

IGA NEFROPATIE U DĚTÍ - STÁLÁ SKEPSE NEBO NOVÉ NADĚJE?

doc. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.

II. dětská klinika LF MU a FN Brno – Dětská nemocnice

Primární IgA nefropatie (IgAN) je v dětském věku celosvětově rozšířena, její incidence v některých zemích je poměrně vysoká. V posledních letech byly uveřejněny četné nové informace snažící se postihnout etiopatogenezu, morfologický obraz, klinický průběh, diagnózu, léčbu a prognózu této nefropatie. Mnohé z publikovaných závěrů přispěly k objasnění některých nedořešených otázek tohoto onemocnění. Je velmi pravděpodobné, že IgAN je geneticky determinována, a to v celé řadě aspektů, které tuto chorobu doprovázejí. Léčba IgAN je však z praktického hlediska doposud otevřeným problémem. Hledání optimální terapie IgAN pokračuje, neboť je plně akceptován názor, že také v dětském věku má onemocnění progresivní charakter a může vést k chronickému selhání ledvin. Pro potřeby pediatrické nefrologické praxe je nezbytné diferencovat mezi primární a sekundární formou IgAN.

Klíčová slova: IgA nefropatie, etiopatogeneze, léčba, Schönlein-Henochova purpura, dětský věk.

IGA NEPHROPATHY IN CHILDREN - ONGOING SKEPTICISM OR A NEW HOPE?

Primary IgA nephropathy (IgAN) in childhood can be found all over the world, its incidence in some countries being relatively high. During the last few years a lot of new information on this subject has been published, all of which is contributing to a better understanding of the etiopathogenesis, morphologic picture, clinical history, diagnosis, treatment and prognosis of this nephropathy. Many of the published conclusions have contributed to a clarification of some of the unresolved questions about this disease. It is considered highly probable that IgA nephropathy is genetically determined, as signified by the wide range of signs which accompany this illness. However, from the practical point of view, the treatment of IgAN still remains a medical enigma. The search for the optimal therapy of IgAN continues because there is a general acceptance of the view that this disease is progressive and will result in childhood chronic renal failure. For the purpose of pediatric nephrological therapy, it is necessary to differentiate the primary from the secondary form.

Key words: IgA nephropathy, etiopathogenesis, therapy, Henoch-Schönlein purpura, childhood.

Úvod

IgA nefropatie (IgAN) reprezentuje jednu z nejčastějších forem primární glomerulonefritidy. V minulosti bylo toto onemocnění nezdědkou spojováno s termíny benigní a dobrá prognóza. Postupně však přibývalo dobře dokumentovaných sdělení, která především u dospělých pacientů dokládala, že v průběhu IgAN dochází u 20–50 % z nich k progresi ledvinového poškození až do stadia chronického selhání ledvin (5, 7). I v pediatrické literatuře podobná pozorování nechybí (15) a tak dva výše uvedené termíny se v klinické praxi ve spojitosti s tímto onemocněním přestaly téměř používat.

Aspekty epidemiologické a genetické

Přesto, že se IgAN vyskytuje ve všech geografických podmínkách, existují značné celosvětové rozdíly její četnosti. V Japonsku, Austrálii, Francii a Itálii tvoří IgAN 18–40 % všech forem primárních glomerulonefritid, v USA, Kanadě a Velké Británii pouze 2–10 %. Čím je tento rozdíl determinován, nelze doposud spolehlivě vysvětlit. Například o Austrálii je známo, že její populace je značně heterogenní, s velkým podílem přistěhovalců z jiných částí světa, a přitom všechny rasové skupiny jsou zde IgAN postiženy ve stejném poměru. Vysoká incidence IgAN v Japonsku je dávana do souvislosti s tím, že se zde u všech dětí ve věku 6–18 let každoročně (!) provádí skřínink zaměřený na detekci abnormálního nálezu při vyšetření moče. V případě pozitivního výsledku jsou děti odesílány k dalšímu podrobnému vyšetření. Není bez zajímavosti, že uvedený periodický skřínink byl v této asijské zemi akceptován i pro dospělou populaci. Diskutována je však také účast

