

# Povrat glomerulonefritisa u bolesnika s transplantiranim bubregom

---

Paskojević, Karla

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:105:643421>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2021-11-27**



Repository / Repozitorij:

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



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

**Karla Paskojević**

Povrat glomerulonefritisa u bolesnika s  
transplantiranim bubregom

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Karla Paskojević**

Povrat glomerulonefritisa u bolesnika s  
transplantiranim bubregom

DIPLOMSKI RAD

**Zagreb, 2018.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, KBC Zagreb, pod vodstvom dr. sc. Ivane Vuković Brinar dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

# Sadržaj

<b>SAŽETAK</b> .....	
<b>SUMMARY</b> .....	
<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. GLOMERULARNE BOLESTI KAO UZROK ZATAJENJA BUBREŽNE FUNKCIJE .....	1
1.1.1. <i>IgA nefropatija</i> .....	3
1.1.2. <i>Fokalna segmentalna glomeruloskleroza</i> .....	4
1.1.3. <i>Membranski glomerulonefritis</i> .....	4
1.1.4. <i>Membranoproliferativni glomerulonefritis</i> .....	5
1.1.5. <i>Lupus nefritis</i> .....	6
1.1.6. <i>Vaskulitisi</i> .....	6
1.1. TRANSPLANTACIJA BUBREGA KAO METODA NADOMJEŠTANJA BUBREŽNE FUNKCIJE .....	7
1.2. POVRAT GLOMERULONEFRITISA U TRANSPLANTIRANI BUBREG .....	8
1.3. GLOMERULONEFRITIS <i>DE – NOVO</i> .....	10
1.4. LIJEČENJE POVRATA GLOMERULONEFRITISA .....	11
1.5. ISHOD TRANSPLANTACIJE BUBREGA KOD BOLESNIKA S GLOMERULONEFRITISOM KAO OSNOVNOM BOLEŠĆU BUBREGA .....	12
1.6. DUGOROČNO PREŽIVLJENJE PRESATKA NAKON POVRATA GLOMERULONEFRITISA .....	14
<b>2. HIPOTEZA</b> .....	<b>16</b>
<b>3. CILJEVI</b> .....	<b>16</b>
<b>4. ISPITANICI I METODE</b> .....	<b>17</b>
<b>5. REZULTATI</b> .....	<b>19</b>
5.1. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE TRANSPLANTIRANIH BOLESNIKA ZBOG GLOMERULONEFRITISA KAO OSNOVNE BOLESTI BUBREGA .....	20
5.2. PODATCI O TRANSPLANTACIJI BOLESNIKA ZBOG GLOMERULONEFRITISA KAO OSNOVNE BOLESTI BUBREGA.....	21
5.3. PODATCI O PROMJENI TJELESNE MASE I KONTROLE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE TIJEKOM PRAĆENJA BOLESNIKA ZBOG GLOMERULONEFRITISA KAO OSNOVNE BOLESTI BUBREGA .....	23
5.4. FUNKCIJA PRESATKA TIJEKOM PET GODINA PRAĆENJA PREMA KREATININU I PROTEINURIJI KOD BOLESNIKA ZBOG GLOMERULONEFRITISA KAO OSNOVNE BOLESTI BUBREGA .....	24
5.5. PATOHISTOLOŠKI NALAZI BIOPTATA PRESATKA BOLESNIKA S GLOMERULONEFRITISOM KAO OSNOVNOM BOLESTI BUBREGA I UČESTALOST GUBITKA PRESATKA TIJEKOM PET GODINA PRAĆENJA .....	26
5.6. PREŽIVLJENJE PRESATKA CENZURIRANO I NE – CENZURIRANO ZA MORTALITET PET GODINA NAKON TRANSPLANTACIJE KOD BOLESNIKA S GLOMERULONEFRITISOM KAO OSNOVNOM BOLESTI BUBREGA.....	29
<b>6. RASPRAVA</b> .....	<b>32</b>
<b>7. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>36</b>
<b>ZAHVALE</b> .....	<b>37</b>
<b>POPIS LITERATURE</b> .....	<b>38</b>
<b>ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>47</b>

## POPIS OZNAKA I KRATICA

GN	Glomerulonefritisi
NBF	Nadomještanje bubrežne funkcije
IgAN	IgA nefropatija
FSGS	Fokalna segmentalna glomeruloskleroza
MPGN	Membranoproliferativni glomerulonefritis
KBB	Kronična bubrežna bolest
KBZ	Kronično bubrežno zatajenje
ESRD	eng. End stage renal disease; Završni stadij kronične bubrežne bolesti
eGFR	eng. Estimated glomerular filtration rate; Procjena brzine glomerularne filtracije
ACE	eng. Angiotensin-converting-enzyme; Angiotenzin-konvertirajući enzim
MGN	Membranski glomerulonefritis
SLE	Sustavni eritematozni lupus
DDD	eng. Dense deposit disease; Bolest gustih depozita
C3GN	C3 glomerulonefritis
ANCA	engl. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies; Antineutrofilna citoplazmatska antitijela
anti-GBM	eng. Anti-glomerular basement membrane; Antitijela na bazalnu membranu glomerula
CNI	eng. Calcineurin inhibitor; Kalcineurinski inhibitor
TaC	Takrolimus

CyA	Ciklosporin A
MMF	Mikofenolat mofetil
Aza	Azatioprin
mTOR	eng. Mammalian target of rapamycin inhibitors; Inhibitori ciljne molekule rapamicina u sisavaca
PLA2R	eng. Phospholipase A2 Receptor; Receptor fosfolipaze A2
CD20	eng. B-lymphocyte antigen CD20; B-limfocitni antigen CD20
PRA	eng. Panel reactive antibody; Panel reaktivna protutijela
KVB	Kardiovaskularne bolesti
HLA (MM)	eng. Human leukocyte antigen (Miss match); Sustav humanog leukocitnog antigena (nepodudarnost)
CMV	Citomegalovirus
DGF	eng. Delayed graft function; Odgođena funkcija grafta
NODAT	eng. New onset diabetes after transplantation; Novonastali dijabetes nakon transplantacije
IL – 2	Interleukin 2
BMI	eng. Body mass indeks; Indeks tjelesne mase
AH	Arterijska hipertenzija

## **Sažetak**

### **Povrat glomerulonefritisa u bolesnika s transplantiranim bubregom**

Karla Paskojević

Glomerulonefritisi (GN) su treći po učestalosti uzrok terminalnog zatajenja bubrežne funkcije dok je transplantacija metoda izbora u nadomještanju bubrežne funkcije (NBF). Kod transplantiranih bolesnika postoji rizik povrata osnovne bolesti za koji se smatra da je jedan od važnijih uzroka gubitka funkcije presatka.

Cilj ovog istraživanja je ustanoviti utjecaj glomerularne bolesti kao primarne bolesti nativnih bubrega, kao i samog povrata osnovne bolesti, na ishod transplantacije i petogodišnje preživljenje presatka. Retrospektivno smo analizirali 120 bolesnika s biopsijom potvrđenim GN koji su transplantirani u razdoblju od 2007. do 2012. IgA nefropatija (IgAN), fokalna segmentalna glomeruloskleroza (FSGS) i membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN) su predstavljali 75% podtipova GN. Sumnju na povrat bolesti smo definirali proteinurijom > 1g, dok je sam povratak potvrđen biopsijom. Izolirani povrat osnovne bolesti je dokazan u 75% bolesnika od kojih je najčešći i najznačajniji povrat bolesti bio uslijed MPGN-a (44% patohistološki dokazanih povrata). U 25% ispitanika s povratom MPGN došlo je do gubitka funkcije presatka definiranog potrebom za NBF. Udio povrata FSGS-a iznosio je 33,3% patohistološki dokazanih povrata, te u ni jednom slučaju nije došlo do gubitka funkcije presatka. Povrat IgAN je dijagnosticiran u 1 bolesnika (11,1%), kao i lupus nefritis (11,1%) kod kojeg je došlo do gubitka funkcije presatka. Funkcionalan presadak nakon petogodišnjeg praćenja imalo je 70% bolesnika, dok je gubitak funkcije presatka ili graftektomija uslijedila kod 18 bolesnika (15%), od kojih su 2 (11,1%) imala povrat osnovne bolesti.

Glomerulonefritisi kao primarna bolest nativnih bubrega kao i sam povrat osnovne bolesti, nemaju negativan utjecaj na ishod transplantacije i dugoročno preživljenje presatka.

Ključne riječi: glomerulonefritisi, povrat glomerulonefritisa, preživljenje presatka



## Summary

### Recurrent glomerulonephritis in kidney transplant patients

Karla Paskojević

Glomerulonephritis (GN) is the third most common cause of end-stage kidney failure while the transplantation is a method of choice for renal replacement therapy. Transplant patients have a risk of recurrent GN which is considered to be an important cause of allograft loss.

The aim of this study was to determine the effect of glomerular disease as a primary disease in native kidneys, as well as recurrence, on transplantation outcome and five-year allograft survival. We have retrospectively analyzed 120 patients with biopsy-proven glomerulonephritis, that have received a renal transplant from 2007 through 2012. IgA nephropathy (IgAN), focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and membranoproliferative glomerulonephritis (GN) represented 75% of GN subtypes. Recurrence suspicion was defined as proteinuria >1g while the recurrence itself was confirmed by biopsy. Isolated recurrence was proved in 7,5% patients while the most common and significant recurrence was due to MPGN (44% of biopsy-proven GN). Allograft loss, defined as a need for renal replacement therapy, was found in 25% of patients with recurrent MPGN. Recurrent FSGS occurred in 33,3% of biopsy-proven recurrences, and none of the allografts was lost. IgAN recurrence was diagnosed in one patient (11,1%), as well as lupus nephritis (11,1%) which resulted in allograft loss. Functional allograft after five-year follow up was found in 70% of patients while the allograft loss or graftectomy occurred in 18 patients (15%), of whom 2 (11,1%) had a recurrence.

Glomerulonephritis as a primary disease in native kidneys, as well as recurrence, don't have a negative impact on transplantation outcome and long-term allograft survival.

Keywords: glomerulonephritis, recurrent glomerulonephritis, allograft survival

# 1. UVOD

## 1.1. Glomerularne bolesti kao uzrok zatajenja bubrežne funkcije

Glomerularne bolesti su promjene u bubregu koje poglavito zahvaćaju glomerule uz reperkusije na tubulointersticiju, te smanjuju mogućnost bubrega da adekvatno odstranjuje štetne tvari iz organizma. Klasificiraju se na primarne, idiopatske bolesti glomerula ili sekundarne bolesti glomerula u sklopu drugih sustavnih bolesti. Nadalje mogu se klasificirati prema etiopatogenezi, patohistološkoj slici ili kliničkoj prezentaciji. Osnovna podjela utemeljena je upravo na kliničko patološkoj povezanosti. Patohistološku dijagnozu dobivamo komplementarnom sintezom rezultata svjetlosne mikroskopije, imunoflorescencije i elektronske mikroskopije. Patohistološki se glomerularne bolesti dijele na upalne (proliferativne), odnosno glomerulonefritise i neupalne (neproliferativne), tj. glomerulopatije (1,2). Klinička prezentacija obuhvaća pet kliničkih slika: brzonapredujući glomerulonefritis, akutni nefritički sindrom, nefrotski sindrom, kronični glomerulonefritis, te asimptomatsku proteinuriju i eritrocituriju. Brzonapredujući glomerulonefritis se očituje nespecifičnim simptomima zatajenja bubrežne funkcije u vidu umora, smanjenja količine dnevnog urina, mučnine, inapetencije, a laboratorijski hematurijom i proteinurijom uz najčešće uredan arterijski tlak. Sukladno imenu brzo progredira do terminalnog oštećenja funkcije organa i stoga se smatra hitnim stanjem u medicini i zahtjeva promptno postavljanje dijagnoze i primjenu terapije. Akutni nefritički sindrom obilježava nagli nastup arterijske hipertenzije, edema i oligurije uz hematuriju i proteinuriju, dok nefrotski sindrom predstavlja hypoalbuminemija s generaliziranim edemima uzrokovana značajnom proteinurijom (>3,5 g/dU) i zadržavanjem soli, hipo- ili normo- tenzija, hiperkolesterolemija i lipidurija. Kod kroničnog glomerulonefritisa postepeno dolazi do gubitka bubrežne funkcije, te nalazimo perzistentnu proteinuriju s ili bez hematurije, i arterijsku hipertenziju. Peti oblik je asimptomatska hematurija i/ili proteinurija, s kojom nisu udruženi hipertenzija, edemi ni poremećaj bubrežne funkcije. Bitno je naglasiti da različite kliničke prezentacije mogu biti povezane s više patohistoloških entiteta.

Biopsija bubrega je zlatni standard u dijagnostici glomerularnih bolesti. Uvijek je potrebna kliničko – patološka korelacija u postavljanju dijagnoze i odluke o liječenju (3,4).

