

lek. wet. Ewa Nicpoń

Przychodnia Weterynaryjna NicpońVet we Wrocławiu

Nefropatia IgA u psów: patogeneza, diagnostyka i terapia

IgA nephropathy in dogs: pathogenesis, diagnosis, and therapy

Streszczenie

Nefropatia IgA (IgAN) stanowi jedną z głównych przyczyn kłębuszkowych chorób nerek (KZN) w medycynie weterynaryjnej małych zwierząt, szczególnie u psów ras predysponowanych, takich jak: terrier pszeniczny, shar pei, berneński pies pasterski, bulterier, golden retriever i pomeranian, w przypadku których jej występowanie szacuje się na 10-15% populacji (1, 2). W medycynie człowieka odpowiada za 25-50% przypadków pierwotnych KZN, prowadząc do szybkowej niewydolności nerek (3). Objawy kliniczne u psów obejmują od subklinicznego białkomoczu po szybko postępujące KZN. Artykuł omawia patogenezę, diagnostykę i schematy terapeutyczne IgAN, z uwzględnieniem zaleceń International Renal Interest Society (IRIS) (9). Dwa przypadki kliniczne u psów rasy pomeranian ilustrują wyzwania diagnostyczne i terapeutyczne.

Słowa kluczowe

nefropatia IgA, kłębuszkowe zapalenie nerek, białkomocz, nadciśnienie, immunosupresja, pomeranian

Abstract

IgA nephropathy (IgAN) is one of the principal causes of glomerular disease in small animal veterinary medicine, particularly in predisposed breeds such as pomeranian, soft-coated wheaten terrier, shar pei, bernese mountain dog, bull terrier, and golden retriever, with an estimated prevalence of 10-15% within affected populations (1, 2). In human medicine, IgAN accounts for 25-50% of primary glomerulonephritis cases and may progress to end-stage renal disease (3). Clinical manifestations in dogs range from subclinical proteinuria to rapidly progressive glomerulonephritis. This article discusses the pathogenesis, diagnostic approach, and therapeutic protocols for IgAN, including recommendations of the International Renal Interest Society (IRIS) (9). Two clinical cases in pomeranian dogs illustrate the diagnostic and therapeutic challenges associated with this condition.

Keywords

IgA nephropathy, glomerulonephritis, proteinuria, hypertension, immunosuppression, pomeranian

Kłębuszkowe zapalenie nerek (KZN) to złożone jednostki chorobowe w weterynarii, dzielące się na pierwotne (uszkodzenie kłębuszków) i wtórne (uszkodzenie wtórne nefronu) (1). Nefropatia IgA (IgAN), najczęstsza przyczyna KZN u ludzi, jest istotnym problemem u psów, zwłaszcza ras takich jak: terrier pszeniczny, shar pei, berneński pies pasterski, bull terrier, pomeranian, golden retriever, cocker spaniel angielski czy doberman (2, 4). Epidemiologiczne badania wskazują, że pomeraniany wykazują wysoką zapadalność na przewlekłą chorobę nerek (CKD, ang. *chronic kidney disease*), w tym formy kłębuszkowe, z częstością do 34% w populacjach geriatrycznych (12). Inne rasy predysponowane do immunologicznych nefropatii obejmują soft-coated wheaten terriery (z dziedziczną *protein-losing nephropathy*) i bernese mountain dogi (z membranoproliferacyjnym GN) (2, 5). W kontekście wariantów immunologicznych nefropatii IgG (ang. *IgG-dominant GN*) jest rzadziej opisywana, ale występuje w przypadkach immunokomplexowych GN z depozytami IgG w mezangium lub pod *endotelium*, często u ras z predyspozycją do autoimmunizacji, takich jak bulterier (3, 11). Średni wiek, w którym stawiana jest diagnoza, wynosi 6 lat, z większą zapadalnością u suk (2). Objawy obejmują poliurię/polidypsję (PU/PD), spadek masy ciała, wymioty i enteropatię białkogubną (1). Artykuł omawia mechanizmy, diagnostykę i terapię IgAN, opierając się na wytycznych IRIS (2023) (9), z naciskiem na rasy predysponowane

oraz poszukiwanie przypadków *IgG nephropathy*.