doposud nepoznaných faktorů genetických, včetně vlivu životního prostředí. V USA některé studie prokázaly, že IgAN se častěji vyskytuje u bělochů a amerických Indiánů, jiné však tyto závěry nepotvrdily a uvedly stejnou incidenci onemocnění mezi dětmi kavkazské a afro-americké populace, a to i přesto, že v USA jsou ledvinové biopsie prováděny s menší četností než v jiných zemích (4).

Studována byla také familiární predispozice k IgAN. Publikované závěry (evropské i americké) konstatují, že tato predispozice pravděpodobně existuje a je vhodné na tuto skutečnost pamatovat při vyšetřování rodin, kde byla IgAN diagnostikována. Je to důležité i proto, že je popsán rozvoj IgAN u transplantované ledviny. Hledána byla také asociace IgAN s HLA systémem, zcela jednoznačné závěry však nebyly prozatím určeny. U dětí s touto nefropatií byla popsána vyšší frekvence HLA I. třídy (HLA – B12, Bw35, B37) a II. třídy (HLA – DR1, DR4). Vzhledem k polymorfismu HLA je v současné době větší pozornost věnována třem zástupcům II. třídy – DP, DQ a DR.

Řada referencí u pacientů s IgAN se týká hodnocení abnormálních nálezů při vyšetření jednotlivých složek imunitního systému (17). Rozsah mnohých z uvedených prací je zaměřen až na subcelulární úroveň a přesahuje charakter tohoto referátu. Proto jen stručně k účasti imunologických mechanismů. U řady dětí s IgAN je popisována zvýšená sérová koncentrace IgA, zvýšené množství buněk syntetizujících IgA, ale také in vitro zvýšená produkce IgA mononukleární periferní krve. Podobně byly také zjištěny u některých pacientů s IgAN abnormity při vyšetření C3 a C4 složek komplementu. Kontroverzně, a to i přes nálezy genetických mutací, prozatím vyznívají závě-

ry několika málo studií, které se snažily analyzovat roli kódujících genů při tvorbě jednotlivých částí řetězců IgA a jejich účast při rozvoji IgAN. Právě pro pacienty s tímto prokázaným polymorfismem je charakteristické zvýšení sérové koncentrace i zvýšená in vitro tvorba tohoto imunoglobulinu. Nemalé úsilí bylo také věnováno detailní analýze vlastního IgA. U IgAN rozhodující podíl přitom tvoří podtřída IgA1. Na rozdíl od ostatních imunoglobulinů je jedinečnost IgA1 v tom, že je vysoce glykosylován (obsahuje 5 krátkých oligosacharidových řetězců) a jeho molekula má na svém otočném rameni vysoký podíl některých aminokyselin (prolin, serin, threonin). Tyto aminokyseliny tvoří můstky, jejichž prostřednictvím jsou oligosacharidové řetězce spojeny. Na základě některých laboratorních analýz se předpokládá, že u nemocných s IgAN je geneticky determinována tvorba abnormálně glykosylovaného IgA1. Ten má zvýšenou afinitu k fibronektinu, lamininu a kolagenu IV ledvinných glomerulů s následným vychytáváním IgA komplexů v ledvinném mezangiu.

Vzhledem k tomu, že tvorba IgA je závislá na intaktní funkci T-lymfocytů, byly v tomto směru také některé studie prováděny. U nemocných s IgAN byl prokázán vzestup pomocných T-lymfocytů OKT4 a snížení cytotoxických supresorových T-lymfocytů OKT8 (zvýšen byl tedy poměr OKT4/OKT8).