U razvijenim zemljama među najčešće bolesti koje dovode do kronične bubrežne bolesti spadaju šećerna bolest (20-40%), glomerulonefritisi (10-20%) i hipertenzija (5-20%) (5).

Kronična bubrežna bolest (KBB) je definirana kao poremećaj bubrežne građe ili funkcije koji traje duže od 3 mjeseca te ima nepovoljan utjecaj na zdravlje. Glomerularna filtracija je smanjena dok ostali znakovi oštećenja bubrega mogu biti: povišena razina albumina u urinu, poremećaj elektrolita ili sedimentacije urina, kao i strukturalne promjene vidljive histološki ili pomoću slikovne dijagnostike (6). Sama prevalencija bolesti je između 8-16% i raste diljem svijeta (7).

Kronična bubrežna bolest se može stupnjevati na osnovu glomerularne filtracije i albuminurije u 5 stadija (Slika 1.) no bitno je naglasiti da ukoliko ne postoje navedeni znakovi koji govore u prilog oštećenja bubrega, tada ni stadij G1 ni G2 ne zadovoljava kriterije za postavljanje dijagnoze. Stoga se kao referentni kriterij za postavljanje dijagnoze KBB uzima glomerularna filtracija  $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  (G3a). Završni stadij (G5), odnosno kronično bubrežno zatajenje (KBZ), odgovara vrijednostima glomerularne filtracije  $<15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  (6) te zahtjeva nadomještanje bubrežne funkcije. U velikim registrima NBF, glomerularne bolesti su važan uzrok zatajenja bubrežne funkcije s udjelom od 25 – 40% uzroka zatajenja bubrežne funkcije.

Navedeno je u skladu i s izvještajem Hrvatskog zavoda za nadomještanje bubrežne funkcije iz 2014. prema kojem su glomerulonefritisi, nakon dijabetičke nefropatije i krvožilne bolesti bubrega, treći po učestalosti uzrok ESRD (*end stage renal disease*) (8,9). Prevalencija GN je vjerojatno još i viša zbog velikog broja bolesnika uključenih u NBF kojima nije učinjena biopsija bubrega ili su se javili u terminalnom zatajenju bubrežne funkcije. Prema istraživanju O'Shaughnessy *et. al*, rađenom na osnovi podataka iz US Renal Data System (USRDS) za razdoblje od 1996 do 2011, bolesnici u NBF i glomerularnim bolestima klasificirani su u 6

podtipova: IgA nefropatija, fokalna segmentalna glomeruloskleroza, membranski glomerulonefritis, membranoproliferativni glomerulonefritis, lupus nefritis i vaskulitisi (10).

Prognoza KBB prema kategorijama GFR i albuminurije: KDIGO 2012				Kategorije perzistentne albuminurije		
				Opis i raspon		
				A1	A2	A3
				Normalna do blago povišena <30 mg/g <3 mg/mmol	Umjereno povišena 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Značajno povišena >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR kategorije (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) Opis i raspon	G1	Normalna ili visoka	≥90			
	G2	Blago snižena	60-89			
	G3a	Blago do umjereno snižena	45-59			
	G3b	Umjereno do značajno snižena	30-44			
	G4	Značajno snižena	15-29			
	G5	Zatajenje bubrega	<15			

**Slika 1. Stadij kronične bubrežne bolesti prema kategorijama eGFR i albuminurije**

### 1.1.1. IgA nefropatija

IgA nefropatija je najčešći primarni glomerulonefritis u svijetu. Bolest je definirana prisustvom dominantnih ili kodominantnih IgA depozita u glomerulu (11). Unutar svih glomerularnih bolesti, prevalencija IgA nefropatije je 30-45% u Azijaca, 30-45% u bijelaca, a rjeđa je u crnaca (12,13). Najčešće se očituje između desete i tridesete godine, te je češća u muškaraca (14). Većina bolesnika se prezentira mikro ili makro hematurijom, a samo 4-13% akutnim nefritičkim sindromom (15.) Prirodni tijek bolesti je sporoprogredirajuća bolest s mogućnosti prelaska u brzonapredujuće bubrežno zatajenje. Upravo zbog toga ključno su redovite kontrole funkcije bubrega uz što adekvatniju kontrolu arterijske hipertenzije i proteinurije najčešće ACE (*angiotensin converting enzyme*) inhibitorima. U slučaju porasta kreatinina i/ili proteinurije, a

nakon biopsije bubrega, IgA glomerulonefritis se liječi kortikosteroidnom terapijom. Unutar 10 godina, sliku terminalnog bubrežnog zatajenja razvit će 15-20% odraslih, te 10% djece (16).

### 1.1.2 .Fokalna segmentalna glomeruloskleroza

Fokalna segmentalna glomeruloskleroza je kliničkopatološki entitet koji označava primarnu (idiopatsku) bolest, karakteriziranu gubitkom nožica podocita, ali i lezije koje se događaju sekundarno u sklopu kronične bubrežne bolesti. Termin fokalna označava da nisu svi glomeruli zahvaćeni, a segmentalna da su promjene samo u dijelovima zahvaćenih glomerula (17). Incidencija se razlikuje od 2 do 41% u različitim dijelovima svijeta. U SAD-u na FSGS otpada 36% primarnih glomerularnih bolesti, u Europi 6-15% a u Aziji 2-11%. Zadnjih dvadesetak godina, stopa incidencije je u porastu (18). Primarna bolest se u 50-60% odraslih te 75-90% djece prezentira nefrotskim sindromom, a ujedno je i najčešći uzrok nefrotskog sindroma u odraslih (19). Vjeruje se da je uzrok primarnog FSGS cirkulirajući faktor koji oštećuje podocite (20). Liječi se kortikosteroidima u kombinaciji s ciklofosamidom ili kalcijneurinskim inhibitorima, te rituksimabom (1). Prognoza ovisi o histološkom podtipu, stupnju proteinurije i odgovoru na terapiju. Desetogodišnje preživljenje u bolesnika s nefrotskom proteinurijom iznosi 45% dok je za ne – nefrotsku proteinuriju 91% (21).

### 1.1.3 .Membranski glomerulonefritis

Membranski glomerulonefritis (MGN), poznat kao i membranska nefropatija, predstavlja zadebljanje glomerularne bazalne membrane zbog subepitelnih nakupina depozita imunokompleksa (22). Nema celularne proliferacije ni infiltracije. MGN je u većini slučajeva idiopatski, češći u odraslih kao i u muškaraca. Sekundarnih oblik javlja se u otprilike 25%

odraslih te čak 80% djece(23). Hepatitis B, lijekovi (poput nesteroidnih upalnih lijekova), sustavni eritematozni lupus (SLE) i karcinomi spadaju među najčešće uzroke sekundarnog MGN. Klinički se prezentira edemima i/ili nefrotskim sindromom s proteinurijom nefrotskog stupnja (u 80%) (24). Prirodni tijek bolesti se može prikazati „pravilom trećine“; u trećine bolesnika proteinurija perzistira, druga trećina ulazi u spontanu remisiju, a jedna trećina progredira do završnog stadija kronične bubrežne bolesti (1).

#### 1.1.4 .Membranoproliferativni glomerulonefritis

Membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN) je kliničko patološki entitet koji obilježava umnažanje mezangijskih stanica, endokapilarna proliferacija te stvaranje duplikatura glomerularne bazalne membrane. Naziva se još i mezangiokapilarni glomerulonefritis (25). Budući da je MPGN često patohistološki rezultat sustavne bolesti, traganje za sekundarnim uzrokom poput infekcije, autoimune, solidne ili hematološke maligne bolesti, ili poremećaja sustava komplementa je neizostavan dio dijagnostičkog algoritma. Dijagnoza idiopatskog MPGN se postavlja isključenjem sekundarnih uzroka bolesti. Nedavna etiopatogenetska podjela ovisno o odlaganju različitih imunoglobulina i faktora komplementa u imunoflorescenciji ili pak isključivo odlaganju C3 (*component 3*) faktora komplementa upućuje na DDD (*dense deposit disease*) ili C3 glomerulonefritis (C3GN). Navedeno je bitno razlikovati zbog drugačijih terapijskih opcija. Sveukupna incidencija i prevalencija MPGN opada, ponajviše u razvijenim zemljama. Razlog tome mogli bi biti bolji higijenski uvjeti i kontrola infektivnih bolesti (26). U djece i mlađih se najčešće pojavljuje između 8 i 16 godina, dok u odrasloj populaciji žene češće oboljevaju od muškaraca (1). Bolest se može prezentirati na razne načine, od asimptomatske proteinurije i hematurije sve do brzonapredujućeg glomerulonefritisa (25). Uz maksimalnu suportivnu terapiju,

liječi se kombinacijskom terapijom imunosupresiva. Tijekom deset godina, u 50% bolesnika dolazi do terminalnog zatajenja bubrežne funkcije (27).

#### 1.1.5 .Lupus nefritis

Lupus nefritis je bitan za izdvojiti, budući da je glavni determinirajući čimbenik prognoze bolesnika sa sistemnim eritematoznim lupusom. Razvije se u otprilike 60% bolesnika (28). Patohistološki se dijeli na više razreda od kojih su membranoproliferativni i membranski najbitniji za spomenuti (29). Uglavnom obolijevaju žene u dvadesetima i tridesetima, a češći je kod crne rase. Klinički i laboratorijski se može očitovati proteinurijom, hematurijom, nefrotskim ili nefritičkim sindromom. Nefritis je rijetko prva manifestacija SLE, uglavnom se očituje unutar 5 godina od početka bolesti, te može potvrditi sumnju na SLE (30). Bolest ima relapsni tijek s periodima remisije uz terapiju. Najčešće se liječi kombinacijom kortikosteroida i ciklofosfamida ili mikofenolat mofetila. U četvrtine bolesnika unutar deset godina bolest progredira do ESRD (1).

#### 1.1.6. Vaskulitisi

Bubreg je često ciljani organ zahvaćen vaskulitisom – upala krvnih žila. Kliničko patološka klasifikacija dijeli vaskulitise prema tipu krvnih žila koje zahvaćaju, odnosno na velike, srednje velike i male žile. Vaskulitis malih žila najčešće pogađa bubreg. Dijelimo ih na učestalije, ANCA (*Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) pozitivne vaskulitise koji se dijele na mikroskopski poliangitis, granulomatozu s poliangitisom i granulomatozu s eozinofilijom, te na rjeđe, ANCA – negativne vaskulitise, odnosno IgA vaskulitis (Henoch-Schönleinova purpura), vaskulitis povezan s krioglobulinemijom i anti-GBM (*Anti-glomerular basement membrane*) nefritis. ANCA vaskulitisi podjednako pogađaju muškarce i žene, s vrškom pojavljivanja u šezdesetim i

sedamdesetim godinama života. Češće se javljaju u bijelaca. Bolest je ograničena na bubrege u 20% slučajeva. Tipično se prezentira brzonapredujućim glomerulonefritisom s akutnim oštećenjem bubrežne funkcije, hematurijom i ne – nefrotskom proteinurijom (31,32). Prisutnost eritrocitnih cilindara u urinu s velikom vjerojatnošću ukazuje na moguću dijagnozu vaskulitisa. Ako se bolest ne liječi završava terminalnim stadijem bubrežnog zatajenja (33).

### **1.1. Transplantacija bubrega kao metoda nadomještanja bubrežne funkcije**

Kada dođe do terminalnog zatajenja funkcije bubrega, bolesnicima su na raspolaganju tri metode nadomještanja bubrežne funkcije: hemodijaliza, peritonejska dijaliza i transplantacija bubrega. Transplantacija bubrega je metoda izbora u bolesnika sa zatajenjem bubrežne funkcije. U usporedbi s hemodijalizom ona produžuje preživljenje i omogućava značajno bolju kvalitetu života (34). Najbolji rezultati postižu se preemtivnom transplantacijom bubrega, odnosno transplantacijom koja se izvodi prije započinjanja dijalitičkog liječenja. Ipak, transplantacija neovisno o tome bila preemtivna ili kada su bolesnici već u nadomještanju bubrežne funkcije je najbolja metoda liječenja zatajenja bubrežne funkcije (35).

Imunosupresivnu terapiju čine lijekovi koji inhibiraju ili suprimiraju aktivnost imunskog sustava kako ne bi došlo do imunološke reakcije protiv stranog tkiva, u ovom slučaju bubrežnog presatka. Uz navedeni terapijski učinak imunosupresivi imaju i neželjene posljedice (infekcije, maligne bolesti, toksičnost prema drugim tkivima) (36.) Indukcijska imunosupresija se vrši prije ili tijekom same transplantacije kako bi spriječili akutno odbacivanje presatka, a koriste se antilimfocitni i antitimocitnim lijekovi, te protutijela na interleukin 2 receptor (IL2 RA).

