

## IgA НЕФРОПАТИЈА: КЛИНИЧКО-МОРФОЛОШКА КОРЕЛАЦИЈА

Гордана БАСТА-ЈОВАНОВИЋ<sup>1</sup>, Радован БОГДАНОВИЋ<sup>3</sup>, Сања РАДОЈЕВИЋ<sup>1</sup>, Вида НЕШИЋ<sup>2</sup>

1. Институт за патологију, Медицински факултет, Београд; 2. Институт за нефрологију и урологију, КБЦ Србије, Београд; 3. Институт за здравствену заштиту мајке и детета, Нови Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** IgA нефропатија је гломеруларна болест која се карактерише присуством депозита IgA доминантног или кодоминантног имуноглобулина у гломеруларном мезангијуму, чије се присуство доказује имунофлуоресцентним микроскопом. Клиничка манифестација IgA нефропатије у већини случајева је хематурија, која може бити макроскопска или микроскопска, изолована или комбинована са протеинуријом, која може достићи нефротске вредности. Прогноза болести је боља ако се болест манифестује хематуријом. Интензитет морфолошких промена, као и прогноза болести у корелацији је са јачином протеинурије, тј. лошија је у случајевима где се болест јавља као нефротски синдром. Прогноза је боља код деце, а неповољнија што се јави касније у животу.

**Кључне речи:** IgA нефропатија, хематурија, протеинурија, ренална инсуфицијенција.

### УВОД

Примарна или идиопатска IgA нефропатија је посебан облик гломеруларног запаљења који се карактерише присуством IgA депозита, који се имунофлуоресцентним микроскопом откривају у мезангијуму [1–3]. Управо је зато имунофлуоресценција метод којим се са сигурношћу поставља дијагноза овог обољења. Поред IgA често се могу наћи и депозити C<sub>3</sub> и пропердина, а ређе и дискретнији депозити IgG или IgM. Ране компоненте комплемента су, по правилу, одсутне.

Светлосномикроскопски налаз у случајевима IgA нефропатије није специфичан и обухвата промене на гломерулима у смислу мезангијске пролиферације различитог степена, као и тубулоинтерстицијске промене у смислу тубулске атрофије и проширења, едема или фиброзе интерстицијума, у коме се често налазе моноклеарни леукоцитни инфилтрати. Поред светлосномикроскопског, у овом обољењу неспецифичан је и електронскомикроскопски налаз електронски густих депозита у мезангијуму, који се понекад интерпонира субендотелно, те се имуни депозити виде и у тим локалитетима.

Ово обољење је веома чест узрок рекурентне макрехематурије или микрохематурије и вароватно најчешћи тип гломерулонефритиса који се описује у свету. Обољење се најчешће јавља код деце или младих адолесцената, и то у преко 50% случајева као макрехематурија, а у 30–40% као микроскопска хематурија. Појави крви у урину у највећем броју случајева претходи инфекција горњих респираторних путева или изложеност гастроинтестиналне мукозе штетним агенсима, као што су вируси, бактерије или протеини из хране. Овако сензибилисана мукоза лучи веће количине IgA, тј. реагује стварањем генерације нефритогених IgA антитела, која у циркулацији са антигенима формирају имуне комплексе који се таложе у гломерулима, узрокујући запаљенску реакцију. У многим случајевима поред хематурије јавља се и блага протеинурија, која ређе може достићи и не-

фротске вредности. У 5–10% случајева развија се типични нефритични синдром. Врло ретко код болесника са IgA нефропатијом болест се може испољити у облику рапидно прогресивног гломерулонефритиса. Болест се иначе описује као споро прогредирајућа [4]. Хронична бубрежна инсуфицијенција настаје у 25–50% случајева и до 20 година од појаве првих симптома. Болест има знатно бољу прогнозу код деце, где је описано готово потпуно спонтано повлачење полумесеца [5, 6]. IgA нефропатија се као рекурентни гломерулонефритис јавља и у трансплантираним бубрезима у 20–60% болесника, где показује исто тако спору прогресију као и у примарној форми [4].

### ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да испитамо да ли постоји и колика је разлика у морфолошким променама на бубрезима у случајевима IgA нефропатије код којих се болест испољава само изолованом хематуријом и у случајевима где се још јавља и протеинурија, хипертензија и нефротски синдром. Такође смо желели да утврдимо да ли постоји разлика у току и прогресији болести у различитим старосним групама, у првом реду између деце и одраслих.

