

# Membranska glomerulopatija i udruženost s tumorima

---

Miličević, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:105:779859>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-25**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Luka Miličević

Membranska glomerulopatija  
i udruženost s tumorima

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Ivane Vuković-Brinar, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## POPIS KRATICA

MG	membranska glomerulopatija
GBM	glomerularna bazalna membrana
NS	nefrotski sindrom
NEP	neutralna endopeptidaza
ACE	angiotenzin-konvertirajući enzim
ARB	blokatori angiotenzinskih receptora
CLL	kronična limfatična leukemija
RTG	rendgen (rendgenska snimka)
CT	kompjutorizirana tomografija
OAK	omjer albumina i kreatinina
TNF	tumor-nekrotizirajući čimbenik
PLA2R	M-tip fosfolipaza A2 receptor
THSD7A	trombospondin tip 1 koji sadrži domenu 7A
IgG	imunoglobulin G
RNA	ribonukleinska kiselina
IL	interleukin
UZV	ultrazvuk (ultrazvučni pregled)
PET	pozitronska emisijska tomografija
KDIGO	<i>Bubrežna bolest: Poboljšanje globalnih ishoda (engl. Kidney Disease: Improving Global Outcomes)</i>
ZSKBB	završni stadij kronične bubrežne bolesti
DNA	deoksiribonukleinska kiselina
TGF	transformirajući čimbenik rasta

## SADRŽAJ

Sažetak.....	
Summary .....	
1. Uvod .....	1
2. Membranska glomerulopatija.....	2
2.1. Epidemiologija i dijagnostika .....	2
2.2. Povijesna potraga za mehanizmom nastanka bolesti.....	3
2.3. Osnove liječenja .....	3
2.4. Udruženost s tumorima .....	4
3. Epidemiologija udruženosti s tumorima .....	5
3.1. Membranska glomerulopatija i tumori.....	5
3.2. Oprečni stavovi.....	7
3.3. Glomerularne bolesti i tumori.....	7
4. Patofiziologija .....	10
4.1. M-tip fosfolipaza A2 receptor .....	10
4.2. Trombospondin tip 1 koji sadrži domenu 7A.....	12
4.3. Uzrokuju li protutijela na THSD7A membransku glomerulopatiju? .....	13
5. Dijagnoza maligne bolesti.....	14
5.1. Biopsija i imunofluorescencija .....	15
5.2. Protutijela .....	16
5.3. Aktivna potraga za tumorima.....	17
6. Liječenje membranske glomerulopatije.....	18
6.1. Glukokortikoidi.....	19
6.2. Alkilirajući agensi.....	20
6.2.1. Kancerogenost ciklofosfamida i klorambucila .....	22
6.3. Inhibitori kalcineurina.....	23
7. Zaključak .....	24
Zahvale.....	25
Literatura .....	26
Životopis .....	32

# Sažetak

Luka Miličević

## Membranska glomerulopatija i udruženost s tumorima

Membranska glomerulopatija čest je uzrok nefrotskoga sindroma u odraslih. Postoji primarni/idiopatski i sekundarni oblik bolesti. Najčešće se klinički očituje pojavom edema, a dodatnom dijagnostikom ustanovi se nefrotska proteinurija uz različite stupnjeve bubrežne insuficijencije te hiperlipidemija. Dijagnoza se postavlja perkutanom biopsijom bubrega na kojoj su svjetlosnom i elektronskom mikroskopijom vidljivi subepitelni depoziti i zadebljanje glomerularne bazalne membrane, a imunofluorescentnim metodama imuni kompleksi. Dva su vida liječenja: simptomatska terapija za kontrolu simptoma i znakova bolesti (hipertenzija, hiperlipidemija, edemi) i specifična terapija imunosupresivima (alkilirajući agensi, inhibitori kalcineurina, glukokortikoidi). Od šezdesetih godina dvadesetoga stoljeća intenzivno se istražuje udruženost membranske glomerulopatije s tumorima. Procjenjuje se da je prevalencija zloćudnih bolesti u ovih bolesnika oko 10%. Predloženo je nekoliko patofizioloških mehanizama ove povezanosti, a posljednje studije upućuju na ulogu protutijela koja se stvaraju protiv antigena THSD7A prisutnoga na podocitima i malignim stanicama nekih tumora. S druge strane, prisutnost anti-PLA2R protutijela govori u prilog idiopatske membranske glomerulopatije. Osim što membranska glomerulopatija može biti posljedica paraneoplastičnoga sindroma, epidemiološki potvrđena udruženost s tumorima mogla bi se objasniti i kancerogenim utjecajem imunosupresivnih lijekova korištenih u idiopatskoj membranskoj glomerulopatiji. U patohistološkom nalazu bioptata bolesnika s glomerulopatijom udruženom s tumorom mikroskopski se češće uočava infiltracija upalnim stanicama, subendotelni i mezangijski depoziti, uz uobičajene subepitelne depozite. Kod svih bolesnika kojima je dijagnosticirana membranska glomerulopatija, trebalo bi učiniti iscrpan klinički pregled i daljnju dijagnostičku obradu zbog mogućega supkliničkog maligniteta. Posebno, za starije od 60 godina preporučuje se opsežnija obrada u smislu aktivnoga traženja maligne bolesti najčešćih sijela: pluća, prostate, hematološkoga sustava, gastrointestinalnoga trakta, mokraćnoga mjehura, bubrega i uterusa.

Ključne riječi: membranska glomerulopatija, maligna bolest, THSD7A, PLA2R, kancerogenost

# Summary

Luka Miličević

## Membranous glomerulopathy associated with tumors

Membranous glomerulopathy is a frequent cause of nephrotic syndrome in adults. It can be primary/idiopathic or secondary. It is usually manifested by edema, proteinuria, renal insufficiency and hyperlipidemia. Diagnosis is made on the basis of percutaneous kidney biopsy. Subepithelial deposits and thickening of the glomerular basement membrane can be seen under the microscope, as well as immune complexes using immunofluorescence. There are two aspects of treatment: conservative therapy to control symptoms and signs of the disease (hypertension, hyperlipidemia, edema) and specific therapy – immunosuppressive drugs (alkylating agents, calcineurin inhibitors, glucocorticoids). Since 1960s, association of membranous glomerulopathy with tumors has been intensively investigated. Estimated prevalence of malignancy in these patients is 10%. Several pathophysiologic mechanisms have been proposed. Recent studies suggest the role of antibodies against THSD7A antigen found on podocytes and malignant cells of certain tumors. On the other hand, presence of anti-PLA2R antibodies, found in idiopathic membranous glomerulopathy, reduces the probability of the underlying malignancy. Besides by taking membranous glomerulopathy as a paraneoplastic phenomenon, epidemiologically confirmed association with tumors can be explained by carcinogenicity of immunosuppressive drugs used in idiopathic membranous glomerulopathy. In the kidney biopsies of patients with glomerulopathy associated with tumors, cellular infiltration and subendothelial deposits are more frequently seen under the microscope, along with subepithelial deposits. All patients diagnosed with membranous glomerulopathy should undergo a thorough physical examination and a basic screening because of possible malignancy. More extensive assessment is recommended for patients over age of 60 in order to exclude or confirm the most common malignancies: of lungs, prostate, hematological system, gastrointestinal tract, urinary bladder, kidney and uterus.

Key words: membranous glomerulopathy, malignancy, THSD7A, PLA2R, carcinogenicity

# 1. Uvod

Membranska glomerulopatija (MG) glomerularna je bolest u kojoj dolazi do odlaganja subepitelnih imunih kompleksa i posljedično zadebljanja glomerularne bazalne membrane (GBM) (1). Najčešći je uzrok nefrotskoga sindroma (NS) u odraslih bolesnika bijelaca koji nisu dijabetičari (2). U literaturi se ista patohistološka dijagnoza može naći pod različitim nazivima: membranska glomerulopatija, membranska nefropatija, membranski glomerulonefritis i membranski nefritis (3). Etiološki se bolest može podijeliti na primarnu (idiopatsku) i sekundarnu MG (1). Više od pedeset godina intenzivno se istražuje udruženost ove bolesti s tumorima (4), a nemali broj studija pokazao je značajno veću prevalenciju malignih bolesti među ovim bolesnicima nego u općoj populaciji. Postavlja se pitanje patofiziološkoga mehanizma koji objašnjava ovu povezanost, ali i potrebe za aktivnim traženjem maligne bolesti u bolesnika s novodijagnosticiranom MG. Slijedi pregled najvažnijih spoznaja o MG i njezinoj udruženosti s tumorima.



## 2. Membranska glomerulopatija

### 2.1. Epidemiologija i dijagnostika

Procjenjuje se da u razvijenim zemljama na primarni oblik bolesti otpada 75% slučajeva. Ostatak se odnosi na sekundarnu MG koja podrazumijeva istovremeno prisutnost neke druge bolesti ili tvari koja joj može biti uzrokom – sistemskoga eritematoznog lupusa, hepatitisa B, maligniteta te lijekova kao što su penicilamin, soli zlata i živa (5). Udio različitih sekundarnih uzroka ovisan je o geografskom području i zastupljenosti endemskih infektivnih bolesti u određenoj populaciji (1). Prema McGroganu i suradnicima, incidencija je idiopatske MG 1,2 na 100 000 godišnje (6). Većini se bolesnika (70 – 80%) MG dijagnosticira nakon razvoja nefrotske proteinurije > 3,5 g/dan, hipoalbuminemije i pojave edema. Ostali su asimptomatski ili tromboemboličke komplikacije dovedu do otkrića MG (1).

