

# Lupusni nefritis

---

**Miočinović, Filip**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*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:105:172175>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-16**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Filip Miočinović

Lupusni nefritis

Diplomski rad



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za nefrologiju i dijalizu KBC-a Sestre milosrdnice pod vodstvom doc. dr. sc. Tonka Gulina i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## Popis kratica

CNI – inhibitor kalcineurina (eng. *calcineurin inhibitor*)

CNS – središnji živčani sustav (eng. *central nervous system*)

eGFR – procijenjena stopa glomerularne filtracije (eng. *estimated glomerular filtration rate*)

GBM – glomerularna bazalna membrana

HUS – hemolitičko uremijski sindrom

IFN – interferon

KBZ – kronično bubrežno zatajenje

MMF – mikofenolat mofetil

MPA – mikofenolna kiselina (eng. *mycophenolic acid*)

MPAA – analozi mikofenolne kiseline (eng. *mycophenolic acid analogs*)

PCR – omjer proteina i kreatinina (eng. *protein to creatinine ratio*)

SLE – sistemski eritemski lupus (eng. *systemic lupus erythematosus*)

TLR – receptori slični tollu (eng. *toll-like receptor*)

TMA – trombotična mikroangiopatija

TTP – trombotična trombocitopenična purpura

aHUS – atipični hemolitičko uremijski sindrom

# Sadržaj

<b>Sažetak</b> .....	<b>V</b>
<b>Summary</b> .....	<b>VI</b>
<b>1. Uvod</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Epidemiologija lupusnog nefritisa</b> .....	<b>1</b>
<b>3. Etiopatogeneza lupusnog nefritisa</b> .....	<b>3</b>
3.1. Genetski čimbenici .....	3
3.2. Okolišni čimbenici .....	4
3.3. Patofiziologija .....	4
<b>4. Klinička slika</b> .....	<b>6</b>
<b>5. Dijagnoza</b> .....	<b>6</b>
5.1. Klasifikacijski kriteriji za SLE .....	6
5.2. Laboratorijski nalazi .....	9
5.3. Biopsija bubrega .....	9
5.4. Ostali oblici bubrežne bolesti u SLE .....	13
<b>6. Liječenje</b> .....	<b>15</b>
6.1. Opće preporuke i terapija .....	15
6.2. Razred I i II lupusnog nefritisa.....	17
6.3. Razred III ili IV lupusnog nefritisa.....	17
6.3.1. Inicijalna terapija aktivnog lupusnog nefritisa razreda III/IV.....	17
6.3.2. Terapija održavanja lupusnog nefritisa razreda III/IV .....	20
6.4. Razred V lupusnog nefritisa .....	22
6.5. Utvrđivanje odgovora na terapiju.....	23
6.6. Liječenje rezistentne bolesti .....	24
6.7. Liječenje relapsa lupusnog nefritisa .....	24
6.8. Liječenje lupusnog nefritisa udruženog s TMA.....	25
6.9. Liječenje lupusnog nefritisa u trudnoći i kod djece .....	26
6.10. Liječenje bubrežnog zatajenja kod pacijenata sa SLE-om .....	26
<b>7. Prognoza</b> .....	<b>27</b>
<b>Zahvale</b> .....	<b>28</b>
<b>Literatura</b> .....	<b>29</b>
<b>Životopis</b> .....	<b>37</b>

# Sažetak

## Lupusni nefritis

Filip Miočinović

Sistemska eritemski lupus (eng. systemic lupus erythematosus, SLE) je kronična autoimuna bolest koja može zahvatiti gotovo svaki organski sustav, a jedna od najtežih posljedica je zahvaćenost bubrega, koja se naziva lupusni nefritis. U pozadini nastanka bolesti nalazimo kompleksnu patofiziologiju u kojoj ulogu imaju brojni genetski i okolišni čimbenici, što se odražava i na same epidemiološke specifičnosti lupusnog nefritisa. Interakcijom mnogih regulatornih proteina i citokina koji imaju ulogu u raznim fiziološkim procesima kao što je apoptoza, sustav komplementa, regulacija imunološkog odgovora i mnogih drugih te pod utjecajem okolišnih čimbenika, ali i hormona, dolazi do disregulacije imunološkog odgovora i pokretanja autoimune reakcije na vlastite antigene. Klinička slika lupusnog nefritisa je raznolika i može varirati od mikroskopske hematurije i proteinurije do brzoprogresivnog glomerulonefritisa, a posljedica je osnovnog mikroskopskog oštećenja koje nastaje u samim bubrezima. Laboratorijskim pretragama možemo posumnjati na zahvaćenost bubrega u SLE-u, no biopsija bubrega je zlatni standard na temelju koje se dijagnosticira lupusni nefritis. Patohistološki gledano, najznačajnija je zahvaćenost glomerula, na temelju koje se i klasificira lupusni nefritis, no u lupusnom nefritisu može biti zahvaćena bilo koja mikrostruktura, od tubulointercicija do krvnih žila. Liječenje lupusnog nefritisa značajno poboljšava prognozu i treba biti prilagođeno pacijentovim osobinama, potrebama i preferencijama. Liječnicima su od velike pomoći i razne smjernice, od kojih treba izdvojiti aktualne KDIGO smjernice iz 2021. godine koje se rutinski koriste u svakodnevnom radu te će ovdje biti prikazane.

Ključne riječi: Lupusni nefritis, sistemska eritemski lupus, dijagnoza, liječenje

# Summary

## Lupus nephritis

Filip Miočinović

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease that can affect almost any organ system and one of its most severe manifestations is the involvement of the kidneys, which is known as lupus nephritis. Many genetic and environmental factors have a significant role in the complex pathophysiology of lupus nephritis, which is reflected in the specifics of the disease's epidemiology. Through the interaction of many regulatory proteins and cytokines which have a role in various physiological processes such as apoptosis, the complement system, immune system regulation, and many others, and with the additional impact of environmental triggers and hormones, a dysregulation of the immune system takes place, and an autoimmune response develops. The clinical manifestations of lupus nephritis are a consequence of the underlying microscopic damage to the kidneys, and they can vary widely, from microscopic hematuria and proteinuria to rapidly progressive glomerulonephritis. The laboratory tests can guide us to suspect the involvement of the kidneys in SLE patients, but kidney biopsy remains the gold standard for lupus nephritis diagnosis. On histopathologic analysis, the most important structure to be affected are the glomeruli, based on which lupus nephritis is classified, but any of the microstructures can be affected, from the tubulointerstitium to the blood vessels. The treatment of lupus nephritis drastically improves the prognosis, and it should be tailored according to the patient's characteristics, needs, and preferences. There are several treatment guidelines available to assist the physician to treat the patients, of which the KDIGO guidelines from 2021 are routinely used in clinical practice, which will be presented in this paper.

Keywords: Lupus nephritis, systemic lupus erythematosus, diagnosis, treatment

## 1. Uvod

Sistemska eritemski lupus (eng. *systemic lupus erythematosus*, SLE) je kronična autoimuna bolest koja može zahvatiti mnoge organe, uključujući zglobove, središnji živčani sustav, periferni živčani sustav, srce, gastrointestinalni sustav, hematopoetski sustav, bubrege itd. (1,2). Posebno se izdvaja diskoidni lupus (eng. *discoid lupus erythematosus*, DLE) kao podvrsta SLE-a koji zahvaća samo kožu (3). Manjak patognomoničnih znakova, simptoma i specifične dijagnostike predstavlja značajnu prepreku u dijagnozi SLE-a. Nadalje, u nekim slučajevima, samo je nekolicina kliničkih osobitosti SLE-a prisutna u trenutku prezentacije bolesnika, a svi ti znakovi i simptomi mogu biti istovjetni raznim drugim autoimunim, infektivnim te hematološkim bolestima. Povremeno SLE može započeti kao teška bolest, koja zahtjeva brzu dijagnozu, često bez prikladnih seroloških i kliničkih podataka (4). Raznolikost kliničke slike SLE-a predstavlja značajan izazov kliničarima, te bi SLE trebalo uvijek imati na umu kao diferencijalnu dijagnozu. Stoga ne čudi činjenica da neki kliničari nazivaju SLE „Velikim imitatorom“ (5). Postoje razni klasifikacijski kriteriji koji se mogu koristiti za dijagnozu SLE-a, od kojih se danas u svakodnevnom radu najčešće upotrebljavaju European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) kriteriji iz 2019. godine (2). Bitna značajka SLE-a je i prisutnost velikog broja protutijela protiv vlastitih antigena, kao što su antinuklearna protutijela (ANA), protutijela protiv dvolančane uzvojnice DNA i tzv. anti-Smithovo protutijelo, a čest je i nalaz antifosfolipidnih protutijela (3). Sva ta protutijela imaju značajnu ulogu u složenoj patofiziologiji SLE koja je rezultat međudjelovanja genetskih i okolišnih čimbenika (6). Zahvaćenost bubrega u sklopu SLE naziva se lupusni nefritis, te značajno pridonosi smrtnosti povezanoj sa SLE-om. Čak 50% pacijenata koji boluju od SLE-a imat će klinički značajnu bolest bubrega na početku bolesti, a tijekom praćenja, zahvaćenost bubrega nastaje i u do 75% pacijenata, s još većom zastupljenošću kod djece i mladih odraslih osoba (1), a obično se prvo radi o abnormalnom nalazu urina, najčešće proteinuriji (1,7). Lupusni nefritis značajno utječe na klinički ishod SLE-a, i to izravno oštećenjem bubrega i neizravno kroz komplikacije liječenja (1). Na temelju patohistološkog nalaza biopsije bubrega, lupusni nefritis može se klasificirati u jedan od šest razreda koji se razlikuju ne samo histološki, već i po odabiru terapije i prognozi same bolesti.

## 2. Epidemiologija lupusnog nefritisa

Incidencija i prevalencija SLE, pa tako i lupusnog nefritisa, najviše ovise o spolu i etničkoj pripadnosti (8). Procjene prevalencije SLE-a u Europi sežu od 20 do 70 na 100 000 stanovnika, dok se stopa incidencije procjenjuje na oko 1 do 5 na 100 000 osoba-godina (9,10). Vrlo je upadljiva viša prevalencija SLE-a kod žena u odnosu na muškarce i to u omjeru



3:1 prije puberteta, 10-15:1 nakon puberteta, te 8:1 postmenopausalno (11), dok muškarci, iako rjeđe obolijevaju, češće imaju hipertenziju, tromboze, lupusni nefritis i hematološke manifestacije, a i češće zadobiju oštećenje ciljnih organa (bubrežne, neuropsihijatrijske manifestacije, kardiovaskularne manifestacije), kao i infarkt miokarda te također imaju veći mortalitet od žena (12,13). U SAD-u, prevalencija je veća kod Azijaca, Afroamerikanaca i Hispanoamerikanaca u odnosu na bijelce (9,10), dok je u Europi također prevalencija SLE-a veća kod osoba azijskog ili afričkog porijekla (10). Chung i sur. su pronašli razliku u kliničkim manifestacijama SLE-a između južnih i sjevernih Europljana (14). Općenito se može reći da je SLE češći i ima teži ishod kod etničkih i nacionalnih manjina, a te činjenice bi se mogle objasniti genetičkim čimbenicima, ali i lošijim socioekonomskim prilikama kod tih skupina ljudi (10,15). Najčešće se SLE dijagnosticira između 30. i 40. godine, no dijagnoza je moguća praktički u bilo kojoj dobi (16). Osim toga, postoji i porast incidencije SLE kroz godine. Primjerice, Uramoto i sur. navode da se incidencija SLE tijekom perioda od 1950. godine do 1992. godine povećala za tri puta (17). Najvjerojatnije se radi o prividnom porastu incidencije zbog lakšeg otkrivanja blagih oblika bolesti i ranije dijagnoze (16,17).

U slučaju samog lupusnog nefritisa, klinički uočljiva bolest bubrega razvije se u do tri četvrtine pacijenata sa SLE-om tijekom praćenja (1), a 10%-30% pacijenata razvije bolest bubrega završnog stadija (18). Hanly i sur. su u kohorti od 1827 pacijenata sa SLE-om, odredili da je ukupno 700 (38.3%) pacijenata razvilo lupusni nefritis, a srednja vrijednost vremena praćenja bila je 4.6 godina (19). U slučaju lupusnog nefritisa također se mogu naći značajne razlike među spolovima. Muškarci sa SLE-om će češće razviti zatajenje bubrega, a također se kod muškaraca biopsijom češće može pronaći difuzni proliferativni glomerulonefritis (13). Slično kao i kod SLE-a, incidencija lupusnog nefritisa kod pacijenata sa SLE-om je veća kod Afroamerikanaca (kumulativna incidencija (34%-51%)), Hispanoamerikanaca (31%-43%) te Azijaca (33%-55%) u odnosu na bijelce (14%-23%) (6), a zanimljiv je i podatak da je i lošiji socioekonomski status važan čimbenik rizika za progresiju proliferativnog oblika lupusnog nefritisa, neovisno o etničkoj pripadnosti (19). Afroamerikanci i Hispanoamerikanci će također imati teže kliničke ishode, brže će razviti zatajenje bubrega, imat će teži patohistološki nalaz, više razine kreatinina i veću proteinuriju od bijelaca, a također je i različit profil autoantitijela. Osim toga, lupusni nefritis javlja se u ranijoj dobi od SLE-a bez lupusnog nefritisa. Također, lupusni nefritis se obično razvije u ranijem razdoblju SLE-a, obično u prvih 6 do 36 mjeseci (6,19). Mortalitet kod pacijenata sa SLE-om je značajno veći u onih pacijenata koji su razvili lupusni nefritis, pa je tako standardizirani omjer smrtnosti 5.9 do 6.6 (20,21) kod pacijenata s lupusnim nefritisom nasuprot 2.4 do 3.0 (22,23) kod pacijenata sa SLE-om, ali bez lupusnog nefritisa. Mlađi pacijenti (< 33 godine) sa SLE-om su pod većim rizikom da razviju lupusni nefritis (24), a djeca obično razvijaju težu bolest (25).

