

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

NEFROPATIA IgA:

DE LA ASPECTE CLINICO-PATOLOGICE ȘI PROGNOSTICE

LA NOI OPTIUNI TERAPEUTICE

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. GABRIEL MIRCESCU

Student-doctorand:

BOGDAN OBRIȘCĂ

ANUL

2021

Cuprinsul tezei de doctorat

Lucrări științifice publicate	6
Listă abrevieri	7
Introducere	9
I. Partea generală	13
Capitolul 1. Nefropatia IgA – Epidemiologie și actualități patogenice	13
1.1. Epidemiologia Nefropatiei IgA.....	13
1.2. Patogeneza Nefropatiei IgA primitive și secundare.....	15
1.2.1. Determinismul genetic în NIgA	16
1.2.2. Modelul “multi-hit” al patogenezei NIgA	17
Capitolul 2. Tranziția de la mecanisme patogenice la evaluarea prognosticului	26
2.1. Factori de risc tradiționali	27
2.2. Stadiul actual al Clasificării Oxford (Scorul MESTC)	32
2.3. Factori de risc histologici neincluși în clasificarea Oxford	39
2.4. Molecula IgA1-dg, anticorpilor antiglican și complexe imune	41
2.5. Scoruri de evaluare a riscului renal	42
2.6. Rolul repetării puncției-biopsie renale	43
Capitolul 3. Tratatamentul Nefropatiei IgA	47
3.1. Tratatamentul conservator	48
3.2. Corticoterapia	50
3.3. Agenți imunosupresori	56
3.3.1. Ciclofosfamida și Azatioprina	57
3.3.2. Micofenolat mofetil	58
3.3.3. Inhibitorii de calcineurină	58
3.3.4. Rituximab	59
3.3.5. Agenți modulatori ai activității cascadei complementului.....	59
3.3.6. Alți agenți imunomodulatori	59
3.4. Agenți imunomodulatori cu acțiune locală	60
II. Partea Specială	62
Capitolul 4. Ipoteza de lucru și obiective generale	62
4.1. Ipotezele de lucru	62

4.2. Obiective generale	62
Capitolul 5. Studiul 1 - Validarea Clasificării Oxford	64
5.1. Introducere	64
5.2. Material și metode.....	65
5.2.1. Lotul de pacienți	65
5.2.2. Colectarea datelor, urmărirea pacienților și parametrul primat combinat	66
5.2.3. Analiza statistică	66
5.3. Rezultate	67
5.3.1. Caracteristicile lotului de pacienți inclus în studiu	67
5.3.2. Prognosticul pacienților cu NIGa în lotul studiat	69
5.3.3. Factorii de risc pentru progresia bolii cronice de rinichi	70
5.3.4. Prognosticul pacienților cu NIGa în funcție de utilizarea sau nu a imunosupresiei.....	76
6.4. Discuții	79
6.5. Concluzii	82
Capitolul 6. Studiul 2 – Evaluarea diferențelor clinico-patologice și evolutive dintre pacienții cu Nefropatie IgA primitivă și pacienții cu Nefropatie IgA secundară	84
6.1. Introducere	84
6.2. Material și metode.....	86
6.2.1. Lotul de pacienți	86
6.2.2. Colectarea datelor, urmărirea pacienților și parametrii principali de evaluare	86
6.2.3. Analiza statistică	87
6.3. Rezultate	88
6.3.1. Lotul de pacienți	88
6.3.2. Nefropatia IgA primitivă vs. secundară în cadrul întregii cohorte	91
6.3.3. Nefropatie IgA primitivă vs. secundară după aplicarea scorului de propensitate..	94
6.3.4. Prognosticul pacienților cu Nefropatie IgA secundară în funcție de afecțiunea asociată	96
6.4 Discuții	98
6.5. Concluzii	102
Capitolul 7 . Studiul 3 – Evaluarea eficacității tratamentului cu Budesonid la pacienții cu nefropatie IgA primitivă	103
7.1. Introducere	103

7.2. Material și metode.....	104
7.2.1. Lotul de pacienți	104
7.2.2. Tratatamentul	105
7.2.3. Colectarea datelor, urmărirea pacienților și parametrii principali monitorizați în cadrul studiului.....	106
7.2.4. Analiza statistică	107
7.3. Rezultate	108
7.4. Discuții	114
7.5. Concluzii	118
Capitolul 8. Studiul 4 – Evaluarea progresiei histologice a Nefropatiei IgA primitive prin repetarea puncției-biopsie renale	119
8.1. Introducere	119
8.2. Material și metode.....	120
8.2.1. Obiectivele studiului	120
8.2.2. Design-ul studiului	121
8.2.2.1. Sub-studiul 1 (pacienți cu risc renal mic).	121
8.2.2.2. Sub-studiul 2 (pacienți cu risc renal mediu-mare)	122
8.2.3. Puncția biopsie renală	123
8.2.4. Parametrii principali monitorizați	124
8.2.5. Analiză statistică	124
8.3. Rezultate	124
8.5. Concluzii	131
Capitolul 9. Concluzii și contribuții personale	132
Bibliografie	136
Anexa 1	157
Anexa 2	163

Cuprinsul rezumatului

Lucrări științifice publicate.....	6
Listă abrevieri.....	7
Introducere.....	9
Capitolul 1. Studiul 1 - Validarea Clasificării Oxford.....	13
1.1. Obiective.....	13
1.2. Material și metode.....	13
1.3. Rezultate	14
1.4. Concluzii.....	21
Capitolul 2. Studiul 2 – Evaluarea diferențelor clinico-patologice și evolutive dintre pacienții cu Nefropatie IgA primitivă și pacienții cu Nefropatie IgA secundară.....	23
2.1. Obiective.....	23
2.2. Material și metode.....	23
2.3. Rezultate	25
2.4. Concluzii.....	31
Capitolul 3. Studiul 3 – Evaluarea eficacității tratamentului cu Budesonid la pacienții cu nefropatie IgA primitivă.....	32
3.1. Obiective.....	32
3.2. Material și metode.....	32
3.3. Rezultate	34
3.4. Concluzii.....	38
Capitolul 4. Studiul 4 – Evaluarea progresiei histologice a Nefropatiei IgA primitive prin repetarea puncției-biopsie renale.....	39
4.1. Ipoteză de lucru și obiective	39
4.2. Material și metode.....	39
4.2.1. Sub-studiul 1 (pacienți cu risc renal mic).	39
4.2.2. Sub-studiul 2 (pacienți cu risc renal mediu-mare).....	40
4.2.3. Parametrii principali monitorizați.....	41
4.3. Rezultate	41
8.5. Concluzii.....	46
Capitolul 5. Concluzii și contribuții personale.....	47
Bibliografie selectivă.....	51

Lucrări științifice publicate

Articole

1. **Bogdan Obrișcă**, Ioanel Sinescu, Gener Ismail, Gabriel Mircescu. **Has The Time Arrived to Refine The Indications of Immunosuppressive Therapy and Prognosis in IgA Nephropathy?** J. Clin. Med. 2019, 8, 1584. doi:10.3390/jcm8101584 [FI=5.68].
2. **Bogdan Obrișcă**, Gabriel Ștefan, Mihaela Gherghiceanu, Eugen Mandache, Gener Ismail, Simona Stancu, Bianca Boitan, Oana Ion, Gabriel Mircescu. **“Associated” or “Secondary” IgA nephropathy? An outcome analysis.** PLoS One. 2019 Aug 9;14(8):e0221014. doi: 10.1371/journal.pone.0221014. [FI = 2.77].
3. Gener Ismail, **Bogdan Obrișcă**, Roxana Jurubiță, Andreea Andronesi, Bogdan Sorohan, Alexandra Vornicu, Ioanel Sinescu, Mihai Hârza. **Budesonide versus systemic corticosteroids in IgA Nephropathy: A retrospective, propensity-matched comparison.** Medicine 2020;99:26(e21000). doi: 10.1097/MD.00000000000021000 [FI=1.55].

Postere

1. **Bogdan Obrișcă**, Roxana Jurubiță, Bogdan Sorohan, Elena Rusu, Raluca Bobeică, Andreea Andronesi, Gener Ismail. **Endocapillary And Extracapillary Hypercellularity Provide Different Outcomes In Ig NeAphropathy.** Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 33, Issue suppl_1, 1 May 2018, Pages i87.
2. **Bogdan Obrișcă**, Roxana Jurubiță, Bogdan Sorohan, Oana Ion, Andreea Andronesi, Gener Ismail. **Clinical and Pathological Characteristics of Patients with HBV-Associated IgA Nephropathy: A Case Series.** Poster Presentation at ASN Kidney Week 2018, San Diego.
3. **Bogdan Obrișcă**, Roxana Jurubiță, Bogdan Sorohan, Oana Ion, Andreea Andronesi, Nicu Caceaune, Constantin Dina, Gabriel Mircescu, Gener Ismail. **The efficacy of budesonide in the treatment of patients with Iga Nephropathy at high risk of progression.** Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 34, Issue Supplement_1, June 2019. 56th ERA-EDTA Congress Abstracts FP223.

Listă abrevieri

ANCA	Anticorpi anti-citoplasma neutrofilelor
AZA	Azatioprină
BCR	Boală cronică de rinichi
BRA	Blocant al receptorului angiotensinei II
C	Semiluni
cel	celule
CF	Ciclofosamidă
CI	Confidence interval (interval de confidență)
CICr	Clearance al creatininei
CNI	Inhibitori de calcineurină
CrS	Creatinina serică
CS	Corticosteroizi
E	Hiper celularitate endocapilară
GALT	<i>Gut-associated lymphoid tissue</i> (țesut limfatic atașat mucoasei intestinale)
HTA	Hipertensiune arterială
Hb	Hemoglobină
HR	<i>Hazard-ratio</i>
IECA	Inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei
IF	Imunofluorescență
IHC	Imunohistochimie
iv	Intravenos
FI	Factor de impact
IgA	Imunoglobulină A
IgG	Imunoglobulină G
IgM	Imunoglobulină M
IgA1-dg	Imunoglobulină subtipurul A1 cu deficit de galactozilare
IL	Interleukină
IQR	Interquartile range (intervalul dintre quartile)
IS	Imunosupresie
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
kg	Kilogram
M	Hiper celularitate mezangială
MALT	<i>Mucosal-associated lymphoid tissue</i> (țesut limfatic atașat mucoaselor)
MBG	Membrană bazală glomerulară
MMF	Micofenolat mofetil
NIgA	Nefropatie cu depozite mezangiale de imunoglobulină A
NIgAp	Nefropatie IgA primitivă
NIgAs	Nefropatie IgA secundară
OR	<i>Odds-ratio</i>
Pac	Pacient
PBR	Puncție-biopsie renală
RFG	Rata filtrării glomerulare
S	Scleroză segmentară
SD	Deviație standard
SRAA	Sistemul renină-angiotensină-aldosteron
std	Stadiul
T	Atrofie tubulară/fibroză interstițială

Tap	<i>Time-average proteinuria</i> (nivelul mediu al proteinuriei)
TAM	Tensiune arterială medie
TA	Tensiune arterială
TAD	Tensiune arterială diastolică
TAS	Tensiune arterială sistolică
TSFR	Terapie de substituție a funcției renale
VHB	Virusul hepatitei B
VHC	Virusul hepatitei C

Introducere

Nefropatia cu depozite mezangiale de imunoglobulină A este cea mai frecventă glomerulopatie diagnosticată prin puncție-biopsie renală la nivel global[1]. Într-un studiu recent ce a evaluat peste 42000 de puncții-biopsii renale, din 29 de laboratoare de nefropatologie de pe 4 continente, frecvența diagnosticului histologic de NIgA a fost de 22% în Europa și de 39% în Asia[2]. În experiența noastră, prevalența diagnosticului histologic de NIgA este de aproximativ 24%, în concordanță cu datele raportate la nivel european (Figura 1).

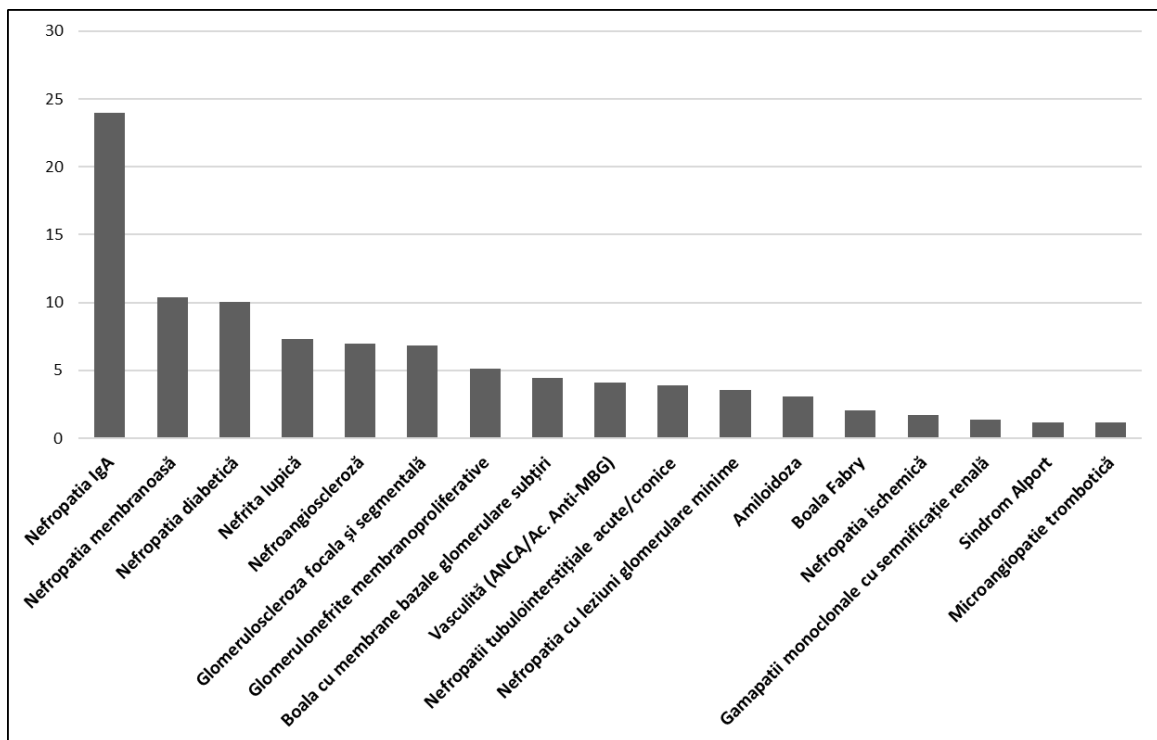


Figura 1. Prevalența NIgA în cadrul Registrului de Biopsii Renale al Institutului Clinic Fundeni (*date nepublicate*).

Deși cadrul patogenic al NIgA a cunoscut numeroase progrese în ultimii ani, persistă incertitudini legate de abordarea terapeutică optimă a acestor pacienți și caracterizarea cu acuratețe a prognosticului renal pe termen lung atât a pacienților cu NIgA formă primitivă, cât și secundară[1]. Pe de altă, NIgA rămâne o cauză importantă de boală cronică de rinichi, rata de supraviețuire renală la 10 ani variind între 60 și 95%, în timp ce proporția de pacienți care progresează către necesitatea inițierii unei terapii de substituție a funcției renale (dializă

sau transplant renal) ajunge până la 50% la 20 de ani de la momentul diagnosticului[3,4]. În plus, date recente sugerează că pacienții cu NIGa au o mortalitate crescută comparativ cu persoanele de aceeași vârstă din populația generală, speranța de viață a acestora scăzând cu aproximativ 6 ani[5]. Prognosticul acestor pacienți, atât renal cât și general, trebuie interpretat ca fiind unul sever, mai ales în contextul unei evoluții naturale insidioase ce predispune la un diagnostic tardiv și al afectării unei populații adulte relativ tinere, cu o vârstă la momentul diagnosticului cuprinsă între 20 și 45 de ani[4].

Având în vedere variabilitatea clinică și evolutivă a NIGa, identificarea cu acuratețe a pacienților cu risc crescut de progresie și diferențierea acestora de cei cu evoluție potențial “benignă”, estimarea ratei de declin a funcției renale în vederea caracterizării prognosticului pe termen lung, precum evaluarea abordării terapeutice, rămân principalele obiective în managementul acestor pacienți.

Ținând cont de aceste aspecte, ne-am propus să adresăm cele mai importante arii de incertitudine în NIGa, având la dispoziție cea mai mare populație de pacienți cu NIGa, diagnosticată și monitorizată în cadrul a două centre terțiare din România. Din acest punct de vedere, am structurat această lucrare în două părți principale. În cadrul părții generale a lucrării am încercat să oferim o imagine de ansamblu, actualizată din literatura de specialitate, privind cadrul curent al patogenezei NIGa, principalele tendințe de evaluare a prognosticului acestor pacienți (concentrându-ne asupra importanței și validității datelor obținute prin puncția-biopsie renală) și abordarea terapeutică a NIGa. Această trecere în revistă a noutăților în această afecțiune s-a concretizat într-un articol de tip *review* (**Bogdan Obrișcă**, Ioanel Sinescu, Gener Ismail, Gabriel Mircescu. “**Has the Time Arrived to Refine the Indications of Immunosuppressive Therapy and Prognosis in IgA Nephropathy?**”, publicat în anul 2019 în revista *Journal of Clinical Medicine*, FI-5.68).