U terapiji održavanja koristi se trojna imunosupresija koja najčešće obuhvaća kalcineurinski inhibitor (CNI - *calcineurin inhibitor*), antimetabolit i kortikosteroidi. U CNI spadaju takrolimus (TaC) i ciklosporin A (CyA), a u antimetabolite mikofenolat mofetil (MMF) i azatioprin (Aza).



Mogu se primjeniti i inhibitori proliferacijskih signala (mTOR inh. – *mammalian target of rapamycin inhibitors*), sirolimus ili everolimus.

Kod perzistentnog i neobjašnjivog porasta kreatinina u serumu transplantiranih bolesnika, kao i kod novonastale proteinurije ( $\geq 3.0$  g/g kreatinina ili  $\geq 3.0$  g kroz 24 sata) indicirana je biopsija bubrega s ciljem utvrđivanja prirode oštećenja presatka koja dalje utječe na liječenje i prognozu. Biopsija presatka se također radi i kod odgođene funkcije presatka, te ako ne uslijedi povoljan odgovor na terapiju akutnog odbacivanja (37). Osim navedene biopsije kada postoji laboratorijsko pogoršanje funkcije presatka, izvode se i protokolarne biopsije s ciljem ranog utvrđivanja odbacivanja, toksičnog oštećenja uzrokovanog lijekovima, te povrata osnovne bolesti, kao i za nadzor terapijskog učinka u slučaju istih (38).

## **1.2. Povrat glomerulonefritisa u transplantirani bubreg**

U transplantiranih bolesnika s glomerulonefritisom kao osnovnom bubrežnom bolešću postoji rizik pojave glomerulonefritisa u presađenom bubregu. Osim o povratu glomerulonefritisa u transplantirani graft, može se raditi i o de novo glomerulonefritisu. Njihovo razlikovanje je ponekad teško, pogotovo ako je predtransplantacijska dijagnoza nepoznata. Za pravilno dijagnosticiranje povratnog glomerulonefritisa potrebno je učiniti biopsiju presatka, te identificirati jednaki podtip glomerulonefritisa kao što je dijagnosticiran i prije same transplantacije. Prevalencija povrata glomerulonefritisa je između 6.0 i 19.6%, te raste s vremenom praćenja (39-43). Razlog ovako širokog raspona leži u tome što se povratni GN često kasno dijagnosticira, ponajprije zbog razvoja klinički nevidljivog, odnosno „tihog“ povrata bolesti koji ne indicira biopsiju, a također i zato što je histološka slika rane faze povrata GN često drugačija od razvijenog stadija bolesti kakav vidimo kod patohistološkog nalaza nativnih bubrega (39). Uz to, same studije su često male s varijabilnim rezultatima, te kratkim vremenom praćenja. U

određenim zemljama biopsija se ne radi toliko često i/ili adekvatno što stvara problem u dijagnosticiranju i primarnog i rekurentnog GN, a sam problem stvaraju i diferencijalne dijagnoze: de novo glomerulonefritis, transplantirani GN (odnosno GN donora), te glomerulopatija presatka (44).

Mlađi primatelji presatka imaju veći rizik od povrata GN do svoje 40. godine, pogotovo ako je primarna dijagnoza IgAN ili FSGS, dok stariji imaju niži rizik povrata bolesti (45).

Kod IgA nefropatije, do povrata dolazi u otprilike 30%, a rijetko se klinički očituje unutar 5 godina od transplantacije. Rizik je povećan kod mlađih, te onih s brzoprogresivnim tipom IgAN u nativnim bubrezima (46,47). Kratko vrijeme ishemije presatka povećava rizik od povrata IgAN, dok ga osnovna terapija steroidima smanjuje (45). Višekratno je potvrđena povezanost između povećanog rizika od povrata i imunosupresivne terapije bez kortikosteroida (48). Povrat bolesti dovodi do povećanog rizika od zatajenja grafta. Unatoč tome, bolesnici s IgA nefropatijom imaju najbolju prognozu u odnosu na druge glomerulonefritise (39).

Do povrata fokalne segmentalne glomeruloskleroze dolazi u 30% slučajeva, a sam povrat može se pojaviti odmah, mjesecima ili godinama nakon transplantacije. Povećan rizik imaju mlađi bolesnici (<15 godina), te rapidna progresija bolesti (razvoj kroničnog bubrežnog zatajenja unutar 3 godine od postavljanja dijagnoze). Najrelevantniji rizični faktor je povrat bolesti u prijašnjem graftu (80% vjerojatnost povrata) (39,49). Sam rizik povrata je niži kod transplantata dobivenog od živog donora (50).

Kod primarnog membranskog glomerulonefritisa, povrat bolesti se može očekivati u 40-50% bolesnika. Histološki se najčešće očituje u prvoj, a zatim oko pete posttransplantacijske godine (51,52). Nalaz anti-PLA2R (*Phospholipase A2 Receptor*) protutijela, prije transplantacije, ukazuje na povećani rizik od povrata, a ako titar protutijela padne nakon transplantacije za oko

50% manja je vjerojatnost povrata, a i ishod je povoljniji ako do povrata dođe u smislu sporije progresije (53).

Povrat membranoproliferativnog glomerulonefritisa uvelike ovisi o podtipu primarne bolesti. Poliklonalni oblik je povezan s nižim rizikom povrata (30-35%), kasnijom pojavom i sporijim napredovanjem, dok se povrat javlja češće i ranije u bolesnika s monoklonalnim Ig depositima (66%) (39). Taj oblik je i agresivniji i češće dovodi do bubrežnog zatajenja (54). C3GN je povezan s visokim rizikom, agresivnijim nastupom, ranijom pojavom povrata bolesti koja u polovice bolesnika završi sa zatajenjem presatka (55). Kod DDD tipa bolesti imamo vrlo visok rizika povrata (80-90%), koji se kasnije javlja i sporo napreduje pa je postotak zatajenja nešto niži (56).

Kod lupus nefritisa klinički se povrat očituje u 10% bolesnika dok je histološki dokaz mnogo češći kod protokol biopsija. Sama bolest uglavnom je blaga i sporo progredira, pa je gubitak funkcije presatka rijedak (57,58).

Rizik od povrata ANCA vaskulitisa iznosi 0-20% u različitim studijama, te nije povezan s prisutnosti ANCA-a u vrijeme presađivanja transplantata (59,50). Prema studiji protokolarnih biopsija, Alexander *et al.* povrat se histološki evidentirao u 25% bolesnika, ali je bolest ostala subklinička što govori o modulacijskoj ulozi imunosupresivne terapije na progresiju bolesti, ali ne i na samu pojavu bolesti, to jest povrat glomerulonefritisa (39).

### **1.3. Glomerulonefritis *de – novo***

Pojava glomerulonefritisa u transplantiranom bubregu koji je patohistološki različit od tipa GN dijagnosticiranog prije same transplantacije nazivamo *de-novo* glomerulonefritisom. Pod tu dijagnozu spada i pojava GN kod bolesnika koji su transplantirani zbog nekog drugog,

neglomerularnog uzroka KBZ. Najčešći oblici *de novo* GN su membranski glomerulonefritis, fokalna segmentalna glomeruloskleroza, anti-GBM nefritis povezan s Alportovim sindromom i lijekovima inducirana trombotička mikroangiopatija.

Samo postavljanje dijagnoze je često otežano zbog istovremenih promjena na glomerulima uzrokovanim akutnim ili kroničnim odbacivanjem. Neki slučajevi *de novo* glomerulonefritisa se javljaju iznimno rano u posttranplantacijskom razdoblju sugerirajući da su oni zapravo rekurentni GN, budući da se *de novo* glomerulonefritisi, uobičajeno, pojavljuju kasnije (39,60). Klinička prezentacija i histološki nalaz *de novo* GN je često sličan primarnom ili sekundarnom GN u nativnim bubrezima (61). *De novo* GN ima negativniji utjecaj na preživljenje presatka u odnosu na povratni glomerulonephritis (50).

#### **1.4. Liječenje povrata glomerulonefritisa**

Problem u liječenju povrata GN istovjetan je problemu kod liječenja GN nativnog bubrega. Nedostatak razumijevanja same patofiziologije osnovne bolesti kao i povrata iznimno ograničava efikasnost liječenja. Za sada postoje samo preporuke za terapiju koje su od upitne učinkovitosti.

Terapijske opcije kod IgA nefropatije su uporaba inhibitora angiotenzin konvertaze ili blokatora angiotenzinskih receptora. Jedna retrospektivna studija navodi da indukcija antitimocitnim globulinom smanjuje učestalost samog povrata (39,50).

Prema nekim istraživanjima, kod povrata FSGS, primjena rituksimaba (anti-CD20 protutijela) može dovesti do izlječenja u određenog dijela bolesnika i to neovisno o broju doza (62). Kod drugih je učinkovita kronična primjena plazmafereze, što govori u prilog cirkulirajućeg faktora kao uzroka nastanka bolesti (63, 64).

Za liječenje povratne membranske nefropatije u većine bolesnika primjenjuju se kalcijeurinski inhibitori koji su učinkoviti za primarnu MN. Druga opcija je kombinacija alkilirajućih agensa (ciklofosamid, klorambucil) i kortikosteroida, ali ona može dovesti do teške leukopenije pa se preporučuje ukidanje mikofenolat mofetila (65,66). U ranoj fazi bolesti uporaba rituksimaba dovodi do parcijalne ili kompletne remisije u 80% bolesnika, te bi se mogla koristiti kao primarna terapija povratne MN bez potrebe za modificiranjem imunosupresivnog režima, uz naglasak povećanog rizika od infekcija (39,52,67).

Kod membranoproliferativnog glomerulonefritisa s monoklonalnim Ig kao potencijalna terapija se navodi rituksimab, za supresiju proizvodnje protutijela dok je za C3GN oblik učinkovita upotreba eculizumaba, inhibitora aktivacije C5 komponente komplementa (52,68,69). Stoga je iznimno bitno točno odrediti podtip MPGN kako bi primjenila djelotvorna terapija.

Za liječenje povrata ANCA vaskulitisa koristi se kombinacija ciklofosfamida i glukokortikoida. Uspješnost uporabe ciklofosfamida doseže oko 69%. Jedna studija navodi i učinkovitost primjene rituksimaba (50).

### **1.5. Ishod transplantacije bubrega kod bolesnika s glomerulonefritisom kao osnovnom bolešću bubrega**

Najčešća komplikacija transplantacije bubrega je disfunkcija presatka. Ako se ne prepozna na vrijeme, odnosno dok je još reverzibilna, disfunkcija presatka može dovesti do terminalnog zatajenja funkcije presatka i potrebe za nadomještanjem bubrežne funkcije dijalizom.

Disfunkciju presatka dijelimo na neposrednu (tijekom transplantacije), ranu (unutar 12 tjedana od transplantacije) i kasnu (nakon 3 mjeseca od transplantacije). Uzroci same disfunkcije mogu biti različiti; akutno i kronično odbacivanje (celularno ili humoralno), kronična nefropatija presatka, BK nefropatija i/ili povrat osnovne bolesti. Znakovi koji upućuju na disfunkciju presatka su porast

kreatinina u serumu, proteinurija, smanjena proizvodnja urina i povećanje arterijskog tlaka, a može se pronaći i leukociturija (70).

Najčešći ishodi nakon transplantacije bubrega su uredna funkcija presatka, disfunkcija presatka i posljedično zatajenje istog (akutno ili kronično zatajenje, povrat osnovne bolesti) ili smrt bolesnika s funkcionirajućim presatkom. Prema istraživanju Briganti *et al.*, glavni uzrok gubitka presatka nakon godinu dana od transplantacije se navodi akutno odbacivanje (3,3%), zatim smrt s funkcionirajućim presatkom (1,7%), povratni glomerulonefritis (0,6%) i kronično odbacivanje (0,3%). Pet godina nakon transplantacije kronično odbacivanje je na prvom mjestu uzroka gubitka presatka (7,8%), a slijedi smrt s funkcionirajućim presatkom (5,6%), povratni glomerulonefritis (3,7%) dok je akutno odbacivanje je na zadnjem mjestu (3,5%). Nakon 10 godina od transplantacije poredak uzroka gubitka presatka je jednak petogodišnjem uz više udjela svakog pojedinom uzroka (20,3%, 15%, 8,4% i 4,1%). Najveća, a ujedno i najranija incidencija gubitka presatka utvrđena je kod bolesnika koji su kao osnovnu bolest imali FSGS i mezangiokapilarni GN tip 1. Usporedbom bolesnika koji su transplantirani zbog glomerulonefritisa i onih bolesnika koji su imali neki drugi uzrok terminalnog zatajenja bubrežne funkcije, incidencija gubitka presatka bila je vrlo slična (45,5% naspram 45,8%), ali je incidencija smrti s funkcionalnim presatkom bila značajno manja u skupini s glomerulonefritisom kao osnovnom bolesti bubrega (14,1 % naspram 25,2%;  $p < 0,001$ ), moguće zbog niže dobi bolesnika s glomerulonefritisom kao osnovnom bolešću (71). Nasuprot tome, iako pokazuje bolje dvadesetogodišnje preživljenje bolesnika s primarnim GN nego kod bolesnika s drugim bubrežnim bolestima (82,2% vs. 75%), preživljenje grafta cenzurirano za mortalitet s funkcionirajućim graftom je lošije u slučaju GN kao primarne bolesti bubrega (49,5% vs. 54%). Uz to je i kumulativna incidencija gubitka grafta veća kod bolesnika s primarnim GN nego kod pridruženih kontrola (68% (95% CI 57-81%) vs. 48% 95%CI 41-56%) (72).

