

# Klinički tijek i prognoza bolesnika s brzoprogresivnim glomerulonefritisom

---

Kurtov, Karlo

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:207382>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Karlo Kurtov**

**Klinički tijek i prognoza bolesnika s  
brzoprogresivnim glomerulonefritisom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Karlo Kurtov**

**Klinički tijek i prognoza bolesnika s  
brzoprogresivnim glomerulonefritisom**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2018.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom dr.sc. Ivane Vuković Brinar, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017/2018

Mentor rada: dr.sc. Ivana Vuković Brinar, dr.med.

## KRATICE KORIŠTENE U RADU:

BPGN	Brzoprogresivni glomerulonefritis
GBM	Glomerularna bazalna membrana
ANCA	engl. <i>Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies</i>
SCr	Serumski kreatinin
HD	Hemodijaliza
IL-1	Interleukin 1
TNF- $\alpha$	engl. <i>Tumor necrosis factor alpha</i>
MCP-1	engl. <i>Monocyte chemoattractant protein 1</i>
MIP	engl. <i>Macrophage inflammatory protein</i>
IFN- $\gamma$	Interferon gama
GM-CSF	engl. <i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
VCAM	engl. <i>Vascular cell adhesion molecule</i>
TGF- $\beta$	engl. <i>Transforming growth factor beta</i>
FGF- $\beta$	engl. <i>Fibroblast growth factor beta</i>
ESRD	engl. <i>End stage renal disease</i>
GFR	engl. <i>Glomerular filtration rate</i>
ANA	engl. <i>Anti nuclear antibody</i>
anti-ds-DNA	engl. <i>Anti double strand Deoxyribonucleic acid</i>
BVAS	engl. <i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i>
VDI	engl. <i>Vasculitis Damage Index</i>
KBI	Kronična bubrežna insuficijencija
MPGN	Membranoproliferativni glomerulonefritis
FSGS	Fokalno segmentalna glomeruloskleroza
HUS	Hemolitičko uremijski sindrom

# Sadržaj

1. SAŽETAK .....	
2. SUMMARY .....	
3. UVOD .....	1
3.1. DEFINICIJA, PODJELA I EPIDEMIOLOGIJA .....	1
3.2. PATOFIZIOLOGIJA .....	2
3.3. KLINIČKA SLIKA .....	3
3.4. DIJAGNOSTIČKA OBRADA .....	4
3.5. LIJEČENJE BPGN-a .....	5
3.5.1. Liječenje tipa I BPGN-a .....	5
3.5.2. Liječenje tipa II BPGN-a .....	6
3.5.3. Liječenje tipa III BPGN-a .....	6
3.6. PROGNOZA I ISHOD .....	7
4. HIPOTEZA .....	10
5. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	11
6. MATERIJALI I METODE .....	12
6.1. MATERIJALI .....	12
6.2. STATISTIČKE METODE .....	12
7. REZULTATI .....	14
7.1. Demografski podaci ispitanika .....	14
7.2. Klinička prezentacija i laboratorijski parametri .....	18
7.3. Patohistološka slika .....	20
7.4. Liječenje .....	22
7.5. Praćenje i ishod .....	23
8. RASPRAVA .....	29
9. ZAKLJUČCI .....	32
10. ZAHVALE .....	33
11. LITERATURA .....	34
12. ŽIVOTOPIS .....	42

# 1. SAŽETAK

## Klinički tijek i prognoza bolesnika s brzoprogresivnim glomerulonefritisom

Karlo Kurtov

Brzoprogresivni glomerulonefritis (BPGN) je klinički i patološki entitet koji obilježava progresivno zatajenje bubrežne funkcije unutar razdoblja od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci. Uzrokovan je različitim patofiziološkim mehanizmima koji upalom u glomerulima uzrokuju stvaranje polumjeseca i posljedično zatajenje bubrežne funkcije ukoliko se rano ne prepozna i intervenira primjenom imunosupresivne terapije.

Cilj ove studije je istražiti utjecaj kliničkih i laboratorijskih parametara pri inicijalnoj prezentaciji na ishod bubrežne funkcije retrospektivno, analizirajući sve bolesnike liječene zbog brzoprogresivnog glomerulonefritisa u KBC Zagreb, Referentnom centru za glomerulopatije od 1983.-2017. Kompletna remisija je definirana kao oporavak bubrežne funkcije, s proteinurijom < 0,25 g/dU i negativnim sedimentom urina. Parcijalna remisija je definirana proteinurijom između 0,25 – 3,5 g/dU, negativnim sedimentom urina s 50% smanjenjem inicijalne vrijednosti kreatinina.

Uzrok bolesti je u 29 (36,7%) bolesnika bio mikroskopski poliangitis, kod 17 (21,5%) MPGN, SLE i bolesti odlaganja imunokompleksa, u 12 (15,2%) granulomatoza s poliangitisom, 8 (10,1%) IgA nefropatija, 7 (8,9%) Goodpasturov sindrom, 4 (5,1%) FSGS, te HUS i eozinofilna granulomatoza s poliangitisom s po jednim bolesnikom (1,3%). Trideset i sedam bolesnika (37%) bilo je ANCA pozitivno, a 32 (32%) je imalo afekciju pluća. Četvero (4,3%) je bilo ANA pozitivno. Medijan praćenja je 16 (3,5 – 42,5) mjeseci unutar kojeg je 17 (3,8%) bolesnika bilo u totalnoj remisiji, 33 (31,4%) u parcijanoj remisiji, 7 (6,7%) bez remisije, a 44 (41,9%) u terminalnom zatajenju bubrežne funkcije (ESRD), koji su inicijalno bili viših razina SCr (522,5(340,7-673) vs. 311(182,5-60,2);  $p < 0,01$ ), višeg postotka polumjeseca (80(46,2-90) vs. 25,5(0,4-71,2);  $p < 0,01$ ) i većom potrebom za liječenjem hemodijalizom pri prezentaciji (33(82,5) vs. 10(17,9);  $p < 0,01$ ). Tijekom praćenja opažen je značajan pad proteinurije (0,7(0,3-1,8) vs. 2,3(1,1-5);  $p < 0,01$ ). Bolesnici koji su se inicijalno prezentirali proteinurijom nefrotskog ranga su bili mlađi ( $p < 0,01$ ), viši ( $p < 0,05$ ), veće tjelesne težine ( $p < 0,05$ ), viših vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka ( $p < 0,01$ ), te s većim udjelom polumjeseca u bioptatu bubrega ( $p < 0,05$ ).

Ovo istraživanje potvrđuje važnost rane dijagnoze i ranog početka imunosupresivnog liječenja ovog hitnog stanja, koje će direktno utjecati na ishod bolesti, tj. bubrežno preživljenje.

Ključne riječi: Brzoprogresivni glomerulonefritis, ESRD, biopsija bubrega, , polumjeseci, ANCA vaskulitis, nefrotska proteinurija

## 2. SUMMARY

### **Clinical course and prognosis of patients with rapidly progressive glomerulonephritis**

Karlo Kurtov

Rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) is a clinical and pathological entity which is represented by progressive failure of kidney function in a span of a few weeks to several months. It is caused by different pathophysiological mechanisms which cause the creation of crescents via inflammation, which leads to consequential failure of renal function if not early recognised and intervened by applying immunosuppressive therapy.

The goal of this study is to explore the influence of clinical and laboratory parameters on initial presentation on the outcome of renal function retrospectively, analysing patients diagnosed with rapidly progressive glomerulonephritis in CHC Zagreb, the Croatian Referral Centre for Glomerulopathy in the period from 1983. – 2017. Complete remission was defined as recovery of renal function, proteinuria < 0,25 g/dU and negative urine sediment. Partial remission was defined as proteinuria range 0,25 – 3,5 g/dU, negative urine sediment and 50% reduction of the initial creatinine value.

Cause of the disease was microscopic polyangiitis in 29 (29%), MPGN, SLE and immunocomplex disease in 17 (21,5%), granulomatosis with polyangiitis in 12 (15,2%), IgA nephropathy in 8 (10,1%), Goodpasture syndrome in 7 (8,9%), FSGS, HUS and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis with 1 (1,4%) each. Thirty-seven (37%) were ANCA positive, 32 (32%) had lung affection. Four (4,3%) were ANA positive. Mean time of follow up was 16 (3,5-42,5) months in which 17 (3,8%) were in total remission, 33 (31,4%) in partial remission, 7 (6,7%) without remission, and 44 (41,9%) had developed terminal renal function failure (ESRD), whom initially presented with higher SCr values (522,5(340,7-673) vs. 311(182,5-60,2);  $p < 0,01$ ), higher percentage of crescent formations (80(46,2-90) vs. 25,5(0,4-71,2);  $p < 0,01$ ) and higher need for urgent HD (33(82,5) vs. 10(17,9);  $p < 0,01$ ). During the follow up significant reduction in proteinuria was observed (0,7(0,3-1,8) vs. 2,3(1,1-5);  $p < 0,01$ ). Patients initially presented with nephrotic range proteinuria were younger ( $p < 0,01$ ), taller ( $p < 0,05$ ), heavier ( $p < 0,05$ ), had higher systolic and diastolic pressure values ( $p < 0,01$ ), higher percentage of crescent formations ( $p < 0,05$ ).

This study confirms the importance of early diagnosis and early start of immunosuppressive therapy of this urgent condition, which directly influences the outcome, i.e. kidney survival.

**Key words:** Rapidly progressive glomerulonephritis, ESRD, kidney biopsy, crescents, ANCA vasculitis, nephrotic proteinuria



### 3. UVOD

#### 3.1. DEFINICIJA, PODJELA I EPIDEMIOLOGIJA

Brzoprogresivni glomerulonefritis (BPGN) je kliničkopatološki entitet obilježen naglim gubitkom bubrežne funkcije uz smanjenje glomerularne filtracije od minimalno 50% kroz razdoblje od tri mjeseca, a patohistološki se pronalazi proliferacija epitelnih i upalnih stanica u obliku polumjeseca unutar Bowmanova prostora (1,2). Iako je njegova incidencija svega 5-7 novooboljelih godišnje na milijun stanovnika, pronalazimo ga na 2% svih biopsija bubrega. Činjenica da BPGN kao uzrok nema jedan klinički entitet razlog je podjele na tri glavna oblika, ovisno o imunopatogenezi i nalazu imunoflorescencije bubrežnog tkiva dobivenog biopsijom. Prema tome, BPGN dijelimo na tip I s linearnim imunodepozitima koji se pojavljuje u bolesti s protutijelima protiv bazalne membrane glomerula (anti-GBM-glomerulonefritis); tip II s granularnim imunodepozitima sadržanih od protutijela i komponenti komplementa (bolesti imunokompleksa); tip III bez imunodepozita ili s oskudnim imunodepozitima kao obilježje pauciimunog tipa BPGN, obično udruženog s protutijelima protiv citoplazme neutrofila (ANCA)(3–5); tip IV koji sadrži istodobno ANCA i anti-GBM serološki pozitivitet. Također je potrebno definirati pojam idiopatskog BPGN koji podrazumjeva BPGN tip II pri kojem nije identificirana sama bolest imunokompleksa, te ANCA negativan podtip III BPGN (6). Incidencija pojedinih tipova BPGN-a ovisno o dobi pri prezentaciji prikazana je u tablici.

