

## Veramente possiamo collocare la nefrite IgA in un abecedario per il pediatra di famiglia?

Ok, il dubbio è legittimo. Basti però dire che è la glomerulonefrite più comune del mondo<sup>1,2</sup>. I nuovi casi all'anno in Italia sono 1500: molto più numerosi delle meningiti o dei reumatismi.

Si tratta di patologia cronico-ricorrente, cosicché la prevalenza è almeno 10-20 volte maggiore rispetto ai numeri di incidenza, arrivando a interessare lo 1,3% della popolazione, a tutte le età. Questo significa che in media un pediatra di famiglia ne dovrebbe avere in cura almeno una.

Insomma, il pediatra di famiglia deve quanto meno conoscerla, saperla sospettare, saperne indicare a grandi linee la storia naturale e le possibilità di intervento, che probabilmente sarà affidato a un centro di riferimento.

### Dunque è una malattia con una evoluzione anche pericolosa?

Pericolosa sì, certo, ma non obbligatoriamente. Il decorso è molto variabile, e va da forme che guariscono spontaneamente a forme che cronicizzano o si riaccendono senza un deterioramento severo delle funzioni glomerulari, a forme che esitano in insufficienza renale nel giro di qualche anno. Quest'ultima evoluzione riguarda dal 15 al 40% dei malati. C'è una discreta correlazione tra i segni iniziali di gravità clinica (ipertensione), urinaria (proteinuria >1 g/die, persistenza di microematuria) e istopatologica, quindi un approccio prognostico di cauto ottimismo o di prudente pessimismo può essere avanzato fin dai primi mesi di osservazione<sup>3,5</sup>.

### La nefrite IgA è la stessa cosa della malattia di Berger, che si chiamava, una volta, ematuria benigna ricorrente?

Sì, è la stessa cosa. Ancora oggi la ricorrenza dell'ematuria è molto evocativa per la diagnosi, mentre il termine "benigno" è diventato meno accettabile<sup>6</sup>.

### Ma che cosa è esattamente questa nefrite IgA, e perché si chiama così?

È una nefrite mesangiale da immunocomplessi; si chiama così perché in genere le IgA sieriche sono elevate, e perché gli immunocomplessi circolanti e gli immunocomplessi precipitati (nei capillari del glomerulo e della cute) sono composti essenzialmente da IgA. Si chiama nefrite mesangiale perché questi immunocomplessi, elettrondensi, riescono a superare l'endotelio glomerulare e si ac-

## LA NEFRITE IgA

FRANCO PANIZON

Professore Emerito, Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, Università di Trieste

cumulano nel mesangio che sostiene il glomerulo.

Il quadro istologico e istochimico è dunque caratteristico. Al microscopio a luce polarizzata si nota allargamento delle regioni mesangiali, con infiltrazione cellulare e netta evidenza di un aumento della matrice, depositi mesangiali di IgA riconoscibili alla immunostochimica, a cui corrispondono i depositi elettrondensi che si riconoscono invece alla microscopia elettronica. In realtà, in questi immunocomplessi<sup>6</sup> è presente anche una certa quantità di IgG, di IgM e di C3.

Il quadro, sia istologico che funzionale, è nella grande maggioranza dei casi, almeno all'inizio, quello di una nefrite focale, limitata a una parte del glomerulo; ma, come si è detto, la sua evoluzione, nei casi con prognosi meno buona, è verso una glomerulonefrite diffusa, con un interessamento globale del glomerulo e con una progressiva compromissione della filtrazione glomerulare, con ipertensione.

### Come si fa a dire che le immunoglobuline circolanti e poi aggregate in immunocomplessi e precipitate nel mesangio, sono "possibilmente" di origine tonsillare?

"Possibilmente" è una parola poco impegnativa. In verità sappiamo poco della sede di produzione delle IgA: sappiamo solo che le ricadute della nefrite IgA, specie nel bambino, sono spesso concomitanti a tonsillofaringiti febbrili, e sappiamo bene che il tessuto linfatico tonsillare produce anticorpi locali e circolanti di tutte le classi. Esiste ancora (vedi dopo) una qualche evidenza sulla efficacia della tonsillectomia per interrompere le ricadute di ematuria.

Sappiamo inoltre che le IgA appartengono a due sottoclassi: le IgA1, molto glicosilate, che sono prodotte sia dalle plasmacellule del tessuto linfatico submucosale sia dalle plasmacellule del midollo e del tessuto linfatico non sottomucosale, e le IgA2, poco glicosilate, che sono prodotte soltanto dal tessuto linfatico non sottomucosale. Nella nefrite IgA sono in causa solo le IgA1 e si ritiene che la loro origine sia mucosale<sup>7,9</sup>. Per inciso, le IgA

circolanti della nefrite di cui stiamo parlando sono meno glicosilate della norma e forse a questo devono la loro attitudine a precipitare nell'endotelio glomerulare e ad accumularsi nel relativo mesangio<sup>9</sup>. È possibile che un difetto genetico nella glicosilazione delle IgA1 costituisca la base per la più che occasionale ricorrenza familiare e per la tendenza alle ricadute e alla cronicizzazione della malattia.