Značné badatelské úsilí bylo také věnováno objasnění účasti systému renin – angiotenzin v etiopatogeneze IgAN (1). Vzhledem ke známému I (inzerce)/D (delece) polymorfismu genu angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) byly u pacientů s IgAN provedeny i tyto molekulárně biologické analýzy. Některé studie přitom prokázaly významnou spojitost mezi uvedeným I/D polymorfismem a progresí IgAN, jiné k tak jasným závěrům nedospěly. Prozatím je tedy spíše akceptována představa, že I/D polymorfismus genu pro ACE předem neurčuje vnímavost jedince pro manifestaci IgAN, ale nezanedbatelný je význam tohoto polymorfismu pro průběh/progresi onemocnění. Podobný význam, zejména pak v časných fázích IgAN, je přisuzován faktoru aktivujícímu trombocyty (platelet activating factor, PAF), resp. genu, který kóduje jeho přirozenou biologickou degradaci. Ta je katalyzována enzymem (PAF- acetylhydroláza), jehož aktivita je geneticky determinována (genotyp TT nebo GT). U nemocných s biopsicky prokázanou IgAN byla významně vyšší proteinurie v těch případech, kde byl genotyp GT/TT na rozdíl od pacientů s genotypem GG. U genotypu GT/TT byla současně výrazně vyšší proliferace mezangiálních buněk v ledvinách.

Všechny výše uvedené analýzy jsou dále studovány, objevují se i další nové asociace mezi IgAN a jinými genetickými abnormitami těchto nemocných. Lze tak prozatím konstatovat, že všechna dosavadní pozorování umocňují hypotézu, že manifestace a průběh IgAN jsou geneticky determinovány a IgAN je samostatnou nozologickou jednotkou. Složitost této problematiky je však nutno vidět také v tom, že jsou rozlišovány i sekundární formy IgAN, z nichž u dětí je nejčastější Schönlein-Henochova purpura (SHP).

Etiopatogeneze

I přes poznání některých subcelulárních odlišností mezi nemocnými s IgAN a zdravou populací, není etiopatogeneze choroby doposud objasněna. S jistotou je však možno říci, že IgAN je typickým imunokomplexovým onemocněním. Rozhodující imunoglobulinovou formaci v těchto komplexech reprezentuje IgA. Je to hlavní imunoglobulin s přímým antigenním (víry, bakterie) účinkem. IgA má formu monomerní (IgA-m) a polymerickou (IgA-p). IgA-m tvoří téměř 90 % celkové sérové koncentrace IgA; je syntetizován krevními lymfocyty a plazmatickými buňkami sleziny a kostní dřeně, dále jej tvoří lymfocyty a plazmatické buňky submukózy zažívacího (GIT) a dýchacího traktu. Během procesu uvolňování IgA-m přes slizniční bariéru je k jeho molekule připojena sekreční komponenta. Ta jej chrání před účinkem proteolytických enzymů. IgA má dále dvě podtřídy – IgA1 (je především v séru) a IgA2 (sliznice GIT a respirační trakt). Za iniciální mechanismus IgAN je většinou považována virová/bakteriální infekce, diskutuje se i o vlivech alimentárních (pacienti s potravinovou alergií?). V literatuře je „infekční“ etiologie IgAN nejčastěji spojována s: virem herpes simplex, cytomegalovirem, adenovirem, nukleárním antigenem viru Epstein-Barrové a H. parainfluenzae (2, 3, 6). Řada těchto agens byla prokázána v mezangiu ledvinné tkáně nemocných, současně byly detekovány specifické IgA protilátky v séru. Antigenní stimulus vede k polyklonální syntéze IgA (přitom převažuje abnormálně glykosylovaná forma IgA1). V séru pacientů však lze současně prokazovat i jiné protilátky třídy IgA. Vzestup tvorby IgA je provázen zvýšením koncentrace cirkulujících IgA-komplexů. Ty jsou ve zvýšené míře zachycovány v mezangiu ledvin, a to opět v důsledku více či méně poznaných mechanismů souvisejících s genetickou výbavou jedince. Zda k akumulaci komplexů přispívá i jejich snížený katabolismus v ledvinném mezangiu, není doposud spolehlivě objasněno. Naproti tomu nezanedbatelná úloha při proliferaci mezangia se přisuzuje intrarenální tvorbě cytokinů (např. interleukin 1 a 6, tumor necrosis factor, trombocytární růstový faktor), která je také geneticky modelována a polymorfismus je tak možný (8, 11, 12, 13).