### МЕТОД РАДА

У овој студији коришћен је биопсијски материјал 24 случаја IgA нефропатије, и то 10 одраслих (41,66%) старости од 18 година до 62 године, од којих је шест женског а четири мушког пола, и 14 деце (58,33%) старости од четири до 18 година, од којих је девет женског и пет мушког пола. Сви случајеви детаљно су клинички испитани, биопсијски узорци добијени пункционом биопсијом бубрега су анализирани светлосномикроскопски, имунофлуоресцентно и електронскомикроскопски, а затим је урађена анализа изражености морфолошких промена у односу на

клиничке симптоме. У три случаја (12,5%) код једног детета и код два одрасла болесника рађена је после извесног времена ребиопсија.

Ткиво бубрега добијено за светлосномикроскопску анализу фиксирано је у десетопроцентном пуферованом формалину и према стандардном протоколу калуљено у парафин. Парафински исечци бојени су стандардним техникама хематоксилин еозин, PAS (*Periodic Acid-Schiff*) и трихромним бојењем по Масону (*Masson*).

Имунофлуоресцентно испитивање рађено је на исечцима који су помоћу LKB криотома добијени сечењем смрзнутог бубрежног ткива које је после сечења инкубирано флуоресцеин маркираним анти-IgA, IgM, IgG, C<sub>3</sub>, C<sub>1q</sub> и фиброногеном.

## РЕЗУЛТАТИ

У свим случајевима светлосномикроскопски је нађена мезангијска пролиферација која је у 16 случајева (66,66%) код којих се клинички детектовала микрохематурија или макрохематурија била дискретна. Израженија мезангијска пролиферација, атрофија каналића и фиброза интерстицијума нађене су у случајевима у којима су клиничке манифестације биле израженије. Резултати наших испитивања у корелацији са клиничким манифестацијама приказани су у табели 1.

У 12 случајева (50%) имунофлуоресцентном техником су откривени само IgA депозити у мезангијуму

му гломерула. У свим овим случајевима обољење се клинички испољавало појавом микрохематурије у 10 случајева (83,33%), а макрохематурије у два случаја (16,66%). Светлосномикроскопски је у овим случајевима нађена углавном минимална мезангијска пролиферација, изузев код најстарије болеснице, код које је поред минималне мезангијске пролиферације нађена и атрофија малог броја каналића и дискретна, почетна фиброза интерстицијума на појединим фокусима. Поред IgA, IgG депозити детектовани су у осам случајева (33,33%), и то у два случаја (25%), у којима су детектовани само IgA и IgG депозити, морфолошке промене су биле дискретне и ограничене на гломеруле, а у осталим случајевима поред IgA и IgG нађени су и IgM депозити – у осам случајева (33,33%), односно C<sub>3</sub> депозити у такође осам случајева (33,33%). У овим случајевима, поред промена на гломерулима, нађене су и израженије промене на каналићима и интерстицијуму, што је приказано у табели 1. Клинички се у четири оваква случаја, поред хематурије, испољио и нефротски синдром, док је у остала четири случаја била изражена умерена протеинурија.

## ДИСКУСИЈА

У свим случајевима дијагноза је постављена на основу имунофлуоресцентног налаза IgA у мезангијуму гломерула. У неколико случајева, поред IgA, чија је

ТАБЕЛА 1. Клинички подаци и морфолошки налаз код болесника са IgA нефропатијом.

