

IGA NEFROPATIE

prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.

III. interní oddělení Ústřední vojenské nemocnice, Praha

IgA nefropatie (IgA-N) je nejčastější primární chronickou glomerulonefritidou. Vyskytuje se jako primární onemocnění, zřídka je sekundárním projevem chronických nemocí jater, střev, kůže či pojiva. V patogenezi, která není dosud zcela objasněna, se uplatňuje nadprodukce polymerního IgA₁. Diagnostický je imunofluorescenční nález difúzních depozit IgA v mesangiu glomerulů. IgA-N se v době stanovení diagnózy projevuje jedním ze 6 klinických syndromů. Nejčastějšími z nich jsou intermitentní či trvalá mikrohematurie nebo rekurentní makrohematurie. Průběh IgA-N je různorodý – u poloviny nemocných přetrvává patologický močový nález při zachované funkci ledvin, druhá polovina směřuje do chronické renální insuficience či selhání. S nepříznivou prognózou jsou spojené: mužské pohlaví, vyšší věk, chybění makrohematurie, přítomnost hypertenze, významné proteinurie, závažnější mesangiální a extrakapilární proliferace, glomerulosklerózy tubulointersticiálních a cévních změn.

V léčbě se uplatňují inhibitory ACE, kortikosteroidy a rybí tuk. O způsobu léčby rozhoduje velikost proteinurie, úroveň ledvinové funkce a histologický nález. V případě rychle progredující IgA-N se doporučuje kombinace kortikosteroidů a cyklofosfamidu. Přítomná ledvinová nedostatečnost se léčí podle stupně závažnosti konzervativním způsobem nebo náhradou funkce ledvin dialýzou či transplantací.

Klíčová slova: IgA nefropatie, chronická glomerulonefritida, hematurie, inhibitory ACE, kortikosteroidy, rybí tuk.

IGA NEPHROPATHY

IgA nephropathy (IgA-N) is the most frequent primary chronic glomerulonephritis. It occurs as a primary disease. IgA-N is, in some rare instances, a secondary manifestation of chronic liver, intestinal, skin, or connective tissue diseases. Its pathogenesis is not yet fully understood, particularly the overproduction of the polymeric IgA₁. The immunofluorescent finding of diffuse mesangial deposits of IgA is diagnostic. At the time of establishment of the diagnosis IgA-N manifests itself by one of six clinical syndromes. Intermittent or permanent microhematuria or recurrent macrohematuria are the most frequent of these. The course of IgA-N is heterogeneous, one being a pathological urinary finding with a normal renal function persisting in one half of patients, and another being a progression to chronic renal insufficiency or failure. An unfavourable prognosis is associated with male sex, older age, absence of macroscopic hematuria, presence of hypertension, significant proteinuria, marked mesangial and extracapillary proliferation, glomerulosclerosis and vascular lesions.

ACE inhibitors, corticosteroids and fish oil are used in the treatment of IgA-N. The amount of proteinuria, the level of renal function and the histological findings determine the form of treatment. In the case of rapidly progressive IgA-N a combination of corticosteroids with cyclophosphamide is recommended. The renal insufficiency is treated according to the degree of its severity and this treatment can range from conservative to renal replacement methods.

Key words: IgA nephropathy, chronic glomerulonephritis, hematuria, ACE inhibitors, corticosteroids, fish oil.

Úvod

IgA nefropatie (IgA-N) byla popsána před 30 lety (1). Je celosvětově nejčastější primární chronickou glomerulonefritidou (4). Projevuje se rekurentní makroskopickou nebo intermitentní či trvalou mikroskopickou hematurií a nebo proteinurií. Charakteristickým rysem IgA-N je výskyt nebo zvýraznění hematurie v těsné časové závislosti na vzniku akutního zánětlivého onemocnění horních dýchacích cest. Typickým morfologickým nálezem je přítomnost imunodepozit IgA v mesangiu glomerulů. Původní předpoklad o benigním charakteru onemocnění se nepotvrdil. IgA-N je velmi častou příčinou vzniku vleklého nezvratného selhání ledvin (17).

Výskyt IgA-N

IgA-N může vzniknout v každém věku, nejčastěji ve 2.-3. dekádě. U mužů bývá 2–6× častější než u žen (4). Většina onemocnění je sporadických, ale existuje také rodinný výskyt. IgA-N je onemocnění s rozdílnou geografickou a rasovou prevalencí. Představuje 29,2 % všech glomerulárních onemocnění v Asii, 12 % v Austrálii, 10,7 % v Evropě a jen 5 % v USA (14). V České republice byl zjištěn výskyt

11,4 případů za rok na milion obyvatel (13). Znalost skutečného zastoupení IgA-N je ovlivněna i nejednotným přístupem k indikaci renální biopsie.

