

Klinički centar, Novi Sad
 Institut za interne bolesti
 Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju

Stručni članak
Professional article
 UDK 616.61-097-037

IMUNOGLOBULIN A NEFROPATIJA I FAKTORI PROGNOZE BOLESTI

IMMUNOGLOBULIN A NEPHROPATHY AND ITS PROGNOSTIC FACTORS

Lada PETROVIĆ, Slobodan ČURIĆ, Igor MITIĆ, Dušan BOŽIĆ, Slavenka VODOPIVEC, Vladimir SAKAČ, Tatjana ĐURĐEVIĆ-MIRKOVIĆ i Tatjana ILIĆ

Sažetak - Imunoglobulin A nefropatija je poseban kliničko-patološki entitet čija je osnovna karakteristika prisustvo depozita IgA kao dominantnog imunoglobulina u mezangijumu glomerula. Oštećenje bubrežne funkcije sa mogućim razvojem terminalne bubrežne insuficijencije javlja se kod 20-50% obolelih 20 godina od početka bolesti. Cilj rada je bio da se izvrši analiza uticaja kliničko-laboratorijskih parametara, nalaza svetlosne i imunofluorescentne mikroskopije na prognozu bolesti. Ispitano je 60 bolesnika kojima je urađena biopsija bubrega i dijagnostikovana primarna IgA nefropatija. Najveći broj bolesnika na početku bolesti ima normalnu bubrežnu funkciju. Na kraju studije utvrđuje se kod određenog broja bolesnika prelaz iz početnog u naredni viši stadijum bubrežne insuficijencije, bez razvoja terminalne bubrežne insuficijencije. Stabilna bubrežna funkcija u momentu dijagnostikovanja oboljenja je povezana sa manjim rizikom od daljeg oštećenja. Na prognozu bolesti utiču teže patohistološke promene, pre svega promene u mezangijumu i intersticijumu, kao i teža proteinurija i arterijska hipertenzija.

Ključne reči: Glomerulonefritis, IgA, Prognoza, Hronična bubrežna insuficijencija, Proteinurija

Uvod

Imunoglobulin A nefropatija (IgAN), imunoglobulin A glomerulonefritis (IgAGN) ili Bergerova bolest je poseban kliničko-patološki entitet koga karakteriše nalaz imunofluorescentne mikroskopije sa dominantnim depozitima IgA u mezangijumu glomerula.

Morfološke karakteristike bubrežnog oštećenja u IgAN, slično kliničkom ispoljavanju bolesti, različitog su oblika i stepena zahvaćenosti glomerula, tubula, intersticijuma i krvnih sudova. Klinički tok bolesti korelira sa patohistološkim oblikom, takođe postoji značajna kliničko-patološka korelacija sa prognozom bolesti [1,2,3,4]. Klinički i patohistološki indikatori (u momentu dijagnoze bolesti) nepovoljne prognoze bolesti su: 1) starija životna dob [5]; 2) muški pol [5]; 3) odsustvo epizoda makrohaturije. Smatra se da je mogućnost razvoja bubrežne insuficijencije obrnuto proporcionalna broju epizoda makrohaturije. To se može objasniti i diskontinuiranim efektima štetnih faktora koji uslovljavaju kliničku egzacerbaciju u poređenju sa pretpostavljenim kontinuiranim dejstvom štetnih faktora kod bolesnika drugog kliničkog oblika ispoljavanja bolesti [6,7]; 4) snižena vrednost jačine glomerularne filtracije (JGF)-IgA nefropatija je najpre nazvana benigna rekurentna hematurija, međutim dugoročna praćenja bubrežne funkcije su pokazala da IgAN predstavlja sporo progresivno oboljenje različitog ishoda koje uključuje i relativno visoku incidenciju progresivnog oštećenja bubrežne funkcije sa razvojem terminalne bubrežne insuficijencije kod 20-50% obolelih 20 godina od početka bolesti. Smatra se da je IgAN uzrok terminalnog