Najčešći uzrok smrti bolesnika s transplantiranim bubregom su kardiovaskularne bolesti (KVB). Rizik KVB je manji u transplantiranih bolesnika u odnosu na one listi za transplantaciju na dijalizi, ali još uvijek ostaje višestruko veći u odnosu na opću populaciju. Ostali najčešći uzroci smrti su infekcije i maligne bolesti (73-75).

### **1.6. Dugoročno preživljenje presatka nakon povrata glomerulonefritisa**

Kroz razdoblje od 10 godina, povratni glomerulonefritis je po učestalosti treći uzrok gubitka transplantata u osoba u kojih je primarna dijagnoza GN, nakon kroničnog odbacivanja i smrti s funkcionirajućim presatkom. Međutim, bitno je naglasiti da je incidencija gubitka presatka slična i kod drugih primarnih uzroka zatajenja bubrega (71).

U bolesnika s povratnim GN postoji dva puta veći rizik od disfunkcije presatka, dok je povratni membranoproliferativni glomerulonefritis povezan s najgorom prognoznom (45). Nakon MPGN, preživljenje bubrega je smanjeno kod povrata fokalne segmentalne glomeruloskleroze i IgA nefropatije. Petogodišnje preživljenje presatka s povratnim MPGN je 30% dok je za FSGS, IgA i MN između 57 i 59%. Prema podacima ANZDATA ( Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry) rizik gubitka presatka unutar deset godina od transplantacije, u bolesnika s povratnom bolesti je otprilike 8,4%, no ta brojka nije globalno reprezentativna zbog drukčijih metoda praćenja bolesnika. Muški spol i povišen PRA (*panel reactive antibody*) se povezuju s povećanim rizikom gubitka presatka (71).

Dvadesetogodišnje preživljenje grafta cenzuriranog za mortalitet, prema istraživanju Moroni *et al.*, je gore kod bolesnika s povratom nego bez povrata GN kod skupine s glomerulonefritsom kao osnovnom bolesti bubrega (24,5% vs. 59,4%), s tim da nije bilo razlike u preživljenju grafta bolesnika s glomerulonefritsiom kao osnovnom dijagnozom bez povrata u graft i onih s drugim primarnim bolestima bubrega (59,4% vs. 54%) (72). Jasno je vidljiv negativan utjecaj povratnog

GN na preživljenje presatka koji se povećava s vremenom praćenja, pogotovo u bolesnika s težom kliničkom prezentacijom tijekom primarne bolesti. Bitno je naglasiti da iznimku čini povrat vaskulitisa ili lupus nefritisa budući da se oni dobro kontroliraju standardnom imunosupresivnom terapijom (50).

Napredak imunosupresivne terapije rezultirao je produženjem i kratkoročnog i dugoročnog preživljenja presatka, no sama terapija primarno djeluje na sprječavanje akutnog i kroničnog odbacivanja, te ima upitan i ograničen učinak na incidenciju i ishod povrata osnovne bolesti (40).

Samo razumijevanje patofiziologije bolesti, rizičnih faktora i posljedica povrata bolesti još uvijek je predmet istraživanja. Nova saznanja govore o iznimnoj važnosti pravilnog dijagnosticiranja GN prije transplantacije budući da ta informacija omogućava prepoznavanje bolesnika s povećanim rizikom povrata bolesti, ali time i utječe na modifikacije u imunosupresivnoj terapiji i praćenju (40,76).



## **2. HIPOTEZA**

Hipoteza ovog istraživanja bila je da glomerularne bolesti kao primarna bolest nativnih bubrega kao i sam povrat osnovne bolesti, ne utječe negativno na ishod transplantacije i dugoročno preživljenje presatka.

## **3. CILJEVI**

3.1. Učestalost različitih primarnih glomerularnih bolesti kod bolesnika transplantiranih od 2007. do 2012. godine u KBC Zagreb

3.2. Ukupna učestalost povrata glomerulonefritisa u transplantirani bubreg, te pojedinih podtipova glomerulonefritisa kod bolesnika transplantiranih zbog glomerulonefritisa kao osnovne bolesti bubrega od 2007. do 2012. godine u KBC Zagreb

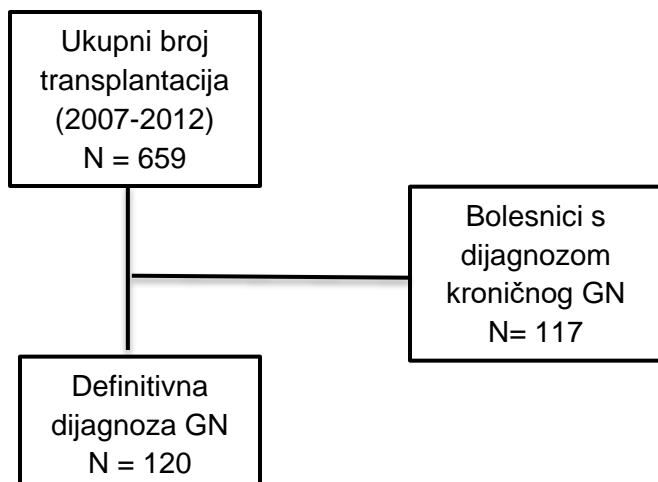
3.3. Utjecaj povrata glomerulonefritisa na ishod funkcije presatka

3.4. Petogodišnje preživljenje grafta kod bolesnika transplantiranih zbog bolesti glomerula

#### 4. ISPITANICI I METODE

Ova je retrospektivna studija provedena na Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju bubrega Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Podatci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije bolesnika kojima je u razdoblju od siječnja 2007. godine do prosinca 2012. godine učinjena transplantacija bubrega nakon zatajenja funkcije nativnih bubrega uslijed glomerulonefritisa. U tom razdoblju ukupno je transplantirano 659 bolesnika od kojih je 237 transplantirano zbog glomerulonefritisa kao uzroka zatajenje bubrežne funkcije. Od 237 bolesnika, njih 120 je imalo patohistološki dokazan glomerulonefritis nativnih bubrega i upravo su oni uključeni u glavnu analizu (Slika 2.)

Iz medicinske dokumentacije uz uobičajene demografske karakteristike bolesnika (spol, dob, tjelesna težina, BMI), promatrano je ukupno vrijeme na hemo- ili peritonejskoj dijalizi, citomegalovirusni status, broj transplantacija, odgođena funkcija grafta, a od laboratorijskih parametara analizirana je funkcija presatka (kreatinin u serumu, klirens kreatinina, proteinurija) kroz pet godina praćenja. Nadalje, istražena je učestalost indukcije, inicijalnog imunosupresivnog protokola, te promjena istog, kao i učestalost, te kontrola arterijske hipertenzije uz broj antihipertenzivnih lijekova korištenih za kontrolu arterijske hipertenzije, kao i učestalost razvoja šećerne bolesti. Povrat bolesti je definiran patohistološkim nalazom istog tipa glomerulonefritisa kao i kod nativnih bubrega. Sumnja na povrat glomerulonefritisa je podrazumijevala proteinuriju veću od 1 g/dU kako bi se obuhvatila i skupina kod kojih nije učinila biopsija presatka. Promatrano je i petogodišnje preživljenje presatka cenzurirano i ne – cenzurirano za mortalitet bolesnika za cijelu skupinu, te podijeljeno prema spolu, imunosupresivnoj terapiji.

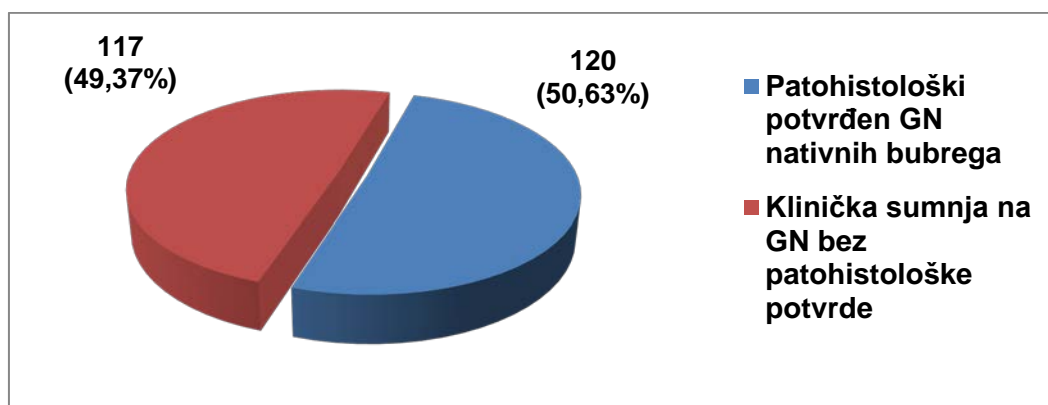


**Slika 2. Dijagram istraživanja**

Podatci 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 s 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. Kaplan Meier analiza je korištena u analizi preživljenja presatka za cijelu skupinu i posebno prema dobi, spolu, različitoj imunosupresivnoj terapiji. Statistička značajnost prihvaćena je uz  $p < 0,05$ .

## 5. REZULTATI

U razdoblju od siječnja 2007. do prosinca 2012. godine u Kliničkom bolničkom centru Zagreb transplantirano je 659 bolesnika od kojih je u 120 biopsijom potvrđen glomerulonefritis kao osnovna bolest bubrega. Dijagnoza kroničnog glomerulonefritisa postavljena je kod 117 bolesnika bez patohistološke potvrde (Slika 3.). Najviše transplantacija s GN kao osnovnom bolesti bubrega obavljeno je 2011. godine, a najmanje 2007. (Tablica 1.).



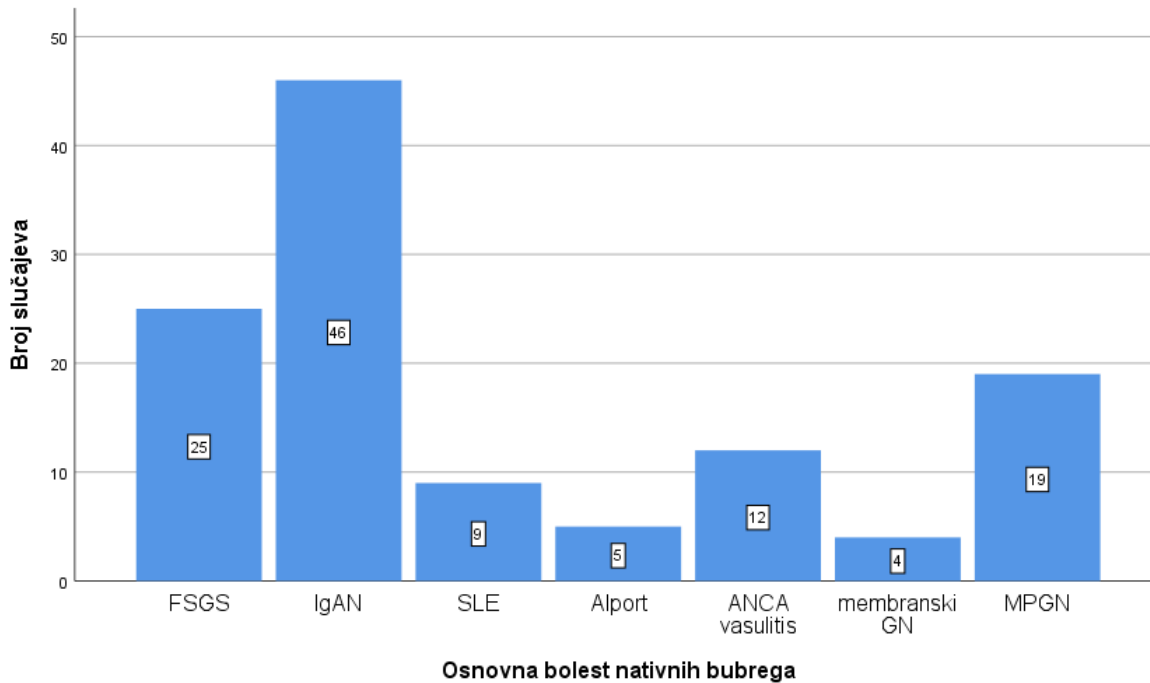
**Slika 3. Raspodjela transplantiranih bolesnika s osnovnom dijagnozom glomerulonefritisa prema patohistološkoj potvrdi**

**Tablica 1. Distribucija transplantiranih s dijagnozom GN po godinama**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Ukupno
Broj transplantiranih s dijagnozom GN	5	16	20	24	36	19	120
Ukupni broj transplantiranih te godine	50	91	107	157	131	123	659
% transplantiranih s dijagnozom GN od ukupnog broja transplantiranih te godine	10	17,58	18,69	15,29	27,48	15,45	18,2

N (%) za kategorijske varijable  
GN - glomerulonefritis

Najčešći podtip glomerulonefritisa kod 120 bolesnika transplantiranih s patohistološki dokazanim glomerulonefritsom kao osnovnom bolešću bila je IgA nefropatija koja je dijagnosticirana u 46 bolesnika (38,34%), slijedi fokalna segmentalna glomeruloskleroza u 25 (20,84%), membranoproliferativni GN u 19 (15%), ANCA vaskulitis u 12 (10%), zatim lupus nefritis (SLE) u 9 (7,5%) te Alportov sindrom u 5 (4,16%) i membranski glomerulonefritis u 4 (3,3%) (Slika 4.).