Dijagnoza MG temelji se prvenstveno na sljedećim patohistološkim nalazima tkiva bubrega: zadebljana GBM sa subepitelnim depozitima vidljiva svjetlosnom mikroskopijom, imunofluorescentno prikazani imunoglobulini uz kapilarni zid te elektronskom mikroskopijom vidljivi subepitelni depoziti (7). Imunofluorescentnim metodama može se naći C3 komponenta komplementa i kompleks C5b-C9, a rjeđe C1q te C3d i C4d komponente komplementa (8). S obzirom na uznapredovalost bolesti MG može se prema nalazu elektronske mikroskopije podijeliti na četiri ili pet stadija ovisno o klasifikaciji, među kojima su najpoznatije Ehrenreich-Churgova iz 1968. (9) i Bariétyjeva iz 1970. (10). Ehrenreich i Churgh opisali su četiri stadija. Prvi stadij karakteriziraju subepitelni depoziti bez zadebljanja GBM. U drugom stadiju uočavaju se šiljci (engl. *spikes*) koji izlaze iz GBM i probijaju se između subepitelnih depozita. Treći stadij pak umjesto šiljaka karakteriziraju takozvane kupole (engl. *domes*) i nepravilno zadebljana GBM. U četvrtom stadiju GBM reapsorbira depozite i prilično je zadebljana. U svim četirima stadijima može se pod elektronskim mikroskopom naći gubitak nožica podocita (1).

## 2.2. Povijesna potraga za mehanizmom nastanka bolesti

Heymannov nefritis jedan je od prvih pokusnih modela na štakorima koji je usmjerio daljnja istraživanja patogeneze MG. U toj studiji, štakori kojima je intraperitonealno injiciran supernatant bubrežne suspenzije, razvili su teški NS (11). Kasnije su Kerjaschki i Farquhar dokazali kako stvorena protutijela iz ovoga modela napadaju protein na membrani podocita, odnosno autoantigen nazvan megalin (12). Sukladno tome, Debiec i Ronco ustanovili su da trudnice bez neutralne endopeptidaze (NEP) stvaraju protutijela koja prolaze placentalnu barijeru te kod novorođenčadi izazivaju kongenitalni oblik MG s *in situ* nastalim imunim kompleksima zbog prisutnosti NEP na djetetovim podocitima. Ljudska anti-NEP protutijela uzrokovala su MG i u zečeva (13). Kasnije studije razjasnile su patofiziologiju MG u odraslih te njezinu povezanost s malignim bolestima, o kojima će više riječi biti u poglavlju o patofiziologiji.

## 2.3. Osnove liječenja

Postoje dva pristupa u liječenju MG. Svi bolesnici liječe se simptomatskom terapijom s ciljem smanjenja proteinurije i njezinih posljedica: edema, dislipidemije, tromboembolije. Ovo uključuje smanjenje dnevnoga unosa proteina i soli, održavanje arterijskoga tlaka ispod 125/75 mmHg, primjenu diuretika, statina i ovisno o stupnju hipoalbuminemije primjenu antikoagulantne terapije varfarinom (14). Neizostavni antihipertenzivi koji osim što snižavaju arterijski tlak, smanjuju i proteinuriju te usporavaju progresiju bubrežne bolesti, jesu inhibitori angiotenzin-konvertirajućega enzima (ACE inhibitori) i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) (15). Međutim, ovi lijekovi nisu toliko učinkoviti u bolesnika s ovom bolešću, kao u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom (16). Kako bi se utjecalo na primarni proces i kako bi se promijenio ishod primarne MG, primjenjuje se specifična imunosupresivna terapija koja uključuje glukokortikoide u kombinaciji s različitim lijekovima kao što su alkilirajući agensi, inhibitori kalcineurina, mikofenolatna kiselina i rituksimab (1). Koji se bolesnici specifično liječe, koliko je ovaj pristup učinkovit, a koliko rizičan, iscrpnije se razlaže u poglavlju o liječenju MG.

## 2.4. Udruženost s tumorima

U skupini sekundarnih MG u posljednjim desetljećima mnogo se pažnje pridaje povezanosti MG i malignih bolesti te određivanju njihove uzročno-posljedične veze. Budući da se kod MG karcinomi mogu prezentirati i nekoliko godina nakon dijagnoze prethodno predmnijevane primarne MG, a uzevši u obzir činjenicu da se MG liječi različitim imunosupresivnim lijekovima s kancerogenim potencijalom, postavlja se pitanje jesu li tumori posljedica primijenjene terapije. S druge strane, kako sami tumori mogu dovesti do različitih paraneoplastičnih sindroma (tako što dovode do sekrecije hormona, citokina i antigena), razumno je spekulirati o MG kao posljedici same maligne bolesti, kojoj MG može biti i prvi znak u slučaju da se radi o supkliničkom stadiju maligne bolesti (1). Još je 1922. godine Galloway u teoriju uveo koncept paraneoplastične glomerulopatije, našavši u urinu poliuričnoga bolesnika s Hodgkinovom bolešću protein sličan Bence-Jonesovu albuminu (17). Nakon četrdeset četiri godine Lee i suradnici iscrpnije su opisali povezanost između MG s NS-om i maligne bolesti. Uočili su veću učestalost lipidne nefroze i MG u bolesnika s karcinomom, što su pokušali objasniti imunološkim odgovorom organizma protiv tumora koji je doveo do stvaranja topljivih imunih kompleksa koji se talože uz GBM. Savjetovali su aktivno traženje maligne bolesti u svih bolesnika s NS-om starijih od 40 godina (4). Koliko su bili u pravu, pokazale su buduće studije.

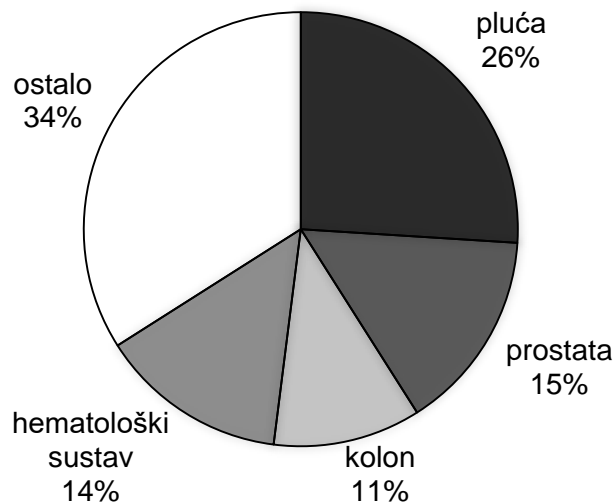
### 3. Epidemiologija udruženosti s tumorima

#### 3.1. Membranska glomerulopatija i tumori

Prevalencija malignih bolesti u bolesnika s MG kreće su rasponu od 5 do 22% (18). Izučavajući etiologiju MG, Cahen i suradnici u prospektivnoj su studiji koja je obuhvatila 82 bolesnika s MG, našli 4 bolesnika oboljela od maligne bolesti (5%) koji su oboljeli od karcinoma pluća, želudca, bubrega i kronične limfatične leukemije (CLL) (19). Korisne epidemiološke podatke dala je studija Lefauchera i suradnika na kohorti od 240 bolesnika s MG u kojoj su u 24 bolesnika (10%) našli malignitet. U ovoj skupini, 52% bolesnika imalo je simptome tumora već prilikom dijagnoze MG, a u 48% dijagnoza maligne bolesti ustanovljena je dijagnostičkim pretragama u sklopu probira. Najčešća sijela bila su pluća i prostata, a glavni rizični čimbenici koji su ukazivali na paraneoplastičnu umjesto idiopatske MG bili su dob iznad 65 godina i pušenje više od 20 pušačkih godina (engl. *pack-years*) (20). Leeaphorn i suradnici proveli su metaanalizu u koju su uključili 6 studija s ukupno 785 bolesnika s MG ne bi li saznali kolika je prevalencija pojedine vrste tumora u ovih bolesnika. Prevalencija svih tumora bila je 10%. Većinom se radilo o ljudima u šezdesetim i sedamdesetim godinama života s većim udjelom muškoga spola (66%). Tumor je dijagnosticiran u vrijeme ili nakon dijagnoze MG u 80% slučajeva (18). U istraživanju koje je kohortu od 151 bolesnika s MG pratilo 15 godina, Bjørneklett i suradnici dijagnosticirali su malignu bolest u 33 bolesnika (21%). Tumor je dijagnosticiran u njih 9 prije dijagnoze MG, a u njih 24 tumor je nađen nakon dijagnoze MG. Mortalitet je bio znatno veći u skupini bolesnika s tumorom, nego u onih sa samom MG (67% nasuprot 26%) (21).

Maligniteti različitih sijela povezuju se s MG. Najčešće se radi o karcinomu pluća i prostate kako je pokazala Lefaucherova studija u kojoj je u skupini od 24 bolesnika s MG udruženom s malignitetom, njih 8 imalo karcinom pluća (4 planocelularni, 4 adenokarcinom), a 5 imalo karcinom prostate (20). U jednoj starijoj studiji Eagana i Lewisa koja se bavila povezanošću NS i malignih bolesti, također je najčešći bio karcinom pluća – 28 od 67 bolesnika (22). Zato se preporučuje učiniti barem rendgensku snimku (RTG) toraksa kod svakoga bolesnika s MG, a po mogućnosti i kompjutoriziranu tomografiju (CT). Konačno, u Leeaphornovoj metaanalizi, sukladno prethodnim studijama, najviše je bilo karcinoma pluća (26%) i karcinoma prostate (15%). Slijedili su kolorektalni karcinom (11%), karcinom dojke (7%), karcinom

želudca/jednjaka (6%), karcinom mokraćnoga mjehura (5%), karcinom cerviksa/uterusa (3%) i karcinom bubrega (2%). Osim solidnih tumora, značajan je bio i postotak hematoloških maligniteta (većinom limfomi i CLL) (14%), koji su, ako ih se uzme zajedno, bili na trećem mjestu najčešćih malignih bolesti udruženih s MG, nakon karcinoma pluća i prostate (Slika 1) (18). Zato, iako se paraneoplastična MG uglavnom povezuje sa solidnim tumorima, treba imati na umu i hematološke zloćudne bolesti.



