

Ig A nefropathie ziekte van Berger



VAN HOLSBEECK An
Verpleegkundige
Dialyse
OLV ziekenhuis Aalst

SAMENVATTING

IgA-nefropathie is de aanwezigheid van IgA-dominante of co-dominante mesangiale immunoglobulinedeposities.

IgA-nefropathie is een van de meest voorkomende vormen van glomerulonefritis (ontsteking van de nierfilters).

De ziekte is in 1968 voor het eerst beschreven door Dr.J.Berger in Parijs, vandaar de naam waaronder de aandoening ook bekend is: de ziekte van Berger.

De prognose van IgA-nefropathie is wisselend... Waar 80% van de gevallen van IgA-nefropathie een behoud van nierfunctie en dus een gunstige prognose heeft, zullen toch ongeveer 20% van deze patiënten uiteindelijk naar eindstadium nierfalen evolueren na 20 jaar.

Het is belangrijk om in een vroeg stadium patiënten in deze groep te herkennen omdat deze patiënten in aanmerking komen voor meer agressieve (immunosuppressieve) therapie.

Bij veel patiënten blijft de nierfunctie goed. Patiënten bij wie de ziekte op jeugdige leeftijd ontdekt wordt en die aanvallen van macrohematurie bij infecties hebben, lijken een gunstige groep te vormen.

Jonge mannen die nooit macroscopische hematurie hebben doorgemaakt maar zich presenteren met lang bestaande microscopische erythrocyturie hebben een relatief slechte renale prognose. Voorts zijn de aanwezigheid van proteïnurie (méér dan 1gr/24u), nierinsufficiëntie (creatinine meer dan 2,5 mg/dl), en hypertensie belangrijk negatief voorspellende klinische parameters.

INLEIDING

Glomerulonefritis is een groep van nierziekten die als gemeenschappelijk kenmerk hebben dat de glomeruli (nierfilters) ontstoken zijn. Bij IgA-nefropathie is immunoglobuline A de oorzaak van die ontsteking. IgA of immunoglobuline A is

een afweereiwit in ons lichaam dat door de witte bloedlichaampjes wordt gemaakt, met de bedoeling ons lichaam te verdedigen tegen vreemde indringers zoals bacteriën en andere micro-organismen.

IgA vertegenwoordigt ongeveer 15 tot 20% van de immunoglobulines in ons bloed. Het bestaat in twee vormen die van elkaar verschillen van structuur; IgA1 (90%) en IgA2 (10%). IgA-eiwitten worden geproduceerd op verschillende plaatsen in ons lichaam; voornamelijk in het beenmerg, door plasmacellen in de mucosae en in acinaire regio's van klieren...

Bij patiënten met IgA-nefropathie lijkt er iets mis te gaan waardoor dit in principe nuttige verdedigingseiwit neerslaat in de nierfiltertjes en daar schade teweegbrengt. De morfologische en klinische expressie van antistof-gemedieerde glomerulaire schade is vnl. afhankelijk van de plaats waar de antistoffen in de glomerulus accumuleren. In dit geval gaat het om het neerslaan van IgA in het mesangium.

PATHOGENESE

Sommige van deze grotere IgA-eiwitten zetten zich af in de glomeruli, meer bepaald het mesangium, waar ze ontsteking veroorzaken en op termijn zorgen voor verstopping zodat er geen bloed meer door de glomeruli kan stromen. Wanneer de glomeruli op deze manier beschadigd geraken spreekt men van glomerulosclerose, wat ook verlies van nierfunctie tot gevolg zal hebben.

De vernietiging van de glomeruli verloopt progressief; steeds meer van hen functioneren niet meer zodat de overblijvende steeds harder moeten werken (hyperfiltratie) totdat er onvoldoende filtering overblijft en de patiënt zal eindigen in nierfalen.

EPIDEMIOLOGIE

De ziekte komt twee-tot driemaal vaker voor bij mannen dan bij vrouwen. Hoewel IgA-nefropathie op alle leeftijden kan voorkomen, manifesteert het zich vooral bij patiënten tussen 15 en 35 jaar.