### 3. Etiopatogeneza lupusnog nefritisa

Etiologija SLE-a i njegovih posljedica, kao što je lupusni nefritis, je multifaktorijalna i rezultat je interakcije višestrukih gena, djelovanja spolnih hormona i okolišnih čimbenika (18), a sama patogeneza bolesti je kompleksna i obuhvaća višestruke mehanizme i signalne puteve. SLE se razvija u pojedinaca s predisponirajućim genetskim nasljeđem u kombinaciji s određenim okolišnim okidačima (eng. *triggers*) (6).

#### 3.1. Genetski čimbenici

Prema Kuo i sur. (26), jedan blizanac ima 316 puta veći rizik za razvoj SLE-a i drugih autoimunih bolesti ukoliko ga drugi blizanac ima, 23 puta je veći rizik ako se radi o braći ili sestrama, a 11 puta je veći za roditelje što ukazuje na snažnu genetsku podlogu razvoja bolesti. Nekoliko gena se dovelo u vezu sa sklonosti nastanku SLE-a, najviše su to lokusi HLA gena, no drugi geni čiji produkti sudjeluju u procesima kao što je regulacija apoptoze, DNA degradacije, čišćenja staničnih ostataka (eng. *debris*), signalni put interferona tip 1, *Toll-like* receptora (TLR), aktivacije NFκB signalnog puta, sustavu komplementa koji, između ostalog, ima funkciju u odstranjivanju imunokompleksa, funkciji B i T limfocita, ali i monocita i neutrofila (27). Zanimljiv je podatak da, iako je u većine pacijenata SLE poligenetska bolest, u vrlo rijetkim slučajevima radi se o monogenetskoj bolesti, s različitom penetrantnošću, a neki od gena koji mogu uzrokovati takav oblik bolesti su: *C4A*, *C4B* (geni za komponente sustava komplementa), *DNASE1* (gen za jedan tip DNaze, dakle za razgrađivanje ostataka DNA), *TREX1* (mutacija ovog gena može uzrokovati Aicardi-Goutièresov sindrom, u sklopu kojeg pacijenti često razvijaju SLE), *FAS*, *FASL* (geni za FAS i FAS ligand, a sudjeluju u procesu apoptoze) itd. (28,29). Neki od primjera gena čiji su polimorfizmi ili mutacije prepoznate kao čimbenici rizika za razvoj SLE-a su: *IRF5* gen koji kodira transkripcijski faktor koji ima ulogu u signalnom putu interferona tipa I, *BLK* gen koji kodira tirozinsku kinazu koja igra značajnu ulogu u razvoju i signalizaciji B limfocita, *FCGR3B* gen koji je povezan sa sniženom ekspresijom FcγRIIIb receptora na neutrofilima, zatim geni kao što su *TLR7*, *ITGAM*, *TNIP1*, *UBE2L3* itd., a od HLA genotipova koji su povezani s višim rizikom za razvoj SLE-a spominju se *HLA-DRB1\*03:01* te *HLA-DRB1\*15:91* (27,30).

Cijelogenomskim studijama povezanosti (eng. *genome-wide association studies*) pronađeni su rizični geni specifični za pacijente s lupusnim nefritisom, a koji nisu nađeni kod pacijenata sa SLE-om, a bez lupusnog nefritisa, uključujući *APOL1* gen za apolipoprotein L1, *PDGFRA* gen za *platelet-derived growth factor receptor alpha* te *HAS2* gen za hijaluronan sintazu 2. HLA-DR4 i HLA-DR11 genotipovi smanjuju rizik za razvoj lupusnog nefritisa, dok genotipovi HLA-DR3 i HLA-DR15 povisuju taj rizik (6).

### 3.2. Okolišni čimbenici

Do sada otkriveni genetski čimbenici pridonose 43% podložnosti nastanku SLE-a (26), što ukazuje na značajni utjecaj okolišnih čimbenika, epigenetskih utjecaja ili još neotkrivenih gena (8). Virusne infekcije induciraju izlučivanje IFN- $\alpha$  i pokreću antivirusni odgovor, ali i aktivnost SLE-a. Bakterijske infekcije imaju nespecifični imunostimulirajući efekt, u sklopu kojeg nastaje prolazno povećanje autoreaktivnih limfocita te mogu pogoršati proteinuriju kod pacijenata s lupusnim nefritisom (31,32). Pawar i sur. navode da bakterijski produkti kao što su lipopeptidi i lipopolisaharidi induciraju signalni put TLR2 i TLR4 receptora u podocitima i endotelnim stanicama, potiču proizvodnju anti-DNA protutijela, IL-6, IL-12, TNF, pogoršavaju lupusni nefritis te povećavaju proteinuriju kod miševa (31). Izlaganje UV zračenju je povezano s egzacerbacijama SLE-a. Pri višim dozama UV zračenja, istovremeno se pokreću i nekrotički i apoptotički procesi prilikom kojih dolazi do otpuštanja jezgrenih autoantigena u okoliš stanice, a također dolazi do otpuštanja proupalnih citokina, kao što je interleukin 1- $\alpha$  (33). Posebno se izdvaja i SLE izazvan lijekovima, kao što su hidralazin, izoniazid, prokainamid i inhibitori protonske pumpe no zahvaćenost bubrega je rjeđa kod SLE-a izazvanog lijekovima (7,34). Razlika u prevalenciji među spolovima se može pripisati ne samo imunomodulatornoj ulozi spolnih hormona, nego i poremećenoj epigenetskoj inaktivaciji X kromosoma čime se povećava ekspresija gena na X kromosomu (npr. gen za TLR7 nalazi se na X kromosomu (35)), a koji su povezani s funkcijom imunološkog sustava (36).

### 3.3. Patofiziologija

Izlaganje UV zračenju i drugim čimbenicima okoliša, poput infekcija, povećava se oksidativni stres, izaziva se stanično oštećenje što uzrokuje apoptozu (37). Nedovoljno uklanjanje jezgara tih stanica, dijelom zbog nedostatka u sastavnicama odgovornima za njihovo uklanjanje, poput komplementskih bjelančevina, nukleaza kao što je TREX1 i različite DNaze, ali i mutacije i polimorfizmi gena čiji su produkti uključeni u proces apoptoze, dovode do velikog opterećenja imunskog sustava antigenima jezgara koje antigen prezentirajuće stanice prepoznaju kao strane čestice. Još jedan izvor jezgrenog materijala dolazi iz procesa koji se zove neutrofilna izvanstanična zamka (eng. *neutrophil extracellular traps*, NET, NETosis) u kojemu neutrofili, istiskuju nuklearni sadržaj te stvaraju mrežu lanaca DNA i histona za koje su vezani lizozimi, defenzini i elastaze, a služe zarobljavanju i ubijanju mikroorganizama (32,38). Polimorfizmi u različitim genima sa sklonošću za SLE remete toleranciju vlastitog od strane B i T limfocita, zbog čega autoreaktivni limfociti ostaju funkcionalni. Manjak tolerancije B limfocita nastaje zbog polimorfizama u raznim genima, kao što su *BANK1*, *BLK*, *CSK*, *LYN*, *TLR7* itd. (35). Autoreaktivni B limfociti koji ne postanu tolerantni, bivaju podraženi vlastitim jezgrinim antigenima i na njih stvaraju autoantitijela (35,38). Kompleksi antigena i protutijela vežu se za Fc-receptore na dendritičnim stanicama i na antigenski receptor B limfocita te mogu biti

uvučeni u endosome. Sastavnice nukleinskih kiselina vežu se za endosomne receptore TLR7 i TLR9 dendritičnih stanica i B limfocita te potiču B limfocite na proizvodnju autoantitijela, dendritične stanice na stvaranje IFN- $\alpha$  koji dodatno potiče imunosni odgovor i može uzrokovati pojačanu apoptozu (38), a B limfociti i dendritične stanice mogu procesuirati antigene i predočiti ih T limfocitima, te dolazi do poliklonalne limfocitne ekspanzije i diferencijacije pomagačkih T limfocita (32). Ukupni je učinak stvaranje ciklusa otpuštanja antigena i imunosne aktivacije što vodi prema stvaranju autoantitijela visokog afiniteta (38).

Proizvedena autoantitijela usmjerena na nuklearne antigene, ali i npr. na C1q i C3 komponente komplementa (6,18), dovode do stvaranja imunokompleksa i akumulacije imunokompleksa u glomerulima. Imunokompleksi se mogu formirati u cirkulaciji i smjestiti se u glomerulu ili se mogu formirati *in situ*, ukoliko su protutijela usmjerena na intrinzične glomerularne antigene, poput aneksina 2,  $\alpha$ -aktinina, egzostozina 1 i 2 ili intrarenalne izvore nuklearnih antigena (6,32). Imunokompleksi se mogu taložiti u mezangiju, u subendotelnom, subepitelnom prostoru ili u peritubularnim kapilarama (32). Imunokompleksi aktiviraju sustav komplementa i vežu se za Fc receptore na leukocitima i time potiču intrarenalnu upalu i oštećenje kemotaksijom te aktivacijom neutrofila i makrofaga koji direktno oštećuju bubrežno tkivo sekrecijom kisikovih radikala i proteolitičkih enzima (6). Dakle, sustav komplementa ima dvojak učinak u patofiziologiji SLE-a i lupusnog nefritisa: manjak sastavnica komplementa smanjuje otklanjanje jezgrenih autoantigena, a aktivacijom komplementa unutar bubrega (i ostalih tkiva) direktno pridonosi razvoju upale (32). U mezangiju i subendotelnom prostoru, veliki imunokompleksi i anionski antigeni ne mogu proći kroz negativno nabijenu glomerularnu bazalnu membranu (GBM), te se zaustavljaju proksimalnije u odnosu na GBM. Aktivacijom sustava komplementa, dolazi do privlačenja neutrofila i monocita. Histološki može se vidjeti mezangijalni, fokalni ili difuzni proliferativni glomerulonefritis, a klinički se manifestira pojavom stanica u sedimentu urina, proteinurijom i akutnim pogoršanjem funkcije bubrega (7). U subepitelni prostor prodiru kationski antigeni ili autoantitijela usmjerena na endogene epitelne antigene. Tu se također može aktivirati sustav komplementa, ali nema priljeva upalnih stanica, jer su kemoatraktanti odvojeni od cirkulacije bazalnom membranom. Stoga je oštećenje ograničeno na epitelne stanice, histološki se najčešće vidi membranska nefropatija, a klinički se manifestira proteinurijom (7,39). Osim toga, autoantitijela se mogu stvarati i u samim bubrezima, pa se tako i u tubulointeresticiju nakupljaju plazma stanice nastale iz interakcije T i B limfocita. Imunokompleksi su ligandi za TLR7 i TLR9, što potiče stvaranje IFN- $\alpha$  iz dendritičnih stanica, koje nadalje potiču diferencijaciju autoreaktivnih B limfocita u plazma stanice i proizvodnju CD4 pomagačkih i CD8 citotoksičnih limfocita, čime pojačavaju lokalni imunosni odgovor, predočavanje antigena i proizvodnju proupalanih citokina (6,40). Prema

Bastianu i sur. (41), anti-dsDNA i anti-RNP protutijela su značajno povezana s pojavom lupusnog nefritisa kod pacijenata sa SLE-om.

## 4. Klinička slika

Kliničke manifestacije LN su često suptilne i najčešće se otkriju analizom urina prije nego fizikalnim pregledom, stoga je preporučljivo sve pacijente sa SLE-om pregledati i tražiti zahvaćenost bubrega na početku dijagnoze, čak i ako nema očitih znakova zahvaćenosti bubrega (42). Najčešće kliničke manifestacije kod pacijenata s lupusnim nefritsom su proteinurija i mikroskopska hematurija, a zatim bubrežna insuficijencija, nefrotski sindrom i hipertenzija (42). U trećine pacijenata sa SLE-om, zahvaćenost bubrega prvo se manifestira proteinurijom i/ili mikroskopskom hematurijom, a s vremenom se smanjuje i bubrežna funkcija. Međutim, u početku bolesti, pacijenti rijetko imaju smanjenje glomerularne filtracije (GFR), osim u vrlo agresivnim slučajevima lupusnog nefritisa. Pacijenti se inicijalno uglavnom prezentiraju sa simptomima i znakovima oštećenja drugih organa, kao što su leptirasti osip na licu, artritis te oralne ulceracije (1). Nakon dijagnoze SLE-a, znakovi bubrežnog oštećenja obično se javljaju u prve 3 godine nakon dijagnoze (1,6). Klinički znakovi zahvaćenosti bubrega koreliraju s laboratorijskim nalazima. Ukoliko pacijent ima proteinuriju karakterističnu za nefrotski sindrom, mogu se pojaviti edemi donjih ekstremiteta i periorbitalni edemi u težim slučajevima. Kada GFR počinje padati, čest je nalaz povišenog krvnog tlaka. Rijetko se može pojaviti tamna obojanost urina, što ukazuje na makrohaturiju (1). Moguća je i pojava tzv. tihog oblika lupusnog nefritisa, gdje nema kliničkih znakova zahvaćenja bubrega, ali se na biopsiji mogu vidjeti patohistološke promjene karakteristične za lupusni nefritis (43).