Slika 1. Grafikon udjela malignih bolesti pojedinih sijela udruženih s MG prema Leeaphornovoj metaanalizi

Uz češće maligne tumore, nekolicina prikaza slučajeva ukazuje i na povezanost karcinoidnoga tumora s MG. Luyckx i suradnici opisali su slučaj muškarca u četrdesetim godinama života kojemu su 20 godina nakon dijagnoze MG otkrivene jetrene metastaze karcinoidnoga tumora. Primarno sijelo karcinoidnoga tumora može biti teško detektabilno, a njegova je karakteristika i spor rast, stoga prva manifestacija kod hormonski afunkcionalnih karcinoida upravo može biti metastaza disproporcionalna veličini primarnoga tumora. Prema tome, moguće je da je karcinoid bio uzrok paraneoplastično uvjetovane MG kod ovoga bolesnika (23). Ashman i suradnici prikazali su slučaj muškarca u dvadesetim godinama života kojemu je biopsijom dokazana MG i karcinoidni tumor bronha. Provedena je kemoterapija i radioterapija koja je rezultirala regresijom tumorskoga procesa i paralelno s time rezolucijom nefrotske proteinurije, što je govorilo u prilog paraneoplastične MG (24).

### 3.2. Oprečni stavovi

Stvarnu prevalenciju paraneoplastičnih MG nije lako odrediti, jer nekoliko je čimbenika zabune (engl. *confounding factors*) koji je mogu prikazati većom nego što uistinu jest. Na primjer, bolesnici s MG podrobnije se pregledavaju i temeljitija je potraga za malignom bolešću nego u općoj populaciji, što znači da je dio tumora dijagnosticiranih uz MG slučajan nalaz koji ne mora biti uzročno-posljedično vezan s MG. Tumor se češće dijagnosticira u starijih osoba i pušača, a i terapija korištena u liječenju MG mogla bi dovesti do razvoja karcinoma (25). Tumori koji se češće pojavljuju i povezuju s MG, česti su tumori *per se* (karcinom pluća, prostate, kolona). Zaista, Alpers i suradnici, uzevši u obzir nekoliko studija koje su dotad pokazale relativno nisku incidenciju tumora povezanih s glomerularnim bolestima, bili su mišljenja kako se povezanost između tumora i MG previše naglašava. Svrnuli su pozornost i na studije u kojima nakon odstranjenja tumora nije došlo do remisije NS te da MG sama po sebi ima remisije i relapse, neovisne o liječenju tumora, koji se mogu poklopiti s odstranjenjem i vraćanjem tumora (26). Dodatno raščlanjivanje problema komplicira činjenica da kemoterapija korištena u liječenju maligne bolesti može imati komponente koje se primjenjuju u liječenju idiopatske MG (na primjer alkilirajuće agense) te bi navedeno moglo objasniti remisiju MG nakon kemoterapijom inducirane remisije maligne bolesti (27). Nadalje, iako su Beaufils i suradnici u biopsijama bubrega s obdukcije 129 preminulih bolesnika s nekom vrstom solidnoga tumora našli glomerularne depozite u 17% bolesnika, ni u jednom se slučaju nije radilo o subepitelnim depozitima, koji su obilježje MG (28).

### 3.3. Glomerularne bolesti i tumori

Membranska glomerulopatija (MG) nije jedina vrsta glomerularne bolesti u kojoj je uočena povezanost s malignitetom. Dio se studija bavio epidemiologijom tumora u bolesnika s glomerularnim bolestima općenito. Usprkos uzorku s nizom različitih glomerularnih bolesti, informativne su jer je velik udio tih bolesnika imao MG, a patofiziologija povezanosti s tumorom mogla bi se preklapati među različitim vrstama glomerulonefritisa. Druge su pak studije istraživale udruženost samoga nalaza proteinurije ili albuminurije s tumorima, bez biopsijom definirane bubrežne bolesti. Kako je MG jedan od najčešćih uzroka proteinurije, i njih valja uzeti u obzir.

Birkeland i Storm, koristeći podatke iz Danskoga registra biopsija bubrega tijekom razdoblja od 11 godina o bolesnicima s različitim glomerulonefritisima, uspoređivali su incidenciju maligniteta kod te skupine s općom danskom populacijom. Bolesnici s glomerulonefritisima bili su podijeljeni u tri skupine s obzirom na vrijeme pojave tumora: 0 – 1 godine, 1 – 4 godine, 5 i više godina. Između 1958 bolesnika (9112 osoba-godina), u njih 102 (5,2%) nađen je tumor, najčešće kolona, pluća, kože i limfnoga tkiva. Izračunata stopa incidencije bila je značajno veća u skupinama kojima je tumor otkriven 0 – 1 godine i 1 – 4 godine nakon biopsije (2,4 – 3,5 puta), dok u onih kojima je tumor otkriven 5 i više godina od biopsije, stopa incidencije nije bila znatno veća nego u općoj populaciji (29). Ovakvi rezultati govore protiv teze da je dugotrajna imunosupresija jedan od uzroka povišene incidencije tumora u bolesnika s glomerulonefritsom. Međutim, ove rezultate treba interpretirati s oprezom, jer se studija odnosi na sve oblike glomerulonefritisa. Zapravo, Bjørneklett i suradnici u svojoj studiji dobili su drukčije rezultate prema kojima se tumor značajno češće nego u općoj populaciji pojavljuje i u dužem razdoblju nakon dijagnoze MG (Tablica 1) (21). Birkeland i Storm predložili su zanimljiv mehanizam prema kojemu neki onkogeni virus, na primjer virus herpesa ili hepatitisa, simultano uzrokuje i glomerulonefritis i tumor, remeteći ravnotežu ciklin kinaza/inhibitor, što bi objasnilo dijagnozu dvaju različitih entiteta u kratkom vremenskom periodu. Prvenstveno ovdje misle na zloćudne bolesti limfnoga tkiva (29).

Tablica 1. Usporedba Bjørneklettove i Birkelandove studije

	Bjørneklett	Birkeland
Tip studije	Retrospektivna	Retrospektivna
Uzorak	MG	Razni glomerulonefritisi
Veličina uzorka	161	1958
Udio malignih bolesti	21%	5%
Standardizirani omjer incidencija (vrijeme nakon biopsije)	2,2 (0 – 5 godina)	2,6 (0 – 1 godine)
		1,9 (1 – 4 godine)
	2,3 (5 – 15 godina)	1,3 (5 i više godina)

U prospektivnoj studiji u kohorti od 5425 bolesnika koji nemaju dijabetes, Jorgensen i suradnici mjerili su omjer albumina i kreatinina (OAK) kako bi otkrili kakva je njegova povezanost s incidencijom tumora. Njih 590 (10,9%) razvilo je malignu bolest. Što je

bio veći OAK, bila je veća incidencija tumora, pogotovo karcinoma mokraćnoga mjehura, pluća i bubrega. Na osnovi dotadašnjih studija, predložili su mogući mehanizam nastanka albuminurije kao paraneoplastičnoga fenomena – proinflamatorni citokini čiju proizvodnju potiče tumor mogli bi povećati glomerularnu propusnost, kao što je to na životinjskom modelu pokazano za tumor-nekrotizirajući čimbenik- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Vrijedno je spomenuti i da povezanost povišenoga OAK-a i tumora u ovoj studiji nije bila manja ni više od 4 godine nakon prvoga izmjenog povišenog OAK-a, pa se povišeni OAK ne može okarakterizirati isključivo kao rezultat paraneoplastičnoga sindroma (30), što je u skladu s Bjørneklettovim spoznajama (21). Pai i suradnici tražili su prevalenciju solidnih tumora u 120 bolesnika s glomerulonefritisom; u 17 je nađena neoplazija, među kojima je 7 imalo upravo MG (većinom su bolovali od bronhalnoga karcinoma i karcinoma gornjega dijela gastrointestinalnoga sustava). Zanimljiv je podatak o relativno niskom udjelu karcinoma dojke. Četvero bolesnika prije nego im je dijagnosticiran tumor, liječeno je nekom vrstom imunosupresivne terapije – dvoje kortikosterodima, a drugo dvoje azatioprinom. Je li ova terapija dovela do razvoja tumora, nije se moglo sa sigurnošću reći. Od dijagnoze bubrežne bolesti do dijagnoze tumora u ovih četiriju bolesnika prošlo je 9 mjeseci (terapija 9 mjeseci), 18 mjeseci, 3,5 godina (terapija više od 2 godine) i 7 godina (terapija 18 mjeseci) (31). U šestom poglavlju detaljnije se iznose argumenti zašto bi liječenje MG moglo uzrokovati malignu bolest.



## 4. Patofiziologija

U povijesti se predlagalo nekoliko patofizioloških mehanizama koji bi objasnili kako dolazi do MG. Prema jednoj hipotezi, otprije nastali imuni kompleksi odlažu se u području GBM kao u sistemskom eritematoznom lupusu; prema drugoj hipotezi antigeni se iz cirkulacije prvo odlažu subepitelno u glomerulima, a nakon toga se protutijela iz cirkulacije vežu na njih *in situ* tvoreći imune komplekse kao u hepatitisu B zbog antigena HbeAg; prema trećoj hipotezi protutijela se vežu na membranske antigene podocita/GBM (32). Posljednje spoznaje ukazuju na posljednji mehanizam, posebno u idiopatskom obliku bolesti, odnosno na stvaranje imunih kompleksa *in situ*, gdje stvorena protutijela prepoznaju epitope na GBM ili podocitima (33). U sekundarnom obliku bolesti smatra se da stvaranje protutijela potiču antigeni nekoga infektivnog agensa ili tumora, gdje se ili antigen prvo odloži u glomerulu pa onda nastanu imuni kompleksi (drugi mehanizam) ili stvorena protutijela na neki antigen izvan bubrega zbog sličnosti križno reagiraju s antigenima GBM i podocita (treći mehanizam) (27). Nađeno je nekoliko potencijalnih antigena, odnosno pripadajućih protutijela koja se povezuju s ovom bolešću. Iako se radi o dijagnostičkim biljezima, samo njihovo postojanje ne mora značiti i njihovu uzročnu povezanost s MG. Riječ je o protutijelima protiv dvaju proteina koji se normalno nalaze na podocitima: M-tip fosfolipaza A2 receptor (PLA2R) i trombospondin tip 1 koji sadrži domenu 7A (THSD7A). Poznato je i da su ova protutijela povezana s aktivnošću i prognozom bolesti (34).

