

# DOENÇA DE BERGER

## Proposta de algoritmo terapêutico e factores preditivos de insuficiência renal crónica

PEDRO PESSEGUEIRO, CONCEIÇÃO BARATA, JOSÉ CORREIA  
Unidade de Nefrologia. Serviço Medicina 2. Hospital Espírito Santo. Évora

### RESUMO/SUMMARY

A doença de Berger, definida como uma nefropatia glomerular por deposição de imuno-complexos anti-imunoglobulina A e G, tornou-se actualmente na glomerulonefrite mais frequente no mundo, atingindo 1,3% da população, com pico de incidência nos jovens adultos do sexo masculino. A sua etiologia é desconhecida, sendo reconhecida a associação temporal com infecções bacterianas e virais, bem como com factores genéticos, atribuindo alguns autores um efeito fundador.

A tríade de macro-hematúria associada a mucosites, proteinúria sub-nefrótica e micro-hematúria persistente sugerem o diagnóstico de nefropatia por IgA.

O diagnóstico é feito por biópsia renal, cuja importância é crucial para exclusão de outras patologias potencialmente tratáveis.

Trata-se de uma doença frequentemente não diagnosticada cujo bom prognóstico se coloca actualmente em dúvida, observando-se, nalgumas séries, evolução para insuficiência renal crónica terminal em cerca de metade dos casos.

Os autores propõem um algoritmo terapêutico e resumem os factores preditivos de evolução para insuficiência renal crónica.

*Palavras Chave: Doença de Berger, nefropatia IgA, insuficiência renal crónica, hemodiálise, transplante renal, corticóides, inibidores da enzima conversora do angiotensinogénio, antagonistas dos receptores da angiotensina II, óleo de peixe, ácidos  $\omega$ -3-poli-insaturados.*

### **BERGER DISEASE – therapeutic algorithm proposal and chronic renal failure predictive factors**

Berger disease is described as a glomerulonephritis by anti-IgA and anti-IgG immune complexes and it has become the most common form of glomerulonephritis, affecting up to 1,3% of the population, most often affecting young adult males. Berger disease etiopathogenesis is still unknown, being well recognized its temporal associations with bacterial and viral infections, as well with genetic factors which lead some authors to suggest the existence of a *founder effect*.

Characteristically IgA nephropathy presents intermittent macroscopic hematuria following mucosal infections, nonnephrotic proteinuria and persistent microscopic hematuria.

A renal biopsy should be performed in patients in whom this diagnosis is suspected, particularly if there is persistent proteinuria.

IgA nephropathy was initially considered a benign disease, but long term follow up studies have shown the course to be slowly progressive with up to 50% of the patients developing terminal renal failure.

The authors propose themselves a therapeutic algorithm, as well as clinical indicators of evolutive course.

*Key Words: Berger disease, IgA nephropathy, chronic renal failure, hemodialysis, renal transplant, corticosteroids, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, fish oil, omega-3-polyunsaturated fatty acids.*

## INTRODUÇÃO HISTÓRICA

A identificação da doença de Berger teve o seu início nos anos 60. Em 1962, Galle e Berger descreveram uma entidade anatomo-patológica caracterizada histologicamente pela presença de depósitos fibrinóides mesangiais e clinicamente por proteinúria e micro-hematúria. Dois anos depois, Galle identifica esses mesmos depósitos em microscopia electrónica, mostrando a sua presença ubiqüitária nos mesângios glomerulares. Mais tarde, em 1968, Berger e Hinglais definem-na, através do estudo de imunofluorescência do córtex renal, como uma nefropatia glomerular por deposição de imuno-complexos anti-imunoglobulina A e anti-imunoglobulina G (anti-IgA e anti-IgG).

## EPIDEMIOLOGIA

A doença de Berger é a glomerulonefrite mais frequente no mundo, atingindo 1,3% da população<sup>1</sup>, com incidência aumentada nos grupos etários compreendidos entre 11-60 anos (95%), com pico de frequência entre os 11-30 anos (65%). Existe um atingimento predominante do sexo masculino, com uma razão 2:1, registando-se também incidência aumentada entre caucasianos e asiáticos, sendo rara nos negros<sup>1</sup>.