## 5. Dijagnoza

### 5.1. Klasifikacijski kriteriji za SLE

Za dijagnozu SLE-a, tijekom godina su se razvijali razni klasifikacijski kriteriji, no danas se u kliničkom radu koriste klasifikacijski kriteriji Europskog društva za reumatologiju i Američkog reumatološkog društva iz 2019. godine (eng. *European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology*, EULAR/ACR) (tablica 1). Navedeni kriteriji imaju osjetljivost od 96.1% i specifičnost od 93.4%, što predstavlja značajno poboljšanje u odnosu na prethodne sustave. Kao ulazni kriterij za dijagnozu SLE-a uzima se titar ANA protutijela veći od 1:80. Ukoliko pacijent ne ispunjava ulazni kriterij, smatra se da nema SLE. Ako ga ispunjava, razmatraju se 22 klasifikacijska kriterija koji obuhvaćaju sedam kliničkih domena (konstitucionalne, hematološke, neuropsihijatrijske, mukokutane, serozne,

muskuloskeletne i bubrežne) i tri imunološke domene (antifosfolipidna protutijela, komponente komplementa, protutijela specifična za SLE). Kriteriji se ne moraju javljati istodobno, ali svaki se morao dogoditi barem jednom da bi se uvrstio u konačni zbroj. Svakom kriteriju se dodjeljuju bodovi u rasponu od 2 do 10. Ukoliko pacijent ima najmanje jedan klinički kriterij i 10 ili više bodova, postavlja se dijagnoza SLE-a. Klasifikacijski sustavi su originalno izrađeni u svrhu istraživanja, imaju svoju osjetljivost i specifičnost te to treba imati na umu prilikom dijagnoze SLE-a jer npr., strogo pridržavanje kriterija u dijagnostičke svrhe može odgoditi postavljanje dijagnoze, budući da su klasifikacijski kriteriji razvijeni s ciljem da budu u prvom redu specifični, a tek potom osjetljivi i namijenjeni su homogeniziranju skupina pri kliničkim istraživanjima. S obzirom na to da je tijek bolesti obilježen periodičnom afekcijom jednog organskog sustava za drugim, pacijenti mogu bolovati godinama i još uvijek ne ispunjavati klasifikacijske kriterije, što treba imati na umu u svakodnevnom radu (44).

Tablica 1: EULAR/ACR klasifikacijski kriteriji iz 2019. godine; ANA = *antinuclear antibodies*, SLE = *systemic lupus erythematosus*, LN = *lupus nephritis*; \*napomena = prema testu s najmanje 90% specifičnosti prema relevantnim kontrolama; prema referenci (45)

<b>Ulazni kriterij</b>			
Titar ANA $\geq$ 1:80 na HEp-2 stanicama ili ekvivalentni pozitivni test			
↓			
Ako je odsutno, ne klasificirati kao SLE Ako je prisutno, provjeriti dodatne kriterije			
↓			
<b>Dodatni kriteriji</b>			
Ne brojati kriterij ako postoji vjerojatnije objašnjenje od SLE-a Dovoljna je pojava kriterija barem jednom u tijeku bolesti, nije potrebno da se kriteriji pojavljuju istovremeno Klasifikacija SLE-a zahtjeva barem jedan klinički kriterij i $\geq$ 10 bodova Unutar svake domene, samo se najviše bodovan kriterij broji do konačnog zbroja bodova			
Klinička domena i kriteriji	Težina	Imunološka domena i kriteriji	Težina
<b>Konstitucionalna</b>		<b>Antifosfolipidna protutijela</b>	
Vrućica	2	Antikardiolipinska protutijela ILI	
<b>Hematološka</b>		Anti- $\beta$ 2GP1 protutijela ILI	
Leukopenija	3	Lupusni antikoagulans	2
Trombocitopenija	4	<b>Proteini komplementa</b>	
Autoimuna hemoliza	4	Niske razine C3 ILI C4	3
<b>Neuropsihijatrijska</b>		Niske razine C3 I C4	4
Delirij	2	<b>Protutijela specifična za SLE</b>	
Psihoza	3	Anti-dsDNA protutijela* ILI	
Epileptični napadaji	5	Anti-Smith protutijela	6
<b>Mukokutana</b>			
Neožiljna alopecija	2		
Oralne ulceracije	2		
Subakutni kutani ILI diskoidni lupus	4		
Akutni kutani lupus	6		
<b>Serozna</b>			
Pleuralni ili perikardijalni izljev	5		
Akutni perikarditis	6		
<b>Muskuloskeletna</b>			
Zahvaćenost zglobova	6		
<b>Renalna</b>			
Proteinurija $>0.5$ g/24h	4		
Biopsija bubrega tip II ili V LN	8		
Biopsija bubrega tip III ili IV LN	10		
<b>Konačni zbroj:</b>			
↓			
<b>Klasificirati kao SLE ako je konačni zbroj 10 ili više i ako je ispunjen ulazni kriterij</b>			

## 5.2. Laboratorijski nalazi

Laboratorijska testiranja se koriste ujedno i za procjenu zahvaćenosti bubrega i za procjenu odgovora na terapiju kod pacijenata sa SLE-om. Serumske razine komplementa C3 i C4 trebale bi se provjeravati uvijek kada se sumnja na zahvaćenost bubrega jer su one često snižene u aktivnoj bolesti, a antifosfolipidna i antikardiolipinska protutijela su korisna u procjeni rizika za poremećaje zgrušavanja koja često prate SLE (1). Tradicionalni parametri, kao što su serumska razina kreatinina, proteinurija (kvantificirana analizom 24-satnog urina, omjerom proteina i kreatinina u urinu (eng. *urine protein-to-creatinine ratio*, UPCR ili PCR) ili omjerom albumina i kreatinina u urinu) mogu se nadopuniti mikroskopskom analizom sedimenta urina (hematurija, leukociturija stanični cilindri), zatim već spomenutim razinama proteina komplementa i titrom anti-ANA, anti-dsDNA te anti-C1q protutijela, a s obzirom na čestu pojavu citopenija, potrebno je povremeno raditi kompletnu krvnu sliku (1,7,35,46). Sve pacijente sa SLE-om, a posebno one sa lupusnim nefritisom, trebalo bi testirati na antifosfolipidna protutijela, s obzirom da bubrežne manifestacije antifosfolipidnog sindroma, kao što je trombotična mikroangiopatija, imaju prognostičku vrijednost (46). Pacijente pod velikim rizikom za razvoj lupusnog nefritisa (muškarci, razvoj SLE-a u ranijoj dobi, pozitivna anti-C1q protutijela) bi se trebalo pratiti svakih 3 mjeseca kako bi se otkrili rani znakovi bubrežne zahvaćenosti (47), dok se u aktivnoj bolesti praćenje treba odvijati češće, odnosno svaka 2-4 tjedna (46).

## 5.3. Biopsija bubrega

Biopsija bubrega je trenutno zlatni standard za potvrdu dijagnoze lupusnog nefritisa i za klasifikaciju tipa, odnosno razreda lupusnog nefritisa (35). Biopsiju bi trebalo učiniti prilikom pojave bilo kojeg od znakova zahvaćenosti bubrega, odnosno, pojave hematurije ili celularnih cilindara u sedimentu urina, proteinurija > 0.5 g/24 sata, PCR > 500 mg/g ili neobjašnjen pad GFR-a (46). Iako SLE može zahvatiti sve dijelove bubrega, kao što su glomeruli, tubulointercij i krvne žile, zahvaćenost glomerula je najdetaljnije proučena i najviše korelira s kliničkim znakovima, tijekom bolesti i odgovorom na terapiju (1). Na temelju promjena vidljivih na glomerulima pod svjetlosnim, elektronskim i fluorescentnim mikroskopom, radna skupina patologa, nefrologa i reumatologa udruženih u Međunarodno nefrološko društvo (eng. *International Society of Nephrology*, ISN) i Društvo za renalnu patologiju (eng. *Renal Pathology Society*, RPS), izradila je 2004. godine ISN/RPS klasifikaciju lupusnog nefritisa, čija se modifikacija iz 2018. godine koristi u svakodnevnom radu (tablica 2) (1,48,49).



Tablica 2: Modificirana ISN/RPS klasifikacija lupusnog nefritisa iz 2018. godine; prema referencama (48,49)

<b>Razred I</b>	<b>Minimalni mezangijski lupusni nefritis</b>
	Normalni glomeruli na svjetlosnoj mikroskopiji uz nalaz imunodepozita u mezangiju imunofluorescentnom mikroskopijom
<b>Razred II</b>	<b>Mezangijski proliferativni lupusni nefritis</b>
	Mezangijalna hipercelularnost (4 ili više jezgara potpuno okruženih matriksom) ili ekspanzija mezangijalnog matriksa na svjetlosnoj mikroskopiji uz nalaz imunodepozita u mezangiju imunofluorescentnom mikroskopijom; na elektronskoj mikroskopiji moguć je nalaz nekoliko izoliranih subepitelnih ili subendotelnih depozita
<b>Razred III</b>	<b>Fokalni lupusni nefritis</b>
	Aktivni ili neaktivni fokalni, segmentalni ili globalni endokapilarni ili ekstrakapilarni glomerulonefritis koji zahvaća <50% svih glomerula, tipično s fokalnim subendotelijalnim imunodepozitima, sa ili bez zahvaćenosti mezangija
<b>Razred IV</b>	<b>Difuzni lupusni nefritis</b>
	Aktivni ili neaktivni difuzni, segmentalni ili globalni endokapilarni ili ekstrakapilarni glomerulonefritis koji zahvaća ≥ 50% svih glomerula, tipično s difuznim subendotelnim imunodepozitima, sa ili bez promjena u mezangiju. Tu spadaju i slučajevi s difuznim <i>wire loop</i> depozitima, ali s malo ili bez glomerularne proliferacije.
<b>Razred V</b>	<b>Membranski lupusni nefritis</b>
	Globalni ili segmentalni subepitelni imunodepoziti ili njihove morfološke sekvele vidljive na svjetlosnoj mikroskopiji i imunofluorescentnoj mikroskopiji ili elektronskoj mikroskopiji, sa ili bez zahvaćenosti mezangija. Razred V lupusnog nefritisa može se javiti zajedno s razredom III ili IV i u tom slučaju oba trebaju biti dijagnosticirani. Kod razreda V lupusnog nefritisa može se javljati uznapredovala skleroza
<b>Razred VI</b>	<b>Uznapredovali sklerozirajući lupusni nefritis</b>
	≥90% glomerula je globalno sklerozirano bez ostatne aktivnosti

Navesti i gradirati (blaga, srednja, teška) atrofiju tubula, upalu i fibrozu intersticija, stupanj arterioskleroze ili druge vaskularne lezije

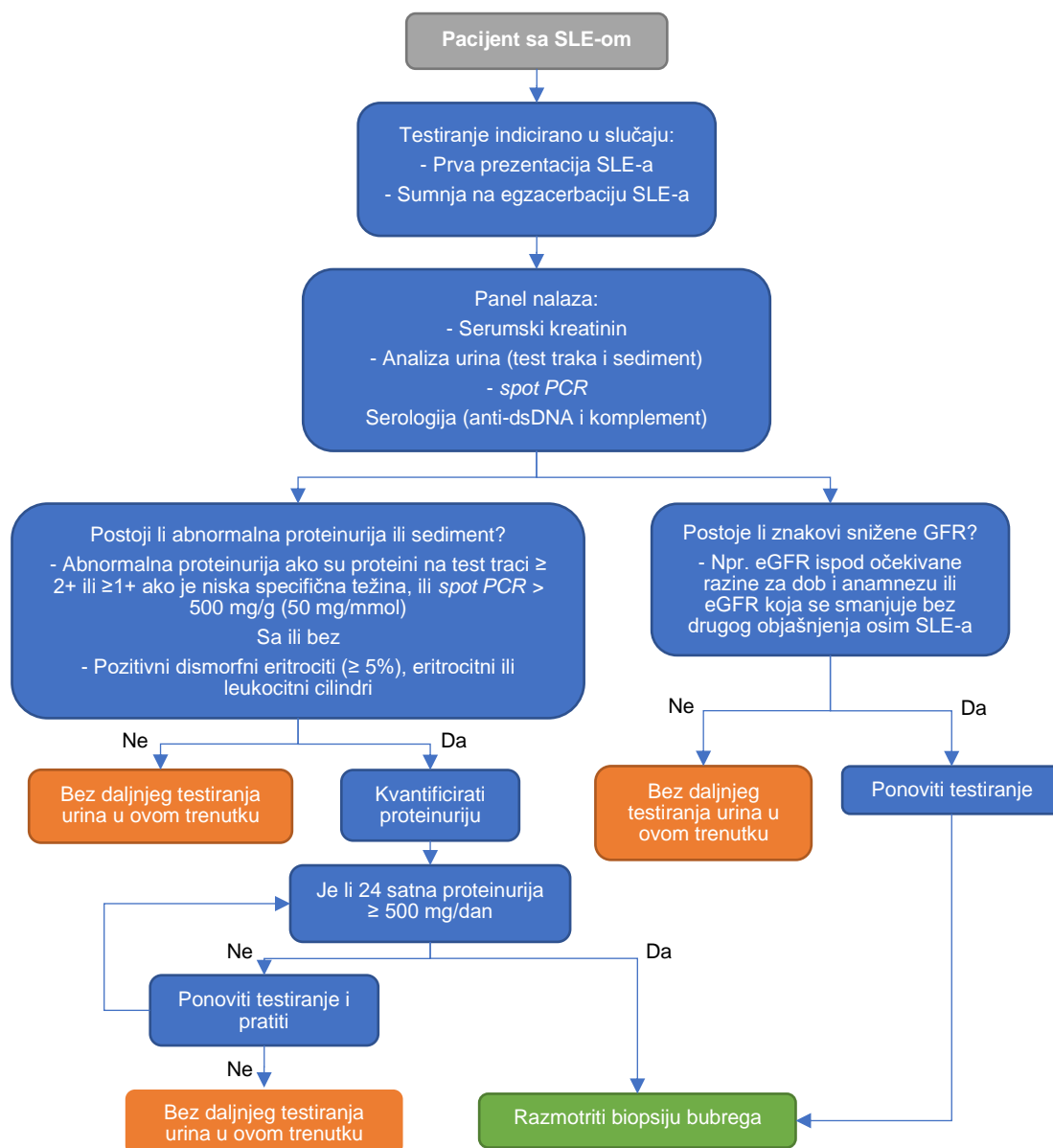
Ukratko, ISN/RPS klasifikacija se temelji na lokaciji depozita imunokompleksa unutar glomerula, stupnju zahvaćenosti glomerula i postojanju aktivne upale (aktivna bolest) ili skleroze (kronična bolest) (6). Patohistološki nalaz često može varirati i preklapati se s drugim glomerulonefritima posredovanim imunokompleksima, no ipak, postoje specifične patohistološke značajke lupusnog nefritisa kao što su: depoziti sačinjeni većinom od IgG s kodepozitima IgA, IgM, C3 i C1q (eng. *full house pattern*); ekstraglomerularni imunodepoziti u tubularnim bazalnim membranama, intersticiju i krvnim žilama; nalaz gustih depozita na elektronskoj mikroskopiji u mezangiju, subendotelno i subepitelno; te nalaz tubuloretikularnih inkluzija u glomerularnim endotelnim stanicama (tzv. *interferon footprints* koji nastaju prilikom izlaganja endotelnih stanica interferonu) (1). Od podklasa IgG protutijela, najprisutniji su IgG1