### 4.1. M-tip fosfolipaza A2 receptor

Mnoge su studije pokušale utvrditi kakvo mjesto u patofiziologiji MG zauzima PLA2R. Beck i suradnici dokazali su antigen PLA2R u imunim depozitima u glomerularnim ekstraktima 70% bolesnika s primarnom MG i zaključili da većina bolesnika s primarnom MG ima protutijela protiv epitopa na ovom antigenu. U studiju je bilo uključeno i 8 bolesnika sa sekundarnom MG, od kojih je 6 imalo lupus, a 2 hepatitis B. Ni u jednoga od ovih osmero bolesnika nisu nađena protutijela protiv PLA2R (35). Ulogu ovoga antigena/protutijela u bolesnika s MG udruženom s malignitetom istraživali su Lönnbro-Widgren i suradnici u retrospektivnoj studiji u skupini od ukupno

210 bolesnika kojima je dijagnosticirana MG u dvanaestogodišnjem razdoblju. Maligna bolest ustanovljena je kod 17 bolesnika (8,1%). Većinom se radilo o karcinomu pluća (6 bolesnika) i prostate (3 bolesnika). Polovici bolesnika maligna bolest dijagnosticirana je prije ili unutar mjesec dana od biopsijom definirane MG, a drugoj polovici unutar dvije godine od biopsije. U skupini bolesnika s idiopatskom MG njih 65% imalo je glomerularne depozite predominantno imunoglobulina G4 (IgG4), a 56% pozitivan PLA2R u glomerulu, dok je u skupini s malignom bolešću njih 31% imalo IgG4 depozite, a 19% pozitivan PLA2R u glomerulu (Tablica 2) (36). Stoga je moguće da nepostojanje IgG4 depozita i pozitiviteta na PLA2R u glomerulima, odnosno pripadajućih protutijela, upućuje na suspektu sekundarnu, to jest malignu etiologiju MG. Augert i suradnici opisali su mehanizam kojim PLA2R sudjeluje u aktivaciji p53 puta, a kako je p53 tumor-supresor, gubitak aktivacije PLA2R može objasniti ovakve rezultate (37).

Tablica 2. Prevalencija pozitivnih nalaza imunohistokemijskoga bojenja u glomerulima za IgG4, IgG2 i PLA2R prema Lönnbro-Widgrenovoj studiji

Traženi imunoglobulini, odnosno antigen	Postotak pozitivnih nalaza	
	Idiopatska MG	MG udružena s tumorom
IgG4	65%	31%
IgG2	81%	94%
PLA2R	56%	19%

Važno je napomenuti kako je pozitivan nalaz protutijela na PLA2R u plazmi visokospecifičan za MG (blizu 100%), pa neki autori smatraju da u bolesnika pozitivnih na ova protutijela u kojih je isključena sekundarna MG, biopsija bubrega uopće nije potrebna za dijagnozu MG, pogotovo u slučaju relativnih kontraindikacija za biopsiju (38). Poznato je i da remisija MG prati nestanak anti-PLA2R protutijela, dok je perzistiranje ovih protutijela nakon primijenjene terapije povezano s lošim ishodom (39). Ovo ukazuje na snažnu povezanost između PLA2R i primarne MG.

## 4.2. Trombospondin tip 1 koji sadrži domenu 7A

Učestalost pojave protutijela protiv PLA2R i THSD7A antigena te njihova povezanost s malignom bolešću bila je predmet istraživanja Hoxhe i suradnika u studiji na 1276 bolesnika s MG, koji su skupljeni iz tri odvojene kohorte – jedne prospektivne i dviju retrospektivnih. Postotci bolesnika kojima su indirektnim imunofluorescentnim testom nađena protutijela protiv THSD7A u trima kohortama bili su redom: 2,3%, 2,9%, 4,5%, odnosno u cjelokupnom broju bolesnika u studiji 3,1%, a većinom se radilo o ženama. U prospektivnoj kohorti postotak bolesnika kojima je u roku od dvije godine dijagnosticirana maligna bolest, a imali su ujedno i pozitivna anti-THSD7A protutijela, bio je značajan i iznosio je 33,3%, dok je u onih s pozitivnim anti-PLA2R isti postotak bio 5,4%. U jednoj od retrospektivnih kohorti analogno su nađeni postotci 9,1% i 5,2%. Uzevši ove rezultate u obzir, može se zaključiti kako je veća vjerojatnost pojave tumora u bolesnika s pozitivnim nalazom anti-THSD7A protutijela nego u onih s pozitivnim anti-PLA2R protutijelima (Tablica 3). U istoj studiji opisana je i bolesnica s anamnezom karcinoma endometrija, kojoj su nakon dijagnoze MG nađene retroperitonealne metastaze limfnoga čvora imunohistokemijski pozitivne na THSD7A (40). U jednom drugom prikazu slučaja bolesnice s MG i pozitivnim anti-THSD7A protutijelima te primarnim tumorom mokraćnoga mjehura, imunohistokemijskom analizom dokazana je prisutnost THSD7A i/ili pripadajuće glasničke ribonukleinske kiseline (RNA) u tumoru, lokalnim metastazama, limfnim čvorovima te udaljenim metastazama, dok pozitivitet na THSD7A nije nađen u normalnom tkivu mokraćnoga mjehura. Utvrđena je i moguća genska podloga ekspresije ovoga antigena u tumoru, a to je polisomija kromosoma 7 sa šest kopija THSD7A. Nakon provedene kemoterapije došlo je do remisije nefrotske proteinurije, kao i do nestanka anti-THSD7A protutijela (41).

Tablica 3. Prevalencija malignih bolesti u anti-THSD7A pozitivnih, anti-PLA2R pozitivnih i anti-THSD7A/anti-PLA2R negativnih bolesnika u Hoxhinoj studiji

Prisutnost/odsutnost protutijela u MG	Postotak bolesnika kojima je dijagnosticirana maligna bolest	
	Prospektivna kohorta	Prva retrospektivna kohorta
Anti-THSD7A (+)	33%	9%
Anti-PLA2R (+)	5%	5%
Bez protutijela	10%	12%

### 4.3. Uzrokuju li protutijela na THSD7A membransku glomerulopatiju?

Na osnovi rezultata prethodno opisanih studija, Anders i Ponticelli uočili su očitu povezanost THSD7A i maligne bolesti, ali i upozorili da se ne može samo iz ovih podataka zaključiti kako ova protutijela imaju ulogu u patogenezi MG. Usporedili su ovaj problem s pitanjem koje si je postavio Kochov student Henle. On, našavši pod mikroskopom acidorezistentne bakterije, želio je znati radi li se o uzročniku tuberkuloze ili slučajnom nalazu bacila nepovezanom s bolešću. Potrebno je zato upitati se zadovoljava li hipoteza tri Kochova postulata koji ukazuju na uzročnu povezanost nekoga agensa s infekcijom, odnosno u ovom slučaju, protutijela s MG. Prva dva postulata zahtijevaju prisutnost potencijalnih uzročnih čimbenika samo u bolesnih, ne i u zdravih, te mogućnost njihove izolacije. Dosadašnja istraživanja ispunila su ova dva zahtjeva. Prema trećem postulatu, izlaganje drugoga organizma istom čimbeniku (na primjer anti-THSD7A protutijelima) mora izazvati istu bolest, to jest MG (34). Uistinu, Tomas i suradnici, injiciravši serum s anti-THSD7A protutijelima u miševe, registrirali su trećega dana nakon injekcije signifikatnu albuminuriju, za razliku od miševa kojima je injiciran serum zdravih donora. Nađena je i ekspresija THSD7A na mišjim podocitima, aktiviranje komplementa te je dokazano vezanje ljudskih protutijela koja uzrokuju slične patohistološke promjene u mišjim glomerulima. Prikazali su i slučaj bolesnika kojemu je presađen bubreg zbog zatajenja uzrokovanoga MG udruženom s THSD7A uz povratak MG ubrzo nakon presađivanja. U presatku je imunohistokemijski dokazan THSD7A, a u plazmi anti-THSD7A protutijela, kao i prije presađivanja (42). Sve zapravo upućuje na ulogu anti-THSD7A protutijela u patogenezi MG, i to ne samo u primarnom obliku bolesti, već i u bolesti udruženoj s malignitetom. Slični su se pokusi provodili s anti-PLA2R protutijelima, no ona u dosadašnjim istraživanjima nisu dovela do pojave bolesti u drugom organizmu. Osim radi razjašnjenja mehanizma nastanka MG koje bi u znanosti pridonijelo boljem razumijevanju ove bolesti, poznavanje patogeneze MG važno je i radi mogućega budućega nalaska specifične terapije (34) i razlikovanja primarne MG od one udružene s tumorima.

## 5. Dijagnoza maligne bolesti

Tri su kriterija koji ispunjeni dokazuju paraneoplastičnu MG. Prvi podrazumijeva kliničku i patohistološku remisiju MG nakon odstranjenja tumora ili uspješne kemoterapije. Drugi kriterij označava relaps MG uz relaps maligne bolesti, odnosno proteinuriju koja ovisi o tumorskoj aktivnosti. Treći kriterij zahtijeva postojanje patofiziološke veze, na primjer tumorskih antigena i/ili protutijela u subepitelnim depozitima (43). Ispravna dijagnoza važna je zbog razlike u terapijskom pristupu između idiopatske i sekundarne MG. S obzirom na očitu povezanost između maligne bolesti i MG, koji joj god bio uzrok, postavlja se pitanje kod kojih bolesnika, koliko dugo nakon dijagnoze i koliko detaljno tražiti malignu bolest u smislu probira, kako bi se uhvatila u što ranijem stadiju, a MG koja se dotad pogrešno smatrala idiopatskom, ispravno liječila odstranjenjem ili komplementarnim metodama liječenja tumora (kemoterapijom, radioterapijom). Naime, neetiološki usmjereno liječenje MG može biti kobno (44).