Apesar da sua prevalência universal, parecem existir variantes regionais com evoluções díspares, sendo geralmente admitida uma maior benignidade nas formas europeias, mais concretamente na mediterrânea.

## ETIOLOGIA

A etiologia desta doença permanece desconhecida, sendo sugerido, como factores desencadeantes, factores ambientais actuando sobre uma susceptibilidade genética. Suportam esta proposta o facto de episódios sintomáticos serem precedidos por infecções respiratórias altas em 50% dos casos<sup>2</sup>, síndrome febril em 15%<sup>2</sup> e sintomas gastro-intestinais em 10%<sup>2</sup>, bem como a associação temporal documentada com infecção bacteriana ou viral<sup>3</sup>. Existe associação rara com o exercício físico intenso<sup>3</sup>.

Num estudo recente<sup>4</sup>, foram identificadas 90 famílias com vários membros atingidos por doença de Berger o que sugere fortemente um efeito fundador e, conseqüentemente, uma anomalia génica responsável, pelo menos em parte, pela etiopatogenia da doença. Este facto também é suportado pela presença de hematúria subclínica em familiares de pacientes com doença de Berger e pela flagrante variação rácica observada<sup>1</sup>. A suspeita foi confirmada por análise genómica, com identificação da associação da nefropatia IgA (IgAN) à banda 22-23 localizada no braço longo do cromossoma 6 (6q22-23),

sendo sugerida uma transmissão dominante com penetrância incompleta<sup>1</sup>.

## CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

A semiologia típica inclui microhematúria e proteinúria, com episódios de macro-hematúria associada a mucosites, mais frequentemente da mucosa respiratória superior, sendo também designada de glomerulonefrite sinfaringítica, devido à ausência de período de latência, em contraste com as glomerulonefrites pós-infecciosas.

Em 75% dos doentes, identifica-se como sinal clínico inaugural a macro-hematúria, sendo o diagnóstico nos restantes sugerido pela presença de micro-hematúria em análise de rotina.

Os episódios de macro hematúria duram habitualmente 3-4 dias, persistindo a micro-hematúria entre os episódios macroscópicos.

A proteinúria, habitualmente, situa-se na faixa sub-nefrótica, ocorrendo síndrome nefrótica em até 10% dos casos<sup>5</sup>, com maior incidência de edema, hipertensão arterial e diminuição aguda do filtrado glomerular nos doentes idosos.

Frequentemente, ocorrem sintomas constitucionais, ocorrendo síndrome gripal em até 10% dos doentes<sup>2</sup>. O eritema cutâneo, a artrite e a dor abdominal estão necessariamente ausentes.

Raramente os doentes apresentam um quadro de hipertensão arterial maligna.

Laboratorialmente, caracteriza-se pela presença de cilindros eritrocitários na urina fresca, o que identifica o rim como origem da hematúria. A proteinúria associa-se frequentemente aos episódios de hematúria macroscópica, raramente ultrapassando os níveis nefróticos. Uma minoria dos doentes apresenta uma diminuição transitória do filtrado glomerular durante os episódios de macro-hematúria.

O doseamento de IgA sérica está elevado em 50% dos doentes. Conseqüentemente, a sua normalidade não exclui o diagnóstico, estando a presença de imuno-complexos IgA circulantes descrita durante episódios agudos.

Contrariamente ao que sucede nas glomerulonefrites pós-infecciosas, os níveis séricos de complemento, C3, C4, CH100 são normais, sendo registados ocasionalmente níveis elevados de complexos IgA-fibronectina, factor reumatóide IgA, anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos IgA e anticorpos anti-nucleares<sup>3</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Nos doentes em que se suspeita do diagnóstico de IgAN, em particular se se observa hematúria e proteinúria

persistente, deverá proceder-se a biópsia renal. A sua importância é fundamental, não só por confirmar o diagnóstico, mas por permitir excluir outras doenças potencialmente tratáveis.

A IgAN é a glomerulonefrite mais frequente no mundo, sendo a entidade nosológica encontrada em 25-50% das biópsias renais<sup>6-8</sup>.

