

IgA nefropatija

Budiša, Stjepan

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:097617>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-26**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Stjepan Budiša

IgA nefropatija

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za nefrologiju i dijalizu Kliničke bolnice Dubrava pod vodstvom prof. dr. sc. Krešimira Galešića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

ACE - angiotenzin konvertirajući enzim (eng. *angiotensin convertase enzyme inhibitor*)

ARB - blokator angiotenzinskih AT-1 receptora (eng. *angiotensin receptor blocker*)

Cr - kreatinin

eGFR - procijenjena vrijednost minutne glomerularne filtracije (eng. *estimated glomerular filtration rate*)

ESRD - terminalni stadij bubrežnog zatajivanja (eng. *end-stage renal disease*)

Fab - eng. *fragment antigen-binding* regija molekule imunoglobulina

Fc - eng. *fragment crystallizable* regija molekule imunoglobulina

Gal - galaktoza

Gd-IgA1 - galaktoza deficijentan IgA1 tip protutijela (eng. *galactose deficient*)

GalNac - N-acetilgalaktozamin

IgA - imunoglobulin A

IgAN - IgA nefropatija

IgA1 - IgA1 podtip IgA protutijela

IgA2 - IgA2 podtip IgA protutijela

KDIGO smjernice - *Kidney Disease Improving Global Outcomes* smjernice

MEST (C) - mezangijska hipercelularnost

endokapilarna proliferacija

segmentalna skleroza

tubularna atrofija

polumjeseci (eng. crescents)

TfR/CD71 - transferinski receptor (eng. transferrin receptor)

SCr - serumska koncentracija kreatinina

Sadržaj

1.	SAŽETAK.....	1
2.	SUMMARY.....	2
3.	UVOD	3
4.	EPIDEMIOLOGIJA	4
5.	ETIOPATOGENEZA	7
5.1.	Uvod.....	7
5.2.	Struktura i uloga IgA	8
5.3.	Osovina sluznica-koštana srž.....	13
5.4.	Retikuloendotelni sustav i IgA1 imunokompleksi	14
5.5.	Glomerularno-podocitna-tubularna upalna interakcija.....	16
6.	PATOLOGIJA.....	18
6.1.	Svjetlosna mikroskopija u IgA nefropatiji.....	19
6.2.	Histološka klasifikacija IgA nefropatije i kliničko-patološke korelacije.....	20
7.	KLINIČKA SLIKA	26
7.1.	Sekundarni oblici IgA nefropatije	29
7.2.	Henoch-Schönleinova purpura i IgA nefropatija - jedna bolest ili spektar bolesti?	31
8.	LIJEČENJE	34
8.1.	TONZILEKTOMIJA - učinkovita ili ne?	38
8.2.	BUDESONID - prva specifična terapija?.....	39
8.3.	TERMINALNI STADIJ BUBREŽNOG ZATAJENJA I TRANSPLANTACIJA BUBREGA	39
8.4.	SMJERNICE:	41
9.	ZAKLJUČAK.....	43
10.	ZAHVALA.....	43
11.	LITERATURA	44
12.	ŽIVOTOPIS.....	60

1. SAŽETAK

Imunoglobulin A nefropatija (IgAN) najčešća je glomerularna bolest u svijetu. Jean Berger prvi je opisao ovaj glomerulonefritis 1968. godine te se njemu u čast danas i naziva Bergerova bolest. IgAN zahvaća ljude od najmlađe do najstarije dobi, no ipak se zamjećuje najveća učestalost u drugom i trećem desetljeću života, kao i predominacija muških pacijenata u odnosu na žene u omjeru 2:1. Dijagnoza se postavlja isključivo biopsijom, odnosno patohistološkom analizom i imunohistokemijskim dokazom IgA depozita.

Bolest je karakterizirana nastankom i difuznim odlaganjem galaktoza-deficijentnih IgA1 molekula, odnosno imunokompleksa u mezangij s posljedičnom lokalnom upalom, proliferacijom mezangijskih stanica (mezangioproliferativni glomerulonefritis) i lokalnim stvaranjem upalnih citokina (TNF- α , IL-6, IL-1, TGF- β) što dovodi do oštećenja bubrežne funkcije. Danas su u svrhu adekvatne procjene progresije novodijagnosticirane bolesti u uporabi brojni klinički i patohistološki (negativni) prediktori, od kojih je najvažnije spomenuti bodovanje po MEST-C kriterijima (mezangijska hipercelularnost, endokapilarna hipercelularnost, segmentalna glomeruloskleroza, tubularna atrofija/intersticijska fibroza i polumjeseci (eng. crescents)) prema Oxfordskoj klasifikaciji koje treba sadržavati svaki patohistološki nalaz IgAN.

Klinička slika ovih bolesnika izrazito je varijabilna te je u 40-50% bolesnika prvi simptom pojava bezbolne recidivirajuće (makro)hematurije, često uz akutnu infekciju gornjeg respiratornog (ili rjeđe gastrointestinalnog) sustava (sinfaringitička hematurija). U drugih 30-40% slučajeva asimptomatska hematurija (ili ponekad uz proteinuriju) posve je incidentalan nalaz koji se otkrije tijekom rutinske pretrage urina. Treći tip najrjeđe se uočava, u samo preostalih 10% pacijenata kod kojih se zamjećuje ubrzan razvoj teže kliničke slike praćen nefrotskim sindromom ili brzoprogresivnim nefritičkim sindromom, a može doći i do razvoja akutne bubrežne insuficijencije.

Liječenje se uobičajeno započinje s ACEi ili ARB, a u težim slučajevima i kortikosteroidima i/ili drugim oblicima imunosupresivne terapije. Poslije prve epizode, većina bolesnika potpuno će se oporaviti, no kako je bolest kronična i često klinički tiha, do četvrtine bolesnika kroz dvadeset godina razvit će stanje terminalnog zatajenja bubrežne funkcije (stupanj V, odnosno ESRD - *end stage renal disease*) koje zahtijeva nadomjesnu terapiju hemodijalizom/peritonealnom dijalizom ili liječenje transplantacijom. Nažalost, recidiv IgAN poprilično je čest (ponajprije histološki verificiran, a zatim klinički uočljiv s pojavom kliničkih znakova tipičnih za IgAN), a zamjećuje se s medijanom pojave od 5 godina u jedne trećine svih transplantiranih bolesnika.

2. SUMMARY

IgA nephropathy

Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) is the most common primary glomerulonephritis worldwide. It is commonly referred to as a Berger's disease, after a French pathologist Jean Berger who first described it in 1968. Even though people of all age groups are affected, typically, patients are younger and previously healthy, mostly in their second or third decade of life. Usually, there is a slight male predomination over females with a ratio 2:1. Diagnosis is exclusively based on kidney biopsy and pathohistological analysis with immunohistochemical IgA staining.

IgAN is characterized by diffuse galactose-deficient (aberrantly glycosylated) IgA1 antibody-immunocomplex formation and deposition in glomerular mesangium with subsequent glomerular inflammation, mesangial cell proliferation and local production of proinflammatory and profibrotic cytokines (TNF- α , IL-6, IL-1, TGF- β), which all lead to kidney injury. Nowadays, various clinical and pathohistological scoring systems are being developed to predict disease progression and the one most commonly used today is Oxford MEST-C score, based on histological characteristics (mesangial hypercellularity, endocapillary hypercellularity, segmental glomerulosclerosis, tubular atrophy/interstitial fibrosis, crescents).

Clinical presentation of these patients usually varies, but can be divided into three main types. The most common one, seen in up to 40-50% of patients, includes painless, asymptomatic (macro)hematuria with or without proteinuria, which occurs shortly after or during an acute upper respiratory (or gastrointestinal) infection and sometimes may recur. Accordingly, it is commonly referred to as a synpharyngitic hematuria. In another 30-40% of patients, asymptomatic microhematuria (with or without proteinuria) is incidentally discovered during a routine urine analysis. Third pattern is the rarest one and is seen in up to 10% of patients. Usually, these patients may experience rapid decline in kidney function, commonly with clinical signs suggestive of nephrotic syndrome or rapidly progressive nephritic syndrome and sometimes may progress to acute renal failure.

Treatment is usually initiated with ACE inhibitors/AT1 blockers (ARB) in milder and asymptomatic cases, whereas patients with moderate to severe disease require immunosuppressive treatment as well. IgAN is a chronic disease that is clinically often completely silent, however up to one fourth of patients will progress to irreversible kidney failure (end stage renal disease, ESRD) in 20 years from diagnosis and will require hemodialysis/peritoneal dialysis as a kidney replacement therapy or a kidney transplantation as a definitive therapy. Unfortunately, recurrence of IgAN is very common (first verified histologically, then clinically), occurring in approximately one-third of patients in a median period of 5 years.

3. UVOD

Glomerularne bolesti (glomerulonefritisi, glomerulopatije) uobičajeno dijelimo na primarne i sekundarne, ovisno o tome je li bolest glomerula izolirana ili su glomeruli zahvaćeni u sklopu neke sustavne bolesti [1]. Kako uzroci i patogeneza pojedinih glomerularnih bolesti još nisu u potpunosti razjašnjeni, osnovna podjela glomerularnih bolesti temelji se na kliničkopatološkoj povezanosti [1]. Suvremena patohistološka klasifikacija glomerularnih bolesti rezultat je analize bubrežnog tkiva trima različitim metodama, koje se međusobno nadopunjavaju: svjetlosna, imunofluorescentna i elektronska mikroskopija [1,2].

Također, bolesti glomerula dijelimo i prema kliničkoj slici, odnosno kliničkim sindromima koji često sugeriraju podležuću dijagnozu, međutim nisu visoko specifični ni za jednu patohistološku dijagnozu:

- asimptomatski poremećaji u nalazima mokraće (hematurija i/ili proteinurija, bez ostalih poremećaja funkcije bubrega)
- akutni nefritički sindrom (nagla pojava edema, hematurije, proteinurije <3.5g/24h, arterijske hipertenzije i gubitka bubrežne funkcije)
- brzoprogresivni glomerulonefritis (hematurija, proteinurija i bubrežno zatajenje koje se postupno pogoršava kroz nekoliko tjedana)
- nefrotski sindrom (proteinurija >3.5g u 24-satnom urinu, edemi, hypoalbuminemija, hiperlipidemija, hiperkoagulabilnost)
- kronični glomerulonefritis („kronični nefritički sindrom“, u sklopu kronične bubrežne bolesti, obilježen progresivnim ireverzibilnim propadanjem nefrona) [3,4].

Klinička očitovanja bolesti glomerula ovisna su o tipu i mehanizmu oštećenja (imunološko, posredovano aktivacijom kaskadnog medijatorskog sustava upale, neimunološko: metaboličko, hemodinamičko, toksičko, ishemijsko, oštećenje nastalo zbog odlaganja nekih tvari iz cirkulacije, nastalo zbog određenih genetskih poremećaja u sintezi ekstracelularnog matriksa (kolagen), zatim infektivno oštećenje i drugo). Imunološki mehanizmi ponajprije uzrokuju glomerulonefritise, a od najčešćih neimunoloških uzroka bolesti bubrega ističe se metaboličko oštećenje vidljivo u dijabetičkoj nefropatiji, a često i u kombinaciji s hemodinamičkim oštećenjem glomerula uslijed arterijske hipertenzije) [3,4]. Imunopatogenetski mehanizam oštećenja bubrega može uključivati: odlaganje cirkulirajućih imunokompleksa, reakciju cirkulirajućih protutijela na intrinzične antigene bubrega (glomerularna bazalna membrana, GBM) ili zasađene (eng. *planted*) antigene, nastanak *in situ* imunokompleksa i aktivacija medijatorskog sustava upale (sustav komplementa) ili pak oštećenja mogu nastati reakcijama stanično posredovane imunosti (koje su ipak, brojčano, znatno rjeđe od glomerularnih poremećaja nastalih posredovanjem humoralne imunosti) [1,2].

Najčešći primarni glomerulonefritis u svijetu danas je imunoglobulin A nefropatija (IgA nefropatija, IgAN) [2,5,10]. Francuski nefrolog i patolog Jean Berger i njegova suradnica Nicole Hinglais prvi su opisali ovu bolest 1968. godine [6]. Koristeći metodu imunohistokemijskog bojenja na IgA prvi su zamijetili interkapilarne depozite IgA molekula i objavili svoja istraživanja („*les dépôts intercapillaires d'IgA-IgG*”) [6]. Njemu u čast, danas se ova bolest još i naziva Bergerova bolest.

Bolest karakterizira difuzno odlaganje biokemijski i strukturalno promijenjenih IgA1 molekula vezanih u IgA1-IgG i IgA1-IgA imunokomplekse u mezangij glomerula, što uzrokuje upalu i proliferaciju mezangijskih stanica te posljedično vodi oštećenju bubrežne (i glomerularne) funkcije koje potencijalno nakon niza godina može dovesti i do kroničnog zatajenja funkcije bubrega u jednog dijela bolesnika [5,7]. Depoziti su pretežito IgA1 klase, no često se nalaze i prateći depoziti IgG i C3 komponente komplementa [8]. Iako je klinička slika IgAN izrazito varijabilna i može obuhvatiti sve kliničke sindrome, tipična se viđa sljedeće u kliničkoj praksi: asimptomatski poremećaji u nalazima urina, zatim makrohematurija netom uz ili nakon preboljele blaže infekcije gornjeg respiratornog ili gastrointestinalnog trakta, a često se patohistološki mogu uočiti i već ireverzibilne tubulointersticijske i ožiljkaste promjene glomerula u sklopu kronične (do tada neprepoznate) bubrežne bolesti [9]. Razlog često klinički *tihog* tijeka bolesti (a zapravo je u podlozi ozbiljna bolest koja može, kako je već i rečeno - dugoročno gledano - dovesti do trajnog gubitka ekskretorne funkcije bubrega) objašnjava se činjenicom da je mezangij sa samo 25-33% svoje površine u dodiru s lumenom kapilara i cirkulirajućim krvnim stanicama pa taloženje imunodepozita *obično* neće dovesti do *burne* upalne reakcije, već samo do umnožavanja mezangijskih stanica i matriksa, za razliku od patogeneze i kliničke slike nekih drugih glomerularnih bolesti [1].

4. EPIDEMIOLOGIJA

Imunoglobulin A nefropatija (IgAN) najčešća je primarna bolest glomerula (primarni glomerulonefritis) u cijelome svijetu [5,10,11]. Međutim, epidemiološke analize jasno ukazuju na postojanje značajnih razlika u incidenciji i prevalenciji bolesti u različitim geografskim regijama svijeta. Najveću učestalost bilježe istočnoazijske zemlje poput Kine, Japana, Južne Koreje i Singapura te europske zemlje i Australija dok je udio IgA nefropatije nešto manji na sjevernoameričkom kontinentu, a najrjeđa incidencija bilježi se u afričkim zemljama [11-13]. Također, zanimljiva je činjenica dobivena iz epidemioloških istraživanja iz Sjedinjenih Američkih Država koja ukazuju da je IgAN najčešći glomerulonefritis među stanovništvom azijskog porijekla, kao i među bjelačkim stanovništvom, no u populaciji Afroamerikanaca IgAN relativno je rijetka bolest (kod njih je najčešći glomerulonefritis fokalna segmentalna glomeruloskleroza (FSGS), što je i u skladu s niskom incidencijom IgAN u afričkim zemljama) [10,14].

U tablici broj 1. prikazane su stope incidencija u nekim zemljama svijeta, a u tablici broj 2. svjetski podaci (i podaci iz Hrvatske [26,27]) o proporcionalnom udjelu IgA nefropatije među svim bolesnicima s patohistološki potvrđenim primarnim glomerulonefritisom.

Tablica 1. Stope incidencija bolesnika s IgA nefropatijom na 1.000.000 stanovnika/1 godinu. Modificirano prema Schena i Nistor, 2018., Elsevier [10]

Država	Stopa na 1.000.000 /jedna godina	Istraživanje	Reference
<i>Australija</i>	105	Briganti i sur., 2001.	17
<i>Japan</i>	39-45	Sugiyama i sur., 2013.	18
<i>Francuska</i>	25-31	Moranne i sur., 2008.	19
<i>Singapur</i>	18	Woo i sur., 2010.	20
<i>Njemačka</i>	17.2	Braun i sur., 2011.	21
<i>Estonija</i>	14	Riispere i sur., 2012.	22
<i>Češka</i>	11.6	Maixnerova i sur., 2015.	23
<i>Ujedinjeno Kraljevstvo</i>	9.9	McQuarry i sur., 2014.	24
<i>Italija</i>	8.4	Schena i sur., 1997.	25

Tablica 2. Udio IgA nefropatije među svim dijagnosticiranim primarnim glomerulonefritisima u Europi i Aziji. IgAN - IgA nefropatija, PG - primarni glomerulonefritis. Modificirano prema Schena i Nistor, 2018., Elsevier [10].

Država	IgAN/PG (%)	Istraživanje	Država	IgAN/PG (%)	Istraživanje
<i>Francuska</i>	52.7	Moranne i sur., 2008. [19]	<i>Kina</i>	54.3	Zhou i sur., 2009. [30]
<i>Njemačka</i>	50.7	Braun i sur., 2011. [21]		36.6	Pan i sur., 2013. [31]
<i>Ujedinjeno Kraljevstvo</i>	39.0	McQuarrie i sur., 2014. [24]	<i>Japan</i>	31.0	Sugiyama i sur., 2013. [18]
<i>Češka</i>	37.4	Maixnerova i sur., 2015. [23]	<i>Singapur</i>	43.2	Woo i sur., 2010. [20]
<i>Estonija</i>	35.4	Riispere i sur., 2012. [22]	<i>Koreja</i>	28.2	Chang i sur., 2009. [32]
<i>Italija</i>	35.2	Schena i sur., 1997. [25]	<i>Tajvan</i>	22.4	Chou i sur., 2012. [33]
<i>Hrvatska</i>	19.3	Horvatić i sur., 2013. [26]	<i>Iran</i>	14.7	Ossareh i sur., 2010. [34]
<i>Hrvatska</i>	18.1	Batinić i sur., 2007. [27]			
<i>Makedonija</i>	11.8	Polenaković i sur., 2003. [28]			
<i>Srbija</i>	8.5	Naumović i sur., 2009. [29]			

Najveća učestalost IgAN bilježi se u drugom i trećem desetljeću života, makar se bolest može pojaviti i ranije od toga, ali i znatno kasnije [9]. Prema nekim istraživanjima, omjer oboljelih iznosi 2:1 u korist muškaraca u europskim zemljama i na oba američka kontinenta, međutim podaci iz azijskih zemalja govore da su oba spola podjednako zastupljena među bolesnicima s IgAN [9,35,36].

Budući da se dijagnoza bolesti postavlja isključivo temeljem biopsije bubrega [8,35] jasno je da će točna incidencija i prevalencija bolesti ovisiti o kriterijima pojedinih svjetskih društava i nacionalnim i lokalnim smjernicama (ukoliko one postoje) za biopsiju bubrega. Izvrstan primjer jest načelo japanske prakse - naime, u Japanu je obavezan godišnji (sistematski) probir koji redovno uključuje i analizu urina kod svih učenika osnovnih i srednjih škola. Također, mnoga visoka učilišta, kao i brojne korporacije, prilikom godišnjih sistematskih pregleda svojih studenata i zaposlenika rutinski vrše analizu mokraće. Bolesnici s uzastopno pozitivnim rezultatima analize urina tada se podvrgavaju biopsiji bubrega [10,15]. Prema jednom korejskom istraživanju, rutinskim pregledom urina kod 5 milijuna učenika i studenata mikrohematurija je pronađena u njih 0.8%, te je čak kod njih 43.8% dijagnosticirana IgA nefropatija, što ukazuje na svrhovitost ovakvog masovnog probira u zemlji s visokom učestalošću bolesti [37]. Važnosti probira pridonosi i činjenica da je IgAN u određenog broja bolesnika uzrok završnog stadija kronične bolesti bubrega (ESRD).

Za razliku od toga, u brojnim europskim i američkim zemljama probir se uopće ne provodi, a sami kriteriji za biopsiju asimptomatskih bolesnika s mikrohematurijom i/ili vrlo niskom proteinurijom puno su konzervativniji nego u gore navedenih azijskih zemalja što su i glavni razlozi velike diskrepancije između ovih zemalja u incidenciji bolesti, a još izraženije u proporcionalnom udjelu IgAN među svim primarnim glomerulonefritisima [9,10].

Ovdje valja istaknuti i podatak da se IgA depoziti mogu naći i u potpuno zdravih, asimptomatskih bolesnika bez ikakvih znakova bubrežne bolesti. Prema jednom japanskom istraživanju na dobrovoljnim darivateljima bubrega, kao i prema jednoj drugoj njemačkoj studiji koja je istraživala depozite IgA na seriji kadaveričnih bubrega u inače zdravih pojedinaca, zamijećena je učestalost od 3-16% [38,39]. Navedene osobe klinički nisu imale znakove bubrežne bolesti, no imunohistokemijskim metodama prilikom patohistološke analize pronađeni su depoziti IgA. Ova činjenica jasno ističe nekoliko stvari: prvo, postoji potencijalno značajan broj nedijagnosticiranih (*latentnih*) bolesnika s IgA nefropatijom u populaciji, što je posebice izraženo u istočnoazijskoj populaciji. Također, kao što ćemo i kasnije objasniti, samo taloženje IgA molekula u mezangiju bubrega ne mora nužno i isključivo voditi glomerularnoj ozljedi i posljedičnom razvoju primarnog glomerulonefritisa, već je jasno da postoji kompleksna međuigra brojnih lokalnih i sistemskih faktora koji utječu na tijek i razvoj bolesti [5,9,10,35].

5. ETIOPATOGENEZA

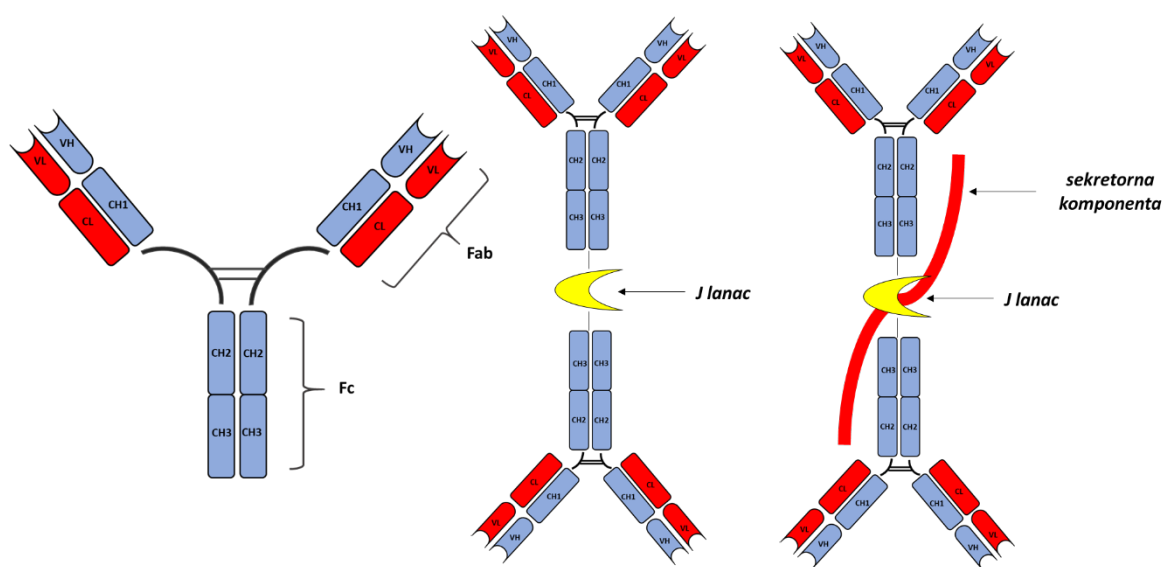
5.1. Uvod

Imunoglobulin A nefropatija primarni je glomerulonefritis karakteriziran prisutnošću IgA1 imunih kompleksa u mezangiju glomerula [5,15]. Ključnim čimbenikom patogeneze bolesti danas se smatraju slabije glikozilirana (eng. galactose-deficient, Gd-IgA1) IgA1 protutijela (i to specifično na mjestu vezne (eng. *hinge*) regije) na čiju prisutnost u cirkulaciji organizam reagira stvaranjem sekundarnih protutijela IgA i IgG klase (anti-Gd-IgA1) [5,35,40]. Novonastali imunokompleksi cirkulacijom dospijevaju do glomerula i mezangija gdje se odlažu te aktivirajući alternativni i lektinski put komplementa započinju kaskadu upalnog odgovora s posljedičnim oštećenjem bubrežne funkcije [8,40]. U literaturi se ovdje često koristi pojam „multiple-hit“ hipoteze prema kojoj je naslijeđeni (genetski) defekt/sklonost sintezi biokemijski i strukturno promijenjenog IgA1 samo prvi „udarac“ (eng. *hit*) koji nije dovoljan za kompletan razvoj bolesti, već su nužni i drugi „udarci“, a oni su često posredovani bakterijskom i/ili virusnom infekcijom sa stvaranjem autoreaktivnih protutijela na IgA1 (anti-Gd-IgA1) [40]. Također, otkrivena je i poveznica između imunološkog odgovora na samim sluznicama (probavnog, respiratornog i urogenitalnog trakta - čiji glavni imunosni sustav upravo čine IgA

protutijela) te sinteze IgA1 u koštanoj srži što se danas povezuje s kompleksnom, još nedovoljno razjašnjenom etiopatogenezom IgAN.