Alhoewel IgA-nefritis overal ter wereld de meest frequente oorzaak is van chronische glomerulonefritis, zijn er toch duidelijke rasverschillen:

Men vindt bijvoorbeeld een hogere frequentie in Japan, Indonesië, Australië en Europa en het komt meer voor bij Aziatische etnische groepen, gevolgd door Latijns-Amerikanen en blanken van Europese origine, veel minder bij Afro-Americans.

In **Vlaanderen** komt bij ongeveer 5% van de dialysepopulatie IgA-nefropathie voor; meer bij mannelijke dan bij vrouwelijke dialysepatiënten. De meeste patiënten die in dialyse komen met IgA-nefropathie zijn +25j. Ondanks het feit dat de grootste groep zich in de leeftijdscategorie 25-64j bevindt, maken 65-plussers hier toch ook nog een aanzienlijk deel uit van de dialysepopulatie met IgA.

OOZAKEN

IgA-nefropathie is de meest voorkomende oorzaak van idiopatische glomerulonefritis; verder zijn er ook oorzakelijke verwijzingen naar lever-cirrose, gluten-enteropathie en andere, maar niets omtrent deze mogelijke oorzaken staat wetenschappelijk vast. De oorzaak van de ziekte is nog steeds niet duidelijk hoewel hier wereld-wijd intensief naar gezocht wordt.

De onderliggende pathogenetische mechanismen zijn nog onvolledig opgehelderd tot nu toe. Een recente hypothese van een defect in de mucosale IgA-immuunrespons wordt echter steeds aannemelijker. In enkele gevallen is een familiaal voorkomen beschreven maar van erfelijkheid is tot nu toe nog geen sprake. Zeker is dat het een ziekte van de gastheer betreft, niet van de nier zelf. Het recidiveren van IgA-nefropathie bij ongeveer 50% van de patiënten na transplantatie bewijst dat het mesangiale IgA van gastheer-oorsprong is.

Dit wordt ook bevestigd door de vaststelling dat mesangiale IgA-deposities in nieren getransplanteerd in receptoren die oorspronkelijk geen IgA-nefropathie hadden, verdwijnen binnen de 2 tot 3 maanden.

SYMPTOMEN

Hematurie (bloed in de urine) is dikwijls het eerste teken van IgA-nefropathie.

De kleur van de urine kan ons de oorsprong van het bloed weergeven.

'Cola'-plassen (zeer donker gekleurde urine, cfr.col) doet ons veronderstellen dat het bloed afkomstig is van de glomeruli. Als het helderrood is, is het bloed afkomstig van de blaas of urineleider en niet van de nieren.

Macroscopische hematurie is vaak het eerste symptoom bij deze ziekte. Deze kan recidiverend optreden, in aanvallen die meestal enkele dagen duren en vaak volgend op een bovenste-luchtweg- of gastro-intestinale infectie. Tussen de aanvallen door blijft microscopische hematurie vaak aantoonbaar. Er zijn ook patiënten die nooit episoden van macrohematurie vertonen.

Microscopische hematurie kan niet met het blote oog waargenomen worden en kan alleen ontdekt worden d.m.v. een 'dipstick' of microscopisch onderzoek van het urinesediment. Bij 60% van de patiënten is microscopische hematurie, vaak gepaard gaande met een lichte proteïnurie, het eerste symptoom. Bij de meeste patiënten is micro-hematurie continu aanwezig tijdens het verloop van de ziekte.

Een tweede symptoom dat zich eventueel van bij het begin kan presenteren is **proteïnurie** (eiwitten in de urine). Normaal zou er geen proteïne in de urine mogen teruggevonden worden, behalve dan sporen van albumine. Maar wanneer de glomeruli beginnen te ontsteken of vernietigd worden zullen ze proteïnen doorlaten die terecht komen in de urine, dit kan variëren van heel mild tot hevig.

Het kan door de arts opgespoord worden d.m.v. een eiwit-'dipstick' en verdere urine-analyse.

In ongeveer 10% van de gevallen zal hevige proteïnurie lijden tot de ontwikkeling van een **nefrotisch syndroom**.