Pe de altă parte, această abordare ne-a permis trasarea principalelor obiective ce au fost ulterior evaluate în cadrul cercetărilor desfășurate pe perioada studiilor doctorale, precum și posibilitatea de a interpreta validitatea rezultatelor obținute în contextul literaturii de specialitate. În acest sens, partea specială a tezei de doctorat este structurată în patru studii. În primul studiu, ne-am propus să caracterizăm supraviețuirea renală a unei cohorte de pacienți cu NIGa monitorizați în cadrul unui centru terțiar cu experiență, să caracterizăm principalii factori de risc pentru progresia bolii cronice de rinichi și să validăm semnificația prognostică a Clasificării Oxford [1,6]. În cadrul acestui studiu, am identificat un diagnostic tardiv al acestei afecțiuni în România comparativ cu alte cohorte de validare a Clasificării

Oxford, pacienții având o vârstă medie la momentul diagnosticului de 40 ± 12 ani și o rată a filtrării glomerulare medie de 52 ± 30 ml/min/1.73m². Pe de altă parte, prognosticul renal al acestor pacienți a fost unul sever, o proporție semnificativă dintre aceștia prezentând o progresie a bolii cronice de rinichi (32.1%), în timp ce supraviețuirea renală la 10 ani de la diagnostic a fost de 49%. Aceste rezultate sunt notabile, având în vedere că supraviețuirea renală la 10 ani a pacienților cu NIGa raportată în diferite cohorte variază între 60% și 95%[4]. De asemenea, am validat semnificația prognostică a Scorului MESTC, identificând un prognostic nefavorabil al celor care prezintă afectare severă tubulo-interstițială (scor T2) sau formare extensivă de semiluni (scor C2), similar altor cohorte[1]. În plus, confirmăm impactul pozitiv al imunosupresiei asupra prognosticului pacienților care prezintă leziuni active de tipul hipercelularității endocapilare[1].

În marea majoritate a cazurilor (peste 80%) NIGa este considerată a fi o boală primitivă, autoimună, specific glomerulară, în timp ce într-o minoritate din cazuri este descrisă în asociere cu o serie de alte afecțiuni sistemice (neoplazii, boli autoimune, hepatopatii, diverse infecții, boli inflamatorii ale mucoaselor etc.)[7]. În situațiile din urmă rămâne incert dacă există o legătură patogenică între NIGa și afecțiunea subiacentă sau asocierea este doar coincidentală[7]. În plus, caracterizarea fenotipului clinic, a leziunilor morfologice și a prognosticului pacienților cu NIGa “asociată” unei afecțiuni sistemice provine din studii mici sau serii de cazuri[8]. Astfel, cel de-al doilea studiu efectuat, fiind de altfel și primul de acest fel din literatura de specialitate, a avut ca obiectiv compararea sistematică a prognosticului dintre pacienții cu NIGa formă primitivă și NIGa formă secundară[8]. Notabil în cadrul acestui studiu este aplicarea clasificării histologice Oxford (scorul MESTC) și în cazul pacienților cu NIGa secundară (această categorie fiind sistematic exclusă din studiile de validare)[6]. Am observat că diferențele dintre distribuția leziunilor histologice cuprinse în scorul MESTC și dintre prognosticul pacienților cu NIGa primitivă și secundară sunt minime și probabil restricționate la anumite categorii de afecțiuni (ex., infecțiile virale). Aceste rezultate sugerează ca termenul de NIGa ”asociată” unei afecțiuni este mai potrivit decât cel de NIGa ”secundară” pentru a descrie relația dintre aceste două entități, NIGa și afecțiunea subiacentă.

Tratamentul NIGa reprezintă un subiect ce a fost intens dezbătut în ultimii ani, iar, după publicarea studiilor STOP-IgAN și TESTING, utilitatea corticoterapiei/agenților imunosupresori este în prezent intens criticată [9,10]. Însă, elucidarea mecanismelor patogenice din ultimii ani și conștientizarea rolului important al dereglării activității

sistemului imun înăscut de la nivelul țesutului limfatic atașat mucoaselor (plăcile Peyer de la nivel intestinal), a permis dezvoltarea și evaluarea unor terapii patogenice țintite[1]. Astfel, în cel de-al treilea studiu, am evaluat, pentru prima oară în NlgA, un regim de 24 de luni de tratament cu o formulă de corticosteroid cu eliberare enterică (budesonid), tratament aprobat în prealabil pentru utilizare în bolile inflamatorii intestinale[11]. În cadrul acestui studiu am observat că tratamentul cu budesonid a determinat o scădere semnificativă a proteinuriei și o stabilizare a ratei de declin a funcției renale pe parcursul a 24 de luni de tratament. Budesonid-ul a fost bine tolerată, fiind înregistrate minime efecte adverse[12].

Monitorizarea răspunsului la tratament în NlgA se efectuează pe baza unor variabile clinice (nivelul proteinuriei și al hematuriei, rata de declin a funcției renale). Însă, de multe ori, există o discordanță între parametrii clinici (remiterea hematuriei sau a proteinuriei) și leziunile histologice (persistența/progresia leziunilor active și/sau cronice), aspect documentat în detaliu în special în rândul pacienților cu nefrită lupică [13,14]. Ținând cont de observațiile venite din studiile retrospective de validare a Clasificării Oxford privind pierderea semnificației prognostice a leziunilor active (în special a hipercelularității endocapilare) la pacienții care primesc imunosupresie, este sugerat un potențial reversibil al acestor leziuni sub un tratament adecvat[1]. Astfel, în ultimul studiu din cadrul acestei lucrări ne-am propus să evaluăm progresia histologică a NlgA primitive prin repetarea puncției-biopsiei renale, în două subgrupuri de pacienți (cu risc renal mic și cu risc renal mediu-mare), fiind prezentate o serie de rezultate preliminare.

Capitolul 1. Studiul 1 - Validarea Clasificării Oxfordⁱ

1.1. Obiective

- Caracterizarea prognosticului renal al pacienților cu NIGa în cadrul unei cohorte monitorizate într-un centru terțiar.
- Identificarea factorilor de risc, clinici și histologici, independenți pentru progresia bolii cronice de rinichi.
- Evaluarea prevalenței leziunilor histologice cuprinse în Clasificarea Oxford a NIGa și identificarea predictorilor histologici independenți ai supraviețuirii renale.

1.2. Material și metode

Acesta este un studiu retrospectiv, observațional, efectuat în cadrul Clinicii de Nefrologie a Institutului Clinic Fundeni, București. Toți pacienții cu NIGa primitivă, cu diagnostic histologic efectuat între 1.01.1999 și 01.01.2018 (n=130) au fost considerați pentru includerea în studiu. Criteriile de excludere din studiu au fost: vârstă sub 18 ani, pacienți considerați a avea forme secundare de NIGa sau pacienți cu vasculită Henoch-Schonlein, fragment bioptic cu mai puțin de 5 glomeruli disponibili pentru analiză, pacienți cu date incomplete la momentul diagnosticului sau cu mai puțin de 12 luni de urmărire (până la 1.01.2020). În urma aplicării criteriilor de excludere, în cohorta finală au fost incluși 106 pacienți.

Diagnosticul de NIGa a fost efectuat prin examinarea fragmentului de biopsie în microscopie optică, imunofluorescență (demonstrarea depozitelor dominante sau codominante de IgA la nivel mezangial) și microscopie electronică (evidențierea depozitelor electrono-dense paramezangiale)[15]. Toate biopsiile renale au fost reevaluate de către de anatomopatologi cu experiență în vederea cuantificării scorului MESTC conform Clasificării

ⁱDate prezentate sub formă de poster la Congresul European de Nefrologie, ERA-EDTA 2018: **Bogdan Obrișcă**, Roxana Jurubiță, Bogdan Sorohan, Elena Rusu, Raluca Bobeică, Andreea Andronesi, Gener Ismail. **Endocapillary And Extracapillary Hypercellularity Provide Different Outcomes In Ig NeAphropathy**. Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 33, Issue suppl_1, 1 May 2018, Pages i87.

Oxford din 2016 [16]. Toți pacienții au efectuat screening la momentul diagnosticului pentru afecțiuni raportate în literatură ca fiind asociate cu NIGA[7].

Variabilele clinice de la momentul diagnosticului au fost obținute prin reevaluarea foilor de observație de la momentul puncției-biopsie renale. Proteinuria a fost cuantificată atât la momentul diagnosticului, cât și în dinamică (Tap). Calcularea Tap s-a efectuat conform metodei propuse de Reich *et al* (media valorilor proteinuriei măsurate în intervale de 6 luni)[17].

Parametrul primar combinat urmărit a fost reprezentat de primul eveniment apărut dintre dublarea creatininei serice sau TSFR (inițierea dializei sau efectuarea transplantului renal).

Variabilele continue au fost exprimate ca medie (\pm SD) sau mediană (IQR), în funcție de distribuție, iar cele categorice ca procente. Comparațiile dintre grupuri au fost efectuate în cazul variabilelor continue cu ajutorul testului Student *t* sau Mann-Whitney, în funcție de distribuție, iar în cazul variabilelor categorice cu ajutorul testului χ^2 .

Pentru analiza de supraviețuire a fost utilizată metoda Kaplan-Meier, iar testul log-rank a fost folosit pentru comparații. Pentru a identifica predictorii independenți ai end-point-ului urmărit, a fost utilizată analiza univariată și multivariată de tip Cox (*Cox proportional hazard model*).

Analiza statistică a fost realizată cu ajutorul programelor SPSS (versiunea 20, Chicago, IL) și XLSTAT (Addinfost 2019, XLSTAT statistica land data analysis solution. Available at: <https://www.xlstat.com.Boston>).

1.3. Rezultate

În perioada 1999-2018 au fost diagnosticați 130 de pacienți cu NIGA în cadrul Clinicii de Nefrologie a Institutului Clinic Fundeni. Dintre aceștia, 106 pacienți au alcătuit cohorta finală inclusă în această analiză (au fost excluși 10 pacienți cu perioadă de urmărire de sub 12 luni, 12 pacienți cu vasculită Henoch-Schönlein sau forme secundare de NIGA și 2 pacienți cu material biptic insuficient pentru a fi reanalizat).

Tabel I.1. Caracteristicile clinico-biologice ale lotului de pacienți.

Variabilă	Lotul total	Pacienți cu endpoint atins	Pacienți fără endpoint atins	p
Număr pacienți	106	34	72	
Vârstă (ani)	40 ± 12	41 ± 9	40 ± 13	0.48
Sex (masculin, %)	70.8%	73.5%	69.4%	0.66
TAM (mmHg)	102 ± 15	108 ± 13	99 ± 15	0.02
Creatinină serică (mg/dl)	1.98 ± 1.11	2.93 ± 1.28	1.53 ± 0.64	<0.001
RFG (ml/min/1.73m²)	52 ± 30	29 ± 14	63 ± 29	<0.001
Stadiul BCR (%)				<0.001
1	12.3%	0%	18.1%	
2	23.6%	2.9%	33.3%	
3	38.6%	41.2%	37.5%	
4	19.8%	38.2%	11.1%	
5	5.7%	17.6%	0%	
Acid uric (mg/dl)	7.3 ± 2	7.6 ± 2.1	7.2 ± 2	0.31
Albumină serică (g/dl)	3.9 ± 0.6	3.8 ± 0.6	3.9 ± 0.7	0.23
Proteine totale (g/dl)	7.1 ± 0.9	6.8 ± 1	7.2 ± 0.9	0.03
Colesterol total (mg/dl)	210 ± 56	222 ± 58	205 ± 55	0.18
Trigliceride (mg/dl)	166 ± 114	181 ± 90	160 ± 123	0.07
Hemoglobină (g/dl)	13.1 ± 2.2	12.3 ± 2.1	13.5 ± 2.2	0.01
Fibrinogen (mg/dl)	400 ± 126	435 ± 119	384 ± 127	0.05
Hematurie (cel/mmc)	34 (14-83)	30 (14-44)	36 (13-89)	0.22
Proteinurie la diagnostic (g/24 ore)	1.6 (0.8-3.92)	2.35 (1.33-4.45)	1.5 (0.8-3.84)	0.12
Proteinurie < 1g/24 ore (%)	27.7%	20%	31%	0.48
Proteinurie 1-3 g/24 ore (%)	38.6%	40%	38%	
Proteinurie >3 g/24 ore (%)	33.7%	40%	31%	
TAP (g/24 ore)	1.75 (1.01-2.95)	2.76 (1.87-4.33)	1.41 (0.76-2.48)	<0.001
TAP < 1g/24 ore (%)	23.8%	6.7%	31%	0.01
TAP 1-3 g/24 ore (%)	52.5%	46.7%	54.9%	
TAP >3 g/24 ore (%)	23.7%	46.7%	14.1%	
Tratament				
Blocanți ai SRAA (%)	95%	86.7%	98.6%	0.02
Corticosteroizi în monoterapie (%)	39.6%	35.3%	41.7%	0.15
Corticosteroizi + alt agent imunosupresor (%)	32.1%	38.2%	29.1%	

Pacienții au avut o vârstă medie la momentul diagnosticului de 40 ± 12 ani, o rată a filtrării glomerulare medie de 52 ± 30 ml/min/1.73m² și o mediană a proteinuriei de 1.6 g/zi (IQR: 0.8-3.92) (Tabel I.1.). Majoritatea pacienților (65%) au fost încadrați ca având la momentul diagnosticului o RFG de sub 60 ml/min/1.73m², corespunzând unui stadiu 3 sau mai mare de BCR.

Prevalența leziunilor din cadrul scorului MESTC este redată în **Tabelul I.2.**

Tabel I.2. Caracteristicile histologice ale lotului de pacienți.

Variabilă	Lotul total	Pacienți cu endpoint atins	Pacienți fără endpoint atins	p
Număr de glomeruli examinați	8 (5-13)	9 (5-15)	8 (5-12)	-
Glomeruloscleroză globală (% de glomeruli)	18.3 (0-33.3)	35 (8-52)	12.5 (0-28.5)	0.001
Scorul MESTC (% de pacienți)				
Hiper celularitate mezangială (M1)	83%	85.3%	82%	0.66
Hiper celularitate endocapilară (E1)	24.5%	20.6%	26.4%	0.51
Scleroză segmentară (S1)	57.5%	64.7%	54.2%	0.3
Atrofie tubulară/fibroză interstițială (T)				<0.001
T0 (≤25%)	59.5%	32.4%	72.2%	
T1 (26-50%)	22.6%	29.4%	19.4%	
T2 (>50%)	17.9%	38.2%	8.3%	
Semilune (C)				0.01
C0 (semiluni absente)	78.3%	61.8%	86.1%	
C1 (semiluni în cel puțin un glomerul)	14.2%	23.5%	9.7%	
C2 (semiluni în >25% din glomeruli)	7.5%	14.7%	4.2%	

Mediana timpului de urmărire a fost de 57 de luni (IQR:43-93). În această perioadă, 32.1% dintre pacienți (n=34) au prezentat progresia a bolii cronice de rinichi (dublarea creatininei serice sau inițierea TSFR), majoritatea pacienților (30 din 34, 88%) progresând către TSFR. Mediana timpului de progresie către unul din cele două evenimente monitorizate în cadrul parametrului primar combinat a fost de 14 luni (IQR:8-51).

Supraviețuirea renală la 1 an, 5 ani și 10 ani de la momentul diagnosticului, în cadrul întregului lot de pacienți, a fost de 86%, 72% și, respectiv, 49% (**Figura 1.1.**).

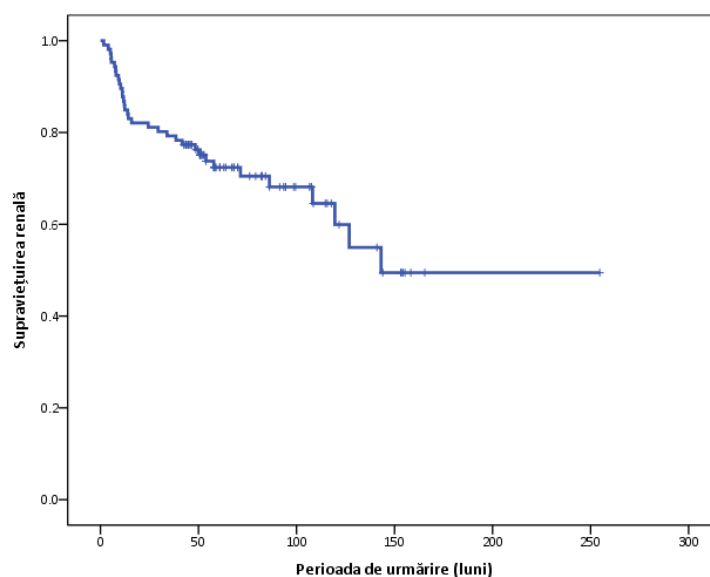


Figura 1.1. Supraviețuirea renală în cadrul întregului lot de pacienți.