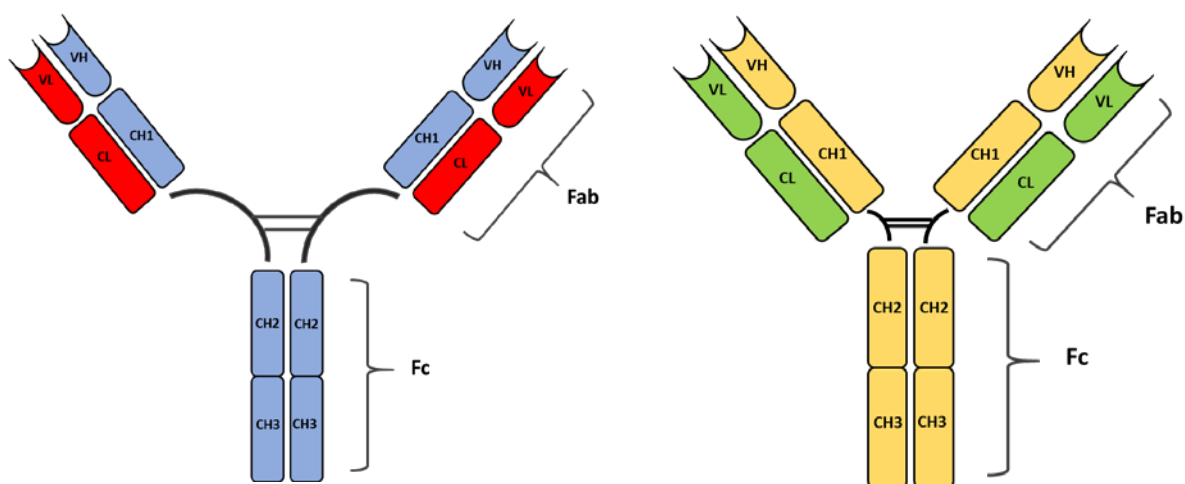
5.2. Struktura i uloga IgA

Molekula IgA protutijela najbrojniji je izotip antitijela u ljudskom organizmu, prisutna pretežito na sluznicama probavnog, dišnog i urogenitalnog trakta, a manjim dijelom i u krvi [41,42]. Glavne su funkcije sekretornog imunoglobulina A neutralizacija bakterija i toksina na prvoj crti obrane te sprječavanje prodora mikroorganizama u sluznicu i izazivanja sustavne infekcije [42,43]. U ljudskom organizmu postoje tri definirana oblika IgA molekule: monomerni (mIgA), polimerni (pretežito u obliku *dimera*; pIgA) i sekretorni (SIgA) [41]. Monomerni oblik (uz vrlo malo polimernog IgA) nalazi se pretežito u serumu, dok su sekretorni i polimerni oblici rezervirani za mukozne površine [41,42]. Polimerni IgA sintetiziraju plazma stanice u lamini proprij mucosae, a u osnovi se radi o dimeru dva monomerna oblika spojena veznim J proteinom (slika 1). Nakon sinteze, navedeni pIgA veže se na bazolateralnoj strani epitelnih stanica za polimerni Ig receptor (pIgR) te dolazi do endocitoze spomenutog kompleksa. Unutar samog mjehurića dio pIgR cijepa se, a preostali dio - tzv. sekretorna komponenta (SK) - povezuje se s pIgA te se egzocitozom izlučuje izvan stanice u lumen cijevi kao sekretorni oblik IgA (prema tome: SIgA = pIgA + SK, pIgA=2xmIgA + J) [41,43].



SLIKA 1. Shematski prikaz strukturalnih formi IgA molekule u ljudskom organizmu. Na krajnjoj lijevoj slici prikazana je shema monomernog IgA1, u sredini polimernog IgA1, a krajnje desno sekretornog IgA1. Fc - *fragment crystallizable* regija; Fab - *fragment antigen-binding* regija. Nacrtano i modificirano prema Lai i sur., 2012. [40] i Perše M i Večerić-Haler, 2019. [41]

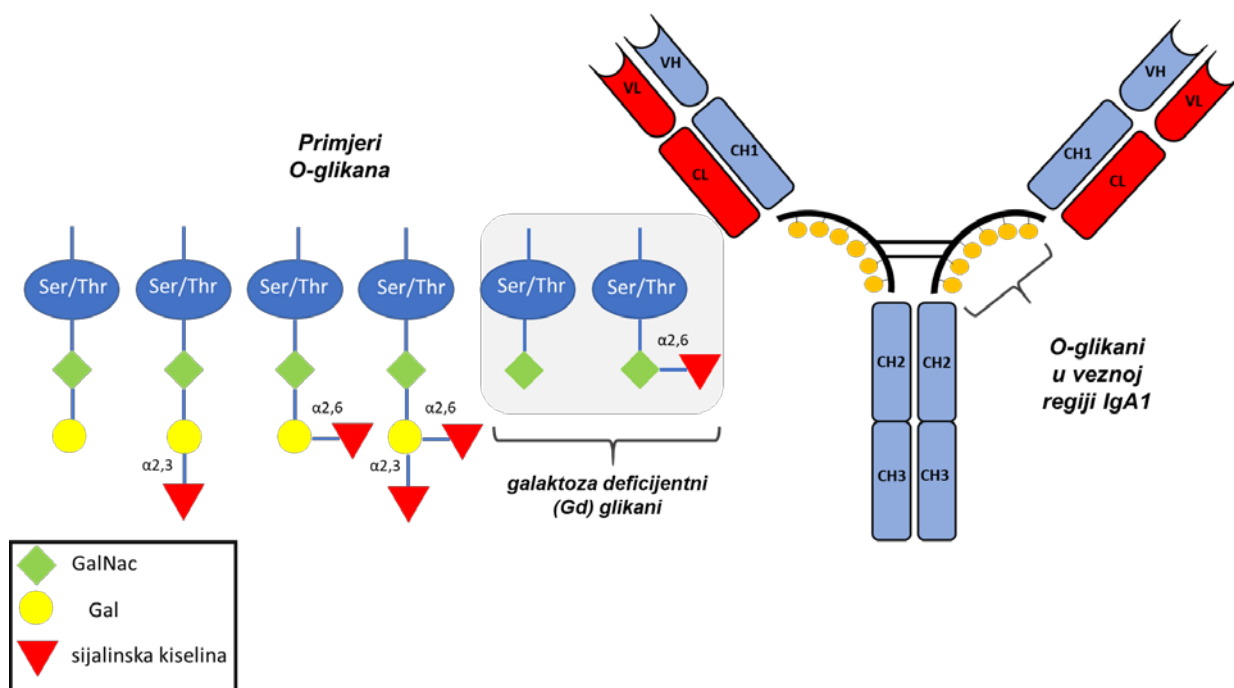
U ljudskom organizmu postoje dvije strukturno različite klase IgA protutijela: IgA1 i IgA2 (slika 2.) čija se distribucija razlikuje u sekretima određenih organa (primjerice IgA1 udjelom dominira u suzama, sekretima iz nosne sluznice, sline i tankog crijeva, dok u kolonu dominira IgA2 klasa) [41]. U serumu 85% IgA čini IgA1 supklasa, a ostatak IgA2 [41,44]. Kao i ostali imunoglobulini, IgA protutijelo sastoji se od 2 identična teška lanca (HC, eng. *heavy chain*) i 2 identična laka lanca (LC, eng. *light chain*).



SLIKA 2. Shematski prikaz različitih izotipova IgA klase imunoglobulina. Slika lijevo prikazuje IgA1 molekulu (veća vezna (eng. *hinge*) regija), a slika desno IgA2 molekulu (kraća vezna regija). Vezna regija u obje supklase IgA nalazi se između domena CH1 i CH2. Fc - *fragment crystallizable* regija; Fab - *fragment antigen-binding* regija IgA. Nacrtano i modificirano prema Lai i sur., 2012. [40] i Perše M i Večerić-Haler, 2019. [41]

Svaki lanac započinje N-krajem i varijabilnom regijom, a završava C-krajem i konstantnim dijelom. Laki lanci (LC) jednaki su u obje supklase, dok su glavne strukturalne razlike vidljive u teškim lancima (HC) [40,41]. Kao i drugi imunoglobulini, LC i HC prostorno formiraju varijabilne (VH/VL) i konstantne domene (C α /CL) od kojih je svaka kodirana vlastitim egzonom. U oba tipa postoje 4 peptidne domene u HC (VH, CH1, CH2, i CH3) i 2 u LC (VL i CL). Glavna strukturalna razlika dviju supklasa jest upravo u veznoj (eng. *hinge*, HR) regiji između CH1 i CH2 koja je *dulja* u IgA1 klasi nego u IgA2 te sadržava 23 aminokiseline od kojih je maksimalno 9, a uobičajeno 3-6 serinskih i treoninskih ostataka O-glikozilirano [5,40,41]. Sukladno tome, po jednoj IgA1 molekuli, zbog postojanja dva teška lanca maksimalni broj O-vezanih molekula galaktoze (Gal) iznosi 12 [5,41,44]. IgA2 tip u HR ima samo 10 aminokiselinskih ostataka koja ne mogu biti glikozilirana [45]. Ključ patofiziologije IgA nefropatije upravo je *ovdje*, u toj posebnoj strukturi veznog dijela (HR) IgA1 molekule. Proces glikozilacije (odnosno galaktozilacije) odvija se kaskadno posttranslacijski, u više koraka, a najčešće započinje

dodavanjem N-acetilgalaktozamina (GalNac) koji se O-vezom pripaja za serinski ili treoninski aminokiselinski ostatak, a reakciju katalizira N-acetilgalaktozaminiltransferaza 2 (GalNac-T2) [40]. Sljedeći (najvažniji) korak - dodavanje je galaktoze putem β 1,3 - galaktoziltransferaze 1 (koja se još naziva *core 1* O-glikan T-sintaza (*C1GALT1*)). Završno formiranje glikana postiže se vezanjem sijalinske kiseline za Gal preko α -2,3 veze (putem enzima α -2,3-sialiltransferaze (*ST3GAL*)) te za GalNac α -2,6 vezom (putem enzima α -2,6-sialiltransferaza 2 (*ST6GALNAC2*)). Dodavanje sijalinske kiseline predstavlja terminalni korak u formiranju O-glikana jer sprječava daljnje modifikacije molekule [46,47]. Istraživanja u zdravih pojedinaca pokazala su određenu varijabilnost navedenih koraka, međutim, najčešći uzorak upravo je prisutnost disaharida GalNac-Gal s jednom ili dvije vezane sijalinske kiseline [5,40].



SLIKA 3. Struktura vezne regije IgA1 molekule s primjerima O-glikana. Ser - serin, Thr - treonin, Gal - galaktoza, GalNac - N-acetilgalaktozamin. Nacrtno i modificirano prema Lai i sur., 2016. [5].

U bolesnika s IgA nefropatijom, zamijećeno je da se u strukturi veznog mjesta IgA1 molekule nalazi mnogo manje O-vezane galaktoze nego u zdravoj populaciji [5,35]. Takve IgA1 molekule upravo zbog navedene deficijencije molekula šećera galaktoze (eng. *galactose deficiency*, Gd-IgA1) u HR nazivamo „slabije glikoziliranimi“. U skladu s time, spoznalo se da glomerularni depoziti IgA (koji su temelj patohistološke dijagnoze) u IgA nefropatiji pripadaju upravo spomenutoj Gd-IgA1 supklasi protutijela [48,49]. Također, danas se zna da u ovih bolesnika postoje određene patofiziološke promjene u regulaciji gore spomenutih enzima - specifično, smanjena je ekspresija i aktivnost β 1,3-galaktoziltransferaze (ili *C1GALT1*) - ključnog enzima koji katalizira dodavanje Gal na IgA1, koji nužno zahtijeva i aktivnost svog *chaperona* C1GALT1C1 (Cosmc), a povećana je aktivnost α -N-acetilgalaktozaminid α 2,6-sialiltransferaze 2 (*ST6GALNAC2*) koja je uključena u vezanje sijalinske kiseline što sve zajedno utječe na sintezu promijenjenih Gd IgA1 protutijela [50,51]. Posljedično slabijoj glikozilaciji, u serumu bolesnika može se izmjeriti razina Gd-IgA1 koja je povišena u odnosu na zdrave pojedince (u 70-80% bolesnika koncentracija Gd-IgA1 iznad je 90-te percentile *zdravih* pojedinaca) [52,53], međutim njezina serumska razina ne korelira s aktivnošću bolesti [54]. Ovdje valja odmah istaknuti da sama nedovoljna glikozilacija (koja je najvećim dijelom uvjetovana genetski) nije dostatna za razvoj bolesti već je (*sukladno multi-hit hipotezi*) potrebna sinteza sekundarnih/reaktivnih protutijela na Gd-IgA1 i formiranje imunokompleksa i njihovo taloženje u mezangij glomerula čime dolazi do bubrežne ozljede [15, 52]. Nadalje, osim u samih bolesnika, povišene razine Gd-IgA1 mogu se prema nekim istraživanjima naći u čak 39-80% rođaka u prvom koljenu [55-57], a prema drugima u 25% (kod sporadičnog tipa IGAN) i 47% (kod obiteljskog tipa IGAN) prvih rođaka. Razumno je pretpostaviti da se ovdje radi i određenoj genetskoj sklonosti pobolijevanja u određenih obitelji, što i potvrđuju studije prema kojima se Gd-IgA1 nasljeđuje po dominantnom tipu nasljeđivanja u svim etničkim skupinama, kako kod odraslih bolesnika s IgAN [56,57] tako i kod pedijatrijskih bolesnika s Henoch-Schönleinovom purpustom (IgA vaskulitisom) gdje je zamijećena čvrsta asocijacija s HLA-DRB1*01 [58,167,168]. Moderne genetičke studije korištenjem GWAS znanstvenih metoda (eng. *genome-wide association study*), kao i one starije koje su provodile istraživanja familijarnih slučajeva IgAN analizom vezanih gena (eng. *linkage analysis*) do danas su pronašle povezanost preko 20 genetskih lokusa (odnosno varijacija SNP (eng. *single nucleotide polymorphism* kod GWAS) koji se češće pojavljuju u bolesnika s IgA nefropatijom (tablica 3.).

Tablica 3. Prikaz recentnih GWAS studija i otkrivenih povezanih lokusa s povećanim rizikom za IgAN. U prvom stupcu prikazan je popis studija i poveznica prema literaturi, S - slučajevi, K - kontrole, np - nije primjenjivo. Modificirano prema Perše M i Večerić-Haler, 2019. [41]

GWAS (popis referenci za studije)	Uzorak (Slučajevi označeni S, kontrole K)	Porijeklo ispitanika	Lokusi	Procijenjeni rizik za IgAN
[59]	914 S, 5069 K	Europsko	6p-HLA-B, DRB1, DQA, DQB	np
[60]	3144 S, 2822 K	kinesko, europsko	1q32-CFHR1, CFHR3; 22q12.2-OSM, LIF, HORMAD2, MTMR3; 6p21-HLA-DRB1, HLA-DQB1, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DPB2, AP2, TAP1, PSMB8, PSMB9	4-7%
[61]	4137 S, 7734 K	Kinesko	8p23-DEFA, 17p13-TNFSF13; 22q12-HORMAD2	np
[62]	7658 S, 12954 K	europsko, istočnoazijsko	1p13-VAV3; 9q34-CARD9; 16p11-ITGAM, ITGAX; 8p23-DEFA; 6p21-HLA-DQ-HLA-DR, TAP1-PSMB8, HLA-DP; 1q32-CFHR1, CFHR3; 17p13-TNFSF13; 22q12-HORMAD2	5%
[63]	8313 S, 19680 K	Kinesko	3q27.3-ST6GAL1; 8p23-DEFA; 11p11.2-ACCS; 8q22.3-ODF1-KLF10; 16p11-ITGAM, ITGAX	1.7-5%
[64]	2633 S	europsko, istočnoazijsko	Xq24-C1GALT1C1; 7p21.3-C1GALT1	2-7%
[65]	915 S, 481 K	Japansko	6p21-HLA; 12q12-TSPAN8-PTPRR	np
[66]	498 S, 893 K	Korejsko	10p15.1-ANKRD16	np

Ubrzo je spoznato da identificirani lokusi kodiraju za proteine čija je uloga u nespecifičnoj imunosti (DEFA, CARD9, ITGAM-ITGAX, VAV3), zatim za one s ulogom u alternativnom putu aktivacije komplementa (CFHR1 i CFHR3, ITGAM-ITGAX) [59,62,63], održavanju nepermeabilnosti crijevne sluzničke barijere te u regulaciji sinteze IgA na sluznicama (TNFSF13, LIF/OSM). [60,61]. Međutim, iste te studije pokazale su da trenutno pronađene varijacije pridonose *samo* 7% ili čak i manje ukupnom riziku za IgAN (tablica 3.).

Nadalje, osim genetičkih faktora, istraživanja su pokazala da epigenetički mehanizmi, ponajviše varijabilnost i divergentnost citokina direktno utječe na promjenu ekspresiju određenih gena/proteina (C1GALT1 i *chaperona* C1GALTC1/Cosmc, ST6GALNAC2) [67]. Specifično, IL-6, a manje i IL-4, direktno utječu na 3 navedena enzima mijenjajući njihovu ekspresiju (porast ekspresije ST6GALNAC2, a smanjenje C1GALT1 i C1GALT1C1) u korist sinteze slabije galaktoziliranih (Gd-IgA1) protutijela [67]. Činjenica da citokin IL-6 utječe na njihovu aktivnost mijenjajući ekspresiju spomenutih enzima u korist sinteze slabije galaktoziliranih protutijela upućuje da faktori poput kronične upale (pa i IgAN kao uzroka kronične bubrežne bolesti) mogu modulirati ekspresiju enzima koji pak dalje utječu na sintezu dodatnih „patogenih“ IgA1 protutijela [61].

5.3. Osovina sluznica-koštana srž

Ključno pitanje koje treba pokušati odgovoriti/razjasniti je gdje nastaju galaktoza-deficijentna IgA1 protutijela? Poznato je da se njihova sinteza zbiva u plazma stanicama, međutim do danas još nemamo konačan stav je li mjesto sinteze koštana srž, sluznica gornjeg dišnog i/ili probavnog sustava ili su pak oba mjesta uključena [15,67]. Dobro je poznata poveznica između infekcije gornjeg dišnog sustava i epizodičke makrohaturije (tzv. sinfaringitička hematurija) što je dovelo do prvobitne hipoteze prema kojoj je IgAN povezana s poremećenim imunosnim odgovorom na razini sluznica [15,40,68]. Također, istraživanja su pokazala da udio IgA molekula u depozitima zapravo pripada polimernoj frakciji IgA (slika 1.), a upravo je njezina sinteza u *tipičnim uvjetima* pretežito smještena na mukoznim površinama [41,43]. Prema podacima dviju studija, broj plazma stanica u sluznicama IgAN bolesnika jednak je ili niži nego u zdravih pojedinaca, a sama razina polimerne frakcije u mukoznom sekretu *nije povišena* u usporedbi s kontrolama [69,70]. Naprotiv, u koštanoj srži bolesnika s IgAN primijećen je povećani udio IgA1 plazma stanica koje luče polimerni tip IgA1 za koje se smatra da su porijeklom iz područja samih sluznica [70,71], a dospjele su u koštanu srž zbog *defekta* u „usmjerenj migraciji“ (eng. *homing*) prvobitnih B stanica. Tu činjenicu dodatno potvrđuju povišene vrijednosti titrova cirkulirajućih polimernih IgA1 molekula koje su zabilježene poslije određenih *sustavnih* ekspozicija različitim antigenima (*Helicobacter pylori*, kolera toksin podjedinica B), a pretpostavlja se da su posredovane odgovorom (*nekada*) mukoznih IgA plazma stanica [72-75]. Specifični mehanizmi kontrole i usmjeravanja sinteze IgA molekula nisu posve poznati, no dosadašnji rezultati pokazuju da je sustavna sinteza IgA molekula regulirana podjednakim mehanizmima kao i IgG molekule [42,76]. Točnije, Th2 limfociti u koštanoj srži uz prisutnost citokina IL-4, IL-5, IL-10 i TGF- β , potiču izotipsko prekapčanje s posljedičnom sintezom IgA, a supresijom produkcije IgG [68]. Pretpostavka je da se i u sluznicama regulacija odvija na sličan način, a neravnoteža između Th1 i Th2, a posljedično i patološko promijenjeni B-stanični sluznički odgovor jedno je od mogućih objašnjenja poremećenog imunosnog odgovora u IgAN. Primjerice, otkriveno je da su medijatori sazrijevanja i proliferacije B-stanica (koje luče T-pomoćničke stanice i nužni su za adekvatan humoralni imunosni odgovor) poput BAFF-a (eng.

B-cell activating factor) i APRIL-a (eng. *A proliferation-inducing ligand*) pronađeni u povišenim koncentracijama u IgAN, a njihova razina korelira s aktivnošću bolesti [76]. Obje molekule potiču prekapčanje B stanica u IgA plazma stanice. Također, gore je već spomenut podatak prema kojem različiti citokini (najviše IL-6 i IL-4) utječu direktno na različitu O-glikozilaciju vezne regije IgA1 modulirajući ekspresiju glikozilirajućih enzima, ali i proteina uključenih u imunosni odgovor na sluznicama [51].

Osim toga, postoje i određena istraživanja [77,78] koja sugeriraju da bi tonzile (odnosno tkivo Waldeyerova prstena) mogle biti uključene u sintezu Gd-IgA1, no rezultati nisu jednoznačni. U poglavlju *Liječenje* detaljnije je opisana tonzilektomija kao metoda liječenja te je evaluirana njezina (ne)efikasnost u liječenju IgAN.

Valja navesti da se u posljednje vrijeme intenzivno počela istraživati i sluznica probavnog trakta, njezin mikrobiom kao i limfatično tkivo vezano uz crijevnu sluznicu (GALT, eng. *gut-associated lymphoid tissue*) u svrhu objašnjenja patofiziologije mnogih multifaktorijskih bolesti pa tako i IgA nefropatije [79]. Tako je i razvijena i primijenjena prva terapija budesonidom (formulacija oralnog kortikosteroida s ciljanim otpuštanjem u ileocekalnoj regiji) usmjerena na GALT (klinička studija faze 2b NEFIGAN [80]) - upravo s ciljem modulacije lokalnog IgA (ali i sustavnog) imunosnog odgovora te je zabilježen pozitivan odgovor u vidu redukcije razine proteinurije nakon liječenja. Detaljnije će ovaj farmakološki (još uvijek eksperimentalni) tip terapije biti prikazan u poglavlju *Liječenje*.