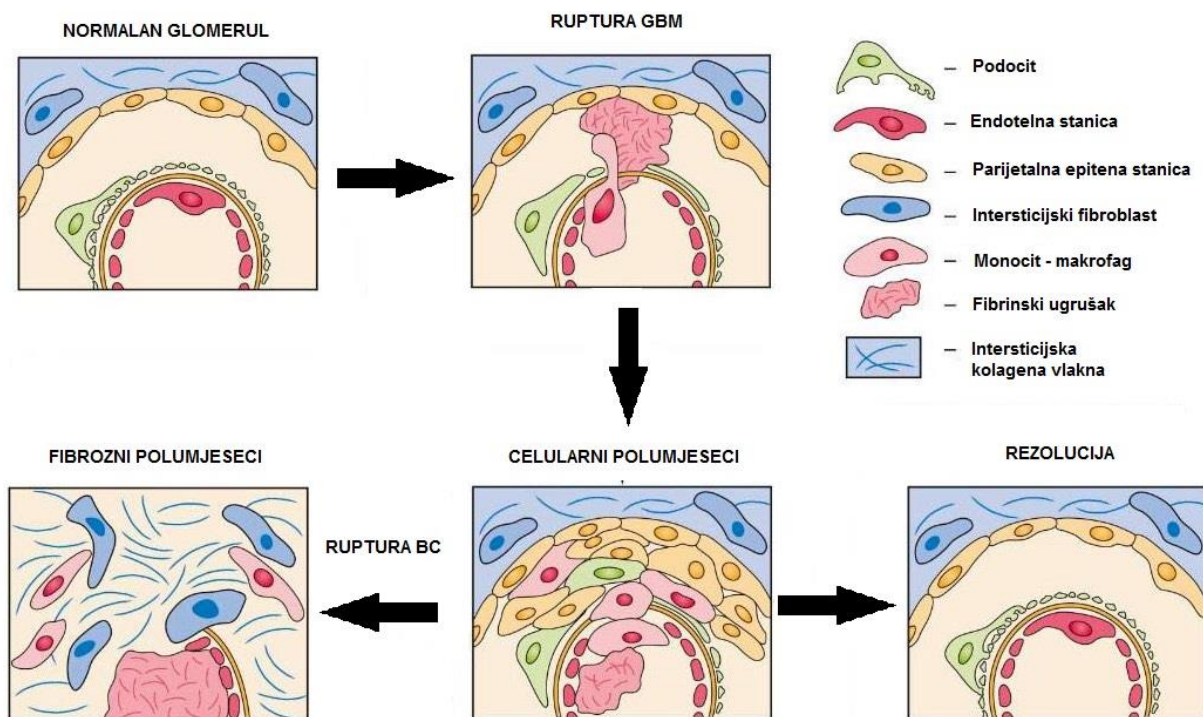
**Tablica 1. Incidencija tipova BPGN-a ovisno o dobi pri prezentaciji** (preuzeto iz Galešić i sur. Bolesti glomerula 2014)

Dob (godine)	10-19	20-39	40-64	≥ 65
<b>anti-GBM</b>	15%	24%	2%	11%
<b>imunokompleksi</b>	50%	48%	30%	8%
<b>pauciimuni tip</b>	35%	28%	69%	82%

## 3.2. PATOFIZIOLOGIJA

Pojava upalnih promjena (polumjeseca) kao oblik glomerularne lezije predstavlja tipično histološko obilježje BPGN-a. Ovisno o odnosu stanične i vezivne komponente sami polumjeseci se dijele na celularne, fibrocelularne kao aktivnu leziju ili fibrozne kao finalnu acelularnu fazu. Njihovo stvaranje određeno je specifičnom dinamikom i genetski uvjetovanim patofiziološkim slijedom koji je određen aktivnošću lokalnih rezidentnih bubrežnih stanica epitela i mezangija, kao i samih cirkulirajućih upalnih stanica (makrofazi, limfociti) (7). Prvi događaj je oštećenje glomerularne kapilarne stijenke imunokompleksima i aktivacijom sustava komplementa koji pokreću kaskade imunskih staničnih i humoralnih mehanizama (**Slika 1.**). Oštećena kapilarna stijenka postaje mjesto kroz koje prokoagulanti agensi poput fibrina, upalnih stanica i citokina ulaze u urinarni prostor glomerula. Aktivirani podociti, endotelne stanice i makrofazi luče profibrozne faktore te dovode do križnog vezivanja fibrina. Nastaju fibrinski polimeri koji svojom snažnom kemotaktičnom aktivnošću čine jezgru progresivnog rasta polumjeseca (8,9). Eksperimentalna studija proliferativnog glomerulonefritisa dokazuje ključnu ulogu fibrina u razvoju polumjeseca, budući da se intravenskom primjenom aktivatora plazminogena i defibrinacijom inhibira razvoj polumjeseca i postiže rezolucija već stvorenih polumjeseca (10). Akumulacija upalnih stanica dodatno je inducirana snažnim kemotaktičnim i proupalnim tvarima poput IL-1, TNF- $\alpha$ , MCP-1, MIP, IFN- $\gamma$  i osteopontina, kao i GM-CSF sintetiziranog od strane rezidentnih bubrežnih stanica, te njihovom adhezijom na VCAM (11–15). Drugi ključni događaj je disrupcija Bowmanove kapsule nakon čega isti kemotaktični faktori odlaze u urinarni prostor i time potiču migraciju periglomerularnih fibroblasta i njihovu proliferaciju, kao i aktivaciju samih parijetalnih epitelnih stanica (16,17). Disrupcija Bowmanove kapsule također dovodi do migracije upalnih stanica koje potom stvaraju periglomerularnu upalu. Podociti procesom tzv. epitelno-mezenhimske transdiferencijacije potaknute TGF- $\beta$  se pretvaraju u mezenhimalni dio celularnih polumjeseca (18). Profibroblastički citokini (TGF- $\beta$  i  $\beta$ -FGF) potaknuti će daljnju progresiju celularnih u fibrocelularne i fibrozne polumjesece, kao i same fibroblaste na sintezu kolagena tipa I što kumulativno dovodi do ožiljkavanja urinarnog

prostora (9,19–21). Ožiljci dodatno mogu opstruirati ulaz u proksimalni tubul i time stvoriti atubularne glomerule koji nakon određenog vremena postaju sklerozirani, što prati i propadanje tubulointersticija (22). Ruptura Bowmanove kapsule dodatno je značajan događaj zbog toga što predstavlja graničnu točku nakon koje adekvatnom imunosupresivnom terapijom neće biti moguća kompletna rezolucija polumjeseca bez stvaranja ožiljka.



**Slika 1.** Stvaranje polumjeseca (modificirano prema Johnson i sur. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5th edition)

### 3.3. KLINIČKA SLIKA

Glavno kliničko obilježje BPGN-a predstavlja gubitak bubrežne funkcije koji se može dogoditi u rasponu od nekoliko dana do nekoliko tjedana, najčešće tijekom jednog do dva tjedna. Bolesnik se može prezentirati kliničkom slikom akutnog nefritičkog sindroma koji prelazi u kronični, te napreduje do terminalnog stadija bubrežnog zatajenja (*end stage renal disease – ESRD*). U nefritičkom sindromu glomerularna ozljeda se očituje povećanom propusnosti kapilarnih stjenki za proteine što rezultira proteinurijom, najčešće ne – nefrotskog ranga, uz

aktivni sediment s eritrociturijom i eritrocitnim odljevima (*eng. cast*), te sniženjem glomerularne filtracije (GFR) i razvojem arterijske hipertenzije. Bolesnik može primijetiti razvoj edema, smanjenja količine dnevnog urina ili nespecifične simptome povišenog arterijskog tlaka (AT) kao što je glavobolja, svjetla pred očima i/ili prekordijalne opresije, ovisno o oštećenju ciljnih organa. Međutim, simptomi vaskulitisa, od kojih je ANCA-skupina najčešća patološka podloga kožno-bubrežnog i plućno-bubrežnog sindroma (23), vrlo rijetko počinju s bubrežnim očitovanjem, a jednako tako su rijetko ograničeni samo na bubrege. U kliničkoj slici vaskulitisa gotovo su uvijek prisutni *flue like* simptomi: febrilitet, umor, gubitak apetita i tjelesne mase, bolovi u mišićima i zglobovima, koji mogu u nekim slučajevima prethoditi i do nekoliko mjeseci samim organospecifičnim simptomima. Bubrežno očitovanje vaskulitisa je preko proteinurije, koja je često ne - nefrotskog raspona, hematurije (često makrohaturije), pojavom azotemije koju može pratiti razvoj oligurije (proizvodnja 80 – 400 ml urina dnevno), i čestim razvojem arterijske hipertenzije. Sama arterijska hipertenzija u mikroskopskom poliangitisu i granulomatozi s poliangitisom nije visoka, razlogom se smatra povoljnija fokalna raspodjela vaskulitičnih lezija u bubregu (24). Sniženje glomerularne filtracije se očituje nespecifičnim simptomima uzrokovanim nakupljanjem uremijskih toksina i/ili elektrolitskim disbalansom, te bolesnici najčešće navode gubitak apetita, mučninu kao glavne tegobe, te opću slabost. U uznapredovanim stadijima bubrežnog zatajenja dolazi do porasta tjelesne težine uz dispneju, smanjenja dnevne diureze, te Kussmalovog disanja uslijed metaboličke acidoze.

### 3.4. DIJAGNOSTIČKA OBRADA

Svaki oblik BPGN-a zahtjeva detaljnu laboratorijsku obradu koju čine kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom, sedimentacijom eritrocita, razmaz periferne krvi, kreatinin, ureja, elektroliti, acidobazni status, imunoelektroforeza i elektroforeza proteina, te kvalitativna analiza urina sa sedimentom. U postavljanju dijagnoze glomerularnih bolesti uvijek je bitno isključiti sekundarne uzroke kao što su bakterijske, virusne bolesti ili maligniteti. Od specifičnih laboratorijskih analiza potrebno je ispitati komponente komplementa (C3, C4, CH50), antistreptolizinska protutijela, antinuklearna (ANA, anti-ds-DNA), te anti-GBM i ANCA-

protutijela, markere hepatitisa B i C, te krioglobuline. Početne radiološke metode obuhvaćaju rendgen prsnog koša i paranazalnih sinusa, te ultrazvuk abdomena. Obično se nalazi normocitna anemija praćena ubrzanjem sedimentacije eritrocita uz ultrazvučni nalaz bubrega većinom uredne morfologije ili s blažim oštećenjem. Zlatni dijagnostički standard za potvrdu bolesti predstavlja perkutana biopsija bubrega čije se tkivo potom analizira svjetlosnim, imunoflorescentnim i elektronskim mikroskopom radi diferencijacije između tipova RPGN-a i putokaza u otkrivanju bolesti.

### 3.5. LIJEČENJE BPGN-a

Opće postavke u liječenju svakog BPGN-a čine korekcija patofizioloških manifestacija poremećene bubrežne funkcije (retencije tekućine, hipertenzije, hiperkalijemije i uremije), kao i primjena imunosupresivnih lijekova. Trenutni pristup je baziran na kombinaciji kortikosteroida i citotoksičnih lijekova s ciljem sprječavanja aktivnosti upale i suprimiranju staničnog odgovora i produkcije protutijela. Dodatno, u određenim slučajevima je potrebna plazmafereza, kao i primjena dijalize zbog akutnog zbivanja ili napredovanja kronične bubrežne insuficijencije. Iznimno je važno postaviti ranu dijagnozu kada se primjenom imunosupresivnog liječenja može bitno utjecati na ishod.

#### 3.5.1. Liječenje tipa I BPGN-a

Strategija uklanjanja postojećih cirkulirajućih anti-GBM protutijela plazmaferezom i inhibicija njihove daljnje sinteze imunosupresivnim lijekovima predstavlja temelj pristupa liječenja. Rijetkost same bolesti uzrok je stvaranju terapijskih preporuka većinski po restrospektivnim studijama, od kojih je najpoznatija Hammersmithova studija (25). Preporuke također sugeriraju imunosupresivnu terapiju svim bolesnicima, iznimka su pacijenti sa inicijalnom ovisnosti o dijalizi (50% svih pacijenata), 100% glomerula s polumjesecima na biopsiji (20% svih pacijenata), ali bez hemoptiza. Početak terapije treba biti urgentno pulsevima metilprednizolona 500-1000 mg/dan tokom 3 dana, ciklofosamidom oralno 2 mg/kg 2-3 mjeseca i plazmaferezom u prosjeku 14 dana, to jest do smirivanja plućne manifestacije.