Klinická manifestace

Může být značně různorodá, přesto je obvykle používáno rozdělení IgAN do syndromologických skupin:

1. makroskopická hematurie
2. asymptomatická mikroskopická hematurie anebo proteinurie
3. akutní nefritický syndrom (hematurie s hypertenzí anebo selháním ledvin)
4. nefrotický syndrom
5. smíšený nefriticko – nefrotický syndrom.

Většina dětských pacientů s IgAN v Evropě a USA má iniciální příznaky skupiny první (ataky hematurie přitom bývají opakované), v Japonsku převažují děti skupiny druhé. Zajímavé jsou některé literární údaje, které uvádějí, že u dospělých pacientů je makroskopická hematurie jako počáteční symptom IgAN méně častá než u dětí. Makrosko-

pická hematurie se u dětí objevuje většinou v souvislosti s infekcemi horních dýchacích cest, přitom však méně často ve spojitosti s postižením paranasálních dutin. Přes účast virů v etiologii akutních průjemových onemocnění nebývá tato forma postižení GIT uváděna jako prodromální stadium IgAN. Pro řadu dětských pacientů s touto nefropatií je typické, že před stanovením konečné diagnózy jsou ataky hematurie opakované, často vázané na stejný typ infekce. Epizody makroskopické hematurie bývají někdy u nemocných provázeny bolestí v bederní oblasti. Děti se syndromy skupin 3–5 mají vždy různé těžké glomerulární poškození. Makroskopická hematurie bývá u nich také přítomna, tíže hypertenze je variabilní (maligních hodnot obvykle nedosahuje), je možné akutní selhání ledvin (obvykle má reverzibilní charakter). U části dětí však může IgAN již od počátku probíhat s rychlou progresí a těžkým poškozením funkce ledvin. Literární data takový průběh dokládají, 41 % těchto pacientů bylo ve stáří 16 a méně roků (9, 10). Sérová koncentrace IgA není pro diagnózu IgAN patognomonická – je uváděno, že pouze 8–16 % dětských pacientů má zvýšenou sérovou koncentraci IgA (u dospělých je to 30–50 %).

Diagnosticky cenná je naproti tomu ledvinná biopsie. Při hodnocení světelným mikroskopem je pro IgAN nejvíce typický nálezný výrazné proliferace mezangiálních buněk, podle toho se rozlišují tři typy:

1. hypercelularita mezangia je větší než změny v matrix
2. změny mezangiální a matrix jsou podobné
3. zmnožení matrix převažuje nad změnami v mezangiu.

První typ změn bývá u dětí prokazován v těch případech, kde byla renální biopsie provedena v počáteční fázi onemocnění, později (za několik měsíců) tento histologický obraz mizí. Třetí typ histologických změn je obvykle provázen nálezem vysokého počtu sklerotických glomerulů a je naopak charakteristický pro pozdější/konečnou fázi IgAN. Histologické změny tubulointericiální korespondují s tíží změn ledvinných glomerulů. Ve srovnání s dospělými je pro děti s IgAN typické, že nedochází ke sklerotickým změnám arterií/arteriol. Také při hodnocení elektronovým mikroskopem je maximum změn popisováno v mezangiu. Dominujícím nálezem vedle proliferace mezangia jsou granulózní depozita umístěná bezprostředně pod lamina densa v perimezangiální oblasti. Tato depozita, lokalizovaná především subepiteliálně, se nacházejí také v periferních partiích glomerulární kapiláry. Mnohé z glomerulů přitom mívají zcela „rozpuštěnou“ bazální membránu, lamina densa je nepravidelná a ztenčená. Při vyšetření imunofluorescencí mikroskopem rozhodující podíl tvoří mezangiální IgA depozita, v menším množství lze prokázat depozita s obsahem IgG anebo IgM. Případný současný nález velkého množství depozit IgA s IgG anebo s IgM koresponduje s klinicky závažnou prognózou IgAN. Imunofluorescencí lze dále prokazovat také přítomnost fibrinogenu a fibrinu. Je zajímavé, že u části nemocných s IgAN byla prokázána IgA depozita také ve stěně periferních (extrarenálních) kapilár. V těchto případech je prognóza IgAN vždy vážná, neboť poškození funkce ledvin je značné.