Patogeneze

IgA-N je imunokomplexovou glomerulonefritidou s dosud ne zcela objasněným mechanismem vzniku (3). Antigeny představuje heterogenní skupina virů, bakterií či některých složek potravy (např. gliadin). Dochází k odchylkám v tvorbě protilátek IgA zvýšenou produkcí sliznicemi nebo kostní dření. V séru, v cirkulujících imunokomplexech a v glomerulech je přítomno velké množství polymerního IgA₁. Snížené odstraňování IgA₁ a imunokomplexů obsahujících IgA₁ z cirkulace v důsledku poruchy glykosylace nebo narušení fagocytózy usnadňuje jejich ukládání v mesangiu glomerulů. Za poškození glomerulů, tubulů a intersticia jsou zodpovědné některé složky komplementu, cytokiny, endotelin, tromboxan A₂, angiotenzin II, adhezní molekuly a koagulační faktory. Pro genetickou predispozici svědčí rodinný výskyt IgA-N a její častější asociace s HLA antigeny BW35, DR4 a DQ.

Morfologický obraz

Pro diagnózu IgA-N je rozhodujícím vyšetřením imunofluorescenční mikroskopie biopsií získané tkáně ledviny. Charakteristickým nálezem jsou výhradní nebo převládající difuzní depozita IgA v mesangiu glomerulů (4). Světelná mikroskopie přináší variabilní nález na glomerulech, tubulech a v intersticiu. Široce užívaná klasifikace Světové zdravotnické organizace (2) vymezuje 5 stupňů rozsahu glomerulárních změn:

1. minimální změny (ojedinělé zmnožení mesangální matrix)
2. malé změny (zvýšená proliferace a buněčnost mesangia)
3. fokální a segmentální glomerulonefritida (fokální a segmentální skleróza, buněčná proliferace v méně než 50 % glomerulů)
4. difuzní mesangioproliferativní glomerulonefritida (difuzní skleróza, mesangální proliferace a hypercelularita ve všech glomerulech)
5. difuzní sklerotizující glomerulonefritida (segmentální či globální skleróza a hyalinóza ve více než 80 % glomerulů).

Nález intersticiálních změn a extrakapilární proliferace je spojen nejen se závažnějším vstupním klinickým obrazem, ale také s horší prognózou (5).

Elektronová mikroskopie prokazuje difuzní nodulární depozita IgA v mesangiu, a v některých případech také ve stěně kapilárních klíčků, převážně v subendoteliální a v intramembranózní lokalizaci. Mohou být přítomné změny glomerulární bazální membrány.

Etiologie

Většina onemocnění IgA-N je idiopatických (Bergerova choroba). Nález imunodepozit IgA v mesangiu glomerulů může provázet řadu různých onemocnění (tabulka 1). Nejčastěji jde o Henochovu-Schönleinovu purpuru u dětí, chronická jaterní onemocnění, především cirhózu u dospělých, a také o glutenovou enteropatii při celiakii a Dühringově herpetiformní dermatitidě. Část postižených nemá klinické projevy glomerulárního onemocnění.

Klinický obraz

IgA-N se může projevit jedním z 6 klinicko-laboratorních syndromů (10) – tabulka 2:

1. **Ojedinělá ataka nebo rekurentní makrohématurie** (u 40–50 % nemocných) s těsnou vazbou na začátek infekčního onemocnění, nejčastěji horních dýchacích cest, méně na intenzivní fyzické zatížení nebo expozici chladu. Krvácení do moči, objevující se do 24 až 48 hodin od začátku prvních projevů anginy či zánětu nosohltanu (označení „synfaryngická hematurie“), je buď zcela asymptomatické nebo provázené bolestí bederních krajín a někdy i dysurickými obtížemi. Makroskopická hematurie může trvat hodiny až několik dní. Častěji se vyskytuje u IgA-N v dětském věku než u dospívajících a dospělých. Ataka makrohématurie se může objevit jak jednorázově, tak i vícekrát v průběhu IgA-N, intervaly jsou však nepravidelné. Až polovina

nemocných má makrohématurii alespoň 1 krát kdykoliv v průběhu onemocnění. V mezidobí může přetrvávat asymptomatická mikroskopická hematurie nebo je nález v moči zcela normální.

