



Immunoglobulin A nefrit (IgAN)

Identifiering av riskfall samt rekommendationer för behandling och uppföljning

Arbetsgrupp för Svensk Barnnefrologisk Förening
Stella Edström Halling, Elisabeth Esbjörner, Roland Schmitt, Zivile Bekassy, Svante Swerkersson

IgAN är en långsamt insättande kroniskt förlöpande progressiv sjukdom som kräver regelbunden livslång uppföljning eftersom endast ett fåtal utvecklar fullständig och permanent remission. Sjukdomen är ofta lindrig och asymtomatisk under barnaåren och förblir vanligen odiagnostiserad under ett flertal år och diagnos ställs ofta först i yngre tonåren.

Diagnosen misstänks vid klinisk bild av ¹

- Persisterande asymtomatisk mikroskopisk hematuri (isolerad hematuri) 62 %
- Episodvis makroskopisk hematuri ± proteinuri i samband med infektioner 26 %
- Akut insjuknande med nefritiskt eller nefrotiskt syndrom 12 %

Frekvens avser populationer med screening. I övriga områden dominerar förekomst av intermittent makrohematuri som debutsymtom ².

Hematuri debuterar oftast 5-6 år före debut av proteinuri. Glomerulär filtration (GFR) är oftast normal vid insjuknandet men cirka 20 % av patienterna som insjuknat under barndomen utvecklar terminal njursvikt 20 år efter diagnos ².

Kronisk och terminal njursvikt förekommer redan under barndomen men är ovanligt (5 %). Bland de transplanterade finns risk för recidiv i transplantatet. Sjukdomens progressionshastighet varierar dock och långtidsprognosen är därför svårbedömd.

Riskfaktorer för utveckling av kronisk njursvikt ³

- Grad av proteinuri vid debut samt under uppföljning
- Hypertoni vid debut samt under uppföljning
- Nedsatt GFR
- Avancerade biopsifynd (glomeruloskleros, interstitiell fibros, tubulär atrofi)

Diagnosen verifieras med njurbiopsi som påvisar deposition av IgA komplex

Histologisk gradering

av njurskadan enligt Haasklassifikationen ⁴ har ersatts av Oxfordklassifikationen ⁵⁻⁶, ett resultat av mångårigt internationellt konsensusarbete. Fyra biopsifynd har identifierats som prediktorer för dålig prognos: Mesangiell hypercellularitet, Endokapillär hypercellularitet, Segmentell glomeruloscleros och Tubulär atrofi/Interstitiell fibros. Förekomsten av fynden graderas (MEST score). Resultatet av biopsibedömningen avser kunna prognostisera risken för sjukdomsprogression oberoende av kliniska parametrar.

Immunoglobulin A nefropati (IgAN)

1. Låg risk

- **Isolerad mikroskopisk hematuri** samt
- **Intermittent makroskopisk hematuri ± mikroalbuminuri** (u-alb/krea index < 25 mg/mmol) som går helt i regress (= endast kvarstående mikroskopisk hematuri eller blankt urinstatus) mellan skov samt normalt blodtryck och normal njurfunktion.

Behandling

Ingen behandling krävs.

Kontroll

1-2 gånger/år: Blodtryck, s-krea/cystatin C, u-status, u-alb/krea index.

Akut bedömning av patienten är inte nödvändig vid snabbt övergående skov av makroskopisk hematuri utan allmänpåverkan.

Specialfall och undantag från låg risk fall: **Akut njursvikt (ARF) med makroskopisk hematuri.**

Vid denna typ av ARF ses vanligen inte en hög sjukdomsaktivitet (cellulära/fibrocellulära crescents och mesangieproliferation) i njurbiopsin. Sannolikt beror tillståndet istället på en tubulär obstruktion av röda blodkroppar vilket leder till akut tubulär nekros (ATN). Njursvikten går oftast i spontan regress inom dagar till max ett par veckor. Underhållsbehandling som vid ARF rekommenderas men njurbiopsi krävs om tillståndet inte har förbättrats inom 2-3 dagar.