Većinom se tumor kao uzrok paraneoplastične MG otkrije unutar godine dana (44). Međutim, da na malignitet treba misliti i dulje, dokazala je studija Bjørnekletta i suradnika prema kojoj rizik od maligne bolesti nije prisutan samo u kratkom razdoblju nakon dijagnoze MG biopsijom, nego i u razdoblju i nakon 15 godina, koliko je istraživanje obuhvatilo. Preciznije, srednja godišnja stopa incidencije bila je 2,1/100 osoba-godina u periodu od 0 do 5 godina nakon biopsije, a srednja godišnja stopa incidencije u periodu od 5 do 15 godina nakon biopsije bila je čak 2,8/100 osoba-godina (21). Stoga bi na pojavu maligne bolesti kod bolesnika kojima je dijagnosticirana MG trebalo misliti i duže vrijeme nakon biopsije i provoditi preporučene preglede i pretrage kako bi se tumor otkrio u ranom stadiju, pogotovo u starijih od 55 godina (45).

## 5.1. Biopsija i imunofluorescencija

Na tumor u podlozi MG treba posumnjati u bolesnika kod kojih se na bubrežnoj biopsiji nađu mezangijalni i subendotelni depoziti pod elektronskim mikroskopom te upalne stanice i endokapilarna proliferacija pod svjetlosnim mikroskopom, što je neuobičajen nalaz u primarnoj MG (46, 1). Odgovor na pitanje je li već po patohistološkom nalazu tkiva bubrega nakon biopsije moguće posumnjati na malignitet udružen s MG, može se naći u Lefaucheuurovoj studiji u kojoj je u bubrežnim bioptatima uočena prisutnost znatno većega broja upalnih stanica koje su infiltrirale glomerule u bolesnika kod kojih je MG bila udružena s tumorom. Utvrđeno je da je 8 stanica po glomerulu najbolja granična vrijednost koja razlikuje MG udruženu s tumorom od MG neudružene s tumorom. Traženje ovih stanica prilikom biopsije može se shvatiti i kao svojevrsan test s osjetljivošću od 92%, a specifičnošću od 75%. Bitno je i spomenuti kako je u 6 od 12 bolesnika u kojih je došlo do izlječenja tumora, došlo i do remisije proteinurije, dok ni u jednoga od 12 bez izlječenja tumora nije došlo ni do remisije proteinurije (20).

Razlog prisutnosti većega broja stanica u glomerulima bolesnika s tumorom mogao bi biti utjecaj tumorskih antigena na pojačano stvaranje citokina/interleukina (IL), na primjer IL-12 i interferona  $\gamma$ , koji pospješuju Th1-tip umjesto Th2-tipa imunosti (koji ima veze s IL-4) ili drugim riječima, staničnu umjesto humoralne imunosti (47). Zaista, Holdsworth i suradnici utvrdili su povezanost između Th1-tipa i IgG1 i IgG2 protutijela te povezanost između Th2-tipa i IgG4 protutijela (48), što se podudara s rezultatima već spomenutih studija (na primjer Lönnbro-Widgrenova) u kojima su imunofluorescentnom metodom dokazani IgG4 depoziti u glomerulima bili češći u idiopatskoj MG, a IgG2 depoziti u MG udruženoj s tumorom (36). Dakle, imunofluorescentne metode mogu pomoći u razlučivanju idiopatske MG od one udružene s malignom bolešću nalazeći specifične podtipove imunoglobulina. U prilog ovoj udruženosti, može govoriti i specifična odsutnost hiperekspresije PLA2R u glomerulima (36). S druge strane, hiperekspresija THSD7A govori u prilog tumora u podlozi MG (34).

## 5.2. Protutijela

Kako je već spomenuto u odjeljku o patogenezi, na malignu bolest ukazuje i odsutnost protutijela na PLA2R i prisutnost protutijela na THSD7A. Međutim, kako se ne radi o dovoljno specifičnim dijagnostičkim postupcima, ne valja zbog prisutnosti anti-PLA2R protutijela prebrzo isključiti postojanje maligne bolesti. Djelomičan odgovor na pitanje zašto MG udružene s tumorom daju različite nalaze, mogla bi dati studija Qin i suradnika koji su metodom Western blot mjerili protutijela u serumu bolesnika s MG. Među njima je bilo 10 bolesnika koji su istovremeno imali i tumor. U devetero njih tumor je dijagnosticiran probirom nakon dijagnoze MG, u jednoga šest mjeseci prije. Sedmero bolesnika bilo je anti-PLA2R negativno, a troje pozitivno. Nađena je imunofluorescentnom metodom zanimljiva razlika između ovih dviju podskupina jer je u 2 od 3 anti-PLA2R pozitivnih bolesnika nađen srednje jak signal IgG4 glomerularnih depozita, dok je u svih 7 anti-PLA2R negativnih bolesnika ovaj nalaz bio negativan. Nadalje, anti-PLA2R pozitivni imali su proteinuriju i nakon odstranjenja tumora, dok je u nekoliko anti-PLA2R negativnih proteinurija nestala po odstranjenju tumora (49). Razumna je stoga pretpostavka da je u bolesnika s pozitivnim anti-PLA2R protutijelima simultano i neovisno došlo do istovremenoga razvoja tumora i idiopatske MG, a da je u onih s negativnim protutijelima postojala prava povezanost između ovih dviju bolesti, vjerojatno u smislu paraneoplastičnoga sindroma.

### 5.3. Aktivna potraga za tumorima

U svih bolesnika s MG, posebno u starijih od 55 godina (45), kako se ne bi propustio mogući tumor, potrebno je uzeti iscrpnu osobnu i obiteljsku anamnezu te učiniti detaljan fizikalni pregled, uključujući i pregled testisa i dojki. Od laboratorijskih pretraga treba učiniti kompletnu krvnu sliku, elektrolite, bubrežne i jetrene probe te protrombinsko i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme. Od slikovnih pretraga trebalo bi učiniti RTG toraksa i ultrazvuk (UZV) mokraćnoga sustava. Od preostalih pretraga treba testirati sediment urina i stolicu na okultno krvarenje. Kod pušača uputno je učiniti i CT toraksa (46). Burstein i suradnici pokazali su da je u dobi iznad 60 godina MG udružena s malignitetom u 20 – 30% bolesnika (50). Dodatne je pretrage zato preporučeno provesti u starijih od 60 godina, a osim njih i u bolesnika s NS-om i onih koji ne pokazuju hiperekspresiju PLA2R antigena u glomerulima. Dodatna dijagnostička obrada uključuje CT toraksa (zbog karcinoma pluća), digitorektalni pregled i transrektalni UZV te biopsiju prostate (zbog karcinoma prostate), kolonoskopiju (zbog kolorektalnoga karcinoma), mamografiju (zbog karcinoma dojke), ezofagogastroduodenoskopiju (zbog karcinoma želuca), UZV ili CT bubrega te citologiju urina (zbog karcinoma bubrega), ginekološki pregled (zbog karcinoma uterusa) (1). Bolesnike je prema indikaciji i nakon toga potrebno dalje pratiti ako inicijalno nije nađena maligna bolest (50, 1, 46). Posebno treba obratiti pozornost na bolesnike s anemijom jer ona nije čest nalaz u primarnoj MG, a može ukazivati na gastrointestinalni tumor ili hematološku zloćudnu bolest. Stoga je u njih vrlo bitan nalaz kolonoskopije i gastroskopije, ali i aspiracije koštane srži kod teške anemije nakon što je isključeno gastrointestinalno krvarenje. Jasno je da će i pozitivan nalaz stolice na okultno krvarenje i neobjašnjiv gubitak tjelesne težine biti indikacija za gastroskopiju i kolonoskopiju (1). Na hematološki malignitet valja posumnjati i u slučaju hepatomegalije ili splenomegalije, povećanih limfnih čvorova, postojanja B simptoma noćnoga znojenja i neobjašnjive vrućice. Ako postoji sumnja na hematološku ili diseminiranu malignu bolest, sljedeća po hijerarhiji dijagnostička pretraga jest pozitronska emisijska tomografija (PET) (46).



## 6. Liječenje membranske glomerulopatije

U MG udruženoj s malignim tumorom, prognoza je bolesnika prvenstveno određena tumorom, pa je i liječenje najprije usmjereno na nj, a imunosupresivna terapija ne preporučuje se zbog mogućega pogoršanja maligne bolesti (27). Međutim, MG udružena s tumorom koji je asimptomatski i nedetektabilan, smatrat će se idiopatskom/primarnom sve dok se ne otkrije maligna bolest i u skladu s time, bude li potrebno, bit će započeta imunosupresivna terapija. Zna se da je imunosupresivna terapija potencijalno kancerogena te je izloženost imunosupresivnoj terapiji potrebno uzeti u obzir u raspravi o povezanosti tumora i MG.

Na dokazima utemeljene upute za liječenje idiopatske MG mogu se naći u smjernicama naziva *Bubrežna bolest: Poboljšanje globalnih ishoda* (KDIGO, engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) iz 2012. godine (51). Budući da bolesnici sa subnefrotskom proteinurijom < 3,5 g/dan imaju nizak rizik za razvoj zatajenja bubrežne funkcije, usuglašen je stav da se primjenjuje maksimalna simptomatska terapija s ciljem smanjenja proteinurije i komplikacija iste. Primjenjuju se antihipertenzivi koji smanjuju proteinuriju, primarno ACE inhibitori i/ili ARB i/ili nedihidropiridinski kalcijски blokatori, a u liječenju dislipidemije statini te u prevenciji arterijskih i venskih tromboza aspirin ili antikoagulantna terapija. Dio ovih bolesnika s vremenom će ipak razviti NS, stoga ih je potrebno redovito nefrološki pratiti (14). U bolesnika s nefrotskom proteinurijom > 3,5 g/dan kao inicijalnom prezentacijom, kod kojih se također primjenjuje simptomatska terapija, mišljenja se o specifičnoj terapiji razilaze. Prema jednom stavu, s ovom terapijom treba početi samo u bolesnika koji imaju veći rizik za nepovoljan ishod, to jest terminalno zatajenje bubrežne funkcije (završni stadij kronične bubrežne bolesti – ZSKBB) (1). Naime, poznato je da će dio bolesnika koji se liječe samo simptomatskom terapijom i bez specifične imunosupresivne terapije ući u remisiju. U retrospektivnoj studiji Polanco i suradnika između 328 bolesnika liječenih simptomatski, njih 104 (32%) ušlo je u spontanu remisiju nakon prosječno 14,7 mjeseci. Iako je ovakav povoljan ishod bio češći u bolesnika s nižom početnom izmjerenom proteinurijom, ipak je i među onima s proteinurijom 8 – 12 g/dan čak 26%, a među onima s proteinurijom više od 12 g/dan čak 22% ušlo u remisiju, dakle ona nije bila rijetka ni kod masivne proteinurije. U samo 6 od 104 (5%) bolesnika u remisiji došlo je do relapsa, što znači da je spontana remisija