A biópsia da pele mostra frequentemente depósitos granulares de IgA nos capilares da derme de doentes com nefropatia a IgA. Este facto, associado à presença de complexos circulantes de IgA e IgG, leva alguns autores a sugerir que esta entidade clínica é apenas uma forma monossintomática de púrpura de Henoch-Schönlein<sup>2</sup>.

## ANATOMOPATOLOGIA

A biópsia renal revela um variado espectro de alterações. No entanto, as formas histológicas mais comuns são a glomerulonefrite mesangial proliferativa difusa e a glomerulonefrite proliferativa focal. Crescentes são identificados raramente, sendo-o mais frequentemente durante episódios de macrohematúria e diminuição do filtrado glomerular.

A morfologia glomerular sob microscopia óptica varia desde a aparente normalidade (grau I), hiperplasia mesangial (grau II) ou um grupo de alterações que inclui esclerose focal, formação de crescentes, atrofia tubular e fibrose intersticial (grau III)<sup>2</sup>. Ressalva-se, no entanto, o facto de existirem sempre lesões generalizadas presentes em microscopia electrónica.

Na imunofluorescência, observa-se a característica deposição mesangial difusa de IgA, e pequenas quantidades de IgG, C3 e properdina, estando ausentes os factores de complemento C1q e C4.

A deposição sistémica de IgA (capilares glomerulares e pele) e presença de imunocomplexos circulantes IgA e IgG sugerem doença mediada por imunocomplexos.

## TRATAMENTO

O tratamento apropriado para doentes com IgAN permanece controverso, baseando-se sobretudo em medidas gerais como o controlo de doenças infecciosas agudas ou crónicas<sup>2</sup>, amigdalectomia em doentes com amigdalites de repetição (Medicina Baseada na Evidência classe D; MBE-D)<sup>9,10</sup> e controlo da ingestão proteica para 0.7-0.8 g/Kg/dia (MBE-D)<sup>9</sup>, sendo o

controlo da hipertensão a pedra angular da terapêutica<sup>6</sup>, recorrendo-se aos inibidores da enzima conversora do angiotensinogénio (IECAs) como fármacos de eleição.

Apesar de várias modalidades terapêuticas terem sido propostas (figura 1), até ao momento nenhum esquema terapêutico se mostrou eficaz em todos os doentes, impossibilitando estabelecer um algoritmo terapêutico que reúna o consenso e adquira validade reconhecida. Um dos objectivos deste artigo é o de propor um algoritmo (figura 1) baseado na reunião dos resultados de diversos trabalhos publicados com validade científica reconhecida. (Figura 1)

Vários grupos farmacológicos são utilizados actualmente, em combinação ou em monoterapia, com o intuito, não de abolir o factor etiológico que permanece obscuro, mas sim de controlar os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela doença em si. São três os principais grupos de fármacos: IECAs e inibidores dos receptores da angiotensina II (ARA II), corticóides e os ácidos  $\omega$ 3-poli-insaturados ( $\omega$ 3-PUFA).

## IECAs/ARA II

Vários estudos experimentais e clínicos sugerem que os IECAs são o tratamento electivo para a nefropatia por IgA (MBE-B)<sup>9,10</sup>, induzindo a redução da hipertensão glomerular e da proteinúria<sup>11</sup>, mesmo em doentes normotensos<sup>12</sup>, sendo a sua eficácia superior a todos os restantes grupos farmacológicos<sup>13</sup>.