2. Måttlig risk

- **Låggradig persisterande proteinuri (u-alb/krea index 50-200 mg/mmol) ± mikroskopisk hematuri** samt normal njurfunktion och normalt blodtryck.

Behandling

RAAS-blockad: Angiotensin Converting Enzyme inhibitor (ACEi) och Angiotensin II receptor blockerare (ARB) för att reducera proteinuri och minska risk för utveckling av glomeruloscleros⁷.

Doser se BLFs hypertonikompendium [http://www.blf.net/nefrolog/dok/hypertoni utr beh.doc](http://www.blf.net/nefrolog/dok/hypertoni_utr_beh.doc).

Långsam höjning till maxdos eftersträvas för behandlingseffekt. Kombinationsbehandling med ACEi och ARB kan vara mer effektivt än monoterapi⁸. Vid mikroalbuminuri reduceras eller seponeras behandlingen.

Hypertoni

Behandlas, oberoende av grad av sjukdomsaktivitet. Blodtrycket ska vara < 90:e percentilen korrigerat för kön och ålder. ACEi rekommenderas som förstahandsval.

Kontroll

4 gånger/år: Blodtryck, s-krea/cystatin C, u-status, u-alb/krea index. Clearance genomförs c:a vartannat år. Minskning av GFR är ofta långsam (1-3 ml/min/år) vilket inte avspeglas i förhöjt kreatininvärde och behovet av njurfunktionsundersökning bör således beaktas. Njurbiopsi rekommenderas starkt om diagnostisk biopsi inte är utförd tidigare.

Immunoglobulin A nefropati (IgAN)

Hög risk

- **U-alb/krea index >200 mg/mmol trots behandling med ACEi/ARB i maxdos**
- **U-alb/krea index >200 mg/mmol och sänkt GFR**
- **Nefrotisk proteinuri (U-alb/krea index > 400 mg/mmol) ± nefrotiskt syndrom**
- **RPGN** (Rapidly progressive glomerulonephritis) dvs snabbt progredierande njursvikt med nefrotisk proteinuri och hypertension samt biopsifynd med > 50% crescents

Diskussion med barnnefrolog rekommenderas för bedömning av biopsiindikation och ställningstagande till behandling med steroider och ytterligare immunosuppression.

Behandlingsstrategier för avancerade fall

- **U-alb/krea index > 200 mg/mmol trots behandling med RAAS blockad ± nedsatt GFR** rekommenderas steroider för per oral behandling eller iv puls (Metylprednisolon) beroende på biopsieresultat och njurfunktionsresultat⁹⁻¹².

- **Nefrotiskt syndrom**

samt njurbiopsibild utan aktivitetstecken behandlas med po steroider enligt rekommendationer som gäller för minimal change nefros (MCNS).

- **Nefrotisk proteinuri**

samt njurbiopsibild med uttalade aktivitetstecken (mesangieproliferation och cellulära eller fibrocellulära crescents) men utan tecken till kronicitet (glomeruloscleros, interstitiell fibros eller tubulusatrofi)

Behandlingsrekommendation idag är: Metylprednisolon 15-30 mg/kg (max 1 g) 3 dagar i rad eller varannan dag, följt av prednisolon po 1 mg/kg dagligen i 4 veckor, därefter varannan dag under 4 veckor sedan nedtrappning med total behandlingstid 3-6 månader. För denna grupp övervägs även behandling med Cykofosfamid men konsensus finns inte.

- **RPGN**

Behandlings rekommendation idag är: Metylprednisolon 15-30 mg/kg (max 1 g) 3 dagar i rad eller varannan dag, följt av prednisolon po 1 mg/kg dagligen i 4 veckor, därefter varannan dag under 4 veckor sedan nedtrappning med total behandlingstid 3-6 månader.

