

# Transplantacija bubrega u bolesnika s endemskom nefropatijom

---

**Posavac, Monika**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:519636>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-30**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Monika Posavac

TRANSPLANTACIJA BUBREGA U  
BOLESNIKA S ENDEMSKOM  
NEFROPATIJOM

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Monika Posavac

TRANSPLANTACIJA BUBREGA U  
BOLESNIKA S ENDEMSKOM  
NEFROPATIJOM

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Dean Markić, dr. med.

Komentor rada: doc.dr.sc. Romano Oguić, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 12.7.2019. u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv.prof.dr.sc. Josip Španjol, dr.med.

\_\_\_\_\_

2. doc.prim.dr.sc. Stanislav Sotošek, dr.med.

\_\_\_\_\_

3. izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med.

\_\_\_\_\_

Rad sadrži 21 stranica, 1 slika, 1 tablica, 13 literaturnih navoda.

## **Zahvala**

Veliku zahvalnost dugujem svom mentoru doc. dr. sc. Deanu Markiću na strpljenju i pruženoj pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Posebnu zahvalnost iskazujem cijeloj svojoj obitelji, posebice mojim roditeljima, koji su mi uvijek bili velika podrška, bez obzira da li se radilo o sretnim ili teškim trenucima, koji su uvijek vjerovali u mene i moj uspjeh i davali mi bezgraničnu ljubav i strpljenje.

# SADRŽAJ

<b>1</b>	<b>UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1	EPIDEMIOLOGIJA ENDEMSKE NEFROPATIJE.....	1
1.2	ETIOLOGIJA ENDEMSKE NEFROPATIJE.....	2
1.2.1	<i>Genetska predispozicija</i> .....	3
1.2.2	<i>Aristolohična kiselina</i> .....	3
1.3	KLINIČKA SLIKA .....	4
1.4	LABORATORIJSKI NALAZI .....	6
1.5	DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI ZA ENDEMSKU NEFROPATIJU.....	7
<b>2</b>	<b>SVRHA RADA</b> .....	<b>11</b>
<b>3</b>	<b>ISPITANICI I METODE</b> .....	<b>12</b>
<b>4</b>	<b>REZULTATI</b> .....	<b>13</b>
<b>5</b>	<b>RASPRAVA</b> .....	<b>15</b>
<b>6</b>	<b>ZAKLJUČAK</b> .....	<b>16</b>
<b>7</b>	<b>SAŽETAK</b> .....	<b>17</b>
<b>8</b>	<b>SUMMARY</b> .....	<b>18</b>
<b>9</b>	<b>LITERATURA</b> .....	<b>19</b>
<b>10</b>	<b>ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>21</b>

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

EN	endemska nefropatija
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (od engl. World Health Organization)
UUC	karcinom prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava

# 1 UVOD

## 1.1 Epidemiologija endemske nefropatije

Endemska nefropatija (EN) je kronična tubulointersticijska bolest bubrega uzrokovana aristolohičnom kiselinom, a povezana s visokom incidencijom pojave karcinoma prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava. Sam početak bolesti je asimptomatski, ali progresivnog karaktera što u terminalnoj fazi bolesti završava kroničnim zatajenjem bubrega. (1)

Za EN koriste se različiti sinonimi kao što su balkanska nefropatija, kronični nefritis, nefropatija podunavskih zemalja, endemski nefritom, moravski nefritis i drugi. Godine 1964. u Dubrovniku na zasjedanju stručnjaka balkanskih zemalja i Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) usvojen je naziv endemska nefropatija. Prema 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema endemska nefropatija je klasificirana pod šifrom N15.0 a svrstana je u skupinu drugih tubulointersticijskih bolesti bubrega. (3)