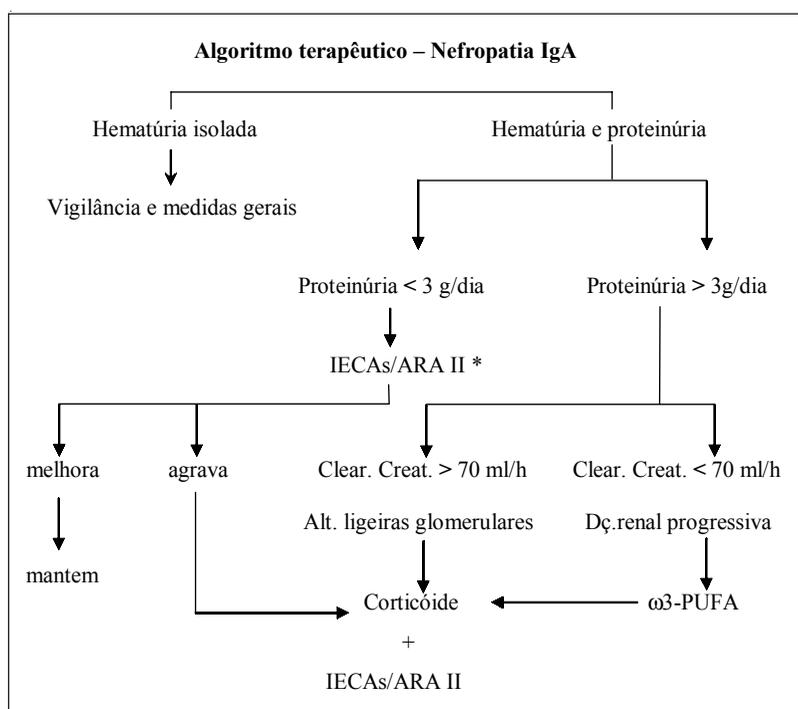


Fig. 1 - Algoritmo terapêutico da nefropatia por IgA

\* N Perico, A Remuzzi, F Sangalli et al propõem a associação com indometacina 75mg bid (13)

Recentemente, foram introduzidos experimentalmente os ARA II, isoladamente ou associados aos IECAs. Estes estudos sugerem que a terapêutica IECAs/ARA II parece ser benéfica em doentes com alteração da função renal e proteinúria não selectiva, respondendo com aumento da selectividade, diminuição da proteinúria e melhoria da função renal. Este facto sugere o bloqueio dos receptores da Angiotensina II como responsável pelo efeito benéfico na selectividade glomerular<sup>14</sup>.

Outra proposta experimental é a associação dos IECAs/ARA II à indometacina em doses de 75 mg bid, que mostrou potenciar significativamente a acção redutora da proteinúria, provavelmente por diminuição do processo inflamatório local, não se registando deterioração adicional da função renal<sup>13</sup>. No entanto a maioria dos autores ressalva o potencial risco de agravamento da função renal em alguns dos doentes sob terapêutica com anti-inflamatórios não esteróides.

Não existem ainda estudos controlados que confirmem a eficácia dos IECAs na ausência de hipertensão arterial e proteinúria<sup>15</sup>.

### Corticóides

Os corticóides são potentes agentes anti-inflamatórios que têm sido longamente utilizados no tratamento de doenças glomerulares, e administrados diariamente ou em dias alternados, têm tido algum sucesso em doentes com IgAN<sup>16-22</sup>. Todavia, estes resultados são difíceis de interpretar, já que a maioria resulta de pequenos estudos com amostragem não comparáveis em termos de idade, gravidade da IgAN e, mais importante, no grau de proteinúria. Adicionalmente, o facto do seguimento destes estudos ser demasiado curto para uma doença geralmente de progressão lenta, não permite retirar conclusões definitivas sobre o efeito dos corticóides. Apesar disso, parece ser consensual o facto de todos os trabalhos serem consistentes sobre o efeito estabilizador da função renal e da proteinúria por parte dos esteróides (MBE-B e C)<sup>10</sup>, apesar do efeito diminuir com o tempo, sendo máximo nos primeiros três anos<sup>6</sup>.

O tratamento com corticóides parece ser mais eficaz na fase inicial da nefropatia (com clearance de Creatinina > 70 mL/h), permitindo a reversão das lesões proliferativas e do desenvolvimento de fibrose<sup>6,10,23-25</sup>.

Os esteróides, considerados ineficazes durante muito tempo, após as primeiras experiências com baixas doses e por curtos períodos, têm visto o seu valor reconhecido, inicialmente com os esquemas posológicos de Kobayashi<sup>23</sup>, com ciclos de dois anos, e com o mais recente trabalho de Pozzi et al<sup>24</sup> com esquema de elevadas doses

de metilprednisolona (1g id no primeiro dia do 1º, 3º e 5º mês e 0,5mg/Kg/dia em dias alternados nos restantes). Os resultados têm-se mostrado convincentes, estando ainda em curso um estudo prospectivo que avalia a eficácia da associação de corticóides com azatioprina<sup>6</sup>.