**Slika 4. Osnovna bubrežna bolest**

FSGS – fokalna segmentalna glomeruloskleroza, IgAN – IgA nefropatija, SLE – lupus nefritis, MPGN – membranoproliferativni GN

### **5.1. Demografske karakteristike transplantiranih bolesnika zbog glomerulonefritisa kao osnovne bolesti bubrega**

Transplantirani bolesnici s glomerulonefritsom kao osnovnom bolešću bubrega su češće bili muškog spola (N=80; 66,7%), a medijan dobi pri započinjanju NBF 39 (25-75C; 27-49) godina. Kao najčešća metoda nadomještanja bubrežne funkcije do transplantacije koristila se hemodijaliza s udjelom od 70% (N=84), zatim peritonejska dijaliza s 14,2% (N=17), dok je

ostatak bolesnika tijekom čekanja na transplantaciju prešao iz jedne metode u drugu. Medijan godina provedenih u NBF nekom od metoda do transplantacije bio je 5 godina (25-75C; 3-8 godina), a dobi pri transplantaciji 44 godine (25-75C; 30,25-52,75). Kod 100 bolesnika (83,3%) se radilo o prvoj transplantaciji bubrega, a kod dvadeset bolesnika (16,7%) o drugoj transplantaciji (Tablica 2).

**Tablica 2. Demografske karakteristike transplantiranih bolesnika s glomerulonefritisom kao osnovnom bolešću bubrega**

Demografske karakteristike		N (%)
Spol	Ženski	40 (33,3)
	Muški	80 (66,7)
Dob pri započinjanju NBF		39 (27-49)
Metoda NBF	HD	84 (70)
	PD	17 (14,2)
	PD pa HD	6 (5)
	HD pa PD	3 (2,5)
Broj godina u NBF hemo ili peritonejskom dijalizom		5 (3-8)
Dob pri tx		44 (30,25-52,75)
Broj tx	Prva tx	100 (83,3)
	Druga tx	20 (16,7)

N (%) za kategorijske varijable; M (25.-75.C) za kontinuirane varijable  
 NBF – nadomještanje bubrežne funkcije, HD – hemodijaliza, PD – peritonejska dijaliza, Tx - transplantacija

## **5.2. Podatci o transplantaciji bolesnika zbog glomerulonefritisa kao osnovne bolesti bubrega**

Broj nepodudarnosti HLA (MM – *eng. miss match*) varirao je od 0 do 5, s najvećim udjelom od 3 nepodudarnosti u 36 bolesnika (30%), zatim 2 i 4 nepodudarnosti u 20 (16,7%) i 17 (14,2) bolesnika. Samo 2 (1,7%) bolesnika su imala MM nula, dok su 4 (3,3%) imala jednu a njih 6 (5%) je imalo 5 nepodudarnosti. Prethodnu neizloženost citomegalovirusu (CMV) imalo je 9 (7,5%) bolesnika. Arterijsku hipertenziju u vrijeme transplantacije imalo je 98 bolesnika (81,7%). Odgođena funkcija grafta (DGF - *delayed graft function*) je bila prisutna kod 26,7% (N=32)

bolesnika, dok je novonastali dijabetes nakon transplantacije (NODAT - *new onset diabetes after transplantation*) dijagnosticiran u 9 (7,5%) bolesnika (Tablica 3.). Indukcija anti IL – 2 (basiliximab) je korištena u 59,2% (N=71) bolesnika. Nijedan bolesnik nije primio antitimocitni globulin u indukciji. Od imunosupresivnih režima najčešće korištena kombinacija bila je ciklosporin A, mikofenolat mofetil i kortikosteroidi (N=87; 72,5%), te zatim trojna kombinacija takrolimus, mikofenolat mofetil i kortikosteroid u 32 (26,7%) bolesnika (Tablica 4). Kod 39 (32,5% ) bolesnika je tijekom praćenja uslijedila promjena imunosupresivne terapije, najčešće zbog odbacivanja (zamjena jednog kalcijneurinskog inhibitora drugim), ili zbog kalcijneurinske toksičnosti ili razvoja tumora u m – tor inhibitor (Tablica 5.)

**Tablica 3. Podatci o transplantaciji bolesnika s glomerulonefritisom kao osnovnom bolešću bubrega**

Podatci o transplantaciji		N (%)
MM	0	2 (1,7)
	1	4 (3,3)
	2	20 (16,7)
	3	36 (30)
	4	17 (14,2)
	5	6 (5)
DGF	Ne	84 (70)
	Da	32 (26,7)
CMV status	IgG (-), IgM (-)	9 (7,5)
	IgG (+), IgM (-)	43 (35,8)
Arterijska hipertenzija	Ne	11 (9,2)
	Da	98 (81,7)
NODAT	Ne	90 (75)
	Da	9 (7,5)

N (%) za kategorijske varijable

MM (*miss match*) – broj nepodudarnosti HLA (*human leukocyte antigen*; humani leukocitni antigen), DGF (*delayed graft function*) - odgođena funkcija grafta, CMV – citomegalovirus, NODAT (*new onset diabetes after transplantation*) – novonastali dijabetes nakon transplantacije

**Tablica 4. Imunosupresivna terapija kod transplantiranih bolesnika s glomerulonefritisom kao osnovnom bolešću bubrega**

		N (%)
Indukcija	bez indukcije	42 (35,0)
	Anti IL – 2 (basiliximab)	71 (59,2)
	antitimocitni globulin	0 (0)
Početna imunosupresija	Tac + MMF + KS	32 (26,7)
	CyA + MMF + KS	87 (72,5)

N (%) za kategorijske varijable

Anti IL-2 – antitijela na interleukin 2, Tac – takrolimus, MMF – mikofenolat mofetil, KS – kortikosteroidi, CyA – ciklosporin A

**Tablica 5. Promjena imunosupresivne terapije kod transplantiranih bolesnika s glomerulonefritisom kao osnovnom bolešću bubrega**

	N (%)
Tac + MMF + KS	15 (12,5)
Cya + MMF + KS	2 (1,7)
mTOR + MMF + KS	14 (11,7)
mTOR + CNI + KS	4 (3,3)
CNI + Aza + KS	2 (1,7)
CNI+ KS	2 (1,7)

N (%) za kategorijske varijable

Tac – takrolimus, MMF – mikofenolat mofetil, KS – kortikosteroidi, Cya – ciklosporin A, mTOR - mammalian target of rapamycin inhibitors, CNI – kalcijneurinski inhibitori, Aza – azatioprin

### **5.3. Podatci o promjeni tjelesne mase i kontrole arterijske hipertenzije tijekom praćenja bolesnika zbog glomerulonefritisa kao osnovne bolesti bubrega**

Bolesnici su tijekom prve godine nakon transplantacije imali značajan porast tjelesne težine, 69,7 kg (25-75C; 60,825-79,275) vs. 74 kg (25-75C; 64-84;  $p < 0,001$ ), te time i indeksa tjelesne mase (BMI – *body mass index*) (23,2 (25-75C; 21,3-26,05) vs. 25,15 (25-75C, 22,83-27,1);  $p < 0,001$ ) (Tablica 6). Tri mjeseca nakon transplantacije arterijsku hipertenziju (AH) imalo je 98 bolesnika (81,7%). Dvadeset šest bolesnika (21,6%) koristilo je  $\geq 3$  antihipertenziva, a 49 (40,8%) je postiglo kontrolu arterijske hipertenzije. Nakon godinu dana od transplantacije broj



bolesnika koji su trošili  $\geq 3$  antihipertenziva iznosio je 25 (20,9%) a pod kontrolom su ukupno bila 53 bolesnika (44,2%). Tri godine nakon transplantacije, 62 bolesnika je uspostavilo kontrolu hipertenzije, odnosno 51,7% (Tablica 7.).

**Tablica 6. Tjelesna težina i indeks tjelesne mase pri transplantaciju te godinu nakon transplantacije bubrega**

TT pri tx	TT nakon 1 god.	p (<0,05)
69,7 (60,825-79,275)	74 (64-84)	<0,001
BMI pri tx	BMI nakon 1 god.	p (<0,05)
23,2 (21,3-26,05)	25,15 (22,83-27,1)	<0,001

M (25.-75.C) za kontinuirane varijable; značajna razlika ( $p < 0,05$ )  
 TT – tjelesna težina, BMI – indeks tjelesne mase (*body mass index*)

**Tablica 7. Učestalost arterijske hipertenzije, broj antihipertenzivnih lijekova i učestalost kontrole arterijske hipertenzije**

	N (%)
Arterijska hipertenzija - 3. mj. nakon tx	98 (81,7)
Broj antihipertenziva $\geq 3$ - 3. mj. nakon tx	26 (21,6)
Pod kontrolom - 3. mj. nakon tx	49 (40,8)
Broj antihipertenziva $\geq 3$ - 1. god. nakon tx	25 (20,9)
Pod kontrolom - 1. god. nakon tx	53 (44,2)
Pod kontrolom - 3. god. nakon tx	62 (51,7)

N (%) za kategorijske varijable  
 Tx- transplantacija

#### **5.4. Funkcija presatka tijekom pet godina praćenja prema kreatininu i proteinuriji kod bolesnika zbog glomerulonefritisa kao osnovne bolesti bubrega**

Od parametara bubrežne funkcije, nije bilo razlike u medijanu vrijednosti kreatinina i proteinurije tijekom pet godina (Tablica 7 i 8).

U ukupno 16 bolesnika tijekom petogodišnjeg praćenja pronađena je proteinurija >1g/dU koja je za potrebe ovog rada uzeta kao sumnja na povrat glomerulonefritisa. U tablici 9. prikazana je distribucija proteinurije >1g/dU po mjesecima, odnosno godinama praćenja.

**Tablica 7. Parametri bubrežne funkcije – kreatinin u serumu tijekom pet godina**

Kreatinin u serumu								
1 mj.	3 mj.	6 mj.	1 god.	2 god.	3 god.	4 god.	5 god.	p (<0,05)
137,5 (110,5-170)	133 (102,75-167,25)	135,5 (106,75-161,25)	133,5 (112-166,5)	137,5 (110,5-167,25)	138,5 (109,5-170,5)	139 (107,5-173,75)	134 (104,75-174,25)	0,316 (df 7)

M (25.-75.C) za kontinuirane varijable; značajna razlika (p<0,05)

**Tablica 8. Parametri bubrežne funkcije – proteinurija tijekom pet godina**

Proteinurija								
1 mj.	3 mj.	6 mj.	1 god.	2 god.	3 god.	4 god.	5 god.	p (<0,05)
0,395 (0,255-0,5725)	0,26 (0,18-0,3675)	0,225 (0,1375-0,2650)	0,19 (0,1175-0,2825)	0,145 (0,095-0,33)	0,225 (0,1525-0,3250)	0,24 (0,1575-0,3625)	0,285 (0,12-0,4575)	0,142 (df 7)

M (25.-75.C) za kontinuirane varijable; značajna razlika (p<0,05)

**Tablica 9. Sumnja na povrat glomerulonefritisa transplantiranih bolesnika zbog glomerulonefritisa kao osnovne bubrežne bolesti**

Bolesnici s proteinurijom >1g N (%)						
6 mj.	1 god.	2 god.	3 god.	4 god.	5 god.	Ukupno
7 (5,8)	9 (7,5)	7 (5,8)	8 (6,7)	6 (5)	7 (5,8)	44

N (%) za kategorijske varijable

## **5.5. Patohistološki nalazi bioptata presatka bolesnika s glomerulonefritisom kao osnovnom bolesti bubrega i učestalost gubitka presatka tijekom pet godina praćenja**