5.4. Retikuloendotelni sustav i IgA1 imunokompleksi

U cirkulaciji, nakon imunoglobulina G klase, drugi najzastupljeniji tip protutijela upravo su molekule IgA klase [42,44]. Njihov je poluvijek života ($t_{1/2}$) samo 3-5 dana te je razumljivo da s obzirom na veliku količinu u cirkulaciji (koja predstavlja „potencijalne depozite“ u tkivima), klirens IgA iz cirkulacije mora biti pažljivo i precizno reguliran. Preko 90% serumskog IgA (većinu čini monomerni IgA1, uz manji dio polimernog IgA1 i IgA2) preuzima jetra, a manji dio slezena i bubrezi [81]. Hepatociti na svojoj površini posjeduju asijaloglikoproteinski receptor (ASGPR) koji veže različite serumske asijaloglikoproteine, uključujući i IgA [82]. Ključna je patofiziološka činjenica da receptor prepoznaje samo O-glikane (GalNac ili Gal) te ne može vezati IgA1 s vezanim sekundarnim IgG ili IgA protutijelom (već stvoreni imunokompleks). Sljedeći mehanizam klirensa IgA također obuhvaća retikuloendotelni sustav, i to specifično Kupfferove stanice koje na svojoj površini sadržavaju Fc α R1 (Fc alfa receptor 1, CD89). Receptor CD89 također se nalazi i na površini neutrofila, eozinofila i monocita te - za razliku od ASGPR - prepoznaje Fc domenu IgA, čak i u sklopu IgA imunokompleksa [44]. U IgAN zamijećena je smanjena ekspresija CD89 na cirkulirajućim mijeloidnim stanicama što rezultira smanjenim klirensom patogenih IgA1 molekula [83-85]. Navedena činjenica objašnjava se trajnom down-

regulacijom CD89 receptora zbog pojačanog vezanja galaktoza-deficijentnih IgA1 imunokompleksa [83-85].

Valja reći da imunokompleksi nastaju vezanjem sekundarno stvorenih IgG, ali i IgA klasa protutijela koja reagiraju s galaktoza-deficijentnom regijom na IgA1 molekuli [48]. Navedena činjenica o stvaranju protutijela, prema tome, svrstava IgA nefropatiju i u kategoriju bolesti s autoimunom podlogom. Nedavno je upravo pokazano da postoji specifično vezno mjesto (serinski aminokiselinski ostatak - umjesto alanina u zdravih pojedinaca) u CDR3 (eng. *complementarity-determining region 3*) varijabilne regije teškog IgG lanca odgovorno za visoko specifično vezanje na Gd-IgA1 [46]. Zanimljivo, pokazano je da serumska razina reaktivnih IgG protutijela korelira s intenzitetom i progresijom IgA nefropatije, ovdje praćene stupnjem proteinurije [49,52,86]. Danas je pretpostavka da se sinteza ovih protutijela odvija kao imunosni odgovor na površinske glikokonjugate mikroorganizama (komezalne ili patogene) koji sadržavaju GalNAc (stoga se mogu naći i u zdravih pojedinaca), a zatim križnom reakcijom reagiraju s već postojećim strukturalno promijenjenim (galaktoza-deficijentnim) IgA1 protutijelima u organizmu [52]. Kod nekih bolesnika taj odgovor može biti i samo IgA1 klase na koju tijelo reagira stvaranjem sekundarnih IgA protutijela što objašnjava patološke nalaze u kojima se imunokompleksi/depoziti u mezangiju sastoje samo od IgA klase protutijela (bez IgG) [52]. Međutim, i to utječe na krajnju kliničku sliku - pozitivitet IgG na nalazu imunohistokemijske analize/fluorescentne mikroskopije bubrega pozitivno korelira s mezangijskom i endokapilarnom hipercelularnošću [87] - *dodatno pojašnjeno u poglavlju Patologija*.

Korak koji slijedi nakon formiranja imunokompleksa u cirkulaciji i vezanja drugih (još nepoznatih) proteina, jest njihovo zajedničko odlaganje u mezangij bubrega u kojem - aktivacijom komplementa alternativnim ili manosa-lektinskim putem - dolazi do početne bubrežne ozljede. Receptori na mezangijskim stanicama (MS) još uvijek nisu do kraja definirani, međutim više je studija identificiralo receptor za transferin (CD71/TfR) kao ključnu molekulu za vezanje Gd-IgA1 imunih kompleksa [88,89]. Također, u bolesnika s IgAN pokazana je pojačana ekspresija CD71 receptora (kolokalizacija s tkivnim depozitima Gd-IgA1) na mezangijskim stanicama. Još je važno napomenuti da TfR (CD71) ne veže IgA2 (već samo polimerni IgA1), a hipogalaktozilirane forme IgA1 veže s još većim afinitetom od *normalnih* IgA1 protutijela [90]. Također, smatra se da vezanje imunokompleksa Gd-IgA1-IgA/IgG dovodi do dodatne pojačane ekspresije CD71 što onda putem pozitivne povratne sprege i posljedičnog povećanog broja raspoloživih receptora, dodatno povećava vezivanje kompleksa, a time i intenzitet upale [90,91]. Osim CD71, novija istraživanja [92] upućuju i na još jedan mehanizam vezanja imunokompleksa, a on uključuje *solubilni* CD89 receptor (sCD89). Solubilni CD89 receptor može postati „slobodan“ enzimskim cijepanjem i odvajanjem od površine mijeloidnih stanica (na kojima se nalazi pričvršćeni CD89) i kao takav može vezati cirkulirajuću IgA molekulu jednako kao i prije [93]. Prema jednom istraživanju provedenom na životinjama, aktivacija mezangijskih stanica bila je započeta vezanjem upravo sCD89 s još jednim dodatnim proteinom (transglutaminaza 2) što pokazuje da je sCD89 nužan medijator upalne reakcije u glomerulu [94]. U skladu s time, recentna istraživanja

pokazala su da je *recidiv* IgAN poslije transplantacije bio povezan ne samo s povećanom serumskom razinom Gd-IgA1 i Gd-IgA1-IgA/IgG, već i s povišenom razinom Gd-IgA1-sCD89 kompleksa [95]. Također, nedavno je otkriven još jedan novi receptor (iz obitelji IgA receptora) uključen u regulaciju klirensa IgA iz cirkulacije, a radi se o enzimu β -1,4-galaktoziltransferaza 1 (β -1,4-GalT1) koji normalno eksprimiraju mezangijske stanice u čovjeka. Prema rezultatima ove skupine istraživača, β -1,4-GalT1 također je pojačano eksprimiran u bubregu bolesnika s IgAN [96].

Valja spomenuti još jedno sporno područje interesa brojnih istraživača, a ono uključuje promjene u samom kvantitativnom udjelu sijalinske kiseline u veznoj regiji IgA1. Prema nekim istraživačima, udio α -2,3 i α -2,6 vezane sijalinske kiseline *povećan* je u Gd-IgA1 molekula što dodatno inhibira interakciju sa asijaloglikoproteinskim receptorom (ASGPR) na jetrenim stanicama te konačno rezultira smanjenim klirensom IgA iz cirkulacije što može pogodovati intenzivnijem taloženju u mezangij glomerula [97-100]. Prema drugima, IgA1 molekule u HR zapravo sadržavaju *manje* sijalinske kiseline te su zbog toga sklonije samo-agregaciji, formiranju imunokompleksa te pokazuju sklonost snažnijem vezivanju i aktivaciji mezangijskih stanica [101,102]. Prema navedenom *in vitro* istraživanju, patološki promijenjene glikoforme IgA1 (*s nižim udjelom galaktoze, ali i sijalinske kiseline*) biološki su aktivnije te pojačavaju aktivnost NF- κ B signalnog puta u mezangijskim stanicama s povećanom sintezom upalnih citokina i aktivacijom NOS (eng. *nitric oxide synthase*) [102]. Navedena istraživanja dodatno upućuju na važnost biokemijsko-morfoloških promjena imunoglobulina A1, i to ne isključivo samo u sadržaju galaktoze, već vjerojatno i ostalih biokemijskih molekula.

5.5. Glomerularno-podocitna-tubularna upalna interakcija

Povećana serumska razina slabije galaktoziliranih IgA1 molekula u bolesnika kao i stvaranje O-glikanskih specifičnih reaktivnih protutijela rezultira već spomenutim Gd-IgA1-IgG/IgA imunokompleksima koji se odlažu u mezangij bubrega dovodeći do glomerularnog oštećenja. Nije u potpunosti razjašnjeno što određuje ulazak cirkulirajućih imunokompleksa u mezangij, ali vjerojatno su važni veličina imunokompleksa kao i lokalni hemodinamski čimbenici [15]. Također, same fenestre kapilara glomerula veće su od cirkulirajućih imunokompleksa što im omogućuje nesmetan prolazak i kontakt s mezangijskim stanicama [15]. Vezanju Gd-IgA1 imunokompleksa za gore navedene receptore također pridonosi njihov pojačani afinitet za komponente ekstracelularnog matriksa, poput kolagena tip IV (glavni kolagen bazalne membrane) i fibronektina [103,104]. Važno je spomenuti da samostalne molekule IgA1, makar bile i nedovoljno glikozilirane/galaktozilirane, ne dovode do aktivacijskog/stimulacijskog odgovora na proliferaciju stanica mezangija, već je nužno postojanje imunokompleksa [52]. Nakon odlaganja depozita, slijedi proces aktivacije mezangijskih stanica čime započinje kaskada različitih patofizioloških zbivanja. Ona uključuju lokalnu sintezu i otpuštanje

proupalnih i profibrotičkih citokina u mezangijskim stanicama glomerula (IL-1, IL-6, TNF- α , TGF- β , ali i drugih molekula poput angiotenzina II i aldosterona) koji dodatno potiču lokalni upalni odgovor podocita i tubularnih epitelnih stanica, mezangijsku proliferaciju, odlaganje ekstracelularnog matriksa, a u težim slučajevima (5-10% pacijenata) zamjećuje se i formiranje polumjeseca u Bowmanovom prostoru [5,35] što konačno može i uzrokovati glomeruloskleroza i tubularnu atrofiju i intersticijsku fibrozu [8,11,15,125,126]. Navedeni patofiziološki procesi vrlo precizno odgovaraju onima opisanim u Oxfordskoj patohistološkoj klasifikaciji (*o kojoj će u sljedećem poglavlju biti puno više riječi*) koja uključuje mezangijsku hipercelularnost (M), endokapilarnu hipercelularnost (E), segmentalnu glomeruloskleroza (S), tubularnu atrofiju/intersticijsku fibrozu (T) te postojanje glomerularnih polumjeseca (eng. *crescents*) (C) što je sve obuhvaćeno MEST-C skorom [125,126].

Nadalje, spoznalo se iz modernih *in vitro* istraživanja da humoralni faktori oslobođeni iz aktiviranih mezangijskih stanica (ponajviše TNF- α , TGF- β i angiotenzin II) direktno utječu na glomerularnu permeabilnost aktivirajući podocyte, time pogodujući pojavi proteinurije [105]. Uz to, podociti pod autokrinim i parakrinim djelovanjem mezangijskog TNF- α počinju dodatno lučiti nove količine ovog proupalnog citokina [105]. Također, sama ekspresija receptora za TNF (TNFR1 i TNFR2, eng. *tumor necrosis factor receptor 1/2*) u podocitima *up-regulirana* je što sugerira da se u bolesnika s IgAN podociti trajno nalaze u kronično-inflamatornom stanju [106]. Trajna podraženost podocita može se mjeriti proteinskim markerima koje oni sami sintetiziraju, ali u *manjoj mjeri* u bolesnika s IgAN nego u zdravih pojedinaca: nefrin, podocin i ezrin. Klinička važnost ove činjenice leži u tome da ekspresija ovih proteina negativno korelira s razinom proteinurije i serumskom razinom kreatinina, a pozitivno s glomerularnom filtracijom (GFR) [105]. Druga *in vitro* studija ukazala je na još jednu ključnu ulogu aktivacijskog signalnog puta TNFR1 u podocitima, a to je sinteza IL-6 te indukcija apoptoze samih podocita [106]. Isto tako, danas je poznato da *glomerularni* IL-6 regulira ekspresiju *tubularnog* receptora 1 za angiotenzin II (AT-1) i potiče dodatnu sintezu *tubularnog* angiotenzina II (Ang II) koji pak, djelujući preko tog istog AT-1 receptora aktivira protein kinazu C i MAPK (eng. *mitogen-activated protein kinase pathway*) signalni put u stanicama tubulointersticija [107]. Na spomenuti način upalni citokini dodatno aktiviraju tubularne epitelne stanice pojačavajući kaskadu upalne reakcije. Također, aktivirane mezangijske stanice, uz spomenute medijatore, luče i aldosteron koji djeluje sinergistički s AngII inducirajući apoptozu tubularnih epitelnih stanica [5,40,106]. Tipična mikro/makrohematurija u kliničkoj slici bolesnika s IgAN glomerularnog je porijekla, a pretpostavlja se da je rezultat oštećenja glomerularnih kapilara uslijed upalne reakcije nastale odlaganjem karakterističnih Gd-IgA1-imunokompleksa kao promotora bubrežne ozljede [5,40,52]. Uz to, zna se da lokalno sintetizirani citokini i kemokini (IL-6, TNF, TGF- β) u tubulointersticiju dodatno privlače cirkulirajuće upalne stanice koje postepeno infiltriraju bubrežni parenhim i time postaju sekundarni medijatori tubulointersticijske ozljede [107]. Na taj način omogućena je pozitivna povratna sprega nekontrolirane upalne reakcije što

vodi hiperprodukciji ekstracelularnog matriksa i disfunkciji tubula te konačno rezultira fibrozom i postepeno vodi bubrežnom zatajenju.

Većina istraživanja fokusirala su se na utjecaj Gd-IgA1-imunokompleksa na biologiju mezangijskih stanica, međutim, s već razvijenim oštećenjem glomerularne bazalne membrane i gubitkom podocita, razumno je zaključiti da IgA1 imunokompleksi mogu dospjeti i u Bowmanov prostor [108]. Noviji podaci govore o *direktnoj* interakciji filtriranih imunokompleksa s podležećim podocitima i proksimalnim tubularnim epitelnim stanicama, što rezultira dodatnom ozljedom i gubitkom podocita, odnosno posljedičnim ožiljkavanjem tubulointersticija [109,110].

6. PATOLOGIJA

Dijagnoza IgA nefropatije postavlja se na temelju biopsije bubrega i patohistološke analize uzorkovanog tkiva. Patohistološka analiza bubrežnog tkiva uključuje tri različite metode analize, koje se međusobno nadopunjavaju: svjetlosna, imunofluorescentna i elektronska mikroskopija [2,8]. Za dijagnozu IgAN ključno je imunohistokemijski potvrditi pozitivitet IgA depozita. Ona uključuje ili imunohistokemijsko bojenje na IgA na hladnim rezovima i pregled fluorescentnim mikroskopom ili imunoperoksidazno bojenje na IgA u parafinskih rezova [8]. Patognomoničan nalaz podrazumijeva prisutnost mezangijskih IgA depozita uz koje mogu biti prisutni i IgG i/ili IgM [8,35]. Depozite pretežito sačinjava polimerni IgA i to posebice IgA1 supklase [52,111]. U razvijenoj kliničkoj slici bolesti zamjećuje se difuzni pozitivitet za IgA1 koji s terapijom može postati fokalni ili posve negativan [8,112]. Primarno mjesto odlaganja IgA imunokompleksa jest mezangij, no ako se preparat promatra elektronskim mikroskopom može se zamijetiti da su depoziti najizraženiji tik ispod bazalne membrane u tzv. paramezangijskom području [8]. Na elektronskoj mikroskopiji tipično se uočavaju veliki, nodularni, osmiofilni depoziti u mezangiju, a rjeđe i sitniji depoziti u drugim dijelovima glomerula [2]. U 1/3 slučajeva depoziti IgA1 mogu se zamijetiti i u kapilarnom klupku glomerula što je često povezano s težom histološkom slikom koja obuhvaća izraženiju mezangijsku i endokapilarnu hipercelularnost [87]. Isto tako, više studija pokazalo je da se pozitivitet IgA u kapilarnom području povezuje s povećanom učestalosti pojave polumjeseca i bržom progresijom kronične bubrežne bolesti, kao i intenzivnijim procesima fibroze bubrežnog parenhima [8,87,113]. Već je prethodno spomenuto da se uz IgA mogu pronaći i depoziti IgG čija učestalost varira, tako da literaturni podaci navode raspon od 15-85% [86,87,114]. Prema nekoliko istraživanja prisutnost IgG u mezangiju bila je povezana s agresivnijim kliničkim tijekom bolesti [115], a prema jednom kohortnom istraživanju iz Japana bolesnici s IgG depozitima imali su izraženiju proteinuriju na početku bolesti te manju stopu remisije od pacijenta samo s IgA pozitivitetom [116]. Što se tiče depozita komponenata sustava komplementa, u preko 90% uzoraka potvrđena je prisutnost C3 komponente [8,40]. C1q komponenta redovito *nedostaje* što sugerira da se radi o aktivaciji

komplementa alternativnim i/ili lektinskim putem, a to potvrđuje i istraživanje prema kojem se u IgAN često nalaze depoziti komponenata alternativnog puta - proteini properdin, faktor H i ostali [8,40,68,117]. Vrijednosti serumskih komponenti komplementa uobičajeno su u granicama normalnih vrijednosti [5,117]. Prema jednoj studiji na 60 ispitanika s dokazanom IgAN kod 1/4 pronađeni su depoziti komplementa iz lektinskog puta aktivacije: MBL (eng. *mannose-binding lectin*), L-ficolin, MASP-1/3 (eng. *MBL-associated serine protease*) i C4d. Zanimljivo, ti su ispitanici imali izraženiju histološku sliku bolesti kao i višu razinu proteinurije te češću progresiju u terminalno zatajenje bubrega (ESRD) [118,119].

6.1. Svjetlosna mikroskopija u IgA nefropatiji

Nalaz svjetlosne mikroskopije u IgA nefropatiji izrazito je varijabilan te će se ovdje ukratko opisati najčešće karakteristike. U čak 8-55% slučajeva [120,121] glomerularne promjene u početku bolesti nezamjetljive su ili su glomeruli tek blaže promijenjeni [8]. Glavni razlog ovako velikog postotnog raspona leži u različitim kriterijima određenih ustanova i stavova profesionalnih društava za biopsiju bubrega kod asimptomatskih bolesnika s izoliranom mikrohematurijom i/ili niskom proteinurijom. Naime, u azijskim zemljama uobičajeno je učiniti biopsiju bubrega, čak i kod posve asimptomatskih bolesnika, ukoliko ponovljeni laboratorijski nalazi i dalje pokazuju odstupanja od dozvoljenih vrijednosti u nalazu urina [10,15]. Upravo zbog organiziranog probira u regijama svijeta gdje je ona češća (JI Azija), bolest se može otkriti i u ranijem stadiju kada su promjene na glomerulima tek *minimalne*. Isto tako, IgA nefropatija bolest je koja se dijagnosticira (odnosno definitivno potvrđuje) imunohistokemijskim dokazom prisutnosti IgA depozita te su minimalne promjene često i očekivane na svjetlosnoj mikroskopiji, posebice u asimptomatskih bolesnika [8]. Nadalje, reproducibilnost diskretnih nalaza biopsije može se znatno razlikovati među nefropatolozima te je i to moguće objašnjenje zašto postoji ovako veliki raspon brojeva.

Nadalje, u većini histoloških uzoraka već razvijene IgAN može se zamijetiti mezangijska hipercelularnost (proliferacija) koja može biti intenzitetom slabija ili izraženija, zatim fokalna ili difuzna i često je praćena neproporcionalnim povećanjem udjela mezangijskog ekstracelularnog matriksa [8]. Kako bi se postigla čim veća podudarnost u nalazima patologa, oxfordska grupa znanstvenika (ujedno autora oxfordske klasifikacije) definirala je mezangijsku hipercelularnost kao prisutnost tri ili više jezgara mezangijskih stanica u mezangijskom polju u 3µm debelom parafinskom rezu obojenom PAS (*periodic acid-Schiff*) metodom [8].

Endokapilarna hipercelularnost, definirana povećanim brojem stanica unutar glomerularnih kapilara koje dovode do suženja njihova lumena, zamijećena je u oko 1/3 bioptata u IgAN. Uobičajeno se uočava fokalna hipercelularnost koja može odražavati proliferaciju stanica, infiltraciju upalnim stanicama ili

oticanje endotelnih stanica [8]. Prema nekim istraživanjima, endokapilarne lezije učestalije su u djece gdje su povezane s aktivnijim stadijem bolesti i višom vrijednosti 24-satne proteinurije [122]. Ekstrakapilarne proliferativne lezije (celularni polumjeseci) definirane su kao proliferacija stanica u Bowmanovom prostoru. U IgA nefropatiji udio glomerula s polumjesecima varijabilan je, no zapravo vrlo mali (u originalnoj oxfordskoj kohorti samo 1%, a u VALIGA kohorti (*opisana niže*) samo 11% [125,129]). Mehanizam nastanka ekstrakapilarne proliferacije praćene eksudacijom fibrina posljedično nekrozi i rupturi kapilara glomerula nije uobičajen u IgAN, međutim, nekroza s karioreksijom nešto se češće uočava u Henoch-Schönleinovoj purpuri (IgA vaskulitis) [8,123].

Jedna od češćih promjena jest i segmentalna glomeruloskleroza, koja se histološki definira kao okluzija lumena kapilara glomerula ekstracelularnim matriksom u manje od polovine površine jednog glomerula. U originalnom istraživanju prilikom stvaranja oxfordske IgAN klasifikacije u 76% biopsija bila je uočljiva segmentalna glomeruloskleroza [8,125,126]. Prema jednom drugom istraživanju, u jednog dijela bolesnika s IgAN (35%) fokalna segmentalna skleroza bila je glavna patološka karakteristika uočena svjetlosnom mikroskopijom što potencijalno može predstavljati diferencijalno dijagnostički problem jer sugerira da se radi o FSGS (fokalnoj segmentalnoj glomerulosklerozi), no ipak se definitivna dijagnoza postavlja dokazom IgA depozita [124]. Nadalje, što se tubulointersticija tiče, u ranoj fazi bolesti ne moraju biti uočljivi nikakvi patološki znakovi. U slučaju visoke razine proteinurije, mogu biti uočljive “resorptivne kapljice” proteina u tubularnim epitelnim stanicama, praćene tubularnom ozljedom [8]. Napredovanjem bolesti dolazi do kroničnog upalnog odgovora, ponajprije praćenog infiltracijom mononuklearnih stanica, a zatim i tubularnom atrofijom i ožiljkavanjem (fibrozom) intersticija. Prisutnost tubulointersticijske atrofije najpouzdaniji je negativni histološki prognostički čimbenik bolesti [8, 125].

6.2. Histološka klasifikacija IgA nefropatije i kliničko-patološke korelacije

Kako bi se uočene histološke promjene mogle i dodatno „iskoristiti“, a ne samo prilikom postavljanja dijagnoze već odmah i za procjenu *kliničke prognoze* IgAN, stvorene su određene klasifikacije koje će ovdje biti navedene, a posebno će se opisati oxfordska klasifikacija iz 2009. koja je 2016. dopunjena i danas predstavlja temeljnu poveznicu patohistološkog nalaza s kliničkom prognozom [125,126,128].

Jedna od najstarijih histoloških klasifikacija jest ona po Lee-u iz 1982. godine [127] (tablica 4.), a zapravo se radi o modificiranoj klasifikaciji za Henoch-Schönleinovu purpuru. Sljedeća klasifikacija jest ona po Haasu iz 1997. godine (tablica 5.) [120] koja koristi elemente klasifikacije lupusnog nefritisa prema klasifikaciji WHO (Svjetske zdravstvene organizacije) i Međunarodnog društva za nefrologiju (*International Society of Nephrology, ISN*) i Društva za bubrežnu patologiju (*Renal Pathology Society, RPS*). Prednosti ovih dviju histoloških klasifikacija leže u jednostavnosti njihove primjene, ali

bodovanje i klinička primjena izrazito su nespecifični i nema dokaza da je ijedna od navedenih klasifikacija *klinički* superiornija od običnog „skora“ za kronično tubulointersticijsko oštećenje [8]. Nadalje, klasifikacija po Lee-u [127] izrazito je subjektivna i teško usporediva među patolozima jer sadržava puno riječi poput *većinom, ponegdje, često* (eng. *mostly, localised, frequent*) (tablica 4.), a klasifikacija po Haasu (tablica 5.) ne razlikuje mezangijsku proliferaciju od endokapilarne (svrstava ih u isti tip - III) što su u modernoj oxfordskoj klasifikaciji (M i E) temeljni negativni prognostički faktori/kriteriji [8,120]. Postojanje više klasifikacija odražava preklapanje svjetlosnomikroskopske slike IgA nefropatije s drugim primarnim ili sekundarnim glomerularnim bolestima [15].