Uma das principais dúvidas, no entanto, é se os ciclos de esteróides serão a terapêutica apropriada para uma patologia caracterizada por um mecanismo patogénico que provavelmente persiste activo ao longo de várias décadas.

### ω3-PUFA

Os ácidos ω3-poli-insaturados (ω3-PUFA), presentes no óleo de peixe (e.g. salmão do Norte, sardinha, carapau), influenciam a produção endógena de eicosanóides e citocinas, tendo conseqüentemente o potencial de alterar a hemodinâmica renal e a inflamação, prevenindo, desta forma, a lesão renal imunológica<sup>10,26,27</sup>. Adicionalmente, o suplemento da dieta com ω3-PUFA poderá reduzir a pressão arterial e os níveis séricos de lípidos, o que, por si só, poderá afectar o curso da IgAN<sup>28</sup>, como aliás acontece noutras doenças glomerulares.

Aparentemente, parece ser consensual que a ingestão prolongada de ω3-PUFA, num período nunca inferior a dois anos, retarda a progressão da doença renal<sup>29</sup>, sendo de influência fulcral nos doentes com doença progressiva e clearance de Creatinina <70ml/h (medicina baseada na evidência, classe B)<sup>10</sup>.

As doses propostas são de 1,8 g qd de ácido eicosapentanoico e 1,2g qd de ácido docoexanoico<sup>29,30</sup>.

De acordo com a medicina baseada na evidência, foram excluídos dos esquemas terapêuticos da IgAN, a ciclofosfamida (classe A), o dipiridamol (classe A), a varfarina (classe A) e a ciclosporina A (classe B)<sup>10</sup>.

Na IgAN refractária à terapêutica, a insuficiência renal crónica é irreversível e, após esta, o transplante renal assume-se como a única alternativa.

### PROGNÓSTICO

Ao contrário dos estudos iniciais, que indicavam um prognóstico favorável, seguimentos mais longos vieram mostrar que a evolução é muito variável, ocorrendo a progressão para a insuficiência renal crónica em 5 a 25% dos doentes em dez anos<sup>7,31,32</sup> e em 25 a 50% em 20 anos<sup>7,31</sup>.

A evolução individual é variável: em 30% dos casos ocorre a remissão completa<sup>33</sup>, enquanto na maioria dos doentes ocorre uma perda progressiva da função renal, com um valor médio de diminuição do filtrado glomerular (FG) de 1-3 ml/min/ano, a qual estará acelerada em doentes com proteinúria na faixa nefrótica, em que a diminuição

média do FG será de 9 ml/min/ano<sup>34,35</sup>.

São considerados factores preditivos de evolução para insuficiência renal terminal<sup>5,36,37</sup>: hematuria microscópica superior a 100 000 eritrócitos/mL, proteinúria superior a 0.5g/24h, hipertensão arterial inadequadamente controlada e alterações histológicas de alto grau. São determinantes de um pior prognóstico, em todos os estudos, o sexo masculino, a proteinúria (especialmente se profusa), a hipertensão arterial e o aumento da creatinina sérica.

A hematuria macroscópica deu resultados discordantes: por um lado, Bennett e Kinkaid Smith apontavam para um pior prognóstico nos doentes com hematuria macroscópica, enquanto outros não o verificaram. Em análises multivariadas<sup>38,39</sup>, a proteinúria era o único sinal clínico poderoso como factor preditivo e era a única variável clínica independente de mau prognóstico.

Em relação ao transplante renal, a única hipótese de cura para muitos dos doentes, convém salientar que ocorre recorrência da doença de Berger no rim transplantado em 40-50% dos casos, raramente resultando em perda da função renal<sup>40</sup>.

De acordo com o registo do European Dialysis and Transplante Association (EDTA)<sup>41</sup>, a doença de Berger representa 1,5% das doenças renais de todos os doentes em diálise na Europa, e se atendermos ao facto da faixa etária mais atingida ser a dos 11 aos 30 anos, é evidente que qualquer tratamento reconhecidamente eficaz nas primeiras décadas de vida irá proporcionar o maior benefício, modificando a história natural da doença.