stadijuma bubrežne insuficijencije kod oko 10% bolesnika na hroničnom programu hemodijalize u Francuskoj, Italiji i Australiji [8]. Ispitivanja su pokazala da se oštećenje bubrežne funkcije razvija brže kod bolesnika sa inicijalno već oštećenom bubrežnom funkcijom za razliku od bolesnika sa primarno normalnom bubrežnom funkcijom [6,9]; 5) teža proteinurija (1000mg/24h) ili proteinurija nefrotskog ranga-udružene su sa razvojem bubrežne insuficijencije i ponekad *end-stage* bubrežnom insuficijencijom. Segmentalna i difuzna mezangioproliferacija, glomeruloskleroza, tubulointersticijalna oštećenja i arterioloskleroza su izražene u oblicima sa višim nivoom proteinurije [6,9,10,11]; 6) arterijska hipertenzija. Pojava arterijske hipertenzije je češća u bolesnika sa arteriolosklerozom i depozitima C3 u krvnim sudovima, odnosno sa razvojem glomerulo-intersticijalne skleroze i difuzne mezangijske proliferacije. S druge strane arterijska hipertenzija povećava hidrostatski pritisak u glomerularnim kapilarima sa posledičnim podsticanjem daljeg oštećenja [6,9,10,12]; 7) najznačajniji prognostički faktori u IgA nefropatiji su patohistološke promene, tako da izražena mezangijska proliferacija, glomeruloskleroza, prisustvo krescent formacija, arterioloskleroza, intersticijalna fibroza predstavljaju histološke markere nepovoljne prognoze. Glomeruloskleroza, fokalno-segmentna i posebno difuzna, utiču na bubrežnu funkciju znatno intenzivnije od proliferativnih promena. Tubulointersticijalni infiltrat, posebno T-ćelijski (CD4+, CD8+) u korelaciji je sa bržom progresijom bolesti. Intersticijalna fibroza, bez obzira na istovremeno prisustvo ili odsustvo glomeruloskleroze, takođe je signifikantan prognostički faktor. To objašnjava različitu

brzinu oštećenja bubrežne funkcije kod bolesnika sa istim stepenom glomerularnog oštećenja, ali različitim u pogledu tubulointersticijskog inflamatornog infiltrata ili skleroze [3,5,9,13,14,]; 8) intenzivni IgA i C3 imunofluorescentni depoziti u glomerulima i kapilarnom zidu, obično udruženi sa depozitima IgG i fibrinogenom takođe se smatraju markerima nepovoljne prognoze; 9) kao nezavisni faktori nepovoljne prognoze bolesti navode se i dijabetes melitus, hipertrigliceridemija, hiperurikemija, dužina trajanja bolesti, pozitivna porodična anamneza [6,9,15,16].

Cilj rada je bio da se utvrdi incidencija IgA nefropatije u bolesnika kojima je urađena biopsija bubrega u periodu od 1981. do 1997. g. uz analizu povezanosti kliničkog oblika bolesti, biohemijskih parametara, nalaza svetlosne i imunofluorescentne mikroskopije sa prognozom bolesti. S obzirom na mogućnost razvoja i progresije hronične bubrežne insuficijencije ispitana je opravdanost dužeg praćenja obolelih.

Materijal i metode

U periodu od 1981. do 1997. g. na Klinici za nefrologiju i kliničku imunologiju Instituta za interne bolesti u Novom Sadu urađeno je ukupno 1.125 biopsija bubrega. IgA nefropatija je dijagnostikovana kod 110 bolesnika. Ispitivanjem je obuhvaćeno 60 bolesnika za koje je postojala dokumentacija o najmanje prvom kontrolnom pregledu, odnosno koji su bili praćeni najmanje 1 mesec do maksimalno 17 godina, a koji se nisu razlikovali po polnoj strukturi, uzrastu i kliničkom obliku bolesti od ostalih bolesnika koji nisu uključeni u studiju. Kriterijum za uključivanje u studiju bio je nalaz depozita IgA, kao dominantnog imunoglobulina u mezangijumu glomerula, utvrđeno je imunofluorescentnom mikroskopijom, isključeno je prisustvo Henoch-Schonlein purpure i drugog sistemskog oboljenja. Relevantni podaci su dobijeni iz istorija bolesti i polikliničkih kartona. U prikupljanju podataka korišćen je originalni upitnik. Ispitivanje je bilo retrospektivno za period od 1981. do 1995. godine, a od decembra 1995. do decembra 1997. godine prospektivno.

Imunohistološka tehnika je uključivala primenu standardnih antiseruma: anti-IgA, -IgG, -IgM, -C3, -C4, -C1q, -fibrin. Intenzitet pozitivnog imunofluorescentnog nalaza ocenjen je semikvantitativno sa preciznom lokalizacijom depozita. Imunofluorescentni pregled biopata bubrega urađen je u imunološkoj laboratoriji Klinike za nefrologiju i kliničku imunologiju u Novom Sadu. Pregled biopata svetlosnom mikroskopijom izvršen je u Zavodu za patologiju Medicinskog fakulteta u Novom Sadu.