Pro stručnou ilustraci jsou v tabulkách 1 a 2 uvedeny některé ze sekundárních forem IgAN, resp. rozdíly mezi IgAN a SHP.

Průběh onemocnění

Závěry studií provedených u dětí se shodují v tom, že velikost proteinurie koreluje s morfologickými známkami poškození glomerulů. Tedy velká proteinurie signalizuje těžší renální postižení a závažnější prognózu IgAN, naproti tomu v době provedení ledvinné biopsie mírná/nepřítomná proteinurie je ukazatelem prognózy příznivější. Závažná prognóza je také vždy u těch pacientů, kde na počátku onemocnění je přítomno akutní selhání ledvin (ASL), hypertenze (HT) anebo jsou při histologickém vyšetření prokazovány sklerotické změny arterií a arteriol. Všechny tyto doprovodné fenomény jsou však častější u dospělých pacientů s IgAN. V dětském věku jsou vzácnější, navíc je obvykle udáváno, že ASL a HT mají u dětí reverzibilní charakter. Dlouhodobá prognóza dětí s IgAN provedená v Japonsku uzavírala, že u 5 % z nich se rozvinulo chronické selhání ledvin během 5 let od iniciální fáze onemocnění, u 6 % pak během 10 let a u 11 % v průběhu 15 roků. Obdobná pediatriká studie v USA konstatovala, že v 87 % případů jsou 10 roků základní funkce ledvin zachovány. Statistiky hodnotící tyto aspekty u dospělých uvádějí značné diference – k rozvoji chronického selhání ledvin dochází u méně než 10 %, ale i více než 45 % pacientů s IgAN.

Léčba

Doposud neexistuje zcela uniformní a vždy použitelný léčebný postup pro děti s IgAN, a to i přesto, že došlo k určitým pokrokům v poznání etiopatogeneze onemocnění i přehodnocení názoru, že tato choroba je svým průběhem mírná a benigní. Jasná terapeutická doporučení tak prozatím stále čekají na závěry rozsáhlejších a dobře kontrolovaných studií. Obecně je prozatím terapeutický konsenzus v tom, že léčba by měla odpovídat aktuálnímu stavu nemocného – dů-

Tabulka 1. Sekundární formy IgAN

Postižený systém	Choroba
dýchací ústrojí	bronchopneumonie, plicní hemosideróza, chronická obstruktivní bronchiolitida, neoplázie
zažívací ústrojí	alkoholová hepatitida, cirhóza jater, celiakie, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, neoplázie, infekce, potravinová alergie
kůže	dermatitis herpetiformis Dühring, mycosis fungoides
infekce	TBC, AIDS, malárie
vaskulitidy	Schönlein-Henochova purpura, Takayasuova arteritida

Tabulka 2. Rozdíly mezi IgAN a SHP

	IgAN	SHP
věk	děti starší 10 let a adolescenti	děti předškolního a mladšího školního věku
pohlaví	převažují chlapci	obě pohlaví stejně
začátek	nenápadný	akutní
průběh	chronický	obvykle nekomplikovaný
biopsie	extrakapilární	extrakapilární
ledvin	proliferace není častá	proliferace je častěji přítomna

ležitá je tak znalost klinického nálezu, laboratorních vyšetření, včetně funkce ledvin, ale také fundovaný závěr histologického vyšetření ledvinné biopsie. Pacienti s IgAN s nálezem těžších glomerulárních změn mají vysoké riziko další progresse, a je proto v těchto případech vhodná včasná a agresivní léčba. V těch případech, kde onemocnění probíhá delší dobu a prokazatelně jsou irreverzibilní glomerulární léze, nemá žádný léčebný postup naději na úspěch a onemocnění vede k chronickému selhání ledvin.