Kako bi se stvorila ujednačena klasifikacija utemeljena na dokazima (*evidence-based medicine*) čije je rezultate moguće objektivno reproducirati - 2005. godine grupa od 40 nefrologa i nefropatologa koji su predstavljali dva svjetska nefrološka udruženja (*International IgA Nephropathy Network* i *Renal Pathology Society*) - započela je s radom što je rezultiralo objavom (danas opće-prihvaćene i primjenjivane) oxfordske klasifikacije (tablica 6.) 2009. godine [125,126]. Podloga za klasifikaciju potječe iz retrospektivne kliničkopatološke studije kohorte 265 bolesnika (odraslih i djece) iz 15 centara u 11 zemalja s kriterijem proteinurije $\geq 0.5\text{g/dan}$ i $\text{eGFR} > 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ pri postavljanju dijagnoze, koji su praćeni kroz 12 mjeseci. Bolesnici koji su razvili ESRD unutar 1 godine od pojave kliničkih znakova kao i oni s dijagnozom Henoch-Schönleinove purpure (IgA vaskulitisa) bili su isključeni iz procesa kreiranja klasifikacije. Iako je i u originalan naziv uključen pojam *klasifikacija* („Oxford classification of IgA nephropathy“) zapravo se radi o sustavu bodovanja (eng. *score*) određenih histoloških parametara koji nosi određenu prognostičku vrijednost [8]. Multivarijatna analiza pokazala je da tri histološka parametra (koji su bili objektivni, usporedivi među više patologa i time ponovljivi) mogu - neovisno jedan o drugome - efikasno *prognozirati* ishod bolesti (glavni *end-point* studije bio je ESRD i brzina gubitka/pad eGFR vrijednosti) [125,126]. Tri navedene značajke/kriterija su mezangijska hipercelularnost (M), segmentalna glomeruloskleroza (S) te tubularna atrofija/intersticijska fibroza (T). Svi navedeni kriteriji boduju se stupnjem 0 ili 1 (M, E i S), odnosno stupnjem 0, 1 ili 2 kod T kriterija (tablica 6.).

Uz to, među bolesnicima u kojih je histološki bila prisutna endokapilarna hipercelularnost (E), zamijetilo se da je gubitak renalne funkcije statistički značajno manji ako su ti isti bolesnici bili liječeni imunosupresivnom terapijom [128]. Sukladno tome, oxfordska klasifikacija iz 2009. godine podrazumijeva ukupno četiri patohistološka parametra obilježenih kraticom MEST. Glavne kritike ove klasifikacije bile su zapravo u uključnim kriterijima sudionika: istraživanje nije uključilo pacijente s niskom glomerularnom filtracijom ($< 30\text{mL/min}$) kao ni bolesnike s proteinurijom manjom od 0.5g/dan već one s relativno stabilnom kliničkom slikom bez značajne progresije bolesti. Potencijalno su time mnogi bolesnici s najagresivnijim oblikom IgAN - s polumjesecima (eng. *crescents*) isključeni iz originalne klasifikacije, ali jednako tako i oni s već ireverzibilnim stadijem bubrežnog zatajenja praćenog tubulointersticijskom fibrozom. Također, kriterij 24-satne proteinurije $> 0.5\text{g/dan}$

„onemogućio“ je dijelu bolesnika s ranim stadijem IgAN (gdje je bubrežna funkcija *gotovo normalna*, a proteinurija tipično minimalna uz mikrohematuriju) uključanje u studiju [129]. Za preostale ispitanike, prisutnost polumjeseca statističkom analizom nije se pokazala kao statistički značajna [8,128]. Kasnije, nekoliko drugih istraživanja pokazalo je da su polumjeseci ipak negativni prognostički čimbenik za razvoj ESRD, no tek kod bolesnika s eGFR vrijednostima $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, no ne i s vrijednostima iznad $>30 \text{ ml/min}$ [130], a to su potvrdile još i naknadne studije (gdje je kriterij ovaj puta bio eGFR $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) [131,132]. Klinička validacijska studija (VALIGA, *detaljnije opisana niže*) također nije pronašla statističku značajnost polumjeseca kao ni inicijalna oxfordska (uočeni su samo u malom postotku ispitanika), no činjenica da polumjeseci mogu pozitivno reagirati na liječenje imunosupresivnom terapijom ipak ukazuje na postojanje prediktivne vrijednosti koja je potencijalno, ovakvom terapijom, umanjena [129]. Na temelju navedenih podataka i novijih kliničkih studija, 2016. godine inicijalna oxfordska klasifikacija revidirana je, te je preporučeno da se uz već postojeće MEST bodovanje, svi patohistološki uzorci budu i po C vrijednosti (polumjeseci) - C0, C1 ili C2 (tablica 6.) [128].

Otkako je klasifikacija predstavljena stručnoj javnosti, provedene su brojne globalne multicentričke i monocentričke kliničke (validacijske) studije (do danas više od njih 20) koje su potvrdile konzistentnost i prediktivnu ulogu M i S, a poglavito T lezija statističkim multi- i univarijatnim analizama [129,130,132-136]. Od navedenih, posebno valja istaknuti VALIGA studiju [129] gdje su prikupljeni podaci iz 13 europskih zemalja na 1147 ispitanika s primarnom IgAN te su bili uključeni i bolesnici s gore navedenim obilježjima/kriterijima koji su bili isključeni iz inicijalne oxfordske studije. Tijekom praćenja (medijan 4.7 godina), 86% bolesnika bilo je liječeno inhibitorima RAAS, a 42% glukokortikoidnom, odnosno imunosupresivnom terapijom. 28% uzoraka biopsije pokazalo je difuznu mezangijsku hipercelularnost (M1), 11% endokapilarnu hipercelularnost (E1), 70% segmentalnu glomerulosklerozu (S1), a 21% tubularnu atrofiju/intersticijsku fibrozu (T1/T2). M, S i T lezije potvrđene su kao neovisni prediktori gubitka procijenjene glomerularne filtracije (eGFR) i kraćeg *bubrežnog* preživljenja, neovisno o kliničkim podacima u trenutku biopsije i kasnije za vrijeme praćenja [129]. Endokapilarna hipercelularnost (E) (uočena u samo 11% bolesnika) nije pokazala negativnu prediktivnu vrijednost za klinički ishod, što je zapravo identičan rezultat kao i u inicijalnoj oxfordskoj klasifikaciji. Međutim, kako je gore detaljnije napisano, ondje je ipak zamijećena pozitivna interakcija između E i kortikosteroidne/imunosupresivne terapije, što uopće nije bio slučaj u VALIGA kohorti ispitanika [126,129]. Također, kako je VALIGA studija uključila velik broj ispitanika koji obuhvaćaju gotovo kompletni spektar IgA nefropatije, naknadnom analizom uočile su se dvije skupine bolesnika čiji su se početni klinički podaci, a također i patohistološki kriteriji i prognoza jako razlikovali. Prvu skupinu činili su oni s IgAN i eGFR $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ koji su bili statistički značajno starije životne dobi, imali su pritom veći „score“ prema MEST kriterijima (M1 41%, S1 92%, T1/T2 u 77% slučajeva), a uz to su imali i arterijsku hipertenziju te je njihovo prosječno renalno preživljenje bilo kraće i iznosilo

50% za 5 godina. Druga grupa bolesnika s $eGFR > 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ bili su mlađi pacijenti, nižeg ili normalnog arterijskog tlaka, s nižim „skorom“ prema MEST (M1 (15%), E1 (5%), S1 (50%), T1/2 (6%)) i njihovo je preživljenje iznosilo 90% u 5 godina ($p < 0.001$ u odnosu na gornju skupinu). Nadalje, zamijećen je i jedan važan klinički podatak - u onih s proteinurijom $< 0.5 \text{ g/dan}$, i M i E kriteriji bili su značajni prediktori porasta proteinurije na $1\text{--}2 \text{ g/dan}$. Završno, M, S i T vrijednosti bile su statistički značajno povezane s vrijednostima srednjeg arterijskog tlaka (MAP), $eGFR$ i vrijednostima 24-satne proteinurije. E „score“ bio je jedino asociran s vrijednostima dnevne proteinurije [129].

Također, validacijske studije diljem svijeta (i VALIGA također) koje su uključile djecu s IgAN (ispod 18 godina) kao ispitanike, također su pokazale i potvrdile vrijednost MEST kriterija u djece (samo univarijatnom analizom) [128,129,131,132,136].

Razlog zašto se u većini analiza posebice ističe vrijednost T kriterija leži u odabranom završnom ishodu (eng. *end-point*) kliničke studije koji je često upravo ESRD. Kako T vrijednost precizno odražava stadij bubrežne bolesti pri trenutku biopsije jasno je da će oni bolesnici s izraženijom tubulointersticijskom fibrozom (što podrazumijeva već uznapredovali stadij bolesti) češće i razviti terminalni stadij bubrežne bolesti [128]. Isto tako, valja detaljnije objasniti zašto se spomenuta E lezija ne računa kao neovisan prognostički čimbenik, no ipak je uključena u MEST „score“. Naime, u originalnoj oxfordskoj studiji kao i u drugim validacijskim studijama prisutan je tzv. *treatment bias* (što je u osnovi *confounding* efekt) jer su bolesnici bili liječeni imunosupresivnom terapijom, no bez randomizacije. Točnije, oni koji su imali prisutnu E komponentu bili su češće liječeni imunosupresijom i u njih je tada zabilježen bolji konačni ishod. Isto tako, postoje i studije kod kojih bolesnici s E1 lezijom nisu primili kortikosteroidnu terapiju i u njih je registriran izraženiji gubitak bubrežne funkcije i smanjeno bubrežno preživljenje (eng. *renal survival*) [128]. Ovi podaci sugeriraju da imunosupresija „*umanjuje*“ prediktivnu vrijednost E lezija, odnosno može ju *maskirati* - to je dodatno i pokazano u VALIGA kohorti ispitanika gdje su M, S i T kriteriji bili statistički značajni (*E nije uopće bio značajan*) isključivo u onih koji nisu bili liječeni imunosupresijom [129,137].

Klinički prognostički čimbenici bit će prikazani u poglavlju „*Klinička slika*“.

Tablica 4. Klasifikacija IgA nefropatije po Lee-u (1982.) [128]. Modificirano prema Roberts i sur. [8]

Klasifikacija IgA nefropatije po Lee-u (1982.)		
<i>Histološki stupanj</i>	<i>Glomerularne promjene</i>	<i>Tubularne i intersticijske promjene</i>
I	glomeruli većinom bez promjene blago mezangijsko zadebljanje s ili bez hipercelularnosti	nisu zamjetljive
II	<50% glomerula zamjetna mezangijska proliferacija i skleroza	nisu zamjetljive
III	difuzna mezangijska proliferacija i zadebljanje mezangija, ponegdje polumjeseci	fokalni intersticijski edem, ponegdje upalni infiltrat, tubularna atrofija rijetka
IV	izražena difuzna mezangijska proliferacija i skleroza, polumjeseci u do 45% glomerula, često parcijalna ili totalna glomeruloskleroza	tubularna atrofija, tubulointersticijski nefritis i pjenušave stanice
V	slično kao u stupnju IV, ali izraženije promjene polumjeseci u >45% glomerula	slično kao u stupnju IV, ali izraženije promjene

Tablica 5. Klasifikacija IgA nefropatije po Haas-u (1997.) [120]. Modificirano prema Roberts i sur. [8]

Klasifikacija IgA nefropatije po Haas-u (1997.)	
I	Minimalna histološka lezija glomeruli normalnog izgleda, samo minimalno vidljiva mezangijska hipercelularnost, bez skleroze i polumjeseca
II	Lezija nalik na fokalnu segmentalnu glomerulosklerozu glomeruli s fokalnim i segmentalnim oštećenjem nalik FSGS, minimalno vidljiva mezangijska celularnost, bez polumjeseca
III	Fokalni proliferativni glomerulonefritis 50 % i manje glomerula hipercelularno, celularnost može biti od mezangijskog područja ili od endokapilarne proliferacije, polumjeseci mogu biti prisutni
IV	Difuzni proliferativni glomerulonefritis više od 50% glomerula hipercelularno (može biti segmentalno ili globalno), polumjeseci mogu biti prisutni
V	Progresivni kronični glomerulonefritis 40% ili više glomerula globalno sklerotično 40% i više tubula atrofično (može i ne mora biti prisutno)

Tablica 6. Revidirana oxfordska klasifikacija IgA nefropatije (2016.) [125,126,128]. Modificirano prema Roberts i sur. [8]

Oxfordska klasifikacija IgA nefropatije (2016.)		
<i>Histološki kriterij</i>	<i>Definicija</i>	<i>Bodovanje</i>
<i>Mezangijska hipercelularnost (M)</i>	Četiri ili više mezangijskih stanica po mezangijskom području glomerula	M0 (<50% glomerula pokazuje mezangijsku hipercelularnost) M1 (>50% glomerula pokazuje mezangijsku hipercelularnost)
<i>Endokapilarna hipercelularnost (E)</i>	Hipercelularnost zbog povećanog broja stanica unutar glomerularnih kapilara	E0 (bez endokapilarne hipercelularnosti) E1 (hipercelularnost prisutna unutar kapilara)
<i>Segmentalna glomeruloskleroza (S)</i>	Adhezije ili skleroza (segmentalna obliteracija kapilarnog lumena ekstracelularnim matriksom)	S0 (bez skleroze) S1 (skleroza u bilo kojem dijelu glomerula)
<i>Tubularna atrofija/ intersticijska fibroza (T)</i>	Procjena kortikalnog područja zahvaćenog tubularnom atrofijom ili fibrozom (<i>što je veće</i>)	T0 (0-25% površine) T1 (26-50% površine) T2 (>50% površine)
<i>Polumjeseci (C)</i>	Prisutnost polumjeseca u Bowmanovu prostoru	C0 (nisu prisutni) C1 (1-24% glomerula) C2 (>25% glomerula)

7. KLINIČKA SLIKA

Klinička slika bolesnika s IgA nefropatijom vrlo je raznolika i obuhvaća sve moguće kliničke sindrome glomerularnih bolesti, od asimptomatske eritrociturije (hematurije) do brzoprogresivnog nefritičkog sindroma [15,35]. U 30-40% [5,9,35,122] slučajeva bolest je asimptomatska i otkrije se slučajno prilikom rutinskih pretraga urina, kakve su česte u azijskim zemljama - o čemu je više pisano gore [10]. U laboratorijskim nalazima tada se tipično otkrije mikroskopska hematurija, s ili bez prateće proteinurije. Prema definiciji, mikrohematurija je prisutna ukoliko se na citološkom pregledu sedimenta urina uoče 3 ili više eritrocita po polju najvećeg povećanja, a istovremeno je diferencijalno dijagnostički potrebno isključiti infekciju mokraćnih puteva, menstruaciju, traumu ili intenzivnu tjelesnu aktivnost koja je prethodila laboratorijskoj analizi [138]. U drugih 40-50% bolesnika [9,15,35] prva manifestacija bolesti epizoda je makroskopske (golim okom vidljive) hematurije koja se često pojavljuje (i/ili ponavlja) uz infekciju gornjeg dišnog sustava te se stoga i naziva sinfaringitička hematurija [9]. U osnovi se zapravo radi o simptomatskom *pogoršanju osnovne bolesti* provocirane bakterijskom ili virusnom upalom gornjeg respiratornog trakta, a rjeđe se egzacerbacije bolesti pojavljuju uz infekcije probavnog ili mokraćnog sustava [15,122]. Uz spomenutu makroskopsku hematuriju, bolesnici se mogu žaliti i na dizuriju (bolno i otežano mokrenje) i na bolove u slabinama (pretpostavlja se da bol nastaje rastezanjem bubrežne čahure) [122]. Kod bolesnika dijagnostički je nužno odrediti radi li se o hematuriji glomerularnog ili neglomerularnog podrijetla, a pretraga koja će dati odgovor na to pitanje je citološki pregled urina (sedimenta) koja analizira i oblik eritrocita (tzv. dizmorfički promijenjeni eritrociti karakteristični su za glomerularno i nefronsko oštećenje, uz eritrocitne cilindre i prisutne akantocite) [138,139]. Valja napomenuti da su epizode makrohematurije u bolesnika starijih od 40-50 godina znatno rjeđe nego u mlađih te ovdje valja razmišljati i o nekim drugim urološkim bolestima, poput urolitijaze i karcinoma mokraćnog mjehura ili bubrega, posebice kod osoba starijih od 60 godina, a kod starijih muškaraca i benigna hiperplazija prostate može biti uzrok hematurije [139]. Također, iznimno je važno diferencijalnodijagnostički razlikovati sinfaringitičku hematuriju od postinfektivnog glomerulonefritisa koji može imati sličnu kliničku sliku, ali se pojavljuje tek 3 tjedna nakon upale dišnog sustava [15]. Druge diferencijalne nefrološke dijagnoze na koje upućuje nalaz (mikro)hematurije podrazumijevaju hereditarni glomerulonefritis (X-vezani Alportov sindrom; mutacija gena za α -5 lanac kolagena tipa IV, *COL4A5*) i nefropatija tankih bazalnih membrana („benigna familijarna hematurija“, u čijoj su podlozi mutacije gena za sintezu α -3 ili α -4 lanaca kolagena tip IV, *COL4A3* ili *COL4A4*; bolesnici su heterozigotni nositelji autosomno recesivnog Alportova sindroma) [2,5]. Posljednje, manje od 10% svih bolesnika s IgAN manifestira se nefrotskim sindromom (24-satna proteinurija veća od 3.5g, hipoproteinemija, hiperkolesterolemija, hiperkoagulabilnost) ili brzoprogresivnim nefritičkim sindromom karakteriziranim edemima, arterijskom hipertenzijom, bubrežnom insuficijencijom i hematurijom. U rijetkim slučajevima može se razviti akutna bubrežna insuficijencija s oligurijom, a često se tada patohistološki na svjetlosnoj

mikroskopiji vide glomerularna oštećenja s polumjesecima te opstrukcija tubula eritrocitnim cilindrima [9,15]. Nažalost, u jednog broja bolesnika bolest se tek otkrije kada su već prisutne uznapredovale kronične promjene u sklopu kronične bubrežne bolesti kada ti bolesnici često i već zahtijevaju liječenje bubrežnom nadomjesnom terapijom hemodijalizom/peritonealnom dijalizom ili transplantacijom bubrega. Sukladno tome, vidljivo je da je *prognozu* IgA nefropatije u početku bolesti teško procijeniti - bolest se smatra *relativno benignom*, kod nekih bolesnika s posve klinički *tihim i polaganim* tijekom bolesti, no procjenjuje se da će ipak čak 20-25% (prema nekima čak i 30-40%) bolesnika razviti završni stadij kronične bubrežne bolesti (ESRD) nakon 20 godina [5,35,122]. Desetogodišnje *bubrežno* preživljenje prema d'Amicu [122] u rasponu je od 81-87% na temelju više europskih i azijskih istraživanja, s izuzecima studije iz Francuske gdje ono iznosi 94% [140], iz Singapura 91% [141] i Australije 93% [142]. Nešto niže bubrežno preživljenje zabilježeno je u Ujedinjenom Kraljevstvu (77%) [143] i Japanu (74%) [144], a posebice se to ističe u jednom američkom istraživanju gdje je preživljenje iznosilo samo 67% [145]. Objašnjenje za ovako veliku razliku najvjerojatnije se nalazi u uključenju, odnosno (*ne*)odabiru pacijenata s težom kliničkom slikom (viša razina 24-satne proteinurije, zatim prisutnost proteinurije nefrotskog ranga, veća incidencija akutnog zatajenja bubrega, bolesnici s polumjesecima, arterijska hipertenzija) u navedenim istraživanjima. U djece, desetogodišnje bubrežno preživljenje veće je nego u odraslih i iznosi oko 90% [146]. Također, desetogodišnje bubrežno preživljenje nije jednako prethodno navedenim ako se IgAN otkrije u ranijoj fazi - ukoliko se dijagnoza postavi u trenutku kada je eGFR potpuno normalnih vrijednosti, tada se, prema literaturnim podacima [22,145,146], može očekivati bubrežno preživljenje oko 90% i u djece i u odraslih. Prema VALIGA studiji, bubrežno preživljenje (izračunato kao kombinirani *end-point* pojave ESRD i 50-postotne redukcije eGFR) nakon 10 godina iznosi 74%, a u djece 83% ($p<0.001$) [129].

Kod bolesnika s proteinurijom iznad 1g/dan i povišenom serumskom razinom kreatinina, procjenjuje se da će do razvoja ESRD doći u 15-25% bolesnika nakon 10 godina, a u njih 20-30% nakon 20 godina [7,122,147,148]. Pad eGFR uobičajeno je vrlo polagan, u prosjeku 1-3mL/min godišnje što tipično ne dovodi do zamjetnog porasta serumskog kreatinina, što je samo potvrda da stabilna (možda čak i normalna) razina serumске koncentracije kreatinina ne znači nužno i stabilnu bubrežnu bolest [149]. Prema jednom takvom istraživanju, bolesnicima s IgAN (n=73) s perzistentnom proteinurijom, ali normalnom i stabilnom razinom kreatinina ponovljena je biopsija bubrega nakon 5 godina - histološki pokazatelji poboljšanja bubrežne bolesti uočeni su u samo 4% pacijenata, u 41% bolesnika stanje je bilo bez progresije, a u njih 55% zabilježene su progresivne glomerularne i sekundarne vaskularne i tubulointersticijske promjene [150].

Brojne su analize provedene u svrhu određivanja nepovoljnih prognostičkih čimbenika važnih za ishod bolesti. Od kliničkih parametara ističu se razina serumskog kreatinina, odnosno eGFR (procijenjena glomerularna filtracija) u trenutku postavljanja dijagnoze, postojanje arterijske hipertenzije ($RR >$

140/90 mmHg) i razina proteinurije (perzistentne, tj. dulje od 6 mjeseci) iznad 1g/dan [7]. Važno je napomenuti da je svaki od njih pojedinačno negativni prediktor teže osnovne bolesti.

Minutna glomerularna filtracija, odnosno pad eGFR i posljedični porast serumske razine kreatinina jedni su od glavnih negativnih pokazatelja tijeka bubrežne bolesti. Iako se u osnovi tipično zamjećuje polagani pad eGFR često bez nužnog porasta kreatinina (*obrazloženo gore*), postoje i studije koje su evaluirale početnu razinu serumskog kreatinina (SCr) *prilikom dijagnoze IgAN* i kumulativnu incidenciju ESRD nakon 7 godina [7]. Prema navedenom japanskom istraživanju na 2270 bolesnika, pokazalo se da kod bolesnika sa SCr $\leq 111 \mu\text{mol/L}$ (1.25mg/dL) incidencija ESRD nakon 7 godina iznosi 2.5%, kod onih sa SCr između 111 i 147 $\mu\text{mol/L}$ (1.26-1.67mg/dL) incidencija je bila 26%, a kod onih iznad te razine čak 71% za 7 godina. Proteinurija je, kao i u većine glomerularnih bolesti najvažniji klinički prognostički čimbenik, međutim još uvijek nema apsolutnog dogovora oko gornje granice proteinurije (0.5g ili 1g) koja bi bila povezana s lošijim ishodom tako da se u nekim studijama navodi 0.5g, a u drugima 1g/dan [15,151,152]. Klinički tijek bolesti direktno korelira s mjerom dnevne (24-satne) proteinurije tako da oni bolesnici s proteinurijom manjom od 1g/dan imaju značajno sporiju progresiju od onih s većom proteinurijom [7]. Prema studiji Berthouxa i sur. [153] incidencija dijalize ili smrtnog ishoda nakon 10 godina u bolesnika kod kojih je terapijom proteinurija smanjena ispod 1g/dan iznosi 2% u usporedbi s onima gdje je proteinurija veća od 1g/dan gdje čak iznosi 29% (za 20-godišnje razdoblje međusobne razlike još su i veće: 2% i 67%). Prema jednom drugom istraživanju stupanj gubitka bubrežne funkcije kod onih s proteinurijom $\geq 3\text{g/dan}$ bio je 24 puta veći nego kod onih s bubrežnom ekskrecijom proteina od 1g ili manje [152].