dobar prognostički čimbenik za dugoročno povoljan ishod MG (52). Ovako visok udio spontane remisije stvara dojam o MG kao o relativno benignoj bolesti. Nažalost, ova glomerularna bolest ipak kroz duže vrijeme dovodi do oštećenja bubrežne funkcije, a u konačnici i do ZSKBB-a (1). Naime, navedeni povoljni rezultati dijelom bi se mogli objasniti činjenicom da bolesnici nisu dovoljno dugo praćeni, što potvrđuje istraživanje Ponticellija i suradnika koji su nakon desetogodišnjega praćenja samo simptomatski liječenih bolesnika ustanovili da je 40% njih razvilo ili ZSKBB ili je došlo do smrtnoga ishoda (1). Shodno tome, prema drugom stavu, bolje je rano započeti sa specifičnom imunosupresivnom terapijom kod bolesnika s nefrotskom proteinurijom unatoč maksimalnoj simptomatskoj terapiji, ne čekajući pogoršanje bubrežne bolesti kao indikaciju za započinjanje ove terapije. Konačno, u posljednje se vrijeme prednost daje drugomu stavu jer dugotrajni NS *per se* može pogoršati bubrežnu funkciju i bolesnikovo stanje (1). Slijedi prikaz najčešće upotrebljivanih lijekova, koji bi ujedno mogli pogodovati nastanku tumora.

## 6.1. Glukokortikoidi

Kako se radi o imunološki posredovanoj bolesti, najranije se krenulo s primjenom oralnih glukokortikoida. Neke starije studije pokazivale su primarno kratkoročne povoljne učinke glukokortikoidne terapije. Na primjer, u kolaborativnoj studiji idiopatskoga NS odraslih iz 1979. godine, od 72 bolesnika s MG, njih 34 dobivalo je prednizonsku terapiju 125 mg svaki drugi dan, a 38 placebo. Praćeni su tijekom 4 do 52 mjeseca. U prvoj skupini njih 65% ušlo je u kompletnu (< 0,2 g/dan) ili parcijalnu (< 2 g/dan) remisiju proteinurije, dok je u drugoj skupini taj postotak bio 29%. Međutim, u daljnjem praćenju došlo je do relapsa proteinurije i u prvoj skupini, tako da su se postotci bolesnika u remisiji dugoročno izjednačili u objema skupinama. Godišnji pad bubrežne funkcije u prvoj skupini bio je -2%, a u kontrolnoj skupini -10%, što se čini značajno (53). Suprotno ovim rezultatima, Cattran i suradnici u randomiziranoj studiji pokazali su da prednizonska terapija 45 mg/1 m<sup>2</sup> tjelesne površine svaki drugi dan nije dovela do značajnije razlike u remisiji proteinurije (> 3,5 g/dan) u odnosu na placebo. U skupini bolesnika liječenih glukokortikoidima godišnji pad bubrežne funkcije bio je -1,2%, a u kontrolnoj skupini -2,4%, što je mnogo manja razlika nego u prethodnoj studiji (54). Metaanaliza Hogana i suradnika, potaknuta oprečnim rezultatima

prethodnih, ne samo ovdje spomenutih, studija o blagotvornom učinku glukokortikoida, potvrdila je da ovi lijekovi ne utječu dugoročno na smanjenje terminalnoga zatajenja bubrežne funkcije niti na remisiju nefrotske proteinurije (55). Imajući u vidu ozbiljne nuspojave dugotrajne primjene sistemskih glukokortikoida i rezultate recentnih studija i metaanaliza, ovi lijekovi samostalno danas nisu terapijska opcija u MG. Iako se ne smatraju onkogenim lijekovima, utječu na imunski sustav i inhibiraju staničnu i humoralnu imunost (56). I premda je malo vjerojatno da će dovesti do nastanka neoplazije, glukokortikoidi ipak mogu pospješiti razvoj tumora iz već otprije nastale neoplazije, što nikako ne valja zanemariti, jer su oni često korišteni lijekovi u kombinaciji s drugim imunosupresivima, kako će dalje biti prikazano.

## 6.2. Alkilirajući agensi

Najvažnija grupa lijekova za MG jesu alkilirajući agensi klorambucil i ciklofosamid. Budući da vežu alkilne skupine na biološke makromolekule kao što je deoksiribonukleinska kiselina (DNA), nije neobično što se ubrajaju u kancerogene lijekove (46). Međutim, ukoliko je utvrđena korist kod njihove primjene, potrebno ju je odvagovati s rizikom i naći odgovarajuću dozu lijeka. U skladu s time, Ponticelli i suradnici u kontrolirano su istraživanje uključili 67 bolesnika s nefrotskom proteinurijom (> 3,5 g/dan) i MG. Podijelili su ih u pokusnu i kontrolnu skupinu, a u izračun uključili samo bolesnike koje su pratili barem godinu dana. Pokusna skupina primila je intravenski metilprednizolon 1 g/dan kroz 3 dana, a sljedećih 27 dana oralni metilprednizolon 0,4 mg/kg/dan ili oralni prednizon 0,5 mg/kg/dan. Nakon ovih mjesec dana, koje su nazvali ciklusom A, zaustavljena je steroidna terapija, a započeta terapija klorambucilom, koja je trajala također mjesec dana. Još su dvaput naizmjenično provedeni ciklus A i ciklus B, što znači da je cjelokupna terapija trajala 6 mjeseci. Od 32 bolesnika, koliko ih je primilo ovu terapiju, njih 12 (37,5%) ušlo je u kompletnu remisiju proteinurije (< 0,2 g/dan) i održalo ju sve vrijeme praćenja. U parcijalnu remisiju (< 2 g/dan) ušlo je i održalo je 11 bolesnika (34,4%). Kod preostalih 9 (28,1%) stanje se nije promijenilo, a nije se ni pogoršalo. Što se tiče kontrolne skupine koja je brojila 30 bolesnika, 2 (6,7%) bilo je u kompletnoj remisiji, 7 (23,3%) u parcijalnoj, 13 (43,3%) nepromijenjeno, a u 8 (26,7%) stanje se pogoršalo (57). Jasno je da se ciklička terapija steroidima i alkilirajućim agensom pokazala učinkovitom, a po prvom autoru

postala je poznata kao Ponticellijev protokol (Tablica 4). Sličnu studiju proveli su Jha i suradnici, samo što su klorambucil zamijenili ciklofosfamidom. Pokusna skupina od 51 bolesnika dobila je šestomjesečnu cikličku terapiju s jednakim dozama steroida i 2 mg/kg/dan oralnoga ciklofosfamida, dok kontrolna skupina od 53 bolesnika nije liječena imunosupresivnom terapijom. U pokusnoj skupini 66,7% bolesnika postiglo je remisiju, a desetogodišnje preživljenje bez dijalize bilo je 89%. Postotci u kontrolnoj skupini bili su 30,2% i 65%. Također, u pokusnoj skupini proteinurija je nakon godine dana bila značajno manja, a glomerularna filtracija nakon četiri godine značajno veća. Nijedan bolesnik nije razvio malignu bolest (58). Ova je studija još jedan neovisan dokaz djelotvornosti cikličke terapije steroidima i alkilirajućim agensom, u ovom slučaju ciklofosfamidom.

Tablica 4. Ponticellijev protokol za liječenje MG (ciklička terapija koja traje 6 mjeseci)

1., 3. i 5. mjesec (ciklus A)	3 dana intravenski glukokortikoid (na primjer metilprednizolon) 27 dana peroralni glukokortikoid (na primjer prednizon)
2., 4. i 6. mjesec (ciklus B)	30 dana peroralni alkilirajući agens (na primjer ciklofosfamid)

Želeći saznati koji od ovih dvaju režima ima bolje ishode liječenja, Branten i suradnici usporedili su ih u randomiziranom istraživanju i našli da je ciklofosfamid češće nego klorambucil doveo do kompletne remisije proteinurije (11/24 nasuprot 2/24). Također, za razliku od Ponticellijeve studije gdje je do nuspojava klorambucila došlo u samo 10% bolesnika u vidu herpes-zostera, kod Brantena je učestalost nuspojava klorambucila bila iznimno visoka (Tablica 5). U skladu s ovim rezultatima, dali su prednost ciklofosfamid u liječenju MG (59). Ponticelli i suradnici nisu uočili značajnu razliku u učinkovitosti između ovih dvaju lijekova, a u njihovoj studiji jedan bolesnik iz svake skupine (ciklofosfamidne i klorambucilske) razvio je malignu bolest (60).