Pacienții care au progresat, au avut la momentul diagnosticului o funcție renală mai alterată și un nivel al TAM mai mare comparativ cu pacienții non-progresori (creatinină serică, 2.93 ± 1.28 vs. 1.53 ± 0.64 mg/dl, $p < 0.001$; TAM, 108 ± 13 vs. 99 ± 15 mmHg, $p = 0.02$) (**Tabel I.1., Figura 1.2.**). De asemenea, a fost identificată o asocieră semnificativă statistic între dinamica proteinuriei (TAP) și evoluția ulterioară a funcției renale (**Tabel I.1., Figura 1.2.**). În schimb, nivelul proteinuriei la momentul diagnosticului nu a fost diferit între pacienții progresori și non-progresori (**Tabel I.1.**)

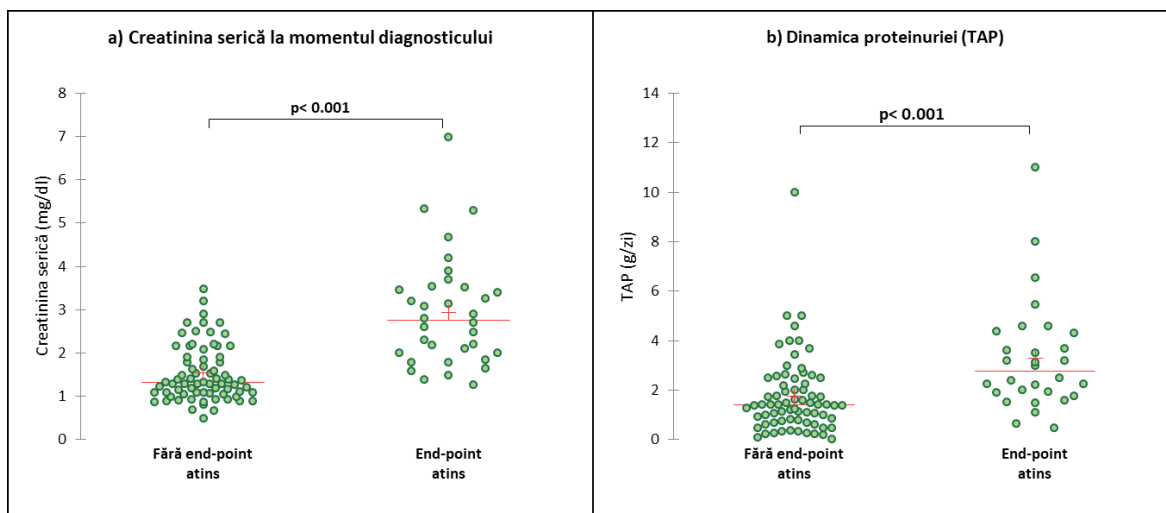


Figura 1.2. Nivelul creatininei serice la momentul diagnosticului și dinamica proteinuriei (TAP, *time-average proteinuria*) în funcție de progresia bolii cronice de rinichi (dublarea creatininei serice sau BCR stadiul final).

Relevanța prognostică a dinamicii proteinuriei, comparativ cu nivelul proteinuriei la momentul biopsiei este ilustrată și în **Figura 1.3.** Supraviețuirea renală la 1 an, 5 ani sau 10 ani nu a fost diferită în funcție de nivelul proteinuriei măsurate la momentul diagnosticului. În schimb, pacienții cu proteinurie persistentă peste 3 g/zi au avut o supraviețuire renală la 5 sau 10 ani inferioară pacienților cu un nivel al proteinuriei persistent de 1-3 g/zi sau sub 1 g/zi (**Figura 1.3.**)

În ceea ce privește riscul de progresie, am identificat o interacțiune între severitatea hipertensiunii arteriale și dinamica proteinuriei, existând o creștere progresivă a proporției de pacienți care prezintă progresia bolii cronice de rinichi în paralel cu nivelul TAM la diagnostic și al TAP (**Figura 1.4.**).

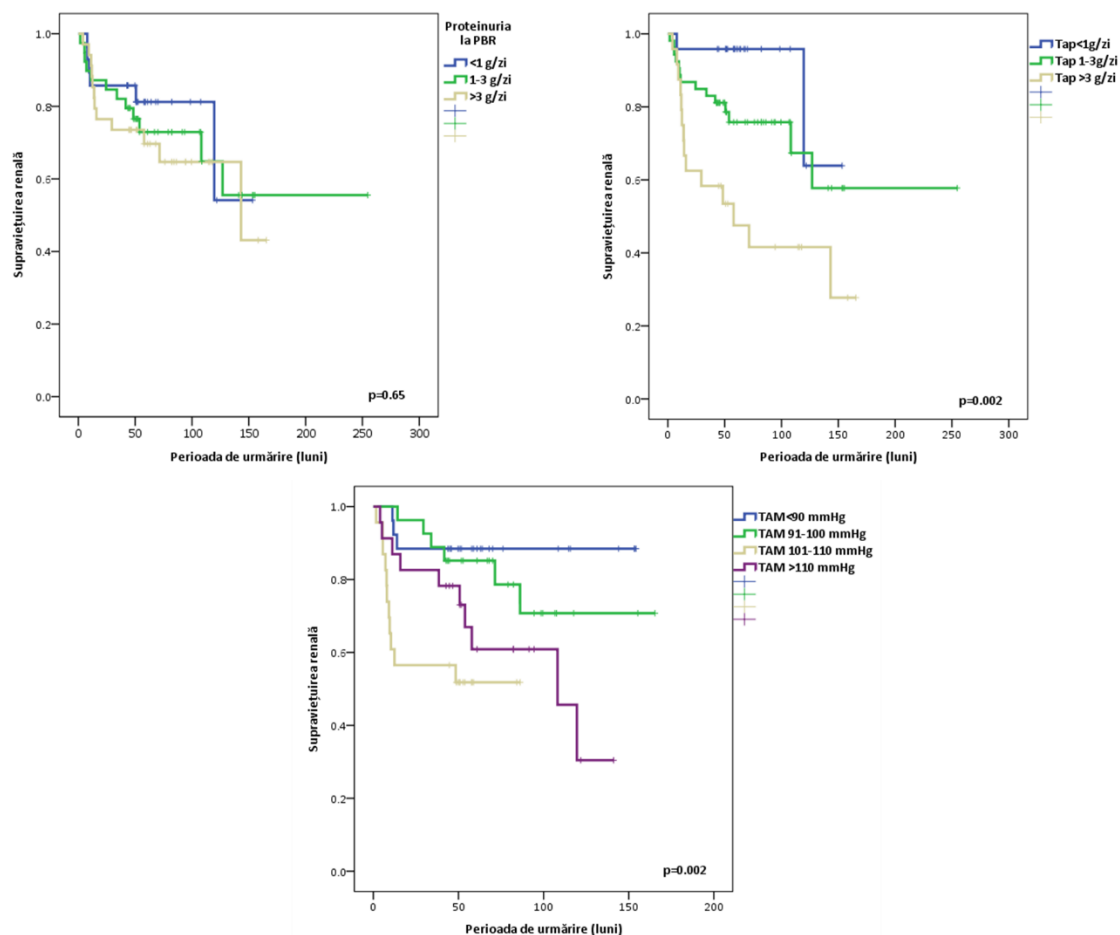


Figura 1.3. Supraviețuirea renală în funcție de nivelul proteinuriei la momentul diagnosticului, nivelul proteinuriei în dinamică (TAP) și nivelul TAM la momentul diagnosticului.

De asemenea, există diferențe semnificative între pacienții progresori și non-progresori și din punctul de vedere al leziunilor histologice cuantificate în cadrul scorului MESTC. Astfel, pacienții care au progresat către stadii avansate de BCR au prezentat într-o proporție mai mare leziuni severe de atrofi tubulară și fibroză interstițială (T2: 38.2% vs. 8.2%), precum și leziuni active, de tipul semilunilor (formarea de semiluni în cel puțin un glomerul a fost identificată la 38.2% dintre pacienții progresori, comparativ cu 13.9% dintre pacienții non-progresori) (**Tabel I.2.**). În plus, procentul de glomeruli complet scleroși a fost semnificativ mai mare în rândul pacienților progresori (mediană de 35% vs. 12.5%, $p=0.001$).

Supraviețuirea renală în funcție de fiecare tip de leziune histologică este redată în **Figura 1.5.** Diferențe semnificative au fost identificate în cazul leziunilor tubulo-interstițiale și a semilunilor.

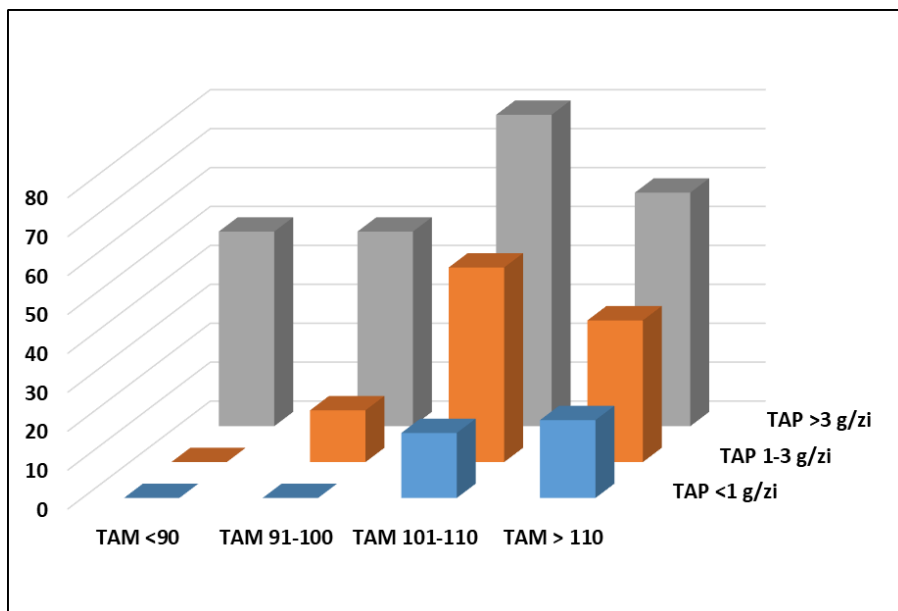


Figura 1.4. Proporția pacienților care au atins parametrul primar (dublarea creatininei serice, TSFR) în funcție de nivelul TAM și al TAP.

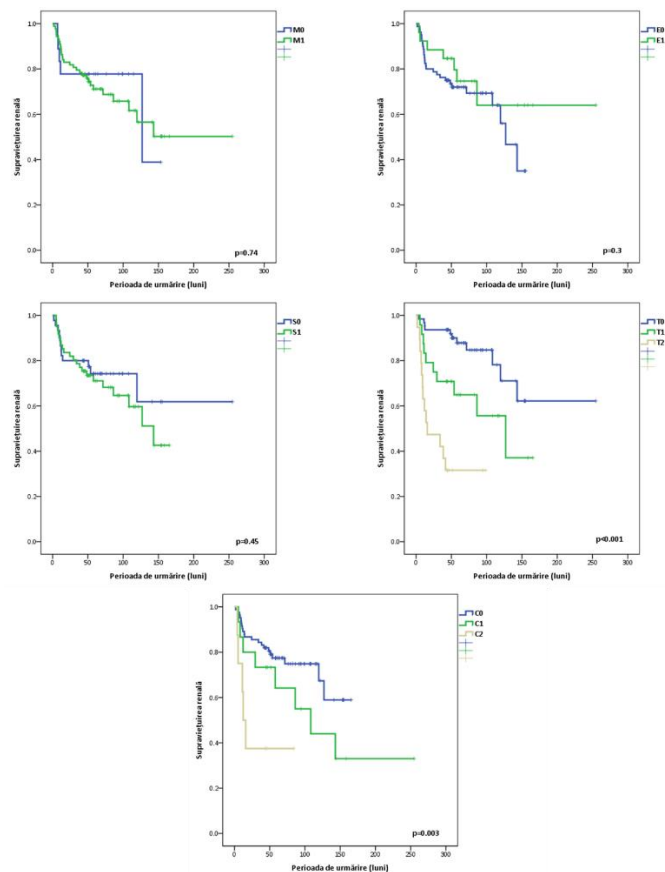


Figura 1.5. Supraviețuirea renală a pacienților cu NIgA primitivă în funcție de tipul de leziune histologică cuprinsă în cadrul Scorului MESTC.

În **Tabelul I.3.** este prezentată analiza univariată și multivariată de tip Cox privind factorii predictivi ai parametrului primar combinat.

Tabel I.3. Analiză Cox privind factorii de risc pentru progresie (lotul întreg).

Variabilă	Hazard ratio (95%CI)	p
Analiză univariată		
RFG (pentru 1 ml/min)	0.92 (0.89-0.95)	<0.001
TAP (pentru 1 g/24 ore)	1.22 (1.08-1.38)	0.02
TAM (pentru 1 mmHg)	1.03 (1.008-1.05)	0.006
Hipercelularitate mezangială (M1 vs. M0)	1.17 (0.45-3.04)	0.74
Hipercelularitate endocapilară (E1vs E0)	0.64 (0.28-1.5)	0.31
Scleroză segmentară (S1 vs. S0)	1.31 (0.65-2.65)	0.45
Atrofie tubulară/fibroză interstițială (T)	-	-
T1 vs. T0	2.82 (1.19-6.67)	0.018
T2 vs. T0	9.07 (3.88-21.2)	<0.001
Semiluni (C)	-	-
C1 vs. C0	1.85 (0.8-4.23)	0.14
C2 vs. C0	4.73 (1.74-12.8)	0.002
Analiză multivariată (model A)*		
RFG (pentru 1 ml/min)	0.92 (0.89-0.96)	<0.001
TAP (pentru 1 g/24 ore)	1.19 (0.92-1.54)	0.17
TAM (pentru 1 mmHg)	1.018 (0.99-1.046)	0.18
Hipercelularitate mezangială (M1 vs. M0)	1.53 (0.41-5.7)	0.52
Hipercelularitate endocapilară (E1vs E0)	0.54 (0.16-1.83)	0.33
Scleroză segmentară (S1 vs. S0)	0.6 (0.25-1.46)	0.26
Atrofie tubulară/fibroză interstițială (T)	-	-
T1 vs. T0	1.87 (0.6-5.86)	0.27
T2 vs. T0	2.58 (0.91-7.29)	0.07
Semiluni (C)	-	-
C1 vs. C0	0.45 (0.11-1.75)	0.25
C2 vs. C0	1.18 (0.18-7.57)	0.86
Analiză multivariată (model B)*		
Hipercelularitate mezangială (M1 vs. M0)	1.37 (0.49-3.8)	0.54
Hipercelularitate endocapilară (E1vs E0)	0.36 (0.14-0.93)	0.03
Scleroză segmentară (S1 vs. S0)	1.07 (0.49-2.34)	0.86
Atrofie tubulară/fibroză interstițială (T)	-	-
T1 vs. T0	4.09 (1.57-10.62)	0.004
T2 vs. T0	9.39 (3.87-22.7)	<0.001
Semiluni (C)	-	-
C1 vs. C0	1.34 (0.55-3.24)	0.51
C2 vs. C0	8.33 (2.59-26.8)	<0.001

*Model A (complet ajustat); Model B (ajustat doar în funcție de parametrii histologici)

În privința analizei multivariate, au fost utilizate două modele, Modelul A (complet ajustat pentru toți factorii de confuzie, fiind un model clinic+histologic) și Modelul B (ajustat doar în funcție de parametrii histologici). În cadrul modelului complet ajustat, predictorul independent al riscului de progresie a fost funcția renală la momentul diagnosticului (HR, 0.92; 95%CI, 0.89-0.96). În plus, la limita semnificației statistice (p=0.07), prezența atrofiei tubulare și a fibrozei interstițiale severe (scor T2) s-a asociat cu un risc de aproximativ 2.6 ori mai mare de progresie către stadiile avansate de BCR (HR, 2.58; 95%CI, 0.91-7.29).

În cadrul modelului histologic, afectarea tubulo-interstițială severă (scor T2), respectiv moderată (scor T1) s-au asociat cu un risc de aproximativ 4.1 ori (HR, 4.09; 95%CI, 1.57-10.62), respectiv aproximativ 9.4 ori (HR, 9.39; 95%CI, 3.87-22.7) mai mare pentru progresia către unul din evenimentele renale cuantificate în end-point-ul combinat. De asemenea, formarea extensivă de semiluni (C2) s-a asociat cu un risc renal de 8.3 ori mai mare comparativ cu absența semilunilor pe puncția biopsie renală (C2 vs. C0: HR, 8.33; 95%CI, 2.59-26.8). Particular în cadrul acestui model este identificarea unui caracter protector al leziunilor de hiper celularitate endocapilară, prezența acestora fiind asociată cu un risc cu 64% mai mic privind progresia către stadiile avansate de BCR (HR, 0.36; 95%CI, 0.14-0.93).

Ulterior am efectuat analiza de tip Cox diferențiată în funcție de utilizarea sau nu a imunosupresiei, identificând diferențe în ceea ce privește semnificația leziunilor active (E și C). În privința leziunii de hiper celularitate endocapilară, deși nu a atins pragul de semnificație statistică în contextul numărului mic de pacienți din fiecare lot, prezența acesteia s-a asociat cu un risc de progresie cu aproximativ 30% mai mare în subgrupul pacienților care nu au primit tratament imunosupresor (HR, 1.3; HR, 0.26-6.38), respectiv cu un risc de progresie cu aproximativ 50% mai mic în subgrupul pacienților care au primit imunosupresie (HR, 0.5; 95%CI, 0.18-1.34). În plus, formarea extensivă de semiluni (scor C2) s-a asociat cu un risc semnificativ mai mare pentru progresia către stadii avansate de BCR în cazul pacienților care nu primesc comparativ cu cei care primesc tratament imunosupresor (HR, 45.1; 95%CI, 3.7-545, vs. HR, 2.52; 95%CI, 0.72-8.7).

1.4. Concluzii

- Comparativ cu alte cohorte de validare a Clasificării Oxford a NIgA, lotul inclus în această analiză corespunde unui diagnostic tardiv în România.
- În perioadei de urmărire a studiului (mediană de 57 de luni), o proporție importantă a pacienților (n=34, 32.1%) au avut o progresie a bolii cronice de rinichi (dublarea creatininei serice sau inițierea TSFR), majoritatea pacienților (30 din 34, 88%) progresând către TSFR. Mediana timpului de progresie a fost de 14 luni (IQR:8-51).
- Supraviețuirea renală la 1 an, 5 ani și 10 ani de la momentul diagnosticului, în cadrul întregului lot de pacienți a fost de 86%, 72% și, respectiv, 49%.
- Prevalența leziunilor histologice cuprinse în scorul MESTC a fost: M1, 83%; E1, 24%; S1, 57%; T1-2, 40.5%; C1-2, 21.7%. Lotul studiat s-a caracterizat printr-o

prevalență mai mare a leziunilor cronice în detrimentul celor active, în concordanță cu parametrii clinici care sugerează un diagnostic tardiv.