Kasnije se prelazi na oralnu terapiju prednizolona u dozi 1 mg/kg/dan kroz 6 mjeseci s postupnim smanjenjem doze.

### 3.5.2. Liječenje tipa II BPGN-a

Prvenstveno treba razmišljati o uzroku same bolesti koji onda treba liječiti sukladno smjernicama za određenu bolest (26). Najčešće se primjenjuju pulsevi glukokortikosteroida, nakon čega slijedi prednizon 1 mg/kg/dan uz postupno smanjenje doze drugi ili treći mjesec liječenja uz praćenje koncentracije imunokompleksa. Indikaciju za primjenu citostatika u terapiji predstavlja brzo smanjenje bubrežne funkcije, no postoje podatci koji sugeriraju na slabiji odgovor liječenja imunosupresivima u usporedbi s BPGN tip I ili III. Klinički entiteti koji spadaju u ovu skupinu su: postinfekcijski glomerulonefritis, IgA-nefropatija, Henoch-Schönleinova purpura, lupusni nefritis, membranoproliferativni glomerulonefritis, membranska nefropatija i esencijalna mješovita krioglobulinemija. Dodatna obrada liječenja pojedinog entiteta ovog tipa BPGN-a izlazi iz okvira teme ovog rada.

### 3.5.3. Liječenje tipa III BPGN-a

Vrlo važno obilježje ove skupine bolesti jest dobar odgovor na imunosupresivnu terapiju, kojom se smanjuje, ili u težim slučajevima odgađa potreba za nadomještanjem bubrežne funkcije. Prema tome, imunosupresivna terapija indicirana je u gotovo svim slučajevima, iznimke su slučajevi s uznapredovalim bubrežnim zatajenjem bez inicijalnog odgovora na imunosupresivno liječenje i bez ekstrarenalnih manifestacija vaskulitisa malih krvnih žila. Tu se postavlja pitanje rizika terapije koji je veći nego li izgledi oporavka same bubrežne funkcije, ili postojanja točke nakon koje je primjena imunosupresivne terapije uzaludna (27). Primjena glukokortikoida i ciklofosfamida peroralno u indukcijskom liječenju pokazala se učinkovitom terapijskom metodom, jer se postiže remisija u 80-90% pacijenata, ovisno o tipu vaskulitisa. No, zbog povišenog mortaliteta u prva tri mjeseca liječenja zbog infekcije, nastojalo se u indukcijskom liječenju naći terapijsko rješenje s boljim ishodom za pacijente. CYCLOPS-stupija pokazala je da parenteralna primjena ciklofosfamida dovodi do sličnih terapijskih

rezultata kao peroralna primjena (28), uz manje leukopenija i infekcija. Intravenska primjena zahtjeva primjenu antiemetika, kao i potporne terapije koja pomaže u smanjivanju razine toksičnog za urotel metabolita ciklofosfamida koji i može uzrokovati hemoragijski cistitis, a nakon duge primjene i karcinom. Potporna terapija se sastoji se od uzimanja minimalno 3 litre tekućine dnevno uz primjenu 2-merkaptotanesulfonata (Mesna) koji neutralizira toksičnost akroleina. Također, potrebna je profilaksa trimetoprim/sulfometoksazolom radi prevencije infekcije uzrokovane *Pneumocystis jiroveci* (29). Ostale opcije indukcijske terapije obuhvaćaju primjenu metotreksata koji se odlikuje istom učinkovitosti kao ciklofosfamid u postizanju remisije, ali s češćim relapsima (30), rituksimaba koji je podjednak intravenskom (31) ili oralnom ciklofosfamidom (32) u učinku, s manje nuspojava. Rituksimab se upotrebljava u liječenju relapsa vaskulitisa i rezistentnim oblicima. Terapija održavanja se nastavlja na indukcijsko liječenje, i traje najmanje godinu dana od trenutka postizanja kompletne remisije, a standard su glukokortikoidi i azatioprin.

### 3.6 PROGNOZA I ISHOD

Prognozu bubrežne bolesti možemo gledati na tri razine: kliničkoj, laboratorijskoj i histološkoj (27,33,34). Klinički nepovoljniju prognozu imati će stariji pacijenti s visokim arterijskim tlakom praćenim teškom nefrotskom proteinurijom, masivnim hemoptizama, visokim BVAS-zbrojem, refrakternošću prema terapiji i ovisni o hemodijalizi. Laboratorijski pokazatelji nepovoljnije prognoze su visoka azotemija i masivna proteinurija, dok se vrsta i razina ANCA titra nije pokazala značajnom. Iako na temelju mnogih studija preživljenje bubrega jasno korelira sa razinom kreatinina pri prijemu, ne postoji apsolutna razina iznad koje je terapija neučinkovita (27). Što se tiče histoloških pokazatelja, težina kliničke slike ovisit će o udjelu i vrsti polumjeseca i teža je što je veći udio cirkumferentnih polumjeseca, kao i stupnju intersticijske fibroze i tubularne atrofije. Također, s udjelom tipova polumjeseca povezana je i duljina trajanja bolesti, odgovor na imunosupresivno liječenje i ishod u vidu djelomičnog ili potpunog oporavka bubrežne funkcije. Tako će najbolji odgovor na liječenje i vjerojatnost oporavka imati bolesnici

s malim brojem celularnih polumjeseca, dok prisutnost i veliki udio fibrocelularnih i fibroznih polumjeseca govori u prilog uznapredovaloj bolesti sa vjerojatnošću slabijeg odgovora na imunosupresivnu terapiju, kao i ireverzibilni tijek prema terminalnom stadiju KBI. Aktivnost vaskulitisa procjenjuje se na osnovi BVAS-zbroja (engl. *Birmingham Vasculitis Activity Score*), dok se kronične promjene procjenjuju pomoću VDI-zbroja (engl. *Vasculitis Damage Index*). Jedno od bitnih kliničkih obilježja ANCA-vaskulitisa kao uzrokom glomerularne bolesti jest njihov relapsirajući tijek, čija nepredvidivost očitovanja dodatno otežava prognozu ishoda same bolesti. Progresija u KBI i relapsi bolesti češći su u granulomatozi s poliangitisom nego u mikroskopskom poliangitisu, dok je preživljenje bolesnika podjednako u oba tipa.

Težina kliničke slike u Goodpasture sindromu dobro korelira s anti-GBM titrom, što nije dokazano za težinu plućnog oštećenja, a iznimno rijetko su opisane spontane remisije u slučajevima blage bubrežne bolesti. Početna prezentacija s bubrežnom insuficijencijom, makrohematurijom, lumbalgijom i oligoanurijom su loši prognostički čimbenici. Relapsi bolesti su rijetki, obično blaže kliničke slike, a mogu biti pokrenuti infekcijom ili postekspozicijski nekom toksinu. U pretransplantacijskoj obradi anti-GBM titar mora biti nemjerljiv minimalno 6 mjeseci, jer ako taj uvjet izostane, histološki će se moći naći povrat bolesti u 50% bolesnika, dok zadovoljavanjem tog uvjeta rijetko dolazi do povrata.

IgA – nefropatija se općenito smatra relativno benignom bolešću, iako se procjenjuje razvoj ESRD-a u 1-2% bolesnika svake godine od postavljanja dijagnoze. U analizi D'Amica i sur. zabilježeno je desetogodišnje bubrežno preživljenje 80-85%, bazirano na istraživanju europskih i azijskih zemalja, dok je ono nešto niže u američkim istraživanjima, dok je u djece veće od 90% (35). Analiza Wakaia i sur. bilježi kroničnu bubrežnu insuficijenciju 20 godina od početka bolesti u 50-70% bolesnika, dok je ESRD prisutan u 20-30% bolesnika (36). Najvažnijim kliničkim prognostičkim čimbenicima pokazali su se proteinurija, arterijska hipertenzija te GFR u trenutku otkrivanja bolesti (37–40). Vrijednosti proteinurije veće od 0,5 – 1g/24 sata i nekontrolirana arterijska hipertenzija (41,42) povezani su s lošijim ishodom bolesti, dok smanjeni GFR pri otkrivanju bolesti govori u prilog većeg rizika razvoja ESRD-a



(43). Također, bolesnici s perzistentnom mikrohematurijom i proteinurijom imaju lošiju prognozu od bolesnika s makrohematurijom (44), što se objašnjava činjenicom ranijeg dijagnosticiranja bolesnika prezentiranih s makrohematurijom. Morfološki prognostički čimbenici, na kojima se temelji oxfordska klasifikacija IgA – nefropatije poput mezangijske hipercelularnosti, segmentalne glomeruloskleroze, endokapilarne proliferacije, tubularne atrofije i intersticijske fibroze, koreliraju s visinom proteinurije i GFR-om u trenutku postavljanja dijagnoze (45–47). Berthoux i sur. su istraživanjem na temelju najznačajnijih prognostičkih čimbenika u adekvatno liječenih bolesnika izračunali apsolutni bubrežni rizik za nadomještanje bubrežne funkcije ili smrt, što je omogućilo dobru stratifikaciju takvih bolesnika, kao i procjenu vjerojatnosti razvoja ESRD-a (48). Recidivi IgA – nefropatije u transplantirani bubreg su relativno česti, čak 40-60% (49).

Bolesnici oboljeli od SLE koji su imali lupusni nefritis trebaju 4 puta godišnje kontrolirati krvni tlak, GFR, kreatinin, proteinuriju i urinarni sediment (50). Oko 10-15% bolesnika sa SLE razvije ESRD, a SLE predstavlja samo 1-2% svih pacijenata s ESRD-om (51). Do vremena razvoja ESRD-a, ekstrarenalni lupus će biti neaktivan u mnogih bolesnika, no određeni broj će još uvijek zahtijevati imunosupresiju uz nadomještanje bubrežne funkcije. Preživljenje SLE bolesnika na dijalizi je usporedivo s ostalim primarnim bubrežnim bolestima (51). Ishod transplantacije SLE bolesnika sličan je ostalim bolestima (52). Povrat lupusnog nefritisa se događa u 2 – 11% transplantiranih bubrega (53).

## 4. HIPOTEZA

Hipoteza istraživanja

Ishod bubrežne funkcije kod brzoprogresivnog glomerulonefritisa nije povoljan ako se bolest prezentirala potrebom za nadomještanjem bubrežne funkcije.

## 5. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI ISTRAŽIVANJA

### Opći cilj

Analizirati kliničku prezentaciju bolesnika s dijagnozom brzoprogresivnih glomerulonefritisa od 1983 do 2017 godine u Kliničkom bolničkom centru Zagreb (KBC Zagreb), Referentnom centru za glomerulopatije.

### Specifični ciljevi

Analizirati učestalost različitih glomerularnih bolesti kao uzroka brzoprogresivnog glomerulonefritisa

Analizirati utječe li postotak polumjeseca u patohistološkom nalazu biopsije bubrega na ishod liječenja.

Ispitati koja imunosupresivna terapija je korištena u liječenju brzoprogresivnih glomerulonefritisa

Analizirati učestalost remisije i relapsa brzoprogresivnih glomerulonefritisa i postoji li ovisnost o vrsti glomerulonefritisa.

Analizirati ishod bubrežne funkcije definiran kompletnom i parcijalnom remisijom i potrebom za nadomještanjem bubrežne funkcije tijekom praćenja.

Analizirati nezavisne čimbenike koji utječu na ishod bubrežne funkcije definiran kao potreba za nadomještanjem bubrežne funkcije.