Patogeneza

IgAN jest chorobą immunologiczną związaną z nadprodukcją immunoglobulin A (IgA) przez komórki B w szpiku kostnym, wynikającą z dysfunkcji śluzówkowego układu odpornościowego (3, 7). Odkładanie kompleksów IgA w kłębuszkach nerkowych powoduje proliferację komórek mezangium, uszkodzenie podocytów i błony filtracyjnej, co prowadzi do białkomoczu i krwinkomoczu (1). Choroba nasila się w przebiegu infekcji dróg oddechowych lub zaburzeń jelitowych, co wskazuje na interakcje międzyukładowe (ang. *organ crosstalk*) (3). Molekularne mechanizmy obejmują nieprawidłową galaktozylację IgA, sprzyjającą odkładaniu kompleksów immunologicznych (11).

Diagnostyka

Kluczowe objawy IgAN to subkliniczny białkomocz i krwinkomocz (2). Zgodnie z klasyfikacją IRIS (2023) (9) pacjentów dzieli się na stadia oparte na poziomie proteinurii, azotemii i powikłaniach (tab. 1).

Diagnostyka obejmuje badania krwi (kreatynina, fosfor, SDMA, FGF23) (12), badanie moczu (elektroforeza białek, stosunek białko/kreatynina UPC > 0,5) (2), pomiar ciśnienia krwi metodą Dopplera oraz badanie USG nerek (1). Biopsja cienkoigłowa z oceną mikroskopową (światłą, immunofluorescencyjną, elektronową) potwierdza immunologiczne podłoże choroby, w tym po- ▶

► szukanie depozytów IgA lub IgG (np. IgG w mezangium w wariantach *membranous GN*) (3, 11). Testy na choroby odkleszczowe (ELISA, PCR) są istotne w diagnostyce różnicowej (1). Ograniczeniem biopsji jest ryzyko powikłań (np. krwiak) i konieczność znieczulenia ogólnego (3).

Terapia

Terapia IgAN ma na celu redukcję białkomoczu, kontrolę nadciśnienia i spowolnienie progresji choroby (9). Główne strategie terapeutyczne obejmują m.in. farmakoterapię, dietę nefroprotekcijną i medycynę regeneracyjną.

Farmakoterapia, w tym:

- glikokortykosteroidy: prednizolon (0,5-1 mg/kg m.c./dobę) w minimalnych dawkach efektywnych, skuteczny w nadostrym przebiegu lub terapiach pulsacyjnych (1),
- mykofenolan mofetylu: lek pierwszego rzutu w ciężkich, szybko postępujących KZN (5-10 mg/kg m.c. co 24 h, dostosowywane indywidualnie). Objawy niepożądane (biegunka, wymioty) wymagają ostrożnego dawkowania (2),
- cyklofosfamid: stosowany w terapiach pulsacyjnych (50-100 mg/m² co 2-4 tygodnie) w opornych przypadkach, zwykle w połączeniu z glikokortykosteroidami. Skuteczność w IgAN jest niepotwierdzona; wymaga monitorowania morfologii krwi z powodu ryzyka supresji szpiku (3),
- azatiopryna i cyklosporyna A: leki wspomagające, redukujące dawki glikokortykosteroidów (1),
- inhibitory ACE (ACEI): enalapryl (0,5 mg/kg m.c. co 12 h) zmniejsza

ciśnienie kłębuszkowe i białkomocz (cel: redukcja o $\geq 50\%$). Monitorowanie potasu i ciśnienia krwi jest niezbędne (9),

- blokery receptora angiotensyny II (ARB): telmisartan (1 mg/kg m.c. co 12 h) jest skuteczny u kotów z CKD z ograniczonymi danymi u psów (6),
- leki przeciwzakrzepowe: aspiryna (1-5 mg/kg m.c./dobę) lub klopidogrel w profilaktyce zatorowo-zakrzepowej (2),
- flozyny: inhibitory SGLT2 (np. dapagliflozyna) wykazują działanie nefroprotekcyjne, stabilizując ciśnienie kłębuszkowe, ale ich stosowanie w weterynarii jest ograniczone (6).