Biopsija presatka je napravljena, bilo zbog značajne proteinurije ili povećanja kreatinina u serumu, kod 33 bolesnika (27,5%) od kojih je u 13 (10,8%) utvrđeno celularno odbacivanje, u 4 (3,3%) humoralno odbacivanje, a u 3 (2,5%) bolesnika kombinacija celularnog i humoralnog odbacivanja. Jedan bolesnik (0,83%) je imao kombinaciju odbacivanja i graft glomerulopatije, a u dvoje (1,66%) odbacivanje i povrat osnovne bolesti bubrega. Kod jednog (0,83) bolesnika ustanovljen je uredan nalaz. Izolirani povrat osnovne bolesti dijagnosticiran je u 9 (7,5%) bolesnika (Tablica 10). Najučestaliji povrat osnovne bolesti ustanovljen je u bolesnika s MPGN-om (N=4, 44% od patohistološki dokazanih povrata; 21,1 % od ukupno transplantiranih bolesnika s MPGN), a slijedi povrat FSGS-a u troje bolesnika (33% patohistološki dokazanih povrata, 12% od ukupno transplantiranih zbog FSGS), te po jedan slučaj IgAN (11% od patohistološki dokazanih povrata, 2,17% od ukupno transplantiranih zbog IgA), i lupus nefritisa (11% od patohistološki dokazanih povrata, 11,1% od ukupno transplantiranih zbog SLE) (Tablica 11). Dvoje bolesnika je patohistološki imalo odbacivanje i povrat bolesti i to u jednom slučaju MPGN, a u drugom IgA nefropatiju. Kod bolesnika s odbacivanjem i MPGN je došlo do zatajenja funkcije presatka, ali budući da se radilo i o odbacivanju teško je reći što je više doprinjelo gubitku funkcije presatka. Stoga su u analizi gubitka funkcije presatka analizirani samo bolesnici koji su imali izolirani povrat glomerulonefritisa u presadak (Tablica 11. i Tablica 12.). Gledano zbirno, neovisno o ishodu, ukupno je do povrata bolesti došlo u 11 bolesnika (9,16%). Nije bilo razlike u utjecaju povrata ili odbacivanja na ishod funkcije presatka (Slika 5.). Analizom patohistoloških bioptata presatka bolesnika koji su kao osnovnu bubrežnu bolest imali kronični glomerulonefritis (N=116) ustanovljeno je kod njih četvero (3,45%) odbacivanje i sumnja na povrat bolesti, kod dvoje MPGN, a drugih dvoje FSGS. Upitno je radi li se o *de novo* glomerulopatijama, pogotovo kod nalaza FSGS.

**Tablica 10. Patohistološki nalaz presatka bolesnika s glomerulonefritisom nativnih bubrega**

Patohistološki nalaz bioptata presatka	N (% prema cijeloj skupini)	% prema bolesnicima kojima je učinjena biopsija	Zatajenje funkcije presatka tijekom praćenja N (%)
Celularno odbacivanje	13 (10,8)	39,44	4 (30,8)
Humoralno odbacivanje	4 (3,3)	12,1	3 (75)
Celularno i humoralno odbacivanje	3 (2,5)	9,1	0 (0)
Povrat osnovne bolesti	9 (7,5)	27,3	2 (22,2)
Odbacivanje i graft glomerulopatija	1 (0,83)	3,0	0 (0)
Odbacivanje i povrat osnovne bolesti	2 (1,66)	6,1	1 (50)
Uredan nalaz	1 (0,83)	3,0	0 (0)

N (%) za kategorijske varijable

**Tablica 11. Učestalost podtipova GN pri povratu osnovne bolesti bubrega**

Podtip glomerulonefritisa	Patohistološki dokazanim povratom osnovne bolesti N (%)	Udio patohistološki dokazanih povrata prema bolesnicima pod rizikom od povrata po podtipovima GN %	Gubitak funkcije presatka zbog povrata po podtipovima GN N (%)	Udio gubitka funkcije grafta prema bolesnicima pod rizikom od povrata %
MPGN	4 (44,4)	21,1	1 (25)	10,5
FSGS	3 (33,3)	12	0 (0)	0
IgAN	1 (11,1)	2,2	0 (0)	0
Lupus nefritis	1 (11,1)	11,1	1 (100)	11,1

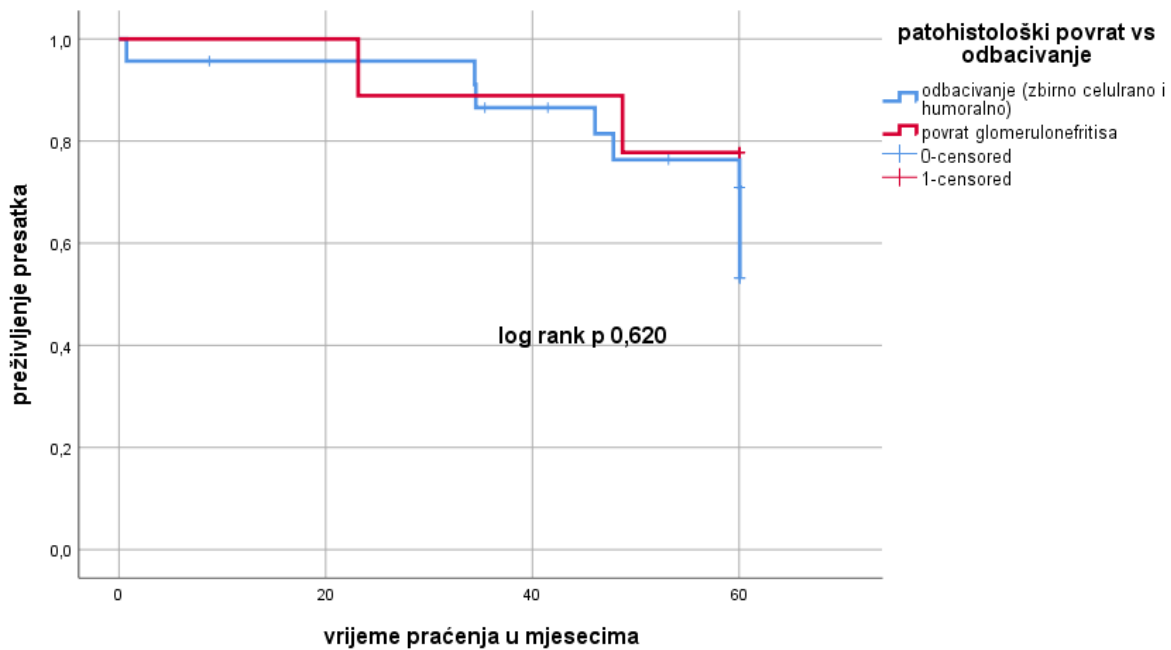
N (%) za kategorijske varijable

MPGN – membranoproliferativni GN, MN – membranska nefropatija, FSGS – fokalna segmentalna glomeruloskleroza, IgAN – IgA nefropatija

**Tablica 12. Ishod presatka i preživljenje u bolesnika s povratom bolesti**

	Broj bolesnika N
Povrat osnovne bolesti	9
Petogodišnje preživljenje presatka	7
Zatajenje funkcije presatka*	2

\*kod jednog bolesnika je gubitku funkcije presatka uslijedila graftektomija



**Slika 5. Petogodišnje preživljenja presatka – patohistološki povrat vs. odbacivanje**

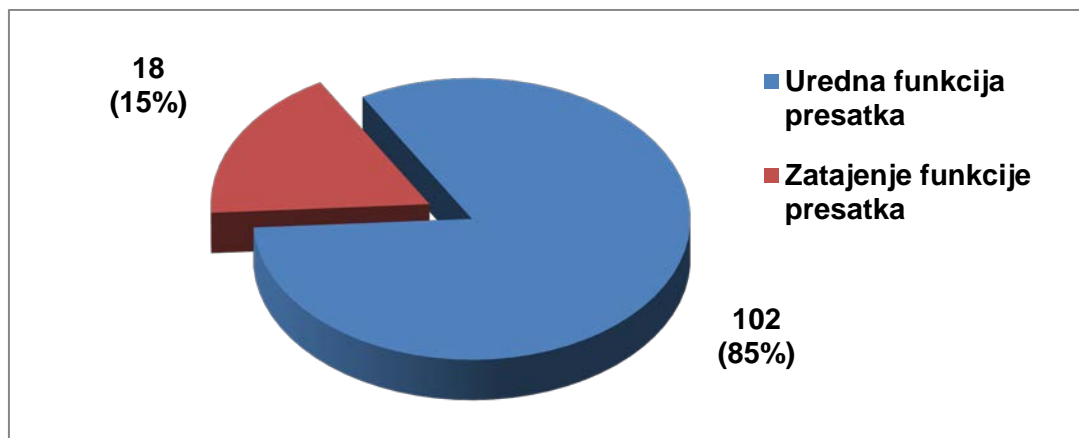
## 5.6. Preživljenje presatka cenzurirano i ne – cenzurirano za mortalitet pet godina nakon transplantacije kod bolesnika s glomerulonefritisom kao osnovnom bolesti bubrega

Funkcionalan presadak nakon petogodišnjeg praćenja imao je 70% bolesnika (N=84), dok je do prestanka funkcije presatka ili grafektomije došlo u 18 bolesnika (15%) (Slika 6.). Mortalitetni ishod dogodio se u 8 (6,7%) bolesnika a iz praćenja je izgubljeno 10 (8,3%) bolesnika (Tablica 13.) Od 8 preminulih, infektivno stanje kao uzrok mortaliteta ustanovljeno je u dvoje (1,7%) bolesnika. Jedan bolesnik (0,8%) je preminuo zbog kardiovaskularnog incidenta, a jedan (0,8%) od posljedica maligne bolesti dok za 4 (3,3%) bolesnika sam uzrok mortaliteta nije poznat (Tablica 15). Promatrajući razlike u varijablama između onih s funkcionirajućim presatkom i gubitkom presatka nije bilo statistički značajnih razlika između skupina, iako je postojala tendencija češćeg gubitka grafta kod muškog spola (17,5%, vs. 10%), imunosupresivnu kombinaciju CyA, MMF i KS (16% vs. 9%) u odnosu na Tac+MMF+KS i bez indukcije (19% vs. 9,9%), te ukoliko je postojala odgođena funkcija presatka (25% vs. 11,9%) (Tablica 14.). Preživljenje presatka cenzurirano za mortalitet s funkcionirajućim presatkom prikazano je na Slici 7.

**Tablica 13. Ishod praćenja transplantiranih bolesnika zbog glomerulonefritisa**

	N (%)
Funkcionalan presadak	84 (70)
Prestanak funkcije presatka ili grafektomija	18 (15)
Mortalitet	8 (6,7)
Izgubljen iz praćenja	10 (8,3)

N (%) za kategorijske varijable



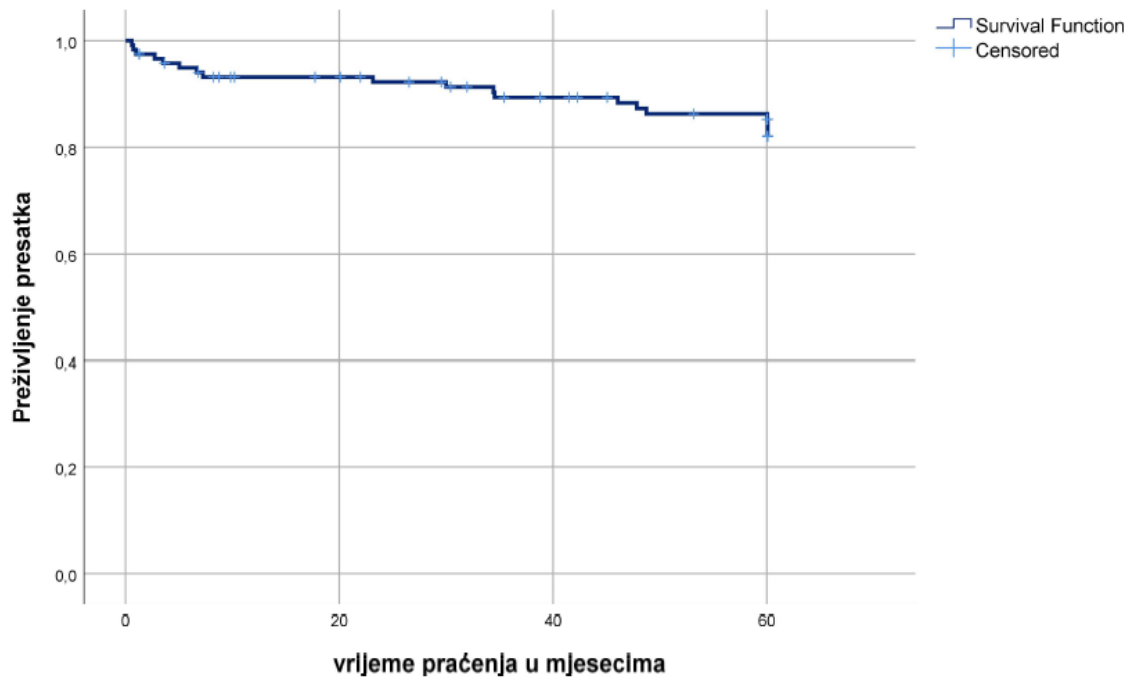
**Slika 6. Ishod pet godina nakon transplantacije**