Statistička istraživanja su sprovedena na personalnom računaru Pentium II 300 MHz putem statističkog softvera STATISTIKA r 5,0 firme StatSoft, Tulsa, Oklahoma, USA. Analiza dobijenih podataka

izvršena je pomoću 2, T-testa, Fisherovog egzaktnog testa; korelacija varijabli izražena je putem koeficijenta korelacije $r=(0,1)$.

Rezultati ispitivanja

U periodu od 1981. do 1997. godine na Klinici za nefrologiju i kliničku imunologiju Instituta za interne bolesti u Novom Sadu urađeno je ukupno 1.125 biopsija bubrega. IgA nefropatija je dijagnostikovana kod 110 bolesnika, što predstavlja 9,78% od ukupnog broja biopiranih. U zavisnosti od dostupnosti potrebne dokumentacije, bolesnici su praćeni najmanje 1 mesec do maksimalno 17 godina.

Starost bolesnika bila je od 14 do 56 godina, prosečno 34,19 god. Od ukupno 60 bolesnika, osobe muškog pola činile su 70%, a osobe ženskog pola 30% (Tabela 1).

Tabela 1. Odnos porasta koncentracije kreatinina ($100 \mu\text{mol/l}$ sa kliničkim ispoljavanjem bolesti, polom i laboratorijskim parametarima za celu grupu bolesnika

Table 1. Relation between creatinine increase $> 100 \mu\text{mol/l}$ and clinical features, gender and laboratory findings for all patients

	Razlika kreatinina $>100 \mu\text{mol/l}$ /Stepen korelacije Creatinine increase $> 100 \mu\text{mol/l}$ /Degree of correlation
Muški pol/Male	$r=0,25$
Rekurentna makrohaturija Recurrent macrohematuria	$r=0,28$
Sistolni pritisak Systolic pressure	$r=0,32$
Dijastolni pritisak Diastolic pressure	$r=0,40$

Od ukupno 60 ispitanih bolesnika u 42 slučaja utvrđen je porast koncentracije kreatinina od najmanje $100 \mu\text{mol/l}$ između početnog i poslednjeg nalaza. Ispitan je uticaj kliničkih, laboratorijskih i imunofluorescentnih parametara na ovu razliku. Utvrđeno je da postoji pozitivna korelacija između porasta koncentracije kreatinina i muškog pola ($r=0,25$), kao i viših vrednosti sistolnog ($r=0,32$) i dijastolnog ($r=0,40$) krvnog pritiska sa porastom koncentracije kreatinina. Takođe je utvrđena negativna korelacija između pojave kliničkog oblika sa makrohaturijom i porasta koncentracije kreatinina ($r=-0,28$) (Tabela 2).

U momentu biopsije bubrega, tj. dijagnostikovanja oboljenja, normalnu bubrežnu funkciju (kreatinin $< 107 \mu\text{mol/l}$, klirens kreatinina $> 90 \text{ ml/min/m}^2$) imalo je 36 bolesnika (63,16%), u I stadijumu bubrežne insuficijencije (kreatinin $< 133 \mu\text{mol/l}$; klirens kreatinina $60-90 \text{ ml/min/m}^2$) imalo je 18 bolesnika (31,58%) i u II stadijumu bubrežne insuficijencije (kreatinin $133-440 \mu\text{mol/l}$; klirens

Tabela 2. Odnos početnog i završnog stadijuma bubrežne funkcije**Table 2.** Relationship between beginning and end stage renal function

Početni stadijum <i>Beginning stage</i>	Broj <i>Number</i>	Procenat <i>Percent</i>	Završni stadijum <i>Stage of renal function at the end of the study</i>	Broj <i>Number</i>	Procenat <i>Percent</i>
O-ti stadijum/ <i>Normal function</i>	36	63,16 %	O-ti stadijum/ <i>Normal function</i>	31	86,11%
			I stadijum/ <i>I stage of renal failure</i>	5	13,89%
I stadijum/ <i>I stage of renal failure</i>	18	31,58 %	I stadijum/ <i>I stage of renal failure</i>	12	16,67%
			II stadijum/ <i>II stage of renal failure</i>	6	33,33%
II stadijum/ <i>II stage of renal failure</i>	3	5,26%	II stadijum/ <i>II stage of renal failure</i>	2	66,67%
			III stadijum/ <i>III stage of renal failure</i>	1	33,37%
	57	100%		57	