Některá doporučená léčebná opatření u pacientů s IgAN jsou kontroverzní. Patří k nim:

- a) tonzilektomie anebo profylaktické podávání antibiotik ve snaze minimalizovat nepříznivý efekt možných mikrobiálních agens
- b) podávání některých léků, které ovlivňují imunokompetentní systém (kortikoidy, imunosupresiva, danazol, phenytoin)
- c) plazmaferéza.

Opatření uvedené v bodě a) vedou většinou k nižší frekvenci epizod makroskopické hematurie, jejich vliv na oddálení progresse renálního poškození však není prokazatelný. Podávání kortikoidů je obvykle úspěšné u nemocných s IgAN s nefrotickým syndromem a nevelkými změnami v mezangiu. Dědobé podávání kortikoidů nebo imunosupresiv však celkově nijak nepřispívá k ovlivnění průběhu onemocnění. U phenytoinu bylo prokázáno, že snížil sérovou koncentraci IgA a snížil i ataky makroskopické hematurie, jeho podávání však neovlivnilo morfologické renální změny. Podobně kontroverzní efekt byl pozorován u danazolu. Plazmaferéza (s kombinovaným podáváním kortikoidů a imunosupresiv) má obvykle příznivý efekt u pacientů s rychlou progresí IgAN, úplná úzdrava je však v těchto případech raritní. V poslední době provedené studie u dospělých s IgAN doložily, že dvouleté podávání rybiho oleje zpomalilo rozvoj poškození ledvin. Příznivý efekt na funkci ledvin byl také pozorován při podávání ACE inhibitorů. Použití rybiho oleje nebo inhibitorů ACE u IgAN však pro-

zatím nemá v dětské nefrologii charakter „evidence-based“ doporučení. Závěry kontrolované studie japonských dětských nefrologů doporučují, aby u dětí s těžší formou IgAN byla hned od počátku zvolena agresivní léčba (prednison, azathioprin, heparin, dipyridamol) a to alespoň po dobu 2 let. Diagnóza IgAN však byla u většiny dětí v této studii stanovena velmi časně, s průměrným intervalem 11 měsíců mezi počátkem nemoci a zahájením léčby. Žádné z dětí nemělo histologické známky převažující proliferace matrix nebo glomerulosklerózy (14, 16).

Závěr

Problematika IgAN u dětí zůstává nedořešeným problémem. Doposud nejsou známy detaily všech potenciálních patofyziologických mechanismů i účast možných vyvolávajících činitelů. Spouštěcí mechanismus a další dílčí pochody/abnormity této nefropatie jsou modelovány genetickou výbavou jedince. Uvedená složitost se zrcadlí také v léčbě IgAN, neboť prozatím chybí jasně definované terapeutické postupy. Důležitá je zejména včasná diagnóza této choroby. Většinu pacientů s IgAN charakterizují ataky makroskopické hematurie vázané na současnou infekci dýchacího traktu, u části z nich však mohou být pouze epizody makroskopické hematurie bez jiných systémových symptomů, další z pacientů se mohou i dlouhou dobu „ukrývat“ pod diagnózou neobjasněné hematurie. Sice vzácně, ale také u dětí je popsáno spojení mezi IgAN a idiopatickým nefrotickým syndromem. Vzhledem k nejisté nebo nepříznivé prognóze IgAN je proto vhodné, aby v diagnosticky nejasných případech bylo u dětí vždy provedeno podrobné nefrologické vyšetření, včetně ledvinné biopsie. Její realizace a následný léčebný postup by se měly odehrávat v podmínkách pediatrického centra. Další sledování dětí s IgAN je vhodným modelem spolupráce nefrologické dětské ambulance s pracovištěm klinickým. V tomto směru je také vhodná znalost vývoje onemocnění v době, kdy nemocní vzhledem ke svému věku jsou již sledováni dospělými nefrology.