РБ	пол	године	ИФ налаз	Хематурија		Протеинурија	МЕП	Атрофија каналића	Фиброза интерстицијума
				микро	макро				
1	Ж	4	IgA++ C <sub>3</sub> +		+	+	++		
2	Ж	5	IgA++	+			+		
3	М	5	IgA++	+			+		
4	Ж	6	IgA++ IgG+ IgM+ C <sub>3</sub> +		+	++	++	+	+
5	Ж	8	IgA++ IgG+		+		+		
6	М	8	IgA++	+			+		
7	Ж	9	IgA++	+			+		
8	Ж	10	IgA++	+			+		
9	М	10	IgA+++ C <sub>3</sub> + IgM+		+	НС	++	+	+
10	Ж	12	IgA++	+			+		
11	М	14	IgA++ IgG+		+		+		
12	М	15	IgA++ IgG+ IgM+		+	++	++	++	+
13	Ж	17	IgA+	+			+		
14	Ж	18	IgA++ IgG+ IgM+ C <sub>3</sub> +		+	+++	+++	+	+
15	Ж	20	IgA++ IgG+ IgM++ C <sub>3</sub> +		+	НС	+++	++	++
16	Ж	26	IgA++ C <sub>3</sub> +	+			+		
17	М	31	IgA+++		+		+		
18	Ж	32	IgA++	+			+		
19	М	44	IgA+++ C <sub>3</sub> + IgG+ IgM++		+	НС	+++	++	++
20	М	45	IgA+++	+			+		
21	Ж	48	IgA++ IgG+ IgM++ C <sub>3</sub> +	+		НС	+++	+++	+++
22	М	51	IgA++ IgG+ IgM+		+	++	++	++	++
23	Ж	54	IgA++	+		+	+		
24	Ж	62	IgA++		+		+	+	+

имунофлуоресценција најинтензивнија, нађени су и депозити *IgG* и ређе *IgM* и *C3*. Упоредили смо светлосномикроскопске промене, тј. њихову израженост у случајевима код којих је нађен само *IgA* и израженост промена код болесника код којих су поред *IgA* у гломерулима нађени и *IgG* и *IgM*, и утврдили да постоји статистички значајна корелација између изражености промена и позитивности *IgA* удружене са *IgG* и *IgM* ( $p=0,000$ , између *IgA* позитивности и *IgA* са *IgG* и/или *IgM* и атрофије, тј.  $p=0,00$  и *IgA* позитивности и *IgA* са *IgG* и/или *IgM* и фиброзе, тј.  $p=0,010$ ). Светлосномикроскопске промене у нашим случајевима биле су израженије код болесника код којих је осим *IgA* био позитиван и *IgG* и/или *IgM* [7]. Код болесника код којих је поред *IgA* нађен и *IgM* биле су израженије мезангијска пролиферација, тубулска атрофија и фиброза интерстицијума, а клинички је у већини тих случајева, осим хематурије, била присутна и протеинурија различитог степена.

Нисмо приметили ни у дечјој групи, нити у групи одраслих да израженост симптома и морфолошких промена зависи од пола.

Наш је утисак да су иререверзибилне морфолошке промене у смислу атрофије каналића и фиброзе интерстицијума нешто дискретније код деце него код одраслих. Прогноза болести је много неповољнија код старијих болесника. Степен протеинурије, нарочито нефротски синдром, такође је повезан са лошијом прогнозом.

У свих 14 случајева оболеле деце клинички симптом болести је био хематурија. У једном случају дечета од четири године бубрежна болест се јавила две недеље после респираторне инфекције у виду макрохематурије. Дете је хоспитализовано, затим је почело његово опорављање, али се после седам месеци хематурија поново јавила, када је дете по други пут хоспитализовано. У узорку бубрежног ткива светлосномикроскопски је нађена дифузна мезангијска пролиферација са 30% целуларних полумесеца, при чему је тубулоинтерстицијум био очуван. Бубрежна функција је била очувана. Након друге хоспитализације симптоми болести нису се јављали пуних девет година, када се после респираторне инфекције поново јавила хематурија. Урађена је биопсија која је потврдила да се ради поново о *IgA* нефропатији. Упооређивањем новог хистолошког налаза са првим биопсијским налазом, у коме је нађено 30% полумесеца, утврђено је да су се полумесеци у потпуности повукли и да су у другој биопсији промене одговарале само лакој мезангијској пролиферацији. Да се радило поново о *IgA* нефритису потврдио је имунофлуоресцентни налаз мезангијских депозита *IgA*.

У случајевима код којих се болест клинички испољила као изолована хематурија промене на тубулоинтерстицијуму су биле лакше, у неким случајевима чак потпуно одсутне (нарочито код оболеле деце). У случајевима код којих се поред хематурије налазила и протеинурија нађене су промене каналића у смислу атрофије, као и промене интерстицијума у смислу његовог проширења и фиброзе различитог сте-

пена. Упооређујући степен протеинурије и тубулоинтерстицијских промена, утврдили смо да постоји позитивна корелација, мада она није статистички значајна ( $p=0,150$ ). Најизраженије иререверзибилне промене нађене су код одраслих код којих је клинички, поред других симптома, био присутан и нефротски синдром, мада је статистички показано да ни ту нема значајне корелације ( $p=0,615$ ).