Dieta nefroprotekcyjna: ograniczona zawartość białka i fosforu, wzbogacona w kwasy omega-3, zmniejsza obciążenie nerek i stan zapalny (10).

Medycyna regeneracyjna: terapia mezenchymalnymi komórkami macierzystymi (MSC, ang. *mesenchymal stem cells*) jest eksperymentalna, ale obiecująca. MSC zmniejszają białkomocz i stan zapalny, wspierając regenerację podocytów. Brak standaryzowanych protokołów i długoterminowych danych ogranicza zastosowanie (6).

Zalecenia IRIS (2023) (9) opierają się na stopniowym obniżaniu ciśnienia krwi i unikaniu hipotensji. Blokery kanału wapniowego (np. amlodypina) nie są lekami pierwszego rzutu ze względu na ryzyko nasilenia białkomoczu (1).

Przypadek kliniczny 1: Luna

Pacjentka: suka, pomeranian, 2 lata, skierowana z powodu uporczywego białkomoczu (12).

Wywiad: dieta o obniżonej zawartości białka, opieka behawiorysty z powodu temperamentu; rasa predysponowana do glomerularnych chorób nerek (4).

Wykonane badania:

- krew: niewielka azotemia (kreatynina 1,8 mg/dL), fosfor w normie (9),
- mocza: białkomocz (stosunek białko/kreatynina UPC 2,8), elektroforeza wykazała obecność albuminy (2),
- ciśnienie krwi: 220 mmHg (metoda Dopplera, prawa przednia kończyna, mankieta nr 2) (1),
- badanie USG: zwiększona echogeniczność kory nerek, bez poszerzenia układu zbiorczego (3),
- test ELISA: dodatni wynik przeciwciał przeciwko *Anaplasma*, wykluczony PCR (wynik ujemny) (1),
- biopsja cienkoigłowa: mezangialno-proliferacyjne zapalenie kłębuszków nerkowych z depozytami IgA; poszukiwanie IgG – ujemne (11).

Leczenie: mykofenolan mofetylu (5 mg/kg m.c. co 24 h) i telmisartan (1 mg/kg m.c. co 12 h) (2, 6). Po 3 tygodniach poprawa samopoczucia, redukcja białkomoczu o 30%.

Komentarz: przypadek podkreśla konieczność pogłębionej diagnostyki (biopsja z poszukiwaniem IgA, wykluczenie chorób odkleszczowych) i indywidualnego doboru terapii (4, 11). Dalsze monitorowanie co 3 miesiące jest zalecane (stadium IB według IRIS) (9).

Przypadek kliniczny 2: Max

Pacjent: pies, pomeranian, samiec, 5 lat, skierowany z powodu PU/PD, spadku masy ciała i wymiotów (12).