## 6. MATERIJALI I METODE

### 6.1. MATERIJALI

U ovoj retrospektivnoj studiji korištena je dostupna medicinska dokumentacija svih bolesnika oboljelih od brzoprogresivnog glomerulonefritisa u razdoblju od 1983.-2017., iz arhive i Bolničkog informatičkog sustava (BIS) KBC-a Zagreb. U tom razdoblju 109 bolesnika su hospitalizirana zbog brzoprogresivnog glomerulonefritisa. Demografski podaci i obiteljska anamneza je obuhvaćala tjelesnu težinu, tjelesnu visinu, obiteljsku anamnezu bubrežnih i kardiovaskularnih bolesti. Iz medicinske dokumentacije su prikupljeni podaci o osnovnoj bolesti, inicijalnoj prezentaciji i praćenju glomerulonefritisa kao što su vrijednosti kreatinina u serumu, proteinurije, eritrociturije, arterijskog tlaka, te aktivnog sedimenta, potreba za hemodijalizom, afekcija pluća, te serološki markeri (cANCA, pANCA, anti – GBM, ANA). Nadalje, u obzir su uzimani podaci o patohistološkom nalazu, prvenstveno postotku polumjeseca, imunosupresivnom liječenju.

### 6.2. STATISTIČKE METODE

Podaci su analizirani statističkim postupcima ispitivanja razlika i povezanosti pomoću statističkog paketa IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 Armonk, NY: IBM Corp.. Kolmogorov Smirnovljev test je korišten za procjenu distribucije uzorka. Budući da kontinuirane varijable nisu imale normalnu raspodjelu, korišteni su neparametrijski testovi. Srednje vrijednosti kontinuiranih varijabli izražene su medijanom (C) i rasponom (25.-75. P.). Nominalne i ordinalne, odnosno kategorijske varijable prikazane su raspodjelom učestalosti i postotkom. Za utvrđivanje razlika u kontinuiranim varijablama između dva nezavisna uzorka upotrebljen je MannWhitneyjev U-test, a između više od dva nezavisna uzorka korišten je Kruskal-Wallis test za neparametrijsku raščlambu sa post hoc Mann-Whitneyev U-testom uz 50 korekciju za višestruko testiranje. Za utvrđivanje razlika u kategorijskim varijablama među proporcijama između dva nezavisna uzorka rađen je  $\chi^2$  - test, te omjer šansi (OR, engl.

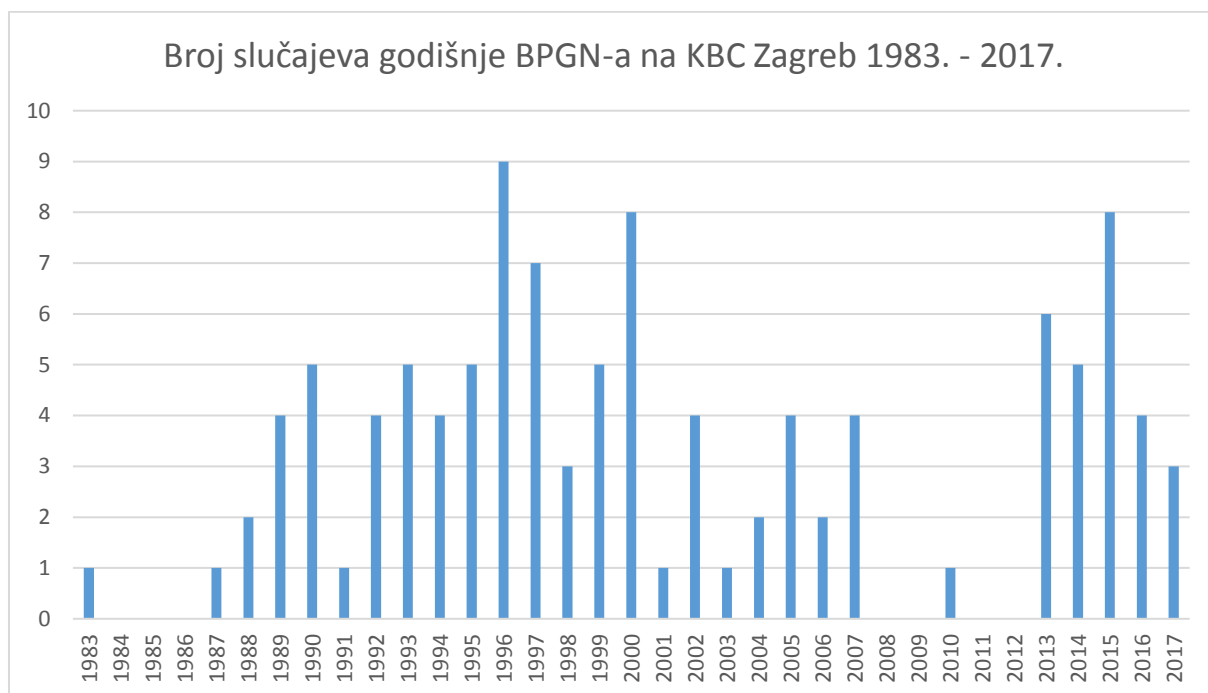
odds ratio) s pripadnim 95% intervalom pouzdanosti (95%CI, engl. 95% confidence interval). Za zavisna mjerenja u vremenu korišten je t – test za parne uzorke, za ordinalne kategorijske varijable Stuart-Maxvellov test, a za nominalne varijable McNemarov test. Logistička regresija je korištena u procijeni prediktora terminalnog zatajenja bubrežne funkcije (ESRD). Kao nezavisne varijable su uključene tjelesna težina, pozitivna anamneza arterijske hipertenzije, inicijalne vrijednosti kreatinina i proteinurije, kao i potreba za nadomještanjem bubrežne funkcije (hemodijalizom). Značajnost prediktornih varijabli prikazana je kao OR (eng. *odds ratio*) s pripadajućim 95% CI (eng. *confidence intervals*) za svaku nezavisnu varijablu i blobogramom. Statistička značajnost prihvaćena je uz  $p < 0,05$ .

## 7. REZULTATI

### 7.1. Demografski podaci ispitanika

Ovu retrospektivnu studiju čini otvorena kohorta od 109 bolesnika koji su oboljeli od brzoprogresivnog glomerulonefritisa, liječenih na KBC Zagreb, u razdoblju od 1983.-2017. Godišnje se na KBC-u u tom periodu liječilo 3,11 (0 – 9) slučajeva (**Grafikon 1.**). Istraživanu kohortu sačinjava 61 (56%) muškaraca i 48 (44%) žena, medijana starosti pri prijemu od 54 (14-83) godine (**Tablica 2.**). Medijan tjelesne visine je bio 171 cm (25 – 75 C, 164 - 178), a tjelesne mase 75 kg (64 – 82) , vidljivo u **Tablici 2.** Podaci o pušenju (**Tablica 3.**) postoje za 83 pacijenta, od čega su 28 (33,7%) pušači, 18 (21,7%) bivši pušači i 37(44,6%) nepušači. Anamnestički podaci o obiteljskim kardiovaskularnim bolestima i incidentima, u koje smo ubrajali arterijsku hipertenziju, cerebralni vaskularni inzult i infarkt miokarda, prisutni su u 42 (42,9%) bolesnika, dok podatke o nepostojanju takve obiteljske anamneze bilježimo kod 53 (54,1%) bolesnika (**Tablica 4.**). Obiteljska anamneza bubrežnih bolesti prisutna je u 29 (29%) bolesnika, od kojih je 20 (20%) imalo bubrežnog bolesnika u obitelji, 5 (5%) imalo slučaj nefrolitijaze u obitelji, 2 (2%) imalo slučaj dijabetičke nefropatije, a 2 (2%) neoplazme bubrega u obitelji. Obiteljska anamneza bubrežnih bolesti negativna je u 71 (71%) bolesnika (**Tablica 5.**). Analizom bolesti kao uzroka brzoprogresivnog glomerulonefritisa u ovoj kohorti poredano prema učestalosti je kod 29 (36,7%) bolesnika bio mikroskopski poliangitis, kod 17 (21,5%) MPGN, SLE i bolesti odlaganja imunokompleksa, kod 12 (15,2%) granulomatoza s poliangitisom, kod 8 (10,1%) IgA nefropatija, kod 7 (8,9%) Goodpasturov sindrom, kod 4 (5,1%) FSGS, a HUS i eozinofilna granulomatoza s poliangitisom kod po jednog bolesnika (1,3%) (**Grafikon 2.**). Ostali bolesnici su prema patohistologiji su većinom imali ekstrakapilarni glomerulonefritis.

**Grafikon 1. Prikaz broja postavljenih dijagnoza BPGN-a godišnje u periodu istraživanja**



**Tablica 2. Demografska obilježja bolesnika oboljelih od brzoprogresivnog glomerulonefritisa u razdoblju od 1983. – 2017., liječenih na KBC Zagreb, referentnom centru za glomerularne bolesti**

		Brzoprogresivni glomerulonefritis N (%)
Spol	M	61 (56,0)
	Ž	48 (44,0)
Dob		54,00 (14,00 – 83,00)
TT		75,00 (64,00 – 82,00)
TV		171,00 (164,00 – 178,00)

Vrijednosti prikazane kao N (%) za kategorijske varijable, te C (25.-75.P) za kontinuirane varijable, osim za Dob (min – max); TT – tjelesna težina; TV – tjelesna visina

**Tablica 3. Raspodjela bolesnika po pušačkim navikama**

	Pušači N (%)	Bivši pušači N (%)	Nepušači N (%)
Pušenje	28 (33,7)	18 (21,7)	37 (44,6)

Vrijednosti prikazane kao N (%) za kategorijske varijable

**Tablica 4. Raspodjela bolesnika po obiteljskoj anamnezi kardiovaskularnih bolesti i incidenata**

	N (%)
Pozitivna obiteljska anamneza	42 (42,9)
Negativna obiteljska anamneza	53 (54,1)
Nepoznato	3 (3)

Vrijednosti prikazane kao N (%) za kategorijske varijable

**Tablica 5. Raspodjela bolesnika po obiteljskoj anamnezi bubrežnih bolesti**

	N (%)
Negativna obiteljska anamneza	71 (71,0)
Bubrežni bolesnik	20 (20,0)
Nefrolitijaza	5 (5,0)
Dijabetička nefropatija	2 (2,0)
Bubrežna neoplazma	2 (2,0)