- Dintre factorii de risc clinici pentru progresia BCR am identificat ca fiind semnificativi nivelul proteinuriei în dinamică, funcția renală și severitatea hipertensiunii arteriale la momentul diagnosticului. Dintre aceștia, singurul predictor independent identificat a fost valoarea RFG la momentul diagnosticului.
- În ceea ce privește semnificația prognostică a leziunilor histologice, severitatea atrofiei tubulare și a fibrozei interstițiale a fost cel mai important predictor al supraviețuirii renale, replicat în toate analize. De asemenea, formarea extensivă de semiluni (scor C2) a fost identificată ca fiind un factor de prognostic important, în special în subgrupul de pacienți care nu a primit tratament imunosupresor.
- Hipercelularitatea endocapilară a fost asociată cu un prognostic favorabil în cazul pacienților care au primit tratament imunosupresor comparativ cu cei netratați, sugerând în mod indirect că această leziune poate fi influențată terapeutic.

Capitolul 2. Studiul 2 – Evaluarea diferențelor clinico-patologice și evolutive dintre pacienții cu Nefropatie IgA primitivă și pacienții cu Nefropatie IgA secundarăⁱⁱ

2.1. Obiective

- Caracterizarea fenotipul clinico-patologic și a prognosticului pacienților cu NIgA “secundară” comparativ cu cel al pacienților cu forme primitive, utilizând un scor de propensitate pentru a obține loturi de pacienți cu un risc similar de progresie.
- Evaluarea posibilității aplicării Clasificării Oxford (Scorul MESTC) în rândul pacienților cu forme secundare de NIgA.

2.2. Material și metode

Acesta este un studiu retrospectiv, observațional, efectuat în două centre terțiare (Institutul Clinic “Fundeni” și Spitalul Clinic de Nefrologie “Dr. Carol Davila”). Toți pacienții diagnosticați histologic cu NIgA între 1.01.2010 și 31.12.2017 (n=336) au fost considerați pentru includerea în studiu.

Criteriile de excludere din studiu au fost: vârstă sub 18 ani, fragment biptic cu mai puțin de 8 glomeruli disponibili pentru analiză, pacienți cu date incomplete la momentul diagnosticului sau cu mai puțin de 12 luni de urmărire (până la 1.06.2018). În urma aplicării criteriilor de excludere, în cohorta finală au fost incluși 306 pacienți.

Diagnosticul de NIgA a fost efectuat prin examenul fragmentului de biopsie în microscopie optică, imunofluorescență (demonstrarea depozitelor dominante sau codominante de IgA la nivel mezangial) și microscopie electronică (evidențierea depozitelor electrono-dense paramezangiale) [15]. Pentru toate biopsiile renale a fost calculat scorul MESTC, conform Clasificării Oxford din 2016 [16].

Toți pacienții au fost evaluați la momentul diagnosticului pentru afecțiuni raportate în literatură ca fiind asociate cu NIgA, iar ulterior au fost clasificați ca având NIgA primitivă (n=248) sau NIgA secundară (n=58). Principalele afecțiuni identificate în acest lot de pacienți au fost: afecțiuni hepatice (ciroza alcoolică), infecții virale (hepatita cronică cu VHB sau VHC), boli autoimune (psoriazis, spondilită ankilozantă, poliartrită reumatoidă, tiroidită

ⁱⁱ Capitol publicat în articolul: **Bogdan Obrișcă**, Gabriel Ștefan, Mihaela Gherghiceanu, Eugen Mandache, Gener Ismail, Simona Stancu, Bianca Boitan, Oana Ion, Gabriel Mircescu. “**Associated**” or “**Secondary**” IgA Nephropathy? **An outcome analysis**. PLoS ONE (2019). 14 (8):e0221014.

autoimună). Ulterior, pacienții cu NIgA secundară au fost grupați în două categorii, pacienți cu boli hepatice și cei cu boli autoimune/infecții virale.

Variabilele clinice de la momentul diagnosticului au fost obținute prin reevaluarea foilor de observație de la momentul puncției-biopsie renale.

Parametrul primar combinat urmărit a fost primul eveniment apărut dintre dublarea creatininei serice, inițierea TSFR sau decesul. Parametrul primar renal a fost reprezentat de primul eveniment apărut dintre dublarea creatininei serice sau inițierea TSFR.

Variabilele continue au fost exprimate ca medie sau mediană, în funcție de distribuție, și interval de încredere de 95% (95% CI), iar cele categorice ca procente. Comparațiile dintre grupuri au fost efectuate în cazul variabilelor continue cu ajutorul testului Student t sau Mann-Whitney, în funcție de distribuție, iar în cazul variabilelor categorice cu ajutorul testului χ^2 .

Pentru analiza de supraviețuire a fost utilizată metoda Kaplan-Meier, iar testul log-rank a fost folosit pentru comparații. Pentru a identifica predictorii independenți ai parametrului principal urmărit, a fost utilizată analiza univariată și multivariată de tip Cox (Cox proportional hazard model).

Datorită naturii retrospective a acestui studiu, pacienții cu forme primitive sau secundare de NIgA pot prezenta diferențe în ceea ce privesc caracteristicile clinico-patologice și comorbiditățile ce pot influența prognosticul. Astfel, într-o prima etapă a analizei au fost evaluate diferențele clinice, patologice, terapeutice și prognostice dintre pacienții cu NIgA primitivă și secundară, din întreaga cohortă. Ulterior, am utilizat un scor de propensitate pentru a identifica loturi de pacienți cu NIgA “primitivă” cu caracteristici și risc de progresie similar cu două subcategorii de pacienți cu NIgA “secundară”: cu ciroză hepatică, respectiv cu boli autoimune/infecții virale. Variabilele utilizate pentru a genera scorul de propensitate au fost: vârsta, sexul, hipertensiunea arterială, funcție renală exprimată prin RFG, nivelul proteinuriei, scorul MESTC și tratamentul primit. Pacienții au fost potriviți pe baza celui mai bun scor de propensitate, utilizând o diferență maximă de ± 0.5 . În final, au fost efectuate comparații în cadrul grupului de pacienți cu NIgA “secundară”, în funcție de afecțiunea asociată, respectiv boală autoimună, infecție virală și ciroză hepatică.

Analiza statistică a fost realizată cu ajutorul programelor SPSS (versiunea 20, Chicago, IL) și XLSTAT (Addinfost 2019, XLSTAT statistica land data analysis solution. Available at: <https://www.xlstat.com.Boston>).

2.3. Rezultate

În perioada 2010-2017, au fost diagnosticați 336 de pacienți cu NIgA în cele două centre terțiare, în timp ce 306 pacienți au alcătuit cohorta finală inclusă în această analiză (**Figura 2.1**). Lotul studiat a inclus 71% pacienți de sex masculin, cu o vârstă medie la includerea în studiu de 43 de ani (95%CI, 42-45), o rată a filtrării glomerulare medie de 42 ml/min/1.73m² (95%CI, 38.5-46.2), mediana proteinuriei de 1.3 (95%CI, 1.2-1.5) g/g creatinină, iar 79% dintre pacienți erau hipertensivi. Mediana scorului de comorbiditate Charlson a fost de 2.3 (95%CI, 2.1-2.5) (**Tabel II.1**).

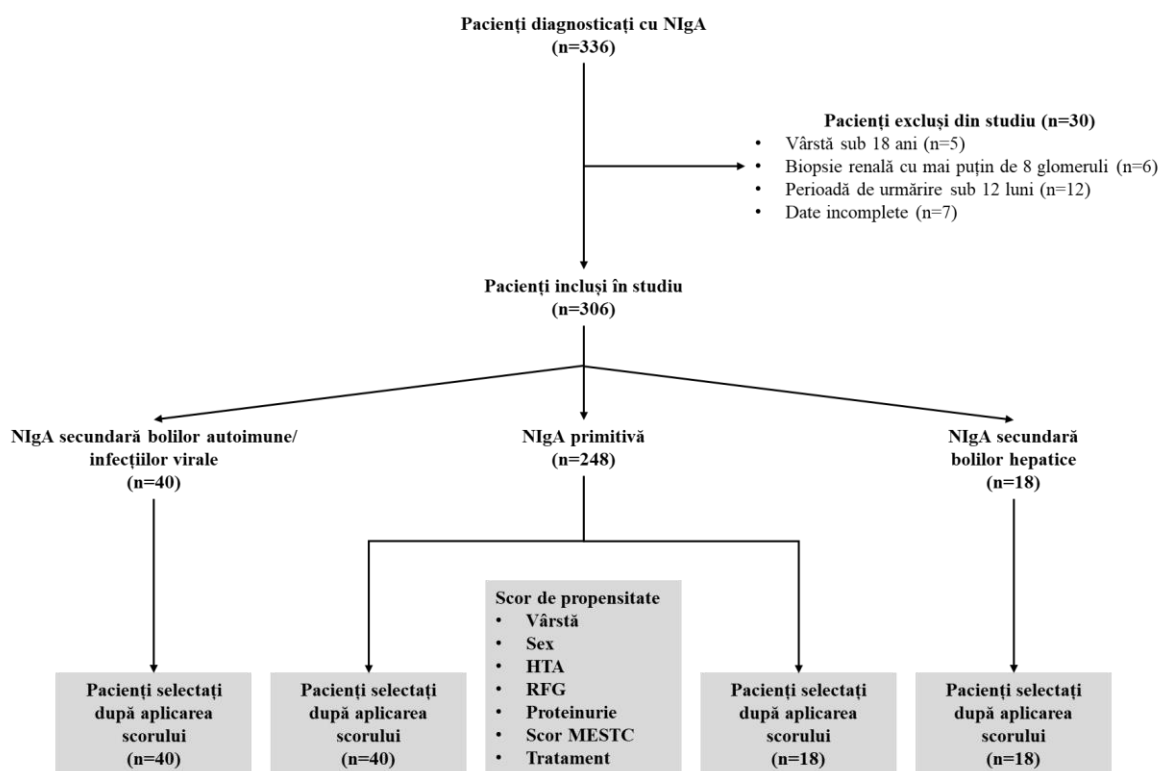


Figura 2.1. Algoritm de selecție al pacienților incluși în studiu

În ceea ce privește spectrul afecțiunilor întâlnite, 20% (n=58) dintre pacienți au fost considerați ca având o formă de NIgA “secundară” (18 pacienți având ciroză hepatică alcoolică, 23 de pacienți cu infecții virale VHB/VHC, iar 17 pacienți au avut afecțiuni autoimune).

Tabel II.1. Caracteristicile clinico-biologice la momentul includerii în studiu și evoluția pacienților din întreg lotul studiat.

	Întreg lotul (n=306)	NIgA primitivă (n=248)	NIgA secundară (n=58)	P
Vârstă (ani)	43 (42, 45)	42 (40, 43)	55 (50, 58)	<0.001
Sexul masculin (% de pacienți)	71	69	79	0.1
Scorul de comorbiditate Charlson	2.3 (2.1, 2.5)	1.9 (1.7, 2.2)	3.8 (3.2, 4.5)	<0.001
Obezitate (% de pacienți)	28	29	26	0.6
Diabet zaharat (% de pacienți)	7	7	10	0.3
Hipertensiune arterială (% de pacienți)	79	82	71	0.06
Creatinina serică (mg/dL)	1.7 (1.6, 1.9)	1.7 (1.6, 1.9)	1.8 (1.4, 2.4)	0.6
RFG (mL/min/1.73m²)	42.0 (38.5, 46.2)	42.8 (39.0, 47.0)	35.2 (25.5, 51.2)	0.3
Proteinuria (g/g creatinină)	1.3 (1.2, 1.5)	1.4 (1.2, 1.7)	1.0 (0.7, 1.4)	0.01
Hematuria (celule/mm³)	110 (80, 180)	84 (65, 146)	190 (100, 230)	0.01
Albumina serică (g/dL)	4.1 (4.0, 4.2)	4.1 (4.0, 4.2)	4.1 (3.9, 4.2)	0.1
<u>Leziunile histologice (%)</u>				
M1	93	94	91	0.5
E1	26	26	28	0.7
S1	52	53	47	0.3
T1/2	20/13	20/14	21/10	0.7
C1/2	14/7	14/8	17/3	0.4
Scorul MESTC	2.5 (2.3, 2.6)	2.5 (2.3, 2.7)	2.3 (1.9, 2.7)	0.3
<u>Tratament (% de pacienți)</u>				
Tratament imunosupresor	52	54	41	0.08
Inhibitori ai SRAA	71	75	57	<0.01
<u>Evoluție (% de pacienți)</u>				
Dublarea creatininei serice	11	11	12	0.7
TSFR	15	16	12	0.4
Parametru primar renal (dublarea CrS sau TSFR)	26	27	24	0.6
Deces	6	3	19	<0.001
Parametru primar combinat (dublarea CrS, TSFR, deces)	32	30	43	0.09

Două treimi din cohorta studiată a primit tratament cu agenți ce blochează activitatea SRAA (fie un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, fie un blocant al receptorului angiotensinei II), iar jumătate dintre pacienți au primit imunosupresie pe parcursul perioadei de urmărire (42% monoterapie cu corticosteroizi, 46% corticosteroizi în asociere cu ciclofosfamidă, iar 12% corticosteroizi în asociere cu alți agenți imunosupresori) (**Tabel II.1.**).

Mediana timpului de urmărire a fost de 32.2 luni (95%CI, 29.5-34.9), în această perioadă 15% dintre pacienți au progresat către TSFR.

Pacienții cu NIgA secundară au avut, cu excepția ratei de filtrare glomerulară, caracteristici clinice diferite comparativ cu pacienții cu NIgA primitivă la momentul includerii în studiu (**Tabel II.1.**). Astfel, acești pacienți aveau o vârstă mai avansată, un scor de comorbiditate mai mare, iar o proporție mai mică erau hipertensivi. De asemenea, au avut un nivel al proteinuriei mai mic, în timp de hematuria era mai importantă. În schimb, proporția leziunilor histologice definite prin scorul MESTC a fost similară între cele două grupuri de pacienți.

Dacă în ceea ce privește proporția pacienților care a atins parametrul principal combinat, nu au fost diferențe semnificative statistic între lotul de pacienți cu NIgA primitivă și NIgA secundară (30% vs. 43%, $p=0.09$), rata mortalității a fost semnificativ mai mare la pacienții cu NIgA secundară (19% vs. 3%, $p<0.001$) (**Figura 2.2.**).

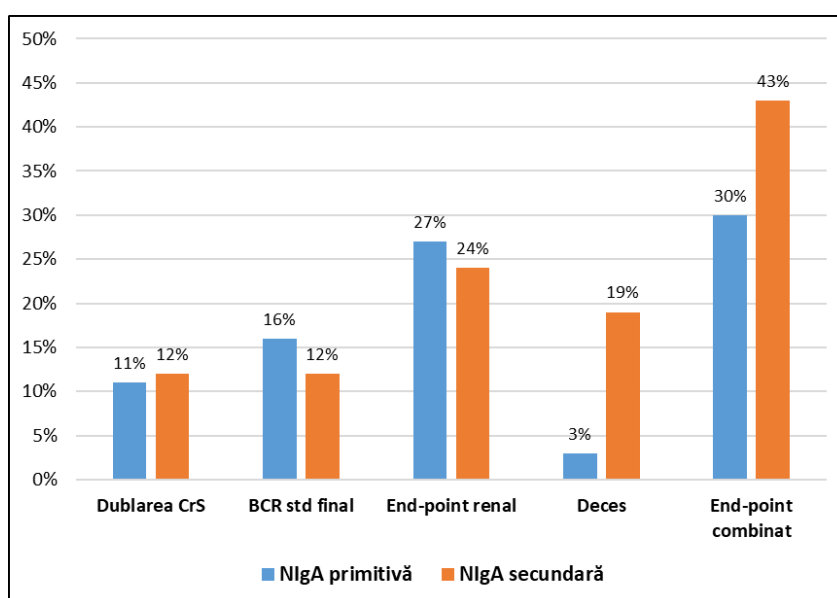


Figura 2.2. Evoluția pacienților cu NIgA primitivă și secundară, în funcție de fiecare eveniment monitorizat în cadrul studiului.

Timpul mediu de supraviețuire fără a atinge parametrul primar combinat a fost, pentru întreaga cohortă de pacienți, de 5.7 ani (95%CI, 5.3-6.2). Pacienții cu NIgA primitivă au avut o supraviețuire medie mai bună comparativ cu pacienții cu NIgA secundară [5.9 ani (95%CI, 5.5-6.4) vs. 4.3 ani (95%CI, 3.5-5.2)]. În analiza univariată de tip Cox, pacienții cu NIgA primitivă au avut un risc cu 38% mai mic de a atinge parametrul primar combinat comparativ cu cei NIgA secundară (HR, 0.62; 95%, 0.38-1.02) (**Tabel II.2.**).

În analiza multivariată de tip Cox, predictorii independenți ai parametrului primar combinat au fost sexul masculin (HR, 1.88; 95%CI, 1.06-3.33, $p<0.03$), RFG scăzută (HR,

0.95; 95%CI, 0.94-0.96; $p < 0.001$), nivelul proteinuriei (HR, 1.15 pentru fiecare 1 g/g creatinină; 95%CI, 1.05-1.26), în timp ce utilizarea agenților inhibitori ai SRAA sau terapiei imunosupresoare s-au asociat cu un prognostic mai bun pe termen lung. În schimb, în analiza multivariată, tipul de NIgA (primitivă sau secundară) nu a contribuit semnificativ și independent în definirea prognosticului (**Tabel II.2.**).

Tabel II.2. Analiza univariată și multivariată de tip Cox privind factorii predictivi ai parametrului primar combinat în cadrul întregului lot de pacienți.