Nadalje, uvidjelo se da bolesnici s trajnom mikrohematurijom i proteinurijom imaju lošiju prognozu od onih s izoliranom makrohematurijom. Ovi bolesnici s izoliranom i/ili rekurentnom makrohematurijom (ali bez značajne proteinurije) na temelju više studija pripadaju bolesnicima niskog rizika [120,147]. Kod jednog manjeg dijela bolesnika (5-30%) s izoliranom hematurijom - a pogotovo u dječjoj dobi, zamjećuje se remisija i normalizacija laboratorijskih nalaza urina kroz nekoliko godina [142,148,150,154].

Arterijska hipertenzija također je negativni prognostički čimbenik te je primjerice, prema jednoj studiji, kumulativna incidencija bolesnika s IgA nefropatijom na dijalizi nakon 10 godina 3%, a onih s IgA nefropatijom i hipertenzijom ($>140/90$ mmHg) 15% za 10 godina, a nakon 20 godina 6% (samo IgAN), odnosno 41% (IgAN + hipertenzija) [153]. Manje značajni prognostički čimbenici su i muški spol i starija životna dob bolesnika pri postavljanju dijagnoze [147].

Od morfoloških (patohistoloških) prognostičkih čimbenika ističu se mezangijska hipercelularnost, endokapilarna hipercelularnost, prisutnost IgA depozita u kapilarama glomerula, prisutnost celularnih polumjeseca, segmentalna glomeruloskleroza, intersticijska fibroza i tubularna atrofija

[8,125,126,128,129]. Gotovo svi navedeni histološki parametri danas su obuhvaćeni revidiranom oxfordskom klasifikacijom iz 2016. prema kojoj se oni boduju ovisno o njihovom postojanju na patohistološkom preparatu i kao konačni rezultat dobiva se MEST-C zbroj. Revidirana oxfordska klasifikacija detaljno je opisana gore, u poglavlju *Patologija IgA nefropatije*.

7.1. Sekundarni oblici IgA nefropatije

Osim primarne IgA nefropatije postoje i druge bolesti i klinička stanja u kojima je zamijećeno dominantno odlaganje IgA u mezangiju bubrega - s kliničkim vidljivim znakovima bubrežne bolesti ili (*većinom*) bez njih (tablica 7.) [15]. Pritom se koristimo entitetom: sekundarna IgA nefropatija. U tablici 4. navedeni su najvažniji uzroci sekundarne IgA nefropatije.

Tablica 7. Uzroci sekundarne IgA nefropatije (modificirano prema Galešić i sur., Glomerularne bolesti, str. 138.) i UpToDate 2020., Clinical presentation and diagnosis of IgA nephropathy [9]

Henoch-Schönlein purpura (IgA vaskulitis)	Herpetiformni dermatitis	Tumori: <i>mycosis fungoides</i>, sitnostanični karcinom pluća
Ciroza jetre	Seronegativne spondiloartropatije	Idiopatska trombocitopenija
Infekcija HIV-om	Crohnova bolest	<i>sicca</i>-sindrom (Sjögrenov sindrom)
Celijakija	Reiterov sindrom	Toksoplazmoza

Kronična jetrena bolest, i to posebice alkoholna ciroza jetre najčešći je uzrok sekundarnog oblika IgA nefropatije u odraslih [155,156]. Osim alkoholne jetrene ciroze, u odraslih su češći uzroci još i kronično jetreno oštećenje u sklopu hepatitisa B i C, a u djece deficijencija alfa-1-antitripsina i bilijarna atrezija [9]. Pretpostavljena patofiziološka osnova za sekundarnu IgAN leži u otežanom uklanjanju IgA imunokompleksa putem Kupfferovih stanica iz cirkulacije [40,157]. Za postavljanje dijagnoze prateće bubrežne bolesti, jednako kao i u primarnoj IgA nefropatiji, nužna je biopsija bubrega. Međutim, u kliničkoj praksi dijagnostička biopsija bubrega tada se često ne provodi jer je u terminalnom stadiju jetrene bolesti (ponajviše zbog razvoja manifestne koagulopatije) ona kontraindicirana [9].

Konačno, bez obzira na visoku učestalost glomerularnih IgA depozita u uznapredovalom stadiju jetrene bolesti, neovisno o etiologiji, najveći dio odraslih bolesnika nema nikakvih kliničkih znakova glomerularne bolesti, dok se u trećine djece zamjećuju asimptomatska mikrohematurija i/ili proteinurija [155,156,158]. Navedeni patološki nalazi u urinu u djece tipično se povlače nakon uspješne transplantacije jetre [159].

Također, mezangijski depoziti IgA često su prisutni i u bolesnika s celijakijom (čak kod 1/3 pacijenata [9,160]). Jednako kao i u jetrenoj cirozi, najveći dio bolesnika nema kliničke manifestacije bubrežne bolesti. Patofiziološki, u celijakiji, ingestija glijadina (komponente glutena) vodi stvaranju IgA antiglijadinskih protutijela, što može rezultirati depozitima imunokompleksa glijadin-antiglijadinsko IgA protutijelo u glomerulima [160,161]. Depoziti se mogu uočiti u bolesnika s jasno izraženim simptomima glutenske enteropatije, ali jednako tako i u onih bez kliničkih simptoma, a s već prisutnom atrofijom intestinalnih resica. Prema jednom istraživanju u Italiji, pokazalo se da čak do 35% bolesnika s IgAN posjeduje IgA antiglijadinska protutijela [162]. Uvođenjem bezglutenske hrane u prehranu ovih bolesnika, zamijećeno je privremeno (ali ne i trajno) smanjenje mikroskopske hematurije i proteinurije, bez utjecaja na dugoročno bubrežno preživljenje bolesnika [9,162].

Osim navedenih bolesti, valja spomenuti i HIV infekciju koja često dovodi do razvoja glomerularne bolesti. Iako se tipično u HIV infekciji opisuje *kolapsni tip* fokalne segmentalne glomeruloskleroze (FSGS) kao najčešća varijanta glomerulonefritisa, u posljednje vrijeme uočilo se da je i IgA nefropatija razmjerno česta u tih bolesnika [1,9,163,164]. Za razliku od FSGS, uz koju se tipično klinički uočava pojava proteinurije nefrotskog ranga, odnosno pojava nefrotskog sindroma, u IgA nefropatiji tipična je mikroskopska hematurija (povremeno s epizodama makrohaturije) i proteinurija niskog ranga [1,9]. Potencijalni (patofiziološki) predisponirajući faktor za formiranje IgA depozita u HIV bolesnika jest razmjerno povećani udio IgA molekula u cirkulaciji [164]. Točna prevalencija IgA depozita u HIV pozitivnih bolesnika nije poznata, no prema jednom manjem istraživanju, pronađeni su bubrežni depoziti IgA u 8% pacijenata, (*post mortem* istraživanje na 116 bolesnika, većina su imala samo minimalnu mezangijsku hipercelularnost praćenu vrlo blagim poremećajima u urinu) [162]. Kao i u celijakiji i u jetrenoj bolesti, zamjećuje se da je supklinički tip IgAN ili incidentalan nalaz IgA depozita (3-16% „*zdrave*“ populacije ima IgA depozite, objašnjeno detaljnije u poglavlju *Epidemiologija IgAN*) znatno češći nego slika potpuno razvijene IgA nefropatije s jasnim kliničkim i laboratorijskim znakovima.

Sekundarna IgA nefropatija znatno se rjeđe pojavljuje u asocijaciji s nekim drugim bolestima, no svakako ih valja istaknuti: opisana je kod seronegativnih artritisa (posebice ankilozantni spondilitis), autoimunih bolesti (lupus, Sjögren/sicca-sindrom, sitnostaničnog karcinoma pluća, limfoma (Hodgkinovog tipa i T-staničnih limfoma, posebice *mycosis fungoides*), upalnih bolesti crijeva

(Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa), nekih infektivnih bolesti (toksoplazmoza i diseminirana tuberkuloza) i herpetiformnog dermatitisa (tablica 7.).

7.2. Henoch-Schönleinova purpura i IgA nefropatija - jedna bolest ili spektar bolesti?

Henoch-Schönleinova purpura (HSP) (danas novi entitet: IgA vaskulitis, IgAV) generalizirani je vaskulitis malih krvnih žila karakteriziran depozitima IgA-dominantnih imunokompleksa u zahvaćenim krvnim žilama, glomerulima, koži i stijenci crijeva [165,166]. Za razliku od IgA nefropatije HSP sustavna je bolest, s ekstrarenalnim i renalnim manifestacijama dok IgAN (kao što i naziv upućuje) zahvaća isključivo bubrege [35,166]. Oba klinička entiteta u samim nazivima sadržavaju ključnu poveznicu - molekulu imunoglobulin A, točnije supklasu IgA1. Zanimljiva je činjenica da je temeljna patofiziologija gotovo identična u obje bolesti, dok je klinička slika poprilično različita. Molekule IgA1 u oba su stanja slabije O-glikozilirane, odnosno deficitarne u sadržaju galaktoze (Gd-IgA1) u tzv. veznoj (eng. *hinge*) regiji samog imunoglobulinskog lanca [5,35,40,166]. Definitivna etiopatogeneza ni u ovom stanju nije u cijelosti razjašnjena, no kako i HSP (jednako kao i IgAN) često prethodi infekcija respiratornog sustava, pretpostavlja se da postoji asocijacija između mikrobiološkog uzročnika i lokalnog imunološkog odgovora na sluznicama praćenog sintezom navedenih Gd-IgA1, kao i sekundarnih protutijela [166,167]. Kao što je gore detaljno objašnjeno, zbog otežanog uklanjanja iz cirkulacije i stvaranja sekundarnih (reaktivnih) autoantitijela na takve promijenjene molekule IgA, u cirkulaciji dolazi do formiranja imunokompleksa, koji su centralni dio patogeneze i IgAN i IgAV [166,167]. Sukladno tome, obje bolesti mogu se klasificirati u kategoriju autoimunih bolesti. U obje bolesti pronađeni su zajednički genetski lokusi, a pokazana je i obiteljska sklonost pojavi bolesti (primjerice u HSP-u pronađena je čvrsta poveznica s *MHC II* sustavom tkivne podudarnosti (HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*14)) [168]), no *ipak* s češćom „obiteljskom“ pojavom u bolesnika s IgAN [35]. Sukladno navedenim imunološkim, genetičkim i kliničkim značajkama HSP i IgAN uvidjelo se da su bolesti umnogome slične što je i ponukalo neke istraživače da HSP (IgAV) razmatraju kao *sistemska* oblik IgA nefropatije. Stavovi drugih stručnjaka razlikuju se te se, prema njima, ipak ovdje radi o dvije odvojene bolesti s nekim zajedničkim karakteristikama [35,166].

Epidemiološki, HSP najčešći je vaskulitis u pedijatrijskoj populaciji, s vrhom incidencije u dobi između 4 i 7 godina [169]. Za razliku od djece, u odrasloj populaciji HSP rijedak je klinički entitet. Kao i kod IgAN zamjećuje se blaga muška predominacija među oboljelima s omjerom 1.5:1. Također, jednako kao i u IgAN, većina oboljele djece pripada bjelačkoj ili azijskoj populaciji, s najmanjom incidencijom među stanovnicima tamnijih rasa [169].

Patohistološki, uočavaju se dodatne sličnosti između HSP i IgAN u nalazu biopsije bubrega: u oba stanja prisutni su mezangijalni depoziti IgA1, mezangijalna proliferacija, depoziti C3 komponente komplementa, a u kasnijim stadijima glomeruloskleroza i tubulointersticijska atrofija i fibroza. U HSP znatno je češća pojava celularnih polumjeseca (ekstrakapilarna proliferacija, do 50%), fibrinski depoziti, kapilarna nekroza, kao i endokapilarna proliferacija [166]. U nalazu biopsije kože u IgAV tipično se uočavaju značajke leukocitoklastičkog vaskulitisa, s nekrozom žilne stijenke i perivaskularnim infiltratom upalnih stanica, ponajviše polimorfonuklearnih leukocita i mononukleara koji okružuju kapilare i postkapilarne venule dermisa kože [166]. Imunofluorescentno bojenje otkriva prisutnost IgA protutijela, kao i C3 komponente komplementa, bez C1q što sugerira da se radi o aktivaciji sustava komplementa alternativnim putem (kao i u bubregu kod bolesnika s IgAN) [166,167].

Klinički, radi se (najčešće) o samolimitirajućoj bolesti u trajanju do 4 tjedna (do trećine odraslih bolesnika ima i ponavljajuće epizode - *kod djece su one znatno rjeđe* - no i one nestaju kroz nekoliko mjeseci) koja tipično započinje nakon infekcije gornjeg dijela dišnog (ili rjeđe probavnog) sustava (jednako kao i u IgAN) [35,165,166].

Henoch-Schönleinova purpura tipično obuhvaća širok spektar kliničkih manifestacija koji se u literaturi mogu pronaći pod skupnim nazivom „trijada simptoma“: purpura, artralgijske i bolovi u abdomenu [165], a kao četvrti simptom/znak dodaje se i relativno često zahvaćanje bubrega u HSP, što je posebno važna činjenica jer zahvaćanje bubrega dugoročno najviše utječe na prognozu bolesti (i u djece, ali posebice u odraslih) [165-167]. Zahvaćenost kože gotovo je univerzalna (95-100% slučajeva), a podrazumijeva postojanje palpabilne netrombocitopeničke purpure i to pretežito na distalnim dijelovima donjih ekstremiteta, u simetričnoj distribuciji, no moguće je i uzlazno širenje zahvaćajući čitavu površinu kože tijela [165]. Drugi simptom po učestalosti (u 2/3 slučajeva) su artralgijske (često) i/ili artritis (rjeđe), i to ponajviše zglobova koljena i gležnjeva [170]. Nadalje, gastrointestinalni sustav u prosjeku je zahvaćen u 2/3 slučajeva, a klinički se manifestira simptomima akutnih bolova, mučnine, povraćanja, pa čak i krvavih proljeva ili šoka u slučaju opasnih komplikacija: intususcepcije crijevnih vijuga, perforacije ili infarkta crijevne stijenke [165,171]. Objašnjenje abdominalnih bolova jest ishemija crijevne stijenke s edemom i oštećenjem sluznice, što je endoskopski i potvrđeno - uočene su petehije na mukozi, erozije sluznice, kao i duboki ulkusi [171]. Zahvaćenost bubrega (HSP *nefritis*), prema literaturnim podacima varira između 45 i 85% [170], a pojava početnih znakova i simptoma bubrežne bolesti može se pojaviti tek naknadno (uobičajeno unutar 4 tjedna) u odnosu na ostale inicijalne kliničke nalaze [165]. Mikroskopska hematurija najraniji je i najosjetljiviji znak glomerularne lezije u sklopu IgA vaskulitisa, a često je praćena i s proteinurijom, ponekad i nefrotskog ranga. U trećini slučajeva zamjećuje se i postojanje arterijske hipertenzije, a za razliku od IgAN, makroskopska hematurija iznimno je rijetka [165]. Jedna od glavnih razlika između pedijatrijskih i odraslih bolesnika jest u zahvaćenosti bubrega: do 30% odraslih bolesnika s HSP prezentirat će se s bubrežnim zatajivanjem, dok je takva pojava

iznimno rijetka u djece. Također, u djece se IgAV tipično viđa u jednoj epizodi (relapsi su znatno rjeđi, a prema jednoj studiji, neovisni prognostički čimbenik za relaps je perzistentna hematurija [172]), za razliku od odraslih gdje u 20-30% slučajeva dolazi do ponavljajućih epizoda [165,166]. Dugoročna prognoza bubrežnog preživljenja ponajviše ovisi o stupnju zahvaćenosti i kliničkim znakovima početnog bubrežnog oštećenja: bolesnici s mikroskopskom hematurijom i vrlo malom proteinurijom imaju najbolju prognozu, za razliku od onih kod kojih se IgAV komplicirao nefritičkim ili nefrotskim sindromom. Kod takvih bolesnika, njih 20-40% dugoročno će imati oštećenja u bubrežnoj funkciji [165]. Negativni prognostički čimbenici koji su povezani s razvojem ESRD uključuju lošiju početnu bubrežnu funkciju (eGFR pri dijagnozi), inicijalnu proteinuriju 1-1.5g/dan ili više (a tijekom perioda praćenja proteinuriju >1g/dan), pojavu makroskopske hematurije i postojanje arterijske hipertenzije. Histološki prediktori kraćeg bubrežnog preživljenja podrazumijevaju intersticijsku fibrozu, tubularnu atrofiju, glomeruloskleroza, ekstrakapilarnu proliferaciju i fibrinoidnu nekrozu [172]. Zaključno, prognoza u odraslih bolesnika znatno je lošija nego u djece, upravo zbog težeg i izraženijeg stupnja zahvaćenosti bubrega. Uz to, u odraslih bolesnika rjeđe se uočava pojava abdominalnih bolova i vrućice, no artralgijske su češće nego u djece [165,170].

Kliničke manifestacije na drugim organima opisane su, no znatno su rjeđe u praksi. One uključuju miokarditis, orhitis, episkleritis, zahvaćanje središnjeg živčanog sustava s poremećajem stanja svijesti, konvulzijama i fokalnim neurološkim ispadima i ispadima vidnog polja [165].

Liječenje IgAV tipično je simptomatsko jer se u najvećem broju slučajeva očekuje povoljan ishod bolesti, pogotovo u djece gdje se ovo stanje smatra relativno *benignim* i samolimitirajućim (ukoliko nema zahvaćenosti bubrega i akutnih gastrointestinalnih/kirurških komplikacija). Kožne nenekrotizirajuće promjene (purpura) i artralgijske liječe se simptomatski - mirovanjem, analgeticima, kompresijskim čarapama [165]. Nesteroidne protuupalne lijekove (NSAID) treba izbjegavati u slučaju zahvaćenosti bubrega i abdominalnih bolova. Kao i kod IgA nefropatije, u slučaju pojave proteinurije nužno je započeti liječenje s ACE inhibitorima ili blokatorima AT-1 receptora (ARB). Kortikosteroidi su učinkoviti za liječenje artralgijske i abdominalne boli, no prema podacima iz više istraživanja, nisu djelotvorni u liječenju kožnih promjena (purpura), sprječavanju razvoja nefritisa u HSP, skraćivanju trajanja epizode bolesti i/ili prevenciji ponavljajućih epizoda [173,174]. Danas je još uvijek kontroverzan stav oko primjene kortikosteroida i drugih imunosupresivnih lijekova (primjerice ciklofosfamida [175] kod histološke slike proliferativnog glomerulonefritisa s polumjesecima i nekrozom, mikofenolat mofetila ili ciklosporina A [176]) u slučaju teže zahvaćenosti bubrega i eventualnoj mogućnosti sprječavanja ESRD (u blagim slučajevima s proteinurijom ispod 1g/dan i bez proliferativne histološke slike ovi lijekovi nisu indicirani).

8. LIJEČENJE

Optimalan pristup liječenju IgA nefropatije još uvijek nije u potpunosti definiran, no usuglašena su određena stajališta zasnovana na suvremenim spoznajama [15]. Na osnovi pridruženih kliničkih čimbenika rizika (proteinurija, mikrohematurija, arterijska hipertenzija, smanjenje eGFR u sklopu kronične bubrežne bolesti, porast SCr) i stupnja histoloških promjena (viši MEST-C „score“, pozitivitet IgA molekula u kapilarnom klupku glomerula i prisutnost polumjeseca kao loših prognostičkih čimbenika) postavljene su smjernice u liječenju IgA nefropatije [4,11,15,22,35,177]. Suvremeno liječenje glomerulonefritisa (a tako i IgA nefropatije) temelji se na kliničkim smjernicama KDIGO grupe stručnjaka (eng. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*) iz 2012. godine [177], a trenutno su u pripremi nove, poboljšane i ažurirane smjernice za 2020. godinu čiji je sadržaj već djelomično objavljen na internetskim stranicama i dostupan je stručnjacima za javnu raspravu (prije formiranja konačne verzije smjernica) [178].

U osnovi, primjenjuju se dva tipa liječenja: neimunosupresivno („simptomatsko“) i imunosupresivno [15]. Cilj je neimunosupresivne terapije usporiti progresiju bubrežne bolesti kontrolom krvnog tlaka i smanjenjem 24-satne proteinurije uporabom ACEI (inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima) ili ARB (blokatori angiotenzinskih AT-1 receptora) i ona se primjenjuje u liječenju svih bolesnika s rizičnim čimbenicima za progresiju bolesti (npr. proteinurija veća od 0.5g/dan, arterijska hipertenzija). Inhibicija angiotenzinskog sustava s ACEi ili ARB lijekovima zaštitni je mehanizam kojim se nastoji usporiti progresija bolesti, a farmakodinamička osnova djelatnih tvari jest snižavanje sistemskog krvnog tlaka i intraglomerularnog tlaka dilatacijom eferentne arteriole što posljedično smanjuje proteinuriju. Jednako tako, navedeni lijekovi posjeduju i direktna *protuupalna* svojstva jer je poznato da angiotenzin II, osim djelovanja na glatke mišićne stanice vaskulature, posreduje i u upalnim, profibrotičkim procesima u samom mezangiju (uz TGF- β i druge citokine), odnosno tubulointersticijskom sustavu bubrega i tako dodatno pojačava nastalu ozljedu bubrežnog parenhima i pogoduje daljnjem gubitku bubrežne funkcije [15,149]. Zaštitno djelovanje ACEi ili ARB lijekova nije vezano *isključivo* za IgAN, već se pretpostavlja da su antiproteinurički i protuupalni mehanizmi jednaki kao i u drugim bubrežnim, odnosno glomerularnim bolestima s proteinurijom [149]. Za razliku od toga, kod bolesnika s IgAN bez proteinurije ili s vrlo malom razinom proteina u mokraći (<0.5g/dan), normalnom vrijednosti arterijskog krvnog tlaka (<140/90mmHg) i urednom bubrežnom funkcijom, inhibicija angiotenzinskog sustava nije se pokazala kao *dodatno* učinkovita u usporedbi s placebom [179]. Međutim, valja napomenuti da se ovdje radilo o istraživanju na samo 60 ispitanika koji su bili praćeni 5 godina te se statistički nije uočila razlika između grupa u incidenciji proteinurije, arterijske hipertenzije ili krajnjoj vrijednosti eGFR nakon tog perioda.

Valja spomenuti i mogućnost liječenja kombinacijom ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih AT-1 receptora (ARB) koja je prema nekim kratkoročnim studijama u bolesnika s IgAN [180,181] i

metaanalizama superiornija monoterapiji jednog od ovih lijekova u vidu smanjenja proteinurije (18-25% veća redukcija proteinurije) [182,183]. Međutim, bez obzira što je niža razina proteinurije dokazani pozitivni prognostički čimbenik u IgAN [177,178], ne postoje valjane kliničke studije koje bi potkrijepile primjenu navedene kombinacije i ukazale na pozitivan klinički ishod (rezultati jedne takve studije povučeni su iz Lanceta zbog sumnje u netransparentnost i valjanost podataka) [149]. Druga je pak studija na većem broju starijih bolesnika s vaskularnim bolestima ili dijabetesom (ONTARGET) pokazala povećanu učestalost štetnih učinaka i nuspojava ove kombinacije, kao i mogući negativan ishod bubrežne funkcije (porast SCr, hiperkalijemija, povećana učestalost hemodijalize) [184].

Drugi modaliteti neimunosupresivnog liječenja uključuju primjenu statina kod odabranih pacijenata te primjenu ribljeg ulja (omega-3 masne kiseline). Kako je IgA nefropatija čest uzrok („primarne“) kronične bubrežne bolesti (KBB) (a u dijela bolesnika i bubrežne insuficijencije), a istovremeno imajući na umu činjenicu da svi bolesnici s KBB pripadaju skupini najvišeg rizika za razvoj fatalnog kardiovaskularnog događaja (KVD), evaluacija lipida u plazmi i eventualno liječenje primjenom statina (inhibitorima HMG-CoA reduktaze) važna su i nužna komponenta liječenja ovih bolesnika. Statini prema nekim studijama [185,186] usporavaju pad glomerularne filtracije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću, a ciljne vrijednosti kolesterola u plazmi istovjetne su onima u bolesnika s koronarnom bolešću srca [15]. Posebno valja istaknuti bolesnike s nefrotskim sindromom (hiperlipidemija) gdje je indicirano primijeniti statine s primarnim ciljem kardiovaskularne protekcije [15]. Iako su prvobitne studije ukazivale na definitivno usporavanje progresije KBB, naknadna istraživanja i randomizirani klinički pokusi pokazali su da statini nemaju značajan učinak na progresiju bubrežne bolesti [187-189]. Najnoviji znanstveni podaci iz metaanaliza upućuju da statini ne smanjuju rizik za pojavu bubrežnog zatajenja (ovakav događaj definiran je smanjenjem eGFR za 50% ili dvostrukim porastom SCr tijekom *follow-up* perioda) u odraslih bolesnika koji nisu na dijalizi, međutim, prema istim studijama, oni smanjuju razinu proteinurije i pad eGFR vrijednosti [190].