Код три болесника (12,5%) код којих се болест јавила у виду јако изражене макрохематурије клинички су се развили знаци акутне бубрежне инсуфицијенције, која је и морфолошки потврђена. Са смањњем хематурије за неколико дана санирана је и акутна бубрежна инсуфицијенција и успостављена нормална бубрежна функција.

### ЗАКЉУЧАК

На основу резултата наших истраживања закључили смо да не постоји разлика по половима у клиничкој презентацији, у изражености морфолошких промена, нити у прогресији болести.

У дечјем узрасту болест је блажег карактера, споријег тока и боље прогнозе него код одраслих. Морфолошке промене су дискретније, а у једном описаном случају дошло је до повлачења целуларних полумесечастих формација, што код одраслих није нађено.

Што се болест касније у животу јави, то има бржи ток и лошију прогнозу. Неповољнију прогнозу имају они случајеви код којих се поред хематурије јавља и протеинурија. Запазили смо да је степен протеинурије често у корелацији са променама интерстицијума, као и интензитетом ћелијске инфилтрације у интерстицијуму. Најнеповољнија прогноза је у оним случајевима код којих се болест манифестује нефротским синдромом. У тим случајевима нашли смо најизраженије интерстицијске ћелијске инфилtrate, изражену интерстицијску фиброзу и деструкцију каналића чак и у случајевима у којима су гломерули били релативно очувани.

Хипертензија такође неповољно утиче на прогнозу у првом реду зато што у случајевима хипертензије долази до развоја гломерулосклерозе, што директно утиче на прогнозу.

Код болесника код којих је поред *IgA* имунофлуоресценцијом нађен и *IgM* била је израженија мезангијска пролиферација, тубулска атрофија и фиброза интерстицијума, а клинички је у највећем броју тих случајева поред хематурије била присутна и протеинурија различитог степена.

### ЛИТЕРАТУРА

- Berger J, Hinglais N. Les depots intercapillaires d'IgA-IgG. J Urol 1968, 74: 694-695.
- Berger J. IgA glomerular deposits in renal disease. Transplan Proc 1969, 1: 939-944.

3. Emancipator SN. Primary and secondary forms of IgA nephritis. IN Jennette JC (ed): *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 5th ed. Boston, Little, Brown, 1998.
4. Donadio JV, Grande JP. Immunoglobulin A nephropathy: a clinical perspective. *Soc Nephrol* 1997, 8: 1324.
5. Basta G, Sindić M, Oklobdija M. IgA nefritis. Referisan na sastanku Sekcije za patologiju SLD 13. III 1980. god.
6. Basta G. Diferencijalna dijagnoza optičkomikroskopske, imunomorfološke i elektronskomikroskopske slike glomerulonefritisa sa optičkomikroskopski neizraženim glomerularnim promenama. Magistarski dar, 1978. Medicinski fakultet u Beogradu.
7. Jennette JC. The immunohistology of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1988, 12: 348-352.

---

## IgA NEPHROPATHY: CLINICAL-MORPHOLOGIC CORRELATION

Gordana BASTA-JOVANOVIĆ<sup>1</sup>, Radovan BOGDANOVIĆ<sup>3</sup>, Sanja RADOJEVIĆ<sup>1</sup>, Vida NEŠIĆ<sup>2</sup>

1. Institute of Pathology, University School of Medicine, Belgrade; 2. Institute of Nephrology and Urology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 3. Institute for Mother and Child, Belgrade

IgA nephropathy is glomerular disease characterized by the presence of IgA dominant or codominant immunoglobuline deposits in glomerular mesangium which can be demonstrated by immunofluorescence. Clinical manifestations of IgA nephropathy in the majority of cases is hematuria which can be macro or mikroskopic, isolated or combined with proteinuria, which can be of nephrotic range. The prognosis of the disease is better if presented with haematuria. Intensity of

morphologic changes as well as the prognosis is in correlation with the amount of proteinuria. The prognosis is better in children.

*Key words:* IgA nephropathy, hematuria, proteinuria, renal insufficiency.

Gordana BASTA-JOVANOVIĆ  
Takovska 21, 11000 Beograd  
Tel: 011 3240 747