Variabilă	Analiză univariată (HR, 95%CI)	p	Analiză multivariată (HR, 95%CI)	p
Vârstă (ani)	1.01 (1.00, 1.03)	0.02	0.98 (0.95, 1.00)	0.08
Sex, masculin vs. feminin	0.67 (0.40, 1.13)	0.1	1.88 (1.06, 3.33)	0.03
Scorul de comorbiditate Charlson	1.24 (1.13, 1.35)	<0.001	1.03 (0.88, 1.21)	0.6
HTA (da vs. nu)	0.57 (0.31, 1.06)	0.5	1.29 (0.63, 2.62)	0.4
RFG (mL/min/1.73m²)	0.95 (0.94, 0.96)	<0.001	0.95 (0.94, 0.96)	<0.001
Proteinuria (g/g creatinină)	1.13 (1.06, 1.22)	<0.001	1.15 (1.05, 1.26)	0.001
Hematuria (celule/mm³)	1.07 (0.93, 1.22)	0.3	1.00 (0.87, 1.15)	0.9
Scorul MESTC	1.41 (1.22, 1.63)	<0.001	1.04 (0.87, 1.23)	0.6
IS (nu vs. da)	1.00 (0.65, 1.53)	0.9	1.83 (1.14, 2.96)	0.01
Inhibitori ai SRAA (nu vs. da)	2.60 (1.69, 3.99)	<0.001	2.02 (1.24, 3.29)	<0.01
NIgAp vs. NIgAs	0.62 (0.38, 1.02)	0.06	0.80 (0.42, 1.52)	0.5

Având în vedere diferențele dintre caracteristicile clinice și diferența de mortalitate între pacienții cu NIgA primitivă și secundară, în etapa ulterioară a fost analizat prognosticul acestor două categorii de pacienți după echilibrarea loturilor prin utilizarea scorului de propensitate. Principalii factori de prognostic au fost similar distribuiți în cohortele echilibrate. În analiza univariată, timpul mediu de supraviețuire fără a atinge parametrul primar combinat a avut o tendință, nesemnificativă statistic, de a fi mai scăzut în cazul pacienților cu NIgA secundară cirozei hepatice comparativ cu lotul control de pacienți cu NIgA primitivă: 2.6 ani (95%CI, 1.7-3.6) vs. 5 ani (95%CI, 3.5-6.5) ($p=0.1$). În schimb, pacienții cu NIgA secundară bolilor autoimune/infecțiilor virale au avut o supraviețuire similară cu lotul control de pacienți cu NIgA primitivă: 4.9 ani (95%CI, 3.9-5.9) vs. 5.7 (95%CI, 4.8-6.6)($p=0.3$) (**Figura 2.3.**).

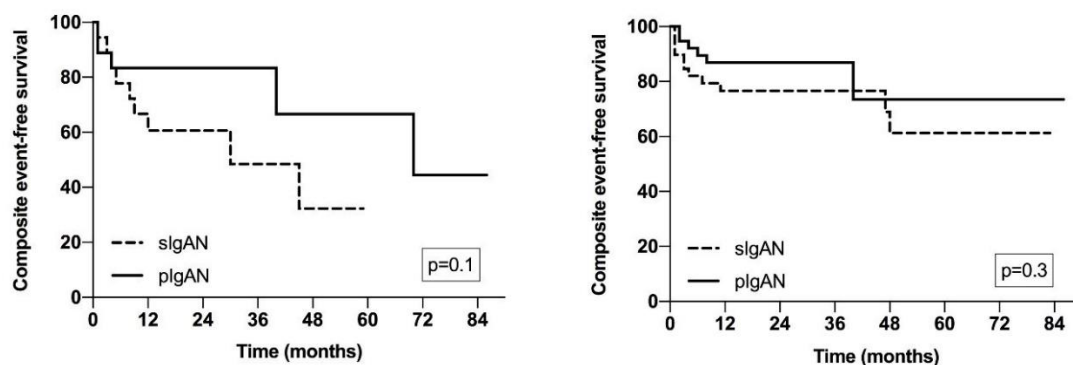


Figura 2.3. Supraviețuirea pacienților cu NIgA secundară vs. NIgA primitivă după aplicarea scorului de propensitate. **Stânga:** NIgA secundară cirozei hepatice (sIgAN) vs. NIgA primitivă (pIgAN). **Dreapta:** NIgA secundară bolilor autoimune/infecțiilor virale (sIgAN) vs. NIgA primitivă (pIgAN).

În analiză univariată de tip Cox restrânsă la pacienții cu NIgA secundară, vârstă, rata filtrării glomerulare, nivelul proteinuriei, scorul MESTC, prezența infecțiilor virale (comparativ cu celelalte două categorii de cauze secundare) au fost identificați ca factori predictivi ai parametrului primar combinat. În schimb, în analiza multivariată de tip Cox, gradul disfuncției renale și tipul de afecțiune asociată NIgA au fost identificați ca predictori independenți ai prognosticului, pacienții cu NIgA secundară infecțiilor virale având o supraviețuire semnificativ mai mică comparativ cu celelalte cauze secundare (**Figura 2.4, Tabel II.3.**).

În plus, tratamentul imunosupresor nu a modificat prognosticul în cazul categoriei de pacienți cu NIgA secundară, neexistând diferențe semnificative între cei care nu au primit și cei care au primit tratament imunosupresor în ceea ce privesc caracteristicile clinico-patologice sau prognosticul pe termen lung.

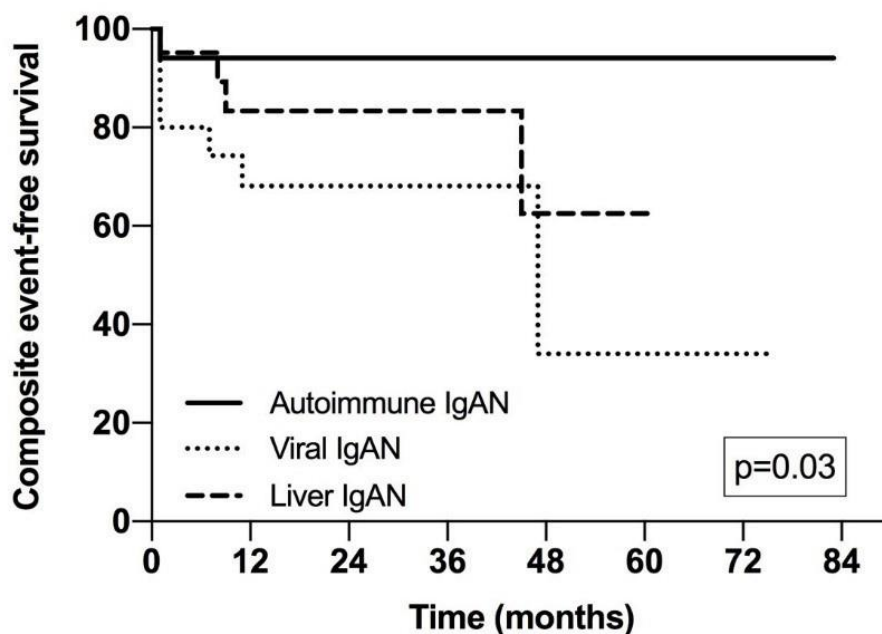


Figura 2.4. Supraviețuirea pacienților cu NIgA secundară în funcție de afecțiunea asociată: NIgA secundară bolilor autoimune (*autoimmune IgAN*), NIgA secundară infecțiilor virale (*viral IgAN*), NIgA secundară cirozei hepatice (*liver IgAN*)

Tabel II.3. Analiza univariată și multivariată de tip Cox privind factorii predictivi ai parametrului primar combinat în cadrul lotului de pacienți cu NIgA secundară.

Variabilă	Analiză univariată (HR, 95%CI)	p	Analiză multivariată# (HR, 95%CI)	p
Vârstă (ani)	1.07 (1.01, 1.14)	0.02	-	-
HTA (da vs. nu)	5.33 (0.68, 41.50)	0.1	-	-
RFG (mL/min/1.73m²)	0.94 (0.91, 0.98)	0.005	0.94 (0.89, 0.98)	0.007
Proteinuria (g/g creatinină)	1.34 (0.98, 1.83)	0.06	1.32 (0.97, 1.79)	0.06
Scorul MESTC	1.55 (1.09, 2.19)	0.01	-	-
IS (nu vs. da)	1.45 (0.43, 4.84)	0.5	-	-
Inhibitori ai SRAA (nu vs. da)	1.68 (0.53, 5.26)	0.3	-	-
Tipul NIgAs (vs. boli autoimune)		0.09		0.03
• Ciroză hepatică	4.47 (0.49, 40.73)	0.1	2.33 (0.25, 21.63)	0.4
• Infecții virale	9.36 (1.11, 78.53)	0.03	10.98 (1.12, 107.4)	0.03

Backward Wald final step

2.4. Concluzii

- În acest studiu, primul care a avut ca obiectiv compararea sistematică a prognosticului dintre pacienții cu NIgA formă primitivă și NIgA formă secundară, nu au fost identificate diferențe semnificative în ceea ce privește parametrul primar combinat între cele două categorii de pacienți (reprezentat de dublarea creatininei serice, TSFR sau decesul), atât în cadrul întregului lot de pacienți cât și după echilibrarea celor două categorii prin intermediul scorului de propensitate, în pofida caracteristicilor clinice diferite.
- Mortalitatea a fost semnificativ mai mare la pacienții cu NIgA secundară (în cadrul analizei întregii cohorte), în concordanță cu scorul de comorbiditate mai mare în rândul acestor pacienți.
- Notabil în cadrul acestui studiu este aplicarea clasificării histologice Oxford (scorul MESTC) și în cazul pacienților cu NIgA secundară (această categorie fiind sistematic exclusă din studiile de validare), nefiind identificate diferențe în ceea ce privește tabloul histologic între cele două categorii de pacienți.
- Restricționând analiza la categoria de pacienți cu NIgA secundară, cei cu infecții virale au avut un prognostic mai nefavorabil.
- Tratatamentul imunosupresor nu a influențat prognosticul pacienților cu NIgA secundară.
- Aceste rezultate sugerează ca termenul de NIgA "asociată" unei afecțiuni este mai potrivit decât cel de NIgA "secundară" pentru a descrie relația dintre aceste două entități, NIgA și afecțiunea subiacentă.

Capitolul 3. Studiul 3 – Evaluarea eficacității tratamentului cu Budesonid la pacienții cu nefropatie IgA primitivăⁱⁱⁱ

3.1. Obiective

- Evaluarea eficienței tratamentului cu budesonid la pacienții cu NIgA primitivă cu risc crescut de progresie.
- Evaluarea siguranței utilizării budesonid în tratamentul NIgA primitive.

3.2. Material și metode

Acesta este un studiu retrospectiv, care a evaluat eficacitatea tratamentului cu budesonid (Budenofalk©) comparativ cu corticoterapia sistemică la pacienții cu NIgA cu risc crescut de progresie. Din cohorta de 143 de pacienți cu NIgA urmăriți în cadrul Clinicii de Nefrologie din Institutul Clinic “Fundeni”, am identificat 21 pacienți care au primit, începând din martie 2017, tratament cu budesonid (Budenofalk©). Pacienții considerați pentru inițierea tratamentului cu budesonid au îndeplinit următoarele criterii: vârsta între 18 și 70 de ani, un diagnostic histologic de NIgA primitivă, pacienți cu risc crescut de progresie. Pacienții considerați a fi cu risc crescut de progresie au îndeplinit cel puțin unul din următoarele criterii: proteinurie persistentă peste 1 g/zi în pofida tratamentului conservator optim cu agenți ce blochează activitatea SRAA sau prezența unei proteinurii între 0.5 și 1 g/zi în asociere cu un factor de risc adițional (RFG sub 60 ml/min/1.73m², prezența leziunilor proliferative pe puncția-biopsie renală).

Criteriile de excludere din studiu au fost: vârstă sub 18 ani, NIgA asociată cu alte afecțiuni sistemice (infecții virale, neoplazii, ciroză hepatică), RFG sub 20 ml/min/1.73m², sindrom nefrotic sau sindrom nefritic acut cu degradarea rapid progresivă a funcției renale, proteinurie sub 0.5 g/zi după tratamentul conservator cu IEC/BRA, prezența unor leziuni histologice severe de activitate sau cronicitate, pacienți cu diabet zaharat sau infecții active, pacienți care au primit tratament imunosupresor anterior includerii în studiu. De asemenea, numai pacienții care au urmat tratamentul cu Budenofalk timp de 24 de luni au fost incluși în această analiză.

ⁱⁱⁱ Capitol publicat în articolul: Gener Ismail, **Bogdan Obrișcă**, Roxana Jurubiță, Andreea Andronesi, Bogdan Sorohan, Alexandra Vornicu, Ioanel Sinescu, Mihai Hârza. **Budesonide versus systemic corticosteroids in IgA Nephropathy: A retrospective, propensity-matched comparison**. *Medicine* (2020). 99:26 (e21000).

Din același lot de 143 de pacienți cu NIGa, am identificat un grup control de pacienți care au primit tratament cu corticosteroizi pe cale sistemică și au caracteristici similare celor tratați cu Budenofalk, pentru a permite compararea celor două forme de tratament (selectat prin intermediul unui scor de propensitate).

Toți pacienții incluși în studiu au primit fie un IECA, fie un BRA pentru o perioadă de cel puțin 3 luni înainte de inițierea corticoterapiei. Doar pacienții considerați a avea un risc crescut de progresie după cele minim 3 luni de tratament conservator optim, au început tratamentul cu Budenofalk cu o doză de 9 mg/zi, în primele 12 luni, urmată de scăderea dozei la 3 mg/zi pentru următoarele 12 luni. Pacienții din cohorta retrospectivă selectați în vederea alcătuirii lotului control au primit corticoterapie sistemică conform schemelor "Pozzi" sau "Manno"[18–20]. Perioada de urmărire a studiului a fost de 24 de luni.

Vizitele de urmărire au fost efectuate la un interval de 3 luni, în primele 6 luni, ulterior la fiecare 6 luni. În cadrul acestor vizite a fost monitorizată funcția renală, nivelul hematuriei și al proteinuriei, precum și apariția reacțiilor adverse legate de tratament (**Figura 7.1.**).

Parametrii principali urmăriți în cadrul studiului au fost: rata de declin a funcției renale pe parcursul celor 24 de luni de urmărire, modificarea procentuală a nivelului hematuriei și al proteinuriei.

Variabilele continue au fost exprimate ca medie (\pm deviație standard sau 95%CI, interval de încredere de 95%) sau mediană (IQR, interval interquartile), iar cele categorice ca procente. Comparațiile dintre grupuri au fost efectuate în cazul variabilelor continue cu ajutorul testului Student t sau Mann-Whitney, în funcție de distribuție, iar în cazul variabilelor categorice cu ajutorul testului χ^2 . De asemenea, pentru evaluarea diferențelor dintre variabilele asociate cu parametrii principali monitorizați ai studiului au fost folosite testele Student t /Mann-Whitney (în cazul evaluării diferențelor dintre cele două grupuri la fiecare moment de urmărire pe parcursul studiului), respectiv testele "paired sample t -test"/"Wilcoxon Signed Rank Test" (în cazul evaluării variațiilor față de momentul includerii în studiu a principalelor variabile urmărite). Valoarea lui $p \leq 0,05$ a fost considerată semnificativă statistic. Variabilele utilizate pentru a genera scorul de propensitate au fost: vârsta, rata filtrării glomerulare, nivelul proteinuriei și al hematuriei, scorul MEST. Astfel, din cei 21 de pacienți care au primit tratament cu Budenofalk, începând cu martie 2017, în urma aplicării criteriilor de includere și excludere, 18 pacienți au fost incluși în analiza finală.

Din cohorta retrospectivă de pacienți cu NIGa (n=143), cu ajutorul scorului de propensitate, am identificat 18 pacienți ce au primit corticoterapie sistemică, cu caracteristici și risc de progresie similare.

Analiza statistică a fost realizată cu ajutorul programelor SPSS (versiunea 20, Chicago, IL) și XLSTAT (Addinfost 2019, XLSTAT statistica land data analysis solution. Available at: <https://www.xlstat.com.Boston>).

3.3. Rezultate

Caracteristicile clinico-biologice și histologice ale pacienților la momentul includerii în studiu sunt reprezentate în **Tabelul III.1**.

Pacienții din grupul de tratament cu Budenofalk au avut o vârstă medie la momentul includerii în studiu de 43 de ani (IQR: 37-47), o creatinină serică medie de 1.97 ± 0.81 mg/dl, 67% dintre aceștia având stadiul 3 sau 4 de boală cronică de rinichi (corespunzător unei RFG de sub 60 ml/min/1.73m²). De asemenea, valoarea medie a proteinuriei la inițierea tratamentului cu Budenofalk, după minim 3 luni de tratament antiproteinuric maximal, a fost de 1.47 g/zi (IQR: 0.86-2.13), 27% dintre pacienți având o valoare a proteinuriei de peste 2 g/zi. Pacienții din grupul control (tratament cu corticoterapie sistemică) au avut caracteristici similare cu cei din grupul de tratament cu Budenofalk. Cu toate acestea, acești pacienți au avut o funcție renală mai bună, nivelul proteinuriei a fost mai mic, iar în ceea ce privește severitatea leziunilor histologice, o proporție mai mică de pacienți au avut leziuni de tipul sclerozei segmentare sau hiper celularității extracapilare, fără însă ca aceste diferențe să fie semnificative din punct de vedere statistic. De asemenea, pentru a evidenția riscul crescut de progresie, toți pacienții au fost reevaluați cu ajutorul celui mai recent scor de risc propus și validat în cadrul unei cohorte internaționale (<https://qxmd.com/calculateby-qxmd>)[21]. Am identificat în cadrul întregului lot de pacienți un risc mediu de progresie la 5 ani de zile (definit ca declinul funcției renale cu cel puțin 50% sau progresia către stadiul final al bolii cronice de rinichi) de 24% (IQR:7-38%), riscul între cele două grupuri de pacienți fiind similar.