Tablica 5. Postotci bolesnika s najčešćim nuspojavama u klorambucilskoj (ukupno 15 bolesnika) i ciklofosfamidnoj skupini (ukupno 17 bolesnika) u Brantenovoj studiji

Nuspojava	Postotak bolesnika s određenom nuspojavom	
	Klorambucil	Ciklofosfamid
Respiratorna infekcija	33%	29%
Leukopenija	60%	18%
Bilo koja nuspojava	93%	53%

### 6.2.1. Kancerogenost ciklofosfamida i klorambucila

Iako alkilirajući agensi povoljno djeluju na remisiju i dugoročnu prognozu bolesnika s MG, u nekoliko studija uočena je povezanost pojave maligne bolesti s primjenom ovih lijekova. Tako su Van den Brand i suradnici pratili 272 bolesnika s idiopatskom MG tijekom 14 godina, od čega je 127 bolesnika (47%) liječeno ciklofosfamidom. Između svih 272 bolesnika, u 7% tijekom praćenja dijagnosticirana je maligna bolest. Skupina bolesnika liječena ciklofosfamidom imala je stopu incidencije maligniteta 21,2 na 1000 osoba-godina, odnosno 4,6 puta višu nego u kontrolnoj skupini (4,6 na 1000 osoba-godina). Nakon što su se u obzir uzeli čimbenici zabune (engl. *confounding factors*), izračunat je omjer stopa incidencije 3,1. Dakle, ciklofosfamid je trostruko povećao rizik za razvoj maligne bolesti u razdoblju od 14 godina. Većinom se radilo o karcinomu pluća, prostate i hematološkim malignim bolestima. Dvoje bolesnika oboljelo je od tumora mokraćnoga mjehura (61). Sijela maligniteta podudaraju se s epidemiologijom udruženosti s MG. Što se tiče klorambucila, poznato je iz prijašnjih studija, koje doduše nisu istraživale njegovu primjenu u MG, da može dovesti do akutne leukemije, kao što su pokazali Tefferi i suradnici u bolesnika s policitemijom verom liječenih klorambucilom (62) te Kaldor i suradnici u bolesnika kojima je karcinom jajnika liječen klorambucilom. U toj se studiji ciklofosfamid pokazao manje hematoonkogenim (63). Faurschou i suradnici istraživali su na 293 bolesnika vezu između maligne bolesti u Wegenerovoj granulomatozi i primjene ciklofosfamida, gdje su rezultati pokazali značajno veći rizik za razvoj karcinoma mokraćnoga mjehura i akutne mijeloične leukemije, koji su dijagnosticirani 6,9 – 18,5 godina nakon početka primjene ciklofosfamidne terapije „visoke“ kumulativne doze (> 100 mg/dan) tijekom više od jedne godine. Kod nižih doza, rizik nije bio toliko velik (64). To znači da vjerojatnost pojave maligne bolesti ovisi i o dozi alkilirajućega agensa. Moguć mehanizam nastanka karcinoma mokraćnoga mjehura jest stvaranje akroleina, metabolita ciklofosfamida, koji iritira sluznicu mokraćnoga mjehura dovodeći do kronične upale (46). Kako je rizik od razvoja tumora povezan i s dozom alkilirajućega agensa te trajanjem liječenja, za ciklofosfamid u liječenju MG ne preporučuje se doza veća od 2 mg/kg/dan tijekom 6 mjeseci ili 1 mg/kg/dan tijekom 12 mjeseci, odnosno kumulativna doza veća od 360 mg/kg. Za klorambucil ne preporučuju se doze veće od 0,1 – 0,2 mg/kg/dan tijekom 3 mjeseca (46). Ne treba isključiti mogućnost postojanja uzročno-posljedične veze između terapije alkilirajućim agensima i pri ovim nižim dozama i

razvoja maligne bolesti nakon dijagnoze MG. Ipak se radi o lijekovima koji zbog svojega imunosupresivnog učinka mogu barem pospješiti razvoj tumora, a zbog alkilirajućega djelovanja i dovesti do kancerogeneze. Jasno, teško je znati je li malignitet bio uzrokom glomerulopatije ili samo posljedica imunosupresivne terapije, jer iako je tumor možda otkriven neko vrijeme nakon dijagnoze MG, možda se počeo razvijati i prije ove bolesti, samo što je ostao nedetektiran.

### 6.3. Inhibitori kalcineurina

Zbog straha od kancerogenoga djelovanja prethodno spomenutih lijekova, neki se kliničari odlučuju za drukčiju imunosupresivnu terapiju – inhibitorima kalcineurina – ciklosporinom i takrolimusom – koji su se pokazali učinkovitima u terapiji MG i smatraju se relativno sigurnima. Kalliakmani i suradnici liječili su 32 bolesnika kombinacijom prednizolona i ciklosporina 2 – 3 mg/kg/dan tijekom 18 mjeseci, a nakon toga 2,5 mg/kg/dan. U remisiju NS ušlo je 28 bolesnika (87,5%) nakon 12 mjeseci, od kojih je 7 ipak doživjelo nekoliko relapsa. Bubrežna funkcija održana je u 22 bolesnika (68,8%). Međutim, velik postotak bolesnika nije bio pošteđen pogoršanja patohistološke slike, pa dugotrajni povoljni učinak ciklosporina još nije jasan (65). Za takrolimus, Caro i suradnici u multicentričnoj studiji na uzorku 122 bolesnika s MG-om, imali su 84% bolesnika u remisiji nakon 18 mjeseci (66). U obama istraživanjima relaps je razvijalo više bolesnika nakon parcijalne remisije nego nakon kompletne. Dosad nije bilo relevantnih studija koje bi istraživale mogući kancerogeni učinak inhibitora kalcineurina u bolesnika s MG, no kao lijekovi korišteni u drugim bolestima i stanjima pobudili su sumnju u ovakvo djelovanje. Studija Franscà i suradnika utvrdila je u transplantiranih bolesnika liječenih ciklosporinom i takrolimusom povećan rizik za razvoj karcinoma (67). Suthanthiran i suradnici pokazali su kako ciklosporin izravnim učinkom na tumorske stanice dovodi do nastanka invazivnoga tumora i metastaza u miševa, a takrolimus potiče sekreciju transformirajućega čimbenika rasta- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) iz tumorskih stanica te razvoj metastaza u miševa (68). Dakle, premda vlada mišljenje da su ciklosporin i takrolimus sigurniji od lijekova korištenih u Ponticellijevu protokolu, njihovo kancerogeno djelovanje u liječenju MG ipak se ne može odbaciti.

## Zaključak

Epidemiološki podatci mnogih istraživanja ukazuju na značajno veću učestalost malignih tumora u bolesnika s MG nego u općoj populaciji, koja se ne može objasniti samo opsežnijim pregledima, starijom životnom dobi ili drugim rizičnim čimbenicima. Razlikovanje primarne MG od one udružene s tumorima ima praktično značenje jer se terapijski pristupi razlikuju. Glavni postulat liječničkoga poziva jest *primum non nocere* te je sukladno tome ključno postaviti ispravnu dijagnozu, što u slučaju MG znači ustanoviti radi li se o primarnom ili sekundarnom obliku MG, kako bi se mogla adekvatno liječiti. Stoga se u posljednje vrijeme sve više ističe važnost aktivnoga traženja maligniteta u bolesnika kojima je dijagnosticirana MG. Međutim, ne postoje službene smjernice koje bi kliničare uputile na to koliko bi detaljno u smislu probira trebali obrađivati bolesnike s MG i koliko dugo nakon njezine dijagnoze. Premda se većina karcinoma dijagnosticira u roku od jedne godine, posljednje studije ukazuju na povećanu incidenciju malignih bolesti i puno dulje. Najčešća sijela karcinoma jesu pluća, prostata, hematološki sustav i gastrointestinalni sustav, pa se kod starijih bolesnika preporučuje dijagnostička obrada s ciljem detekcije ili isključenja istih. Prisutnost ili odsutnost protutijela usmjerenih protiv podocitnih antigena THSD7A i PLA2R, može pomoći u diferenciranju MG povezane s tumorima, a za THSD7A na nekoliko slučajeva potkrijepljen je i patofiziološki mehanizam nastanka MG udružene s tumorom, što govori u prilog teoriji prema kojoj MG može biti posljedica paraneoplastičnoga sindroma. Buduća istraživanja trebala bi se i dalje baviti razjašnjenjem patofiziologije povezanosti MG i tumora radi potvrde uloge spomenutih protutijela i mogućega nalaska novih, koja bi mogla razvrstati bolesnike u skupine s većim i manjim rizikom za postojanje tumora i tako pridonijeti stvaranju smjernica koje će pomoći kliničarima prilikom obrade bolesnika s novodijagnosticiranom MG.

# Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Ivani Vuković-Brinar na pomoći i strpljenju tijekom pisanja ovoga diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim prijateljima koji su mi u proteklih šest godina bili pravi oslonac.

Zahvaljujem svojoj teti Jadranki koja mi je mnogo pomogla za vrijeme studija.

Zahvaljujem svojoj majci Nevenki i ocu Ivanu koji su se trudili usaditi mi istinske vrijednosti. Njima i mojemu bratu Dominiku hvala na podršci u mojem obrazovanju i životu.

Najviše zahvaljujem Bogu koji je i prvi uzrok svega dobrog.



## Literatura

1. Ponticelli C, Glassock RJ, Passerini P. Membranous Nephropathy. U: Ponticelli C, Glassock RJ. Treatment of Primary Glomerulonephritis. New York: Oxford University Press; 2019. str. 283-346.
2. Couser WG. Primary membranous nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(6):983-97.
3. Markowitz GS. Membranous Glomerulopathy: Emphasis on Secondary Forms and Disease Variants. Adv Anat Pathol. 2001;8(3):119-25.
4. Lee JC, Yamauchi H, Hopper J Jr. The association of cancer and the nephrotic syndrome. Ann Intern Med. 1966;64(1):41-51.
5. Beck LH Jr. Membranous nephropathy and malignancy. Semin Nephrol. 2010;30:635-44.
6. McGrogan A, Franssen CFM, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. Nephrol Dial Transplant. 2010;26(2):414-30.
7. Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic Membranous Nephropathy: Diagnosis and Treatment. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(3):905-19.
8. Ma H, Sandor DG, Beck LH. The Role of Complement in Membranous Nephropathy. Semin Nephrol. 2013;33(6):531-42.
9. Churg J, Ehrenreich T. Membranous nephropathy. Perspect Nephrol Hypertens. 1973;1 Pt 1:443-8.
10. Bariéty J, Druet P, Lagrue G, Samarcq P, Milliez P. Extra-membranous' glomerulopathies (EMG). Morphological study with optic microscopy, electron microscopy and immunofluorescence. Pathol Biol (Paris). 1970;18:5-32.
11. Heymann W, Hackel DB, Harwood S, Wilson SGF, Hunter JLP. Production of Nephrotic Syndrome in Rats by Freund's Adjuvants and Rat Kidney Suspensions. Exp Biol Med. 1959;100(4):660-664.
12. Kerjaschki D, Farquhar MG. The pathogenic antigen of Heymann nephritis is a membrane glycoprotein of the renal proximal tubule brush border. Proc Natl Acad Sci. 1982;79(18):5557-61.

