

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

IgA-nephropathia – 1. rész. Epidemiológia, patogenezis, klinikum

KURUCZ Petra Anna, TISLÉR András

Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS – Az IgA-nephropathia a primer glomerulonephritisek leggyakoribb formája és a veseelégtelenség kialakulásának egyik vezető oka. A kórkép patogenezisének leírására a négycsapás-modellt alkalmazzuk, amelynek kulcs-elemei az aberráns galaktózdeficiens IgA képződése, az ez elleni autoantitest-termelődés és ezáltal immunkomplexek kialakulása, majd ezek lerakódása a vese mesangiumában, ahol ennek eredményeként lokális gyulladás és immunválasz jön létre.

A betegség megjelenési formája kifejezetten heterogén, a tünetmentes, esetenként makroszkópos haematuriától kezdve az aszimptómás haematurián és proteinurián át egészen a rapidan progrediáló glomerulonephritisig bármilyen klinikai képből jelentkezhet, jellemző lefolyása azonban a lassú progresszió a végstádiumú veseelégtelenség eléréséig. Az IgA-nephropathia diagnózisa csak vesebiopsziával állítható fel, amelynek immunfluoreszcens mikroszkóppal való vizsgálata során domináns IgA-mintázat látható a glomerularis depozitumokban. Mivel az IgA-nephropathiára nem létezik betegség-specifikus kezelés, az érintett betegek esetében az első lépés a rizikóstratifikáció végzése, majd a rizikóbesorolás alapján döntés a kezelés formájáról. Maximális szupportív terápia mellett számos egyéb terápiás lehetőség is szóba jöhet a gondozás során, mint szisztémás glükokortikoidok vagy célzott felszabadulású budesonid használata, endothelinreceptor-antagonisták alkalmazása, illetve a betegek klinikai vizsgálatokba való bevonása.

A közleménysorozat jelen első részében a patogenezist és klinikai megjelenést, míg a második részben a kezelés lehetséges módjait foglaljuk össze.

Kulcsszavak: IgA-nephropathia, krónikus vesebetegség, négycsapás-modell, IgAN Prediction Tool, célzott felszabadulású budesonid, komplementrendszer, endothelinreceptor-antagonista

IgA nephropathy – Part 1. Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations

Kurucz PA, Tislér A.

Summary – IgA nephropathy is one of the most common forms of primary glomerulonephritis and one of the leading causes of end-stage kidney disease. The "four-hit model" is used to describe the pathogenesis of IgAN. The cornerstone of the pathogenesis is the formation of galactose-deficient IgA, which stimulates auto-antibody formation, leading to immune complex development. The mesangial deposition of immune complexes induces local inflammation and immune response. IgA nephropathy is a heterogeneous disease, its clinical presentation may vary from asymptomatic micro- or an occasional macroscopic haematuria with proteinuria or even rapidly progressive glomerulonephritis. Most of the patients develop kidney failure during the course of the disease. The diagnosis is confirmed with kidney biopsy. There is no disease-specific treatment for IgAN. All patients should be assessed first for risk stratification and based on the results, clinicians should decide which treatment would suit best for the patient. Besides supportive care, there is an ever-growing swell of therapeutic options, such as using systemic glucocorticoids, targeted-release budesonide, or endothelin antagonists, or the inclusion of the patient in a clinical trial.

Keywords: IgA nephropathy, chronic kidney disease, four-hit model, IgAN Prediction Tool, targeted-release budesonide, complement system, endothelin-receptor antagonist

Levelező szerző:

Dr. Kurucz Petra Anna,
Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és
Onkológiai Klinika;
1083 Budapest, Korányi Sándor utca
2/A.
E-mail: kurucz.petra@semmelweis.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.28.027>

Hypertonia és Nephrologia
2024;28(5):218-23.

Rövidítések jegyzéke

ACE	= angiotenzinkonvertáló enzim
APRIL	= (proliferation-inducing ligand) proliferációindukáló ligand
BAFF	= (B cell-activating factor) B-lymphocyt-aktiváló faktor
BMCA	= B cell maturation protein
CMV	= cytomegalovírus
C3	= komplement C3
FDA	= Food and Drug Administration
FHR1	= H faktorszerű fehérje-1
FHR5	= H faktorszerű fehérje-5
GalNAc	= N-terminális N-acetil-galaktózamin
Gd-IgA1	= galaktózdeficiens IgA1
GFR	= glomerularis filtrációs ráta
HBV	= hepatitis B-vírus
HCV	= hepatitis C-vírus
HIV	= humán immundeficiencia vírus
IgA	= immunoglobulin A
IgG	= immunoglobulin G
IgM	= immunoglobulin M
IgAN	= IgA-nephropathia
KDIGO	= Kidney Disease Improving Global Outcomes
RAAS	= renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer
SGLT-2	= sodium/glucose cotransporter 2
Syk	= spleen-tyrosine kinase
TACI	= transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor
TGFβ	= transzformáló növekedési faktor β
Th	= T helper lymphocyt
TIM-3	= T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3
TLR	= Toll-like-receptor
T reg	= regulációs T-lymphocyt