2. **Asymptomatická intermitentní nebo trvalá mikrohematurie a nebo proteinurie** je nejčastěji zjištěna jako náhodný nález při rutinním (preventivním) vyšetření moče. V době diagnózy IgA-N je mikroskopická hematurie přítomná u 95–100 % (8, 9). Proteinurie, převážně sdružená s hematurií, provází dvě třetiny nemocných s IgA-N, a zpravidla nepřesahuje 1g/24 hodin. Samotná asymptomatická proteinurie jako vstupní projev IgA-N je řídkým nálezem. Hypertenze se v době diagnózy může vyskytnout až u 34 % případů (9). V dalším průběhu se její výskyt zvyšuje a může dosáhnout 54 % (6). Nemocní s IgA-N mají zvýšené sérové koncentrace IgA, polymérního IgA, IgA revmatoidního faktoru a imunitních komplexů obsahujících IgA. Vzestup sérového IgA se nachází u poloviny nemocných (6).

3. **Akutní nefritický syndrom** (sdružený výskyt patologického močového nálezu, hypertenze a porušené funkce ledvin) má v době diagnózy 10 % nemocných s IgA-N. Jeho přítomnost předpovídá závažnější histologické změny. Je nutné odlišit akutní postinfekční glomerulonefritidu.

4. **Nefrotický syndrom** (proteinurie > 50 mg/kg tělesné hmotnosti/24 hodin) se vyskytuje v době stanovení diagnózy renální biopsií jen ojediněle.

5. **Akutní selhání ledvin** je málo časté a reverzibilní. Vzniká v souvislosti s výraznější makrohématurii a spíše než tubulární obstrukci je vyvoláno akutní tubulární nekrosou. Méně častou příčinou je rychle progredující IgA-N.

6. **Chronické selhání ledvin** má v době morfologického potvrzení diagnózy 6–16 % pacientů (6, 17).

Tabulka 1. Přehled onemocnění s výskytem depozit IgA v mesangiu glomerulů

1. Primární (idiopatické) – IgA nefropatie (Bergerova choroba)
2. Se systémovými projevy – Henochova – Schönleinova purpura
3. Sdružené s:
– onemocněním jater, celiakií, Crohnovou chorobou
– psoriázou, herpetiformní dermatitidou
– systémovými onemocněními pojiva (systémový lupus erythematosus, seronegativní spondylartritida, Reiterův a Sjögrenův syndrom, Běchtěrevova choroba)
– ANCA – asociovanými vaskulitidami
– monoklonální IgA gamapatií
– plicní hemosiderózou
– infekcí (AIDS, lepra, tbc, toxoplazmóza)
– nádory (plic, pankreatu)
– obliterující tromboangiitidou (Bürgerovou chorobou)

Tabulka 2. Klinické projevy IgA nefropatie

1. Ojedinělá ataka nebo rekurentní makrohématurie
2. Asymptomatická intermitentní nebo trvalá mikrohematurie a nebo proteinurie
3. Akutní nefritický syndrom
4. Nefrotický syndrom
5. Akutní selhání ledvin
6. Chronické selhání ledvin

Diferenciální diagnostika

Je nutné odlišit 2 další nejčastější příčiny glomerulární hematurie – hereditární nefritidu a onemocnění tenkých bazálních glomerulárních membrán. V rozlišení pomáhá anamnéza a vyšetření moče u asymptomatických rodinných příslušníků.

Hereditární nefritida (Alportův syndrom) – pozitivní rodinná anamnéza s výskytem makroskopické hematurie, renálního selhání a postižení sluchu.

Onemocnění tenkých bazálních membrán – častěji bývá mikrohematurie (makrohematurie jen u 10 % postižených), rodinný výskyt hematurie, ale bez sluchového postižení a selhání ledvin („benigní familiární hematurie“).

V pořadí další diferenciálně diagnostickou možností je lehký průběh akutní postinfekční (poststreptokokové) glomerulonefritidy, který se může rovněž projevat pouze izolovanou mikrohematurií, avšak během několika měsíců dochází k úplné normalizaci močového nálezu. Definitivní rozlišení výše uvedených stavů je možné pouze biotickým vyšetřením ledvin.