Literatura

1. Coppo, R. (1999): Angiotensin-converting enzyme inhibitors in young patients with IgA nephropathy: effects against deterioration of renal function. *A Biomedicine and health research concerted action. Nephrol Dial Transplant*, 14: 840–841.
2. Coppo, R., Amore, A., Hogg, R., Emancipator, S. (2000): Idiopathic nephropathy with IgA deposits. *Paediatr Nephrol*, 15: 139–150.
3. Coppo, R. et al. (1997): Properties of circulating IgA molecules in Henoch-Schönlein purpura nephritis with focus on neutrophil cytoplasmic antigen IgA binding (IgA-ANCA: new insight into a debated issue). *Nephrol Dial Transplant*, 12: 2249–2276.
4. Hogg, R. J., Silva, F. G., Wyatt, R. J., Reisch, J. S., Argyle, J. C., Savino, D. A. (1994): Prognostic indicators in children with IgA nephropathy – a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol*, 8: 15–20.
5. Nolin, L., Courteau, M. (1999): Management of IgA nephropathy: evidence-based recommendations. *Kidney Int*, 55: 56–62.
6. Ogura, Y., Suzuki, S., Shirakawa, T., Masuda, M., Nakamura, H. (2000): Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis*, 36: 47–52.
7. Schmidt, S., Ritz, E. (1999): Genetic factors in IgA nephropathy. *Ann Med Interne*, 150: 86–90.
8. Shihomura, M., Yoshikawa, N., Iijima, K., Nakamura, H., Miyazaki, M., Sakai, H. (1995): Polymorphism of immunoglobulin heavy chain switch region gene in children with severe IgA nephropathy. *Clin Nephrol*, 43: 211–215.
9. Šašinka, M., Podracká, L., Kovács, L., Boor, A. (1998): Klinické aspekty patogenezy IgA mezangiální glomerulonefritidy a Schönleinovej-Henochovej glomerulonefritidy u dětí. *Čs Pediatr*, 53: 565–569.
10. Tanaka, H., Waga, S., Yokoyama, M. (1998): Age-related histologic alterations after prednisolone therapy in children with IgA nephropathy. *Tohoku J Exp Med*, 185: 247–252.
11. Tanaka, R., Iijima, K., Murakami, R., Koide, M., Nakamura, H., Yoshikawa, N. (1998): ACE gene polymorphism in childhood IgA nephropathy: association with clinicopathological findings. *Am J Kidney Dis*, 31: 774–779.
12. Tanaka, R., Iijima, K., Xu, H., Inoue, Y., Murakami, R. (1999): Role of platelet-activating factor acetylhydrolase gene mutation in Japanese childhood IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 34: 289–295.
13. Tomano, M., Matoušovic, K., Julian, B. A., Radl, J., Konecny, K., Mestecky, J. (1997): Galactose-deficient IgA1 in sera of IgA nephropathy patients is present in complexes with IgA. *Kidney Int*, 52: 509–616.
14. Wyatt, R. J., Hogg, R. J. (2000): Evidence-based assessment of treatment options for children with IgA nephropathies. *Pediatr Nephrol*, 16: 156–167.
15. Wyatt, R. J., Kritchevsky, S. B., Woodford, S. Y., Miller, P. M., Roy, S. III, Holland, N. H., Jackson, E., Bishof, N. A. (1995): IgA nephropathy: long-term prognosis for pediatric patients. *J Pediatr*, 127: 913–919.
16. Yoshikawa N. and Japanese pediatric IgA nephropathy Treatment Group (1999): A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 10: 101–109.
17. Yoshikawa, N., Tanaka, R., Iijima, K. (2001): Pathophysiology and treatment of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol*, 16: 446–457.