Preparati ribljeg ulja sadržavaju omega-3 masne kiseline (višestruko nezasićene masne kiseline, eikozapentanoičnu i dokozaheksanoičnu) koje prema nekim istraživanjima posjeduju protuupalna svojstva, međutim mehanizam djelovanja nije u potpunosti jasan [15,191]. Najvjerojatnija osnova djelovanja jest kompetitivna interakcija s arahidonskom kiselinom - pritom dolazi do smanjene sinteze prostaglandina koji su uključeni u proces bubrežne upale i vazokonstrikcije [15]. Suvremeni podaci još su uvijek poprilično oprečni jer velike metaanalize nisu pokazale statistički značajan benefit [192], međutim čini se da je manja terapijska korist ipak moguća što i potvrđuju neke manje studije [191,193,194]. Iako se prema KDIGO smjernicama iz 2012., primjena ribljeg ulja u liječenju IgAN preporučala samo kod perzistentne proteinurije iznad 1g/dan unatoč optimalnoj terapiji ACEi ili ARB kroz 3-6 mjeseci i adekvatnoj regulaciji arterijskog tlaka (razina dokaza 2D), u novim smjernicama iz 2020. godine primjena preparata ribljeg ulja više se uopće ne preporuča zbog manjka dokaza o učinkovitosti [177,178].

Za razliku od „simptomatske“, imunosupresivna terapija (glukokortikoidi, ciklofosamid, azatioprin, rituksimab, mikofenolat mofetil) primjenjuje se samo u određenih bolesnika. Glavne indikacije za primjenu kortikosteroidne terapije uključuju znakove klinički i histološki aktivne bolesti i njene progresije: hematurija + progresivno smanjenje eGFR, perzistentna proteinurija iznad 1g/dan uz maksimalnu dozu antiproteinuričkih lijekova kroz 3-6 mjeseci, morfološki (patohistološki) prikaz nekrotizirajućih ili proliferativnih promjena glomerula [15,35,149,178]. *Cjelokupni protokol* (Pozzi protokol [215] i Manno protokol [195]), *kao i smjernice o doziranju opisani su niže u tekstu*. Dodatno, u bolesnika kod kojih je indicirano primijeniti kombinaciju glukokortikoida i inhibitora angiotenzinskog sustava u usporedbi s primjenom samo ACEi ili ARB studije su pokazale se da je kombinirana terapija učinkovitija od monoterapije u sprječavanju progresije bubrežne bolesti [195].

Dvije kliničke randomizirane studije [220,223] evaluirale su primjenu dodatne imunosupresivne terapije u bolesnika s visokim rizikom za progresiju bolesti i nakon prethodnog liječenja maksimalno dozvoljenim i podnošljivim dozama ACEi i/ili ARB s pitanjem kliničke remisije i usporavanja pada vrijednosti eGFR sa zanimljivim i djelomično proturječnim rezultatima. Tako je prva studija, STOP-IgAN [220], uključila 162 bolesnika s perzistentnom proteinurijom $>0.75\text{g/dan}$ (unatoč optimalnom liječenju inhibicijom RAAS sustava kroz 6 mjeseci), arterijskom hipertenzijom ($>140/90\text{mmHg}$) i poremećenom bubrežnom funkcijom (eGFR između 30 i 90mL/min/1.73m^2). Bolesnici s $\text{eGFR}>60\text{mL/min/1.73m}^2$ liječeni su glukokortikoidima po Pozzi protokolu, a oni s nižim vrijednostima eGFR, tzv. Ballardie-Robertsovim protokolom koji uključuje inicijalnu primjenu ciklofosfamida i kortikosteroida, a zatim zamjenu azatioprinom. Trajanje praćenja iznosilo je 3 godine od početka primjene imunosupresivne terapije. Svaka od navedenih skupina uspoređena je s placebo kontrolnom grupom. Autori navedene STOP-IgAN studije pokazali su da dodatna imunosupresivna terapija nije poboljšala klinički ishod bolesnika, a uočeno je više štetnih učinaka lijekova, te najvažnije, nije bilo statistički značajne razlike između završnih vrijednosti eGFR između bolesnika koji su bili liječeni imunosupresivnom i samo simptomatskom terapijom. Svejedno, nakon 3 godine, zamijećena je određena razlika između skupina u postizanju kliničke remisije (mjereno omjerom protein-kreatinin u urinu <0.2): 4 bolesnika (5%) u skupini liječenoj isključivo inhibitorima RAAS, odnosno njih 14 (17%) u skupini liječenoj imunosupresivnom terapijom ($p=0.01$). Važno je istaknuti i činjenicu da je od 309 početnih, raspoloživih sudionika, čak njih 106 u šestomjesečnom razdoblju prije randomizacije odgovorilo na suportivnu terapiju inhibitorima RAAS (oni su naravno isključeni iz kasnije studije) - što upućuje na itekako važnu ulogu inhibicije angiotenzinskog sustava u liječenju bolesnika s IgAN [221].

Nedostatak ove studije jest činjenica da istraživači nisu uopće koristili histološke kriterije (MEST-C) u stratifikaciji bolesnika i praćenju progresije osnovne bolesti. Naknadnom djelomično analizom uzoraka biopsije (dobivenih *samo* prilikom *dijagnoze* bolesti, i to ne od svih sudionika STOP-IgAN studij, već samo 70 od njih 162) isti istraživači u novom radu [222] pokušali su povezati inicijalni zbroj po MEST-C kriterijima radi korelacije s kliničkim ishodom. Valja istaknuti sljedeće rezultate: mezangijalna

hipercelularnost M1 bila je povezana s većim godišnjim padom eGFR nego M0, T1/2 bio je statistički značajno povezan s razvojem ESRD, ali samo kod onih koji su liječeni imunosupresijom. Vrijednost eGFR pri randomizaciji bila je statistički značajno niža ako je već postojala razvijena tubulointersticijska fibroza (T1/2: 45.2 ± 15.7 ml/min/1.73 m², T0: 74.6 ± 28.2 ml/min/1.73 m², $p < 0.0001$). Endokapilarna hipercelularnost (E) i glomeruloskleroza (S) u ovom istraživanju nisu bili povezani ni sa jednim kliničkim parametrom. U analiziranoj kohorti, bolesnici s celularnim polumjesecima (C1/2) imali su veću vjerojatnost razvoja ESRD, ali samo u skupini liječenoj simptomatskom terapijom inhibitorima RAAS-a.

Druga studija, TESTING (Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global) [223], uključila je 262 bolesnika s perzistentnom proteinurijom iznad 1g/dan (unatoč maksimalno dozvoljenoj primjeni RAAS terapije) i procijenjenom glomerularnom filtracijom između 20-120mL/min/1.73m². Bolesnici su randomizirani i liječeni ili oralnim metilprednizolonom u početnoj dozi 0.6-0.8mg/kg/dan (maksimalna doza 48mg/dan) kroz 2 mjeseca, a potom je doza smanjivana za 8mg/dan svaki mjesec do ukupnog trajanja liječenja od 6 - 8 mjeseci ili placebo uz nastavak standardne suportivne terapije inhibitorima RAAS. Nakon većeg broja ozbiljnih štetnih učinaka uočenih u grupi bolesnika koja je liječena kortikosteroidima (14.7% u usporedbi s 3.2% u placebo skupini (gotovo 5x više, $p=0.001$), a ponajviše se radilo o težim infekcijama s čak 2 povezana smrtna ishoda, kao i drugim nuspojavama kortikosteroidne terapije: gastrointestinalnim, pojavom avaskularne nekroze i sekundarnog dijabetesa), klinička studija prekinuta je ranije nego je inicijalno planirano. Statističkom analizom dotada prikupljenih podataka pokazalo se sljedeće: prosječan godišnji pad eGFR iznosio je -1.79 mL/min/1.73 m² u grupi liječenoj metilprednizolon za razliku od placebo skupine gdje je pad bio -6.95 mL/min/1.73 m² (95% CI, 0.42 to 9.89, $p=0.03$), što je, različito od rezultata uočenih u STOP-IgAN studiji. Prosječna značajna razlika u redukciji proteinurije između dviju skupina iznosila je -0.99 g/d [95% CI, -1.34 to -0.64 g/d]; $P < 0.001$). Navedeni podatci, iako nedovoljno statistički značajni za donošenje konačnog zaključka te uzimajući u obzir prerano prekidanje studije, proturječni su rezultatima u STOP-IgAN studiji. Kao i u gore navedenom istraživanju, ni ovdje se nije vodilo računa o histološkim MEST-C kriterijima (osim o kriteriju endokapilarne proliferacije E0 ili E1) što odmah umanjuje vrijednost zaključivanja o prognozi i odgovoru na terapiju ovih bolesnika. Također, vrijeme praćenja ovih bolesnika od samo 2, odnosno 3 godine u prvom istraživanju potencijalno je prekratko za uočiti izraženije benefite imunosupresivne terapije, što valja isto uzeti u obzir [221].

Važno je istaknuti da se glukokortikoidna terapija ne preporuča niti ne indicira bolesnicima s kronično (trajno stabilnim) vrijednostima serumskog kreatinina ili uz histološki dokaz jasne glomeruloskleroze ili tubulointersticijske atrofije i fibroze [15,149], međutim tada se uobičajeno nastavlja s primjenom ACEi ili ARB.

Kod bolesnika s kliničkim znakovima nefrotskog sindroma (proteinurija iznad 3.5g/dan), a istovremeno histološkim znakovima bolesti minimalnih promjena *uz pozitivitet IgA depozita* u mezangiju bubrega indicirano je započeti liječenje *najprije* glukokortikoidima kao u bolesti minimalnih promjena, a tek zatim ACEi ili ARB jer se očekuje izrazito pozitivan odgovor na kortikosteroidnu terapiju [15,149,178]. U svim ostalim stanjima glukokortikoidna (imunosupresivna) terapija započinje se tek nakon neadekvatnog odgovora na inhibiciju angiotenzinskog sustava, osim u slučaju teže kliničke slike ili određenih histoloških pokazatelja što je detaljnije objašnjeno u smjernicama, niže u tekstu.

Primjena ciklofosfamida i azatioprina uvijek podrazumijeva kombinaciju s glukokortikoidima, u skladu sa smjernicama i poštujući točne protokole primjene (tzv. Ballardie-Roberts protokol [217] - *kasnije detaljnije objašnjeno*).

Standardna primjena drugih imunosupresiva (rituksimab, mikofenolat mofetil, kalcineurinski inhibitori - takrolimus i ciklosporin A) nije utemeljena i ne preporuča se zbog manjka dokaza [149,178], iako danas već postoje i rezultati određenih kliničkih studija koje su evaluirale učinak navedenih lijekova u bolesnika s IgAN [196,197].

8.1. TONZILEKTOMIJA - učinkovita ili ne?

Prema nekim istraživanjima, jedna od pretpostavki etiopatogeneze IgA nefropatije jest da su tonzile (posebice parne nepčane tonzile, lat. *tonsilae pharyngeae*), primarno porijeklo nedovoljno glikoziliranih molekula IgA1 s nižim sadržajem galaktoze u veznoj regiji [77,78]. Anatomske smještaj tonzila, kao i njihova histološka građa (tonzile funkcionalno pripadaju specijaliziranom limfatičnom tkivu sluznice - MALT) na samom ulazu u ljudski probavni i dišni sustav omogućuje im nadzor nad patogenima i pokretanje primarnog imunog odgovora. Pojava makrohematurije netom nakon ili uz prethodnu infekciju gornjeg dišnog sustava nagnala je neke istraživače da tonzile smatraju potencijalno mogućim mjestom sinteze patološki promijenjenih IgA1 protutijela. Kao što je gore detaljno objašnjeno, organizam pojedinaca s genetskom sklonošću sintezi Gd-IgA1 molekula (galaktoza deficijentnih IgA1) reagirat će stvaranjem sekundarnih (reaktivnih) protutijela što dovodi do taloženja novonastalih imunokompleksa u mezangij i posljedične (kronične) upale s potencijalno trajnim oštećenjem bubrežne funkcije [40,68].

Rezultati nekoliko azijskih retrospektivnih studija upućuju na pozitivan ishod bolesnika i dugotrajnije bubrežno preživljenje nakon tonzilektomije (u kombinaciji s imunosupresivnim liječenjem) [78,198-200], međutim europske studije nisu pronašle statistički značajnu korelaciju između gubitka renalne funkcije i tonzilektomije [201-203]. Ovdje je još jednom potrebno spomenuti VALIGA kohortu [129] europskih bolesnika unutar koje se statističkom analizom 41 tonzilektomiranog bolesnika nije pronašlo nikakvih razlika u kliničkom ishodu, razini proteinurije, histološke progresije i brzini gubitka bubrežne

funkcije (mjereno eGFR) u usporedbi s IgAN bolesnicima koji nisu bili podvrgnuti tonzilektomiji [204]. Prema KDIGO smjernicama iz 2012. godine, tonzilektomija se ne preporuča (razina dokaza 2C) [178]. Prema budućim KDIGO smjernicama iz 2020. godine, KDIGO grupa ističe da se tonzilektomija kao metoda liječenja ne bi trebala provoditi u bjelačkoj populaciji zbog neučinkovitosti, međutim ona može biti indicirana u određenim azijskim zemljama zbog uočenih pozitivnih kliničkih ishoda u toj populaciji [179].

8.2. BUDESONID - prva specifična terapija?

Tkivo Peyerovih ploča, kao specijaliziranog MALT tkiva u tankom crijevu (odnosno GALT, eng. *gut associated lymphatic tissue*) također se prema nekima smatra potencijalnim izvorom patološki promijenjenih (nedovoljno glikoziliranih) IgA1 protutijela [68,79], što sugeriraju i rezultati GWAS studija (tablica 3.) koje su pronašle zajedničke lokuse i IgAN i upalnim bolestima crijeva koji kodiraju za gene/proteine odgovorne za nespecifičnu imunost na sluznicama i održavanje crijeвне permeabilnosti [79,61-63]. Jedna od najzanimljivijih randomiziranih kliničkih studija posljednjih godina jest tzv. NEFIGAN studija (faza 2b) u kojoj je evaluiran učinak oralno primijenjenog budesonida s ciljanom otpuštanjem (eng. TRF, *target release formulation*) u ileocekalnoj regiji tankog crijeva [80], kao prve (potencijalno) specifične terapije u IgAN. Bolesnici s IgAN ($n=149$, $eGFR > 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, proteinurija $> 0.75 \text{ g/dan}$ unatoč šestomjesečnoj terapiji s ACEi i/ili ARB) nakon randomizacije podvrgnuti su terapiji TRF-budesonidom (8mg/dan ili 16mg/dan) ili placebo (uz standardnu terapiju) kroz 9 mjeseci. Primjena TRF-budesonida, u usporedbi s placebo, rezultirala je većim smanjenjem omjera protein/kreatinin u urinu (UPCR, eng. *urine protein-creatinin ratio*) u odnosu na placebo, a eGFR vrijednost ostala je stabilna nakon 9 mjeseci, za razliku od placebo skupine gdje je došlo do (granično značajnog) pada od gotovo 10% početne vrijednosti. Glavne mane ovog istraživanja su kratko trajanje, mali broj ispitanika, kao i veliki postotak „ispadanja“ bolesnika (eng. *dropout*) (22%/29% (8/16mg/dan) u odnosu na 8% placebo) ponajprije zbog glukokortikoidnih nuspojava u smislu pojave kušingoidnog izgleda, akne i promjena raspoloženja što sugerira i na sistemsku apsorpciju lijeka [149].

8.3. TERMINALNI STADIJ BUBREŽNOG ZATAJENJA I TRANSPLANTACIJA BUBREGA

Suvremeni podaci pokazuju da (neovisno o indolentnom tijeku većine pacijenata) 20-30% bolesnika 20 godina nakon dijagnoze završava u kliničkom stadiju terminalnog zatajenja kronične bubrežne bolesti (ESRD) sa svim njezinim posljedicama [16,35,122]. Mogućnosti liječenja tada podrazumijevaju nadomještanje bubrežne funkcije metodama hemodijalize ili peritonejske dijalize, odnosno transplantacijom bubrega [7,35,205]. Bolesnici s IgAN idealni su kandidati za transplantaciju bubrega

budući da se radi o relativnom mlađim osobama, tipično s manje komorbiditeta [205,206]. Međutim, budući da je IgAN zapravo autoimuna bolest s genetskom podlogom koja zahvaća i oštećuje funkciju bubrega, razumno je pretpostaviti da se recidiv bolesti (potencijalno) može ponovno javiti i u darivateljevom („*zdravom*“) bubregu. Upravo to se i uočava u kliničkoj praksi: recidiv bolesti dobro je poznata komplikacija i značajan je uzrok gubitka funkcije presatka (10-15%/10 godina) [206].

Literaturni podaci o prisutnosti IgA depozita *uz klinički znak bolesti* izrazito variraju i iznose od 8 do 53%, a ako se uključi i postotak samo histološki dokazanih depozita (bez odstupanja parametara od dozvoljenih vrijednosti pri pretrazi urina ili kliničkom nalazu) onda je raspon vrijednosti još veći i seže od 15 do čak 75% graftova [206-211].

Dijagnoza recidiva IgAN zahtijeva histološki dokaz *novog* IgA pozitiviteta u transplantiranom bubregu kod primatelja s primarnom IgA nefropatijom *nativnih (vlastitih)* bubrega [206]. Razlozi ovako velikih razlika u postotcima recidiva pronalaze se u različitom dizajnu znanstvenih istraživanja, kao i u indikacijama određenih centara za biopsiju i duljinu praćenja transplantiranih bolesnika. Upravo stoga se i najviša vrijednost recidiva zamjećuje u podacima onih istraživanja gdje je unaprijed definiran *protokol biopsije*, a samo naknadne biopsije vrše se ovisno o kliničkoj slici bolesnika. Ova razlika između *kliničkog* (koji se verificira histološki) i primarno histološkog recidiva samo potvrđuje patofiziološki slijed bolesti, a to je da se u prvim stadijima povratka bolesti uopće ne zamjećuju klinički znakovi, poput hematurije, proteinurije, odnosno disfunkcije presatka (*grafta*) [209]. Također, što je duže vrijeme praćenja nakon transplantacije, razumno je očekivati sve više vrijednosti recidiva. Nažalost, danas se uobičajeno u čak do jedne trećine bolesnika zamjećuje recidiv IgAN (doduše histološki, često bez ikakvih kliničkih znakova) i prije proteka 5 godina od transplantacije.

Danas još ne postoji objašnjenje zašto se recidiv javlja kod nekih bolesnika, a kod drugih uopće ne. Prema nekim istraživanjima, postoje određeni čimbenici rizika koji su potencijalni prediktori ranije pojave povratka bolesti: mlađa dob primatelja transplantata, brža progresija *primarne* IgA nefropatije u primatelja, stupanj proteinurije kao i neki čimbenici s darivateljeve strane [211,212]. Jedan od negativnih čimbenika s darivateljeve strane je već postojeća prisutnost IgA depozita (*moгу biti posve slučajan nalaz u zdravih ljudi, o čemu je prethodno gore više pisano*) koji, prema jednom japanskom istraživanju, povećavaju rizik za raniji recidiv bolesti [213]. Zanimljivo opažanje uočeno je u jednom drugom istraživanju, kada su bubrežni presađci s već postojećim pozitivnim IgA depozitima (ali bez IgA nefropatije) bili presađeni u „ne-IgAN bolesnike“ - prilikom sljedeće planirane biopsije oni više nisu bili uočljivi [214].

Zaključno, liječenje recidiva IgA nefropatije u osnovi je identično *nativnoj*, primarnoj IgAN. Prema KDIGO smjernicama, preporuča se terapija u vidu smanjenja proteinurije i optimizacija krvnog tlaka korištenjem ACEi i/ili ARB i smanjenje upalnog stanja u bubrezima koje vodi trajnom gubitku bubrežne funkcije. Danas se ponajprije pokušava prevenirati recidiv IgAN, čemu pridonose moderne spoznaje o

primjeni post-transplantacijske imunosupresije za koju se zna da njezino *nepravovremeno* ukidanje vodi ne samo akutnoj reakciji odbacivanja grafta, već i ponovnoj pojavi osnovne bolesti [206]. Još je uvijek nejasno treba li, i ako da, kako liječiti bolesnike kod kojih je biopsijom zamijećen recidiv bolesti, a nedostaju klinički znakovi bolesti.

8.4. SMJERNICE

Prema važećim KDIGO smjernicama (iz 2012., uz nadopune do 2020. godine) [178,179] i drugim suvremenim spoznajama [15,35] vrijedi sljedeće:

1. bolesnici s asimptomatskom izoliranom hematurijom (bez proteinurije ili manje od 0.5g/dan) ne zahtijevaju liječenje, već samo redovne godišnje kontrole.
2. bolesnici s izoliranom proteinurijom <0.5g/dan i normalnom glomerularnom funkcijom (nema znatne promjene/ubrzanog pada GFR u redovitim kontrolama) ne zahtijevaju liječenje, ali obavezne su redovne kontrole u 6–12-mjesečnim intervalima.
3. bolesnicima s proteinurijom većom od 0.5g do 1g/dan (kod djece 0.5-1g/dan/1.73m²) savjetuje se primjena ACEi ili ARB. Terapiju treba titrirati tako da se postigne proteinurija <0.5g/dan i krvni tlak <130/80 mmHg.
4. bolesnici s proteinurijom većom od 1g/dan zahtijevaju liječenje ACEi ili ARB, s ciljnom vrijednosti proteina u urinu <0.5g/dan. Također, ACEi ili ARB prva su linija liječenja arterijske hipertenzije u bolesnika s IgA nefropatijom, a ciljne vrijednosti tlaka ovisit će o vrijednostima proteinurije. Sukladno tome, idealna vrijednost RR kod bolesnika s proteinurijom 0.5g-1g iznosi <130/80mmHg, a kod onih s višom proteinurijom i niže od 125/75mmHg. Postoje kliničke studije koje navode da je kombinacija ovih dvaju lijekova (ACE-i + ARB) superiorna monoterapiji u smanjenju 24-satne proteinurije, no regulatorne agencije za lijekove i druge studije upozoravaju na mogući razvoj hiperkalijemije i drugih štetnih učinaka kao posljedicu liječenja (*detaljnije opisano gore*).
5. U bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom u sklopu KBB preporuča se uvođenje antilipemika statina s ciljem kardiovaskularne protekcije (kod onih s povišenim vrijednostima ukupnog i LDL kolesterola). Ciljne vrijednosti LDL kolesterola odgovaraju onima u bolesnika s *koronarnom* bolešću. Iako je u prethodnim KDIGO smjernicama (iz 2012.) riblje ulje bilo preporučeno samo onim bolesnicima s perzistentnom proteinurijom iznad 1g/dan unatoč optimalnoj antiproteinuričkoj terapiji s ACEi ili ARB i adekvatnoj regulaciji arterijskog tlaka (razina dokaza 2D) kroz 3-6 mjeseci, u novim smjernicama iz 2020. godine primjena preparata ribljeg ulja više se uopće ne preporuča zbog manjka dokaza o učinkovitosti [178,179].

