

Clinicopathological Conference

IgA nephropathy: A Case Report and Literature Review

ธันยธร จุ่งรุ่งเรือง¹, อังคนิย์ ชะนะกุล¹, จีรสิทธิ์ สุรินทร์สากนันท²¹หน่วยโรคไต ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย²ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

IgA nephropathy เป็นโรคไตกลomerulonephritis ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเด็ก เกิดจากความผิดปกติในการสร้างอิมมูโนโกลบูลินเอ (galactose-deficient IgA1) ทำให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีต่อส่วนดังกล่าว และเกิดปฏิกิริยาเป็นสารอิมมูนเชิงซ้อนไปสะสมบริเวณโกลเมอรูลัส วินิจฉัยจากพยาธิสภาพทางไตที่ตรวจพบ IgA บริเวณโกลเมอรูลัส การพยากรณ์โรคสัมพันธ์กับปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและพยาธิสภาพทางไต ผู้ป่วยจึงได้นำเสนอผู้ป่วย 1 ราย เป็นเด็กผู้หญิงอายุ 11 ปี มาด้วยการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว (rapidly progressive glomerulonephritis) ผู้ป่วยได้รับการเจาะตรวจชิ้นเนื้อไตพบ crescentic IgA nephropathy และโกลเมอรูลัสส่วนใหญ่มีลักษณะ global sclerosis จึงพิจารณารักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตโดยการล้างไตทางช่องท้อง ผู้ป่วยได้พบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับโรค IgA nephropathy ในเด็ก ถึงอุบัติการณ์ พยาธิกำเนิด อาการ อาการแสดง การรักษา และพยากรณ์โรค

คำสำคัญ: IgA nephropathy, glomerular disease, rapidly progressive glomerulonephritis, chronic kidney disease

บทนำ

Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) เป็นโรคของโกลเมอรูลัสที่วินิจฉัยจากการตรวจพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อไตที่พบ IgA บริเวณโกลเมอรูลัส มีรายงานครั้งแรกในปี พ.ศ. 2511 โดย Berger และ Hinglais¹ ความชุกของโรคในชาวเอเชียสูงกว่าชาวยุโรป โดยพบมากในประเทศแถบมหาสมุทรแปซิฟิก เช่น ญี่ปุ่น สิงคโปร์ ออสเตรเลีย นิวซีแลนด์ เป็นต้น² ในประเทศญี่ปุ่นที่มีการตรวจคัดกรองความผิดปกติของปัสสาวะในเด็กวัยเรียน มีรายงานอุบัติการณ์ของโรค IgA nephropathy ในเด็ก 9.9 รายต่อประชากรแสนคนต่อปี³ จากการศึกษาในปัจจุบัน พบว่าเมื่อติดตามการดำเนินโรคและพยากรณ์โรคในผู้ป่วยเด็ก IgA nephropathy มีความหลากหลาย ตั้งแต่หายได้เอง ยังคงมีปัสสาวะเป็นเลือด โปรตีนรั่วในปัสสาวะ จนถึงเกิดเป็นโรคไตเรื้อรัง⁴ ในรายงานฉบับนี้จะแสดงถึงผู้ป่วยเด็กที่มาด้วยการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว (rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN) จากโรค IgA nephropathy และทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กหญิงไทยอายุ 11 ปี ภูมิลำเนาจังหวัดสุรินทร์ โรคประจำตัวเดิม หอบหืด ส่งตัวมาด้วยบวม 2 เดือน

10 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยไปพบแพทย์ด้วยเรื่องไอ หอบเหนื่อย ตรวจร่างกายพบขาบวมและความดันเลือด 148/100 มม.ปรอท ค่ายูเรียในเลือด 32 มก./ดล. ค่าครีเอตินินในเลือด 1.87 มก./ดล. และมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (urine protein 2+) ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะและ amlodipine ผลตรวจเพิ่มเติมพบคอมพลีเมนต์ C3 ต่ำ, ANA, ASO titer และ Anti-DNase B เป็นลบ