Průběh onemocnění

Přirozený vývoj a konečný osud nemocných s IgA-N může být velmi variabilní – od spontánní remise přes přetrvávání izolovaného patologického močového nálezu až k vleklému nezvratnému selhání ledvin. Údaje o četnosti klinické remise se různí. Po 5 až 8letém sledování byla u dětí zjištěna v 18 až 53 % (5). U dospělých je vymizení aktivity onemocnění (s dále přítomnými mesangiálními depozity IgA) méně časté. Naopak přetrvávání patologického močového nálezu bylo po 6 letech nalezeno u 64 % dětí s IgA (5). S prodlužující se dobou sledování průběhu IgA-N byla opuštěna domněnka o benigním onemocnění. Po 10–25 letech se již 20–45 % osob s IgA-N nachází v chronické renální nedostatečnosti (4, 6).

Snaha zabránit nebo zpomalit progresi IgA-N spočívá ve zjišťování faktorů spojených s nepříznivým vývojem a v jejich ovlivnění léčbou. Predikce možného průběhu IgA-N vychází z hodnocení prvotních klinických projevů, laboratorních ukazatelů, histologického nálezu při prvotní renální biopsii a z výsledků získaných při dalším sledování. Cenné informace může přinést i opakovaná renální biopsie. Mezi klinické a laboratorní indikátory nepříznivé prognózy IgA-N se řadí vyšší věk v době diagnózy, mužské pohlaví, přítomnost hypertenze, velké proteinurie, snížené funkce ledvin a chybění makrohematurie (7). Do morfologických nálezů spojených s nepříznivým vývojem IgA-N patří výraznější mesangiální proliferace, přítomnost významného počtu srpků, glomerulosklerózy, intersticiální infiltrace a fibrózy, tubulární atrofie a vaskulární hyalinózy (7, 12).

Nemocné s IgA-N lze podle jejich prognózy (tendence ke vzniku renální nedostatečnosti) rozdělit do 3 skupin (16):

1. rychle progredující (5 %) – s klinickým a histologickým obrazem rychle progredující glomerulonefritidy
2. pomalu progredující (40 %) – s přítomnými faktory nepříznivé prognózy, bez léčebného zásahu pomalu dospívající do renální insuficience

3. neprogredující – bez rizikových faktorů.

Rekurence IgA-N v transplantované ledvině je častá. Mesangiální depozita se ve štěpu objeví u 1/2 pacientů, často bez klinické symptomatologie. Naopak při transplantaci štěpu od dárce s IgA-N nemocnému s jinou ledvinovou chorobou mesangiální depozita IgA vymizí.

Léčba

Z přehledu možných léčebných opatření u IgA-N vycházejících z předpokládaných patogenetických mechanismů (tabulka 4) je zřejmé, že se u některých postupů usuzuje na možnost příznivého působení na více úrovních.

Inhibitory ACE – cílem je snížit druhotné (nezánětlivé) glomerulární poškození. Úpravou zvýšeného intraglomerulárního tlaku a zlepšením filtračních vlastností stěny glomerulární kapiláry vedou k poklesu proteinurie. Ve srovnání s jinými antihypertenzivy mnohem více zpomalují progresivní pokles glomerulární filtrace. Od kombinace s antagonisty angiotenzinu II (blokátory AT₁ receptoru) se očekává zvýšení antiproteinurického efektu a další zpomalení úbytku glomerulární filtrace.

Kortikosteroidy – jsou účinné u IgA-N s minimálními změnami glomerulů ve světelné mikroskopii a s nálezem splynutí výběžků podocytů epiteliálních buněk stěny glomerulární kapiláry při elektronmikroskopickém vyšetření. Tito nemocní mají malou nebo žádnou hematurii, ale výraznou proteinurii, obvykle v rámci nefrotického syndromu. Doporučovaná počáteční dávka prednisonu je 1 mg/kg/24 hod, u nemocných s dobrou léčebnou odezvou se snižuje po 8 týdnech na udržovací dávku 30–40 mg ob den při celkovém trvání léčby 6 měsíců. Projevem klinické remise je pokles až vymizení proteinurie a stabilizace renální funkce. Někdy je třeba podat cyklofosamid pro časté relapsy proteinurie. Bohužel většina ostatních nemocných s IgA-N a nefrotickým rozmezím proteinurie má v histologickém nálezu mnohem pokročilejší onemocnění, a proto již sporný prospěch z kortikosteroidní léčby.