**Tablica 14. Ishod pet godina nakon transplantacije**

Varijable		Održana funkcija presatka N (%)	Gubitak funkcije presatka N (%)	p ( $<0,05$ )
Spol	Ženski	36 (90)	4 (10)	0,278
	Muški	66 (82,5)	14 (17,5)	
Broj transplantacija	1	85 (85)	15 (15)	1,000
	2	17 (85)	3 (15)	
Indukcija	Ne	34 (81)	8 (19)	0,164
	Da	64 (90,1)	7 (9,9)	
Imunosupresija	Tac + MMF +KS	29 (90,6)	3 (9,4)	0,353
	CyA + MMF + KS	73 (83,9)	14 (16,1)	
DGF	Ne	74 (88,1)	10 (11,9)	0,082
	Da	24 (75)	8 (25)	
AH nakon 3. Mj		89 (90,8)	9 (9,2)	0,348
Dob				0,492
Godine na HD ili PD				0,723

N (%) za kategorijske varijable; značajna razlika ( $p < 0,05$ )

Tac – takrolimus, MMF – mikofenolat mofetil, KS – kortikosteroidi, CyA – ciklosporin A, DGF (*delayed graft function*) - odgođena funkcija grafta, AH – arterijska hipertenzija, HD – hemodijaliza, PD – peritonejska dijaliza



**Slika 7. Preživljenje presatka cenzurirano za mortalitet s funkcionirajućim presatkom**

**Tablica 15. Uzrok mortaliteta transplantiranih bolesnika zbog glomerulonefritisa**

	N (%)
Infekcija	2 (1,7)
Kardiovaskularni događaj	1 (0,8)
Maligna bolest	1 (0,8)
Nepoznato	4 (3,3)

N (%) za kategorijske varijable



## 6. RASPRAVA

Glomerulonefritisi su nakon dijabetičke nefropatije i krvožilne bolesti bubrega treći po učestalosti uzrok nadomještanja bubrežne funkcije u Hrvatskoj. Transplantacija bubrega je metoda izbora budući da produljuje preživljenje i kvalitetu života bolesnika (8, 76, 33), a kod glomerulonefritisa kao osnovne bolesti bubrega uvijek posebnu pažnju treba posvetiti povratu bolesti u presadak. U razdoblju od pet godina u KBC Zagreb je transplantirano 120 bolesnika s patohistološki dokazanim glomerulonefritsom nativnih bubrega. IgA nefropatija, FSGS i MPGN su predstavljali 75% uzroka zatajenja funkcije nativnih bubrega. Za naglasiti je činjenica da je još 117 bolesnika imalo dijagnozu kroničnog glomerulonefritisa bez biopsije nativnih bubrega. Budući da podtip glomerulonefritisa definira učestalost povrata i prognozu funkcije presatka, a i modifikacije terapije, nužno je poticati liječnike da ustraju u otkrivanju osnovne bolesti bubrega. U velikim registrima nadomještanja bubrežne funkcije oko 20% bolesnika ima nepoznatu osnovnu bolest bubrega (77). S obzirom na to da se dijagnoza povrata glomerulonefritisa postavlja metodom isključivanja drugi stanja (glomerulopatije transplantata, BK nefropatije, glomerulonefritisa *de novo*), te nalazom istog tipa glomerulonefritisa kao i kod nativnih bubrega, u daljnjoj obradi analizirani su bolesnici s patohistološki dokazanim glomerulonefritsom nativnih bubrega (N=120).

Promatrajući odnos transplantiranih prema spolu vidimo veću zastupljenost bolesnika muškog spola (66,7%) dok medijan dobi pri transplantaciji iznosi 44 godine (25-75C; 30,25-52,75). Tri mjeseca nakon transplantacije arterijsku hipertenziju imalo je 98 bolesnika (81,7%) te je pod kontrolom bilo 40,8% bolesnika. S vremenom nakon transplantacije poboljšava se kontrola arterijske hipertenzije (sa 44,2% prvu godinu nakon transplantacije na 51,7% treću godinu nakon) što je u skladu s regulacijom arterijske hipertenzije u općoj populaciji. Također je utvrđena značajna razlika između tjelesne težine u vrijeme transplantacije, te nakon jedne godine a posljedično i indeksa tjelesne mase (BMI – body mass index) ( $p < 0,01$ ), moguće kao

posljedica nuspojave lijekova (primarno kortikosteroida). Promatrajući parametre bubrežne funkcije kroz 5 godina, kreatinina u serumu i proteinurije, ne nalazi se značajna razlika u vrijednostima odnosno  $p > 0,05$  (0,316 za kreatinin u serumu te 0,142 za proteinuriju).

U našem centru se izvode indikacijske biopsije, te je povrat osnovne bolesti nakon indikacijske biopsije zbog porasta proteinurije ili kreatinina u serumu dokazan u 27,3% svih biopsija, dok je ostatak patohistoloških nalaza otpadao na odbacivanje, bilo celularno i/ili humoralno. Prema ukupnoj skupini ispitanika izolirani povrat osnovne bolesti je dokazan u 7,5% transplantiranih zbog glomerulonefritisa što je u skladu s registrom Sjedinjenih Američkih Država (USRDS) gdje se bilježi povrat glomerulonefritisa u graft kod 9,8% bolesnika kroz razdoblje od pet godina nakon transplantacije (78). Registar transplantiranih u Australiji i Novom Zelandu (ANZDATA) na značajnom broju bolesnika s biopsijom dokazanim glomerulonefritisom nativnih bubrega nalazi manji postotak biopsijom dokazanog povrata glomerulonefritisa (3,7% kroz 5 godina od transplantacije (71). U ostalih studijama učestalost povrata GN se kreće između 6.0 i 19.6% (39-43). Bitno je naglasiti da je taj postotak vjerojatno i veći, upravo zbog velikog broja bolesnika bez poznate osnovne bolesti bubrega. U našem istraživanju, čak i kad se analiziraju bolesnici s s kroničnim glomerulonefritisom kao osnovnom bubrežnom bolešću (N=117) nema značajnijeg porasta broja povrata budući da je u četvero bolesnika (3,45%) ustanovljena sumnja na povrat bolesti (2 MPGN, 2 FSGS) no upitno je radi li se o *de novo* glomerulopatijama, osobito kod nalaza FSGS. U našoj skupini transplantiranih, najčešći povrat bolesti je bio uslijed membranoproliferativnog glomerulonefritisa (44% ostalih podtipova glomerulonefritisa) i najznačajniji u utjecaju na ishod funkcije presatka. U 25% ispitanika s povratom MPGN došlo je do gubitka funkcije grafta definiranog potrebom za NBF u petogodišnjem razdoblju od transplantacije. Potom, iako se FSGS učestalo vraća u transplantat, u našem istraživanju u 33,3% patohistološki dokazanih povrata, u ni jednom slučaju nije došlo do gubitka funkcije presatka kroz petogodišnje praćenje. Učestalost povrata je u skladu s drugim istraživanjima (79),

gdje se navodi da je povrat FSGS povezan s ranim gubitkom funkcije grafta kod 50% slučajeva, iako se prema ANZDATA registru uz uvođenje plazmafereze smanjuje rizik gubitka grafta nakon povrata FSGS (71). Nadalje, iako je IgAN najčešći glomerulonefritis nativnih bubrega, povrat je rijedak (patohistološki potvrđen u 11,1% patohistoloških uzroka zbog proteinurije, te 2,2% ispitanika pod rizikom od povrata), te ne utječe na preživljenje grafta. Moguće da su uzrok tome upotreba kortikosteroida u kroničnoj imunosupresiji. ANZDATA na 587 bolesnika s IgAN navodi 10% rizik povrata, ali novije studije pokazuju nižu učestalost povrata (71). Jedna bolesnica od devet pod rizikom je imala povrat lupus nefritisa u graft i to difuzni proliferativni III. razred koji je uzrokovao gubitak funkcije grafta. Inače je opisana češća pojava benignih patohistoloških oblika lupus nefritisa nakon transplantacije s najčešće mezangijalnom proliferacijom (57). Uz kontradiktorne rezultate, općenito se prihvaća da je ishod transplantacije kod lupusa kao osnovne bolesti bubrega povoljan, prema jednom registru s 86 transplantiranih bolesnika pod rizikom ni kod jednog nije došlo do gubitka funkcije presatka zbog povrata bolesti (71), ipak gubitak funkcije grafta se opisuje u pojedinim slučajevima, pogotovo uz antifosfolipidni sindrom (80).

U 16 (13,33%) bolesnika s primarnim GN pronađena je proteinurija >1g koja je za potrebe ovog rada uzeta kao sumnja na povrat glomerulonefritisa. U njih 10 je napravljena biopsija te je u 5 bolesnika dijagnosticiran povrat osnovne bolesti, odnosno od 16 bolesnika pod sumnjom da imaju povrat osnovne bolesti u njih 31,25% (N=5) je sam povrat i ustanovljen. To nam govori o važnosti pravovremene biopsije te adekvatnosti praćenja u našoj ustanovi. Iz navedenih rezultata vidimo da je 45,45% povrata bolesti ustanovljeno na račun pronalaska proteinurije > 1g što nam potvrđuje važnost određivanja proteinurije u sklopu praćenja bolesnika. Proteinuriju bi trebalo još i češće određivati i to iz jednokratnog uzorka urina, gledati omjer proteina i kreatinina ili omjer albumina i kreatinina iz urina te ako postoji pogoršanje trebalo bi skupiti 24h urin te napraviti daljnje pretrage.

Budući da postoje kontradiktorni podatci o utjecaju povrata glomerulonefritisa u presadak istražili smo utječe li povrat glomerulonefritisa na preživljenje presatka. Funkcionalan presadak nakon petogodišnjeg praćenja imalo je 70% bolesnika (N=84), dok je do prestanka funkcije presatka ili graftektomije došlo u 18 bolesnika (15%), od kojih su 2 (11,1%) imala povrat osnovne bolesti, odnosno 3 (16,6%) ako se ubroje i oni koji su imali i odbacivanje i povrat GN u presadak. Taj nalaz je u skladu s istraživanjem Briganti *et al.*, gdje do gubitka presatka također dolazi u 15% bolesnika ako se zbroji gubitak na račun akutnog odbacivanja, povrata bolesti i kroničnog odbacivanja (71). Iako bez statističke značajnosti, uočava se trend koji je već etabliran u transplantacijskoj medicini da je ishod bolji ukoliko se primjeni indukcija, te kombinacija takrolimusa, mikofenolat mofetila i kortikosteroida. Također, odgođena funkcija grafta je negativan učinak na ishod transplantacije.

Mortalitetni ishod dogodio se u 8 (6,7%) bolesnika, a iz praćenja je izgubljeno 10 (8,3%) bolesnika. Najčešći uzrok mortaliteta bilo je infektivno stanje koje je ustanovljeno u dvoje bolesnika (1,7%) dok je u po jednog uzrok bila maligna bolest (0,8%) i kardiovaskularna bolest (0,8%). Prema dosadašnjim istraživanjima kardiovaskularne bolesti su najčešći uzrok smrti u bolesnika s transplantiranim bubregom (73-75) a moguće je da je slična situacija i u našoj studiji budući da za 4 (3,3%) bolesnika ne znamo točan uzrok mortaliteta.

Ograničenje ovog istraživanja je retrospektivni dizajn studije i mali broj ispitanika s povratom glomerulonefritisa.

## 7. ZAKLJUČAK

U transplantiranih bolesnika s glomerulonefritisom kao osnovnom bolesti postoji određeni rizik povrata osnovne bolesti, a sam povrat je jedan od važnijih uzroka gubitka presatka. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da glomerulonefritisi kao primarna bolest nativnih bubrega kao i sam povrat osnovne bolesti ne utječu negativno na ishod transplantacije i dugoročno preživljenje presatka. Tijekom petogodišnjeg praćenja, do povrata bolesti došlo je u 7,5% bolesnika dok je do gubitka presatka došlo u ukupno 15% bolesnika što je u skladu s drugim studijama. Skoro polovica povrata bolesti ustanovljena je na račun nalaza proteinurije > 1g, potvrđujući važnost određivanja proteinurije u sklopu praćenja bolesnika. Nedostaci ovog istraživanja su retrospektivni dizajn studije, mali broj ispitanika s povratom glomerulonefritisa, te veliki broj bolesnika s dijagnozom kroničnog glomerulonefritisa koje nismo mogli uključiti u studiju. Dosadašnja istraživanja govore da incidencija gubitka presatka zbog povrata osnovne bolesti raste s protokom vremena, stoga je važno u daljnjim istraživanjima detaljnije istražiti patofiziologiju osnovne bolesti, kao i rizične faktore njenog povrata kako bi se pravovremeno primjenila učinkovita terapija.

## ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici dr.sc. Ivani Vuković Brinar na sveukupnom trudu i vremenu koji je uložila u osmišljavanje i ostvarivanje ovog rada kao i na pomoći pri obradi i interpretaciji podataka.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima koji su mi omogućili završetak ovog studija.

I na kraju, želim zahvaliti svojim prijateljima i kolegama koji su uvijek bili uz mene, i u dobrim i u lošim danima školovanja.

## POPIS LITERATURE

1. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Bolesti glomerula. U: Patologija. 5th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 534–51.
2. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Primarne bolesti glomerula. U: Interna medicina. 4th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. Str. 1102--1113.
3. Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. Lancet. 2005; 365(9473):1797-806.
4. Floege J, Feehally J. Introduction to Glomerular Disease: Clinical Presentations. U:Comprehensive clinical nephrology. Saunders/Elsevier; 2010. Str. 193-207.
5. Goddard J, Tuerner A, LH S. Kidney and urinary trackt disease. U: Davidson's Principle and Practice of Medicine. 21st ed. 2010. Str. 483-488. Members KB.
6. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Chapter 1: Definition and classification of CKD. Kidney Int. 2013;3:19-62.
7. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. Lancet. 2013;382(9888):260–72.
8. Schena FP. Epidemiology of end-stage renal disease: International comparisons of renal replacement therapy. Kidney Int. 2000;57:S39–45.
9. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije. Izveštaj za 2014. god. [Internet]. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju. [pristupljeno 8.5.2018.]. Dostupno na: <https://www.hdndt.org/registar/hrn14.html>
10. O'Shaughnessy MM, Montez-Tath ME, Lafayette RA, Winkelmayr WC. Differences in initial treatment modality for end-stage renal disease among glomerulonephritis subtypes in the USA. Nephrol Dial Transplant.

- 2016;31(2):290-8.
11. Roberts ISD. Pathology of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(8):445–54.
  12. Li L-S, Liu Z-H. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int.* 2004;66(3):920–3.
  13. Donadio J, Grande J. IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2002;347(10):738–48.
  14. Schena FP. A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. *Am J Med.* 1990;89(2):209-15.
  15. Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? *Kidney Int.* 2001;59(3):823–34.
  16. D’Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol.* 2004;24(3):179–96.
  17. Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2014 Dec 2. doi:10.1038/nrneph.2014.216. [Epub ahead of print]
  18. Kitiyakara BC, Kopp JB, Eggers P. Trends in the Epidemiology of Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Semin Nephrol.* 2003;23(2):172–82.
  19. D’Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365(25):2398-411.
  20. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12(3):502-517.
  21. Beaufils H, Alphonse JC, Guedon J, Legrain M. Focal Glomerulosclerosis: Natural History and Treatment. *Nephron [Internet].* 1978 [cited 2018 Jun 4];21(2):75–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/673092>



22. Debiec H, Ronco P. Immunopathogenesis of membranous nephropathy: An update. *Semin Immunopathol.* 2014;36(4):381–97.
23. Wasserstein A. Membranous glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(4):664–74.
24. Ponticelli C, Glassock RJ. Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2363–72.
25. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity. *N Engl J Med.* 2012;366(12):1119–31.
26. Fervenza FC, Sethi S, Glassock RJ. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: Does it exist? *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(12):4288–94.
27. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. Glomerular diseases. U: Principles of Intern Medicine. 19Th Ed. 2015; Str. 1831-1850.
28. Katalinić L, Eliasson E, Bubić-Filipi L, Kes P, Anić B, Basić-Jukić N. Renal transplantation in patients with lupus nephritis. *Lijec Vjesn.* 2014;136(7-8):219-23.
29. De Zubiria Salgado A, Herrera-Diaz C. Lupus nephritis: An overview of recent findings. *Autoimmune Dis.* 2012;1(1).
30. Vinen CS, Olivera DBG. Acute glomerulonephritis. *Postgr Med J.* 2003; 79(930):206–13.
31. Charles Jennette J, J. Falk R. The Pathology of Vasculitis Involving the Kidney.
32. John R, Herzenberg AM. Vasculitis affecting the kidney. *Semin Diagn Pathol.* 2009;26(2):89–102.
33. Jayne D. Vasculitis - When can biopsy be avoided? *Nephrol Dial Transplant.*

2017;32(9):1454–6.

34. Berns, J S Patient education: Dialysis or kidney transplantation — which is right for me? (Beyond the Basics). U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2018 [pristupljeno 16.05.2018.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
35. Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, Davis CL, Delmonico FL, Friedewald JJ, et al. Kidney Transplantation as Primary Therapy for End-Stage Renal Disease : A National Kidney Foundation /Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) conference. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(2):471-80.
36. Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. N Engl J Med. 2004; 351(26):2715-29.
37. Members KB. KDIGO 2009 Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Chapter 9: Kidney Allograft. Kidney Int. 2009.
38. Henderson LK, Nankivell BJ, Chapman JR. Surveillance Protocol Kidney Transplant Biopsies : Their Evolving Role in Clinical Practice. Am J Transplant. 2011;11(8):1570-5.
39. Cosio FG, Cattran DC. Recent advances in our understanding of recurrent primary glomerulonephritis after kidney transplantation. Kidney Int. 2017;91(2):304–14.
40. Hariharan S, Peddi VR, Savin VJ, Johnson CP, First MR, Roza AM, et al. Recurrent and de novo renal diseases after renal transplantation: a report from the renal allograft disease registry. Am J Kidney Dis. 1998 Jun;31(6):928–31.
41. Briggs JD, Jones E. Recurrence of glomerulonephritis following renal transplantation. Scientific Advisory Board of the ERA-EDTA Registry. European

- Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. *Nephrol Dial Transplant* . 1999 Mar;14(3):564–5.
42. Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, Davis CL, First MR, Johnson CP, et al. Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from renal allograft disease registry (RADR). *Transplantation*. 1999;68(5):635-41.
43. Odorico JS, Knechtle SJ, Rayhill SC, Pirsch JD, D'Alessandro AM, Belzer FO, et al. The influence of native nephrectomy on the incidence of recurrent disease following renal transplantation for primary glomerulonephritis. *Transplantation*. 1996;61(2):228–34.
44. Floege J, Feehally J. Introduction to Glomerular Disease. U: *Comprehensive Clinical Nephrology*. Fourth Edi. Elsevier; 2010. Str. 193–207.
45. Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC, Lim WH, Allen RDM, Clayton PA, et al. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. *Kidney Int*. 2017;92(2):461–9.
46. Ponticelli C, Glassock RJ. Glomerular diseases: Membranous nephropathy-a modern view. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(3):609–16.
47. Ortiz F1, Gelpi R, Koskinen P, Manonelles A, Räisänen-Sokolowski A, Carrera M, et al. IgA nephropathy recurs early in the graft when assessed by protocol biopsy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(6):2553-8.
48. Von Visger JR1, Gunay Y, Andreoni KA, Bhatt UY, Nori US, Pesavento TE, et al. The risk of recurrent IgA nephropathy in a steroid-free protocol and other modifying immunosuppression. *Clin Transplant*. 2014;28(8):845-54.
49. Pinto J, Lacerda G, Cameron J, Turner D, Bewick M, Ogg C. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in renal allografts. *Transplantation*. 1981;32(2):83-

9.

50. Bašić Jukić N, Kaštelan Ž et al. Povrat osnovne bubrežne bolesti u presatku. U: Transplantacija bubrega. Zagreb: Medicinska naklada, 2015. Str. 262-273.
51. Dabade TS, Grande JP, Norby SM, Fervenza FC, Cosio FG. Recurrent Idiopathic Membranous Nephropathy After Kidney Transplantation: A Surveillance Biopsy Study. *Am J Transplant.* 2008;8(6):1318-22.
52. Grupper A, Cornell, LD Fervenza F, Beck, LH Jr Lorenz E, Cosio F. Recurrent Membranous Nephropathy After Kidney Transplantation: Treatment and Long-Term Implications. *Transplantation.* 2016;100(12):2710-2716.
53. Kattah A, Ayalon R, Beck LH, Sethi S, Sandor DG, Cosio FG, et al. Anti-Phospholipase A 2 Receptor Antibodies in Recurrent Membranous Nephropathy. *Am J Transplant.* 2015;15(5):1349-59.
54. Lorenz EC, Sethi S, Leung N, Dispenzieri A, Fervenza FC, Cosio FG. Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2010 Apr;77(8):721-8.
55. Zand L, Lorenz E, Cosio F, Fervenza F, Nasr S, Gandhi M, et al. Clinical findings, pathology, and outcomes of C3GN after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2014 May;25(5):1110-7.
56. Braun MC, Stablein DM, Hamiwka LA, Bell L, Bartosh SM, Strife CF. Recurrence of Membranoproliferative Glomerulonephritis Type II in Renal Allografts: The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study Experience. *J Am Soc Nephrol [Internet].* 2005;16(7):2225–33.
57. Norby GE1, Strøm EH, Midtvedt K, Hartmann A, Gilboe IM, Leivestad T, et al. Recurrent lupus nephritis after kidney transplantation: a surveillance biopsy study.

- Ann Rheum Dis. 2010;69(8):1484-7.
58. Weng F, Goral S. Recurrence of lupus nephritis after renal transplantation: if we look for it, will we find it? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2005 Dec 1;1(2):62–3.
59. Krešimir Galešić et al. *Bolesti glomerula*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
60. Ivanyi B. A primer on recurrent and de novo glomerulonephritis in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008;4(8):446–57.
61. Ponticelli C, Moroni G, Glassock RJ. De novo glomerular diseases after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(8):1479–87.
62. Araya CE, Dharnidharka VR. The Factors That May Predict Response to Rituximab Therapy in Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Systematic Review. *J Transplant*. 2011;2011:1–7.
63. Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, Monaco AP, Gautam A, Sharma M, et al. Preemptive Plasmapheresis and Recurrence of FSGS in High-Risk Renal Transplant Recipients. *Am J Transplant [Internet]*. 2005;5(12):2907–12.
64. Savin VJ, Sharma R, Lovell HB, Welling DJ. Measurement of albumin reflection coefficient with isolated rat glomeruli. *J Am Soc Nephrol [Internet]*. 1992;3(6):1260–9.
65. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: A randomized trial. *Kidney Int*. 2001;59(4):1484–90.
66. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int*. 1995;48(5):1600–4.
67. El-Zoghby ZM, Grande JP, Fraile MG, Norby SM, Fervenza FC, Cosio FG.

- Recurrent Idiopathic Membranous Nephropathy: Early Diagnosis by Protocol Biopsies and Treatment with Anti-CD20 Monoclonal Antibodies. *Am J Transplant.* 2009;9(12):2800–7.
68. Guiard E, Karras A, Plaisier E, Duong Van Huyen J-P, Fakhouri F, Rougier J-P, et al. Patterns of Noncryoglobulinemic Glomerulonephritis with Monoclonal Ig Deposits: Correlation with IgG Subclass and Response to Rituximab. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jul 1;6(7):1609–16.
69. McCaughan JA, O'Rourke DM, Courtney AE. Recurrent dense deposit disease after renal transplantation: an emerging role for complementary therapies. *Am J Transplant.* 2012 Apr;12(4):1046–51.
70. Kadambi PV, Brennan DC, Chon J. Evaluation and diagnosis of the patient with renal allograft dysfunction. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2018 [pristupljeno 23.05.2018.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
71. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of Renal Allograft Loss from Recurrent Glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 2002;347(2):103–9.
72. Moroni G, Longhi S, Quaglini S, Rognoni C, Simonini P, Binda V, et al. The impact of recurrence of primary glomerulonephritis on renal allograft outcome. *Clin Transplant.* 2014 Mar [cited 2018 Jun 2];28(3):368–76.
73. Meier-Kriesche HU, Baliga R KB, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation.* 2003;75(8):1291-5
74. Farrugia D, Mahboob S, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, et al. Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. *Kidney Int.*

2014;85(6):1395-403.

75. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382(9889):339-52.
76. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States. *N Engl J Med*. 2000;342(9):605-12.
77. Kramer A, Pippias M, Noordzij M et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary. *Clin Kidney J*. 2018;11:108-122.
78. Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, Davis CL, First MR, Johnson CP, et al. Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR).
79. Artero M, Biava C, Amend W, Tomlanovich S, Vincenti F. Recurrent focal glomerulosclerosis: natural history and response to therapy. *Am J Med*. 1992;92(4):375-83.
80. 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.

## ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Karla Paskojević

E-mail adresa: [paskojevickarla@gmail.com](mailto:paskojevickarla@gmail.com)

Rođena sam 18. travnja 1993. u Dubrovniku. Pohađala sam osnovnu školu Marin Držić i Gimnaziju Dubrovnik u Dubrovniku.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2011. godine.

Imam aktivno znanje engleskog jezika a od tehničkih se vještina dobro snalazim na računalu.