4 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมาตรวจตามแพทย์นัด ปริมาณปัสสาวะเท่าเดิม ไม่บวมมากขึ้น แต่การทำงานของไตลดลง ได้รับการรักษาด้วยยาเพรดนิโซโลน 2 มก./กก./วัน และนัดติดตามอาการที่ 2 สัปดาห์ถัดมา พบว่าการทำงานของไตลดลง แพทย์ผู้ดูแลให้การรักษาด้วย methylprednisolone 30 มก./กก./วัน ทางหลอดเลือดดำ 3 วัน และส่งตัวมาเพื่อหาสาเหตุและรักษาต่อ ผู้ป่วยปฏิเสธประวัติปัสสาวะเป็นเลือด โรคไต หรือการได้ยินผิดปกติ ในครอบครัว ตรวจร่างกาย น้ำหนัก 36.8 กิโลกรัม (เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 50-75) ส่วนสูง 147 เซนติเมตร (เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 50-75) ความดันเลือดสูง 125/85 มม.ปรอท, no edema, mild distended abdomen และ shifting dullness positive การตรวจร่างกายระบบอื่น ๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการดังแสดงในตารางที่ 1 และ 2 ตามลำดับ

ตารางที่ 1 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ตัวแปร	10 สัปดาห์ก่อน	4 สัปดาห์ก่อน	2 สัปดาห์ก่อน
CBC	Hb 8.7 กรัม/ดล. WBC 11,900 เซลล์/ลบ.มม. Platelet 246,000 เซลล์/ลบ.มม.		Hb 11.7 กรัม/ดล. WBC 14,100 เซลล์/ลบ.มม. Platelet 115,000 เซลล์/ลบ.มม.
BUN (มก./ดล.)	32.5	37	93
Cr (มก./ดล.)	1.87	2.17	2.16
C3 (มก./ดล.)	74.6		82.57
C4 (มก./ดล.)	9.81		
Albumin (กรัม/ดล.)	3.3		
UA: Albumin	2+	2+	
RBC (เซลล์/HPF)	1-2	2-3	
	ASO titer, Anti-DNase B titer, และ ANA ให้ผลลบทั้งหมด 24-hour urine protein 52 มก./ตร.ม./ชม.		Ultrasound kidney: Bilateral renal parenchymal disease with normal kidney size

CBC, Complete Blood Count; Hb, Hemoglobin; WBC, White Blood Cell; BUN, Blood Urea Nitrogen; Cr, Creatinine; C3, Complement3; C4, Complement4; UA, Urine Analysis; RBC, Red Blood Cell; HPF, High-Power Field; ASO titer, Antistreptolysin O titer; Anti-DNase B titer, Anti-Deoxyribonuclease B titer; ANA, Antinuclear Antibody

ตารางที่ 2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผลตรวจเลือด	ผลตรวจปัสสาวะ
CBC: Hemoglobin 12.3 กรัม/ดล., Hematocrit ร้อยละ 36.1 WBC 17570 เซลล์/ลบ.มม., Platelet 88,000 เซลล์/ลบ.มม.	UA: Specific gravity 1.010, pH 6.5, protein 2+, WBC 5-10 เซลล์/HPF, RBC 1-2 เซลล์/HPF
BUN 124 มก./ดล., Cr 2.35 มก./ดล., sodium 139 , potassium 3.8, chloride 104 , bicarbonate 18 มิลลิโมล/ลิตร	24-hour urine protein 34 มก./ตร.ม./ชม.
C3 71.6 มก./ดล., C4 10.5 มก./ดล.	

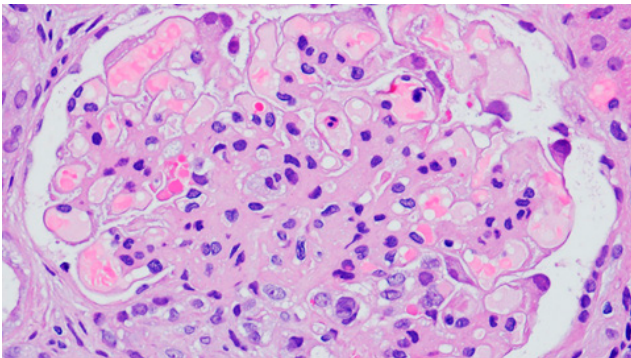
CBC, Complete Blood Count; BUN, Blood Urea Nitrogen; Cr, Creatinine; UA, Urine Analysis; WBC, White Blood Cell; RBC, Red Blood Cell; HPF, High-Power Field