Bevezetés

Az IgA-nephropathia első leírója *Berger és Hingalis* volt, akik közleményüket a kórképről 1968-ban közzétették, munkásságuknak adózva a betegséget Berger-kórnak is nevezik (1). A kórkép első magyar leírása *Nagy Judit* nevéhez fűződik (2).

Az IgA-nephropathia a primer glomerulonephritisek egyik leggyakoribb oka (3). A legújabb irodalmi adatok alapján a korábbi leírásokkal ellentétben a kórkép nem egy benignus betegség, ugyanis az IgA-nephropathia az egyik vezető oka a veseelégtelenség kialakulásának, a betegek 40%-a 10-20 év alatt veseelégtelenségbe progrediál (4). A betegség diagnózisa vesebiopsziával állítható fel, amelynek immunfluoreszcens mikroszkóppal való vizsgálata során domináns IgA-mintázat látható a glomerularis depozitumokban (5). Az IgA-nephropathiában érintett betegek fokozott odafigyelést igényelnek, maximális szupportív terápia mellett pedig számos egyéb terápiás lehetőség is szóba jöhet a gondozás során.

Epidemiológia

Az IgA-nephropathia valós incidenciája és prevalenciája pontosan nem ismert, mivel vesebiopszia szükséges a diagnózis felállításához (3, 5). Tekintettel arra, hogy országonként eltérő a vesebiopsziák gyakorisága, ennek megfelelően régiókon belül jelentős különbségek észlelhetők (3, 5). Az eredmények különbözőségeit a vesebiopsziák gyakorisága mellett – amelyet azok indikációs különbségei magyaráznak – az egyes országokban szűrési programok jelenléte, de emellett genetikai és környezeti faktorok is magyarázhatják (6). A kórkép becsült incidenciája a világban 2,5/100 000 felnőtt/év (7, 8). A betegség Kelet-Ázsiában a leggyakoribb, utána a kaukázusi betegcsoport következik, legritkábban pedig az afrikai országokban fordul elő (3). *Willey* és munkatársai vizsgálták az IgA-nephropathia Európán belüli prevalenciáját és incidenciáját, eredményeik irodalmi adatok feldolgozásából, illetve nemzetközi vesebiopszia-regiszterek vizsgálatából származnak 1990–2020 között (6). Vizsgálatuk alapján az IgAN pontprevalenciáját 2,53/100 000 lakosra becsülik Európában 10 ország (Csehország, Dánia, Észtország, Olaszország, Litvánia, Norvégia, Lengyelország, Skócia, Spanyolország, Svédország) vesebiopszia-regiszterei alapján, éves incidenciáját pedig 0,76/100 000 betegre (6). Legmagasabb előfordulást az északkelet-európai, míg legalacsonyabbat a dél-európai régióban észleltek (6).

Míg az irodalmi adatok alapján Kelet-Ázsiában egyforma a nemek érintettségi aránya, addig Észak-Amerikában és Európában férfi dominancia észlelhető (3). Életkori megjelenést tekintve, a kórkép leggyakrabban a második-harmadik évtized környékén alakul ki (3).

A kórkép a primer glomerulonephritisek leggyakoribb oka, magas rizikóval végstádiumú veseelégtelenség kialakulására (3, 9). Irodalmi adatok alapján a betegek 40%-ánál 10-20 év alatt veseelégtelenség alakul ki, tehát a betegség az egyik vezető oka a veseelégtelenség kialakulásának (4). *Pitcher* és munkatársainak tanulmánya alapján a medián vesetűlés az IgAN diagnózisától számítva átlagosan 11,4 évre tehető (10).

Patogenezis

Az IgA-nephropathia egy *autoimmun betegség*, amelynek kulcseleme a mesangialis IgA-depozíció (3). A kórkép patogenezisének pontosabb megértéséhez a „négycsapás-modellt” alkalmazzuk (3) (1. ábra).