Vrijednosti prikazane kao N (%) za kategorijske varijable

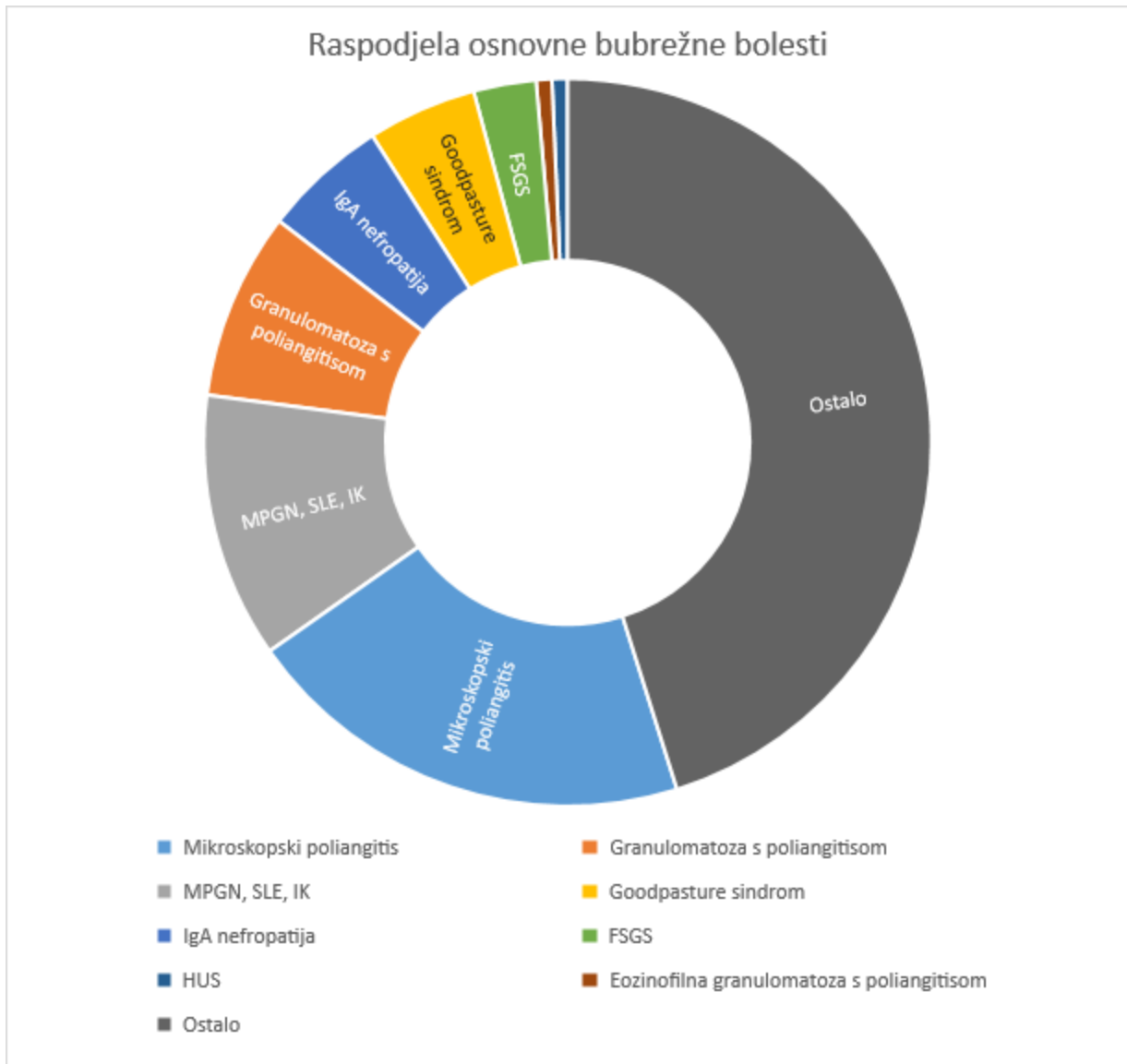
**Tablica 6. Raspodjela osnovne bolesti kao uzroka brzonapredujućeg glomerulonefritisa**

	N (%)
Mikroskopski poliangitis	29 (36,7)
Granulomatoza s poliangitisom	12 (15,2)
MPGN, SLE, IK	17 (21,5)
Goodpasture sindrom	7 (8,9)
IgA nefropatija	8 (10,1)
FSGS	4 (5,1)
HUS	1 (1,3)
Eozinofilna granulomatoza s poliangitisom	1 (1,3)

Vrijednosti prikazane kao N (%) za kategorijske varijable; MPGN – membranoproliferativni glomerulonefritis, SLE – sistemski eritematozni lupus, IK – bolesti imunokompleksa, FSGS – fokalna segmentalna glomeruloskleroza, HUS – hemolitičko uremički sindrom



**Grafikon 2. Raspodjela osnovne bolesti kao uzroka brzonapredujućeg glomerulonefritisa**



## 7.2. Klinička prezentacija i laboratorijski parametri

Pri hospitalizaciji je medijan serumske koncentracije kreatinina iznosio 351  $\mu\text{mol/L}$  (222 – 654  $\mu\text{mol/L}$ ), i 24-satne proteinurije 2,28 g/dU (1,12 – 5,00 g/dU). Iz toga slijedi podatak prezentacije azotemijom, koja je definirana koncentracijom serumskog kreatinina većom od 115  $\mu\text{mol/L}$ , koja je nađena u 99 (90,8%) bolesnika u inicijalnoj obradi. Proteinurija nefrotskog ranga zabilježena je u 42 (29,2%) bolesnika, često bez nefrotskog sindroma. Pozitivan sediment urina s eritorociturijom bez uroinfekcije je nađen u 89 (61,8%). Uroinfekciju je imalo 17 (17,0%) bolesnika pri inicijalnoj hospitalizaciji. Afekcijom pluća u sklopu renopulmonalnog sindroma zabilježena je u 32 (32,0%) bolesnika (**Tablica 6.**). Medijan vrijednosti arterijskog tlaka pri prezentaciji bio je 150 mmHg (130 – 163 mmHg) / 90 mmHg (80 – 100 mmHg), a inicijalnom potrebom za hemodijalizom su se prezentirala 43 (29,9%) bolesnika, dok je inicijalnu plazmaferezu zahtijevalo 23 (16%) bolesnika (**Tablica 6.**). Imunološkom obradom seruma na protutijela odgovornih ili povezanih s nastankom brzoprogresivnog glomerulonefritisa (**Tablica 7.**) nađeno je 29 (29,0%) bolesnika s pozitivnim pANCA, 8 (20,0%) s pozitivnim cANCA, 3 (3,1%) pozitivna anti-GBM, i 4 (4,2%) pozitivna ANA nalaza.

**Tablica 6. Klinički parametri pri prijemu pacijenata oboljelih od brzoprogresivnog glomerulonefritisa u razdoblju od 1983. – 2017., liječenih na KBC Zagreb, referentnom centru za glomerularne bolesti**

	Parametri pri prijemu
Kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )	351 (222 – 654)
Proteinurija (g/dU)	2,28 (1,12 – 5,00)
Eritrociti u sedimentu urina > 10 N (%)	89 (61,8)
Patološka urinokultura N (%)	17 (17,0)
Afekcija pluća N (%)	32 (32,0)
Arterijska hipertenzija N (%)	75 (70,1)
Potreba za hemodijalizom N (%)	43 (29,9)
Potreba za plazmaferezom N (%)	23 (16,0)
Azotemija ( $\text{SCr} > 115 \mu\text{mol/l}$ ) N (%)	99 (68,8)
Nefrotska proteinurija N (%)	42 (29,2)

Vrijednosti prikazane kao N (%) za kategorijske varijable, te C (25.-75.P) za kontinuirane varijable, SCr – serumski kreatinin

**Tablica 7. Imunološki test na protutijela odgovorna ili povezana s nastankom brzoprogresivnog glomerulonefritisa**

	N (%)
pANCA +	29 (29,0)
cANCA +	8 (20,0)
anti-GBM +	3 (3,1)
ANA +	4 (4,3)

p-ANCA – antineutrofilna citoplazmatska protutijela na mijeloperoksidazu, cANCA - antineutrofilna citoplazmatska protutijela na proteinazu 3, Anti-GBM – protutijela na glomerularnu bazalnu membranu, ANA – antinuklearna protutijela

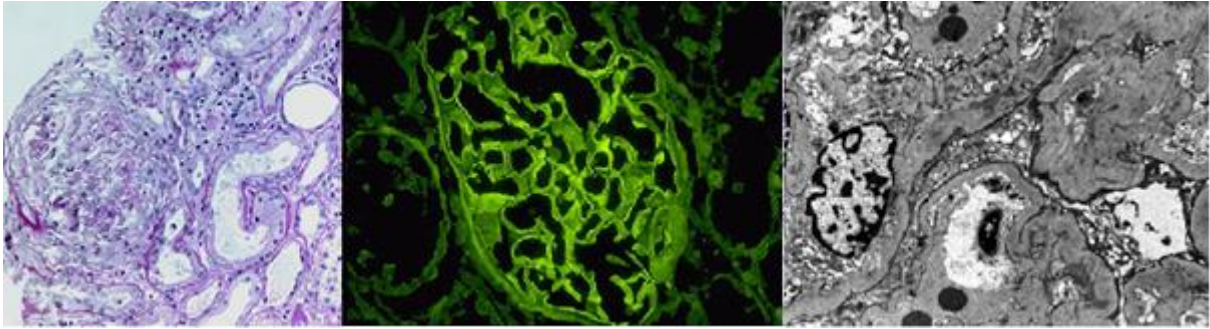
### 7.3. Patohistološka slika

Kod 59 (64,3 %) bolesnika je učinjena biopsija bubrega. Od ostalih bolesnika 14 je odmah započelo sa hemodijalizom, a ostali su većinom imali dokazanu osnovnu bolest. Kao glavno obilježje BPGN-a medijan postotka polumjeseca je iznosio 70 (25 – 80) %. Različite patohistološke slike vidljive su na **Slika 2.**, **Slika 3.**, **Slika 4.**

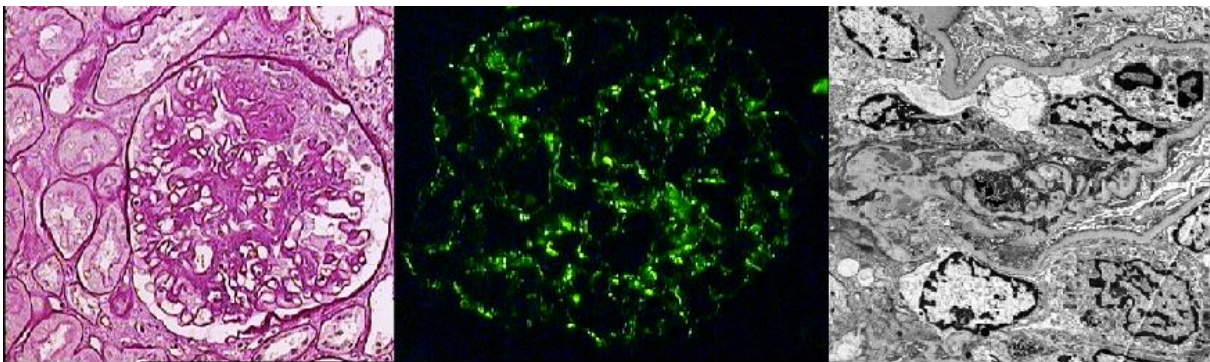
**Tablica 8. Prikaz udjela pacijenata s učinjenom biopsijom bubrega i nalaz biopsije prikazan postotkom zahvaćenosti glomerula polumjesecima**

Broj biopsija N (%)	Postotak polumjeseca C (25. – 75. P)
59 (64,3)	70 (25 – 80)

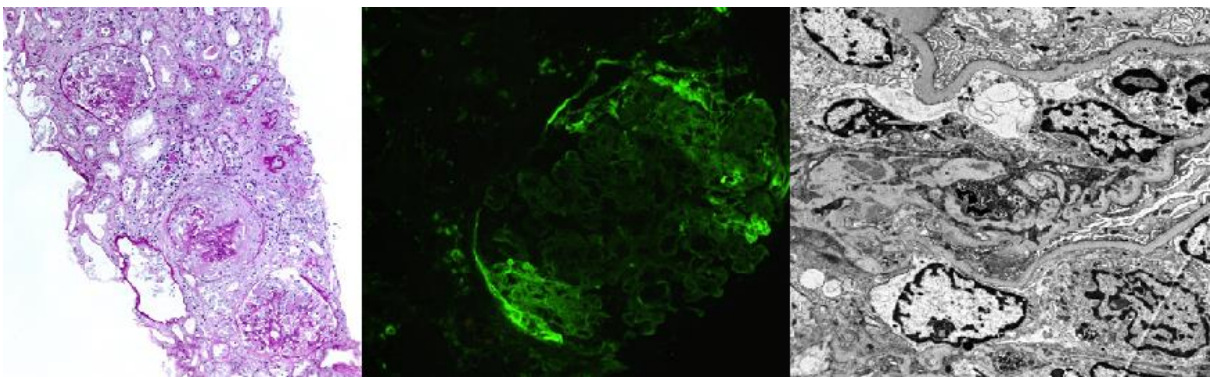
Vrijednosti prikazane kao N (%) za kategorijske varijable, te C (25.-75.P) za kontinuirane varijable