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม ASO titer, Anti-DNase B titer, ANA, Anti-dsDNA antibody, C-ANCA, P-ANCA, Anti-PR3 antibody, Anti-MPO antibody และ Anti-GBM antibody เป็นลบทั้งหมด หลังจากรับผู้ป่วยไว้ใน รพ. 4 วัน ผู้ป่วยมีอาการซีดลง ตรวจร่างกาย ความดันเลือด 110/70 มม.ปรอท และไม่พบความผิดปกติทางระบบประสาทอื่น เอกซเรย์คอมพิวเตอร์

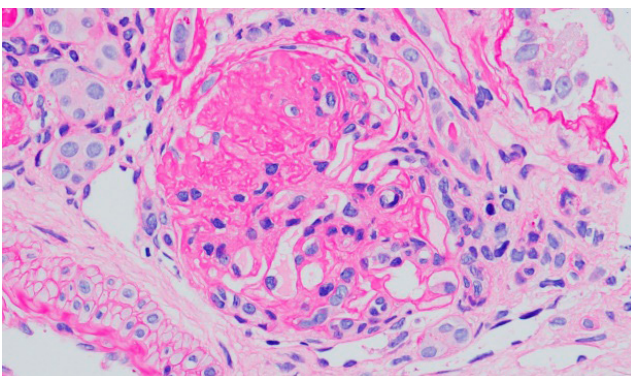
ไม่พบความผิดปกติในสมอง ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบจำนวนเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น และจำนวนเกล็ดเลือดลดลง สเมียร์เลือดพบ schistocyte 1+, ผลตรวจการแข็งตัวของเลือดปกติ LDH 274 U/L ยูเรียในเลือด 123 มก./ดล. ครีเอตินินในเลือด 2.65 มก./ดล. เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการเข้าได้กับภาวะ uremia และ thrombotic microangiopathy (TMA) จึงได้ให้การรักษาด้วย

การบำบัดทดแทนไตและ fresh frozen plasma หลังจากนั้น ผู้ป่วยรู้สึกตัวดีขึ้น และได้รับการรักษาโดยการให้พลาสมาต่อเนื่อง กระทั่งค่าเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น จึงได้ทำการเจาะตรวจชิ้นเนื้อไต

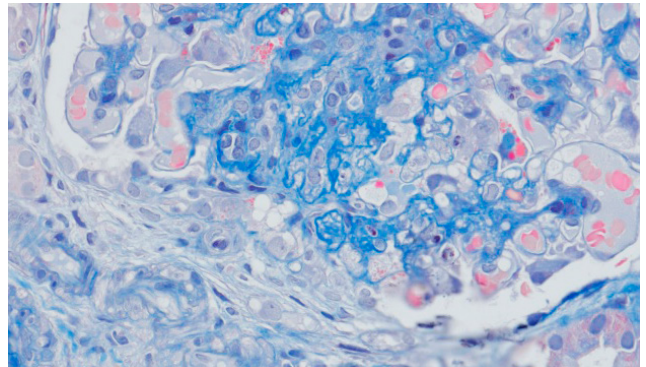
ผลตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อไตพบ 32 โกลเมอรูลัส โดยพบ global sclerosis 28 โกลเมอรูลัส, cellular crescent ใน 2 โกลเมอรูลัส (ร้อยละ 50), diffuse mesangial proliferation ใน 3 โกลเมอรูลัส, segmental endocapillary proliferation ใน 1 โกลเมอรูลัส, segmental sclerosis ใน 2 โกลเมอรูลัส, บริเวณหลอดเลือดพบผนังหนาขึ้นเล็กน้อย (mild arteriosclerosis) ไม่พบลักษณะของ TMA, พบ interstitial fibrosis และ tubular atrophy ร้อยละ 30 และ ร้อยละ 50 ตามลำดับ ผลตรวจ immunofluorescence ติด IgA 2+, IgG trace, IgM 1+, C3 1+, C1q negative, Lambda 2+ และ Kappa trace ที่บริเวณ mesangium และบางส่วนของ capillary loop ผล electron microscopy พบ electron dense deposit บริเวณ mesangium และ subendothelium และพบ neodensa glomerular basement membrane ดังแสดงในรูปที่ 1-7