kreatinina 10-60 ml/min/m²) 3 bolesnika (5,26%). Od 36 bolesnika koji u momentu dijagnostikovanja imaju normalnu bubrežnu funkciju 31 bolesnik (86,11%) ostaje do završetka praćenja sa očuvanom bubrežnom funkcijom, a 5 bolesnika (13,89%) prelazi u I stadijum bubrežne insuficijencije. Iz grupe od 18 bolesnika sa početnim I stadijumom bubrežne insuficijencije, 12 bolesnika (66,67%) zadržava ovaj stadijum, a 6 bolesnika (33,33%) prelazi u II stadijum. Iz grupe od 3 bolesnika sa početnim II stadijumom 2 bolesnika (66,67%) ostaje u tom stadijumu, a 1 bolesnik (33,37%) prelazi u III stadijum.

Ako se posmatra ukupan broj bolesnika koji prelaze iz jednog u drugi stadijum bubrežne insuficijencije (OI, III, IIII), njihov ukupan broj iznosi 12 (21,05%) za period praćenja od 17 godina, odnosno 1,24% bolesnika godišnje prelazi u viši stadijum u odnosu na početnu bubrežnu funkciju (Tabela 3).

Tabela 3. Pozitivna korelacija patohistoloških promena sa kliničkim oblikom i laboratorijskim parametrima u grupi bolesnika sa početnom normalnom bubrežnom funkcijom.**Table 3.** Positive correlation between pathological findings with clinical features and laboratory parameters in the group of patients with normal renal function at the beginning

Patohistološke promene/ <i>Pathological findings</i>	Laboratorijske promene <i>Laboratory findings</i>	Stepen korelacije <i>Degree of correlation</i>
Mezangijum <i>Mesangium</i>	Porast koncentracije kreatinina <i>Creatinine concentration increase</i>	r=0,35
Glomeruloskleroza <i>Glomerulosclerosis</i>	Sistolni krvni pritisak <i>Systolic blood pressure</i>	r=0,21
Krescent/ <i>Crescent</i>	Proteinurija/ <i>Proteinuria</i>	r=0,24

U grupi bolesnika sa početnom normalnom bubrežnom funkcijom utvrđeno je postojanje pozitivne korelacije između: 1) promena u mezangijumu i porasta koncentracije kreatinina (r=0,47); 2) promena u mezangijumu i pojave mikrohematurije u kliničkom ispoljavanju bolesti (r=0,35); 3) glomeruloskleroze i viših vrednosti sistolnog krvnog pritiska (r=0,21); 4) krescent formacija i težine proteinurije (r=0,24) (Tabela 4).

Tabela 4. Pozitivna korelacija patohistoloških promena sa kliničkim oblikom i laboratorijskim parametrima u grupi bolesnika sa početnim I stadijumom bubrežne insuficijencije**Table 4.** Positive correlation between pathological findings with clinical features and laboratory parameters in the group of patients with 1st. stage of renal failure

Patohistološke promene <i>Pathological findings</i>	Laboratorijske promene <i>Laboratory findings</i>	Stepen korelacije <i>Degree of correlation</i>
Mezangijum <i>Mesangium</i>	Porast koncentracije kreatinina/ <i>Creatinine concentration</i>	r=0,30
	Sistolni krvni pritisak <i>Systolic blood pressure</i>	r=0,37
	Dijastolni krvni pritisak <i>Diastolic blood pressure</i>	r=0,31
Glomeruloskleroza <i>Glomerulosclerosis</i>	Proteinurija <i>Proteinuria</i>	r=0,35
	Mikrohematurija <i>Microhematuria</i>	r=0,66
Krescent/ <i>Crescent</i>	Proteinurija <i>Proteinuria</i>	r=0,35
Intersticijum <i>Interstitialium</i>	Proteinurija <i>Proteinuria</i>	r=0,71
	Sistolni krvni pritisak <i>Systolic blood pressure</i>	r=0,39
	Dijastolni krvni pritisak/ <i>Diastolic blood pressure</i>	r=0,35
Tubuli/ <i>Tubules</i>	Proteinurija <i>Proteinuria</i>	r=0,33
	Mikrohematurija <i>Microhematuria</i>	r=0,25

1) Ispitivanjem odnosa promena u mezangijumu sa navedenim parametrima utvrđena je laka povezanost sa porastom koncentracije kreatinina r=0,30; sistolnim krvnim pritiskom r=0,37 i dijastolnim krvnim pritiskom r=0,31.