**Slika 2.** BPGN tip I: Svjetlosna mikroskopija (lijevo), imunoflorescencija (sredina), elektronska mikroskopija (desno)



**Slika 3.** BPGN tip II: Svjetlosna mikroskopija (lijevo), imunoflorescencija (sredina), elektronska mikroskopija (desno)



**Slika 3.** BPGN tip III: Svjetlosna mikroskopija (lijevo), imunoflorescencija (sredina), elektronska mikroskopija (desno)

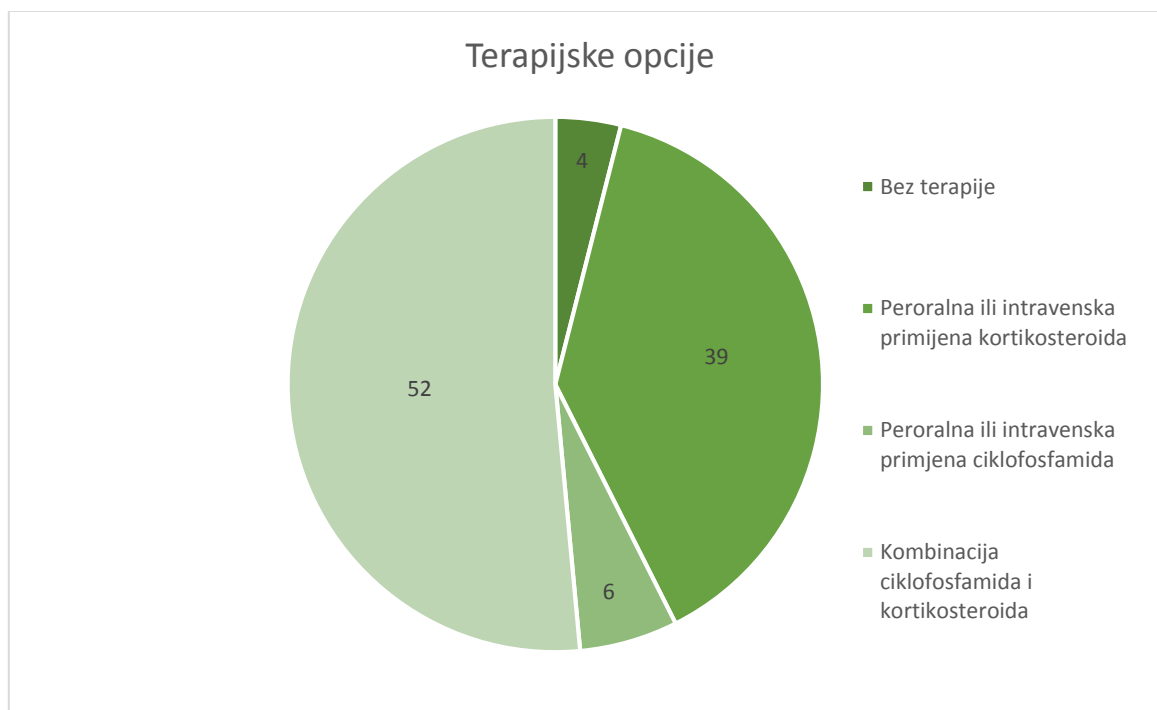
## 7.4. Liječenje

Terapijske opcije u razdoblju od 1983. do 2017. uključivale su različite kombinacije peroralne i intravenske primjene kortikosteroida i/ili ciklofosfamida (**Grafikon 3.**). Najčešće korištene terapijske opcije bile su kombinirana primjena ciklofosfamida i kortikosteroida u 52 (51,5%), i izolirana kortikosteroidna terapija u 39 (38,6%), bilo peroralno ili intravenski. (**Tablica 10.**) Liječenje je uključivalo i plazmaferezu, čiju je primjenu zahtijevalo 23 (16%) bolesnika, te hemodijalizu koja je provedena kod 43 (29,9%) bolesnika (**Tablica 6.**)

**Tablica 10. Inicijalna imunosupresivna terapija**

	N (%)
Bez terapije	4 (5,0)
Peroralna ili intravenska primijena kortikosteroida	39 (38,6)
Peroralna ili intravenska primjena ciklofosfamida	6 (5,9)
Kombinacija ciklofosfamida i kortikosteroida	52 (51,5)

**Grafikon 3. Raspodjela bolesnika po danoj terapiji**



## 7.5. Praćenje i ishod

Praćenje pacijenata učinjeno je na osnovi usporedbe njihovog kliničkog stanja i prezentacije pri prijemu i onog na zadnjoj kontroli. Medijan praćenja je 16 (3,5 – 42,5) mjeseci. Na zadnjoj kontroli pacijenti su se prezentirali s medijanom razine serumskog kreatinina od 229 (139,5 – 496)  $\mu\text{mol/l}$ , što pokazuje statistički značajan pad ( $p < 0,05$ ) u usporedbi s vrijednostima kreatinina pri prijemu koja je iznosila 351 (222 – 654)  $\mu\text{mol/l}$  (**Tablica 12.**). 24 – satna proteinurija je na posljednjoj kontroli iznosila 0,70 (0,29 – 1,84) g/dU, što je statistički značajan pad ( $p < 0,01$ ) u usporedbi s inicijalnom proteinurijom od 2,28 (1,12 – 5,00) g/dU (**Tablica 17.**). Arterijsku hipertenziju imalo je 59 (41%) pacijenata na zadnjoj kontroli, azotemiju 74 (51,4%), pozitivan sediment urina s eritrociturijom 31 (21,5%), a patološku urinokulturu 19 (13,2%) (**Tablica 14.**). Nije pronađeno statistički značajnih razlika između inicijalnih razina sistoličkog, odnosno dijastoličkog tlaka u usporedbi s onima na zadnjoj kontroli (**Tablica 15.**), a isto vrijedi i za nalaz pozitivnih ANCA protutijela (**Tablica 13.**). Nefrotsku proteinuriju na zadnjoj kontroli je imao manji postotak bolesnika nego pri prijemu ( $\chi^2=19,808$ ,  $p < 0,01$ ) (**Tablica 16.**). Pacijenti inicijalno prezentirali proteinurijom nefrotskog ranga su bili mlađi (**Grafikon 2.**) ( $p < 0,01$ ), viši ( $p < 0,05$ ), veće tjelesne težine ( $p < 0,05$ ), viših vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka ( $p < 0,01$ ), te s većim udjelom polumjeseca u bioptatu bubrega ( $p < 0,05$ ) (**Tablica 18.**). Nije pronađena statistički značajna razlika između razina serumskog kreatinina na prijemu između skupine koja se inicijalno prezentirala nefrotskom proteinurijom. Pacijenti koji su tijekom praćenja razvili ESRD su inicijalno prezentirani s većim razinama serumskog kreatinina ( $p < 0,01$ ), većim postotkom polumjeseca ( $p < 0,01$ ), i češće im je inicijalno bilo potrebno nadomještanje bubrežne funkcije hemodijalizom ( $p < 0,01$ ) (**Tablica 19.**). Nije pronađena razlika u dobnoj i spolnoj strukturi, učestalosti arterijske hipertenzije, i razini proteinurije pri inicijalnoj prezentaciji između skupina koje jesu, tj. nisu razvili ESRD (**Tablica 19.**). Korištenjem logističke regresije ustanovljena je ishod pacijenata definiran je njihovim stanjem bolesti po zadnjoj kontroli. 17 (3,8%) pacijenata na zadnjoj kontroli bilježi totalnu remisiju bolesti, 33 (31,4%) je u parcijalnoj remisiji, 7 (6,7%) pacijenata nije postiglo remisiju bolesti,

dok se 44 (41,9%) pacijenata na zadnjoj kontroli prezentiralo u stanju ESRD-a (**Tablica 11.**).

U kohorti je 12 (8,3%) pacijenata imalo relaps bolesti.

**Tablica 11. Raspodjela pacijenata po ishodu brzoprogresivnog glomerulonefritisa na zadnjoj kontroli**

	N (%)
Totalna remisija	17 (3,8)
Parcijalna remisija	33 (31,4)
Bez remisije	7 (6,7)
ESRD	44 (41,9)

Totalna remisija – proteinurija < 0,25 g/dU, Parcijalna remisija – proteinurija 0,25 – 3 g/dU, Bez remisije - > 3,0 g/dU, ESRD – engl. *end stage renal disease*

**Tablica 12. Usporedba razina serumskog kreatinina pri prezentaciji s onima na zadnjoj kontroli**

Kreatinin pri prezentaciji	Kreatinin tijekom praćenja	p
351 (222 – 654)	229 (139,50 – 496,00)	<0,05

Vrijednosti prikazane kao C (25.-75.P) za kontinuirane varijable

**Tablica 13. Usporedba pozitivnih nalaza pANCA i cANCA pri prijemu s onima na zadnjoj kontroli**

	Pri prijemu	Na zadnjoj kontroli	p
pANCA +	29 (29,0)	15 (23,1)	0,057
cANCA +	8 (20,0)	2 (7,4)	0,375

p-ANCA – antineutrofilna citoplazmatska protutijela na mijeloperoksidazu, cANCA - antineutrofilna citoplazmatska protutijela na proteinazu 3



**Tablica 14. Klinički parametri na zadnjoj kontroli pacijenata oboljelih od brzoprogresivnog glomerulonefritisa u razdoblju od 1983. – 2017., liječenih na KBC Zagreb, referentnom centru za glomerularne bolesti**

	Parametri na zadnjoj kontroli
Kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )	229 (139,50 – 496,00)
Proteinurija (g/dU)	0,70 (0,29 – 1,84)
Arterijska hipertenzija N (%)	59 (41,0)
Nefrotska proteinurija N (%)	15 (10,4)
Azotemija ( $\text{SCr} > 115 \mu\text{mol/l}$ )	74 (51,4)
Eritrociturija N (%)	31 (21,5)
Patološka urinokultura N (%)	19 (13,2)

Vrijednosti prikazane kao N (%) za kategorijske varijable, te C (25.-75.P) za kontinuirane varijable, SCr – serumski kreatinin

**Tablica 15. Usporedba vrijednost sistoličkog i dijastoličkog tlaka pacijenata pri prijemu s onima na zadnjoj kontroli**

	Pri prijemu	Na zadnjoj kontroli	p
SysRR (mmHg)	150 (130 – 163)	142 (130 – 160)	0,838
DiaRR (mmHg)	90 (80 – 100)	90 (80 – 97,5)	0,955

Vrijednosti prikazane kao C (25.-75.P), SysRR – sistolički tlak, DiaRR – dijastolički tlak

**Tablica 16. Tablica kontigencije u kojoj je prikazana raspodjela pojave nefrotskog sindroma na zadnjoj kontroli usporedno s prezentacijom nefrotskog sindroma pri prijemu**

		Nefrotska proteinurija na zadnjoj kontroli		Ukupno
		-	+	
Nefrotska proteinurija pri prijemu (g/dU)	-	52 (96,39)	2 (3,7)	54 (100,0)
	+	18 (58,1)	13 (41,9)	31 (100,0)
Ukupno		70 (82,4)	15 (17,6)	85 (100,0)

Vrijednosti prikazane kao N (%),  $p < 0,01$ ,  $\chi^2 = 19,808$

**Tablica 17. Wilcoxon Signed Ranks Test kojim je prikazana usporedba proteinurije pri prijemu s onom na zadnjoj kontroli**

Wilcoxon Signed Ranks Test	Proteinurija pri prijemu (g/dU)	Proteinurija na zadnjoj kontroli (g/dU)	p
	2,28 (1,12 – 5,00)	0,70 (0,29 – 1,84)	<0,01

Vrijednosti prikazane kao C (25.-75.P)