i IgG3, zatim IgG2, a najmanje je prisutna IgG4 podklasa (6). Za aktivan lupusni nefritis, rijedak, ali patognomoničan je nalaz glomerularnih „hematoksilinskih tjelešaca“ koja se sastoje od istisnutih jezgara iz umirućih stanica za koje su se vezale ANA te na taj način stvorile bazofilna okrugla tjelešca (tzv. LE stanice, iz lat. *lupus erythematosus*). U razredu III i IV moguća je pojava celularnih polumjeseca, značajka koja uz nekrotizirajuće lezije najviše korelira s brzo progresivnim kliničkim tijekom te nose najgoru prognozu. ISN/RPS razredi lupusnog nefritisa nisu statički entiteti, nego mogu prelaziti iz jednog u drugog (1). Na lošu prognozu također ukazuju i tubulointersticijske lezije, kao što je intersticijska fibroza i atrofija tubula (46). Vrlo je važno odrediti histološku aktivnost i kroničnost lezije jer nam ti podatci služe kao vodič u daljnjem odabiru terapije (1). U tablici 3 prikazan je modificirani NIH sustav bodovanja koji služi kvantitativnoj procjeni aktivnosti ili kroničnosti lezija, te na taj način omogućuje procjenu učinka terapije jer će aktivne lezije prije reagirati na imunosupresivnu terapiju od kroničnih lezija koje ukazuju na ireverzibilni stadij bolesti (1). Također omogućuje točniju procjenu progresije bolesti usporedbom NIH score-a među ponavljanim biopsijama kod istog pacijenta (49).

Tablica 3: Modificirani NIH sustav bodovanja aktivnosti i kroničnosti lupusnog nefritisa; NIH = „*National Institutes of Health*“; prema referenci (49)

Modificirani indeks aktivnosti	Bodovi
Endokapilarna hipercelularnost	0 – 3
Neutrofili/karioreksa	0 – 3
Fibrinoidna nekroza	(0 – 3) x 2
Hijalini depoziti	0 – 3
Celularni/fibrocelularni polumjeseci	(0 – 3) x 2
Intersticijalna upala	0 – 3
<b>Ukupni zbroj</b>	<b>0 – 24</b>
Modificirani indeks kroničnosti	Bodovi
Prisutnost glomeruloskleroze	0 – 3
Fibrozni polumjeseci	0 – 3
Tubularna atrofija	0 – 3
Intersticijalna fibroza	0 – 3
<b>Ukupni zbroj</b>	<b>0 – 12</b>

Ne postoji konsenzus za vrijeme kada bi trebalo ponoviti biopsiju bubrega (6,7,35,42). Generalno, ponavljane biopsije bubrega izvode se u slučaju egzacerbacija lupusnog nefritisa, bolesti otporne na terapiju i u nejasnim slučajevima kada se ne zna je li proteinurija nastala zbog aktivne ili kronične bolesti (6). Do sada se nisu uspostavili protokoli koji nalažu kada treba raditi ponovne biopsije, no Malvar i sur. (50) preferiraju ponavljati biopsiju 6 mjeseci nakon inicijalne biopsije i započinjanja terapije. Nekoliko istraživačkih skupina naglašava bitnost rebiopsije zbog nesklada između histološke i kliničke slike, odnosno, unatoč kliničkoj remisiji bolesti i imunosupresivnoj terapiji koja traje nekoliko godina, patohistološka analiza može još uvijek ukazivati na aktivnost bolesti, što može ukazati na moguće relapse ako se ukine terapija održavanja (6,51,52). U istraživanju koje su proveli De Rosa i sur. (53), terapija održavanja je ukinuta nakon kliničke remisije koja je trajala barem 12 mjeseci i nakon barem 36 mjeseci imunosupresivne terapije te im je učinjena druga biopsija. Nakon praćenja dugog 24 mjeseca, lupusni nefritis se ponovno pojavio u 11 od 36 pacijenata, a 10 od njih 11 je pokazivalo rezidualne histološke znakove bolesti, što naglašava ulogu ponavljane biopsije u odlučivanju ukidanja terapije održavanja. Značajnost ponavljane biopsije je i u činjenici da bolest može prijeći iz jednog u drugi razred što zahtjeva prilagodbu terapije (52). S druge strane, Malvar i sur. (50) zaključuju da ni klinički ni patohistološki odgovor odmah nakon završetka indukcijske terapije ne korelira s dugoročnim ishodima kod proliferativnog lupusnog nefritisa. Biopsija bubrega je invazivna pretraga i moguća je pojava komplikacija. Kao teže komplikacije, Corapi i sur. (54) navode krvarenje koje zahtjeva transfuziju eritrocita (u 0.9% pacijenata), angiografsku intervenciju (0.6%) ili nefrektomiju (0.01%); opstrukciju mokraćnog mjehura (0.3%) i smrt (0.02%), a od blažih komplikacija, navedena je prolazna makroskopska hematurija (3.5%). Od ostalih komplikacija, zabilježeni su perinefrički hematomi, arteriovenska fistula i infekcija, a kod gotovo svih pacijenata moguć je nalaz mikroskopske hematurije nakon biopsije. Rizikni čimbenici za razvoj komplikacija nakon biopsije bubrega su: hipertenzija, smanjena bubrežna funkcija, trombocitopenija, koagulopatija, ženski spol, starija dob (>60 godina) (55,56). Na slici 1 prikazan je hodogram dijagnoze bubrežne zahvaćenosti u SLE-u.



Slika 1: Hodogram dijagnoze lupusnog nefritisa, eGFR = *estimated glomerular filtration rate*, *spot PCR* = omjer proteina i kreatinina slučajnog uzorka urina; prilagođeno prema KDIGO smjernicama, referenca (57)

#### 5.4. Ostali oblici bubrežne bolesti u SLE

Iako je zahvaćenost glomerula najvažnija značajka bubrežne bolesti u SLE-u na temelju koje se i dijagnosticira lupusni nefritis, to nije jedina bubrežna mikrostruktura koja može biti zahvaćena u SLE-u. U tom slučaju, po definiciji ISN/RPS klasifikacije, više ne govorimo o lupusnom nefritisu, međutim, često je moguć istovremen nalaz patoloških promjena i na glomerulima i na drugim strukturama. Stoga se neki autori zalažu za reviziju ISN/RPS klasifikacije koja bi razmatrala i zahvaćenost drugih struktura osim glomerula (46,58,59), međutim ISN/RPS klasifikacija naglašava da se tubularna atrofija, intersticijska upala i fibroza te arterioskleroza ili druge vaskularne lezije trebaju navesti i gradirati (35,48).

Lupusna podocitopatija je jedan od mogućih nalaza na biopsiji, a patohistološki ga karakterizira difuzni gubitak nožica podocita, bez imunodepozita u subendotelno ili subepitelno (1,6). Prisutna je u 1% do 2% pacijenata sa SLE-om i najčešće se klinički manifestira nefrotskim sindromom te ju je teško razlikovati od lupusnog nefritisa, stoga je za razlikovanje potrebno napraviti patohistološku analizu (1,6). Obično brže i bolje odgovara na terapiju kortikosteroidima (6).

Od vaskularnih manifestacija, najčešće se mogu naći imunodepoziti u krvnim žilama (59). Trombotska mikroangiopatija (TMA) je skupina bolesti koje karakteriziraju mikrotrombi koji vode u ishemiju tkiva, mikroangiopatska hemolitička anemija i trombocitopenija (60,61), a u lupusnom nefritisu se može javiti u sklopu raznih etiologija, npr. u obliku trombotične trombocitopenične purpore (TTP) ili hemolitičko uremijskog sindroma (HUS), maligne hipertenzije, antifosfolipidnog sindroma, TMA posredovane komplementom, infekcija, lijekova i malignih bolesti (57,59). Česta je pojava antifosfolipidnih protutijela koja su povezana s venskim i arterijskim makrovaskularnim ili mikrovaskularnim trombozama, trombocitopenijama, lošim ishodima trudnoće i neurološkim abnormalnostima (48,57). Zahvaćenost bubrega u antifosfolipidnom sindromu se manifestira trombozom ili stenozom renalne arterije, renalne venske tromboze ili mikrovaskularnim promjenama koje se nazivaju nefropatijom antifosfolipidnog sindroma (57). Antifosfolipidna protutijela mogu biti prisutna u do 25% slučajeva akutnog bubrežnog zatajenja povezanog sa SLE-om (6,59,62). Bitno je prepoznati TMA jer se terapija TMA razlikuje od terapije lupusnog nefritisa (6,57), ali i jer je klinička slika i prognoza TMA teža od samog lupusnog nefritisa, uključujući veću proteinuriju i više vrijednosti kreatinina, a histološki se mogu vidjeti i endokapilarna hipercelularnost, celularni polumjeseci, intersticijska upala, leukocitna infiltracija glomerula, atrofija tubula i fibroza intersticija (62). Češći je i nalaz ateroskleroze u lupusnom nefritisu (59).

Tubulointersticijske lezije su relativno česte kod pacijenata s lupusnim nefritisom (58), javljaju se i u do 51% pacijenata (63,64), ali se rijetko javljaju izolirane, bez zahvaćenosti glomerula (1). Prema jednom istraživanju (58), pojava tubulointersticijskih lezija je povezana s rizikom od ESKD i ima prognostičku vrijednost, a od opisanih patohistoloških promjena mogu se vidjeti infiltracija intersticija upalnim stanicama, intersticijalna fibroza i tubularna atrofija (58,65). Klinički, moguća je pojava tipa 1 (distalne) renalne tubularne acidoze, hiper ili hipokalemije te sekundarnog hiperaldosteronizma zbog tubularne disfunkcije (65).

## 6. Liječenje

Pristup liječenju lupusnog nefritisa ovisi o razredu lupusnog nefritisa klasificiranog po ISN/RPS klasifikaciji (1). Liječnicima su dostupne razne smjernice u liječenju lupusnog nefritisa, poput udruženih smjernica Europske lige protiv reumatizma, Europskog renalnog udruženja i Europskog udruženja za dijalizu i transplantaciju (engl. *European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association*, EULAR/ ERA–EDTA) iz 2019. godine (46), zatim smjernice Američkog reumatološkog društva (engl. *American College of Rheumatology*, ACR) iz 2012. godine (66), te smjernice inicijative *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, KDIGO iz 2021. godine (57,67). Ovdje će biti prikazani protokoli liječenja po KDIGO smjernicama (57).

### 6.1. Opće preporuke i terapija

Preporučljivo je sve pacijente sa SLE-om, uključujući i pacijente s lupusnim nefritisom, započeti liječiti hidrosiklorokinom, ili nekim ekvivalentnim antimalarikom, ukoliko nemaju kontraindikacija. Antimalarici pridonose smanjenju incidencije egzacerbacija SLE-a (uključujući i bubrežnih egzacerbacija), kardiovaskularnih i trombotičkih manifestacija kod pacijenata s antifosfolipidnim protutjelima, smanjenoj pojavi oštećenja organa, poboljšanju lipidograma i očuvanju koštane mase. Hidrosiklorokin smanjuje aktivnost SLE-a u trudnoći i pokazao je siguran profil za uporabu u trudnoći. Nuspojave su rijetke, ali uključuju kožni osip, hiperpigmentacije, mišićnu slabost, promjene vida i gubitak vida. Također je moguća akumulacija hidrosiklorokina u lizosomima i da na taj način izazove jedan oblik fosfolipidoze koji može oponašati Fabryjevu bolest. Moguća je pojava hemolize kod skupine pacijenata koji imaju deficijenciju glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD), poput muškaraca iz Afrike, Azije ili Bliskog istoka (57). S obzirom na moguća oštećenja vida zbog mogućnosti nastanka retinopatije uzrokovane hidrosiklorokinom (68), svim pacijentima se preporučuje napraviti pregled fundusa na početku terapije te potom svakih godinu dana, pogotovo nakon 5 godina uporabe. Antimalarici također mogu biti i kardiotoksični (npr. srčano zatajenje, smetnje provođenja) nakon dugotrajne uporabe ili višestruke izloženosti. Početna doza je 6.5 mg/kg/dan, te se za vrijeme terapije održavanja ta doza smanjuje na 4 do 5 mg/kg/dan. Ukoliko je eGFR manja od 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, doza bi se trebala smanjiti za više od 25% (57). Preporučljiva je i upotreba blokatora RAAS sustava radi smanjenja proteinurije i hipertenzije (46).