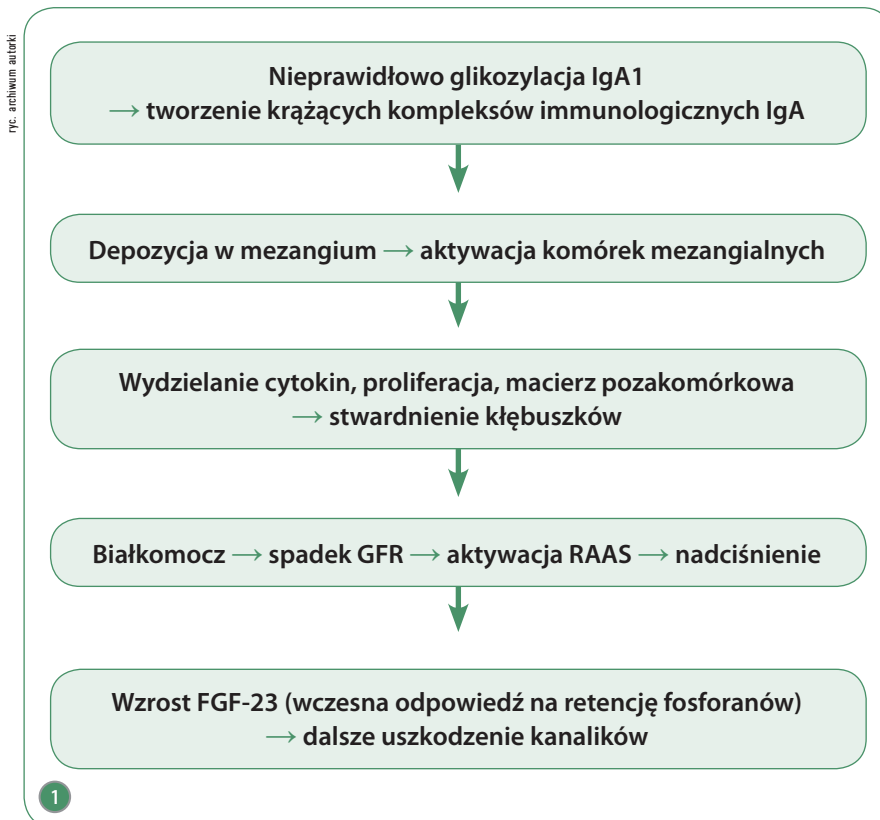
Wywiad: epizody biegunki, brak wcześniejszej diagnostyki nefrologicznej; rasa z wysoką zapadalnością na CKD (4).

Wykonane badania:

- krew: azotemia (kreatynina 2,8 mg/dL), hipalbuminemia (2,1 g/dL), fosfor 5,8 mg/dL (9),
- mocza: białkomocz (stosunek białko/kreatynina UPC 3,5), krwinkomocz, elektroforeza potwierdziła obecność albuminy (2),
- ciśnienie krwi: 190 mmHg (metoda Dopplera) (1),
- badanie USG: zwiększona echogeniczność kory nerek, bez zmian w układzie zbiorczym (3),
- biopsja cienkoigłowa: mezangialno-proliferacyjne KZN z depozytami ►

Stadium	Charakterystyka
IA	Uporczywy białkomocz bez azotemii, bez objawów klinicznych
IB	Białkomocz z nadciśnieniem
IIA	Białkomocz z hipoalbuminemią, bez powikłań
IIB	Białkomocz z hipoalbuminemią i powikłaniami (np. nadciśnienie, choroba zatorowo-zakrzepowa)
IIIA	Białkomocz z azotemią, bez nadciśnienia i hipoalbuminemii
IIIB	Białkomocz z azotemią i nadciśnieniem
IIIC	Białkomocz z azotemią, nadciśnieniem i hipoalbuminemią

Tab. 1. Klasyfikacja przewlekłej choroby nerek według IRIS (2023)



Ryc. 1. Schemat patogenezy nefropatii IgA u psów

- ▶ IgA; poszukiwanie IgG – słabe pozytywne w mezangium, sugerujące wariant mieszany (11),
- testy na choroby odkleszczowe: ujemne (1).

Leczenie: enalapryl (0,5 mg/kg m.c. co 12 h), aspiryna (2 mg/kg m.c./dobę), dieta nefroprotekcyjna (9, 10). Po 4 tygodniach redukcja białkomoczu o 40%, ciśnienie krwi 160 mmHg. Rozważono mykofenolan mofetylu w przypadku progresji (2).

Komentarz: wczesne zastosowanie ACEI i profilaktyki przeciwzakrzepowej poprawiło parametry kliniczne (9). Poszukiwanie IgG w biopsji pozwoliło na wykluczenie czystego *IgG-dominant GN* (11). Dalsze monitorowanie obejmuje ocenę białkomoczu co 4 tygodnie (stadium IIB według IRIS) (9).