**Tablica 18. Usporedba kliničkih parametara ovisno o prezentaciji nefrotskim sindromom**

	Ne – nefrotska proteinurija	Nefrotska proteinurija	p
Dob	56 (41 – 65,2)	40,5 (24 – 55,5)	<0,01
TT	73,5 (63,2 – 80,0)	79,5 (68,0 – 85,5)	<0,05
TV	170 (160,75 – 175,0)	176,5 (167,5 – 182,0)	<0,05
SCr na prijemu	349 (228,50 – 643,0)	343,5 (222,2 – 562,2)	0,575
Postotak polumjeseca	30 (0,4 – 80,0)	70 (25,0 – 80,0)	<0,05
SysRR pri prijemu	145 (125 – 160)	159 (132 – 180)	<0,01
DiaRR pri prijemu	90 (80 – 93)	99 (90 – 104,5)	<0,01

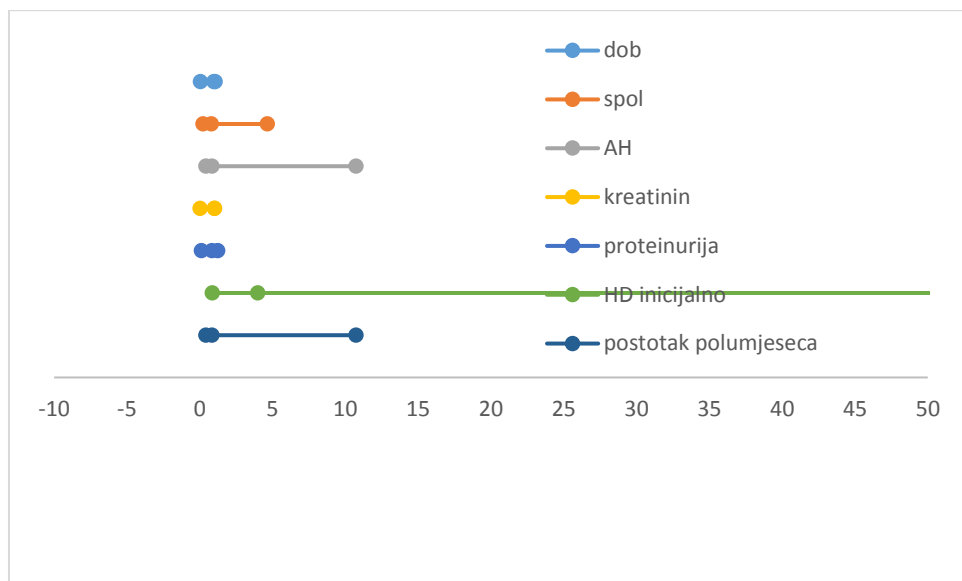
Vrijednosti prikazane kao N (%) za kategorijske varijable, te C (25.-75.P) za kontinuirane varijable, osim za Dob (min – max); TT – tjelesna težina, TV – tjelesna visina

**Tablica 19. Usporedba kliničkih parametara ovisno o ishodu očitovanim ESRD-om**

		ESRD -	ESRD +	p
Dob		54 (33,5 – 60,2)	47,5 (31,7 – 62)	0,482
SCr pri prijemu (μmol/l)		311 (182,5 – 381,7)	522,5 (340,7 – 673)	<0,01
Proteinurija pri prijemu (g/dU)		2,14 (1 – 5,0)	2,45 (1,57 – 4,9)	0,66
Postotak polumjeseca N (%)		25,5 (0,39 – 71,25)	80 (46,25 – 90,0)	<0,01
Spol	M	34 (57,6)	25 (62,5)	0,703
	Ž	25 (42,4)	15 (37,5)	
	Uk	59 (58,6)	40 (40,4)	
Arterijska hipertenzija N (%)		37 (62,7)	31 (79,5)	0,078
TT (kg)		75 (64 – 80,5)	74 (63,5 – 82)	0,80
Inicijalna HD N (%)		10 (17,9)	33 (82,5)	<0,01

Vrijednosti prikazane kao N (%) za kategorijske varijable, te C (25.-75.P) za kontinuirane varijable, osim za Dob (min – max); SCr – serumski kreatinin, TT – tjelesna težina; HD – hemodijaliza

**Grafikon 4. Blobogram prognostičkih čimbenika ESRD-a u bolesnika s brzonapredujućim glomerulonefritisom**



**Tablica 20. Praćenje mortaliteta ovisno o zadnjoj kontroli**

	N (%)
Živi	101 (91,0)
Umrli	7 (9,0)

Vrijednosti prikazane kao N (%)

## 8. RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja potvrdili su kako brzoprogresivni glomerulonefritis i dalje ostaje težak i životno ugrožavajući kliničko-patološki entitet unatoč primjeni imunosupresivne terapije, i u većini slučajeva dovodi do potrebe za nadomještanjem bubrežne funkcije.

Istraživanje bilježi nešto češću pojavnost bolesti u muškaraca (56%), a većina bolesnika u studiji oboljela je od idopatskog RPGN-a, što se poklapa s rezultatima Kellerove studije (54). Najčešći uzroci bolesti u ovom istraživanju, koje možemo pripisati određenom kliničkom entitetu bili su mikroskopski poliangitis u 29 (36,7%) i granulomatoza s poliangitisom u 12 (15,2%), koji skupa s eozinofilnom granulomatozom s poliangitisom od 1 (1,3%) slučaja, kao pauciimuni glomerulonefritisi čine 53% potvrđenih uzroka BPGN-a, što možemo objasniti činjenicom kako je medijan dobi bolesnika u trenutku dijagnoze 54 (14 – 83) godine, što se poklapa s incidencijom te dobne skupine (**Tablica 1.**). Ostali uzroci bili su MPGN, bolesti imunokompleksa i SLE koji su se pojavili u 17 (21,5%) bolesnika, te IgA nefropatija u 8 (10,1%), Goodpasture sindrom u 7 (8,9%), 4 (2,8%) slučaja FSGS, i 1 (1,3%) slučaj HUS-a. Treba naglasiti kako rezultati ovog istraživanja imaju određene nedostatke zbog toga što je ovo retrospektivna studija, i kao takva nam trenutno ne nudi opciju aktivnog praćenja i traganja za uzrokom bolesti u bolesnika. Također, obrađeni slučajevi obuhvaćaju relativno veliki vremenski razmak od 34 godine (1983. – 2017.) što govori u prilog različitosti u pristupu dijagnosticiranju, kao i liječenju same bolesti. Usprkos tome, ovo istraživanje bilježi relativno mali mortalitet bolesnika u vremenu praćenja od 7 (9,0%) bolesnika umrlih, unatoč dugotrajnoj imunosupresivnoj terapiji. Bolesnici zahvaćeni ovom bolešću rijetko umiru od same bolesti, većinom su uzroci smrti kardiovaskularne prirode, ili zbog ekstrarenalnih manifestacija same bolesti, kao što je slučaj u SLE ili renopulmonalnim sindromima.

Bolesnici su se najčešće klinički prezentirali u slici akutnog nefritičkog sindroma, tj. s proteinurijom ne-nefrotskog ranga praćenom arterijskom hipertenzijom, dok je u slici nefrotskog sindroma prezentirano 42 (29,2%) bolesnika, što je dodatno analizirano i

uspoređeno s ostatkom. Nalaz eritrocita u sedimentu urina nije točno mjerilo aktivnosti same bubrežne bolesti, iako je često pozitivan i zna korelirati sa težinom kliničke slike zbog različitih nevezanih uzroka njegovog taloženja u urinu, npr. aktivne uroinfekcije. Bolesnici s nefrotskim sindromom su mlađi ( $p < 0,01$ ), imaju veći postotak polumjeseca ( $p < 0,05$ ), i više razine arterijske hipertenzije ( $p < 0,01$ ), što se usporedno s kineskom desetogodišnjom studijom (55) može protumačiti time da je uzrok bolesti te skupine bio imunokompleksima uzrokovan BPGN-a, koji se češće prezentira nefrotskom proteinurijom, dok stariju skupinu prezentiranu ne-nefrotskom proteinurijom češće zahvaća paucimuni BPGN. Kreatinin pri prezentaciji medijana 351 (222 – 654) je sličan rezultatima nađenim u japanskim (56) i kineskim (55,57) studijama, dok je viši od američkih (58), a niži od indijske (59) i španjolske (60) studije. Inicijalna proteinurija medijana 2,28 (1,12 – 5,00) je slična japanskoj (56), indijskoj (59) i kineskoj Chen studiji (55), dok je znatno niža od one u američkoj studiji (58). Postotak ANCA pozitivnih BPGN-a je nešto viši od Chen (55) i Lin (61) studije. Afekciju pluća u vidu radiološki verificiranih žarišnih promjena ili imunohistološke potvrde biopatom sluznice zahvaćenog dijela respiratornog sustava je u ovom istraživanju imalo 32 (32%) bolesnika, često prezentiranih s respiratornim simptomima prije nastanka bubrežne bolesti, zbog čega nekima nikad nije učinjena biopsija bubrega po nastupu RPGN-a.

Usporedbom bolesnika koji su u vremenu praćenja razvili ESRD tj. terminalno zatajenje bubrežne funkcije s ostatkom, ustanovljeni su lošiji prognostički čimbenici poput više inicijalne razine kreatinina i većeg postotka zahvaćenošću glomerula polumjesecima, što se očitovalo njihovom potrebom za inicijalnom hemodijalizom od čak 82,5%, naspram ostatka koji je zahtijevao inicijalno nadomještanje bubrežne funkcije u 17,9% slučajeva. Ovaj podatak ukazuje na važnost rane dijagnoze i ranog liječenja iako nema podatka o trajanju same bolesti prije postavljanja dijagnoze. Ulogu toga istaknuo je Merkel u svom radu (62) u kojem je naglasio važnost duljine vremenskog razdoblja prije počinjanja terapije u bolesnika kojima je upala potaknuta anti-GBM protutijelima, posljedično i značaj plazmafereze kao jednog od glavnih uzroka bubrežnog preživljenja, ali i smanjenja mortaliteta u takvim stanjima. Rano

liječenje visokim dozama kortikosteroida i ciklofosfamidom svakog bolesnika koji se prezentira nefritičkim sindromom praćenim brzom progresijom pada bubrežne funkcije čak i prije donošenja precizne dijagnoze ima potencijal promijeniti tijek i ishod bolesti (63), tj. bubrežno preživljenje.

## 9. ZAKLJUČCI

Analizom kliničke prezentacije 109 bolesnika liječenih na KBC-u Zagreb 1983. – 2017. s dijagnozom BPGN-a, i usporedbom s ostalim sličnim istraživanjima u svijetu, može se zaključiti:

1. Brzoprogresivni glomerulonefritis i dalje ostaje životno ugrožavajuća bolest koja skupa sa svojim kliničkim tijekom nosi dodatan rizik zbog terapije koja se koristi u njegovom liječenju
2. Rana dijagnoza određuje klinički tijek i osigurava najbolji ishod bolesti
3. Rano imunosupresivno liječenje prepoznatog stanja je ključni čimbenik u kontroli propadanja bubrežne funkcije i očuvanja organa
4. Bolesnici koji inicijalno zahtijevaju nadomještanje bubrežne funkcije imaju lošiji ishod od ostatka.



## 10. ZAHVALE

Od srca zahvaljujem svojoj mentorici dr.sc. Ivani Vuković Brinar na uloženom trudu, stručnosti, susretljivosti, ažurnosti i strpljenju pri izradi ovog diplomskog rada.

Hvala prof.dr.sc. Marijani Ćorić, dr.med. na ustupljenim patohistološkim slikama.

Hvala svim prijateljima, cimerima i kolegama koji su mi uljepšali i olakšali ovaj put i pružili pomoć i optimističnu perspektivu tokom godina studiranja.