Pacijenti sa SLE-om i lupusnim nefritisom pokazuju značajno veću stopu smrtnosti od opće populacije, a najčešće umiru od infekcija, kardiovaskularnih komplikacija i kroničnog bubrežnog zatajenja, stoga je potrebno da se liječnici i pacijenti pridržavaju općih mjera za smanjenje rizika komplikacija (tablica 5).

Tablica 5: Opće mjere za smanjenje rizika komplikacija vezanih za lupusni nefritis ili njegovog liječenja; HBV = hepatitis B virus, HCV = hepatitis C virus, HIV = virus humane imunodeficijencije, VZV = varicela zoster virus, RAAS = sustav renina, angiotenzina i aldosterona, GNRH = *gonadotropin-releasing hormone*; prema referenci (57).

Rizik	Umanjenje rizika
Kardiovaskularni rizik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modifikacija životnog stila: prestanak pušenja, gubitak tjelesne težine, tjelovježba</li> <li>• Liječenje dislipidemije</li> <li>• Niska doza acetilsalicilne kiseline tijekom trudnoće</li> </ul>
Proteinurija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Izbjegavanje hrane s visokim udjelom soli</li> <li>• Kontrola krvnog tlaka</li> <li>• Blokada RAAS sustava</li> </ul>
Infekcija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utvrditi anamnezu herpes zostera i tuberkuloze</li> <li>• Probir za HBV, HCV, HIV; cjepivo protiv HBV-a</li> <li>• Profilaksa za <i>Pneumocystis jirovecii</i></li> <li>• Cjepivo protiv influenze i pneumokoka</li> <li>• Procjena potrebe za rekombinantnim cjepivom protiv VZV</li> <li>• Procjena rizika od drugih infekcija ovisno o javnozdravstvenom stanju</li> </ul>
Koštana ozljeda	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procjena mineralne gustoće kostiju i rizika od frakture</li> <li>• Nadomještanje kalcija i vitamina D</li> <li>• Bisfosfonati ako je potrebno</li> </ul>
Izlaganje UV svjetlosti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upotreba kreme za sunčanje</li> <li>• Smanjiti izlaganje UV svjetlosti</li> </ul>
Prijevrmeno zatajenje jajnika	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agonisti GNRH (npr. leuprolid)</li> <li>• Krioprezervacija spermija ili oocita</li> </ul>
Neplanirana trudnoća	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Individualna procjena prikladnosti pojedine vrste kontracepcije (osobna preferenca, rizik tromboze, dob)</li> </ul>
Rak	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procijeniti individualni rizik</li> <li>• Probir specifičan za dob</li> <li>• Smanjiti doživotno izlaganje ciklofosfamidu na manje od 36 g</li> </ul>

## 6.2. Razred I i II lupusnog nefritisa

Pacijenti kojima je dijagnosticiran razred I ili II lupusnog nefritisa obično imaju normalnu bubrežnu funkciju i proteinuriju niskog stupnja koja je značajno ispod nefrotskih razina ili imaju mikroskopsku hematuriju. Za takve pacijente nije potrebna posebna terapija izvan onog što je već propisano za SLE i njegove ekstrarenalne manifestacije (57).

Pacijente kojima je dijagnosticiran razred I ili II lupusnog nefritisa, ali s proteinurijom u granicama nefrotskog sindroma ili s izraženim nefrotskim sindromom, smatra se da imaju lupusnu podocitopatiju koja se potvrđuje nalazom elektronske mikroskopije. Inicijalna terapija je ista kao i terapija bolesti minimalnih promjena, a sastoji se od visoke doze glukokortikoida (1 mg/kg/d, do maksimalno 80 mg/d, ne duže od 16 tjedana). U slučaju kontraindikacije za liječenje glukokortikoidima, preporučuje se liječenje oralnim ciklofosfamidom, ciklosporinom ili takrolimusom. Nakon remisije, preporučuje se terapija održavanja niskom dozom glukokortikoida i drugim imunosupresivom, poput analoga mikofenolne kiseline (eng. *mycophenolic acid analogs*, MPAA), azatioprinom ili inhibitorom kalcineurina (eng. *calcineurin inhibitor*, CNI) (57).

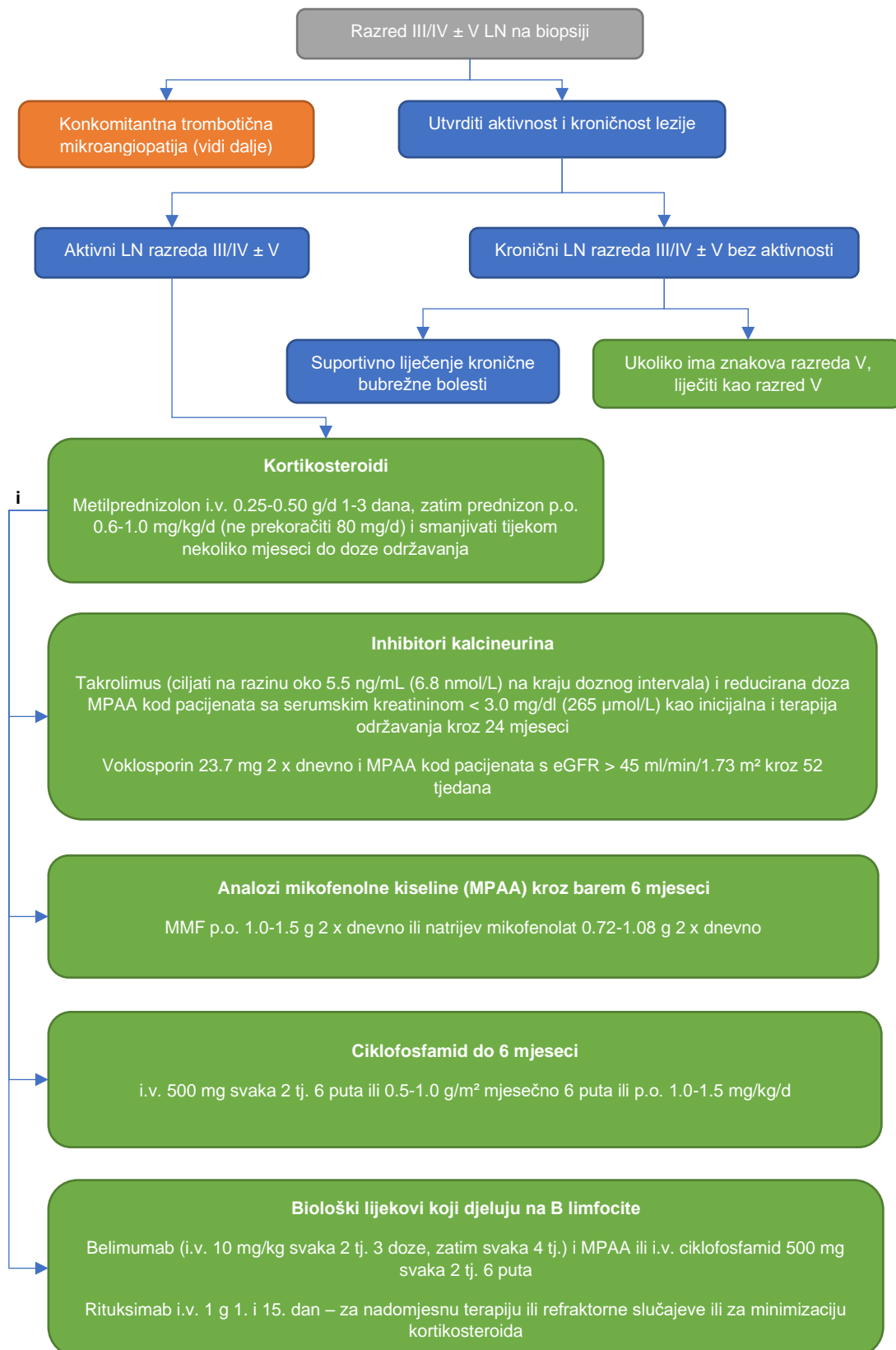
## 6.3. Razred III ili IV lupusnog nefritisa

### 6.3.1. Inicijalna terapija aktivnog lupusnog nefritisa razreda III/IV

Na slici 2 prikazan je hodogram inicijalne terapije lupusnog nefritisa III. ili IV. razreda. Ta dva razreda predstavljaju agresivnu bolest koja zahtjeva brzu i učinkovitu imunosupresivnu terapiju koja bi ciljano djelovala na aktivne upalne lezije u bubregu i time smanjila destrukciju preostalih nefrona. Pri odabiru početne terapije treba imati personalizirani pristup i uzeti u obzir korist i rizike pojedine vrste terapije, kako i kratkoročne rizike, tako i dugoročne uključujući infekcije, kumulativnu toksičnost te utjecaj na kvalitetu života. Preživljenje kod pacijenata s lupusnim nefritisom se drastično povećalo od 1970-ih godina, kada su prvi put u upotrebu ušli glukokortikoidi, a netom kasnije i imunosupresivi poput ciklofosfamida ili MPAA koji su smanjili incidenciju relapsa i poboljšali dugoročnu prognozu u odnosu na liječenje isključivo glukokortikoidima (57).

Glukokortikoidi su zbog svojih protuupalnih i imunosupresivnih svojstva i dalje temeljni dio inicijalne terapije kod III. i IV. razreda lupusnog nefritisa. Njima se pridružuje jedna od 4 skupine lijekova ili kombinacija lijekova koje su navedene na slici 2, odnosno MPAA, ciklofosfamid, inhibitori kalcineurina (kao što je takrolimus) u kombinaciji s MPAA te biološki lijekovi usmjereni na B limfocite. Glukokortikoidi pružaju neposredni učinak na često vrlo razvijenu intrarenalnu upalu, što je bitno zbog kašnjenja imunosupresivnog učinka ciklofosfamida, MPAA, CNI ili bioloških lijekova (57).





Slika 2: Hodogram inicijalne terapije lupusnog nefritisa razreda III ili IV, LN = lupusni nefritis, i.v. = intravenski, p.o. = *per os*, MPAA = analozi mikofenolne kiseline (prema eng. *mycophenolic acid analogs*), eGFR = procijenjena brzine glomerularne filtracije (prema eng. *estimated glomerular filtration rate*); prema referenci (57)

Kod pacijenata s vrlo agresivnim oblikom bolesti (slika brzo progresivnog glomerulonefritisa, odnosno akutno i teško pogoršanje bubrežne funkcije udruženo s velikim udjelom polumjeseca ili vaskularnih lezija na biopsiji ili u slučaju teških ekstrarenalnih manifestacija, (kao što je zahvaćenost CNS-a ili pluća) preporučuje se intravenska primjena pulsni doza metilprednizolona 250 do 1000 mg dnevno 1 do 3 dana, nakon koje slijedi primjena peroralnih glukokortikoida, čija se doza kroz naredne tjedne smanjuje. U posljednje vrijeme, zbog istovremene upotrebe drugih imunosupresiva, češće se nakon pulsni doza glukokortikoida, prelazi na niže doze peroralnih glukokortikoida, ili se njihova doza brže smanjuje u svrhu smanjenja izloženosti glukokortikoidima, pa samim time i njihovom štetnom učinku. Na tablici 6, prikazani su primjeri doziranja glukokortikoida, međutim, nije još dokazana prednost jednog protokola naspram drugog (57).

Tablica 6: primjeri doziranja glukokortikoida u lupusnom nefritisu; prema referenci (57).

	Standardna doza	Umjerena doza	Smanjena doza
<b>Intravenske pulsne doze metilprednizolona</b>	Ništa ili 0.25-0.5 g/d do 3 dana kao početna terapija	0.25-0.5 g/d do 3 dana često kao početna terapija	0.25-0.5 g/d do 3 dana obično kao početna terapija
<b>Oralni ekvivalent prednizona ( po danu)</b>			
Tjedan 0-2	0.8-1.0 mg/kg (do 80 mg)	0.6-0.7 mg/kg (do 50 mg)	0.5-0.6 mg/kg (do 40 mg)
Tjedan 3-4	0.6-0.7 mg/kg	0.5-0.6 mg/kg	0.3-0.4 mg/kg
Tjedan 5-6	30 mg	20 mg	15 mg
Tjedan 7-8	25 mg	15 mg	10 mg
Tjedan 9-10	20 mg	12.5 mg	7.5 mg
Tjedan 11-12	15 mg	10 mg	5 mg
Tjedan 13-14	12.5 mg	7.5 mg	2.5 mg
Tjedan 15-16	10 mg	7.5 mg	2.5 mg
Tjedan 17-18	7.5 mg	5 mg	2.5 mg
Tjedan 19-20	7.5 mg	5 mg	2.5 mg
Tjedan 21-24	5 mg	<5 mg	2.5 mg
Tjedan >25	<5 mg	<5 mg	<2.5 mg

Ciklofosamid se može primjenjivati peroralno (1.0-1.5 mg/kg/d do 150 mg/d kroz 2 do 6 mjeseci) ili intravenski u višim dozama (0.5-1 g/m<sup>2</sup> jednom mjesečno kroz 6 mjeseci) ili u nižim dozama (500 mg svaka 2 tjedna kroz 3 mjeseci). Sva tri načina primjene ciklofosfamida su se pokazali jednako učinkovitim, ali niža doza intravenskog ciklofosfamida ima najbolji sigurnosni profil. Nuspojave ciklofosfamida mogu biti neposredne (npr. gastrointestinalne, podložnost infekcijama) ili odgođene (npr. hematološke maligne bolesti ili prijevremeno zatajenje jajnika) za koje je bitan čimbenik rizika ukupna izloženost tijekom života (57).