2) Značajna povezanost postoji između glomeruloskleroze i mikrohematurije r=0,66 kao i između glomeruloskleroze i teže proteinurije r=0,35.

3) Laka korelacija je prisutna između krescent formacija i težine proteinurije r=0,35.

4) Promene u intersticijumu su u korelaciji sa krvnim pritiskom: sistolnim $r=0,39$ i dijastolnim $r=0,35$; uz visoku korelaciju između promena u intersticijumu i težine proteinurije $r=0,71$. 5) Promene u tubulima i težina proteinurije su u lakoj korelaciji $r=0,33$; takođe postoji laka korelacija između promena u tubulima i mikrohematurije $r=0,25$.

Diskusija

IgA nefropatija kao poseban kliničko-patološki entitet ima određene kliničke, histološke i prognostičke karakteristike. Osnovni dijagnostički kriterijum predstavlja nalaz imunofluorescentne mikroskopije sa dominantnim depozitima IgA u mezangijumu glomerula. Ovom studijom ispitivano je 60 bolesnika sa IgAN čija je životna dob, u momentu postavljanja dijagnoze bolesti, bila od 14 do 56 godina, prosečno 34,19 godina.

Morfološke karakteristike bubrežnih lezija u IgAN, slično kliničkom obliku ispoljavanja, vrlo su različitog oblika i stepena izraženosti.

Ispitujući faktore koji utiču na porast koncentracije kreatinina od najmanje 100 mol/l na nultom i poslednjem ispitivanju zapaža se pozitivna korelacija sa polom, arterijskom hipertenzijom i, naravno, izraženijim patohistološkim promenama, a što je u skladu sa literaturnim podacima [6,9]. Nije uočena statistički značajna razlika u odnosu na uzrast, iako se u literaturi navodi da je starija životna dob lošiji prognostički faktor [6]. U negativnoj korelaciji sa porastom koncentracije kreatinina je pojava rekurentne makrohaturije što je skladu sa literaturnim podacima gde se navodi da je rekurentna makrohaturija dobar prognostički faktor [6,7]. U literaturi se navodi da su depoziti IgM loš prognostički faktor, ali u ovoj studiji nije utvrđena statistički značajna razlika niti povezanost depozita IgM i promene koncentracije kreatinina [6,17].

Posmatrajući stanje bubrežne funkcije u momentu biopsije bubrega utvrđeno je da najveći procenat bolesnika ima očuvanu bubrežnu funkciju, dok manji procenat bolesnika ima I odnosno II stadijum hronične bubrežne insuficijencije.

Ukupan broj bolesnika koji prelaze u viši stadijum iznosi 12 (21,05%) što znači da za period praćenja od 17 godina 1,24% bolesnika godišnje prelazi u viši stadijum u odnosu na početni stadijum bubrežne funkcije, tj. insuficijencije. Za period od 20 godina ovaj prelazak bi obuhvatio 24,76% bolesnika. U literaturi se navodi da 20-50% bolesnika prelazi u terminalni stadijum bubrežne insuficijencije nakon 20 godina od početka bolesti.

U ovoj studiji se zapaža pogoršanje bubrežne funkcije i prelazak samo u naredni viši stadijum, bez razvoja terminalne bubrežne insuficijencije. Stabilna bubrežna funkcija u momentu dijagnoze oboljenja je povezana sa manjim rizikom od daljeg

oštećenja, što je ovim ispitivanjem i utvrđeno, uz istovremeno nalaz slabije povezanosti histoloških promena i laboratorijskih parametara u grupi sa početnom normalnom bubrežnom funkcijom u odnosu na izraženiju povezanost u grupi sa početnim I stadijumom bubrežnog oštećenja. Ovakav nalaz je u skladu sa literaturom [4,5,6]. U literaturi se navodi da 5-10% nakon 5 godina razvija terminalnu bubrežnu insuficijenciju, 10-20% nakon 10 godina, 15-30% nakon 15 godina i 20-50% nakon 20 godina, odnosno 1,5% godišnje u prvih 5 godina i 1% godišnje kasnije.