A modell alapján az „*első csapás*” az aberráns galaktózdeficiens IgA1 plazmasejtek általi képzése (rövidítve: Gd-IgA1), amelynek valószínűsített helye a terminális ileum Peyer-plakk-rendszere (3). Az IgA-nak két izoformája van, IgA1 és IgA2, ezek közül az IgA1 játszik kulcsszerepet a patogenezisben, ugyanis a mucosa felszínén is IgA1 van túlsúlyban, a kórképet pedig részben a mucosalis típusú IgA-immunválasz diszregulációjának eredményeként tekintik (3, 11). Az IgA1 fontos szerepét írták le a kórokozók inváziójának gátlásában, mindezek alapján nem meglepő, hogy számos kutatás igazolta, hogy a mucosalis infekciók, étel-miszer-asszociált antigének fokozhatják a patológiás IgA keringésbe jutását (3, 11). Emellett számos fertőzés, mint a CMV, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Toxoplasma* és Covid-infekció is triggerként szolgálhat a betegség kialakulásában (3, 12).

Az IgA1 hinge (kapocs) régiójának csökkent glikolizációjának eredményeként az N-terminális N-acetil-galaktózamin (GalNAc) reziduumok a felszínen maradnak, amelyek autoantigénként funkcionálnak (13). Emellett újabb kutatások alapján a kapocsrégió galaktózhánya mellett az onnan szintén hiányzó szialsav is fokozza az antigenitást (9). A legújabb vizsgálatok a Gd-IgA1 kialakulását poszttranszlációs hibaként tartják számon, glikoziltranszferáz-defektust vagy glikoziltranszferázchaperon-aktivitás vagy -expresszió csökkenését gondolják a képződés kulcselemének (12).

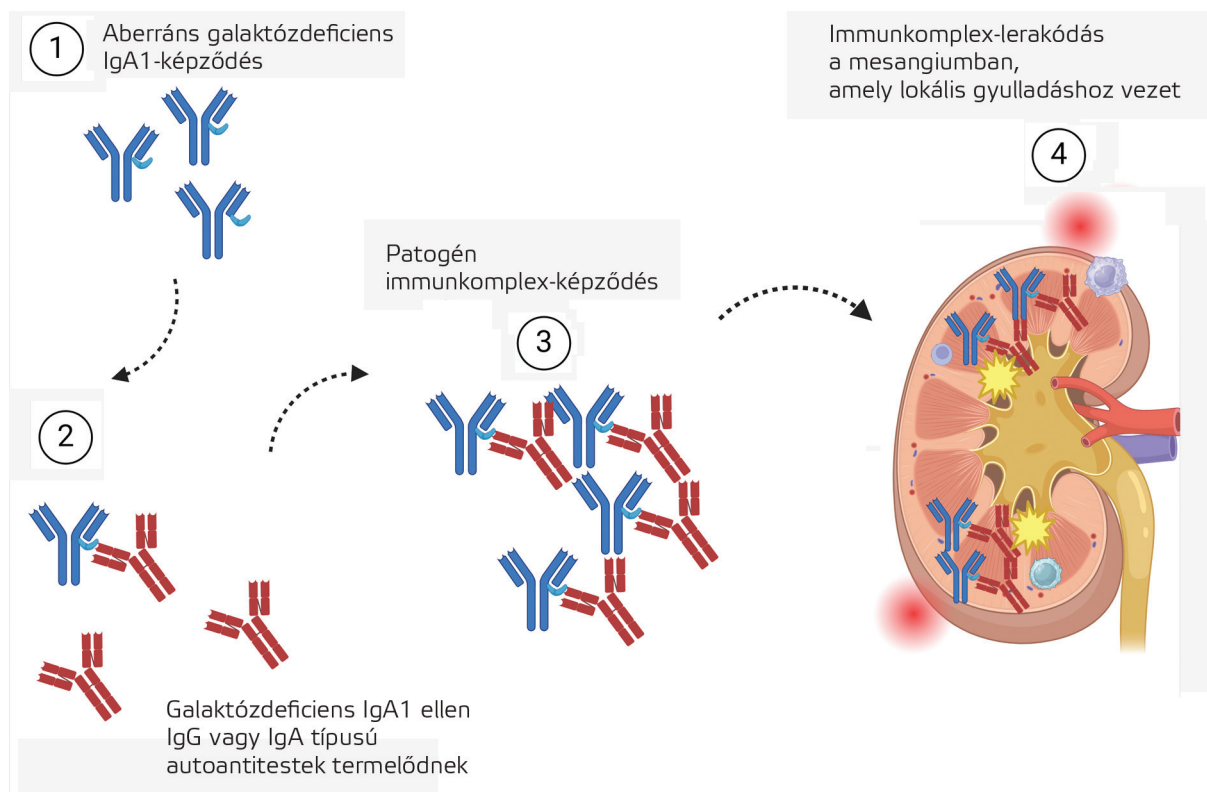
A „*második csapás*” a galaktózdeficiens IgA1 elleni IgG vagy IgA típusú autoantitest-képződés, ugyanis az abnormalis glikolizáció eredményeként az N-terminális N-acetil-galaktózamin (GalNAc) reziduumok a felszínen maradnak, amelyek antigénként szolgálnak az antitest-termeléshez (13). Az autoantitest-képződés kapcsán felmerül a molekuláris mimikri szerepe, mivel a szintén GalNAc-komponenseket felszínükön hordozó baktériumokkal való megfertőződés fokozhatja az antiglikán-antitestek képződését, amelyek utána keresztreakcióba léphetnek a galaktózdeficiens IgA1-gyel (12). Ez a molekuláris mimikri a Gd-IgA1 és a baktériumok között magyarázhatja a fertőzésekkel egy időben fellépő haematuriát (12).