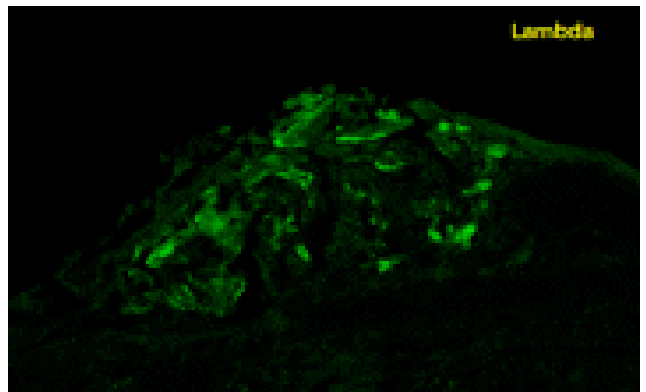
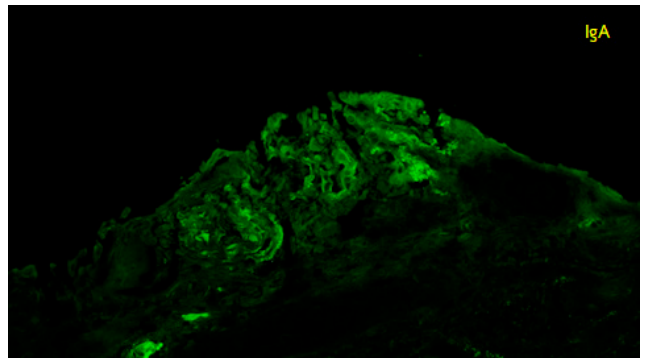
รูปที่ 1 บริเวณโกลเมอรูลัสพบ การเพิ่มขึ้นของเซลล์ mesangium (diffuse mesangial proliferation) (สีย้อม Hematoxylin & Eosin stain x40)



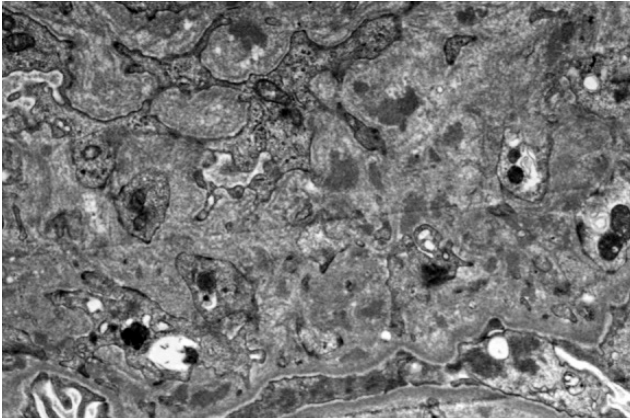
รูปที่ 2 การอุดกั้นของหลอดเลือดฝอยในโกลเมอรูลัสบางส่วนจากการเพิ่มขึ้นของโปรตีนเมทริกซ์ (segmental sclerosis) (สีย้อม periodic acid-Schiff stain x40)



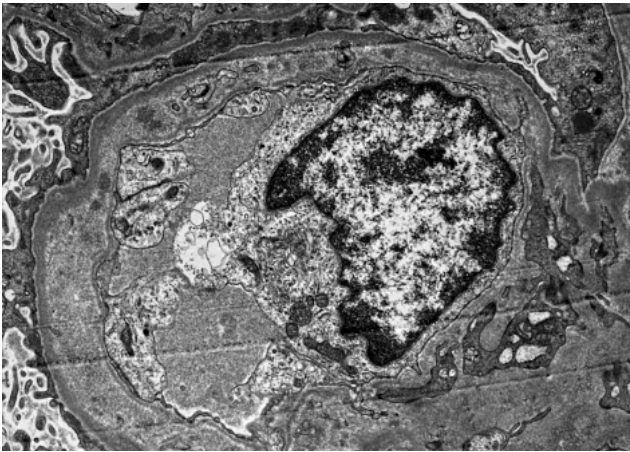
รูปที่ 3 บริเวณโกลเมอรูลัสพบการฉีกขาดของผนังหลอดเลือดฝอยและเยื่อฐานโกลเมอรูลัส (glomerular basement membrane) และ cellular crescent (สีย้อม Masson's Trichrome stain x40)



รูปที่ 4,5 การย้อม immunofluorescence แสดงการติดสี IgA และ Lambda บริเวณ mesangium และบางส่วนของ capillary loops ตามลำดับ



รูปที่ 6 Mesangial electron dense deposit (electron microscopy)



รูปที่ 7 Subendothelial electron dense deposit และ neodensa glomerular basement membrane (electron microscopy)