Nefrotisch syndroom is geen ziekte op zichzelf maar een verzameling symptomen die veroorzaakt worden door het massale verlies van eiwitten in de urine. Dat betekent meer dan 3,5 gram per dag proteïne in de urine vooraleer de symptomen van dit syndroom zullen opduiken. Symptomen die zich hierbij manifesteren zijn oedemen, hypo-albuminemie, hyperlipidemie, extreme vermoeidheid, flankpijn van de nieren en soms ook andere zoals weinig eetlust,...

Nierziekten (waaronder o.m. IgA-nefritis) veroorzaken vaak **hypertensie**. Anderzijds kan hypertensie de nierfunctie progressief

verslechteren. Bij het langer bestaan van de ziekte komt dit steeds vaker voor. Hypertensie verergert de glomerulaire schade door een gestegen hydrostatische druk in de glomerulaire capillairen en door toename van de arteriolaire sclerose.

Het is dus belangrijk om de bloeddruk snel te behandelen, temeer omdat hypertensie op termijn ook hartaandoeningen en beroertes veroorzaakt.

DIAGNOSE

Er wordt voor het eerst gedacht aan IgA-nefropathie wanneer hematurie, proteïnurie en soms een gestoorde nierfunctie gevonden wordt. Tot op heden ontbreekt een serologische labotest van enige waarde voor de diagnose van IgA-nefropathie. Wél is de serum-IgA-concentratie bij ongeveer de helft van de patiënten verhoogd maar deze verhoging is niet altijd constant aanwezig.

De toename van het serum-IgA berust op een selectieve toename van de IgA1-subklasse, de IgA2-spiegels zijn normaal.

IgA-bevattende immuuncomplexen zijn in de circulatie aangetoond in een frequentie van 17-64%, ook is de aanwezigheid van IgA-reumafactor beschreven.

IgA-nefropathie kan zeer traag evolueren zodat in sommige gevallen pas na verloop van jaren wordt overgegaan tot nemen van een nierbiopsie. Als er bij bloed- en urineonderzoek slechts geringe afwijkingen worden gevonden, is een biopsie niet zinvol, temeer omdat een behandeling bij lichtere vormen toch niet mogelijk is.

Indicaties voor biopsienamen zijn b.v. nefrotisch syndroom, proteïnurie van meer dan 1 gram per dag en hematurie samen met nierfunctieachteruitgang. De diagnose is slechts door middel van nierbiopsie met zekerheid te stellen.

=> lichtmicroscopie:

Dit is gekenmerkt door schijnbaar normale glomeruli afwisselend met glomeruli waar een toegenomen extracellulaire matrix en hypercellulariteit van het mesangium worden waargenomen.

Bijna alle morfologische manifestaties van

glomerulaire beschadiging zoals adhesies, segmentaire sclerose en sikkelvorming ('crescents') kunnen gezien worden.

Om die reden zijn er dan ook verschillende morfologische classificaties ontstaan. De gradering van de histologische schade steunt principieel op de ernst van de celproliferatie en de glomerulosclerose, het aantal 'crescents' en de aan-of afwezigheid van tubulaire atrofie en interstitiële celinfiltratie of fibrose.

=> immunofluorescentie:

Dit beeld is, in tegenstelling tot lichtmicroscopisch onderzoek, kenmerkend voor de diagnose van IgA-nefropathie.

IgA is hier het enige of dominant aanwezige immuunglobuline in alle glomeruli. Soms kunnen ook IgG, IgM en/of C3 aangetroffen worden, maar niet C4.

De diagnose van IgA-nefropathie kan hiermee gesteld worden met een accuraatheid van 98%.

De IgA-deposities kunnen zich beperken tot het mesangium (mesangiale type) of ook aanwezig zijn in de glomerulaire capillaire wand (capillaire type). Dit laatste type is vaak geassocieerd met progressieve nierinsufficiëntie.

Een **electronenmicroscopisch onderzoek** bevestigt merendeels het beeld dat vermoed wordt op basis van lichtmicroscopie en immunofluorescentie.

Hierbij is de aanwezigheid van electronendichte neerslagen in het mesangium de meest kenmerkende bevinding.

Wat nog dient opgemerkt te worden bij dit alles is dat soms maar een **late diagnose** gesteld wordt. Dit kan wanneer de symptomen jarenlang niet worden onderkend en microscopische hematurie of proteïnurie ontsnappen aan het medische oog. IgA-nefropathie wordt dan pas ontdekt bij symptomen als hypertensie en redelijk gevorderd nierfalen.