Najveće hvala mojim roditeljima Gordani i Toniju, sestri Barbari i mojoj Leandri na bezuvjetnoj ljubavi i podršci u svemu što sam radio.

## 11. LITERATURA

1. Sabljarić Matovinović M GK. Primarne bolesti glomerula. In: (ur.) V i sur., editor. Interna medicina. IV. Zagreb: Medicinska naklada;
2. Kerr PG Atkins RC LHY. Rapidly Progressive Glomerulonephritis. In: Schrier RW GCW, editor. Diseases of the Kidney. Boston: Little, Brown and Co.; 2001. p. 1753–66.
3. Levy J PCD. Crescentic glomerulonephritis. In: Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 3. Oxford University Press; 2005. p. 559–77.
4. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum. 1994/02/01. 1994;37(2):187–92.
5. JC J. Rapidly progressive glomerulonephritis and ANCA. In: Renal Biopsy in Medical Diseases of the Kidney. New York; 2007. p. 85.
6. Angangco R, Thiru S, Esnault VL, Short AK, Lockwood CM, Oliveira DB. Does truly “idiopathic” crescentic glomerulonephritis exist? Nephrol Dial Transpl. 1994/01/01. 1994;9(6):630–6.
7. Smith J, Lai P-C, Behmoaras J, Roufosse C, Bhangal G, McDaid JP, et al. Genes Expressed by Both Mesangial Cells and Bone {Marrow-Derived} Cells Underlie Genetic Susceptibility to Crescentic Glomerulonephritis in the Rat. J Am Soc Nephrol. 2007;18(6):1816–23.
8. Tipping PG, Erlich JH, Apostolopoulos J, Mackman N, Loskutoff D, Holdsworth SR. Glomerular tissue factor expression in crescentic glomerulonephritis: Correlations between antigen, activity, and mRNA. Am J Pathol. 1995;147(6):1736–48.

9. Atkins RC, Nikolic-Paterson DJ, Song Q, Lan HY. Modulators of crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(11):2271–8.
10. Naish p, Penn GB, Evans DJ PD. The effect of defibrination on nephrotoxic serum nephritis in rabbits. *Clin Sci.* 1972;(42):643–6.
11. Wada T, Furuichi K, Segawa-Takaeda C, Shimizu M, Sakai N, Takeda SI, et al. MIP-1 $\alpha$  and MCP-1 contribute to crescents and interstitial lesions in human crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1999;56(3):995–1003.
12. Hudkins KL, Giachelli CM, Eitner F, Couser WG, Johnson RJ, Alpers CE. Osteopontin expression in human crescentic glomerulonephritis. Vol. 57, *Kidney Int.* 2000. p. 105–16.
13. Nishikawa K, Guo YJ MM i sur. Antibodies to intercellular adhesion molecule 1/lymphocyte function-associated antigen 1 prevent crescent formation in rat autoimmune glomerulonephritis. *J Exp Med.* 1993;(177):667–677.
14. Tipping PG, Holdsworth SR. T cells in glomerulonephritis. Vol. 24, *Springer Seminars in Immunopathology.* 2003. p. 377–93.
15. Timoshanko JR, Kitching a R, Semple TJ, Holdsworth SR, Tipping PG. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor expression by both renal parenchymal and immune cells mediates murine crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(20):2646–56.
16. Lan HY, Nikolic-Paterson DJ, Atkins RC. Involvement of activated periglomerular leukocytes in the rupture of Bowman’s capsule and glomerular crescent progression in experimental glomerulonephritis. *Lab Invest.* 1992;67(6):743–51.
17. Boucher A, Droz D, Adafer E, Noël LH. Relationship between the integrity of Bowman’s capsule and the composition of cellular crescents in human crescentic glomerulonephritis. *Lab Invest.* 1987;56(5):526–33.

18. Moeller MJ, Soofi A, Hartmann I, Le Hir M, Wiggins R, Kriz W, et al. Podocytes Populate Cellular Crescents in a Murine Model of Inflammatory Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(1):61–7.
19. Ng YY, Fan JM, Mu W, Nikolic-Paterson DJ, Yang WC, Huang TP, et al. Glomerular epithelial-myofibroblast transdifferentiation in the evolution of glomerular crescent formation. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(12):2860–72.
20. Song CY, Kim BC, Hong HK, Lee HS. TGF- $\beta$  type II receptor deficiency prevents renal injury via decrease in ERK activity in crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2007;71(9):882–8.
21. Morel-Maroger Striker L, Killen PD, Chi E, Striker GE. The composition of glomerulosclerosis. I. Studies in focal sclerosis, crescentic glomerulonephritis, and membranoproliferative glomerulonephritis. *Lab Invest*. 1984;51(2):181–92.
22. Kriz W, Hähnel B, Hossler H, Ostendorf T, Gaertner S, Kränzlin B, et al. Pathways to recovery and loss of nephrons in anti-Thy-1 nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(7):1904–26.
23. Sugimoto T, Deji N, Kume S, Osawa N, Sakaguchi M, Isshiki K, et al. Pulmonary-renal syndrome, diffuse pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis, associated with Wegener's granulomatosis effectively treated with early plasma exchange therapy. *Intern Med*. 2007;46(1):49–53.
24. Samarkos M, Loizou S, Vaiopoulos G, Davies KA. The clinical spectrum of primary renal vasculitis. Vol. 35, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2005. p. 95–111.
25. Levy JB, Neil Turner a, Rees AJ, Pusey CD. Long-Term Outcome of Anti – Glomerular Basement Membrane Antibody Disease Treated with Plasma Exchange and Immunosuppression. *Ann Intern Med*. 2001;134(9):1033–42.
26. KDIGO. KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *J Int Soc Nephrol*.

- 2012;2(2):1–274.
27. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jennette CE, Jennette JC, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med.* 2005;143(9).
  28. De Groot K, Harper L, Jayne DRW, Suarez LFF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(10):670–80.
  29. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, De Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):310–7.
  30. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JWC, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2461–9.
  31. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221–32.
  32. Stone JH, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: A randomized controlled trial (RAVE). *Arthritis Rheum.* 2009;60:550.
  33. Alexopoulos E, Gionanlis L, Papayianni E, Kokolina E, Leontsini M, Memmos D. Predictors of outcome in idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis (IRPGN). *BMC Nephrol.* 2006;7.
  34. Kaplan-Pavlovic S, Cerk K, Kveder R, Lindic J, Vizjak A. Clinical prognostic factors of

- renal outcome in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated glomerulonephritis in elderly patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18 Suppl 5:v5–7.
35. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. Vol. 24, *Seminars in Nephrology*. 2004. p. 179–96.
  36. Wakai K, Kawamura T, Endoh M, Kojima M, Tomino Y, Tamakoshi A, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: From a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(10):2800–8.
  37. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Remission of Proteinuria Improves Prognosis in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(12):3177–83.
  38. Donadio J V, Bergstralh EJ, Grande JP, Rademcher DM. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(7):1197–203.
  39. Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. Vol. 18, *Journal of Nephrology*. 2005. p. 503–12.
  40. Milovanceva-Popovska M, Grcevska L, Dzikova S, Ristovska V, Nikolov V, Polenakovic M. IgA nephropathy: 23 years of follow-up. *Prilozi*. 2006;27(2):13–27.
  41. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(4):728–35.
  42. Kanno Y, Okada H, Saruta T, Suzuki H. Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year follow-up. *Clin Nephrol*. 2000;54(5):360–5.
  43. Fellin G, Gentile M, Duca G, et al. Renal function in IgA nephropathy with established renal failure. *Nephrol Dial Transpl*. 1988;3:17–23.
  44. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: A clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis*. 1997;29(6):829–42.

45. Roberts ISD, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: Pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int.* 2009;76(5):546–56.
46. Coppo R, Troyanov S, Camilla R, Hogg RJ, Cattran DC, Cook HT, et al. The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. *Kidney Int.* 2010;77(10):921–7.
47. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts ISD, Troyanov S, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: Rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int.* 2009;76(5):534–45.
48. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the Risk for Dialysis or Death in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(4):752–61.
49. McDonald SP, Russ GR. Recurrence of IgA nephropathy among renal allograft recipients from living donors is greater among those with zero HLA mismatches. *Transplantation.* 2006;82(6):759–62.
50. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64(6):797–808.
51. Nossent H. End-stage renal disease in the patient with SLE. In: Lewis E, Schwartz M, Korbet S, editors. *Lupus Nephritis*. New York: Oxford University Press; 2009. p. 284–304.
52. Moroni G, Tantardini F, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Poli F, et al. The long-term prognosis of renal transplantation in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(5):903–11.
53. Chadban SJ, Kwan T. Recurrent Disease in Kidney Transplantation. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed. Elsevier;

2015. p. 1222–33.
54. Keller F, Oehlenberg B, Kunzendorf U, Schwarz A, Offermann G. Long-term treatment and prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 1989 Apr;31(4):190–7.
  55. Chen S, Tang Z, Xiang H, Li X, Chen H, Zhang H, et al. Etiology and outcome of crescentic glomerulonephritis from a single center in China: A 10-year review. Vol. 67, *American Journal of Kidney Diseases.* 2016. p. 376–83.
  56. Koyama A, Yamagata K, Makino H, Arimura Y, Wada T, Nitta K, et al. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: Etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol.* 2009;13(6):633–50.
  57. Tang Z, Wu Y, Wang Q, Zeng C, Yao X, Hu W, et al. Clinical spectrum of diffuse crescentic glomerulonephritis in Chinese patients. *Chin Med J (Engl).* 2003;116(11):1737–40.
  58. Charles Jennette J. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003;63(3):1164–77.
  59. Gupta R, Singh L, Sharma A, Bagga A, Agarwal SK, Dinda AK. Crescentic glomerulonephritis: a clinical and histomorphological analysis of 46 cases. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011;54(3):497–500.
  60. López-Gómez JM, Rivera F. Renal biopsy findings in acute renal failure in the cohort of patients in the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(3):674–81.
  61. Lin W, Chen M, Cui Z, Zhao M-H. The Immunopathological Spectrum of Crescentic Glomerulonephritis: A Survey of 106 Patients in a Single Chinese Center. *Nephron Clin Pract.* 2010;116(1):c65–74.
  62. Merkel F, Pullig O, Marx M, Netzer KO, Weber M. Course and prognosis of anti-



basement membrane antibody (anti-BM-Ab)-mediated disease: report of 35 cases.  
Nephrol Dial Transplant. 1994;9(4):372–6.

63. Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. Vol. 13, Autoimmunity Reviews. 2014. p. 723–9.

## 12. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Slavonskom Brodu, 1.1.1994., osnovnu školu sam pohađao u OŠ „Ivan Kozarac“ u Županji, i OŠ „Pakoštane“ u Pakoštanima, nakon čega sam završio gimnaziju „Franje Petrića“ u Zadru. Uz osnovnu i srednju školu završio sam i osnovnu glazbenu školu „Biograd na Moru“, instrument glasovir. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisujem 2012. godine.

Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja sudjelovao sam u brojnim natjecanjima iz područja prirodnih znanosti, a najveće uspjehe postizao sam odlascima na državno natjecanje iz kemije. Član sam košarkaške sekcije Medicinskog fakulteta, koja je u razdoblju mog sudjelovanja u sekciji ostvarila povijesni uspjeh na Sveučilišnom prvenstvu grada Zagreba osvojivši 2. mjesto, uz to osvojivši 3 zlatne medalje na natjecanju „Humanijada“, i sudjelovao na 3. World Inter Universities Championship u Barceloni 2017. U sklopu studentske sekcije CroMSIC, organizirao sam projekt „No Shave November“ gdje nam je cilj bio podići svijest o karcinomima muškog spolnog sustava.

Od jezika aktivno se služim engleskim jezikom u čitanju i pisanju. Od računalnih programa aktivno se znam služiti Microsoft Office alatima.