จากพยาธิสภาพขึ้นเนื้อไตผู้ป่วยเข้าได้กับโรค crescentic IgA nephropathy ประเมินตาม Oxford classification ได้ M1E1S1T1C2 และโกลเมอรูลัสส่วนใหญ่มีลักษณะ global sclerosis จึงพิจารณาการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตโดยการล้างไตทางช่องท้อง

ทบทวนวรรณกรรม

Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) หรือโรคไต IgA เป็นโรคไตโกลเมอรูลัสปฐมภูมิที่พบบ่อยที่สุด การวินิจฉัยอาศัยผลพยาธิสภาพของขึ้นเนื้อไต โดยพบ IgA บริเวณ mesangium ของโกลเมอรูลัส รายงานอุบัติการณ์ของโรค IgA nephropathy ในผู้ใหญ่คือ 2.5 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี และอุบัติการณ์ในเด็กมีความหลากหลายในแต่ละประเทศ ตั้งแต่ 0.03 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี จนถึง 9.9 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปีในประเทศญี่ปุ่น ความแตกต่าง

ของอุบัติการณ์ดังกล่าว เนื่องจากผู้ป่วยบางส่วนไม่มีอาการหรืออาการเล็กน้อยจึงไม่ได้รับการวินิจฉัย ความแตกต่างของนโยบายการตรวจคัดกรองปัสสาวะในเด็กและข้อบ่งชี้การตรวจชิ้นเนื้อไตของแพทย์ผู้ดูแลในแต่ละสถานที่^{3,5}

พยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยา

จากหลักฐานการศึกษาในปัจจุบันเชื่อว่า สาเหตุของโรค IgA nephropathy สัมพันธ์กับการติดเชื้อแบคทีเรียหรือไวรัสบริเวณเยื่อเมือกทางเดินหายใจหรือทางเดินอาหาร ร่วมกับปัจจัยทางพันธุกรรม ทำให้เกิดความผิดปกติในการควบคุมการสร้างของอิมมูโนโกลบูลินเอ (IgA1) และการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันของเซลล์ลิมโฟไซต์และอิมมูโนโกลบูลิน⁶ กลไกของ IgA nephropathy เกิดจากความผิดปกติในหลายขั้นตอน หรือเรียกว่า multiple-hits⁶⁻⁸ ประกอบด้วย

1. ร่างกายสร้าง IgA1 ที่ผิดปกติเพิ่มขึ้นจากลิมโฟไซต์และพลาสมาเซลล์ โดยเป็นความผิดปกติของกระบวนการ galactosylation ทำให้เกิด galactose-deficient IgA1 (Gd-IgA1)
2. ร่างกายสร้างแอนติบอดีต่อส่วนของ galactose-deficient IgA1 คือ anti-glycan antibodies
3. การเกิดปฏิกิริยาระหว่าง galactose-deficient IgA และ glycan-specific IgG แอนติบอดี สร้างเป็นสารเชิงซ้อนทางอิมมูน (immune complex) ในกระแสเลือด
4. สารเชิงซ้อนทางอิมมูนดังกล่าวไปสะสมบริเวณ mesangium ของโกลเมอรูลัส หรืออาจมีการสร้างของสารเชิงซ้อนทางอิมมูนในไต (in situ formation of immune complex)
5. ผลของการสะสมของสารเชิงซ้อนทางอิมมูนที่ไต จะทำให้เกิดการกระตุ้นของเซลล์ mesangium การหลั่งของสารชักนำการอักเสบ (proinflammatory mediators) เช่น interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor, transforming growth factor beta กระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์และระบบ renin angiotensin นำมาสู่ความผิดปกติที่ตรวจพบในพยาธิสภาพของไต คือ การเพิ่มขึ้นของเซลล์ mesangium, กระตุ้นเซลล์อักเสบและเซลล์ endothelium อุดกั้นบริเวณหลอดเลือดฝอยของโกลเมอรูลัส หากการอักเสบรุนแรงอาจเกิดการสร้าง crescent