Ongeveer 20% van de patiënten heeft een verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 80 ml/min) op het moment van de diagnosestelling.

=> Differentiaal Diagnose:

Mesangiale depositie van IgA wordt ook waargenomen in de context van andere ziekten, meest frequent bij Henoch-Schönlein-purpura, lupus erythematosus (lupus-nefritis) en leverziekten.

De diagnose van primaire IgA-nefropathie veronderstelt dus een nierbiopsie met het uitsluiten van andere ziekten!

Een correcte diagnose is van zeer groot belang gezien de evolutie naar terminaal nierfalen bij ongeveer 25% van de patiënten over 20 tot 30 jaar. Bovendien kunnen een aantal risicofactoren worden onderkend en ondervangen teneinde de progressie van het nierlijden te vertragen.

Bij de verwante ziekte van **Henoch-Schönlein** treden naast de nierverschijnselen ook gewrichtsklachten, buikklachten en vlekjes op de huid (purpura) op. Bij **lupus-nefritis** wordt in het nierbiopt, in tegenstelling tot IgA-nefritis, vaak positiviteit voor C1q (immuunglobuline) gezien en staan subendotheliale immunedeposities ook veel meer op de voorgrond bij electronen-microscopisch onderzoek.

Bij deze differentiaaldiagnose is goed clinicopathologisch overleg met het klinisch en/of serologisch aantonen danwel uitsluiten van systemische lupus erythematosus en Henoch-Schönlein-purpura essentieel.

BEHANDELING

De laatste jaren worden behandelingen toegepast om eventueel nierfunctieverlies te vertragen:

Van een goede controle van de bloeddruk werd aangetoond dat deze de nierfunctieachteruitgang bij IgA-nefropathie en andere glomerulonefritiden verminderde.

ACE-inhibitoren of angiotensinell-receptorblokkers zijn daarbij meer efficiënt dan andere hypertensiva.

Men tracht de bloeddruk op een normaal niveau te houden (max. 130/80 mmHg) en zo de proteïnurie te verminderen (liefst in associatie met eiwitbeperkt dieet).

Een **eiwitbeperkt** dieet wordt meestal aangeraden bij patiënten die reeds ernstige nierinsufficiëntie hebben, maar het gebruik is controversieel: in sommige gevallen zou het van weinig waarde zijn en zelfs nadelig (risico op ondervoeding). De beslissing ligt hier bij de nefroloog.

Bij patiënten met hypertensie of oedemen wordt best een Na-beperkt dieet aangeboden.

Een **acuut nierdieet** (beperking eiwitten, Na, P en K) hoeft niet zolang IgA-nefropathie nog

niet gevorderd is tot nierfalen.

Bij patiënten met een **ernstiger vorm** van IgA-nefropathie probeert men ook wel de ziekte met afweeronderdrukkende medicijnen (immunosuppressiva), zoals vb. **Prednisone**, tot rust te brengen.

In een beperkt aantal studies werd aangetoond dat zij de achteruitgang van de nierfunctie tot stilstand brengen samen met een vermindering van de hematurie en proteïnurie.

Daar het nut van deze zwaardere behandeling nog niet vaststaat, vinden deze behandelingen in onderzoeksverband plaats.

Bij massale proteïnurie (> 3,5 gr/dag) gaat men dikwijls over tot toedienen van orale steroïden; dit omdat de massale proteïnurie op zich symptomen veroorzaakt die gegroepeerd worden onder de term 'nefrotisch syndroom'.

Wanneer het lichaam hier niet op reageert, gaat men soms over tot de toediening van sterkere immunosuppressiva zoals **Cellcept**. Maar deze kunnen soms nadeliger zijn dan het niet toedienen ervan en na het staken van de behandeling treedt een onmiddellijke relapse op.

Het gebruik van immunosuppressiva, zoals b.v. mycophenolaat mofetil (Cellcept) is controversieel. De beschikbare studies tonen geen voordeel (1-2) of slechts een beperkte verbetering(3) met Cellcept.

Gerandomiseerde studies zijn nog steeds lopende(4).