Rokowanie

Rokowanie w IgAN zależy od stadium choroby, odpowiedzi na terapię i powikłań (3):

- stadium IA: mediana przeżycia > 5 lat przy skutecznej kontroli białkomoczu (9),
- stadium IB-IIA: mediana przeżycia 3-5 lat, ryzyko powikłań (nadciśnienie, hipoalbuminemia) (2),

- stadium IIB-IIIC: mediana przeżycia 1-3 lata, wysokie ryzyko schyłkowej niewydolności nerek (SNN) w ciągu 1-5 lat (3).

Redukcja białkomoczu o $\geq 50\%$ w ciągu 4-8 tygodni jest pozytywnym czynnikiem rokowniczym (9). Brak odpowiedzi na immunosupresję w ciągu 3 miesięcy wskazuje na szybką progresję (2). Rokowanie jest lepsze w przypadku młodszych psów (< 6 lat) i wczesnej diagnozy, szczególnie u pomeranianów z genetyczną predyspozycją (12). W przypadkach *IgG nephropathy* rokowanie jest podobne, ale gorsze przy dominujących depozytach subendotelialnych (11).

Inne podejścia terapeutyczne Medycyna regeneracyjna

- komórki macierzyste (MSC): działanie immunomodulujące i przeciwzapalne, potencjalna regeneracja podocytów. Badania wykazują zmniejszenie białkomoczu w CKD, ale brak danych specyficznych dla IgAN lub *IgG nephropathy* (6). Ograniczenia: brak standaryzacji,
- czynniki wzrostu: osocze bogatopłytkowe (PRP, ang. *platelet-rich plasma*) może poprawiać mikrokrażenie nerkowe, ale wymaga badań (6),

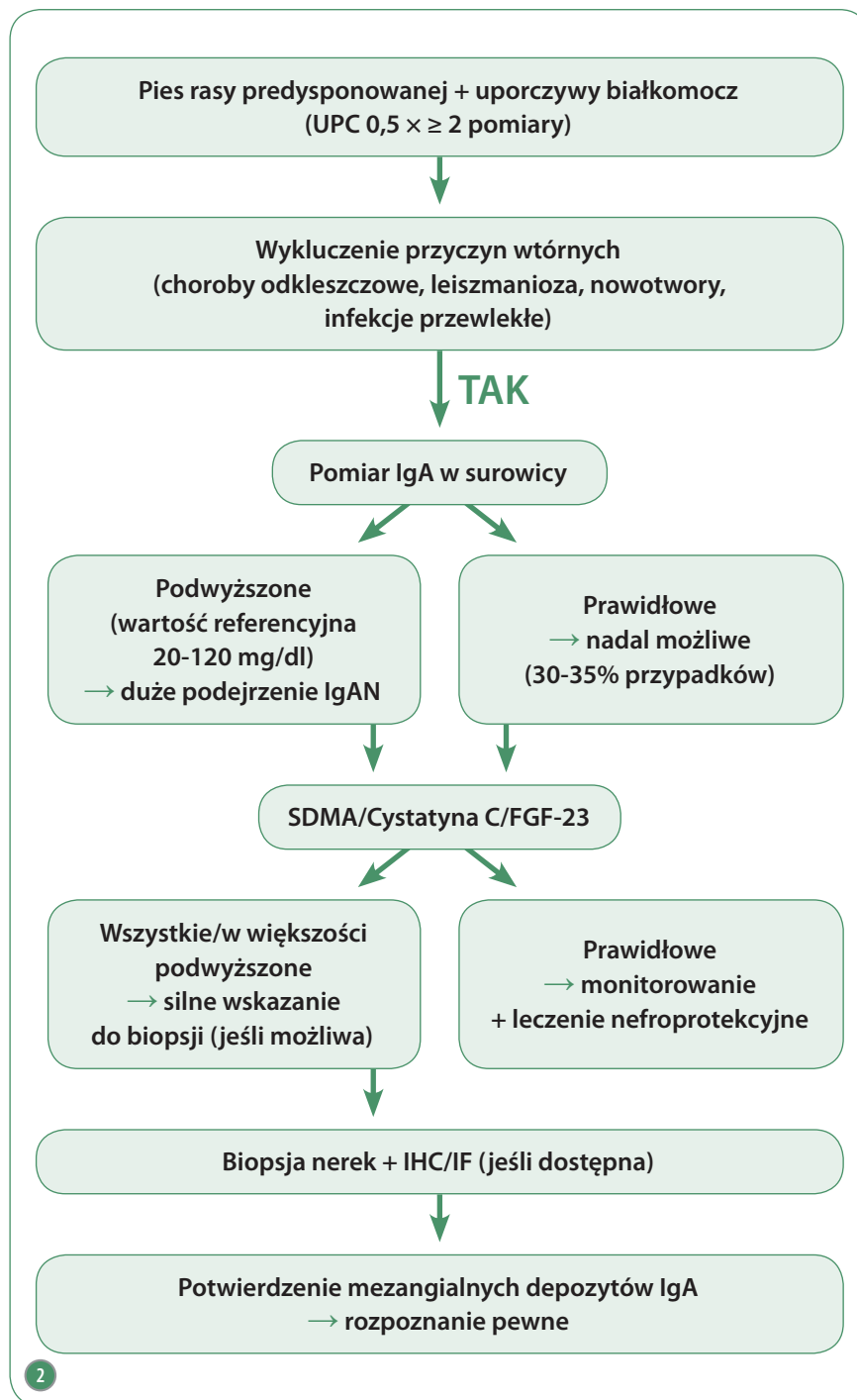
- probiotyki: modulacja mikrobiomu jelitowego (ang. *gut-kidney axis*) może zmniejszać produkcję IgA/IgG. Wstępne badania są obiecujące, ale brak wytycznych (7).