A „*harmadik csapás*” az autoantitestek kötődése a keringésben a Gd-IgA1-hez, így patogén immunkomplexek képződnek, amelyhez egyéb fehérjék, mint például a komplementrendszer tagjai kötődnek és aktiválódnak (5).

A „*negyedik csapás*” során az immunkomplexek lerakódnak a vese mesangiumában, amely lokális immunválaszhoz, gyulladásához és sejtproliferációhoz vezet (5, 12). A folyamat eredményeként fokozódik az extracelluláris mátrix, proinflammatorikus citokinek (különösen IL-6) termelése, valamint TGF- β , angiotenzin-II és aldosteron szabadul fel, emellett a komplementrendszer is aktiválódik (5, 12). Mind ezen folyamatok glomerularis károsodáshoz vezetnek (5, 12).

Önmagában azonban a Gd-IgA1 jelenléte nem vezet betegséghez, mivel ez az egészséges populáció tagjaiban is

1. ábra. Az IgA-nephropathia „négycsapás-modell”-je*



*Created with BioRender.com

megtalálható (12). Ez alapján egyéb mechanizmusok is szükségesek az IgA-nephropathia kialakulásához, mint például a szerzett és veleszületett immunitás változásai (12) (1. táblázat).

A „négycsapás-modell” alapján látható, hogy a bél mucosális immunrendszere kiemelt fontosságú az IgA-nephropathia kialakulásában (14). A Gd-IgA1 forrásának a mucosális B-sejteket tekintik, ugyanis a terminalis ileumban található Peyer-plakkokban fordulnak elő legnagyobb számban (14). Emellett számos gastrointestinalis betegség incidenciája is emelkedett az IgAN-betegcsoportban, mint a coeliakia vagy a gyulladásos bélbetegségek (15).

A Peyer-plakkokban a B-lymphocyták homeosztázisának fenntartásában a BAFF-nak (B-lymphocyt-aktiváló faktor) és az APRIL-nak (proliferációindukáló ligand) van kiemelt szerepe (11). Emellett a BAFF-nak és az APRIL-nak az immunglobulin-osztályváltásban, IgA-termelő plazmablastok és plazmasejtek kialakulásában is fontos szerep jut (13). IgA-nephropathiában számos esetben észleltek emelkedett BAFF- és APRIL-szinteket, valamint igazolták, hogy az emelkedett GdIgA1-szint emelkedett BAFF- és APRIL-szinttel korrelál (11, 12). Állatkísérletek során is igazolták a BAFF és APRIL IgA-nephropathia patogenezisében betöltött szerepét. BAFF-overexpresszáló transzgén egérmódelben hyper-IgA-szindróma és IgAN-fenotípus kialakulását észlelték, valamint IgAN-egérmódelben anti-APRIL-antitest proteinuriacsökkentő és mesangialis IgA-lerakódást csökkentő hatását írták le (16, 17). Mindezek alapján kijelenthető, hogy IgA-nephropathiában szoros kapcsolat van a bél mucosális hiperszenzitivitása és specifikus

1. táblázat. Szerzett és veleszületett immunitás változásai IgA-nephropathiában (12)

B-lymphocyták:

- emelkedett BAFF- és APRIL-szérumszint,
- emelkedett BMCA- és TACI-expresszió,
- bélbe migráló B-lymphocyták emelkedett szintje.

T-lymphocyták:

- Th1/2 egyensúly felborulása,
- csökkent T-reg-sejtszám,
- emelkedett Th22- és Th17-sejtszám.

Toll-like receptorok:

- emelkedett TLR-expresszió a vesében.

Monocyták, macrophagok:

- emelkedett nem klasszikus monocytasejtszám,
- emelkedett TIM-3-expresszió proteinuriával korrelál.

Komplementrendszer:

- lektin és alternatív út aktivációja,
- glomerularis C3b-depozitumok mennyisége IgAN progressziójával korrelál.