Rybí tuk – obsahuje polynenasycené mastné kyseliny (omega-3-PUFA), eicosapentanovou a docosahexanovou kyselinu. Tyto látky nejspíše zasahují do produkce cytokinů a eikosanoidů, ovlivňují propustnost membrán a snižují agregaci trombocytů. Dochází k poklesu proteinurie a intenzity zánětlivé odpovědi na depozici imunokomplexů s IgA v ledvinách. Léčebné výsledky nejsou jednoznačné, výhodou je chybění závažných nežádoucích účinků. Rybí tuk je účinnější u IgA-N s výraznější proteinurií. Podává se u nemocných se sníženou clearancí kreatininu (< 1,11 ml/s) ve formě tablet v denní dávce 12 g / 24 hodin dlouhodobě (10). Toto množství odpovídá 170 g filetu pacifického herinka.

Cyklosporin – snižuje proteinurii a hladinu IgA v cirkulaci. Jeho použití je limitováno nefrotoickými účinky vedoucími ke zvýšení sérové koncentrace kreatininu.

Nízkoantigenní dieta – smyslem vynechání glutenu, mléčných výrobků a většiny masa je představa o snížení aktivity slizničního IgA systému. U některých onemocnění IgA-N může dojít k poklesu proteinurie a ke zlepšení mor-

fologického nálezu v renální rebiopsii. Nelze však předpovědět jejich efekt z hlediska dlouhodobé prognózy, stejně tak nelze určit, u kterých nemocných bude příznivá časná léčebná odpověď.

Intravenózní imunoglobuliny – snižují tvorbu IgA a upravují částečnou deficienci IgG zjišťovanou u nefrotických syndromů a predisponující ke vzniku infekčních komplikací. Po intermitentně podávaných velkých dávkách (1 g/kg) po dobu 6 měsíců u nemocných s aktivní IgA-N a rychlou progresí renální insuficience byl pozorován anti-proteinurický efekt, zpomalení úbytku glomerulární filtrace, snížení zánětlivé aktivity a imunodepozit v ledvinách.

Další zkoušené léčebné postupy – nebyla prokázána účinnost kombinovaného podání cyklofosfamidu + dipyridamolu + warfarinu a rovněž chybí přesvědčivé údaje o efektu kombinace prednisonu s azathioprinem (11).

Je dosti obtížné stanovit jednoznačné doporučení pro léčbu IgA-N. Problémem je, že neumíme přesně identifikovat ty nemocné (celkem 50 % všech IgA-N), kteří jsou předurčení ke vzniku ledvinové nedostatečnosti. Proto se v léčbě zaměřujeme na osoby s vyjádřenými klinickými a morfolo- gickými prediktory nepříznivé prognózy (tabulka 3).

Jednoznačná shoda je v doporučení následujících léčeb- ných opatření:

1. včas a účinně léčit hypertenzi s upřednostněním inhibi- torů ACE, při nesnášenlivosti antagonistů angiotenzi- nu II
2. stejná léčba je na místě u normotenzních nemocných, kteří mají proteinurii > 1 g/24 hod a progresivní renál- ní insuficienci; snahou je snížit proteinurii o 40–50 % výchozí hodnoty
3. kortikosteroidy se doporučují u IgA-N s nefrotickým syndromem na podkladě minimálních glomerulárních změn a u progredujícího onemocnění s velkou proteinu- rií a závažným nálezem v biopsii (glomeruloskleróza, výrazná proliferace)
4. rybí tuk se podává u onemocnění s pokračujícím snižo- váním funkce ledvin navzdory léčbě inhibitory ACE a kortikosteroidy

Literatura

1. Berger, J., De Montenera, H., Hinglais, N. (1966): Classification des glomérulonephrites en pratique biopsique. Proceedings of the Third International Congress on Nephrology, Washington, 2: 198–221.
2. Churg, J., Sobin, L. H. (1982): Renal disease. Classification and atlas of glomerular disease. Igaku – Shoin, Tokyo.
3. Coppo, R., Emancipator, S. (1994): Pathogenesis of IgA nephropathy. Established observations, new insights and perspectives in treatment. J. Nephrol., 7: 5–15.
4. D'Amico, G. (1987): The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. Q. J. Med., 64: 709–727.
5. Giani, M., Damiani, B., Ghio, L. et al. (1994): Clinical features and prognosis in childhood IgA nephropathy. Ren. Fail., 16: 629–636.
6. Ibels, L. S., Gyory, A. Z., Caterson, R. J. et al. (1997): Primary IgA nephropathy: Natural history and factors of importance in the progression of renal impairment. Kidney Int., 52 (Suppl. 61): S67–S70.
7. Johnston, P. A., Brown, J. S., Braumholtz, D. A. et al. (1992): Clinicopathological correlations and long-term follow-up of 253 United Kingdom patients with IgA nephropathy. A report from the MRC glomerulonephritis registry. Q. J. Med., 84: 619–627.
8. Matoušovic, K., Rossmann, P., Skibová, J. et al. (1992): IgA nefropatie. Morfo- logie, klinický obraz a význam mesangiálních uloženin fibrinoidu. Čas. Lék. Čes., 131: 174–177.
9. Monhart, V., Petrů, K., Marek, J. (1995): IgA nefropatie u dospívajících a do- spělých: Klinicko-morfologická korelace. Aktualita v nefrologii, 2: 27–30.