Ova bolest javlja se uglavnom kod stanovnika određenih ruralnih područja u dolinama velikih pritoka rijeke Dunava: Hrvatskoj, Bosni i Hercegovini, Srbiji, Bugarskoj i Rumunjskoj. Prvi podatci o pojavi bolesti su neprecizni, a kao prvo zahvaćeno selo u Hrvatskoj spominje se Slavonski Kobaš. Među stanovnicima ovoga sela koristila se usmena predaja „da se ne igra kolo u Kobašu, jer je tamo ženska čeljad slabijeg zdravlja i brzo umire“, zbog čega se bolest u narodu zvala kobaška bolest. U pogođenim endemskim selima nisu bila zahvaćena sva kućanstva, ali u zahvaćenim domovima obolijevali su članovi svih generacija tzv. crne kuće. Ovaj misteriozni fenomen privukao je pozornost liječnika i znanstvenika koji su zaključili da postoji važan vanjski i etiološki čimbenik koji uzrokuje ovu bolest. Zanimljivo je da su svi koji su se naselili na području endemskog žarišta i prihvatili način života autohtonog stanovništva obolijevali s jednakom incidencijom kao i stanovnici sela. (1)



Minimalno trajanje izloženosti vanjskom uzročniku bolesti je oko deset godina zbog čega bolest pogađa isključivo odrasle poslije četrdesetih i pedesetih godina, a za sada nije opisan slučaj pojave ove bolesti kod djece i adolescenata.

Prevalencija oboljelih od EN u prosjeku je oko 5%. Prema nekim autorima broj oboljelih muškaraca i žena je podjednak, dok neki ističu da žene češće obolijevaju, a kao objašnjenje navode da muškarci ranije umiru od kardiovaskularnih bolesti pa se simptomi EN ne manifestiraju. Kliničkim istraživanjima uočeno je da je broj novooboljelih od karcinoma prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava veći u endemskim područjima u odnosu na ostatak Hrvatske iz čega se može zaključiti da vanjski čimbenik uzrokuje EN ali i EN pridružen karcinom urotela koji je po naravi recidivni i progresivan. Specifični mortalitet od ovoga karcinoma ali i karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura u endemskom području je čak 55 puta veći nego u drugim dijelovima Hrvatske i svijeta. U svim endemskim područjima uočen je pad prevalencije, a novooboljeli prve simptome ispoljavaju u sve kasnijim godinama života. Ovi podaci pobudili su sumnju da vanjski etiološki čimbenik više ne dovodi do kronične bubrežne bolesti i karcinoma prijelaznog epitela ili da toksin više nije prisutan u endemskim žarištima. EN polagano nestaje te se pretpostavlja kako će kroz nekoliko desetljeća potpuno iščeznuti. (9)

## **1.2 Etiologija endemske nefropatije**

Tijekom godina istraživanja, predložen je impresivan broj toksičnih čimbenika iz okoliša ali i genetskih faktora kao mogućeg uzroka endemske nefropatije. Iako sve činjenice upućuju na vanjski čimbenik kao uzrok, ipak se postavila sumnja da su za nastanak i razvoj bolesti bitni i određeni genetski haplotipovi. Od svih teorija koje su se kao uzrok navodile teške metale poput žive, olova, kadmija i drugih, zatim mikroorganizme, mikotoksine kao

ohratoksin A, nasljedne faktore, temeljem brojnih istraživanja utvrđeno je da EN najvjerojatnije uzrokuje dugotrajna izloženost malim koncentracijama aristolohične kiseline. (5)

### 1.2.1 Genetska predispozicija

Zbog pogođenosti čitavih obitelji nametnulo se pitanje genetske predispozicije za nastanak bolesti. Uzročni geni nisu točno utvrđeni, međutim mogući geni kandidati lokalizirani su u regijama između 3q24 i 3q26. Ujedinjujuća hipoteza tvrdi da se EN razvija u genetički predisponiranih pojedinaca koji su bili kronično izloženi vanjskom uzročniku pronađenom u endemskim područjima. (4)

### 1.2.2 Aristolohična kiselina

Brojna istraživanja u Hrvatskoj, ali i ostalim endemskim područjima podupiru hipotezu da je aristolohična kiselina glavni vanjski etiološki čimbenik i rizični faktor za EN i pridruženi karcinom prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava. Patohistološki uočena je hipocelularnost, smanjivanje intenziteta intersticijske fibroze i drugih promjena tubula od korteksa prema meduli uz očuvane glomerule, međutim ovaj patohistološki obrazac nije patognomoničan za nefropatiju aristolohične kiseline niti za EN, već je prisutan i u kadmijskoj nefropatiji, trovanju olovom i kroničnoj nefropatiji presatka. (1)