### Come si manifesta, o come si può sospettare la nefrite IgA?

Per lo più è asintomatica o oligosintomatica: si presenta sostanzialmente in due forme: come macroematuria ricorrente (urine color tè, eventualmente lombalgia) o come microematuria cronica. Spesso le due manifestazioni sono concomitanti (microematuria cronica con esacerbazioni ricorrenti). La macroematuria nelle forme ricorrenti tipicamente accompagna o segue di poco episodi acuti tonsillofaringei, e questo ha fatto sì che la tonsillectomia sia stata presa in considerazione tra gli interventi terapeutici.

### E c'entra la glomerulonefrite IgA con la glomerulonefrite della porpora di Schoenlein-Henoch?

Sì, c'entra: sono eguali, e due bambini (anche gemelli) della stessa famiglia possono fare rispettivamente l'una e l'altra<sup>10</sup>. Forse anche il substrato costituzionale (difetto di glicosilazione delle IgA1?) è lo stesso<sup>11</sup>; anche la storia naturale è simile, sebbene, almeno in Italia, la nefrite di Schoenlein-Henoch sia relativamente rara (molte ematurie della porpora anafilatoide sono vescicali) e tendenzialmente autolimitata.

### Come si fa la diagnosi?

Con l'ago-biopsia renale.

### È una pratica abbastanza sicura?

Sì, è sempre imbarazzante richiederla, perché non può non comportare preoccupazione, e certamente conviene passare per questo attraverso un'autorità nefrologica (possibilmente pediatrica) che ne confermi l'indicazione. Ma è una metodica sempre più tranquilla (oggi mirata in ecografia) e affidabile.

### Ma ne vale comunque la pena? O meglio: quando è che diventa ragionevole farla?

Quando il sospetto sia abbastanza forte, quando la malattia duri da abbastanza tempo, quando i segni renali, in particolare la proteinuria, siano consistenti e persistenti; e, naturalmente, quando ci si trovi di fronte a segni di interessamento glomerulare funzionale, cioè aumento della creatinina e/o uno spostamento dei valori pressori verso l'alto. Quando, cioè, si pensi alla opportunità/necessità di un intervento terapeutico.

Questa è in realtà la nostra opinione, ma è più che lecito dissentire. In Giappone lo screening delle anomalie urinarie nelle scuole è fatto correntemente, e la ricerca biotica di una spiegazione di tali anomalie, ove persistenti e significative, è piuttosto la regola che l'eccezione. Nei Paesi anglosassoni, e anche nella cultura europea, c'è meno attenzione a questo aspetto e il ricorso alla biopsia renale è in genere limitato e più cauto, quanto meno nel bambino.

### A quale tipo di intervento terapeutico si può pensare?

Diciamo subito che i dati che possiamo trovare nella letteratura e che rispondono ai criteri della EBM non riguardano specificamente l'età pediatrica, durante la quale è anche possibile che la prognosi sia statisticamente migliore che nell'adulto: quindi vanno presi con doppia cautela.

Comunque ci sono ragionevoli evidenze sulla efficacia di un trattamento con olio di pesce<sup>12-14</sup>; meno chiare, ma abbastanza convincenti evidenze della efficacia degli ACE-inibitori, almeno sul sintomo proteinuria oltre che sul sintomo protezione<sup>15</sup>, e infine evidenze sulla efficacia di trattamenti immunosoppressivi<sup>16</sup>.

La tonsillectomia, in studi clinici non controllati, sembra efficace nel proteggere dalle ricadute<sup>17,18</sup>.

### In sostanza, possiamo cercare di stendere un piccolo algoritmo?

Proviamo. Il sospetto verrà da un esame di routine (microematuria isolata o con proteinuria significativa: > 300 mg/l) o da una storia clinica (urine color tè, più raramente dolore lombare, con esame urine positivo).

Gli esami comprenderanno: a) la misurazione della pressione arteriosa; b) una creatininemia (ricordare che la creatininemia cresce in funzione della statura, e che la clearance teorica, che è il vero valore di riferimento nell'età pediatrica,

e che dovrebbe essere > 100 ml/m<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> può essere calcolata con sufficiente accuratezza su una frazione che ha al numeratore la metà della statura in cm e al denominatore la creatininemia in mg%ml); c) un dosaggio delle immunoglobuline, del complemento, degli anticorpi anti-SBA.