Tabulka 3. Ukazatelé nepříznivé prognózy IgA nefropatie

Klinické:	mužské pohlaví dospělý věk nepřítomnost makrohémie perzistující proteinurie > 1 g/24 hod nekontrovaná hypertenze porucha funkce ledvin v době diagnózy
Morfologické:	tubulární atrofie intersticiální fibróza přítomnost srpků (> 50 % glomerulů) glomeruloskleróza arterioskleróza / arterioloskleróza

Tabulka 4. Léčebné přístupy u IgA nefropatie

1.	Odstranění infekčního ložiska – antibiotika, tonzilektomie
2.	Snížení celkové imunitní odpovědi – kortikosteroidy, cyklofosamid
3.	Odstranění cirkulujících imunokomplexů s IgA – fenytoin, dapson, plasma- feréza
4.	Snížení lokální produkce cytokinů – kortikosteroidy, polynenasycené mastné kyseliny
5.	Protizánětlivý efekt v glomerulech – vysoké dávky kortikosteroidů
6.	Ovlivnění glomerulární hemodynamiky – inhibitory ACE, polynenasycené mastné kyseliny
7.	Snížení proteinurie – inhibitory ACE, cyklosporin
8.	Ovlivnění glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy – inhibitory ACE

5. u rychle progredující IgA-N se používá kombinovaná léčba zahajovaná intravenózně vysokými dávkami (pul- sy) metylprednisolonu s následujícím p.o. podáním prednisonu + cyklofosamid i.v. nebo p.o. + hemoelimi- nační léčba plasmaferézou
6. při opakující se tonzilitidě je vhodné provést tonzilek- tomii.

Nemocní s IgA-N ve stadiu renální insuficience se léčí konzervativně (dietní omezení bílkovin, restrikce soli v zá- vislosti na velikosti reziduální diurézy, výskytu otoků a při- tomnosti hypertenze, opatření k úpravě poruch kalciumfos- fátového metabolismu, acidobazické rovnováhy a anemie). Při terminálním nezvratném selhání ledvin je indikovaná di- alyzační léčba (hemodialýzou nebo kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou) a transplantace ledviny.

10. Monhart, V., Petrů, K. (1997): IgA nefropatie – patogeneza, klinika a prognó- za. Aktualita v nefrologii 3: 10–18.
11. Nolin, L., Courteau, M. (1999): Management of IgA nephropathy. Evidence – based recommendations. Kidney Int., 55 (Suppl. 70): S56–S62.
12. Radford, M. G. Jr., Donadio, J. V. Jr., Bergstralh, E. J. et al (1997): Predicting renal outcome in IgA nephropathy. J. Am. Soc. Nephrol., 8: 199–207.
13. Rychlík, I., Tesař, V. on behalf on the Czech Cooperative Glomerulonephritis Study Group (1998): Czech registry of renal biopsies in the year 1995. Nephrol. Dial. Transplant, 13: 823 (Abstr.).
14. Schena, F. P. (1990): A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. Am. J. Med., 89: 209–215.
15. Schena, F. P. and the Italian Group of Renal Immunopathology (1997): Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency and the renal diseases for 7 consecutive years. Nephrol. Dial. Transplant, 12: 418–426.
16. Tesař, V. (1997): Současné možnosti léčení IgA nefropatie. Aktualita v nefro- logii 3: 19–25.
17. Valderrábano, F., Berthou, F. C., Jones, E. H. P. et al. (1996): Report on ma- nagement of renal failure in Europe, XXV, 1994. End stage renal disease and di- alysis report. IgA nephropathy as primary renal disease. Nephrol. Dial. Transplant, 11(Suppl.1): S5–S9.