6. Bolesnike s aktivnom ili progresivnom bolešću, odnosno histološki vidljivim proliferativnim i nekrotizirajućim lezijama te proteinurijom nefrotskog ranga ili proteinurijom ($>1\text{g/dan}$) refrakternom na standardnu tromjesečnu/šestomjesečnu terapiju maksimalnim antiproteinuričkim dozama ACEi i/ili ARB [220,223] indicirano je započeti liječiti imunosupresivnom glukokortikoidnom terapijom. U primjeni je više vrsta protokola od kojih su najčešći:

a) iv. metilprednizolon 1000mg/dan kroz 3 uzastopna dana tijekom 1., 3. i 5. mjeseca. Ostale dane tijekom 6 mjeseci nastavlja se prednizon per os 0.5mg/kg , a potom se postupno smanjuje doza lijeka do potpunog ukidanja (tzv. Pozzi protokol) [15,215,216]

b) alternativni postupak, umjesto pulsne glukokortikoidne terapije preporuča se prednizon $0.8\text{--}1.0\text{mg/kg/dan}$ tijekom 2 mjeseca, a potom se svaki mjesec doza reducira za 0.2mg/kg/dan tijekom sljedeća 4 mjeseca do postupnog ukidanja (tzv. Mannov protokol) [15,195]

7. U bolesnika s inicijalno teškom kliničkom slikom (serumski kreatinin (SCr) $>133\mu\text{mol/L}$) kao i u onih koji na imunosupresivnu monoterapiju glukokortikoidima (uz ACEi i/ili ARB) nepovoljno reagiraju ili se zabilježi početno pogoršanje, indicirana je terapija kombinacijom prednizona i ciklofosfamida (odnosno azatioprina kasnije). Protokol primjene: prednizon 1mg/kg/dan tijekom 2-3 mjeseca, a potom postepeno smanjivanje na dozu održavanja od 10mg/dan tijekom 1-2 godine. Ciklofosfamid se primjenjuje u dozi od 1.5mg/kg/dan tijekom 3 mjeseca, a zatim azatioprin kroz 1-2 godine u dozi od 1.5mg/kg (tzv. Ballardie-Robertsov protokol) [15,217].

8. U bolesnika s nalazom polumjeseca u Bowmanovom prostoru kao i u slučaju brzoprogresivnog glomerulonefritisa indicirana je pulsna glukokortikoidna terapija i ciklofosfamid, identično kao u pauciimunom glomerulonefritisu s polumjesecima. Primjenjuje se intravenski metilprednizolon 1g/dan/3 dana , a zatim prednizon 1mg/kg/dan 2-3 mjeseca. Slijedi postepeno smanjenje doze do doze održavanja od 10mg/dan koja se nastavlja tijekom 1-2 godine uz redovne kontrole. Intravenski ciklofosfamid primjenjuje se 1x mjesечно tijekom 6 mjeseci u dozi od 0.5g/m^2 [15,218].

9. Kod pacijenata s kliničkom slikom nefrotskog sindroma, a histološkom slikom minimalnih lezija uz difuzne IgA depozite indicirana je glukokortikoidna terapija kao u slučaju bolesti minimalnih primjena [15,219].

10. Kod bolesnika s inicijalno visokim vrijednostima SCr ($>265\mu\text{mol/L}$) u sklopu kronične bubrežne insuficijencije i uz nalaz uznapredovale globalne glomeruloskleroze i intersticijske fibroze i tubularne atrofije nije indicirano primijeniti imunosupresivnu terapiju jer se ne očekuje njezin povoljan učinak. Nastavlja se sa „simptomatskom terapijom“: primarno ACEi ili ARB s ciljem smanjenja proteinurije i adekvatne regulacije arterijskog tlaka, eventualno primjena statina i omega-3 masnih kiselina (riblje ulje) (prema budućim KDIGO smjernicama iz 2020. nije indicirana primjena ribljeg ulja).

9. ZAKLJUČAK

Imunoglobulin A nefropatija najčešći je primarni glomerulonefritis u svijetu. Patofiziološki, bolest se objašnjava postojanjem genetske sklonosti sintezi patološki promijenjenih imunoglobulina IgA1 s promijenjenim biokemijskim sastavom udjela molekule galaktoze na koje organizam pojedinaca reagira stvaranjem sekundarnih protutijela i formiranjem imunokompleksa koji se talože u mezangiju bubrega, posljedično izazivajući upalu i akutno (a često i kronično i dugotrajno) oštećenje bubrežne funkcije.

Tipično, bolest započinje u mlađoj životnoj dobi (2. i 3. desetljeće života) gdje se kod nekih bolesnika tijekom jednostavnih i samolimitirajućih respiratornih ili gastrointestinalnih infekcija prvi puta pojavi prateća makrohematurija koja bolesnike dovede liječniku. Diferencijalno dijagnostički ključno je ustanoviti radi li se o hematuriji glomerularnog podrijetla, što se vrši citološkom pretragom urina na dizmorfične eritrocite. Kod otprilike druge polovice pacijenata tijekom bolesti često je posve asimptomatski, no u urinu se rutinskim pregledom može pronaći mikrohematurija i/ili proteinurija. Dijagnoza IgA nefropatije postavlja se isključivo patohistološkom analizom biopтата tkiva bubrega svjetlosnom mikroskopijom i imunohistokemijskom analizom na prisutnost IgA depozita. U većini bolesnika nakon akutne faze doći će do kliničke remisije bolesti s oporavkom bubrežne funkcije, no u čak do četvrtine bolesnika nakon 10-20 godina tihog i supkliničkog tijeka bolesti može se razviti terminalni stadij zatajivanja bubrega (ESRD) koji zahtijeva liječenje bubrežnom nadomjesnom terapijom ili transplantacijom bubrega. Nažalost, u do jedne trećine bolesnika zamjećuje se recidiv bolesti (doduše histološki, često bez ikakvih kliničkih znakova) i unutar 5 godina nakon transplantacije. Zaključno, liječnici bi trebali osvijestiti važnost kontinuiranih rutinskih analiza mokraće, odnosno pratiti promjene u nalazu urina i pravovremeno upućivati bolesnike specijalistu nefrologu radi daljnje obrade i ispravnog i ciljanog liječenja jer se time progresija IgA nefropatije može značajno usporiti, a pojava završnog stadija kronične bubrežne bolesti odgoditi.

10. ZAHVALA

Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Krešimiru Galešiću na iskazanom povjerenju, ne samo pri izradi ovog rada nego i za velikodušnu pomoć i izvrsnu suradnju prilikom svakih vježbi sa studentima na turnusima iz kliničke propedeutike. Hvala i ostalim liječnicima sa Zavoda za nefrologiju KB Dubrava na brojnim savjetima, posebice dr. Luki Toriću i dr. Dini Kasumoviću. Nadam se i veselim budućoj suradnji.

Najveće zahvale upućujem svojoj obitelji: majci Anici, ocu Marku i sestrama Mariji i Ani, koji su mi svojom neizmjernom potporom i pomaganjem omogućili kvalitetno i uspješno studiranje na Medicinskom fakultetu i time ostvarenje mojih profesionalnih želja i snova.

11. LITERATURA

1. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B i sur. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 1102-1112.
2. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 535-546.
3. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B i sur. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 1075-1077.
4. Đikić M. Prognostički čimbenici IgA nefropatije [magistarski rad]. Mostar: Sveučilište u Mostaru, Medicinski fakultet; 2012.
5. Lai KN, Tang SC, Schena FP, Novak J, Tomino Y, Fogo AB i sur. IgA nephropathy. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16001. doi:10.1038/nrdp.2016.1
6. Berger J, Hinglais N. Inter-capillary deposits of IgA-IgG. J Urol Nephrol (Paris). 1968;74:694-5.
7. Wakai K, Kawamura T, Endoh M, Kojima M, Tomino Y, Tamakoshi A i sur. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(10):2800-2808. doi:10.1093/ndt/gfl342
8. Roberts, I. Pathology of IgA nephropathy. Nat Rev Nephrol. 2014;10:445-454. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.92>
9. Cheung CK, Baratt J. Clinical presentation and diagnosis of IgA nephropathy. UpToDate [Internet]. 2020 [pristupljeno 25.2.2020.] Dostupno na <http://www.uptodate.com>
10. Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. Semin Nephrol. 2018;38(5):435-442. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.05.013
11. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(4):677-686. doi:10.2215/CJN.07420716
12. Galla JH. IgA nephropathy. Kidney Int. 1995;47(2):377-387. doi:10.1038/ki.1995.50
13. Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. Kidney Int. 2004;66(3):920-923
14. Jennette JC, Wall SD, Wilkman AS. Low incidence of IgA nephropathy in blacks. Kidney Int. 1985;28(6):944-950. doi:10.1038/ki.1985.222
15. Galešić K i sur. Bolesti glomerula - primarne i sekundarne. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 138-148.
16. Berthoux FC, Mohey H, Afiani A. Natural history of primary IgA nephropathy. Semin Nephrol. 2008;28(1):4-9. doi:10.1016/j.semnephrol.2007.10.001
17. Briganti EM, Dowling J, Finlay M. The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia. Nephrol Dial Transplant. 2001;16(7):1364-1367. doi:10.1093/ndt/16.7.1364
18. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H. Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry: Committee Report for 2009 and 2010. Clin Exp Nephrol. 2013;17(2):155-173. doi:10.1007/s10157-012-0746-8

19. Moranne O, Watier L, Rossert J, Stengel B; GN-Progress Study Group. Primary glomerulonephritis: an update on renal survival and determinants of progression. *QJM*. 2008;101(3):215-224. doi:10.1093/qjmed/hcm142
20. Woo KT, Chan CM, Mooi CY, Choong HL, Tan HK, Foo M i sur. The changing pattern of primary glomerulonephritis in Singapore and other countries over the past 3 decades. *Clin Nephrol*. 2010;74(5):372-383. doi:10.5414/cnp74372
21. Braun N, Schweisfurth A, Lohöfener C, Lange C, Gründemann C, Kundt G i sur. Epidemiology of glomerulonephritis in Northern Germany. *Int Urol Nephrol*. 2011 Dec;43(4):1117-26. doi: 10.1007/s11255-011-9955-4
22. Riispere Z, Ots-Rosenberg M. Occurrence of kidney diseases and patterns of glomerular disease based on a 10-year kidney biopsy material: a retrospective single-centre analysis in Estonia. *Scand J Urol Nephrol*. 2012;46(5):389-394. doi:10.3109/00365599.2012.693133
23. Maixnerova D, Jancova E, Skibova J. Nationwide biopsy survey of renal diseases in the Czech Republic during the years 1994-2011. *J Nephrol*. 2015;28(1):39-49. doi:10.1007/s40620-014-0090-z
24. McQuarrie EP, Mackinnon B, McNeice V, Fox JG, Geddes CC. The incidence of biopsy-proven IgA nephropathy is associated with multiple socioeconomic deprivation. *Kidney Int*. 2014;85(1):198-203. doi:10.1038/ki.2013.329
25. Schena FP. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(3):418-426. doi:10.1093/ndt/12.3.418
26. Horvatic I, Tisljar M, Bulimbasic S, Bozic B, Galesic Ljubanovic D, Galesic K. Epidemiologic data of adult native biopsy-proven renal diseases in Croatia. *Int Urol Nephrol*. 2013;45:1577–1587
27. Batinić D, Šćukanec-Spoljar M, Milošević D, Šubat-Dežulović M, Saraga M, Đelmiš J i sur. Kliničke i patohistološke karakteristike biopsijom dokazanih bubrežnih bolesti djece u Hrvatskoj [Clinical and histopathological characteristics of biopsy-proven renal diseases in Croatia]. *Acta Med Croatica*. 2007;61(4):361-364.
28. Polenakovic MH, Grcevska L, Dzikova S. The incidence of biopsy-proven primary glomerulonephritis in the Republic of Macedonia-long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18 Suppl 5:v26-v27. doi:10.1093/ndt/gfg1039
29. Naumovic R, Pavlovic S, Stojkovic D, Basta-Jovanovic G, Nesic V. Renal biopsy registry from a single centre in Serbia: 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(3):877-885. doi:10.1093/ndt/gfn564
30. Zhou FD, Zhao MH, Zou WZ, Liu G, Wang H. The changing spectrum of primary glomerular diseases within 15 years: a survey of 3331 patients in a single Chinese centre. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(3):870-876. doi:10.1093/ndt/gfn554

31. Pan X, Xu J, Ren H, Zhang W, Shen P, Li X i sur. Changing spectrum of biopsy-proven primary glomerular diseases over the past 15 years: a single-center study in China. *Contrib Nephrol.* 2013;181:22-30. doi:10.1159/000348638
32. Chang JH, Kim DK, Kim HW. Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: a review of 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(8):2406-2410. doi:10.1093/ndt/gfp091
33. Chou YH, Lien YC, Hu FC. Clinical outcomes and predictors for ESRD and mortality in primary GN. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(9):1401-1408. doi:10.2215/CJN.04500511
34. Ossareh S, Asgari M, Abdi E, Nejad-Gashti H, Ataipour Y, Aris S i sur. Renal biopsy findings in Iran: case series report from a referral kidney center. *Int Urol Nephrol.* 2010;42(4):1031-1040. doi:10.1007/s11255-009-9684-0
35. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2402-2414. doi:10.1056/NEJMra1206793
36. Feehally J, Cameron JS. IgA nephropathy: progress before and since Berger. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(2):310-319. doi:10.1053/j.ajkd.2011.03.024
37. Cho BS, Kim SD. School urinalysis screening in Korea. *Nephrology (Carlton).* 2007;12 Suppl 3:S3-S7. doi:10.1111/j.1440-1797.2007.00873.x
38. Waldherr R, Rambašek M, Duncker WD, Ritz E. Frequency of mesangial IgA deposits in a non-selected autopsy series. *Nephrol Dial Transplant.* 1989;4(11):943-946. doi:10.1093/ndt/4.11.943
39. Suzuki K, Honda K, Tanabe K, Toma H, Nihei H, Yamaguchi Y. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int.* 2003;63(6):2286-2294. doi:10.1046/j.1523-1755.63.6s.2.x
40. Lai KN. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(5):275-283. Published 2012 Mar 20. doi:10.1038/nrneph.2012.58
41. Perše M, Večerić-Haler Ž. The Role of IgA in the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Int J Mol Sci.* 2019 Dec 9;20(24):6199. doi: 10.3390/ijms20246199
42. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 9th ed. Elsevier; 2017., str. 306-312.
43. Brandtzaeg P. Secretory IgA: Designed for Anti-Microbial Defense. *Front Immunol.* 2013;4:222. Published 2013. doi:10.3389/fimmu.2013.00222
44. Conley ME, Delacroix DL. Intravascular and mucosal immunoglobulin A: two separate but related systems of immune defense?. *Ann Intern Med.* 1987;106(6):892-899. doi:10.7326/0003-4819-106-6-892
45. Proteopedia- life in 3D [Internet]. IgA structure [pristupljeno 28.4.2020.]. Dostupno na: <https://proteopedia.org/wiki/index.php/IgA>

46. Suzuki H, Moldoveanu Z, Hall S, Brown R, Vu HL, Novak L i sur. IgA1-secreting cell lines from patients with IgA nephropathy produce aberrantly glycosylated IgA1. *J Clin Invest.* 2008;118(2):629-639. doi:10.1172/JCI33189
47. Raska M, Moldoveanu Z, Suzuki H, Brown R, Kulhavy R, Andrasi J i sur. Identification and characterization of CMP-NeuAc:GalNAc-IgA1 α 2,6-sialyltransferase in IgA1-producing cells. *J Mol Biol.* 2007;369(1):69-78. doi:10.1016/j.jmb.2007.03.002
48. Hiki Y, Odani H, Takahashi M, Yasuda Y, Nishimoto A, Iwase H i sur. Mass spectrometry proves under-O-glycosylation of glomerular IgA1 in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2001;59(3):1077-1085. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.0590031077.x
49. Tomana M, Novak J, Julian BA, Matousovic K, Konecny K, Mestecky J. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest.* 1999;104(1):73-81. doi:10.1172/JCI5535
50. Suzuki H, Fan R, Zhang Z, Brown R, Hall S, Julian BA i sur. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest.* 2009;119(6):1668-77. doi: 10.1172/JCI38468.
51. Suzuki H, Raska M, Yamada K. Cytokines alter IgA1 O-glycosylation by dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II enzymes. *J Biol Chem.* 2014;289(8):5330-5339. doi:10.1074/jbc.M113.512277
52. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr AB, Renfrow MB i sur. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(10):1795-1803. doi:10.1681/ASN.2011050464
53. Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, Tomana M, Julian BA, Mestecky J i sur. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int.* 2007;71(11):1148-1154. doi:10.1038/sj.ki.5002185
54. Sun Q, Zhang Z, Zhang H, Liu X. Aberrant IgA1 Glycosylation in IgA Nephropathy: A Systematic Review. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166700
55. Hastings MC, Moldoveanu Z, Julian BA, Novak J, Sanders JT, McGlothlan KR i sur. Galactose-deficient IgA1 in African Americans with IgA nephropathy: serum levels and heritability. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010, 5, 2069–2074
56. Gale DP, Molyneux K, Wimbury D, Higgins P, Levine AP, Caplin B i sur. Galactosylation of IgA1 Is Associated with Common Variation in C1GALT1. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(7):2158-2166. doi:10.1681/ASN.2016091043
57. Gharavi AG, Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Barker CV, Woodford SY, Lifton RP i sur. Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(5):1008-14. doi: 10.1681/ASN.2007091052
58. Kiryluk K, Moldoveanu Z, Sanders JT, Eison TM, Suzuki H, Julian BA i sur. Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Kidney Int.* 2011, 80, 79–87

59. Feehally J, Farrall M, Boland A, Gale DP, Gut I, Heath S i sur. HLA has strongest association with IgA nephropathy in genome-wide analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1791-1797. doi:10.1681/ASN.2010010076
60. Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, Li Y, Hou P, Xie J i sur. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet*. 2011;43(4):321-7. doi: 10.1038/ng.787
61. Yu, X., Li, M., Zhang, H. A genome-wide association study in Han Chinese identifies multiple susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet* 44, 178–182 (2012). <https://doi.org/10.1038/ng.1047>
62. Kiryluk K, Li Y, Scolari F. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat Genet*. 2014;46:1187–1196. <https://doi.org/10.1038/ng.3118>
63. Li M, Foo JN, Wang JQ, Low HQ, Tang XQ, Toh KY i sur. Identification of new susceptibility loci for IgA nephropathy in Han Chinese. *Nat. Commun*. 2015, 6, 7270
64. Kiryluk K, Li Y, Moldoveanu Z, Suzuki H, Reily C, Hou P i sur. GWAS for serum galactose-deficient IgA1 implicates critical genes of the O-glycosylation pathway. *PLoS Genet*. 2017;13(2):e1006609
65. Saka S, Hirawa N, Oka A, Yatsu K, Hirukawa T, Yamamoto R i sur. Genome-wide association study of IgA nephropathy using 23 465 microsatellite markers in a Japanese population. *J Hum Genet*. 2015;60, 573–580. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.88>
66. Jeong KH, Kim JS, Lee YH, Kim YG, Moon JY i sur. Genome-wide association study identifies new susceptible loci of IgA nephropathy in Koreans. *BMC Med Genomics*. 2019;12,122
67. Suzuki H, Raska M, Yamada K, Moldoveanu Z, Julian BA, Wyatt RJ. Cytokines alter IgA1 O-glycosylation by dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II enzymes. *J Biol Chem*. 2014;289(8):5330-5339. doi:10.1074/jbc.M113.512277
68. Cheung CK, Baratt J. Pathogenesis of IgA nephropathy. UpToDate [Internet]. 2020 [pristupljeno 25.2.2020.] Dostupno na <http://www.uptodate.com>
69. Harper SJ, Pringle JH, Wicks AC, Hattersley J, Layward L, Allen A i sur. Expression of J chain mRNA in duodenal IgA plasma cells in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1994; 45(3):836-44.
70. Westberg NG, Baklien K, Schmekel B, Gillberg R, Brandtzaeg P. Quantitation of immunoglobulin-producing cells in small intestinal mucosa of patients with IgA nephropathy. *Clin Immunol Immunopathol* 1983;26(3):442-5.
71. Harper SJ, Allen AC, Pringle JH, Feehally J. Increased dimeric IgA producing B cells in the bone marrow in IgA nephropathy determined by in situ hybridisation for J chain mRNA. *J Clin Pathol*. 1996;49(1):38-42
72. van den Wall Bake AW, Daha MR, Evers-Schouten J, van Es LA. Serum IgA and the production of IgA by peripheral blood and bone marrow lymphocytes in patients with primary IgA

- nephropathy: evidence for the bone marrow as the source of mesangial IgA. *Am J Kidney Dis.* 1988;12(5):410-414
73. Barratt J, Bailey EM, Buck KS, Mailley J, Moayyedi P, Feehally J i sur. Exaggerated systemic antibody response to mucosal *Helicobacter pylori* infection in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(6):1049-1057
 74. de Fijter JW, Eijgenraam JW, Braam CA, Holmgren J, Daha MR, van Es LA i sur. Deficient IgA1 immune response to nasal cholera toxin subunit B in primary IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1996;50(3):952-961
 75. Layward L, Allen AC, Hattersley JM, Harper SJ, Feehally J. Response to mucosal antigen challenge in IgA nephropathy. *Exp Nephrol.* 1995;3(5):300-307
 76. Xin G, Shi W, Xu LX, Su Y, Yan LJ, Li KS. Serum BAFF is elevated in patients with IgA nephropathy and associated with clinical and histopathological features. *J Nephrol.* 2013;26(4):683-690
 77. Béné MC, Faure GC, Hurault de Ligny B, de March AK. Clinical involvement of the tonsillar immune system in IgA nephropathy. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2004;(555):10-14. doi:10.1080/03655230410003369
 78. Xie Y, Chen X, Nishi S, Narita I, Gejyo F. Relationship between tonsils and IgA nephropathy as well as indications of tonsillectomy. *Kidney Int.* 2004;65(4):1135-1144. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00486.x
 79. Coppo R. The Gut-Renal Connection in IgA Nephropathy. *Semin Nephrol.* 2018;38(5):504-512. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.05.020
 80. Fellström BC, Barratt J, Cook H, Coppo R, Feehally J, de Fijter JW i sur. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet.* 2017;389(10084):2117-2127. doi:10.1016/S0140-6736(17)30550-0
 81. Moldoveanu, Z, Moro I, Radl J, Thorpe SR, Komiyama K, Mestecky J. Site of catabolism of autologous and heterologous IgA in non-human primates. *Scand. J. Immunol.* 1990, 32, 577–583.
 82. Weigel PH, Yik JH. Glycans as endocytosis signals: the cases of the asialoglycoprotein and hyaluronan/chondroitin sulfate receptors. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1572(2-3):341-363. doi:10.1016/s0304-4165(02)00318-5
 83. Grossetête B, Launay P, Lehuen A, Jungers P, Bach JF, Monteiro RC. Down-regulation of Fc alpha receptors on blood cells of IgA nephropathy patients: evidence for a negative regulatory role of serum IgA. *Kidney Int.* 1998;53(5):1321-1335. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00885.x
 84. van Zandbergen G, van Kooten C, Mohamad NK, Reterink TJ, Daha MR i sur. Reduced binding of immunoglobulin A (IgA) from patients with primary IgA nephropathy to the myeloid IgA Fc-receptor, CD89. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(12):3058-3064