Tabel III.1. Caracteristicile pacienților la momentul includerii în studiu.

Variabilă	Total	Grup Budesonid	Grup Corticosteroizi sistemici	p
Numărul de pacienți	36	18	18	
Sexul (% M)	77%	83%	72%	0.9
Vârstă (ani)	43 (IQR:36-48)	43 (IQR:37-47)	44 (IQR:35-48)	0.7
Indexul de comorbiditate Charlson	2 (IQR:0-2)	2 (IQR:0-2)	2 (IQR:0-2)	0.5
Tensiune arterială medie (mmHg)	98 (IQR:90-107)	93 (IQR:90-107)	99 (IQR:90-107)	0.8
Creatinina serică (mg/dl)	1.89 ± 0.83	1.97 ± 0.81	1.82 ± 0.88	0.5
RFG (ml/min/1.73m ²)	52 ± 30	49 ± 25	56 ± 36	0.6
Stadiul BCR (%)				0.7
• 1	8.3%	5.6%	11.1%	
• 2	27.8%	27.8%	27.8%	
• 3	38.9%	33.3%	44.4%	
• 4	25%	33.3%	16.7%	
Acid uric seric (mg/dl)	7.4 ± 2	7.5 ± 1.6	7.3 ± 2.4	0.7
Colesterol total (mg/dl)	204 ± 45	209 ± 45	199 ± 46	0.5
Trigliceride serice (mg/dl)	137 ± 62	138 ± 68	136 ± 56	0.9
Fibrinogen (mg/dl)	380 ± 102	375 ± 131	385 ± 64	0.8
Hemoglobina serică (g/dl)	14 ± 2.1	14.7 ± 2.2	13.4 ± 1.9	0.07
Albumina serică (g/dl)	4 ± 0.4	4.1 ± 0.3	4 ± 0.5	0.7
Proteinuria (g/zi)	1.3 (IQR:0.8-1.8)	1.47 (IQR:0.86-2.13)	0.95 (IQR:0.77-1.6)	0.3
Hematuria (celule/mmc)	26 (IQR:17-69)	28 (IQR:15-79)	24 (IQR:18-59)	0.8
Riscul estimat de progresie la 5 ani	24 (IQR:7-38)	27 (IQR:8-45)	21 (IQR:8-31)	0.4
<i>Leziuni histologice (PBR)</i>				
% de glomeruli cu scleroză globală	22 (IQR:0-39)	23 (IQR:0-50)	22 (IQR:0-25)	0.9
Scorul MESTC (% de pacienți)				
• M1	83%	94%	72%	0.1
• E1	22%	22%	22%	1
• S1	61%	72%	50%	0.1
• T1/T2	27% / 19%	27% / 22%	27% / 16%	0.9
• C1/C2	8% / 2%	11% / 5%	5% / 0%	0.6

Tratamentul cu Budenofalk s-a asociat cu o stabilizare a ratei de declin a funcției renale și cu o scădere a proteinuriei și hematuriei pe parcursul celor 24 de luni de tratament (**Tabel III.2.**). Rata de filtrare glomerulară medie la momentul includerii în studiu a fost de 49 ± 25 ml/min/1.73m², iar la finalul tratamentului a fost de 48.8 ± 26.8 ml/min/1.73m² (p=0.97, pentru diferența între momentul inițierii și finalizării tratamentului), cu o rată absolută de declin a funcției renale pe parcursul celor 24 de luni de -0.22 ml/min/1.73m² (95% CI, -8.2 până la 7.8). Grupul control de tratament (corticoterapie sistemică), au avut o rată a filtrării glomerulare la momentul includerii în studiu mai mare, de 56 ± 36 ml/min/1.73m², în timp ce la finalul celor 24 de luni de urmărire RFG a fost de 50 ± 36.5

ml/min/1.73m². Astfel, rata absolută de declin a funcției renale în cazul acestui grup a fost de -5.89 ml/min/1.73m² (95% CI, -12.2 până la 0.4) (p=0.44, pentru diferența dintre cele două grupuri la finalul perioadei de urmărire).

Tabel III.2. Rata de declin a funcției renale și scăderea procentuală a nivelului proteinuriei și hematuriei pe parcursul a 24 de luni de tratament.

Grup Budesonid		Grup Corticosteroizi sistemici		P*	
A. Declinul mediu al RFG de la momentul includerii în studiu (ml/min/1.73m ²)					
Perioadă	Valoare medie (±SD)	Declinul mediu al RFG (95% CI)	Valoare medie (±SD)	Declinul mediu al RFG (95% CI)	
Luna 3	48.3 ± 20.8	-0.77 (-9.5; 8)	55.7 ± 33.8	-0.5 (-4; 3)	0.98
Luna 6	48.5 ± 20.5	-0.61 (-8.5; 7.3)	54.7 ± 36.1	-1.5 (-6.9; 3.8)	0.91
Luna 12	46.7 ± 21.5	-2.38 (-10.4; 5.6)	58.4 ± 38.9	2.1 (-4.2; 8.5)	0.34
Luna 18	48.7 ± 27.6	-0.33 (-7.3; 6.7)	54 ± 37.7	-2.22 (-8.8; 4.4)	0.66
Luna 24	48.8 ± 26.8	-0.22 (-8.2; 7.8)	50 ± 36.5	-5.89 (-12.2; 0.4)	0.44
B. Scăderea procentuală a proteinuriei față de momentul includerii în studiu (g/zi)					
Perioadă	Valoare mediană (IQR)	Scăderea procentuală (IQR)	Valoare mediană (IQR)	Scăderea procentuală (IQR)	
Luna 3	1.05 (0.6; 1.47)	-32% (-58%; 17%)	1.3 (0.8; 1.6)	0% (-23%; 8%)	0.01
Luna 6	1.1 (0.4; 1.6)	-46% (-66%; 0%)	0.9 (0.8; 1.4)	-1% (-38%; 8%)	0.06
Luna 12	1.1 (0.5; 1.6)	-43% (-56%; -4%)	1 (0.6; 1.6)	-8% (-41%; 18%)	0.12
Luna 18	1.05 (0.4; 1.6)	-45% (-70%; 2%)	0.98 (0.5; 1.6)	-22% (-42%; 21%)	0.12
Luna 24	1 (0.3; 1.5)	-45% (-79%; -22%)	1.3 (0.6; 1.9)	-11% (-39%; 43%)	0.009
C. Scăderea procentuală a nivelului hematuriei față de momentul includerii în studiu (celule/mm ³)					
Perioadă	Valoare mediană (IQR)	Scăderea procentuală (IQR)	Valoare mediană (IQR)	Scăderea procentuală (IQR)	
Luna 3	27 (16; 50)	-12.5% (-50%; 32%)	33 (24; 86)	6% (-3%; 66%)	0.14
Luna 6	20 (12; 44)	-27% (-54%; 0%)	27 (12; 72)	-2% (-38%; 98%)	0.16
Luna 12	15 (9; 21)	-49% (-65%; -29%)	20 (9; 26)	-27% (-70%; 0%)	0.26
Luna 18	11 (7; 19)	-65% (-83%; -32%)	16 (4; 20)	-46% (-82%; -1%)	0.28
Luna 24	10 (5; 18)	-72% (-90%; -45%)	12 (5; 23)	-73% (-85%; 18%)	0.22

*Valoarea "p" exprimă semnificația statistică a diferențelor dintre cele două grupuri de tratament la diferite momente pe parcursul studiului.

Scăderea procentuală a proteinuriei la finalul studiului a fost de 45% (IQR: -79%; -22%; $p=0.03$, pentru comparația cu momentul includerii în studiu) în grupul de tratament cu Budenofalk, respectiv de 11% (IQR: -39%; 43%; $p=0.75$, pentru comparația cu momentul includerii în studiu), reducerea proteinuriei fiind semnificativ mai importantă în cazul pacienților tratați cu Budenofalk ($p=0.009$) (**Figura 3.1.**). Scăderea procentuală a nivelului hematuriei la finalul studiului a fost similară în cele două grupuri de tratament ($p=0.22$, pentru diferența dintre cele două grupuri la finalul perioadei de urmărire), respectiv de 72% (IQR: -90%; -45%; $p=0.002$, pentru comparația cu momentul includerii în studiu) în grupul de tratament cu Budenofalk și de 73% (IQR: -85%; 18%; $p=0.04$, pentru comparația cu momentul includerii în studiu) în grupul de corticoterapie sistemică (**Figura 3.2.**).

Tratamentul cu Budenofalk a fost bine tolerat, cu minime efecte adverse înregistrate pe parcursul studiului. Au fost raportate 4 evenimente adverse, dintre care 3 au fost evenimente ușoare. Un pacient a prezentat manifestări gastrointestinale (greață) la inițierea tratamentului, ce au cedat ulterior fără a fi necesară întreruperea tratamentului sau o altă intervenție terapeutică specifică. Un pacient a prezentat un episod de candidoză orală ușoară. Un pacient a prezentat o infecție acută de căi respiratorii superioare însoțită de acutizarea NIgA, caracterizată prin episoade de hematurie macroscopică, remisă odată cu rezoluția episodului infecțios. Ultimul pacient a prezentat un episod de tromboză venoasă profundă complicat cu embolie pulmonară. Acest pacient avea un status trombofiliic ereditar și antecedente personale de evenimente trombo-embolice înainte de diagnosticul de NIgA.

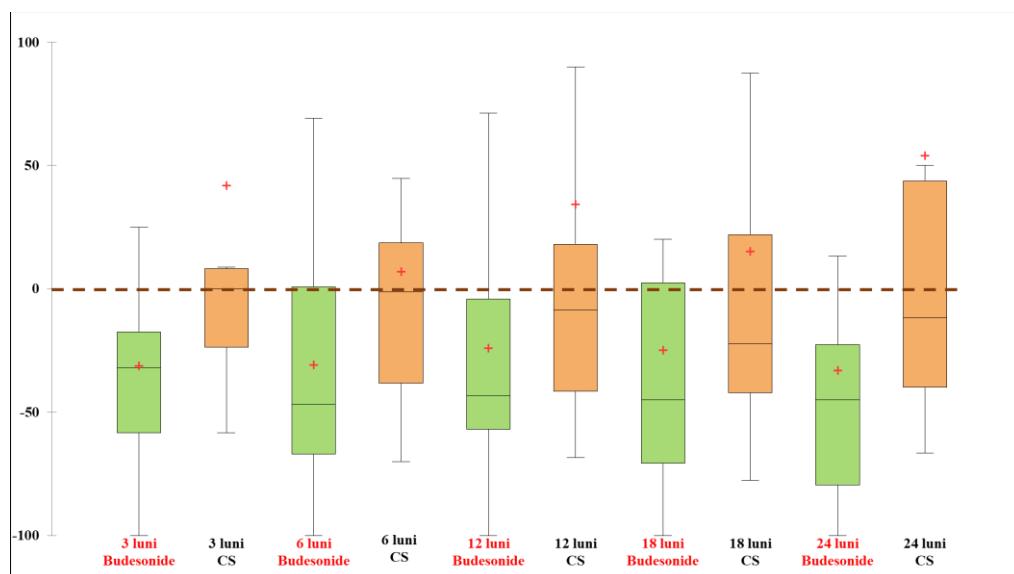


Figura 3.1. Reducerea procentuală a proteinuriei de la momentul inițierii tratamentului în cele două loturi de pacienți.

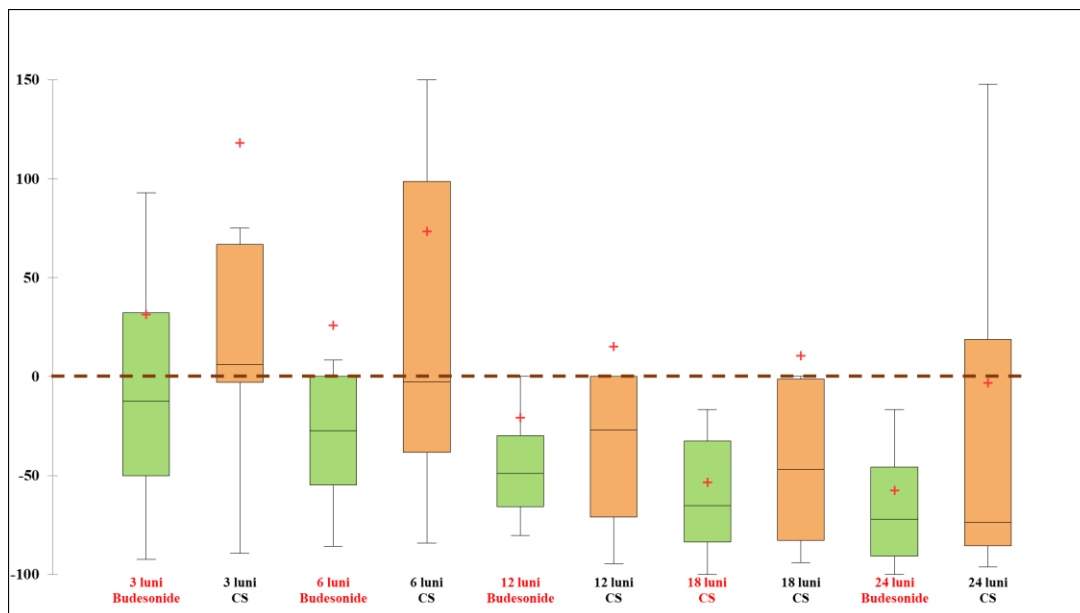


Figura 3.2. Scăderea procentuală a nivelului hematuriei de la inițierea tratamentului în cele două loturi de pacienți.

3.4. Concluzii

- Tratamentul cu budesonid, o formulă sintetică gastro-rezistentă de corticosteroizi, care permite eliberarea locală, la nivelul ileonului terminal și porțiunii proximale a colonului ascendent, este eficient la pacienții cu NIgA cu risc crescut de progresie.
- Tratamentul cu budesonid a determinat o scădere semnificativă a proteinuriei și o stabilizare a ratei de declin a funcției renale pe parcursul a 24 de luni de tratament.
- Budesonid-ul a fost bine tolerat, fiind înregistrate minime efecte adverse.
- Având în vedere rezultatele pozitive obținute în acest studiu preliminar, în cadrul clinicii a fost inițiat un studiu prospectiv ce evaluează eficacitatea tratamentului cu Budenofalk la pacienții cu NIgA. În plus studiul și-a propus să evalueze eficacitatea tratamentului cu Budenofalk și din punctul de vedere al progresiei/regresiei leziunilor histologice prin repetarea puncției biopsie renale la finalul tratamentului (numărul studiului: ISRCTN47722295, <https://doi.org/10.1186/ISRCTN47722295>).

Capitolul 4. Studiul 4 – Evaluarea progresiei histologice a Nefropatiei IgA primitive prin repetarea puncției-biopsie renale

4.1. Ipoteză de lucru și obiective

Sub-studiul 1 (pacienți cu risc renal mic). Ipoteza de lucru a acestui sub-studiu este că leziunile histologice în cazul pacienților cu risc renal mic (RFG peste 50 ml/min/1.73m² și proteinurie sub 1 g/24 ore) progresează în pofida tratamentului conservator optimal. Astfel, acest studiu urmărește să demonstreze progresia leziunilor histologice la acest subset de pacienți și să ofere o dovadă că inițierea precoce a tratamentului imunosupresor este indicată în NIgA.

- **Sub-studiul 2 (pacienți cu risc renal mediu-mare).** Utilitatea IS în stadii avansate ale NIgA, când RFG scade sub 50 ml/min/1.73m², este în continuare controversată. În acest punct al evoluției, indicatorii clinici (proteinuria, HTA) nu reflectă cu acuratețe activitatea bolii. Din acest motiv, scopul acestui studiu este de a evalua efectul tratamentului imunosupresor asupra evoluției pacienților cu NIgA avansată utilizând ca indicatori modificarea leziunilor histologice.

4.2. Material și metode

4.2.1. Sub-studiul 1 (pacienți cu risc renal mic).

Acesta este un studiu multicentric, prospectiv, care va înrola 15-20 pacienți cu diagnostic histologic de nefropatie IgA care vor fi re-biopsiați la 12 luni de la momentul diagnosticului.

Criteriile de includere în studiu: vârstă între 18 și 70 de ani, diagnostic histologic de NIgA primitivă, proteinurie între 1 și 3.5 g/24 ore la momentul includerii în studiu, dar sub 1 g/24 de ore după perioada de *Run-in*, creatinină serică sub 1.5 mg/dl sau RFG peste 50 ml/min/1.73m², funcție renală stabilă (scăderea RFG cu mai puțin de 30% în timpul studiului), fragment de biopsie care să conțină cel puțin 10 glomeruli, semnarea unui consimțământ informat.

Criteriile de excludere din studiu sunt: vârstă sub 18 ani, pacienți cu vasculită Henoch-Schönlein sau forme secundare de NIgA, comorbidități ca diabetul zaharat, neoplazii sau hepatită virală, leziuni histologice severe de NIgA (hipercelularitate extracapilară în peste 50% din glomerulii examinați, prezența leziunilor de necroză fibrinoidă, leziuni de atrofie tubulară și fibroză interstițială în peste 50% din suprafața

examinată), utilizarea imunosupresiei anterior biopsiei renale, NIgA cu risc mare de progresie (proteinurie persistentă peste 1 g/24 de ore în pofida tratamentului conservator, sindrom nefrotic, injurie renală acută sau formă de NIgA cu evoluție rapid progresivă), prezența unei contraindicații pentru puncția-biopsie renală (HTA necontrolată, diateză hemoragică, obezitate extremă, pacient necooperant), pacientă cu sarcină în evoluție sau care alăptează, absența semnării unui consimțământ informat.