B-lymphocyt-típusok BAFF és APRIL-en keresztüli aktivációja között, amelyek együttesen emelkedett Gd-IgA1-termeléssel járnak, tehát akár terápiás célpontként is szolgálhatnak a kór-kép kezelése során (12).

A BAFF és APRIL kontrollja a Toll-like-receptorokon (TLR) keresztül valósul meg (11). A Toll-like receptorok többek között a mucosalis epithelsejteken is megtalálhatók, a patogénasszociált molekuláris mintázatok felismeréséért felelősek, aktivációjuk interferon- és proinflammatorikus citokin-termelést eredményez (11, 12). Mindezek mellett kutatások alapján felmerült, hogy a bél mucosával érintkező antigének IgA-nephropathiában TLR-okon keresztül aktiválják a B-lymphocyta-proliferációt és IgA-osztályváltást (18). IgA-nephropathiában számos vizsgálat a TLR-4, TLR-7, TLR-8 és TLR-9 upregulációját észlelte a mucosafelszínen, valamint a vesében is, amelyek mind pozitív korrelációt mutattak a proteinuria mértékével (11, 12).

B-lymphocyta mellett a T-lymphocyta defektusait is igazolták IgA-nephropathiában. A kórképben a T-1, T-2, T-17 és T-22 helper sejtek számbeli és funkcióbeli zavarait írták le (12). IgA-nephropathiás betegekben a Th-17 és Th-22 sejtek száma és az általuk termelt citokinek (IL-17A, IL-21, IL-22) szintjei is emelkedettek, amelyek pozitívan korrelálnak a proteinuria mértékével (12). A regulációs T-sejtek száma viszont alacsonyabb ezen betegcsoportban (12).

A lymphocyta mellett a monocytáknak és macrophagoknak is szerepük van IgAN-ban a vesekárosodás kialakulásában (12). A tubulointerstitium macrophagok általi infiltrációja pozitívan korrelál a rossz prognózissal és fibrosissal (12).

Az immunrendszer sejtjes elemei mellett a komplementrendszer is jelentős szereppel bír az IgA-nephropathia patogenezisében, ugyanis a Gd-IgA1 immunkomplexek komplementaktiváló felületnek is minősülnek (5, 19). A komplementrendszer a veseszületett immunrendszer fontos eleme, amely három útvonal által aktiválható. A klasszikus útvonal a sejtekhez kapcsolódott IgM- és IgG-antitestek útján, míg az alternatív útvonal a C3 faktor (C3) révén aktiválódik, a lektinútvonal pedig a baktériumok felszínén található szénhidrátok által. A három útvonal a terminális membránkárosító komplex kialakulásában egyesül (12).

Számos komplementfehérjének emelkedett szintje rizikófaktornak számít IgA-nephropathiában (5). A C3 faktor jelenléte a glomerularis depozitumokban az IgAN-betegek vesebiopsziás anyagának 90%-ában igazolható, valamint az immundepozitumok mellett a keringő immunkomplexekben is jelen van (5). Csökkent plazma-C3 és emelkedett C3 aktivációs termékek, valamint a C3 depozitumok rossz prognózissal korrelálnak (19).

C3 mellett a komplementrendszer egyéb elemei, mint a H faktor, a C4d, properdin, mannózkötő lektin, FHR1, FHR5, C5b-9 is jelen van a depozitumokban, amelyek a komplementrendszer lektin- és alternatív útvonalának aktivációját jelzik (5, 19). Az immundepozitumokban és immunkomplexekben a C1q hiánya a klasszikus útvonal aktiválódásának hiányát támasztja alá (5). A lokális komplementaktiváció a glomerulusban nagymértékben hozzájárul a vesekárosodás kialakulásához (5). A komplementaktiváció számos gyulladásos folyamatot indít el a környezetében, valamint a komplementfehérjék szerepet játszanak az immunkomplexek és a mesangialis depozitumok kialakulásában is (5). Mindezek alapján a komplementrendszert gátló gyógyszerek jövőbeli terápiás lehetőségeket nyújthatnak a kórkép kezelése során (5).