L'esame delle urine e il controllo della pressione saranno ripetuti più volte, e così anche il controllo della creatininemia, se al primo esame fosse risultata alterata. In presenza di ipertensione o di difetto di filtrazione (= clearance della creatinina < 90-100) e/o in funzione della persistenza (qualche mese) e/o della entità (albumina > 500 mg/l, emazie > 20/mm<sup>3</sup>) e/o della ricorrenza (macroematuria) e/o dell'evoluzione (peggioramento), decideremo sull'attendibilità della diagnosi.

Da questo punto in avanti la biopsia è ragionevole, ed è ragionevole un intervento. In assenza di dati convalidati dalla EBM, una scelta prudente potrebbe essere quella di un intervento a basso costo biologico. In questo si può comprendere anche l'ipotesi di una tonsillectomia, quanto meno se c'è una concorrenza tra tonsillofaringite e ricadute di ematuria. La somministrazione di 10-15 ml/die di olio di fegato di merluzzo sembrerebbe altrettanto innocua, di dimostrata efficacia e dunque doverosa. In presenza di ipertensione, anche limite, o di proteinuria > 1 g/l l'uso di un ACE-inibitore è, allo stesso modo e per lo stesso tipo di ragionamento, quasi inevitabile<sup>3</sup>.

### Ultima domanda: screening o non screening?

Risposta negativa. In realtà, in uno dei Paesi in cui si fa uno screening nefrologico mediante l'esame delle urine (Canada) risulterebbe che i bambini che hanno ricevuto una diagnosi di nefropatia medica (che non potrà non aver compreso anche, come sua fetta maggiore, la nefropatia IgA) hanno un'evoluzione migliore rispetto a quelli in cui la diagnosi è stata fatta clinicamente. Ma questo è vero per molte delle malattie che si diagnosticano per screening in pazienti asintomatici, poiché, a priori, quest'ultimo gruppo comprende una quota di forme lievi, a prognosi presumibilmente spontaneamente benigna. Mancano quindi notizie sufficienti sulla storia naturale di questi casi e sulla efficacia, su questi, della terapia rispetto alla non terapia. Solo un progetto di ricerca a lungo termine potrebbe rispondere al quesito,

to, e dovremmo aspettare troppi anni per avere una risposta convincente.

### Bibliografia

1. Julian BA, Wald FB, Rifai A, Mesteky J. IgA nephropathy, the most common glomerulonephritis worldwide: a neglected disease in the United States. *Am J Med* 1988;84:129.
2. D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the World. IgA nephropathy. *QJ Med* 1987;245:709.
3. Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2002;347:738.
4. Radford MG jr, Donadio JV jr, Bergstrahl EJ, Grande JP. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:199.
5. Alamartine E, Sabatier JC, Guerin C, et al. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: an extensive study with univariate and multivariate analyses. *Am J Kidney Dis* 1991;18:12.
6. Galla JH. IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995;47:337.
7. Bene MC, Faure GC. Mesangial IgA in IgA nephropathy arises from the mucosa. *Am J Kidney Dis* 1988;12:406.
8. Julian BA, Tomana M, Novak J, Mesteky J. Progress in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1999; 29:53.
9. Mesteky J, Tomana M, Crowley-Nowick PA, et al. Defective galactosylation and clearance of IgA1 molecules as a possible etiopathogenic factor in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 1993;104:172.
10. Meadow SR, Scott DG. Berger Disease: Henoch-Schoenlein Syndrome without the rash. *J Pediatr* 1985;106:27.
11. Rena G, Begg F, Ross A, et al. Molecular cloning, genomic positioning, promoter identification and characterization of the novel cyclic AMP-specific phosphodiesterase PDE-AA10. *Mol Pharmacol* 2001;59:996.
12. Hamazaki T, Tateno S, Sishido H. Eicosapentaenoic acid and IgA nephropathy. *Lancet* 1984;1:1017.
13. Donadio JV jr, Bergstrahl EJ, Offord KP, et al. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 1994;331:1194.
14. Grande JP, Walker HJ, Holun BJ, et al. Suppressive effects of fish oil on mesangial cell proliferation in vitro and in vivo. *Kidney Int* 2000;57:1027.
15. Ruso D, Pisani A, Balletta MM, et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitory and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999;33:551.
16. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy. A randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:883.
17. Bene MC, Hurault de Ligny B, Kessler M, et al. Tonsils in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 1993;104:153.
18. Rasche FM, Schwarz A, Keller F. Tonsillectomy does not prevent a progressive course of IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1999;51: 147.