MPAA, od kojih je najčešće u upotrebi mikofenolat mofetil (MMF), koriste se kod pacijenata pod visokim rizikom za razvoj neplodnosti, kod pacijenata koji su već bili značajno izloženi ciklofosfamidu i kod pacijenata azijske, hispanoameričke ili afričke etničke pripadnosti. Dnevna doza MMF-a je 2-3 g/d, odnosno 1.0-1.5 g, dva puta dnevno. MPAA ne povećavaju rizik za razvoj hematoloških malignih bolesti ili prijevremenog zatajenja jajnika, ali imaju značajnu gastrointestinalnu toksičnost te za pacijente koji ga ne podnose postoje želučanootporne tablete natrijevog mikofenolata. Doziranje MPAA mora biti vrlo pažljivo kod pacijenata s hipoalbuminemijom ili smanjenom bubrežnom funkcijom (57).

Kod pacijenata koji ne toleriraju standardne doze MPAA ili ciklofosfamid, moguća je primjena trostrukog immunosupresivnog protokola koji uključuje inhibitore kalcineurina (eng. *calcineurin inhibitor*, CNI), poput takrolimusa ili ciklosporina, sa smanjenom dozom MPAA (1 g/d) i glukokortikoidima. CNI su potentni immunosupresivi koji djeluju inhibitorno na aktivaciju T limfocita i na otpuštanje interleukina-2. Također modificiraju citoskelet podocita i time značajno smanjuju proteinuriju u glomerularnim bolestima. Kod pacijenata s eGFR većom od 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, može se uvesti voklosporin. Ima sigurniji farmakodinamički i farmakokinetički profil od ciklosporina i takrolimusa (57). U SAD-u, voklosporin je odobren 2021. godine, no trenutno nije dostupan u Hrvatskoj u trenutku pisanja ovog rada (69).

U posljednje vrijeme naglašava se sve veća uloga bioloških lijekova koji djeluju na B limfocite. Belimumab je humano IgG1 $\lambda$  monoklonsko protutijelo usmjereno protiv stimulatora B limfocita (eng. *B lymphocyte stimulator*, BLyS), ili pod drugim imenom aktivirajući čimbenik B limfocita (eng. *B cell-activating factor*, BAFF) čija pretjerana ekspresija u SLE-u pridonosi preživljenju i diobi autoreaktivnih B limfocita te smanjenoj toleranciji vlastitih antigena (70). Doza mu je 10 mg/kg intravenski svaka 2 tjedna po 3 puta, zatim svaka 4 tjedna, uz MPAA ili intravenski ciklofosfamid 500 mg svaka dva tjedna po 6 puta. Rituksimab je također monoklonsko protutijelo, ali je usmjereno na CD20 protein B limfocita. Doza mu je 1 g intravenski prvi dan i 15. dan kao nadomjesna terapija u refraktornim slučajevima ili u svrhu minimiziranja izloženosti kortikosteroidima (57).

### 6.3.2. Terapija održavanja lopusnog nefritisa razreda III/IV

Inicijalna terapija obično traje 3-6 mjeseci, ovisno o protokolu koji se koristio te na kraju terapije, jedino 10% do 40% pacijenata postigne kliničku remisiju bolesti, a 20% ih postigne histološku remisiju. Također, lopusni nefritis često recidivira, stoga je zbog tih razloga potrebno uvesti terapiju održavanja koja bi konsolidirala odgovor na inicijalnu terapiju i spriječila recidiv bolesti. U današnje vrijeme, upotrebu ciklofosfamida zamijenila je upotreba MPAA ili azatioprina u manjim dozama zbog boljeg sigurnosnog profila, ali i bolje prognoze. Stoga se preporučuje pacijente nakon inicijalne terapije započeti liječiti nižim dozama MPAA

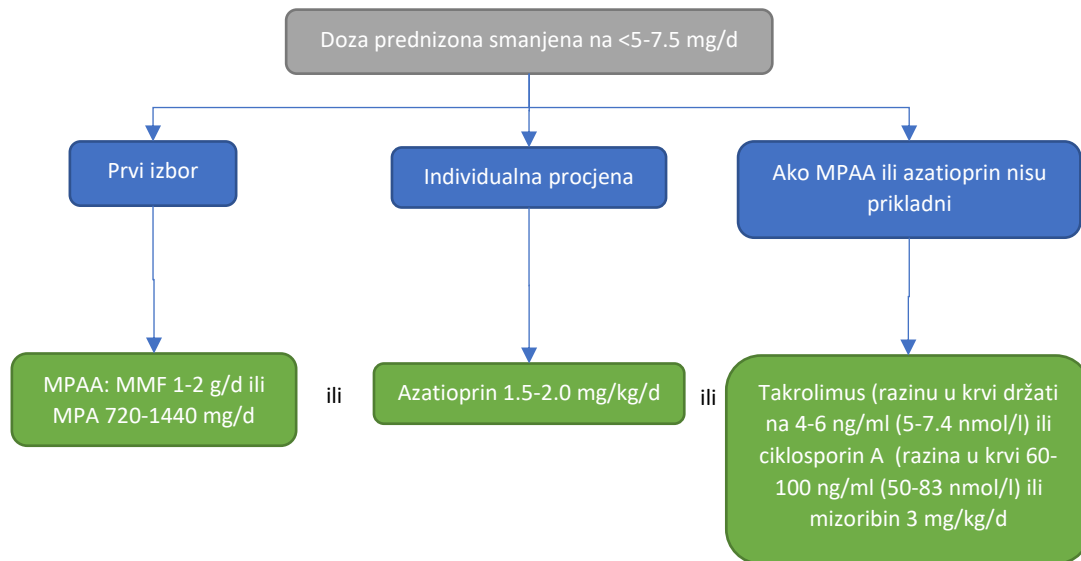
i glukokortikoida u svrhu terapije održavanja. Niže doze MPAA više smanjuju rizik od relapsa od azatioprina, a ima jednaku učinkovitost kao ciklofosfamid. Na slici 3 prikazan je hodogram terapije održavanja III. i IV. razreda lupusnog nefritisa (57).

MPAA su se pokazali efikasnijim od azatioprina, a azatioprin je povezan s češćim nuspojavama, poput leukopenije ili povišenim jetrenim enzimima. Za pacijente koji su imali teške reakcije na MPAA ili žene koje planiraju uskoro trudnoću, bio bi prikladniji odabir azatioprina ili CNI od MPAA, zajedno s glukokortikoidima, s obzirom da je upotreba MPAA kontraindicirana u trudnoći. Doza MMF-a je 750-1000 mg dva puta dnevno *per os*, a mikofenolne kiseline (eng. *mycophenolic acid*, MPA) je 54-720 mg dva puta dnevno *per os*. Zbog značajne varijacije u farmakokinetici među pacijentima, bilo bi preporučljivo mjeriti razine MPAA u krvi u slučaju da pacijent ne pokazuje zadovoljavajuće rezultate ili se javljaju značajne nuspojave. Azatioprin se može dati u dozi od 1.5 do 2.0 mg/kg/d (57).

Glukokortikoidi bi se trebali smanjiti na najnižu moguću dozu, po mogućnosti nižu od 7.5 mg prednizona ili njegovog ekvivalenta, osim ako je potrebna veća doza za suzbijanje ekstrarenalnih manifestacija SLE-a, a mogu se ukinuti, uz pomno praćenje pacijenta, ukoliko je pacijent u kliničkoj remisiji barem 12 mjeseci (57).

Ukoliko se MPAA ili azatioprin ne mogu koristiti, moguća je uporaba mizoribina, koji nije dostupan u Hrvatskoj (69) ili CNI-a, poput ciklosporina ili takrolimusa, uz niske doze glukokortikoida (57).

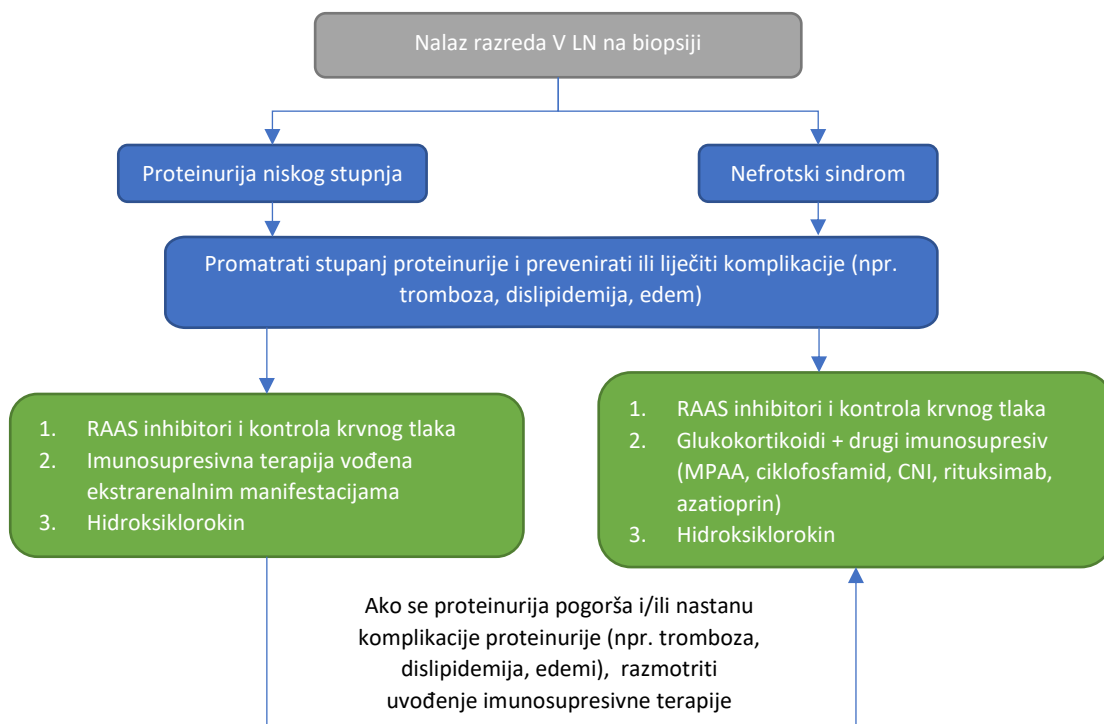
Ukupno trajanje inicijalne terapije i terapije održavanja proliferativnog oblika lupusnog nefritisa kod pacijenata koji su postigli potpunu remisiju i koji nemaju ekstrarenalne manifestacije ne bi smjelo trajati kraće od 36 mjeseci, jer je kraće trajanje terapije povezano s češćim javljanjem relapsa. Pacijente koji su postigli parcijalnu remisiju često se drži na terapiji održavanja na neodređeno vrijeme. Mnogi od tih pacijenata na biopsiji zapravo ne pokazuju histološke znakove aktivnosti bolesti, nego se radi o rezidualnoj proteinuriji koja je rezultat kronične bubrežne bolesti, a ne akutne aktivne bolesti te bi se njima mogla ukinuti imunosupresivna terapija. Stoga bi ponovljena biopsija bila dobar indikator za potrebom ukidanja terapije (57).



Slika 3: Hodogram terapije održavanja lupusnog nefritisa razreda III ili IV, svi lijekovi se primjenjuju *per os*, MPAA = analozi mikofenolne kiseline, MMF = mikofenolat mofetil, MPA = mikofenolna kiselina; prema referenci (57)

#### 6.4. Razred V lupusnog nefritisa

V. razred lupusnog nefritisa obuhvaća 5%-10% svih slučajeva lupusnog nefritisa. 10%-30% bolesnika s razredom V lupusnog nefritisa i proteinurijom u nefrotskim razinama razvije bubrežno zatajenje tijekom dugotrajnog praćenja, a osim toga, proteinurija se rijetko spontano povlači te povećava rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti i tromboza (71,72), stoga je opravdano liječenje takvih pacijenata. Na slici 4 prikazan je hodogram terapije razreda V lupusnog nefritisa. Ukoliko proteinurija nije značajna ili nema komplikacija proteinurije (tromboze, dislipidemije, edemi), dovoljna je upotreba hidroklorokina, lijekova koji djeluju na RAAS sustav i redovito praćenje arterijskog tlaka u svrhu smanjenja proteinurije. Ukoliko pacijent ima nefrotski sindrom, uz glukokortikoide, kao prvi izbor može se primijeniti MMF, a ako nije djelotvoran, moguća je uporaba ciklofosfamida u trajanju kraće od 6 mjeseci kako bi se inducirala dugoročna remisija, no ako je pacijent već bio izložen značajnim količinama ciklofosfamida ili odbija liječenje ciklofosfamidom zbog nuspojava, moguća je uporaba CNI-a ili rituksimaba, no autori KDIGO smjernica naglašuju da je potrebno još istraživanja da bi se utvrdila optimalna terapija čistog razreda V lupusnog nefritisa. U konačnici, bitna je i profilaksa antikoagulantima kod pacijenata kojima proteinurija ne prolazi unatoč terapiji zbog povećanog rizika za razvoj tromboze. Naime, proteinurijom se gube antikoagulantni čimbenici, poput antitrombina III, proteina C i S, a u jetri se kompenzatorno povećava sinteza prokoagulantnih čimbenika što pridonosi većem riziku za razvoj tromboze (37,57).