Rezultati ispitivanja ukazuju na izraženije histološke promene u grupi sa već oštećenom bubrežnom funkcijom i na veću korelaciju histoloških lezija sa laboratorijskim parametrima i kliničkim oblicima u grupi sa početnim I stadijumom bubrežne insuficijencije u odnosu na celu grupu ispitanika i grupu sa početnom normalnom bubrežnom funkcijom [5,6,17,18,19]. Posebno je izražen uticaj promena u intersticijumu koje direktnim dejstvom na porast koncentracije kreatinina u serumu, odnosno indirektno preko uticaja na težinu proteinurije i arterijsku hipertenziju nepovoljno utiču na bubrežnu funkciju, odnosno na prognozu IgA nefropatije. Promene u mezangijumu, takođe direktno utiču na porast koncentracije serumskog kreatinina, dok druge patohistološke promene kao što su glomeruloskleroza, prisustvo krescent formacija, nekroze i promena u tubulima posredno, preko uticaja, pre svega, na težinu proteinurije utiču na prognozu bolesti [9].

U literaturi se navodi da su najbolji prognostički faktori u IgAN stepen histoloških lezija gde težina mezangijalne proliferacije, prisustvo glomeruloskleroze, krescent formacija i intersticijalnih promena predstavljaju loše prognostičke faktore [5,6,9,17,20,21].

Zaključci

Ovim radom utvrđeno je da je IgA nefropatija dijagnostikovana kod 9,78% biopsiranih bolesnika u periodu od 1981. do 1997.g. Oboljenje se najčešće javljalo u 4. deceniji života, češće kod osoba muškog pola. Analizom histološkog nalaza zapažaju se najčešće difuzne promene u mezangijumu, dok imunofluorescentna mikroskopija pokazuje, naravno dominantne IgA depozite. Analizom bubrežne funkcije utvrđuje se da najveći broj bolesnika (63,16%) u momentu biopsije bubrega ima normalnu bubrežnu funkciju, dok je manji procenat bolesnika u I (31,58%), odnosno u II stadijumu bubrežne insuficijencije (5,26%). U ovoj studiji se zapaža pogoršanje bubrežne funkcije i prelazak samo u naredni viši stadijum, bez razvoja terminalne bubrežne insuficijencije. Prelazak u viši stadijum za period od 17 godina se javlja u 21,05% bolesnika, što iznosi 1,24% godišnje. Ovakav nalaz ukazuje na

značaj i potrebu dugotrajnog praćenja bolesnika sa IgA nefropatijom. Stabilna bubrežna funkcija u momentu dijagnostikovanja oboljenja je povezana sa manjim rizikom od daljeg oštećenja. Teže patohistološke promene se zapažaju u grupi sa već ošte-

ćenom bubrežnom funkcijom. Nepovoljan uticaj na porast koncentracije kreatinina pored težih patohistoloških promena (pre svega u mezangijumu i intersticijumu) imaju i teža proteinurija i arterijska hipertenzija.