⇒ Diverse andere therapieën (visolie, difantoïne, danazol, cyclofosfamide, profylactische antibiotische therapie, tonisillectomie, plasmaferese e.a.) zijn met wisselend succes uitgetoet. Men kan wel stellen dat bij een snel-progressieve IgA-nefropathie met extracapillaire proliferatie een therapie met methylprednisolon-bolussen, cyclofosfamide en eventueel plasmaferese zeer goed te verdedigen is.

Bij patiënten die **progressief nierfalen** ontwikkelen zal de behandeling bestaan uit **dialyse of niertransplantatie**.

Doorgaans recidiveert IgA-nefropathie na transplantatie en dit met een toenemende frequentie naarmate de tijd na transplantatie vordert (50% na 2 jaar), maar leidt het zelden tot symptomen.

Toch treedt een progressief verlies van

nierfunctie (gewoonlijk na 6 jaar) op.

Dysfunctie van het transplantaat is vaak echter multifactorieel (chronische reëctie, ciclosporinetoxiciteit....).

De overleving van het transplantaat is groter bij IgA-nefropathie dan bij andere nierziekten. Dit wordt toegeschreven aan IgA-antistoffen tegen HLA-moleculen die zouden bijdragen tot het blokkeren van IgG-of IgM-anti-HLA-antistoffen of cellulaire immuunreacties.

Bij een recidief-IgA-nefropathie na een eerste transplantatie bedraagt de kans op een recidief na een tweede transplantatie 90%.

BIBLIOGRAFIE

- (1) *Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study.*
Maes BD; Oyen R; Claes K; Evenepoel P; Kuypers D; Vanwalleghem J; Van Damme B; Vanrenterghem YF – *Kidney Int* 2004 May;65(5): 1842-9
- (2) *Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial.*
Frisch G; Lin J; Rosenstock J; Markowitz G; D'Agati V; Radhakrishnan J; Preddie D; Crew J; Valeri A; Appel G – *Nephrol Dial Transplant* 2005 Oct; 20(10):2139-45. Epub 2005 Jul 19.
- (3) *Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy.*
Tang S; Leung JC; Chan LY; Lui YH; Tang CS; Kan CH; Ho YW; Lai KN.
Kidney Int 2005 Aug;68(2):802-12.
- (4) *One-year angiotensin-converting enzyme inhibition plus mycophenolate mofetil immunosuppression in the course of early IgA nephropathy: a multicenter, randomised, controlled study.*

Dal Canton A; Amore A; Barbano G; Coppo R; Emma F; Grandaliano G; Klersy C; Perfumo F; Rizzoni G; Schena FP; Sepe V – *J Nephrol* 2005 Mar-Apr;18(2):136-40.

de Jong PE, Koomans HA, Weening JJ (1996). *Klinische Nefrologie* (2e druk). Bunge/Elsevier; Utrecht/Amsterdam.

Dr.P.E.de Jong, dr.H.A.Koomans, dr.J.J.Weening (2000). *Klinische Nefrologie* (3e druk). Elsevier Gezondheidszorg, Maarssen.

Richard J Johnson – John Feehally (2000). *Comprehensive Clinical Nephrology*. Harcourt Publishers Limited.

Tijdschrift voor Geneeskunde, 56, nr.20, 2000, p.1496-1507.
IgA-nefropathie, B.Maes.

BARRATT J, et al. *Pathogenesis of IgA nephropathy*. *Semin. Nephrol* 2004; 24: 197-217

Cursus Nefrologie - kliniek-pathologie, versie DD. 1/10/01: N.Lameire-M.Praet.

Cursus posthogeschoolvorming 'Nefrologische verpleging' – Nefrologische pathofysiologie-diagnostiek in de nefrologie. Dr.J.M.Billiouw. Academiejaar 2006-2007.

Dr.J.M.Billiouw, Dr.E.Ghijssels, Dr.J.De Meester, OLV-Ziekenhuis Aalst

www.hollandsnoorden.com

www.igan.ca/id46.htm

<http://en.wikipedia.org/wiki/IgA>

www.nvn.nl

www.emedicine.com/med/topic886.htm

UpToDate 2006

NBVN 2005