สารอักเสบดังกล่าวยังทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนใน podocyte และการกรองของโกลเมอรูลัส เมื่อสารเชิงซ้อนทางอิมมูนรั่วออกมา จะทำให้เกิดการทำลายของ podocyte ผ่านกระบวนการ glomerulopodocytic crosstalk นำมาสู่ความเสียหายเรื้อรังบริเวณโกลเมอรูลัส และกระตุ้นเซลล์เยื่อหุ้มไตส่วนต้น ทำให้เกิดการอักเสบและเกิดพังผืดบริเวณ tubulointerstitium ผ่านกระบวนการ glomerulotubular crosstalk ส่งผลให้ไตทำงานลดลง และเกิดโรคไตเรื้อรังตามมา^{6,7}

ลักษณะทางคลินิก

ผู้ป่วยเด็ก IgA nephropathy มีอาการหลากหลาย บางรายไม่มีอาการ ตรวจพบจากการตรวจคัดกรองปัสสาวะ เช่น พบโปรตีนรั่วในปัสสาวะร้อยละ 3-13 พบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะร้อยละ 30-50 ผู้ป่วยร้อยละ 30-70 มีปัสสาวะเป็นเลือดเกิดพร้อมกับการติดเชื้อหรือหลังจากการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน (synpharyngitic hematuria) หรือติดเชื้อในทางเดินอาหาร โดยอาการปัสสาวะเป็นเลือดมักเกิดตามหลังการติดเชื้อ 1-2 วัน และมักเป็นไม่เกิน 3 วัน อาจมีอาการเกิดซ้ำหลังการติดเชื้อในระบบเดิม ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการไตอักเสบรุนแรง ความดันโลหิตสูง กลุ่มอาการเนโฟรติกหรือ ไตวายเรื้อรังพบได้น้อย ผู้ป่วยบางรายมาด้วยปัสสาวะออกน้อย การทำงานของไตลดลงเฉียบพลันจากเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะอุดตันในท่อไต ซึ่งมักหายได้เอง^{4, 9-11}

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

พยาธิสภาพชั้นเนื้อไตของผู้ป่วย IgA nephropathy มีความหลากหลายขึ้นกับความรุนแรงและระยะเวลาการเกิดโรค Oxford classification เป็นเครื่องมือที่ใช้ประเมินพยาธิสภาพชั้นเนื้อไต และพบว่าสัมพันธ์กับผลการรักษาและพยากรณ์โรคในผู้ใหญ่ โดยชั้นเนื้อที่ศึกษาควรมีจำนวนโกลเมอรูลัสอย่างน้อย 8 และรายงานผลเป็น MEST-C score ประกอบด้วย mesangial hypercellularity (M), endocapillary hypercellularity (E), segmental sclerosis (S), interstitial fibrosis/tubular atrophy (T) และ crescent (C)^{12,13} พยาธิสภาพในไตของผู้ป่วยเด็ก IgA nephropathy จะพบความผิดปกติ mesangial hypercellularity และ endocapillary hypercellularity มากกว่าในผู้ใหญ่¹³

การศึกษาความสัมพันธ์ของพยาธิสภาพในชั้นเนื้อไตประเมินโดย MEST-C score และพยากรณ์โรคของผู้ป่วยเด็ก IgA nephropathy ชาวจีน พบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสื่อมของไตเมื่อติดตามผู้ป่วยนานกว่า 5 ปี คือ การพบ segmental sclerosis และ interstitial fibrosis/tubular atrophy¹⁴

ภาวะ TMA พบได้ในผู้ป่วย IgA nephropathy และมักสัมพันธ์กับการเสื่อมของหน้าที่ไต ความดันเลือดสูงรุนแรง และการลดลงของระดับ complement C3 ในเลือด¹⁵

การรักษา

การรักษา IgA nephropathy ในผู้ป่วยเด็กที่ไม่มีอาการทางคลินิก ตรวจพบปัสสาวะมีเม็ดเลือดแดงหรือพบโปรตีนในปัสสาวะปริมาณเล็กน้อย (urine protein น้อยกว่า 200 มก./ต่อวัน) ให้การรักษาประคับประคอง ปรับพฤติกรรม ลดอาหารเค็ม และควบคุมความดันเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติตามอายุ เพศ และส่วนสูงของผู้ป่วย¹⁶ สำหรับผู้ป่วยที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า