A kórkép patogenezisében az immunkomplexek által aktivált gyulladásos jelátviteli útvonalak, valamint magának az

2. táblázat. MEST-C score

M	M0: mesangialis hypercellularitas a glomerulosok <50%-ában. M1: mesangialis hypercellularitas a glomerulosok >50%-ában. Megegyezik a mesangialis kisélesedés mértékével.
E	E0: endocapillaris hypercellularitas (=sejtdússág) 0 glomerulusban. E1: endocapillaris hypercellularitas (=sejtdússág) 1 vagy 1-nél több glomerulusban.
S	S0: szegmentális sclerosis 0. S1: szegmentális sclerosis 1 vagy 1-nél több glomerulusban.
T	T0: tubularis atrophia/interstitialis fibrosis a cortex ≤25%-ában. T1: tubularis atrophia/interstitialis fibrosis a cortex 26-50%-ában. T2: tubularis atrophia/interstitialis fibrosis a cortex >50%-ában.
C	C0: félholdképződés nincs. C1: félholdképződés legalább egy glomerulusban. C2: félholdképződés a glomerulosok legalább 25%-ában jelen van.

immunkomplexeknek a mesangialis sejtek általi megkötése is kiemelt fontosságú (11). A transferrinreceptor (CD71) és az Fc alfa/μ receptor mellett a β-1,4-galaktozil-transzferáz-1 tartozik a mesangialis sejteken azonosított IgA-t kötő receptorok közé (11). Utóbbinak kifejezetten emelkedett expresszióját észlelték IgA-nephropathiával élő betegekben (20). Az immunkomplexek által aktivált gyulladásos folyamatok kulcsfehérjeje a Syk (11). A Syk glomerularis expressziója emelkedett IgAN-ban, és korrelál a kreatininszinttel (21). A Syk számos egyéb receptor mellett a β-1,4-galaktozil-transzferáz-1 IgA kötésére is aktiválódik (20).

Diagnózis és klinikum

A betegség diagnózisa biopsziával állítható fel, immunfluoreszcenciával IgA-domináns vagy komplement-kodomináns jelenléte igazolható a mesangialis immunkomplex depozitumokban (9). Kiemelendő azonban, hogy az IgA-nephropathia szövettanát tekintve igen heterogén, a szinte negatív szövettani képtől bármi előfordulhat a diffúz proliferatív, félholdképződéssel járó glomerulonephritisig, illetve interstitialis fibrosis és glomerularis hegesedésig (3). Fénymikroszkóppal történő vizsgálat során leggyakrabban a mesangialis mátrix felszaporodása, mesangialis sejtproliferáció látható, előfordulhat mesangialis proliferáció mellett endocapillaris proliferáció, extracapillaris proliferáció vagy félholdképződés is (3). Szegmentális glomerularis sclerosis, tubularis atrophia vagy interstitialis fibrosis is gyakori kép, ezek mind már krónikus eltérésekre utalnak (3, 13). Immunfluoreszcens vizsgálat során a diagnózis felállításához szükséges mesangialis IgA-depozitumok mellett gyakran C3-, IgG- és IgM-lerakódások

is láthatók (3, 13). Elektronmikroszkóppal leginkább mesangialis elektronenz depozitumok fedezhetők fel (3).

A betegség prognózisának meghatározására hozták létre a szövettani leleten alapuló Oxford MEST-C klasszifikációt (3) (2. táblázat). A klasszifikáció mindegyik eleme 50%-os GFR-csökkenéssel vagy a végstádiumú vesebetegség kialakulásának valószínűségével korrelál (13). A MEST-C score komponensei részben aktív gyulladást, részben krónikus eltéréseket írnak le. Az aktív gyulladást jelző komponensek a mesangialis hyperplasia, endocapillaris hypercellularitás és a félholdképződés, míg krónikus eltérésekre utaló komponensek a glomerulosclerosis, interstitialis fibrosis és atrophia jelenléte (22). Utóbbi elváltozások dominanciája esetén a kórkép kezelésétől javulást már nem várhatunk, ilyenkor immunszuppresszió alkalmazása már lényegében felesleges (22).

Az IgA-nephropathia tünetei heterogének (3, 5). Egyik gyakoribb formája a tünetmentes mikroszkopikus haematuria, amely a betegek egyharmadában jelen van (3). Másik gyakori forma az epizodikus makroszkópos haematuria, a betegek fele egy vagy több makroszkópos haematuriás epizódot is produkál összefüggésben légúti vagy gastrointestinalis infekcióval (3). Itt fontos kiemelni, hogy a haematuria egy időben jelentkezik az infekcióval, amely fontos differenciáldiagnosztikai szempont a posztinfekciós glomerulonephritistől való elkülönítésben, ahol a haematuria két-három héttel az infekció után alakul ki (13). Ezen formái a kórképnek jobb prognózissal bírnak, mivel a jellegzetes tüneteknek köszönhetően hamar felállításra kerülhet a diagnózis és időben megkezdődhet a kezelés (13).

Emellett IgA-nephropathiában előfordulhat aszimptómás proteinuria, azonban nephroticus mértékű proteinuria vagy nephrosis szindróma kialakulása nagyon ritka, utóbbi esetben az IgA-nephropathia és podocytopathia együttes jelenléte áll fent egyszerre (5, 13).