Din punctul de vedere al tratamentului, toți pacienții eligibili vor primi un IECA (ramipril) pentru o perioadă de cel puțin 6 luni. Doza de IECA va fi crescută progresiv până la doza maximă tolerată cu scopul de a obține o TA sub 125/75 mmHg și o proteinurie sub 1 g/24 ore. Doza inițială de ramipril va fi 2,5 mg/zi, putând fi dublată lunar până la o doză maximă de 10 mg/zi (luna 2). Dacă TA nu este controlată sau proteinuria este persistent peste 1 g/zi, în luna 3 poate fi adăugată spironolactona în doză de 25 de mg/zi. Între lunile 3-6, pacienții vor rămâne pe o schemă stabilă de tratament antihipertensiv și antiproteinuric.

4.2.2. Sub-studiul 2 (pacienți cu risc renal mediu-mare)

Acesta este un studiu multicentric, comparativ, nerandomizat, prospectiv care își propune să evalueze din punct de vedere histologic pacienții cu risc renal mediu-mare care primesc tratament imunosupresor asociat terapiei conservatoare (n=20) comparativ cu pacienții care primesc strict tratament conservator optimal (n=20).

Criteriile de includere în acest studiu sunt: vârsta între 18 și 70 de ani, diagnostic histologic de NIgA primitivă, pacienți cu proteinurie persistentă în pofida tratamentului conservator (peste 1 g/24 de ore), sediment urinar activ, pacienți cu funcție renală alterată (RFG între 30 și 70 ml/min/1.73m²), fragment de biopsie renală care să conțină cel puțin 10 glomeruli, scor MESTC \geq 1, semnarea unui consimțământ informat.

Criteriile de excludere sunt: vârsta sub 18 ani, vasculită Henoch-Schönlein sau forme secundare de NIgA, comorbidități (diabetul zaharat, neoplazii, hepatită virală), funcție renală sever alterată (RFG sub 30 ml/min/1.73m²), pacienți cu leziuni histologice severe (hipercelularitate extracapilară în peste 50% din glomerulii examinați sau atrofie tubulară/fibroză interstițială în peste 50% din suprafața examinată), utilizarea imunosupresiei anterioare, prezența unei contraindicații pentru puncția-biopsie renală, pacientă cu sarcină în evoluție sau care alăptează, absența unui consimțământ informat.

Din punctul de vedere al tratamentului, toți pacienții vor primi tratament conservator optimal, timp de minim 6 luni (detaliat în secțiunea dedicată sub-studiului 1). Ulterior, la

discreția investigatorului, se poate opta pentru continuarea tratamentului conservator sau inițierea unui tratament imunosupresor adițional. În cazul tratamentului imunosupresor sunt permise următoarele regimuri: corticosteroizi în monoterapie sau schema Ballardie/Roberts (ciclofosfamidă, ulterior azatioprină, în asociere cu corticosteroizi)[18,20,22,23].

Reevaluare bioptică în cazul acestui sub-studiu va fi efectuată la un interval de 12-36 de luni după biopsia diagnostică.

4.2.3. Parametrii principali monitorizați

În cazul acestei analize interimare s-a analizat evoluția fiecărei leziuni histologice cuprinse în Scorul MESTC și a procentului de glomeruli complet scleroși între cele două biopsii renale. Din punctul de vedere al variabilelor clinice, a fost monitorizată dinamica funcției renale, a proteinuriei și a hematuriei pe perioada de urmărire dintre cele două biopsii renale.

Variabilele continue au fost exprimate ca medie (\pm SD) sau mediană (IQR), în funcție de distribuție, iar cele categorice ca procente. Având în vedere că aceasta reprezintă o analiză interimară a unui studiu în desfășurare, rezultatele sunt detaliate descriptiv, fără a fi efectuate analize suplimentare de semnificație statistică.

4.3. Rezultate

În această analiză interimară a celor două sub-studii, aflate în prezent în desfășurare, sunt incluși 7 pacienți. Dintre aceștia, un pacient (nr. 7) a fost înrolat în sub-studiul 1 (pacient cu risc renal mic) și 6 pacienți (nr. 3-6, 8, 10) au fost înrolați în sub-studiul 2 (pacienți cu risc renal mediu-mare). Numărul mic de pacienți înrolați în acest studiu se datorează unei recrutări mai lente decât cea anticipată inițial. În plus, în această analiză au fost incluși 3 pacienți (nr.1, 2, 9) care au avut un diagnostic de NİgA primitivă anterior debutului studiului, dar au beneficiat de o reevaluare bioptică. În acest caz, a doua biopsie renală a fost efectuată la un interval de 70 până la 134 de luni de la biopsia diagnostică, iar motivul includerii în această analiză este de a evalua comparativ evoluția leziunilor histologice într-un interval de timp mai mare decât cel propus în studiul prezent.

Cei 10 pacienți incluși în această analiză au avut o vârstă medie de 37 ± 13 ani, 80% au fost de sex masculin, creatinina serică medie și mediana proteinuriei la momentul primei biopsii renale fiind de 1.67 ± 0.55 mg/dl, respectiv 2.15 g/zi (IQR: 1.52-2.2) (Tabel IV.1.)

Tabel IV.1. Caracteristicile paraclinice ale pacienților la prima și a doua PBR.

Pac	CrS (mg/dl)		Declin RFG (ml/min/an)	Proteinurie (g/zi)		Hematurie (cel/mmc)		Perioadă urmărire (luni)
	PBR1	PBR2		PBR1	PBR2	PBR1	PBR2	
1	1.1	2.06	-8.37	2.25	0.8	100	80	74
2	1.54	1.79	-2.08	2.2	3	126	12	70
3	2.05	3.27	-21.4	1.6	0.3	2	22	10
4	1.3	1.27	+0.33	1.4	0	31	1	37
5	2.17	1.19	+13.1	2.1	0	13	2	34
6	2.25	4.15	-10.9	2.2	1	12	2	23
7	1.07	0.85	+25	1.1	0.35	42	19	12
8	2.37	2.3	-9.74	12	2.4	33	10	16
9	0.9	1.2	-4.82	2.2	0.2	4	2	134
10	2.03	2.76	-8.26	1.5	0.6	20	1	16

Din punctul de vedere al leziunilor histologice identificate la prima biopsie, majoritatea pacienților aveau hiper celularitate mezangială (M1, 90%), în timp ce restul leziunilor au fost identificate în proporții variabile (E1, 40%; S1, 50%; T1, 40%; C1, 10% și C2, 10%). Conform criteriilor de includere și excludere, niciun pacient nu a prezentat atrofi e tubulară/fibroză interstițială în peste 50% din suprafața examinată sau o proporție de glomeruli cu formare de semiluni de peste 50% (**Tabel IV.2.**). De asemenea, mediana procentului de glomeruli cu scleroză globală a fost de 8.6% (IQR:0-18.5%).

Tabel IV.2. Caracteristicile histologice ale pacienților la prima și a doua PBR.

Pac	M		E		S		T		Tratament IS
	PBR1	PBR2	PBR1	PBR2	PBR1	PBR2	PBR1	PBR2	
1	1	1	0	0	1	1	1	1	CS
2	1	1	0	0	1	1	0	1	CS
3	1	1	0	0	0	1	0	1	-
4	1	0	1	0	0	1	0	1	CS
5	1	0	0	0	0	1	0	0	CS
6	0	1	0	1	1	1	1	1	CS
7	1	1	0	0	0	1	0	0	-
8	1	1	1	0	0	1	1	2	CS+CF+AZA
9	1	1	1	0	1	1	0	1	CS
10	1	1	1	0	1	1	1	2	-

Din punctul de vedere al tratamentului, în sub-studiul 2 au fost doi pacienți care au urmat strict tratament conservator și patru pacienți care au primit imunosupresie adițională (trei pacienți corticosteroizi în monoterapie, un pacient regimul Ballardie/Roberts). De asemenea, toți cei trei pacienți care au efectuat biopsia diagnostică anterior debutului studiului au primit în asociere cu tratamentul conservator corticosteroizi (**Tabel IV.2.**).

A doua biopsie renală a fost efectuată după un interval mediu de urmărire de 28 luni (IQR: 16-61), în cadrul întregului lot de pacienți. Intervalul mediu dintre cele două biopsii renale în cadrul sub-studiului 2 a fost de 19 luni (IQR:16-31).

Din punctul de vedere al evoluției clinice între cele două biopsii renale, am identificat o reducere a nivelului mediu al proteinuriei, de la 2.15 g/zi (IQR: 1.52-2.2) la 0.47 g/zi (IQR:0.22-0.95), și a hematuriei, de la 25 celule/mm³ (IQR:12-39) la 6 celule/mm³ (IQR: 2-17), însă s-a observat un declin al funcției renale, scăderea nivelului mediu al RFG de la 61 ± 30 ml/min la 50 ± 33 ml/min, corespunzând unei medii de declin a RFG de -6.53 ml/min/1.73m²/an (IQR: -9.4; -0.2) (**Figura 4.1.**).

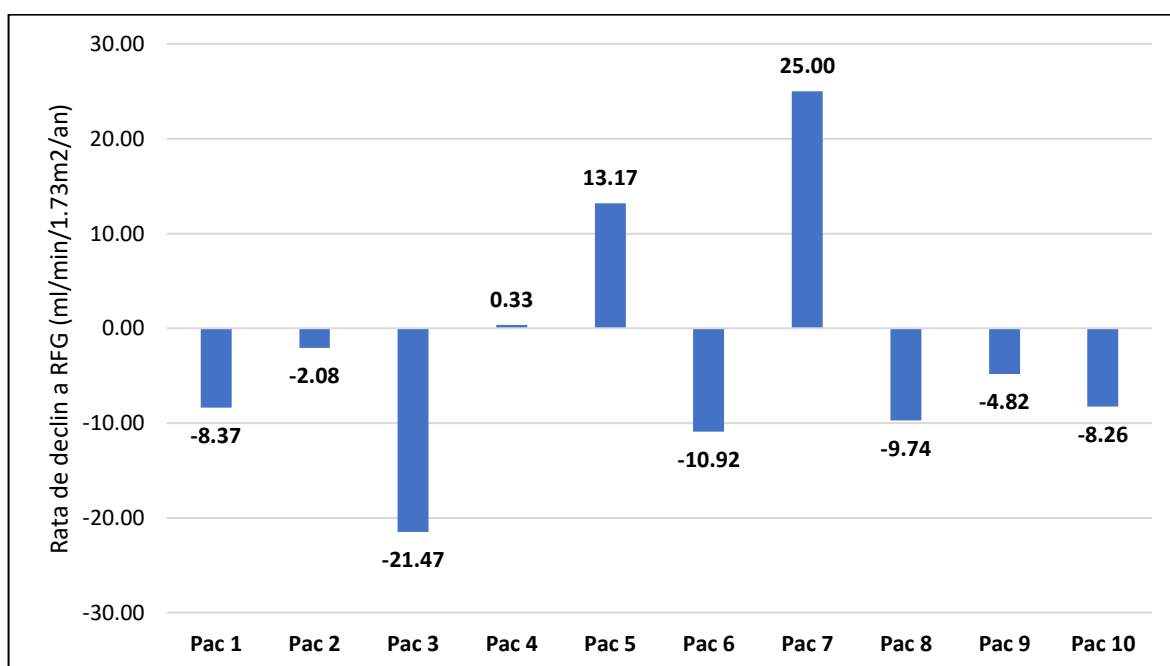


Figura 4.1. Declinul anual al RFG pe parcursul perioadei de monitorizare.

Din punctul de vedere al evoluției histologice, s-a observat o creștere a proporției de glomeruli cu scleroză globală de la 8.6% (IQR: 0-18.5%) la 46.9% (IQR: 28.1-60%) (**Figura 4.2.**). De asemenea, se remarcă o scădere a gradului de activitate în paralel cu o creștere a gradului de cronicitate la cea de-a doua biopsie renală (**Figura 4.3.**). Astfel, pacienții care, la prima biopsie, aveau leziuni de hiper celularitate endocapilară sau extracapilară au avut o remitere completă a acestor leziuni la cea de-a doua biopsie. Referitor la leziunile cronice, s-a identificat o progresie semnificativă între cele două biopsii renale (prevalența leziunilor S1 a crescut de la 50% la 100%, iar în ceea ce privește severitatea

atrofiei tubulare și a fibrozei interstițiale, 4 pacienți au prezentat o progresie a scorului de la T0 la T1 și 2 pacienți de la T1 la T2).

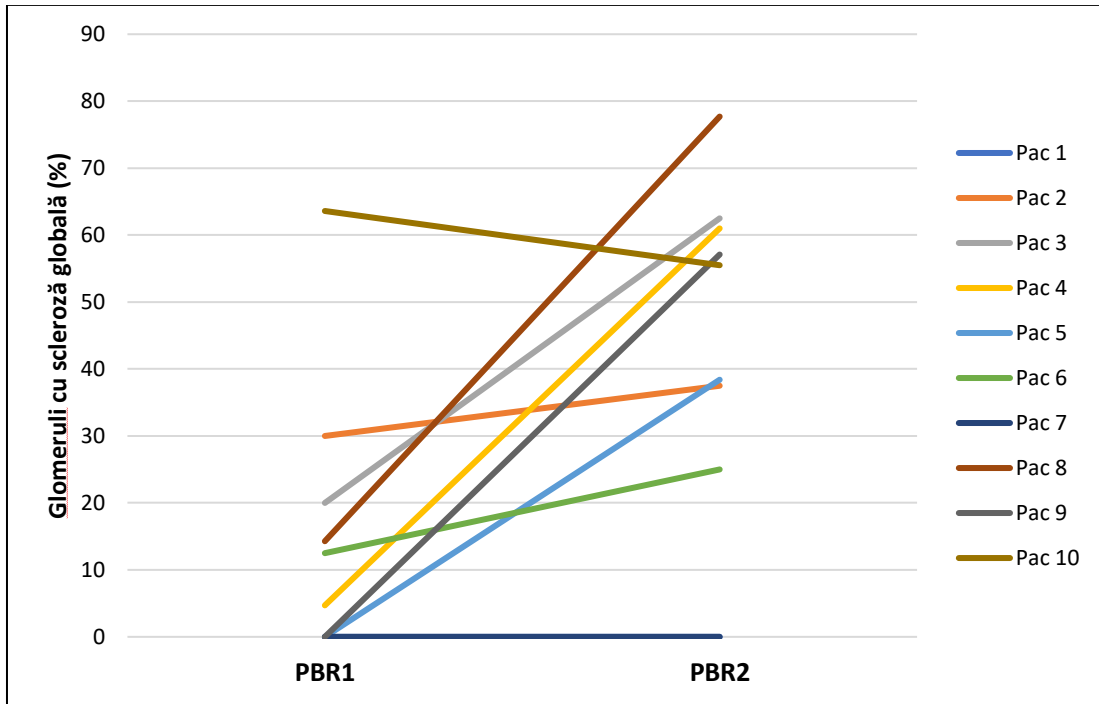


Figura 4.2. Evoluția procentului de glomeruli cu scleroză globală între prima și a doua biopsie renală.

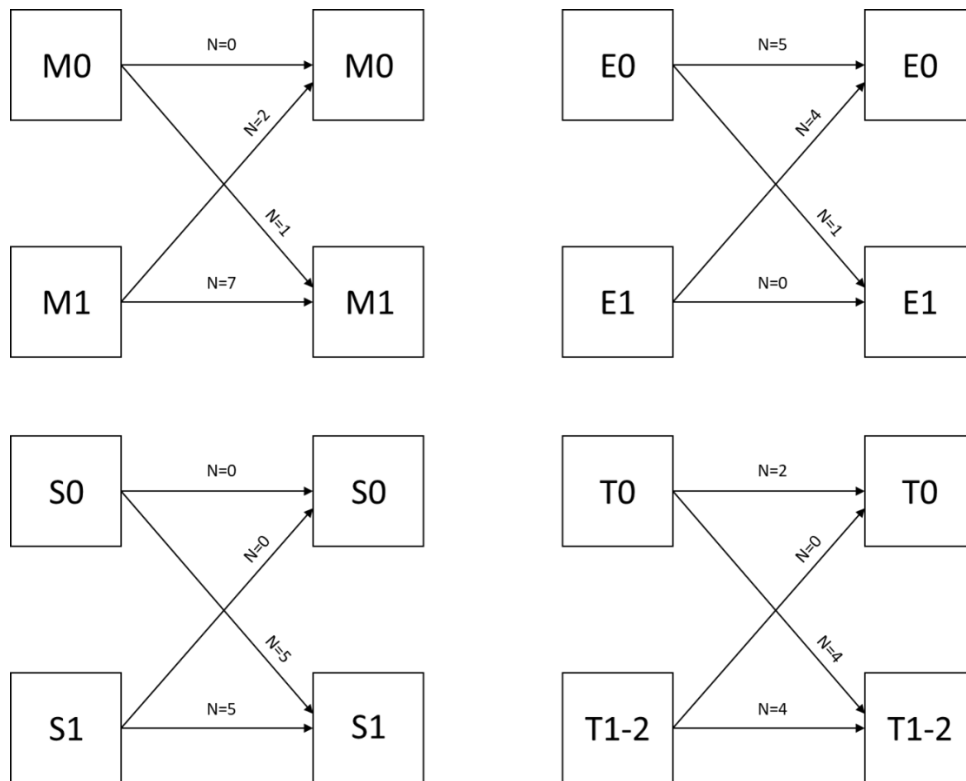


Figura 4.3. Evoluția leziunilor histologice din cadrul scorului MEST între cele două puncții-biopsii renale.