200 มก./ต่อวัน ควรให้การรักษาด้วยยา angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือ angiotensin II receptor blockers (ARBs) ร่วมด้วย¹⁷ ผู้ป่วยที่ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน หรือ พบ mesangial hypercellularity จากชิ้นเนื้อไต อาจพิจารณาให้ยาเพรดนิโซโลน 1-2 มก./กก./วัน นาน 4 สัปดาห์ และลดขนาดยาลงในระยะเวลา 4-6 เดือน ผู้ป่วยที่มาด้วยการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว (RPGN) ให้การรักษาด้วยยา methylprednisolone ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน cyclophosphamide¹⁶⁻¹⁸

พยากรณ์โรค

จากการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น ติดตามผู้ป่วยเด็ก 169 ราย เป็นระยะเวลา 5, 10, และ 15 ปี พบว่าจากเริ่มต้นผู้ป่วยส่วนใหญ่มีปัสสาวะเป็นเลือดหรือโปรตีนรั่วในปัสสาวะเล็กน้อย เมื่อติดตามไป 15 ปี ผู้ป่วยร้อยละ 9 จะเกิดโรคไตเรื้อรัง และร้อยละ 30 มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน⁴ ปัจจัยที่มีผลต่อพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในผู้ป่วยเด็กคือ ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ และพยาธิสภาพในไตที่พบ diffuse mesangial proliferation, crescent, capsular adhesion, สัดส่วนของโกลเมอรูลัสที่มี sclerosis การพบ subepithelial electron-dense deposit และการทำลายของ glomerular basement membrane^{4,19}

สรุป

IgA nephropathy เป็นโรคไตโกลเมอรูลัสปฐมภูมิที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเด็ก เกิดจากความผิดปกติของร่างกายในการสร้าง galactose-deficient IgA1 มีอาการทางคลินิกหลากหลาย วินิจฉัยจากผลพยาธิสภาพชั้นเนื้อไตที่ตรวจพบ IgA บริเวณโกลเมอรูลัส ปัจจัยที่บอกพยากรณ์โรคคือ ปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะและพยาธิสภาพทางไต ซึ่งมีผลต่อการเลือกแนวทางการรักษาในผู้ป่วยแต่ละราย

เอกสารอ้างอิง

- Berger J, Hinglais N. [Intercapillary deposits of IgA-IgG]. *J Urol Nephrol* (Paris). 1968;74(9):694-5.
- D'Amico G. Idiopathic IgA mesangial nephropathy. *Nephron*. 1985;41(1):1-13.
- Shibano T, Takagi N, Maekawa K, Mae H, Hattori M, Takeshima Y, et al. Epidemiological survey and clinical investigation of pediatric IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20(1):111-7.
- Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL. *Pediatric Nephrology*. [electronic

- resource]. 7th ed. 2016. ed: Springer Berlin Heidelberg; 2016.
5. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(2):414-30.
 6. Yeo SC, Cheung CK, Barratt J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(5):763-77.
 7. Lai KN. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(5):275-83.
 8. Pattrapornpisut P, Avila-Casado C, Reich HN. IgA Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(3):429-41.
 9. Coppo R. Pediatric IgA nephropathy: clinical and therapeutic perspectives. *Semin Nephrol*. 2008;28(1):18-26.
 10. Hogg RJ. Idiopathic immunoglobulin A nephropathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(5):823-9.
 11. Coppo R, Robert T. IgA nephropathy in children and in adults: two separate entities or the same disease? *J Nephrol*. 2020;33(6):1219-29.
 12. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int*. 2017;91(5):1014-21.
 13. Coppo R, Troyanov S, Camilla R, Hogg RJ, Cattran DC, Cook HT, et al. The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. *Kidney Int*. 2010;77(10):921-7.
 14. Wu H, Xia Z, Gao C, Zhang P, Yang X, Wang R, et al. The correlation analysis between the Oxford classification of Chinese IgA nephropathy children and renal outcome - a retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):247.
 15. Neves P, Souza RA, Torres FM, Reis FA, Pinheiro RB, Dias CB, et al. Evidences of histologic thrombotic microangiopathy and the impact in renal outcomes of patients with IgA nephropathy. *PLoS One*. 2020;15(11):e0233199.
 16. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Piccoli A, Cochat P, Stone R, et al. 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*. 2007;18(6):1880-8.
 17. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4s):S1-s276.
 18. Coppo R. Treatment of IgA nephropathy in children: a land without KDIGO guidance. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(3):491-6.
 19. Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H. Prognostic indicators in childhood IgA nephropathy. *Nephron*. 1992;60(1):60-7.