Literatura

1. Couser WG. Immunologic Aspects of Renal Disease. In: Massry SG, Glasscock R, Klahr S. Textbook of Nephrology. Baltimore: Williams&Wilkins, 1989:232-6.
2. Glasscock RJ, Adler SG, Ward HJ, Cohen AH. Primary Glomerular Diseases. In: Brenner BM, Rector FC. The Kidney. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1986. p. 948-53.
3. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. Am J Kidney Dis 2000;36(2):227-37.
4. Droz D. IgA nephropathy: clinicopathologic correlations. In: Clarkson A. IgA Nephropathy. Boston: Martinus Nijhoff Publishing; 1987. p. 97-101.
5. Wyatt RJ, Kritchinsky SB, Woodford SY, Miller PM, Roy S 3rd, Holland NH, et al. IgA nephropathy: long-term prognosis for pediatric patients. J Pediatr 1995;127(6):913-9.
6. Ibels LS, Gyory AZ. IgAN: analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and review of the literature. Medicine (Baltimore); 1994;73(2):79-102.
7. Droz D. IgA nephropathy: clinicopathologic correlations. In: Clarkson A. IgA Nephropathy. Boston: Martinus Nijhoff Publishing; 1987. p. 101-2.
8. D'Amico G. Natural history and prognosis. In: Clarkson A. IgA Nephropathy. Boston: Martinus Nijhoff Publishing; 1987. p. 108-16.
9. Donadio JV, Bergstra EJ, Offord KP, Holley KE, Spencer DC. Clinical and histopathologic associations with impaired renal function in IgAN. Clin Nephrol 1994;41(2):65-71.
10. Bartosic LP, Lajoie G, Suger L, Cattran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 2001;38(4):728-35.
11. Donadio JV, Bergstra EJ, Grande JP, Rademacher DM. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2002;17(7):1197-203.
12. Fofi C, Pecci G, Galliani M, Comunian MC, Muda AO, Pierucci A, et al. IgA nephropathy: multivariate statistical analysis aimed at predicting outcome. J Nephrol 2001;14(4):280-5.
13. Alexopoulos E, Papagianni A, Papadimitriou M. The pathogenetic significance of C5b-9 in IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 1995; 10(7):1166-72.
14. Daniel L, Saingra Y, Giorgi R, Bouvier C, Pellissier JF, Berland Y. Tubular lesions determine prognosis of IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 2000;35(1):13-20.
15. Kenji W, Shigeno N, Seicli M, Takashi K, Nigishi H, Kenji M, et al. Risk Factors for IgA Nephropathy: A Case-Control Study with Incident Cases in Japan. Nephron 2002; 90(1):16-23.
16. Mustonen J, Syrjanen J, Rantala I, Pasternak A. Clinical course and treatment of IgA nephropathy. J Nephrol 2001;14:440-6.
17. Cabot-Dalmau A, Callis L, Lara E, Carreras M. Berger's disease in children: its form of presentation, pathological anatomy and evaluation in 22 cases. An Esp Pediatr 1993;39(3):227-34.
18. Giani M, Damiani B, Ghio L, Spano M, Edefonti A. Clinical features and prognosis in childhood IgA nephropathy. Ren Fail 1994;16(5):629-36.
19. Kokubo T, Hiki Y, Tateno S, Kobayashi Y. Prognostic significance of persistent massive proteinuria in progressive IgAN-a long-term follow up study. Nippon Jinzo Gakkai Shi 1994;36(7):823-31.
20. Mera J, Uchida S, Nagase M. Clinicopathologic study on prognostic markers in IgA nephropathy. Nephron 2000; 84(2):148-57.
21. Maksić D, Spasić P, Dimitrijević J, Čolić M, Marić M, Pantović R. Kliničke i morfološke karakteristike IgA nefropatije u odraslih. Vojnosanit Pregl 1994;51(4):293-300.

Summary

Introduction

Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) is a clinicopathological entity characterized by diffuse glomerular mesangial deposition of IgA as the predominant immunoglobulin. Renal biopsy reveals a spectrum of changes in glomerula, tubulointerstitium and blood vessels. 20-50% of all patients develop end-stage renal failure 20 years after onset of disease.

The aim of this study was to investigate the incidence of IgAN and to analyze clinicopathological changes and prognosis of IgAN.

Material and methods

The study included 60 patients with biopsy-proved IgAN without some other systemic diseases or Henoch-Schönlein purpura.

We analyzed clinical features of the disease, laboratory findings, findings of immunofluorescence and light microscopy and prognosis of IgAN. The study is partly retrospective and partly prospective.

Results and discussion

Incidence of the disease in the period 1981-1997 was 9.78%. At the moment of renal biopsy 63.16% of patients had normal renal function, 31.58% had stage I and 5.25% had stage II chronic renal failure. At the end of study 21.05% of investigated patients were included into the worse stage of renal failure in regard to the initial stage. Progression of renal damage correlated with special tubulointerstitial damage and heavy proteinuria.

Conclusions

In this study we found severe histopathological changes in the group with already impaired renal function and these changes correlated with laboratory findings, clinical features and prognosis. Normal renal function at the moment of renal

biopsy pointed to risk for further damage. Changes in the tubulointerstitium and mesangium, heavy proteinuria and hypertension affect the disease prognosis. Evolution to the higher stage of renal failure was 1.24% per year and this requires long-term follow-up of patients with IgAN.

Key words: Glomerulonephritis, IGA; Prognosis; Kidney Failure, Chronic; Proteinuria

Rad je primljen 10. IV 2002.

Prihvaćen za štampu 1. VII 2002.

BIBLID.0025-8105:(2002):LV:11-12:517-522.

**XXIst International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and
Function
VIth International Conference on Quantification of Brain Function with PET
Calgary Alberta, Canada - June 29 - July 3, 2003**

Contact:
University of Calgary