13. Debiec H, Guignon V, Mougnot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A i sur. Antenatal Membranous Glomerulonephritis Due to Anti-Neutral Endopeptidase Antibodies. *N Engl J Med*. 2002;346(26):2053-60.
14. Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic Membranous Nephropathy: Diagnosis and Treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(3):905-19.
15. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE i sur. Progression of Chronic Kidney Disease: The Role of Blood Pressure Control, Proteinuria, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition: A Patient-Level Meta-Analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139(4):244.
16. Rostoker G, Ben Maadi A, Remy P, Lang P, Lagrue G, Weil B. Low-dose angiotensin-converting-enzyme inhibitor captopril to reduce proteinuria in adult idiopathic membranous nephropathy: a prospective study of long-term treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10(1):25-9.
17. Galloway J. Remarks on Hodgkin's disease. *Br Med J*. 1922;2(3234):1201-8.
18. Leeaphorn N, Kue-A-Pai P, Thamcharoen N, Ungprasert P, Stokes MB, Knight EL. Prevalence of Cancer in Membranous Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Am J Nephrol*. 2014;40(1):29-35.
19. Cahen R, Francois B, Trolliet P, Gilly J, Parchoux B. Aetiology of membranous glomerulonephritis: a prospective study of 82 adult patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1989;4(3):172-80.
20. Lefaucheur, C., Stengel, B., Nochy, D., Martel, P., Hill, G. S., Jacquot, C., ... for the GN-PROGRESS Study Group. (2006). Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int*. 70(8):1510-7.
21. Bjørneklett R, Vikse BE, Svarstad E, Aasarød K, Bostad L, Langmark F. Long-term risk of cancer in membranous nephropathy patients. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(3):396-403.
22. Eagen JW, Lewis EJ. Glomerulopathies of neoplasia. *Kidney Int*. 1977;11(5):297-306.
23. Luyckx C, Van Damme B, Vanrenterghem Y, Maes B. Carcinoid tumor and membranous glomerulonephritis: coincidence or malignancy-associated glomerulonephritis? *Clin Nephrol*. 2002;57:80-4.

24. Ashman N, Steele JP, Sheaff M, Rudd RM, Onwubalili J. Membranous nephropathy resolving with treatment of bronchial carcinoid tumor. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(3):E15.
25. Cambier JF, Ronco P. Onco-Nephrology: Glomerular Diseases with Cancer. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(10):1701-12.
26. Alpers CE, Cotran RS. Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int.* 1986;30(4):465-73.
27. Jefferson JA, Couser WG. Therapy of membranous nephropathy associated with malignancy and secondary causes. *Semin Nephrol.* 2003;23(4):400-5.
28. Beaufils H, Jouanneau C, Chomette G. Kidney and Cancer: Results of Immunofluorescence Microscopy. *Nephron.* 1985;40(3):303-8.
29. Birkeland SA, Storm HH. Glomerulonephritis and malignancy: A population-based analysis. *Kidney Int.* 2003;63(2):716-21.
30. Jorgensen L, Heuch I, Jenssen T, Jacobsen BK. Association of Albuminuria and Cancer Incidence. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(5):992-8.
31. Pai P, Bone JM, McDicken I, Bell GM. Solid tumour and glomerulopathy. *Q J Med.* 1996;89:361-7.
32. Lai WL, Yeh TH, Chen PM, Chan CK, Chiang WC, Chen YM i sur. Membranous nephropathy: A review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Formos Med Assoc.* 2015;114(2):102-11.
33. Couser WG. Basic and translational concepts of immunemediated glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:381-99.
34. Anders HJ, Ponticelli C. Membranous nephropathy and the Henle–Koch postulates. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(8):447-8.
35. Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD i sur. M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2009;361(1):11-21.
36. Lönnbro-Widgren J, Ebefors K, Mölne J, Nyström J, Haraldsson B. Glomerular IgG subclasses in idiopathic and malignancy-associated membranous nephropathy. *Clin Kidney J.* 2015;8(4):433-9.
37. Augert A, Payré C, de Launoit Y, Gil J, Lambeau G, Bernard D. The M-type receptor PLA2R regulates senescence through the p53 pathway. *EMBO Rep.* 2009;10(3):271-7.

38. De Vriese AS, Glasscock RJ, Nath KA, Sethi S, Fervenza FC. A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):421-30.
39. Van de Logt AE, Fresquet M, Wetzels JF, Brenchley P. The anti-PLA2R antibody in membranous nephropathy: what we know and what remains a decade after its discovery. *Kidney Int.* 2019;96(6):1292-302.
40. Hoxha E, Beck LH, Wiech T, Tomas NM, Probst C, Mindorf S i sur. An Indirect Immunofluorescence Method Facilitates Detection of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Specific Antibodies in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2016;28(2):520-31.
41. Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, Zahner G, Tomas NM, Meyer-Schwesinger C i sur. A Mechanism for Cancer-Associated Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2016;374(20):1995-6.
42. Tomas NM, Hoxha E, Reinicke AT, Fester L, Helmchen U, Gerth J i sur. Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy. *J Clin Invest.* 2016;126(7):2519-32.
43. Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: New insights into an old entity. *Kidney Int.* 1999;56(1):355-77.
44. Lien YHH, Lai LW. Pathogenesis, diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2010;7(2):85-95.
45. Wągrowaska-Danilewicz M, Danilewicz M. Nephrotic syndrome and neoplasia: Our experience and review of the literature. *Pol J Pathol.* 2011;62:12-8.
46. Pani A, Porta C, Cosmai L, Melis P, Floris M, Piras D i sur. Glomerular diseases and cancer: evaluation of underlying malignancy. *J Nephrol.* 2015;29(2):143-52.
47. Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A, Okuyama S, Masai R, Maki N. i sur. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(3):574-9.
48. Holdsworth SR, Kitching AR, Tipping PG. Th1 and Th2T helper cell subsets affect patterns of injury and outcomes in glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1999;55(4):1198-216.
49. Qin W, Beck LH Jr, Zeng C, Chen Z, Li S, Zuo K i sur. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(6):1137-43.

50. Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM. Membranous Glomerulonephritis and Malignancy. *Am J Kidney Dis.* 1993;22(1):5-10.
51. Hofstra JM, Fervenza FC, Wetzels JFM. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(8):443-58.
52. Polanco N, Gutierrez E, Covarsi A, Ariza F, Carreno A, Vigil A i sur. Spontaneous Remission of Nephrotic Syndrome in Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(4):697-704.
53. A Controlled Study of Short-Term Prednisone Treatment in Adults with Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 1979;301(24):1301-6.
54. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, Cole E, Cardella C, Charron R i sur. A Randomized Controlled Trial of Prednisone in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 1989;320(4):210-5.
55. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, Falk RJ. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(6):862-75.
56. Pazirandeh A, Xue Y, Prestegard T, Jondal M, Okret S. Effects of altered glucocorticoid sensitivity in the T cell lineage on thymocyte and T cell homeostasis. *FASEB J.* 2002;16(7):727-9.
57. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, Cagnoli L, Pozzi C, Passerini P i sur. Controlled Trial of Methylprednisolone and Chlorambucil in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 1984;310(15):946-50.
58. Jha V, Ganguli A, Saha TK, Kohli HS, Sud K, Gupta KL i sur. A Randomized, Controlled Trial of Steroids and Cyclophosphamide in Adults with Nephrotic Syndrome Caused by Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(6):1899-904.
59. Branten AJ, Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *QJM.* 1998;91(5):359-66.
60. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B i sur. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(3):444-50.
61. Van den Brand JA, van Dijk PR, Hofstra JM, Wetzels JFM. Cancer Risk after Cyclophosphamide Treatment in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(6):1066-1073.

62. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F i sur. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874-81.
63. Kaldor JM, Day NE, Pettersson F, Clarke EA, Pedersen D, Mehnert W. Leukemia following chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1990;322(1):1-6.
64. Faurschou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L, Loft AG, Thomsen BS, Tvede N, Baslund B. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol*. 2008;35(1):100-5.
65. Kalliakmani P, Koutroulia E, Sotsiou F, Vlachoianis JG, Goumenos DS. Benefit and cost from the long-term use of cyclosporine-A in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrology*. 2010;15(8):762-7.
66. Caro J, Gutierrez-Solis E, Rojas-Rivera J, Agraz I, Ramos N i sur. Predictors of response and relapse in patients with idiopathic membranous nephropathy treated with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;30(3):467-74.
67. Frascà GM, Sandrini S, Cosmai L, Porta C, Asch W, Santoni M i sur. Renal cancer in kidney transplanted patients. *J Nephrol*. 2015;28(6):659-68.
68. Suthanthiran M, Hojo M, Maluccio M, Boffa DJ, Luan FL. Post-Transplantation Malignancy: A Cell Autonomous Mechanism with Implications for Therapy. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2009;120:369–88.

## Životopis

Rođen sam u Osijeku 7. veljače 1996. godine. Završio sam Osnovnu školu Mladost i Isusovačku klasičnu gimnaziju s pravom javnosti u Osijeku. Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam 2014. godine.

Tijekom srednjoškolskoga obrazovanja sudjelovao sam na državnim natjecanjima iz latinskoga jezika, geografije i matematike, a na državnim natjecanjima iz hrvatskoga jezika i kemije osvojio sam i prvo mjesto. Od osnovne škole s nekoliko prekida pohađam nastavu francuskoga jezika, a imam diplomu DELF razine B1. Do petnaeste godine trenirao sam tenis. U nastavi na Medicinskom fakultetu sudjelovao sam kao demonstrator na predmetu Medicinska kemija i biokemija te na predmetu Klinička propedeutika. Bio sam aktivni član fakultetske teniske sekcije pet godina.

Dobitnik sam Dekanove nagrade za postignut uspjeh u akademskoj godini 2014./2015.

Aktivno se služim engleskim i francuskim, a pasivno njemačkim jezikom. Dobro se služim latinskim i grčkim jezikom.