Inhibitory TGF- β w terapii nefropatii IgA (IgAN)

TGF- β (czynnik wzrostu transformujący beta) odgrywa kluczową rolę w rozwoju fibrozy nerkowej w nefropatii IgA (IgAN) i jej immunologicznych wariantach. Pobudza on proliferację miofibroblastów (komórek odpowiedzialnych za bliznowacenie), zwiększa syntezę macierzy pozakomórkowej (np. kolagenu) oraz prowadzi do zwłóknienia śródmiąższowego – czyli bliznowatych zmian w tkance międzykanalikowej nerek. Proces ten zachodzi głównie poprzez szlak Smad: TGF- β wiąże się z receptorami na powierzchni komórek nerkowych, aktywując białka Smad (Smad2/3), które przenoszą sygnał do jądra komórkowego, gdzie regulują ekspresję genów fibrotycznych. W efekcie dochodzi do niszczenia mięszu nerkowego i postępu CKD (13).

Inhibitory TGF- β , takie jak pirfenidon (lek stosowany w idiopatycznym zwłóknieniu płuc u ludzi), wykazują obiecujący potencjał terapeutyczny. Hamują one procesy poprzez obniżenie ekspresji miR-21 (downregulację tego mikroRNA o działaniu profibrotycznym) oraz zmniejszenie depozycji kolagenu w modelach nerkowych (13). W badaniach przedklinicznych na psach z dziedziczną nefropatią związaną z chromosomem X (XLHN) lub babeszjozą blokada TGF- β 1 znacząco redukowała ekspresję genów fibrotycznych – np. TGFB1 jako główny regulator *upstream* w analizie RNA-seq biopsji nerkowych (14). Co ważne, chroniła ona przed progresją CKD bez istotnego ryzyka nasilenia zapalenia, dzięki dualnej roli TGF- β – z jednej strony hamuje ostre reakcje zapalne, z drugiej – sprzyja fibrozie (15).

Mimo tych obiecujących wyników, terapia inhibitorami TGF- β pozostaje w fazie przedklinicznej w weterynarii. Brakuje randomizowanych badań klinicznych u psów z IgAN, a potencjalne ograniczenia to toksyczność (np. uszkodzenie wątroby po pirfenidonie) oraz potrzeba bardziej selektywnych inhibitorów (np. galunisertib, testowany w mo- ▶



Ryc. 2. Schemat postępowania diagnostycznego w kierunku nefropatii IgA u psów ras predysponowanych z uporczywym białkomoczem

► delach ludzkich (13). Przyszłe studia, w tym te wykorzystujące scRNA-seq (pojedynczokomórkowa analiza sekwencjonowania RNA), mogą przyspieszyć wprowadzenie tych terapii do praktyki klinicznej – szczególnie u ras predysponowanych do fibrotycznych form CKD, takich jak pomeranian.