Početkom 1990.-ih prvi put je uočena sličnost patohistološkog nalaza između nefropatije kineskih trava i EN, a za to otkriće zaslužni su belgijski patolog Cosyns i suradnici. Ono što povezuje nefropatiju kineskih trava i EN te upućuje da se radi o istom vanjskom faktoru je prisutnost karcinoma prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava u velikom broju oboljelih. (1)

Profesor Milenko Ivić je 1969. godine prvi postavio hipotezu o otrovnoj biljci čije su sjemenke mljevene zajedno sa pšenicom i konzumirane u proizvodima koji sadrže brašno (kruh, peciva, tjestenine...). Iako privlačnog izgleda sa srcolikim listovima i žutim cvjetovima ova biljka *Aristolochia clematitis* ili vučja stopa u narodu poznata kao i „tihi ubojica srcolikih listova“ uzrokuje oštećenja bubrega i jetre. Taj korov raste na slabije obrađenoj zemlji, a u doba žetve doseže visinu pšenice te se na svakoj stabljici nalazi tri do osam velikih čahura prepunih sitnih sjemenki. Žetva se u tim područjima davnih dana obavljala srpom te je uz posječenu pšenicu koja se vezala u snopove dospijevala i vučja stopa. Međutim i kod modernijih vršilica sitne i sasušene sjemenke vučje stope se lako zdrobe i završe u žitu namijenjenom za proces prerade pomoću kojega se dobiva brašno. (5)

1990.-ih godina u Belgiji opisano je desetak slučajeva nefropatije aristolohične kiseline kod mladih žena koje su koristile čaj za mršavljenje u kojem se nalazila i *Aristolochia fangchi* uz druge kineske trave. Na temelju toga provedena su i istraživanja u Hrvatskoj u kojima su specifični aristolactam – DNA adukti pronađeni u bubrežnom tkivu bolesnika iz endemskih područja. Dugotrajna izloženost aristolohičnoj kiselini uzrokuje mutaciju p53 tumor supresorskog gena s posljedičnim nastankom karcinoma prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava. (5)

### **1.3 Klinička slika**

Bolest je podmuklog početka i može godinama tinjati bez simptoma sve do završne faze kada već nastupa zatajenje bubrega. Početak je atipičan, bez specifičnog dijagnostičkog i kliničkog znaka te ga je praktički nemoguće odrediti, dok se u uznapredovaloj fazi bolesti već radi o bubrežnoj insuficijenciji kroničnog tipa sa sniženjem bubrežnih funkcija i popratnim simptomima koji su odraz bubrežne insuficijencije. (9)

Oboljeli dobro podnose bolest zbog asimptomatskog početka i sporog tijeka, dok u uznapređovalom stadiju bolesti počinju osjećati umor te im je kvaliteta života i radna sposobnost narušena. Prvi klinički znak koji se može dijagnosticirati je poremećaj koncentriranja mokraće kao posljedica oštećenja bubrežnih tubula i smanjenja bubrežne funkcije. Tek nakon nekoliko godina od početka bubrežne bolesti javljaju se azotemija i uremija zbog oštećenja glomerula, a glomerularna filtracija ostaje dugo očuvana. Pojava normocitne – normokromne anemije s normosideremijom jedan je od ranijih znakova bolesti, a stupanj težine anemije je viši od onog koja bi se očekivao s obzirom na stadij bubrežne insuficijencije te je zbog toga potrebna viša doza eritropoetina u nadomjesnoj terapiji nego što je to potrebno kod bubrežne insuficijencije druge etiologije. (9)

Progresijom prema terminalnom stadiju većina bolesnika osjeća umor, glavobolju, koža i sluznice su blijede, javlja se gubitak tjelesne težine te poliurija s nikturijom. Kao posljedica zadržavanja natrija i vode zbog smanjena bubrežne funkcije javljaju se umjereni edemi, a posebno je zanimljivo da do sada u tih bolesnika nije opisan niti jedan slučaj edema nefrotičkog tipa iako je prisutno oštećenje bubrega. Krvni tlak je u početku normalan, ali s progresijom bolesti raste. Istraživanja su pokazala da 69,6 % pacijenata ima povišeni krvni tlak. U 40 % pacijenata arterijski krvni tlak je normalan sve do završne faze zatajenja bubrega kada se razvija dijastoličko - sistolička hipertenzija. Tijekom faze kronične uremije javljaju se i tipični simptomi vezani uz uremiju a to su slabost, mučnina, gubitak apetita, svrbež, konvulzije, grčevi u mišićima, neadekvatan san. Sindrom uremije progresivno napreduje do smrti ukoliko se bolesnika ne počne liječiti hemodijalizom ili transplantacijom bubrega. (9)