Az esetek 10%-ában a kórkép rapidan progrediáló glomerulonephritis képében jelentkezik, tehát a vesefunkció 50%-os romlását észleljük három hónapon belül (19). Ennek hátterében vagy a glomerulusok több mint 50%-át érintő félholdképződéssel járó forma, vagy a jelentős glomerularis haematuria okozta tubulusobstrukció áll (3, 13).

A kórkép lefolyására a lassú progresszió jellemző, a betegek 20-40%-ánál pedig végstádiumú veseelégtelenség alakul ki, tehát kiemelten fontos a kórkép időbeli felismerése és kezelése (18, 22).

Heterogén tünetcsoportját tekintve az IgA-nephropathia diagnosztizálása nem egyszerű, viszont a gyanú mindenképpen merüljön fel haematuriás epizódok esetén, különösen, ha azok infekcióval társulnak, perzisztáló mikroszkopikus haematuria esetén (üledékben diszmorf vvt.-k, glomerularis vvt.-k, vvt.-cilinderek), valamint lassú, de folyamatos vesefunkció-romlásnál (3).

Differenciáldiagnosztika

Az IgA-nephropathia diagnózisa azért is nehéz, mert más kór-képekben is előfordulhat domináns IgA-depozíció az immunfluoreszcens vizsgálat során, tehát a szövettani lelet mellé mindig klinikai korreláció, valamint gyakran labor diagnosztika is szükséges lehet (3).

- IgA-domináns posztinfekciós glomerulonephritis esetén az elkülönítésében a haematuria jelentkezésének ideje mellett elektronmikroszkópia során észlelt nagy subepithelialis depozitumok segíthetnek (3).
- IgA-vasculitis, Schönlein–Henoch-purpura fennállása esetén vesebiopszia alapján nehéz az elkülönítés, ugyan vasculitis esetén fibrinoid necrosis, félholdképződés gyakori megjelenés a szövettani mintában, azonban leginkább a szisztémás tünetek jelenléte (palpálható purpurák, arthritis, gastrointestinalis tünetek, vérzés) utal vasculitis fennállására (3, 13).
- ANCA-asszociált vasculitis fennállása esetén az ANCA-titer meghatározása, míg SLE esetében a lupuszerológia, illetve szövettani vizsgálat során észlelt full-house mintázat, cryoglobulinaemiánál pedig a cryoglobulinstruktúrák kimutatása szövettan során, illetve a cryoglobulinok kimutatása a szérumban irányíthat a helyes diagnózis felé (3).
- IgA-nephropathia kialakulhat szekunder formában is, tehát más betegség fennállásának következményeként:
 - májcirrózisban,
 - gyulladásos bélbetegségekben, coeliakiában,
 - reumatológiai kór-képekben (rheumathoid arthritis, Sjögren-szindróma),
 - különböző fertőzésekben (HIV, HBV, HCV, tuberkulózis),
 - hematológiai betegségekben és szoliter daganatokban (tüdőtumor, világos sejtes veserák, lymphoma, IgA-myeloma),
 - sarcoidosisban,
 - psoriasisban (3, 13).

Összefoglalás és kitekintés

A jelen összefoglalóból és az ismert irodalmi adatokból látható, hogy az IgA-nephropathia korántsem egy benignus betegség, és jóval gyakrabban áll primer glomerulonephritisek hátterében, mint ahogy azt eddig feltételeztük. A fentebb leírt klinikai megjelenési formák, illetve differenciáldiagnosztikai lehetőségek segítséget nyújthatnak a kór-kép korai felismerésében. Kiemelten fontos a betegség patogenezisének még pontosabb megértése, a négy csapás-modell és a háttérben zajló egyéb immunfolyamatok vizsgálata, hogy az IgAN-betegek számára minél személyre szabottabb, hatékonyabb és súlyos mellékhatásoktól mentes terápiás lehetőségeket biztosítsunk, ezzel késleltetve a végstádiumú vesebetegség kialakulását. Mindezek alapján érthető, hogy számos kutatás és klinikai vizsgálat foglalkozik IgAN-betegek gyógyszeres terápiájának lehetőségeivel, amelyet részletesebben a cikk második részében taglalunk.