Pacientul cu risc renal mic (nr. 7), inclus în sub-studiul 1, a prezentat pe parcursul celor 12 luni de monitorizare o ameliorare semnificativă a proteinuriei (de la 1.1 g/zi la 0.35 g/zi), a hematuriei, cu menținerea funcției renale, urmând în tot acest interval tratament antiproteinuric cu IECA. Creșterea RFG documentată între cele două biopsii (+25 ml/min/1.73m²), reflectă mai degrabă variațiile fiziologice ale nivelului creatininei serice, decât o ameliorare evidentă a funcției renale. Din punct de vedere histologic, la prima biopsie a acestui pacient se remarcă un indice de activitate scăzut (Scor M1E0S0T0C0), în concordanță cu tabloul clinic, aspect histologic care se menține și la repetarea biopsiei (Scor M1E0S1T0C0). Deși riscul renal este mic și perioada dintre biopsii este scurtă (12 luni), se remarcă o progresie a scorului S (prima biopsie fără leziuni de scleroză segmentară, iar a doua biopsie cu 15.3% dintre glomeruli prezentând scleroză segmentară).

În cazul sub-studiului 2, doi pacienți (nr. 3 și 10) cu risc renal mediu-mare au urmat strict tratament conservator și au repetat biopsia renală la 10, respectiv 16 luni de la momentul inițial. Deși sub tratament conservator nivelul proteinuriei a scăzut, s-a observat o degradare accentuată a funcției renale între cele două biopsii (scăderea RFG de la 38 la 24 ml/min/1.73m² în cazul primului pacient, respectiv de la 35 la 24 ml/min/1.73m² în cel de-al doilea caz) (**Figura 4.1**). Din punctul de vedere al evoluției histologice, se remarcă o progresie a leziunilor cu caracter cronic: creșterea procentului de glomeruli cu scleroză completă, progresia leziunilor de scleroză segmentară sau progresia severității afectării tubulo-interstițiale (**Tabel IV.2., Figura 4.2 și 4.3.**).

În cazul pacienților din sub-studiul 2, care au primit tratament imunosupresor adițional (nr. 4-6, 10), se poate observa o ameliorare a nivelului proteinuriei și hematuriei, iar din punctul de vedere al funcției renale trei pacienți au prezentat o stabilizare/ameliorare a acesteia, în timp ce un pacient a prezentat un declin accentuat al RFG (**Tabel IV.1.**). Deși în cazul acestor pacienți tratamentul imunosupresor a determinat remisiunea leziunilor cu caracter activ (E și C), gradul de cronicitatea (proporția de glomeruli cu scleroză completă, progresia leziunilor de scleroză segmentară sau progresia severității afectării tubulo-interstițiale) s-a accentuat semnificativ între cele două biopsii renale. De menționat că interval de timp dintre cele două biopsii renale este semnificativ mai lung (între 16 și 37 de luni) comparativ cu cei doi pacienți cu risc renal mediu-mare care au urmat strict tratament conservator (10-16 luni) (**Tabel IV.2., Figura 4.2 și 4.3.**).

În privința celor trei pacienți (nr. 1, 2, 9), diagnosticați anterior debutului studiului, cea de-a doua biopsie a fost efectuată în timpul desfășurării studiului (la un interval de 70-

134 de luni de la momentul diagnosticului). Conform criteriile de selecție ale acestui studiu, parametrii clinici și histologici de la momentul diagnosticului ar încadra acești pacienți în categoria de risc renal mic (sub-studiul 1), motiv pentru care au inclus în această analiză ca și element comparativ, ținând cont și de perioada lungă de monitorizare. Toți acești pacienți au primit, în asocieră cu tratamentul conservator, corticosteroizi în monoterapie (**Tabel IV.2.**). Similar cu cazurile prezentate anterior, tratamentul imunosupresor a determinat ameliorarea parametrilor clinici (proteinurie, hematurie), cât și a celor histologici cu caracter de activitate (leziunile E și C). Însă, în paralel cu degradarea funcției renale, și în aceste cazuri se remarcă o progresie a leziunilor cronice (**Tabel IV.2., Figura 4.2 și 4.3.**).

8.5. Concluzii

- NIgA este o afecțiune cu evoluție insidioasă, cu o discordanță evolutivă clinico-patologică.
- Leziunile active se remit, în general, spontan sau sub tratament imunosupresor.
- Din punctul de vedere al cronicității, am observat o creștere importantă a procentului de glomeruli cu scleroză globală, o progresie a leziunilor de scleroză segmentară și o progresie a severității afectării tubulo-interstițiale.
- Leziunile cronice progresează în pofida controlului parametrilor clinici (TA, proteinurie, hematurie), în paralel cu un declin al funcției renale.

Capitolul 5. Concluzii și contribuții personale

Nefropatia cu depozite mezangiale de imunoglobulină A este cea mai frecventă glomerulopatie diagnosticată prin puncție-biopsie renală la nivel global și o cauză importantă de boală cronică de rinichi, supraviețuirea renală la 10 ani variind între 60% și 95%, iar la 20 de ani de la momentul diagnosticului scade până la 50% [1]. În concordanță cu datele epidemiologice prezentate în diferite cohorte europene, în experiența noastră prevalența diagnosticului histologic de NIgA este de aproximativ 24% (*date nepublicate*). Având în vedere aceste date, precum și necesitatea de a caracteriza cu acuratețe prognosticul renal al acestor pacienți, de a valida semnificația prognostică a diferitelor variabile demografice, clinice sau patologice, și de a identifica alternative terapeutice, am considerat oportună posibilitatea de a aprofunda cercetarea în domeniul NIgA.

În cadrul lucrării doctorale am reușit caracterizarea celui mai mare lot de pacienți cu NIgA monitorizat în România (248 de pacienți cu NIgA primitivă monitorizați în cadrul a două centre terțiare, Institutul Clinic “Fundeni” și Spitalul Clinic de Nefrologie “Dr. Carol Davila”). Utilizând lotul de pacienți monitorizat în cadrul Clinicii de Nefrologie – Institutul Clinic “Fundeni” (n=106), am caracterizat cu acuratețe prognosticul renal pe termen lung al pacienților cu NIgA primitivă și am validat, într-o cohortă distinctă, semnificația prognostică a Clasificării Oxford. Comparativ cu alte cohorte internaționale, atragem atenția asupra unui diagnostic tardiv și într-un stadiu avansat al NIgA în România, pacienții având o vârstă medie la momentul diagnosticului de peste 40 de ani și o funcție renală alterată (o RFG medie de aproximativ 50 ml/min/1.73m²), peste 60% dintre aceștia având o boală cronică de rinichi stadiul 3 sau mai avansată[1]. În plus, cohorta analizată a fost caracterizată printr-un risc crescut de progresie, 32.1% din pacienți prezentând o progresie a bolii cronice de rinichi (dublarea creatininei serice sau inițierea TSFR), majoritatea (88%) evoluând către necesitatea unei TSFR. De asemenea, timpul de progresie către unul din cele două evenimente monitorizate în cadrul parametrului primar combinat a unul scurt, în medie de 14 luni (IQR:8-51). Astfel, supraviețuirea renală la 1 an, 5 ani, și 10 ani de la momentul diagnosticului, în cadrul întregului lot de pacienți a fost de 86%, 72%, și, respectiv, 49%. Comparativ cu alte cohorte în care supraviețuirea renală la 20 de ani se situează în jurul valorii de 50%, putem deduce că această valoare este atinsă mult mai repede în cadrul lotului nostru. Aceste date sugerează necesitatea unui diagnostic mai precoce al NIgA în România,

posibil printr-un screening populațional precoce sau adresarea precoce la nefrolog a anumitor categorii de pacienți (exemplu: pacienți tineri cu hipertensiune arterială).

Din punctul de vedere al factorilor de risc pentru progresia NIgA o serie de rezultate trebuie subliniate. În primul rând, pentru evaluarea cu acuratețe a prognosticului în NIgA trebuie luate în considerare atât variabilele clinice de la momentul biopsiei (TA, funcție renală, proteinurie, tipul de leziuni histologice), cât și în dinamică (TAP). Doar dinamica proteinuriei, și nu nivelul la momentul biopsiei, permite stratificarea riscului de progresie în NIgA. În plus, există o interacțiune între TAP și nivelul TA, respectiv prezența leziunilor histologice. Pacienții cu același nivel al proteinuriei (TAP) nu au același risc de progresie, prezența unui anumit tip de leziune sau un control tensional deficitar crescând suplimentar riscul. Din punctul de vedere al Clasificării Oxford, severitatea atrofiei tubulare și a fibrozei interstițiale (scor T) a fost cel mai puternic predictor al supraviețuirii renale, rezultat ce a fost replicat în toate sub-analizele. De asemenea, formarea extensivă de semiluni (scor C2) a fost identificată ca fiind un factor de prognostic important, în special în subgrupul de pacienți care nu a primit tratament imunosupresor. În mod particular, hiperplazitatea endocapilară s-a asociat cu un prognostic favorabil în cazul pacienților care au primit tratament imunosupresor comparativ cu cei netratați, sugerând în mod indirect că această leziune poate fi influențată terapeutic. Astfel, am dovedit că statutul puncției-biopsie renale în NIgA se extinde dincolo de rolul diagnostic către cel prognostic.

În cel de-al doilea studiu am analizat o cohortă combinată de pacienți cu NIgA (monitorizată în două centre terțiare) având ca obiectiv principal compararea sistematică a prognosticului dintre pacienții cu NIgA formă primitivă și NIgA formă secundară, fiind primul studiu de acest fel raportat în literatura de specialitate. În cadrul întregii cohorte, aproximativ 20% dintre pacienți (58 din 306) au avut afecțiuni raportate în asociere cu NIgA, în principal infecții virale (VHB, VHC), ciroză hepatică alcoolică sau boli autoimune. Pacienții cu forme de NIgA “secundară” au avut o vârstă mai avansată, un scor de comorbiditate și o mortalitate semnificativ mai mari comparativ cu pacienții cu NIgA “primitivă”. Având în vedere diferențele importante de la momentul diagnosticului și pentru a evalua corect eventualele diferențe de prognostic, am echilibrat cele două categorii de pacienți utilizând un scor de propensitate calculat în funcție de cei mai importanți predictorii ai riscului de progresie (date demografice, funcție renală, proteinurie, HTA, scor MESTC, tratamentul administrat). Prin intermediul acestei metode statistice am obținut cohorte de pacienți cu caracteristici similare la momentul biopsiei renale. Astfel, am observat că

diferențele de prognostic între NIgA “primitivă” și “secundară” sunt minime și probabil restricționate la anumite subcategorii de pacienți (exemplu: pacienți cu infecții virale sau cu ciroză hepatică alcoolică). Nu au fost identificate diferențe în ceea ce privește supraviețuirea renală între cele două categorii de pacienți, însă mortalitatea a fost mai mare în cazul pacienților cu forme secundare, în special cu ciroză hepatică. Astfel, diferențele privind mortalitatea dintre cele două forme de NIgA se datorează mai degrabă afecțiunii subiacente decât afectării renale, aspect mai evident în cazul pacienților cu ciroză hepatică. De asemenea, pentru prima oară în literatura de specialitate, am utilizat Clasificarea Oxford pentru evaluarea biopsiilor pacienților cu NIgA “secundară”, nefiind identificate diferențe din acest punct de vedere între cele două categorii de pacienți. Deși pacienții cu NIgA secundară au fost excluși sistematic din toate studiile de validare ale acestei clasificări histologice, confirmăm utilitatea acesteia inclusiv în formele “secundare”.

În ceea ce privește abordarea terapeutică a pacienților cu NIgA primitivă este unanim acceptat impactul benefic al unui tratament conservator optimizat, însă utilitatea corticoterapiei sau a imunosupresiei este intens dezbătută, rezultatele din ultimele studii arătând un risc crescut de evenimente adverse, în special infecțioase. Cu toate acestea, sunt pacienți care rămân cu risc crescut de progresie în pofida unui tratament conservator și care necesită terapie adițională. Având în vedere importanța în patogeneză a bolii a sistemului imun de la nivel intestinal, fiind de altfel și locul producției de IgA1-dg, posibilitatea modulării locale a activității acestei structuri imune pare o opțiune terapeutică. Astfel, am dovedit că tratamentul cu budesonid (Budenofalk©) la pacienții cu NIgA primitivă cu risc crescut de progresie, administrat timp de 24 de luni, este eficient determinând scăderea proteinuriei și a hematuriei, precum și stabilizarea funcției renale. La pacienții tratați cu budesonid, scăderea absolută a RFG a fost de numai $-0.22 \text{ ml/min/1.73m}^2$ pe parcursul celor 24 de luni ale studiului. Comparativ, am selectat un lot de pacienți cu risc similar de progresie, care au primit corticoterapie sistemică, în rândul acestora rata absolută de declin a funcției renale a fost de $-5.89 \text{ ml/min/1.73m}^2$ pe parcursul celor 24 de luni de urmărire. Tratamentul cu Budenofalk a fost bine tolerat, fiind înregistrate minime evenimente adverse. Aceste date susțin importanța patogenică a țesutului limfatic atașat mucoasei intestinale, precum și eficiența modulării sistemului imun de la acest nivel, utilizând agenți cu un profil de efecte adverse net superior corticoterapiei sistemice.

Necesitatea identificării unor terapii eficiente care să amelioreze prognosticul renal al acestor pacienții este susținută și de datele care provin din studiul ce și-a propus evaluarea

progresiei histologice a NlgA prin repetare puncției biopsie renale. În cadrul acestei analize interimare, zece pacienți, care au primit tratament conservator cu sau fără imunosupresie adițională, au beneficiat de o a doua biopsie renală la un interval de 10 până la 134 de luni de la biopsia renală diagnostică. Am observat pe parcursul perioade de urmărire o degradare progresivă a funcției renale, cu scăderea nivelului mediu al RFG de la 61 ± 30 ml/min la 50 ± 33 ml/min, corespunzând unui declin mediu al RFG de -6.53 ml/min/ $1.73m^2$ /an. Din punct de vedere histologic, am remarcat o scădere a gradului de activitate în paralel cu o creștere a gradului de cronicitate la cea de-a doua biopsie renală. Astfel, pacienții care, la prima biopsie, au prezentat leziuni de hipercelularitate endocapilară sau extracapilară au avut o remitere completă a acestor leziuni la cea de-a doua biopsie. Referitor la leziunile cronice s-a identificat o progresie semnificativă între cele două biopsii renale (prevalența leziunilor S1 a crescut de la 50% la 100%, iar în ceea ce privește severitatea atrofiei tubulare și a fibrozei interstițiale, 4 pacienți au prezentat o progresie a scorului de la T0 la T1 și 2 pacienți de la T1 la T2). De asemenea, s-a observat o creștere a proporției glomerulilor cu scleroză globală de la 8.6% (IQR: 0-18.5%) la 46.9% (IQR: 28.1-60%). Astfel, în cadrul acestui studiu am observat că indiferent de riscul renal sau de tipul de tratament, NlgA este o afecțiune insidioasă caracterizată de o discordanță clinico-patologică, care progresează din punct de vedere histologic în pofida ameliorării semnelor clinice de activitate.

Bibliografie selectivă

1. **Obrîșcă B**, Sinescu I, Ismail G, Mircescu G. Has The Time Arrived to Refine The Indications of Immunosuppressive Therapy and Prognosis in IgA Nephropathy? *J Clin Med*. 2019;8(10):1584.
2. O'Shaughnessy MM, Hogan SL, Thompson BD, Coppo R, Fogo AB, Jennette JC. Glomerular disease frequencies by race, sex and region: Results from the International Kidney Biopsy Survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(4):661–9.
3. Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C, Bartosik LP, Jardine AG, Ibels LS, et al. A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(8):1541–8.
4. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol*. 2004;24(3):179–96.
5. Jarrick S, Lundberg S, Welander A, Carrero J-J, Höijer J, Bottai M, et al. Mortality in IgA Nephropathy: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Am Soc Nephrol*. 2019; 30(5): 866-876.
6. Lv J, Shi S, Xu D, Zhang H, Troyanov S, Cattran DC, et al. Evaluation of the oxford classification of IgA nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(8):891–9.
7. Saha MK, Julian BA, Novak J, Rizk D V. Secondary IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2018;94(4):674–81.
8. **Obrîșcă B**, Ștefan G, Gherghiceanu M, Mandache E, Gener I, Stancu S, Boitan B, Ion O, Mircescu G. “ Associated ” or “ Secondary ” IgA nephropathy ? An outcome analysis. *PLoS One*. 2019; 14(8): e0221014.
9. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 2015;373:2225–36.
10. Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy. *Jama* . 2017;318(5):432.

11. Silverman J, Otley A. Budesonide in the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(4):419–28.
12. Ismail G, **Obrisca B**, Jurubita R, Andronesi A, Sorohan B, Vornicu A, et al. Budesonide versus systemic corticosteroids in IgA Nephropathy: A retrospective, propensity-matched comparison. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99: 26(e21000).
13. Pakozdi A, Pyne D, Sheaff M, Rajakariar R. Utility of a repeat renal biopsy in lupus nephritis: a single centre experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(3):507-513.
14. De Rosa M, Rocha AS, De Rosa G, Dubinsky D, Almaani SJ, Rovin BH. Low-Grade Proteinuria Does Not Exclude Significant Kidney Injury in Lupus Nephritis. *Kidney Int Reports*. 2020;5(7):1066–8.
15. Roberts ISD. Oxford classification of immunoglobulin A nephropathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22:281–6.
16. 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.
17. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:3177–83.
18. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353:883–7.
19. Pozzi, C., Andrulli S., Vecchio L. et al. Corticosteroid Effectiveness in IgA Nephropathy: Long-Term Results of a Randomized, Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:157–63.
20. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:3694–701.
21. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Matsuzaki K, et al. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *Jama Intern Med*. 2019; 179 (7): 942-952;

22. Ballardie FW, Roberts ISD. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(2):142–8.
23. Lv J, Zhang H, Chen Y, Li G, Jiang L, Singh AK, et al. Combination Therapy of Prednisone and ACE Inhibitor Versus ACE-Inhibitor Therapy Alone in Patients With IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(1):26–32.