Trata-se, pois, de uma doença com evolução progressiva, que leva à necessidade de hemodiálise numa grande proporção de casos, muitas vezes não diagnosticada precocemente, com um peso considerável nos programas de transplante, constituindo um enorme e crescente peso económico e social.

## BIBLIOGRAFIA

- GHARAVI AG, YAN Y, SCOLARI F et al: IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet* 2000; 26(3):354-7
- WATNICK S, MORRISON G: Kidney. In: Tierney, Nephee, Papadakis editors. *Current Medical Diagnosis & Treatment*. McGraw-Hill 2000; 903-905
- BRADY HR, O'MEARA YM, BRENNER BM: The major glomerulopathies. In: Fauci, Braunwald, Isselbacher, Wilson, Kasper, Houser, Longo editors. *Harrisons' principles of Internal Medicine*. 14th Ed., McGraw-Hill; 1544
- SCOLARI F: Familial IgA nephropathy. *J Nephrol* 1999; 12(4):213-9
- ABUL-EZZ SR, BUNKE CM, SINGH H, SHAH S: Glomerular diseases. In: Andreoli, Beunett, Carpenter editors. *Cecil Essentials of Medicine*, 4th Ed., Saunders; 215-6
- LOCATELLI F, POZZI C, DEL VECCHIO L et al: Combined treatment with steroids and azathioprine in IgA nephropathy: design of a prospective randomised multicentre trial. *J Nephrol* 1999; 12: 308-11
- Members and Coworkers of the Research Group on Progressive Renal Diseases. Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan. *Am J Kidney Dis* 1997; 4: 526-32
- STRATTA P, SEGOLONI GP, CANAVESE C et al: Incidence of biopsy-proven primary glomerulonephritis in an Italian province. *Am J Kidney Dis* 1996; 27 (5): 631-9
- SCHIELE J et al: Treatment of immunoglobulin A glomerulonephritis. *Semin Nephrology* 1999 Feb; 150(2):127-36
- NOLIN L, COURTEAU M: Management of IgA nephropathy: evidence-based recommendations. *K. Int Suppl* 1999; 70:S56-62
- REMUZZI A, PERTICUCCI E, RUGGENENTI P, MOSCONI L, LIMONTA M, REMUZZI G: Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1991; 39: 1247-1273
- MASCHIO G, CAGNOLI L, FUSAROLI M et al: ACE inhibition reduces proteinuria in normotensive patients with IgA nephropathy: a multicentre, randomized, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(3):265-9
- PERICO N, REMUZZI A, SANGALLI F et al: The antiproteinuric effect of angiotensin antagonism in human IgA nephropathy is potentiated by indomethacin. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(12): 2308-17
- REMUZZI A, PERICO N, SANGALLI F, VENDRAMIN et al: ACE inhibition and ANG II receptor blockade improve glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Am J Physiol* 1999; 276(3 pt 2): F457-66
- SHIELE J, NOWACK R, JULIAN BA, VAN DER WOUDE FJ: Treatment of Immunoglobulin A nephropathy. *Ann Med Interne (Paris)* 1999; 150(2): 127-36
- KOBAYASHI Y, FUJII K, HIKI Y et al: Steroid therapy in IgA nephropathy: a retrospective study in heavy proteinuric cases. *Nephron* 1988; 48: 12-7
- KOBAYASHI Y, HIKI Y, KOKUBO T et al: Steroid therapy during the early stage of progressive IgA nephropathy. A 10-year follow-up study. *Nephron* 1996; 72: 237-42
- LAI KN, LAI FM, CHAN KW: Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: a long-term controlled trial. *Clin Nephrol* 1986; 26: 174-80
- NICHOLLS K, KINCAID-SMITH P, BECKER G: Prednisolone decreases hematuria in IgA nephropathy (Abstract). *Kidney Int* 1994; 46: 929
- WELCH TR, FRYER C, SHELY E et al: Double-blind, controlled trial of short-term prednisone therapy in immunoglobulin A glomerulonephritis. *J Pediatr* 1992; 121: 474-7
- WALDO FB, WYATT RJ, KELLY DR et al: Treatment of IgA nephropathy in children: efficacy of alternate-day oral prednisone. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 529-32
- JULIAN B, BARKER C: Alternate-day prednisone therapy in IgA N: preliminary analysis of a prospective randomized controlled trial. *Contrib Nephrol* 1993; 104: 198-206
- KOBAYASHI Y, HIKI Y, KOKUBO T, HORII A, TATENO S: Steroid therapy during the early stage of IgA nephropathy. *Nephron* 1996; 72: 237-242
- POZZI C, BOLASCO PG, FOGAZZI GB, ANDRULLI A, ALTIERI P, PONTICELLI C: Corticosteroids in IgAN: randomized

- controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 883-887
25. SHOJI T, NAKANISHI I, SUZUKI A, HAYASHI T, TOGAWA M, OKADA N et al: Early treatment with corticosteroids ameliorates proteinuria, proliferative lesions, and mesangial phenotypic modulation in adult diffuse proliferative IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000;35(2):194-201
  26. DONADIO JV JR, BERGSTRALH EJ, OFFORD KP, SPENCER DC, HOLLEY KE: A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. *Mayo Nephrology Collaborative Group. N Engl J Med* 1994; 331(18):1194-9
  27. SCHEINMAN JI, TRACHTMAN H, LIN CY, LANGMAN CB, CHAN JC: IgA nephropathy: to treat or not to treat? *Nephron* 1997;75(3):251-8
  28. PETERSSON EE, REKOLA S, BERGLUND L, SUNDQVIST KG, ANGELIN B, DICZFALUSY U et al: Treatment of IgA nephropathy with omega-3-polyunsaturated fatty acids: a prospective, double-blind, randomized study. *Clin Nephrol* 1994; 41(4):183-90
  29. DONADIO JV JR, GRANDE JP, BERGSTRALH EJ, DART RA, LARSON TS, SPENCER DC: The long-term outcome of patients with IgA nephropathy treated with fish oil in a controlled trial. *Mayo Nephrology Collaborative Group. N England J Med* 1994; 331(18):1194-9
  30. DONADIO JV: Use of fish oil to treat patients with immunoglobulin A nephropathy. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1 Suppl):373S-5S
  31. D'AMICO G, IMBASCIATI E, BELGIOIOSO G et al: Idiopathic IgA mesangial nephropathy. Clinical and histological study of 374 patients. *Medicine* 1985; 64: 49-60
  32. IBELS LS, GYORY A: IgA nephropathy: Analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease and review of the literature. *Medicine* 1994; 73: 79-102
  33. CHAVEAU D, DROZ D: Follow-up evaluation of the first patients with IgA nephropathy described at Necker Hospital. *Contrib Nephrol, Benè MC, Faure GC, Kessler M (eds): IgA Nephropathy: the 24th year. Basel, Karger 1993; 104: 1-5*
  34. REKOLA S, BERGSTRAND A, BUTCH H: Deterioration rate in hypertensive IgA nephropathy: comparison of a converting enzyme inhibitor and a beta-blocking agents. *Nephron* 1991; 59: 57-60
  35. HSU SI, RAMIREZ SB, WINN MP, BONVENTRE JV, OWEN WF: Evidence for genetic factors in development and progression of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57(5):1818-35
  36. KINCAID-SMITH P: Treatment of mesangial immunoglobulin A glomerulonephritis. *Semin Nephrol* 1999; 19(2):166-72
  37. HOGG RJ: Prognostic indicators and treatment of childhood IgAN. *Contrib Nephrol. IgA Nephroathy: pathogenesis treatment. Clarkson AR [ed], Basel, Karger 1995; 111: 194-200*
  38. BENKHOF SR et al: Toward individual prognosis of IgA N. *Kidney Int* 1996; 29:549
  39. D'AMICO G et al: prognostic indications in idiopathic IgA N. *K J Med* 1986; 59:363
  40. PETERSSON E: IgA nephropathy: 30 years on. *J Intern Med* 1997; 242(5):349-53
  41. FASSBINDER W, BRUNNER FP, BRYNGER H, EHRICH JHH, GEERLINGS W, RAINE AEG et al: Combined report of regular dialysis and transplantation in Europe, XX, 1989. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6 (Suppl. 1): 5-35