Irodalom

1. Berger J, Hinglais N. Intercapillary deposits of IgA-IgG. *J Urol Nephrol* (Paris) 1968;74(9):694-5.
2. Nagy J, et al. IgA glomerulonephritis. Mesangial IgA deposition without systemic signs (Berger's disease). *Int Urol Nephrol* 1979;11(4):367-75. <https://doi.org/10.1007/BF02086824>
3. Petrou D, et al. IgA Nephropathy: Current Treatment and New Insights. *Antibodies* (Basel) 2023;12(2). <https://doi.org/10.3390/antib12020040>

4. Zhao H, et al. Immunosuppression versus Supportive Care on Kidney Outcomes in IgA Nephropathy in the Real-World Setting. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18(9):1186-94.
<https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000215>
5. Rajasekaran A, et al. Current Understanding of Complement Proteins as Therapeutic Targets for the Treatment of Immunoglobulin A Nephropathy. *Drugs* 2023;83(16):1475-99.
<https://doi.org/10.1007/s40265-023-01940-2>
6. Willey CJ, et al. The incidence and prevalence of IgA nephropathy in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38(10):2340-49.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfad082>
7. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(2):414-30.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfq665>
8. Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Semin Nephrol* 2018;38(5):435-42.
<https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.05.013>
9. Gleeson PJ, O'Shaughnessy MM, Barratt J. IgA nephropathy in adults-treatment standard. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38(11):2464-73.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfad146>
10. Pitcher D, et al. Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18(6):727-38.
<https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000135>
11. Scionti K, et al. New Insights into the Pathogenesis and Treatment Strategies in IgA Nephropathy. *Glomerular Dis* 2022;2(1):15-29.
<https://doi.org/10.1159/000519973>
12. Gentile M, et al. Immune abnormalities in IgA nephropathy. *Clin Kidney J* 2023;16(7):1059-70. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad025>
13. Pattrapornpisut P, Avila-Casado C, Reich HN. IgA Nephropathy: Core Curriculum 2021. *American Journal of Kidney Diseases* 2021;78(3):429-41.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.024>
14. Lafayette R, et al. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NeflgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2023;402(10405):859-70.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01554-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01554-4)
15. Rehnberg J, et al. Inflammatory Bowel Disease Is More Common in Patients with IgA Nephropathy and Predicts Progression of ESKD: A Swedish Population-Based Cohort Study. *J Am Soc Nephrol* 2021;32(2):411-23.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2020060848>
16. McCarthy DD, et al. Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy. *J Clin Invest* 2011;121(10):p. 3991-4002.
<https://doi.org/10.1172/JCI45563>
17. Myette JR, et al. A Proliferation Inducing Ligand (APRIL) targeted antibody is a safe and effective treatment of murine IgA nephropathy. *Kidney Int* 2019;96(1):104-16.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.01.031>
18. Liu LJ, et al. Effects of Hydroxychloroquine on Proteinuria in IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2019;74(1):15-22.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.026>
19. Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM. Complement in IgA Nephropathy: The Role of Complement in the Pathogenesis, Diagnosis, and Future Management of IgA Nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2020;27(2):111-9.
<https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.12.004>
20. Molyneux K, et al. β 1,4-galactosyltransferase 1 is a novel receptor for IgA in human mesangial cells. *Kidney Int* 2017;92(6):1458-68.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.05.002>
21. McAdoo SP, et al. Correlation of disease activity in proliferative glomerulonephritis with glomerular spleen tyrosine kinase expression. *Kidney Int* 2015;88(1):52-60.
<https://doi.org/10.1038/ki.2015.29>
22. Roccatello D, et al. The steroid-sparing effects of a mycophenolate mofetil-based regimen in the management of immunoglobulin A nephropathy in patients with histologically active lesions: A comparison with a control cohort receiving conventional therapy. *J Nephrol* 2023;36(8):2223-31.
<https://doi.org/10.1007/s40620-023-01636-6>

REFERÁTUM

Az intenzív vérnyomáskontroll a cardiovascularis és kognitív következményekre pitvarfibrilláló betegeken. Betekintés a SPRINT vizsgálatba

Jiang Chao, et al. Effects of intensive blood pressure control on cardiovascular and cognitive outcomes in patients with atrial fibrillation: insights from the SPRINT trial. *Europace* 2022;24(10):1560-8.

A pitvarfibrilláció hajlamosít cardiovascularis eseményre és demenciára akkor is, ha antikoaguláció folyik. A Systolic Blood Pressure Intervention Trial egy alcsoportján, a 698 fibrilláló betegen (az összes 8,3 százaléka), akik legalább egy megismételt kognitív tesztet teljesítettek, azt találták, hogy az intenzív vérnyomás-gyógyszerelés a cardiovascularis események gyakoriságát csökkentette attól függetlenül, hogy pitvarfibrilláció fennállt-e. Sőt a fibrillálók kardiális

eseményei nagyobb mértékben csökkentek. Azonban az intenzív vérnyomáscsökkentés növelte a demencia esélyét a fibrillálókon (HR: 2,22), míg a nem fibrillálókon csökkentette. Az enyhe agykárosodás terén nem találtak összefüggést. Ezt azonban hipotézisnek tekintik, és további vizsgálatát javasolják.

Apor Péter