Podsumowanie

Nefropatia IgA u psów to wyzwanie wymagające kompleksowej diagno-

styki i indywidualnej terapii (1). Biopsja nerek potwierdza immunologiczne podłoże choroby, umożliwiając stosowanie immunosupresji i poszukiwanie depozytów IgG w wariantach mieszańców (3, 11). ACEI, ARB, leki przeciwzakrzepowe i floszyny skutecznie kontrolują białkomocz i nadciśnienie, spowalniając progresję (9). Medycyna regeneracyjna i probiotyki otwierają nowe perspektywy, ale wymagają dalszych badań (6, 7). Wczesna diagno-

za i monitorowanie są kluczowe dla poprawy rokowania, zwłaszcza u ras predysponowanych jak pomeranian, terrier pszeniczny czy berneński pies pasterski (2, 12). ■

Piśmiennictwo

- Elliott J., Grauer G.F.: *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*. 3rd ed. „BSAVA”, 2020.
- Littman M.P.: *Protein-losing nephropathy in small animals*. „Vet Clin North Am Small Anim Pract”, 2011, 41 (1), 31-62.
- Vaden S.L.: *Glomerular diseases in dogs and cats*. „Vet Clin North Am Small Anim Pract”, 2004, 34 (4), 1049-1075.
- Littman M.P.: *Emerging perspectives on hereditary glomerulopathies in canines*. „Adv Genet Genom”, 2015, 3 (2), 1-10.
- Littman M.P.: *Protein-losing Nephropathy in Small Animals*. „Vet Clin North Am Small Anim Pract”, 2011, 41 (1), 31-62.
- Quimby J.M.: *Emerging therapies for chronic kidney disease in cats and dogs*. „J Vet Intern Med”, 2019, 33 (6), 2387-2398.
- Więcek A., Kokot F.: *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym*. Medycyna Praktyczna, 2019.
- Naumnik B.: *Monografia nefrologia – repetytorium*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2020.
- IRIS: *IRIS Staging of CKD*. International Renal Interest Society, 2023. <http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html> (data dostępu: 27.11.2025 r.).
- Brown S.A.: *Nutritional management of chronic kidney disease in dogs and cats*. „J Vet Intern Med”, 2016, 30 (6), 1785-1793.
- Hokama A. et al.: *Canine IgA nephropathy: a case report*. „J Vet Med Sci”, 2015, 77 (11), 1493-1496.
- Jacob F. et al.: *Association between breed and renal biomarkers of glomerular filtration rate in geriatric dogs*. „J Vet Intern Med”, 2021, 35 (1), 106-114.
- Im C.Y., Kim S.H., Song K.H., Ryu M.O., Youn H.Y., Seo K.W.: *Pirfenidone inhibits TGF-β1-induced fibrosis via downregulation of miR-21 in renal tubular epithelial cells*. „Vet Res Commun”, 2024, 48 (4), 567-575.
- Chu C.P., Hokamp J.A., Cianciolo R.E., Dabney A.R., Brinkmeyer-Langford C., Lees G.E., Nabity M.B.: *RNA-seq of serial kidney biopsies obtained during progression of chronic kidney disease in dogs*. „Sci Rep”, 2017, 7, 16603.
- Chu C.P., Osorio D., Nabity M.B.: *Renal Single-Cell RNA Sequencing and Digital Cytometry in Dogs with X-Linked Hereditary Nephropathy*. „Animals”, 2025, 15 (14), 2061.

lek. wet. Ewa Nicpoń
Przychodnia Weterynaryjna NicpońVet
ul. Wilanowska 25B, 51-206 Wrocław