85. Robert T, Berthelot L, Cambier A, Rondeau E, Monteiro RC. Molecular Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Trends Mol Med*. 2015;21(12):762-775
86. Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L, Yanagawa H, Maillard N, Mariat C i sur. Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(9):1579-1587. doi:10.1681/ASN.2012010053
87. Bellur SS, Troyanov S, Cook HT, Roberts IS: Immunostaining findings in IgA nephropathy: Correlation with histology and clinical outcome in the Oxford classification patient cohort. *Nephrol Dial Transplant* 26: 2533-2536, 2011
88. Reterink TJ, van Zandbergen G, van Egmond M i sur. Size-dependent effect of IgA on the IgA Fc receptor (CD89). *Eur J Immunol*. 1997;27(9):2219-2224. doi:10.1002/eji.1830270915
89. Monteiro RC, Kubagawa H, Cooper MD. Cellular distribution, regulation, and biochemical nature of an Fc alpha receptor in humans. *J Exp Med*. 1990;171, 597–613
90. Moura IC, Arcos-Fajardo M, Sadaka C, Leroy V, Benhamou M, Novak J i sur. Glycosylation and size of IgA1 are essential for interaction with mesangial transferrin receptor in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(3):622-634
91. Moura IC, Arcos-Fajardo M, Gdoura A, Leroy V, Sadaka C, Mahlaoui N i sur. Engagement of transferrin receptor by polymeric IgA1: Evidence for a positive feedback loop involving increased receptor expression and mesangial cell proliferation in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(9):2667–2676
92. Boyd JK, Barratt J. Immune complex formation in IgA nephropathy: CD89 a 'saint' or a 'sinner'? *Kidney Int*. 2010;78(12):1211-1213. doi:10.1038/ki.2010.365
93. Berthelot L, Papista C, Maciel TT, Biarnes-Pelicot M, Tissandie E, Wang PHM i sur. Transglutaminase is essential for IgA nephropathy development acting through IgA receptors. *J Exp Med*. 2012;209(4):793-806
94. Launay P, Grossetete B, Arcos-Fajardo M. Fc alpha receptor (CD89) mediates the development of immunoglobulin A (IgA) nephropathy (Berger's disease). Evidence for pathogenic soluble receptor-iga complexes in patients and CD89 transgenic mice. *J Exp Med*. 2000;1999-2010
95. Berthelot L, Robert T, Vuiblet V, Tabary T, Braconnier A, Rieu P i sur. Recurrent IgA nephropathy is predicted by altered glycosylated IgA, autoantibodies and soluble CD89 complexes. *Kidney Int*. 2015;88(4):815-822.
96. Molyneux K, Wimbury D, Pawluczyk I, Muto M, Bhachu J, Mertens P i sur. β 1,4-galactosyltransferase 1 is a novel receptor for IgA in human mesangial cells. *Kidney Int*. 2017;92(6):1458-1468. doi:10.1016/j.kint.2017.05.002
97. Roccattello D, Picciotto G, Torchio M, Ropolo R, Ferro M, Coppo R i sur. Removal systems of immunoglobulin A and immunoglobulin A containing complexes in IgA nephropathy and cirrhosis patients. The role of asialoglycoprotein receptors. *Lab Invest*. 1993;69(6):714-723

98. Roccattello D, Picciotto G, Ropolo R, Coppo R, Cacace G i sur. Kinetics and fate of IgA-IgG aggregates as a model of naturally occurring immune complexes in IgA nephropathy. *Lab Invest.* 1992;66(1):86-95
99. Basset C, Devauchelle V, Durand V, Jamin C, Pennec YL, Youinou P i sur. Glycosylation of immunoglobulin A influences its receptor binding. *Scand J Immunol.* 1999;50(6):572-579
100. Leung JC, Poon PY, Lai KN. Increased sialylation of polymeric immunoglobulin A1: mechanism of selective glomerular deposition in immunoglobulin A nephropathy?. *J Lab Clin Med.* 1999;133(2):152-160
101. Coppo R, Amore A. Aberrant glycosylation in IgA nephropathy (IgAN). *Kidney Int.* 2004;65(5):1544-1547. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.05407.x
102. Ding JX, Xu LX, Lv JC, Zhao MH, Zhang H, Wang HY. Aberrant sialylation of serum IgA1 was associated with prognosis of patients with IgA nephropathy. *Clin Immunol.* 2007;125(3):268-274
103. Coppo R, Amore A, Gianoglio B, Reyna A, Peruzzi L, Roccattello D i sur. Serum IgA and macromolecular IgA reacting with mesangial matrix components. *Contrib Nephrol* 1993;104:162–171
104. Kokubo T, Hiki Y, Iwase H, Tanaka A, Toma K, Hotta K i sur. Protective role of IgA1 glycans against IgA1 self-aggregation and adhesion to extracellular matrix proteins. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:2048-2054
105. Lai KN, Leung JC, Chan LY, Saleem MA, Mathieson PW, Tam KY i sur. Podocyte injury induced by mesangial-derived cytokines in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(1):62-72. doi:10.1093/ndt/gfn441
106. Lai KN, Leung JC, Chan LY, Saleem MA, Mathieson PW, Lai FM i sur. Activation of podocytes by mesangial-derived TNF-alpha: glomerulo-podocytic communication in IgA nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;294(4):945-955.
107. Chan LY, Leung JC, Tang SC, Choy CB, Lai KN. Tubular expression of angiotensin II receptors and their regulation in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(8):2306-2317. doi:10.1681/ASN.2004121117
108. Matousovic K, Novak J, Yanagihara T, Tomana M, Moldoveanu Z, Kulhavy R i sur. IgA containing immune complexes in the urine of IgA nephropathy patients. *Nephrol Dial Transplant: Off Publ Eur Dial Transplant Assoc - Eur Renal Assoc.* 2006;21:2478–2484
109. Leung JCK, Lai KN, Tang SCW. Role of Mesangial-Podocytic-Tubular Cross-Talk in IgA Nephropathy. *Semin Nephrol.* 2018;38(5):485-495. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.05.018
110. Chan LY, Leung JC, Tsang AW, Tang SC, Lai KN. Activation of tubular epithelial cells by mesangial-derived TNF-alpha: glomerulotubular communication in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2005;67(2):602-612

111. Valentijn RM, Radl J, Haaijman JJ, Weening JJ, Kauffmann MH, Daha MR i sur. Circulating and mesangial secretory component-binding IgA-1 in primary IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1984;26(5):760-766. doi:10.1038/ki.1984.213
112. Hotta O, Furuta T, Chiba S, Tomioka S, Taguma Y. Regression of IgA nephropathy: a repeat biopsy study. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(3):493-502. doi:10.1053/ajkd.2002.31399
113. Yoshimura M, Kida H, Abe T, Takeda S, Katagiri M, Hattori N. Significance of IgA deposits on the glomerular capillary walls in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1987;9(5):404-409. doi:10.1016/s0272-6386(87)80143-9
114. Jennette, J. C. The immunohistology of IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 1988;12, 348–352
115. Nieuwhof C, Kruytzer M, Frederiks P, van Breda Vriesman PJ. Chronicity index and mesangial IgG deposition are risk factors for hypertension and renal failure in early IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(6):962-970.
116. Wada Y, Ogata H, Takeshige Y, Takeshima A, Yoshida M, Yamamoto M i sur. Clinical significance of IgG deposition in the glomerular mesangial area in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(1):73-82. doi:10.1007/s10157-012-0660-0
117. Maillard N, Wyatt RJ, Julian BA, Kiryluk K, Gharavi A, Novak J i sur. Current Understanding of the Role of Complement in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(7):1503-1512. doi:10.1681/ASN.2014101000
118. Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N, Oortwijn B, Schlagwein N, Stahl GL i sur. Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(6):1724-1734. doi:10.1681/ASN.2005090923
119. Espinosa M, Ortega R, Gómez-Carrasco JM, Lopez-Rubio F, Lopez-Andreu M i sur. Mesangial C4d deposition: a new prognostic factor in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(3):886-891. doi:10.1093/ndt/gfn563
120. Haas, M. Histological subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am. J. Kidney Dis.* 1997;29, 829–842
121. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2001;38, 728–735
122. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol.* 2004;24(3):179-196. doi:10.1016/j.semnephrol.2004.01.001
123. Szeto CC, Choi PC, To KF, Li PK, Hui J, Chow KM i sur. Grading of acute and chronic renal lesions in Henoch-Schönlein purpura. *Mod Pathol.* 2001;14(7):635-640.
124. Weber CL, Rose CL, Magil AB. Focal segmental glomerulosclerosis in mild IgA nephropathy: a clinical-pathologic study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24, 483–488
125. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Roberts IS, Cook HT i sur. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology

- definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int.* 2009;76(5):546-556. doi:10.1038/ki.2009.168
126. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran DC, Coppo R i sur. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int.* 2009;76(5):534-545. doi:10.1038/ki.2009.243
 127. Lee SM, Rao VM, Franklin WA, Schiffer MS, Aronson AJ, Spargo BH i sur. IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease. *Hum Pathol.* 1982;13(4):314-322. doi:10.1016/s0046-8177(82)80221-9
 128. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M i sur. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int.* 2017;91(5):1014-1021. doi:10.1016/j.kint.2017.02.003
 129. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J i sur. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int.* 2014;86(4):828-836. doi:10.1038/ki.2014.63
 130. Katafuchi R, Ninomiya T, Nagata M, Mitsuiki K, Hirakata H. Validation study of oxford classification of IgA nephropathy: the significance of extracapillary proliferation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(12):2806-2813.
 131. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Kaito H i sur. Validity of the Oxford classification of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(5):783-792
 132. Edström Halling S, Söderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in paediatric IgA nephropathy with regard to clinical and histopathological variables (Oxford classification). *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(2):715-722
 133. Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Miyazaki Y, Matshushima M i sur. A histologic classification of IgA nephropathy for predicting long-term prognosis: emphasis on end-stage renal disease. *J Nephrol.* 2013;26(2):350-357
 134. Herzenberg AM, Fogo AB, Reich HN, Troyanov S, Bavbek N, Massat AE i sur. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2011;80(3):310-317
 135. Shi SF, Wang SX, Jiang L, Liu LJ, Chen YQ, Zou WZ i sur. Pathologic predictors of renal outcome and therapeutic efficacy in IgA nephropathy: validation of the oxford classification. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(9):2175-2184
 136. Le W, Zeng CH, Liu Z, Liu D, Yang Q, Lin RX i sur. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy for pediatric patients from China. *BMC Nephrol.* 2012;13:158
 137. Chakera A, MacEwen C, Bellur SS, Chompuk LO, Lunn D, Roberts ISD. Prognostic value of endocapillary hypercellularity in IgA nephropathy patients with no immunosuppression. *J Nephrol.* 2016;29(3):367-375
 138. Bolenz C, Schröppel B, Eisenhardt A, Schmitz-Dräger BJ, Grimm MO. The Investigation of Hematuria. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(48):801-807. doi:10.3238/arztebl.2018.0801

139. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Messing EM i sur. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *J Urol.* 2012;188(6 Suppl):2473-2481
140. Alamartine E, Sabatier JC, Guerin C, Berliet JM, Berthoux F. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: an extensive study with univariate and multivariate analyses. *Am J Kidney Dis.* 1991;18(1):12-19
141. Woo KT, Edmondson RPS, Wu AYT, Chiang GS, Pwee HS, Lim CH. The natural history of IgA nephritis in Singapore. *Clin Nephrol.* 1986;25:15-21
142. Ibels LS, Gyory AZ: IgA nephropathy: Analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine.* 1994;73:79-102
143. Payton CD, McLay A, Boulton Jones JM. Progressive IgA nephropathy: The role of hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 1988;2:138-142
144. Katafuchi R, Oh Y, Hori K, Komota T, Yanase T, Ikeda K i sur. An important role of glomerular segmental lesions on progression of IgA nephropathy: A multivariate analysis. *Clin Nephrol.* 1994;41:191-198
145. Radford MG Jr, Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Grande JP. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(2):199-207
146. Ronkainen J, Ala-Houhala M, Autio-Harmainen H, Jahnukainen T, Koskimies O, Merenmies J i sur. Long-term outcome 19 years after childhood IgA nephritis: a retrospective cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(9):1266-1273. doi:10.1007/s00467-006-0163-x
147. D'Amico G. Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and membranoproliferative glomerulonephritis: survey of the recent literature. *Am J Kidney Dis.* 1992;20(4):315-323. doi:10.1016/s0272-6386(12)70293-7
148. Johnston PA, Brown JS, Braumholtz DA, Davison AM. Clinico-pathological correlations and long-term follow-up of 253 United Kingdom patients with IgA nephropathy. A report from the MRC Glomerulonephritis Registry. *Q J Med.* 1992;84(304):619-627
149. Cattran CD, Appel GB. Treatment and prognosis of IgA nephropathy. UpToDate [Internet]. 2020 [pristupljeno 25.2.2020.] Dostupno na <http://www.uptodate.com>
150. Alamartine E, Sabatier JC, Berthoux FC. Comparison of pathological lesions on repeated renal biopsies in 73 patients with primary IgA glomerulonephritis: value of quantitative scoring and approach to final prognosis. *Clin Nephrol.* 1990;34(2):45-51
151. Le W, Liang S, Hu Y, Deng KP, Bao H, Zeng CH i sur. 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(4):1479-1485
152. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC; Toronto Glomerulonephritis Registry. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(12):3177-3183

153. 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(4):752-761
154. Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol.* 2005;18(5):503-512
155. Newell GC. Cirrhotic glomerulonephritis: incidence, morphology, clinical features, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis.* 1987;9(3):183-190
156. Pouria S, Feehally J. Glomerular IgA deposition in liver disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(10):2279-2282
157. Amore A, Coppo R, Roccatello D, Piccoli G, Mazzucco G, Lamm ME i sur. Experimental IgA nephropathy secondary to hepatocellular injury induced by dietary deficiencies and heavy alcohol intake. *Lab Invest.* 1994;70(1):68-77
158. McGuire BM, Julian BA, Bynon JS Jr, Cook WJ, King SJ, Curtis JJ i sur. Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann Intern Med.* 2006;144(10):735-74
159. Noble-Jamieson G, Thiru S, Johnston P, Friend P, Barnes ND. Glomerulonephritis with end-stage liver disease in childhood. *Lancet.* 1992;339(8795):706-707
160. Pasternack A, Collin P, Mustonen J, Reunala T, Rantala I, Laurila K i sur. Glomerular IgA deposits in patients with celiac disease. *Clin Nephrol.* 1990;34(2):56-60
161. Fornasieri A, Sinico RA, Maldifassi P, Bernasconi P, Vegni M, D'Amico G. IgA-antigliadin antibodies in IgA mesangial nephropathy (Berger's disease). *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;295(6590):78-80
162. Coppo R, Amore A, Roccatello D. Dietary antigens and primary immunoglobulin A nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1992;2(10 Suppl):S173-S180
163. Beaufils H, Jouanneau C, Katlama C, Sazdovitch V, Hauw JJ. HIV-associated IgA nephropathy--a post-mortem study. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(1):35-38
164. Kimmel PL, Phillips TM, Ferreira-Centeno A, Farkas-Szallasi T, Abraham AA, Garrett CT. Brief report: idiopathic IgA nephropathy in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1992;327(10):702-706
165. Audemard-Verger A, Pillebout E, Guillevin L, Thervet E, Terrier B. IgA vasculitis (Henoch – Schönlein purpura) in adults: Diagnostic and therapeutic aspects. *Autoimmunity Reviews.* 2015;14(7):579-585. doi: 10.1016/j.autrev.2015.02.003
166. Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis?. *Kidney Int.* 2001;59(3):823-834. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.059003823.x
167. Davin JC. Henoch-Schönlein purpura nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:679-89
168. Lopez-Mejias R, Genre F, Perez BS, Castaneda S, Ortego-Centeno N, Llorca J i sur. HLA-DRB1 association with Henoch-Schonlein purpura. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:823–7

169. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch–Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002;360(9341):1197–202
170. Pillebout E. Adult Henoch–Schönlein purpura. *Presse Med* 2008;37(12):1773–8
171. Esaki M, Matsumoto T, Nakamura S, Kawasaki M, Iwai K, Hirakawa K i sur. GI involvement in Henoch–Schönlein purpura. *Gastrointest Endosc* 2002;56:920–3
172. Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch–Schönlein purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(5):1271–8
173. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Antikainen M, Merenmies J, Rajantie J i sur. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2006; 149:241–247.
174. Dudley J, Smith G, Llewellyn-Edwards A, Tizard E. Randomised placebo-controlled trial to assess the role of early prednisone on the development and progression of Henoch–Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:1457
175. Tarshih P, Berstein J, Edelmann C. Henoch–Schönlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:51–6.
176. Kalliakmani P, Benou E, Goumenos DS. Cyclosporin A in adult patients with Henoch–Schönlein purpura nephritis and nephrotic syndrome; 5 case reports. *Clin Nephrol*. 2011;75(4):380–3
177. KDIGO clinical practice guidelines for glomerulonephritis 2012 - chapter 10&11: immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2012;2:S209-S217
178. KDIGO clinical practice guidelines for glomerulonephritis 2020 [Internet]. [Pristupljeno 20.6.2020.] Dostupno na: <https://kdigo.org/guidelines/gn/>
179. Li PK, Kwan BC, Chow KM, Leung CB, Szeto CC. Treatment of early immunoglobulin A nephropathy by angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Med*. 2013;126(2):162-168
180. Russo D, Pisani A, Balletta MM, De Nicola L, Savino FA, Andreucci M i sur. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(5):851-856
181. Russo D, Minutolo R, Pisani A, Esposito R, Signoriello G, Andreucci M i sur. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(1):18-25. doi:10.1053/ajkd.2001.25176
182. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med*. 2008;148(1):30-48. doi:10.7326/0003-4819-148-1-200801010-00190
183. Catapano F, Chiodini P, De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P i sur. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):475-485

184. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I i sur. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-1559. doi:10.1056/NEJMoa0801317
185. Fellström B, Holdaas H, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P i sur. Effect of fluvastatin on renal end points in the Assessment of Lescol in Renal Transplant (ALERT) trial. *Kidney Int*. 2004;66(4):1549-1555. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00919.x
186. Huskey J, Lindenfeld J, Cook T, Targher G, Kendrick J, Kjekshus J i sur. Effect of simvastatin on kidney function loss in patients with coronary heart disease: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Atherosclerosis*. 2009;205(1):202-206
187. Kalaitzidis R, G, Elisaf M, S: The Role of Statins in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2011;34:195-202. doi: 10.1159/000330355
188. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C i sur. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181-2192
189. Kimura G, Kasahara M, Ueshima K, Tanaka S, Yasuno S, Fujimoto A i sur. Effects of atorvastatin on renal function in patients with dyslipidemia and chronic kidney disease: assessment of clinical usefulness in CKD patients with atorvastatin (ASUCA) trial. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(3):417-424. doi:10.1007/s10157-016-1304-6
190. Su X, Zhang L, Lv J, Wang J, Hou W, Xie X i sur. Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(6):881-892. doi:10.1053/j.ajkd.2016.01.016
191. Donadio JV, Grande JP. The role of fish oil/omega-3 fatty acids in the treatment of IgA nephropathy. *Semin Nephrol*. 2004;24(3):225-243. doi:10.1016/j.semnephrol.2004.01.004
192. Reid S, Cawthon PM, Craig JC, Samuels JA, Molony DA, Strippoli GF. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3):CD003962. doi:10.1002/14651858.CD003962.pub2
193. Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Offord KP, Spencer DC, Holley KE. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. Mayo Nephrology Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1994;331(18):1194-1199
194. Ferraro PM, Ferraccioli GF, Gambaro G, Fulignati P, Costanzi S. Combined treatment with renin-angiotensin system blockers and polyunsaturated fatty acids in proteinuric IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(1):156-160
195. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy [published correction appears in *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Apr;25(4):1363-4]. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(12):3694-3701. doi:10.1093/ndt/gfp356

196. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, Appel GB, Novak J, Nath KA i sur. A Randomized, Controlled Trial of Rituximab in IgA Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1306-1313
197. Kim YC, Chin HJ, Koo HS, Kim S. Tacrolimus decreases albuminuria in patients with IgA nephropathy and normal blood pressure: a double-blind randomized controlled trial of efficacy of tacrolimus on IgA nephropathy. *PLoS One*. 2013;8(8):e71545
198. Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, Tomioka S, Chiba S, Abe K i sur. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(4):736-743
199. Xie Y, Nishi S, Ueno M, Imai N, Sakutsume M, Narita I i sur. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2003;63(5):1861-1867
200. Akagi H, Kosaka M, Hattori K, Doi A, Fukushima K, Okano M i sur. Long-term results of tonsillectomy as a treatment for IgA nephropathy. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2004;(555):38-42
201. Rasche FM, Sailer LC, Czock D, Keller F. Tonsillectomy, high dose immunoglobulins, and cyclophosphamide in progressive IgA-nephropathy. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2004;(555):32-37
202. Rasche FM, Schwarz A, Keller F. Tonsillectomy does not prevent a progressive course in IgA nephropathy. *Clin Nephrol*. 1999;51(3):147-152
203. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, Okamoto H, Kimura K i sur. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(8):1546-53
204. Feehally J, Coppo R, Troyanov S, Bellur SS, Cattran D, Cook T i sur. Tonsillectomy in a European Cohort of 1,147 Patients with IgA Nephropathy. *Nephron*. 2016;132(1):15-24. doi:10.1159/000441852
205. Moroni G, Belingeri M, Frontini G, Tamborini F, Messa P. Immunoglobulin A Nephropathy. Recurrence After Renal Transplantation. *Front Immunol*. 2019;10:1332. doi: 10.3389/fimmu.2019.01332
206. Wyld ML, Chadban SJ. Recurrent IgA Nephropathy After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2016;100(9):1827-1832
207. Odum J, Peh CA, Clarkson AR i sur. Recurrent mesangial IgA nephritis following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9:309-312
208. Floege J. Recurrent IgA nephropathy after renal transplantation. *Semin Nephrol*. 2004;24:287-291
209. Ortiz F, Gelpi R, Koskinen P, Mannonelles A, Carrera M, Cruzado JM i sur. IgA nephropathy recurs early in the graft when assessed by protocol biopsy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:2553-2558

210. Moroni G, Longhi S, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Montagnino G i sur. The long-term outcome of renal transplantation of IgA nephropathy and the impact of recurrence on graft survival. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1305–1314
211. Han SS, Huh W, Park SK, Ahn C, Han JS, Kim S i sur. Impact of recurrent disease and chronic allograft nephropathy on the long-term allograft outcome in patients with IgA nephropathy. *Transpl Int*. 2010;23:169–175
212. Ponticelli C, Glasscock RJ. Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:2363–2372
213. Moriyama T, Nitta K, Suzuki K, Honda K, Horita S, Uchida K i sur. Latent IgA deposition from donor kidney is the major risk factor for recurrent IgA nephropathy in renal transplantation. *Clin Transplant*. 2005;19(Suppl 14):41–48
214. Silva FG, Chander P, Pirani CL, Hardy MA. Disappearance of glomerular mesangial IgA deposits after renal allograft transplantation. *Transplantation*. 1982;33:241–246
215. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C i sur. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353(9156):883-887. doi:10.1016/s0140-6736(98)03563-6
216. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P i sur. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(1):157-163
217. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(1):142-148
218. Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(7):1321-1329. doi:10.1093/ndt/gfg081
219. Lai KN, Lai FM, Ho CP, Chan KW. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: a long-term controlled trial. *Clin Nephrol*. 1986;26(4):174-180
220. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B i sur. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2225-2236. doi:10.1056/NEJMoa1415463
221. Floege J, Rauen T. Immunosuppression in IgA nephropathy: how certain are we?. *Kidney Int*. 2016;89(1):9-11. doi:10.1016/j.kint.2015.11.013
222. Schimpf JI, Klein T, Fitzner C, Eitner F, Porubsky S, Hilgers RD i sur. Renal outcomes of STOP-IgAN trial patients in relation to baseline histology (MEST-C scores). *BMC Nephrol*. 2018;19(1):328
223. Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V i sur. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(5):432-442. doi:10.1001/jama.2017.9362

12. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 29.12.1995. u Zagrebu gdje sam završio XV. gimnaziju i iste godine upisao Medicinski fakultet u Zagrebu koji sam završio s odličnim uspjehom. Dobitnik sam Dekanove nagrade za uspjeh u akademskoj godini 2014./2015. te Rektorove nagrade za individualni znanstveni rad u akademskoj godini 2018./2019. (*Akutni učinak intranazalnog inzulina u modelu sporadične Alzheimerove bolesti*, pod mentorskim vodstvom dr.sc. Ane Knezović sa Zavoda za farmakologiju Medicinskog fakulteta). Uz to sam i višegodišnji dobitnik Stipendije Grada Zagreba za izvrsnost i Stipendije za izvrsnost Sveučilišta u Zagrebu. Aktivno sam sudjelovao na 9. Hrvatskom kongresu farmakologije s međunarodnim sudjelovanjem gdje sam nagrađen za najbolje studentsko izlaganje. Tijekom studija bio sam i demonstrator na kolegijima Anatomija, Klinička kemija i biokemija 1 i 2, Histologija i embriologija, Klinička propedeutika te Pedijatrija, a od 2018. godine do 2020. godine radio sam kao student u Laboratoriju za molekularnu neurofarmakologiju na Zavodu za farmakologiju. Moji profesionalni interesi uključuju ponajprije *kliničku* internu medicinu, a želja mi je i nastaviti sa znanstveno-istraživačkom karijerom.

Odlično poznajem engleski jezik u govoru, razumijevanju i pisanju, a njemački jezik vrlo dobro.

Rekreativno se bavim biciklizmom i stolnim tenisom te zajedno s obitelji poljoprivredom i vinogradarstvom.