silbiger S: Effect of Gender on the Progression of Nondiabetic Renal Disease: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11: 319-329.
- Tanaka M, Yamada S, Iwasaki Y, Sugishita T, Yonemoto S. et al: Impact of obesity on IgA nephropathy: comparative ultrastructural study between obese and non-obese patients. *Nephron Clin Pract*. 2009; 112: c71-c78.
- Kataoke H, Ohara M, Shibui K, Sato M, Suzuki T. et al: Overweight and obesity accelerate the progression of IgA nephropathy: prognostic utility of a combination of BMI and histopathological parameters. *Clin Exp Nephrol*. 2012; 16: 706-712.
- Kovács, T, Vas T, Kovessy C, Kesoi I, Sagi B. et al: Metabolic syndrome and other cardiovascular risk factors associated with the progression of IgA nephropathy. *Clin Kidney J*. 2012; 0: sfs131v1-sfs131.
- Shi J, Chen W, Jalal D, Li Z, Chen W. et al: Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial. *Kidney Blood Press Res*. 2012; 35: 153-160.
- Ohno I, Hosoya T, Gomi H, Ichida K, Okabe H, Hikita M: Serum Uric Acid and Renal Prognosis

- in Patients with IgA Nephropathy. *Nephron* 2001; 87: 333–339.
58. **Kaartinen K, Syrjanen J, Porsti I, Harmoinen A, Pasternack A. et al:** Insulin resistance and the progression of IgA glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 778–783.
  59. **Aruga S, Horiuchi T, Shou I, Tashiro K, Kurusu A. et al:** Relationship Between Renal Anemia and Prognostic Stages of IgA Nephropathy. *J Clin Lab Anal*. 2005; 19: 80–83.
  60. **Ishiguro C, Yaguchi Y, Funabiki K, Horikoshi S, Shirato I. et al:** Serum IgA/C3 ratio may predict diagnosis and prognostic grading in patients with IgA nephropathy. *Nephron* 2002; 91: 755–758.
  61. **Maeda A, Gohda T, Funabiki K, Horikoshi S, Shirato I, Tomino Y:** Significance of serum IgA levels and serum IgA/C3 ratio in diagnostic analysis of patients with IgA nephropathy. *J Clin Lab Anal*. 2003; 17: 73–76.
  62. **Nakayama K, Ohsawa I, Maeda-Ohtani A, Murakoshi M, Horikoshi S, Tomino Y:** Prediction of diagnosis of immunoglobulin A nephropathy prior to renal biopsy and correlation with urinary sediment findings and prognostic grading. *J Clin Lab Anal*. 2008; 22: 114–118.
  63. **Tomino Y, Suzuki S, Imai H, Saito T, Kawamura T. et al:** Measurements of serum IgA and C3 may predict the diagnosis of patients with IgA nephropathy prior to renal biopsy. *J Clin Lab Anal*. 2000; 12: 220–223.
  64. **Komatsu H, Fujimoto S, Hara S, Sato Y, Yamada K, Eto T:** Relationship between serum IgA/C3 ratio and progression of IgA nephropathy. *Int Med*. 2004; 11: 1023–1028.
  65. **Zhao N, Hou P, Lv J, Moldoveanu Z, Li Y. et al:** The level of galactose-deficient IgA1 in the sera of patients with IgA nephropathy is associated with disease progression. *Kidney Int*. 2012; 82: 790–796.
  66. **Berthoux L, Suzuki H, Thibaudin L, Yanagawa H, Maillard N. et al:** Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23: 1579–1587.
  67. **Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Iwatani H, Hamano T et al:** Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56: 313–324.
  68. **Vikse B, Bostad L, Aasarod K, Lysebod D, Iversen B:** Prognostic factors in mesangioproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17: 1603–1613.