I samband med övergång till po prednisolon ges tillägg av Cyklofosfamid 500 mg/m² 1 gång/månad 1-6 gånger. Kontrollbiopsi rekommenderas efter 3 pulsar.

Övrig behandling för moderat och hög riskfall

Tonsillektomi vid IgAN är omdiskuterat och kan övervägas som profylaktisk åtgärd om tonsillerna utgör säte för upprepade infektioner. Effekten är oklar¹³ och har övergivits som rekommendation i Europa och USA.

Omega-3/fiskolja 2-6 g/dag¹⁴ används för antiinflammatorisk effekt men för denna behandling finns inte någon konsensus.

MMF (Mykofenolat mofetil) har prövats på vuxna men inga signifikanta skillnader avseende minskning av proteinuri eller GFR påvisades¹⁵. En RCT studie med MMF behandling till barn och unga vuxna pågår i USA¹⁶.

Kombinationsbehandling med **prednisolon, azatioprim och antikoagulans** har även prövats¹⁷.

Immunoglobulin A nefropati (IgAN)

Referenser

1. **Yoshikawa N**, Iijima K, Ito H (1999) IgA Nephropathy in Children, *Nephron* 83:1-12
2. **Coppo R** (2008) Pediatric IgA Nephropathy: Clinical and Therapeutic Perspectives, *Seminars in Nephrology* 28:1:18-26
3. **D'Amico G** (2004) Natural History of Idiopathic IgA nephropathy and Factors Predictive of Disease Outcome, *Semin Nephrol* 24:179-96
4. **Haas M** (1997) Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases, *Am J Kidney Dis* 29:829-42
5. **Cattran D**, Coppo R, Cook HT, Feehally J et al (2009) The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations and classification. A Working Group of International IgA Nephropathy Network and Renal Pathology Society. *Kidney Int* 76(5):534-45
6. **Roberts SD**, Cook HT et al (2009) The Oxford classification of IgA nephropathy: Pathology definitions, correlations and reproducibility. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, *Kidney Int* 76 (5):546-56
7. **Coppo R**, Peruzzi L, Amore A, et al (2007) IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 18:1880-8
8. **Nakao N**, Yoshimura A, Morita H et al (2003) Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERAE): a randomized controlled trial. *Lancet* 361:117-124
9. **Pozzi C**, Andrulli S, Del Vecchio L, et al (2004) Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 15:157-63
10. **Pozzi C**, Bolasco PG, Fogazzi GB (1999) Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 353:883-7
11. **Wyatt RJ**, Hogg RJ (2001) Evidence-based assessment of treatment options for children with IgA nephropathies. *Pediatr Nephrol* 16:156
12. **Barrat J**, Feehally J (2006) Treatment of IgA nephropathy *Kidney Int* 1934-1938
13. **Akagi H**, Kosaka M, Hattori K et al (2004) Long-term results of tonsillectomy as a treatment for IgA nephropathy, *Acta Otolaryngol Suppl* 555:38-42
14. **Hogg RJ**, Lee J, Nardelli et al (2006) Clinical trial evaluate omega -3 fatty acids and alternate day prednisolone in patients with IgA nephropathy: Report from the Southwest Pediatric Nephrology Group, *Clin J Am Soc Nephrol* 1:467-74
15. **Maes BD**, Oyen R, Claes K et al (2004) Mycophenolate mofetil in IgS nephropathy:result of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int* 65:1842-9
16. **Hogg RJ**, Wyatt RJ (2004) A randomized controlled trial in mycophenolate mofetil in patients with IgA nephropathy. *BMC Nephrol* 5:3
17. **Yoshikawa N**, Ito H, Takekosi Y (1999) A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA Nephropathy. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group, *J Am Nephrol* 10(1): 101-09

Immunoglobulin A nefropati (IgAN)

Immunoglobulin A nefropati (IgAN)