Slika 4: Hodogram terapije lupusnog nefritisa razreda V, LN = lupusni nefritis, RAAS = sustav renina, angiotenzina i aldosterona, MPAA = analozi mikofenolne kiseline, CNI = inhibitori kalcineurina; prema referenci (57)

## 6.5. Utvrđivanje odgovora na terapiju

U tablici 7, prikazane su često korištene definicije odgovora na terapiju. Ne postoje univerzalno prihvaćeni kriteriji za utvrđivanje odgovora na terapiju, ali svi kriteriji koji su se koristili u istraživanjima uključuju smanjenje proteinurije i stabilizaciju ili poboljšanje bubrežne funkcije. Također ne postoji konsenzus oko točke u vremenu kada bi se trebala provjeriti bubrežna funkcija. Radi jednostavnosti, u istraživanjima najčešće se evaluirao odgovor na terapiju u periodu od 6 do 12 mjeseci nakon početka terapije, no treba imati na umu da je poboljšanje proteinurije i eGFR kontinuirani proces koji ima različitu dinamiku među različitim ljudima, stoga, vrijeme potrebno da se dosegnu unaprijed dogovorene vrijednosti proteinurije i eGFR-a, bile one apsolutne ili relativne u odnosu na početne vrijednosti, značajno varira od pacijenta do pacijenta. Jedan značajan prediktor odgovora na terapiju bi mogao biti normalizacija razine komplementa u krvi i  $\geq 25\%$  smanjenje proteinurije nakon 8 tjedana terapije. Osim toga, odgovor na terapiju se samo utvrđuje klinički. Kao što je već navedeno, unatoč poboljšanju proteinurije i eGFR-a, često se na biopsiji može naći rezidualna aktivnost bolesti, međutim, također vrijedi i obrnuto. Ipak, ponavljana biopsija bubrega bi mogla značajno pridonijeti u odluci o nastavljanju ili ukidanju terapije (57).

Tablica 7: često korištene definicije odgovora na terapiju u lupusnom nefritisu. \*Za djecu <18 godina, potpuni odgovor se definira kao proteinurija <0.5 g/1.73 m<sup>2</sup> ili <300 mg/m<sup>2</sup>/d mjereno u 24-satnom urinu, PCR = omjer proteina i kreatinina; prema referenci (57).

Kriterij	Definicija
Potpuni odgovor*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Smanjenje proteinurije, odnosno PCR &lt;0.5 g/g (50 mg/mmol), mjereno u 24-satnom urinu</li> <li>• Stabilizacija ili poboljšanje bubrežne funkcije (<math>\pm 10\%</math>-15% u odnosu na period prije početka bolesti)</li> <li>• Unutar 6-12 mjeseci od početka terapije, moguće je i duže</li> </ul>
Djelomičan odgovor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Smanjenje proteinurije barem 50%, odnosno PCR &lt;3 g/g (300 mg/mmol), mjereno u 24-satnom urinu</li> <li>• Stabilizacija ili poboljšanje bubrežne funkcije (<math>\pm 10\%</math>-15% u odnosu na period prije početka bolesti)</li> <li>• Unutar 6-12 mjeseci od početka terapije</li> </ul>
Bez odgovora	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuspješno ispunjenje kriterija za djelomični ili potpuni odgovor unutar 6-12 mjeseci</li> </ul>

## 6.6. Liječenje rezistentne bolesti

Izostanak odgovora na terapiju ili pogoršanje bolesti nakon 3-4 tjedna od početka liječenja zahtijeva reevaluaciju bolesti i procjenu uzimanja terapije. Preko 60% slučajeva nezadovoljavajućeg odgovora na terapiju nastaje zbog lošeg pridržavanja terapije od strane pacijenta (eng. *nonadherence*). Ukoliko je tome slučaj, preporuča se prelazak sa peroralnih pripravaka na intravenski ciklofosfamid koji se primjenjuje u kontroliranim uvjetima, za razliku od peroralnih pripravaka koje pacijent pije kod kuće. Idući korak je utvrditi je li pacijent dobio adekvatnu dozu lijeka mjerenjem razine lijeka u krvi. Nadalje, potrebno je ponoviti biopsiju kako bi se utvrdila potencijalna kronična bubrežna bolest ili neka druga dijagnoza, poput trombotične mikroangiopatije. Ako se time ne utvrdi druga dijagnoza, može se pokušati promijeniti lijek, npr. zamjena MPAA ciklofosfamidom ili obrnuto. Ukoliko je bolest rezistentna na MPAA ili ciklofosfamid, može se pokušati liječenje kombinacijom MPAA i CNI ili biološkim lijekovima, poput rituksimaba ili produžena terapija intravenskim pulsanim dozama ciklofosfamida (57).

## 6.7. Liječenje relapsa lupusnog nefritisa

Relapsi lupusnog nefritisa su česti i važni su prediktori dugoročne prognoze bubrežne funkcije. Javljaju se u 39% do 64% pacijenata koji su postigli potpuni ili djelomični odgovor na terapiju. Pacijenti s djelomičnim odgovorom na terapiju razvit će relaps u prosjeku za 18 mjeseci nakon djelomičnog odgovora, dok će pacijenti s potpunim odgovorom na terapiju razviti relaps za

prosječno 36 mjeseci. Ukoliko se javi, relaps lopusnog nefritisa može se liječiti istim protokolom kao i inicijalna terapija ili nekim drugim lijekom prve linije. Pacijentima koji su bili liječeni ciklofosfamidom treba procijeniti dosadašnju izloženost ciklofosfamidu zbog nuspojava kao što su preuranjeno zatajenje jajnika ili maligne bolesti. Procjenjuje se da amenoreja nastaje u 50% pacijentica starijih od 32 godine koje su kumulativno bile izložene više od 8 g/m<sup>2</sup> ciklofosfamida. Rizik za razvoj malignih bolesti je značajno povišen nakon kumulativne izloženosti od 36 g. Ukoliko se relaps dogodi tijekom trudnoće, jedino je sigurna upotreba glukokortikoida, hidrosiklorokina, azatioprina i CNI-a. Treba uzeti u obzir i osobne preferencije pacijenata. Vrlo važno je biopsijom utvrditi aktivnost bolesti s obzirom da je ponekad teško razaznati je li proteinurija rezultat aktivne upale ili kronične bubrežne bolesti koja je nastala zbog dosadašnjih akutnih epizoda, no brze i velike promjene u razini proteinurije bi prije ukazivale na akutno zbivanje. Serološki nalazi (npr. komplement ili anti-dsDNA) nam također mogu ukazivati na akutnost bolesti, no potrebno je usporediti s prethodnim nalazima (57). Nekoliko istraživanja pokazalo je da u slučaju povišenja titra anti-dsDNA ili razine C3 komponente komplementa, koji mogu potencijalno nagoviještati relaps, preventivno uvođenje ili pojačanje doze glukokortikoida može smanjiti rizik pojave relapsa (73–75).

## 6.8. Liječenje lopusnog nefritisa udruženog s TMA

U liječenju lopusnog nefritisa udruženog s TMA vrlo je bitna brza dijagnoza i započinjanje terapije, a često je potrebno i uključivanje hematologa. Kod pacijenata pod sumnjom na TMA, primjenjuje se PLASMIC sustav bodovanja kojim dijelimo na pacijente pod visokim, umjerenim i niskim rizikom za razvoj TTP-a. Ukoliko se radi o umjerenom ili visokom riziku, započinje se liječenje plazmaferezom i glukokortikoidima dok se čekaju laboratorijski i serološki nalazi, od kojih je najbitnije provjeriti aktivnost ADAMTS13, anti-ADAMTS13 protutijela, antifosfolipidna antitijela i razinu komplementa. Ukoliko se radi o niskom riziku, može se pričekati sa započinjanjem liječenja do dolaska nalaza. Pristup liječenju se razlikuje ovisno o aktivnosti ADAMTS13 i prisustvu antifosfolipidnih protutijela. TTP povezanu s lopusnim nefritisom može se dijagnosticirati ukoliko pacijent s TMA ima nisku aktivnost ADAMTS13 ( $\leq 10\%$ ). Liječenje TTP povezano s lopusnim nefritisom istovjetno je stečenoj TTP i sastoji se od plazmafereze, visoke doze glukokortikoida, rituksimaba i/ili kaplacizumaba (monoklonsko protutijelo usmjereno protiv von Willebrandovog faktora). Ukoliko se javljaju antifosfolipidna protutijela, tada govorimo o TMA izazvanoj antifosfolipidnim sindromom. Nefropatiju antifosfolipidnog sindroma preporučljivo je liječiti dugotrajnom antikoagulantnom terapijom, a daje se prednost varfarinu pred direktnim oralnim antikoagulansima. U slučaju tzv. katastrofalnog antifosfolipidnog sindroma, gdje tromboze brzo zahvaćaju višestruke organe i karakterizira ga visoka smrtnost, opravdana je upotreba antikoagulantne terapije i glukokortikoida, a može se



pokušati i liječenje plazmaferezom. Ukoliko pacijent ima aktivnost ADAMTS13 > 10% i negativna antifosfolipidna protutijela, najčešće se radi o TMA posredovanoj komplementom. Atipični hemolitičko uremijski sindrom (eng. *atypical hemolytic uremic syndrome*, aHUS) je rijetki i teški oblik TMA koji nastaje zbog disregulacije alternativnog puta komplementa uslijed genetskih ili stečenih poremećaja regulatornih proteina sustava komplementa zbog čega nastaje pretjerana proizvodnja terminalnog kompleksa C5b-C9 što dovodi do oštećenja endotelnih stanica u bubrežnoj vaskulaturi. TMA posredovana komplementom obično ne reagira dobro na terapiju plazmaferezom ili imunosupresijom glukokortikoidima ili ciklofosamidom, nego ju je najbolje liječiti ekulizumabom (57), monoklonskim protutijelom usmjerenim na C5 komponentu komplementa (76).

### 6.9. Liječenje lopusnog nefritisa u trudnoći i kod djece

Kod pacijentica s aktivnim lopusnim nefritisom, češća je pojava komplikacija trudnoće, poput preeklampsije, preuranjenog poroda i spontanog pobačaja, a lijekovi poput ciklofosamida i MMF-a su teratogeni. Stoga se u svrhu smanjenja rizika komplikacija trudnoće, ali i egzacerbacija lopusnog nefritisa, može nastaviti terapija hidrosiklorinom, a niske doze aspirina ( $\leq 100$  mg/d) bi se trebale započeti prije 16. tjedna gestacije. Rizik za egzacerbacije lopusnog nefritisa u trudnoći veći je ukoliko je koncentracija proteina komplementa niža, a titar anti-dsDNA veći. Aktivni lopusni nefritis tijekom trudnoće može se liječiti glukokortikoidima i azatioprinom i/ili CNI, no važno je napomenuti da je upotreba glukokortikoida u prvom tromjesečju povezana s povišenim rizikom za razvoj gestacijskog dijabetesa i rascjepa nepca. MPAA u terapiji održavanja bi se trebao zamijeniti azatioprinom za vrijeme trajanja trudnoće (57).

Protokoli terapije kod djece se ne razlikuju bitno od protokola kod odraslih, no pri odabiru terapije treba uzeti u obzir prilagodbu doze, rast djeteta (zbog čega bi se trebala smanjiti izloženost glukokortikoidima), fertilitet (zbog kojeg bi se trebala smanjiti izloženost ciklofosamidu) i psihosocijalne čimbenike. U pedijatrijskoj populaciji, bolest obično ima težu kliničku sliku, a kod adolescenata sa SLE-om i proteinurijom potrebno je isključiti ortostatsku proteinuriju koja je relativno čest fenomen u toj populaciji (57).

### 6.10. Liječenje bubrežnog zatajenja kod pacijenata sa SLE-om

Čak i nakon postizanja potpune remisije, značajan broj pacijenata s lopusnim nefritisom razviju progresivno kronično bubrežno zatajenje (KBZ) zbog kroničnih ožiljnih promjena koje se akumuliraju tijekom godina. U svrhu usporavanja progresije KBZ, potrebna je antiproteinurijska terapija inhibitorima RAAS, stroga kontrola krvnog tlaka i terapija antimalaricima. Također je potrebno raditi probir pacijenata na komplikacije KBZ, poput anemije ili bubrežne osteodistrofije (35). Pacijenti s lopusnim nefritisom koji razviju bubrežno

zatajenje mogu se liječiti hemodijalizom, peritonealnom dijalizom ili transplantacijom bubrega. Peritonealna dijaliza i hemodijaliza pokazuju slično preživljenje i mortalitet, a transplantacija bubrega se pokazala uspješnijom u tom pogledu, odnosno ima bolje preživljenje te manji rizik od kardiovaskularnih komplikacija i infekcija od dijalize, stoga se preferira u odnosu na peritonealnu dijalizu i hemodijalizu (6,57). S obzirom da je klinički ishod bolji kod pacijenata koji su kraće na dijalizi, odnosno kraće čekaju na transplantaciju, transplantacija se može izvesti netom nakon što se bolest smiri (57). Nakon transplantacije, moguća je pojava lupusnog nefritisa u transplantiranom bubregu u oko 5% do 30% bolesnika (1), no taj rizik je niži nego prije transplantacije, a ako se egzacerbacija dogodi, ona obično ne rezultira gubitkom presatka (57). Sama klinička slika je blaža, a na biopsiji obično vidimo blažu i neproliferativnu leziju (1). Pacijenti s antifosfolipidnim protutijelima koji su na hemodijalizi mogu razviti trombozu AV fistule ili venskog grafta, zbog čega kod takvih bolesnika dolazi u obzir uvođenje profilaktične antikoagulantne terapije (57).

## 7. Prognoza

Posljednjih desetljeća, širok izbor immunosupresivne terapije, kao i mnoga klinička istraživanja koja su liječnicima pružila znanje o primjeni tih lijekova, značajno su poboljšali prognozu lupusnog nefritisa. Prije 1980. godine, petogodišnje preživljenje bubrega bilo je 20%, a sadašnji protokoli liječenja su petogodišnje preživljenje povećali na čak 80%. Veći rizik za razvoj KBZ imaju muškarci, Afrikanci, Hispanoamerikanci, osobe nižeg socioekonomskog statusa, mlađi ljudi te pacijenti koji su imali specifične kliničke i histološke značajke, poput niže GFR, hipertenzije, anemije, većeg udjela glomerula s nekrozom ili celularnim polumjesecima i s ožiljcima i kroničnim promjenama kako u glomerulima, tako i u intersticiju. Kada lupusni nefritis napreduje do KBZ, većini pacijenata se ekstrarenalne manifestacije SLE-a i serološki nalazi postupno potpuno ili parcijalno povuku, a ukoliko imaju aktivnu bolest, obično su simptomi blaži. Nije poznat mehanizam takve remisije SLE-a nakon bubrežnog zatajenja (1). Međutim, unatoč značajnim naprecima u razumijevanju patogeneze lupusnog nefritisa, pacijenti s lupusnim nefritisom još uvijek imaju visok mortalitet, a potreba za bubrežnom nadomjesnom terapijom i dalje ostaje visoka (6).

## Zahvale

Zahvaljujem svom mentoru doc. dr. sc. Tonku Gulinu na pristupačnosti, pomoći i materijalima koji su mi pomogli pri pisanju diplomskog rada.

Zahvaljujem i svojoj obitelji, posebno majci Dubravki i ocu Zoranu koji su učinili period studiranja neopisivo lakšim, a svim prijateljima i Tonki koji su učinili period studiranja neopisivo zabavnijim.

## Literatura

1. Gilbert SJ, Weiner DE. U: Bomback AS, urednik. Primer on Kidney Diseases. Seventh edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. str. 245–51.
2. Wallace DJ. Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults [Internet]. Pisetsky DS, Schur PH, Ramirez Curtis M, urednici. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [citirano 03. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults?csi=753be7d8-54b5-4e9f-8bd4-12d4c44c8e08&source=contentShare#H3990428844>
3. Damjanov I, Seiwerth S, Jukic S, Nola M. Patologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
4. Bertsias GK, Pamfil C, Fanouriakis A, Boumpas DT. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? Nat Rev Rheumatol. studeni 2013.;9(11):687–94.
5. Rooney J. Systemic lupus erythematosus: Unmasking a great imitator. Nursing (Lond). studeni 2005.;35(11):54–60.
6. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. Am J Kidney Dis. kolovoz 2020.;76(2):265–81.
7. Bomback AS, Appel GB. Lupus nephritis: Diagnosis and classification [Internet]. Glassock RJ, Pisetsky DS, Lam AQ, Ramirez Curtis M, urednici. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [citirano 03. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/lupus-nephritis-diagnosis-and-classification?csi=400ee237-0c25-4d4f-9774-7b6bae4c8cf0&source=contentShare#H2713063806>
8. Schur PH, Hahn BH. Epidemiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus [Internet]. Pisetsky DS, Ramirez Curtis M, urednici. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [citirano 10. svibanj 2022.]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-systemic-lupus-erythematosus?topicRef=4668&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-systemic-lupus-erythematosus?topicRef=4668&source=see_link)
9. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. Lupus. svibanj 2006.;15(5):308–18.

10. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* veljača 2010.;39(4):257–68.
11. Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus: *Curr Opin Rheumatol.* rujan 1999.;11(5):352–6.
12. Tan TC, Fang H, Magder LS, Petri MA. Differences between Male and Female Systemic Lupus Erythematosus in a Multiethnic Population. *J Rheumatol.* travanj 2012.;39(4):759–69.
13. Lu LJ, Wallace DJ, Ishimori ML, Scofield RH, Weisman MH. Male SLE: A Review of Sex Disparities in this Disease. *Lupus.* veljača 2010.;19(2):119–29.
14. Chung SA, Tian C, Taylor KE, Lee AT, Ortmann WA, Hom G, i ostali. European population substructure is associated with mucocutaneous manifestations and autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* kolovoz 2009.;60(8):2448–56.
15. Fernández M, Alarcón GS, Calvo-alén J, Andrade R, McGwin G, Vilá LM, i ostali. A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE. *Arthritis Rheum.* 15. svibanj 2007.;57(4):576–84.
16. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* prosinac 2002.;16(5):847–58.
17. Uramoto KM, Michet Jr. CJ, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum.* siječanj 1999.;42(1):46–50.
18. Ortega L, Schultz D, Lenz O, Pardo V, Contreras G. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus.* travanj 2010.;19(5):557–74.
19. Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, i ostali. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology.* veljača 2016.;55(2):252–62.

20. Yap DYH, Tang CSO, Ma MKM, Lam MF, Chan TM. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* kolovoz 2012.;27(8):3248–54.
21. Faurischou M, Dreyer L, Kamper AL, Starklint H, Jacobsen S. Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* lipanj 2010.;62(6):873–80.
22. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, i ostali. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* kolovoz 2006.;54(8):2550–7.
23. Lerang K, Gilboe IM, Steinar Thelle D, Gran JT. Mortality and years of potential life loss in systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Lupus.* prosinac 2014.;23(14):1546–52.
24. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med.* lipanj 2002.;112(9):726–9.
25. Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, Gibson KL, Hogan JJ, Moeller MJ, i ostali. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* veljača 2019.;95(2):281–95.
26. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Luo SF, Yu KH, i ostali. Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. *JAMA Intern Med.* rujanj 2015.;175(9):1518–26.
27. Rullo OJ, Tsao BP. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* travanj 2013.;72(0 2):ii56–61.
28. Alperin JM, Ortiz-Fernández L, Sawalha AH. Monogenic Lupus: A Developing Paradigm of Disease. *Front Immunol.* 30. listopad 2018.;9:2496.
29. Deng Y, Tsao BP. Updates in Lupus Genetics. *Curr Rheumatol Rep.* studeni 2017.;19(11):68.
30. Boackle SA. Advances in lupus genetics. *Curr Opin Rheumatol.* rujanj 2013.;25(5):561–8.

31. Pawar RD, Castrezana-Lopez L, Allam R, Kulkarni OP, Segerer S, Radomska E, i ostali. Bacterial lipopeptide triggers massive albuminuria in murine lupus nephritis by activating Toll-like receptor 2 at the glomerular filtration barrier. *Immunology*. rujan 2009.;128(1 Pt 2):e206–21.
32. Lech M, Anders HJ. The Pathogenesis of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol*. rujan 2013.;24(9):1357–66.
33. Caricchio R, McPhie L, Cohen PL. Ultraviolet B Radiation-Induced Cell Death: Critical Role of Ultraviolet Dose in Inflammation and Lupus Autoantigen Redistribution. *J Immunol*. 01. prosinac 2003.;171(11):5778–86.
34. He Y, Sawalha AH. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol*. rujan 2018.;30(5):490–7.
35. Anders HJ, Saxena R, Zhao M hui, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primer*. siječanj 2020.;6(1):7.
36. Christou EAA, Banos A, Kosmara D, Bertias G, Boumpas D. Sexual dimorphism in SLE: above and beyond sex hormones. *Lupus*. siječanj 2019.;28(1):3–10.
37. Conway B, Phelan P, Stewart G. Nephrology and urology. U: Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP, urednici. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. 23. izd. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2018. str. 395.
38. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Stanična i molekularna imunologija. 8. izd. Batinić D, Lukinović-Škudar V, urednici. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. 530 str.
39. Ronco P, Debiec H. Molecular Pathogenesis of Membranous Nephropathy. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 24. siječanj 2020.;15(1):287–313.
40. Obrișcă B, Sorohan B, Tuță L, Ismail G. Advances in Lupus Nephritis Pathogenesis: From Bench to Bedside. *Int J Mol Sci*. 05. travanj 2021.;22(7):3766.
41. Bastian HM, Roseman JM, Mcgwin G, Alarcón GS, Friedman AW, Fessler BJ, i ostali. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus*. ožujak 2002.;11(3):152–60.
42. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 08. svibanj 2017.;12(5):825–35.

43. Wakasugi D, Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, Koseki Y, Katsumata Y, i ostali. Frequency of class III and IV nephritis in systemic lupus erythematosus without clinical renal involvement: an analysis of predictive measures. *J Rheumatol.* siječanj 2012.;39(1):79–85.
44. Prus V. Klasifikacijski kriteriji za sistemski eritemski lupus. *Reumatizam.* 14. listopada 2021.;68(1):1–14.
45. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, i ostali. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* rujanj 2019.;71(9):1400–12.
46. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, i ostali. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* lipanj 2020.;79(6):713–23.
47. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, i ostali. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* lipanj 2019.;78(6):736–45.
48. Weening JJ, D’agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, i ostali. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* veljača 2004.;65(2):521–30.
49. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, i ostali. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int.* travanj 2018.;93(4):789–96.
50. Malvar A, Pirruccio P, Alberton V, Lococo B, Recalde C, Fazini B, i ostali. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* kolovoz 2017.;32(8):1338–44.
51. Alvarado A, Malvar A, Lococo B, Alberton V, Toniolo F, Nagaraja H, i ostali. The value of repeat kidney biopsy in quiescent Argentinian lupus nephritis patients. *Lupus.* srpanj 2014.;23(8):840–7.



52. Pagni F, Galimberti S, Goffredo P, Basciu M, Malachina S, Pilla D, i ostali. The value of repeat biopsy in the management of lupus nephritis: an international multicentre study in a large cohort of patients. *Nephrol Dial Transplant*. 01. prosinac 2013.;28(12):3014–23.
53. De Rosa M, Azzato F, Toblli JE, De Rosa G, Fuentes F, Nagaraja HN, i ostali. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. *Kidney Int*. listopad 2018.;94(4):788–94.
54. Corapi KM, Chen JLT, Balk EM, Gordon CE. Bleeding Complications of Native Kidney Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. srpanj 2012.;60(1):62–73.
55. Ehab M, Al Salmi I, Shilpa R, Suad H. Native Kidney Biopsy: An Update And Best Practice Evidence. *Nephrol Ren Ther*. 31. kolovoz 2020.;6(2):1–8.
56. Bakdash K, Schramm KM, Annam A, Brown M, Kondo K, Lindquist JD. Complications of Percutaneous Renal Biopsy. *Semin Interv Radiol*. lipanj 2019.;36(2):97–103.
57. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, i ostali. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. listopad 2021.;100(4):S1–276.
58. Yu F, Wu L hua, Tan Y, Li L hua, Wang C li, Wang W ke, i ostali. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney Int*. svibanj 2010.;77(9):820–9.
59. Wu LH, Yu F, Tan Y, Qu Z, Chen MH, Wang SX, i ostali. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int*. travanj 2013.;83(4):715–23.
60. Arnold DM, Patriquin CJ, Nazy I. Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. *CMAJ Can Med Assoc J*. 30. siječanj 2017.;189(4):E153–9.
61. Zheng H, Chen Y, Ao W, Shen Y, Chen X wei, Dai M, i ostali. Antiphospholipid antibody profiles in lupus nephritis with glomerular microthrombosis: a prospective study of 124 cases. *Arthritis Res Ther*. 2009.;11(3):R93.

62. Song D, Wu L hua, Wang F mei, Yang X wei, Zhu D, Chen M, i ostali. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther.* 2013.;15(1):R12.
63. O'Dell JR, Hays RC, Guggenheim SJ, Steigerwald JC. Tubulointerstitial renal disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* studeni 1985.;145(11):1996–9.
64. Park MH, D'Agati V, Appel GB, Pirani CL. Tubulointerstitial disease in lupus nephritis: relationship to immune deposits, interstitial inflammation, glomerular changes, renal function, and prognosis. *Nephron.* 1986.;44(4):309–19.
65. Ali A, Al-Windawi S. Tubulointerstitial lupus nephritis. *J Nephropathol.* siječanj 2013.;2(1):75–80.
66. Hahn BH, McMahon M, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, FitzGerald J, i ostali. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Case Definition, Treatment and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res.* lipanj 2012.;64(6):797–808.
67. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, i ostali. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* listopad 2021.;100(4):753–79.
68. Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, Downes SM. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye.* lipanj 2017.;31(6):828–45.
69. HALMED. Baza lijekova | Lijekovi .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [citirano 21. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova>
70. Dubey AK, Handu SS, Dubey S, Sharma P, Sharma KK, Ahmed QM. Belimumab: First targeted biological treatment for systemic lupus erythematosus. *J Pharmacol Pharmacother.* 2011.;2(4):317–9.
71. Agrawal V, Marinescu V, Agarwal M, McCullough PA. Cardiovascular implications of proteinuria: an indicator of chronic kidney disease. *Nat Rev Cardiol.* travanj 2009.;6(4):301–11.
72. Kato S, Chernyavsky S, Tokita JE, Shimada YJ, Homel P, Rosen H, i ostali. Relationship between proteinuria and venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* listopad 2010.;30(3):281–5.

73. Bootsma H, Spronk P, de Boer G, Limburg P, Kallenberg C, Derksen R, i ostali. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *The Lancet*. 24. lipanj 1995.;345(8965):1595–9.
74. Yap DYH, Kwan LPY, Ma MKM, Mok MMY, Chan GCW, Chan TM. Preemptive immunosuppressive treatment for asymptomatic serological reactivation may reduce renal flares in patients with lupus nephritis: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 01. ožujak 2019.;34(3):467–73.
75. Tseng CE, Buyon JP, Kim M, Belmont HM, Mackay M, Diamond B, i ostali. The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. studeni 2006.;54(11):3623–32.
76. Pugh D, O'Sullivan ED, Duthie FA, Masson P, Kavanagh D. Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 30. ožujak 2021.;2021(3):CD012862.

## Životopis

Rođen sam u Barceloni 24. 12. 1997. godine. Završio sam Osnovnu školu Matije Gupca u Zagrebu, V. gimnaziju u Zagrebu i Osnovnu glazbenu školu Rudolfa Matza u Zagrebu. Nakon završenog srednjoškolskog obrazovanja, upisao sam Medicinski fakultet u Zagrebu 2016./2017. godine. Dobitnik sam Dekanove nagrade za uspjeh na 1. godini fakulteta, odnosno 2016./2017. godine. Bio sam demonstrator na kolegijima Klinička propedeutika i Patofiziologija. Govorim engleski i španjolski jezik.