Pridruženi karcinom prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava obično se javi unutar deset godina od pojave bolesti, a u neznatnog broja oboljelih karcinom može prethoditi EN i kao takav biti prvi simptom. Najčešće su karcinomi unilateralni, ali mogu biti i bilateralni. Simptomi razvoja karcinoma manifestiraju se pojavom bezbolne

makrohematurije i anemije uz pridružene simptome nefropatije. Bol u slabinskom području se rijetko javlja, a najčešće je uzrokovana ili opstrukcijom ili distenzijom uretera ili kolikom zbog opstrukcije uretera ugruškom. Nakon resekcije karcinoma česti su njegovi recidivi i progresija do metastatske bolesti koju prati gubitak na tjelesnoj težini, bolovi u kostima, pa čak i prisutnost palpabilne masa u lumbalnom području. (12)

#### 1.4 Laboratorijski nalazi

Iako nema specifičnog dijagnostičkog markera proteinurija male molekularne mase obilježje je EN i često je udružena s tubularnom enzimurijom. Tubularna proteinurija i enzimurija laboratorijski su pokazatelji da toksin ima ciljno djelovanje na proksimalni tubul te oštećuje mehanizam resorpcije stoga se pojavljuju u mokraći. U uznapredovalim stadijima bolesti proteinurija ne prelazi više od 1 g/L urina, a od proteina niske molekularne mase najviše se izlučuju  $\beta_2$  mikroglobulin,  $\alpha_1$  mikroglobulin, retinol vezujući protein (RBP), lizozim, transferin i drugi.  $\beta_2$  mikroglobulin i  $\alpha_1$  mikroglobulin su proteini koji se najčešće određuju pri dijagnosticiranju EN te su uz enzimuriju od velikog značenja za dijagnostiku u ranoj asimptomatskoj fazi bolesti. (2)

Klinička istraživanja su pokazala da prisutnost  $\beta_2$  mikroglobulina u urinu klinički zdravih osoba s endemskog područja čak 9,9 puta povećava relativni rizik da tijekom života razviju EN. Nedostatak  $\beta_2$  mikroglobulina kao pouzdanog dijagnostičkog markera je njegova sklonost razgradnji u kiselom mediju urina, odnosno pri nižim pH vrijednostima, s druge strane ukoliko se uzorak urina neadekvatno pohrani za laboratorijsku analizu njegova koncentracija se također smanjuje. Za razliku od  $\beta_2$  mikroglobulina,  $\alpha_1$  mikroglobulin je pouzdan marker oštećenja tubula i koristi se u probiru i dijagnostici endemske nefropatije ali i drugih stanja kao što su oštećenja teškim metalima, hipertenziji, multiplom mijelomu,

dijabetesu melitusu tipa 1 i 2. Progresijom bolesti u urinu se pojavljuju i proteini veće molekularne mase kao što su albumini što ukazuje na oštećenje glomerula toksinima te je tada prisutna miješana tubularno-glomerularna proteinurija. (2)

Normokromna normocitna anemija prisutna je od početka bubrežnog oštećenja. S vremenom i serumske koncentracije ureje i kreatinina rastu. Ultrazvuk bubrega ovisi o fazi bolesti, u ranoj fazi bubrezi su normalne veličine, međutim kako bolest napreduje bubrezi postaju sve manji. (2)

Uzorak tkiva bubrega dobiven biopsijom pokazuje ili normalne ili malene fokuse intersticijske fibroze sa malom infiltracijom. Promjene dominantno zahvaćaju korteks ali i medulu. Tubularne epitelne stanice su sporadično oštećene. U uznapredovaloj fazi endemske nefropatije prisutna je intersticijska fibroza s atrofičnim tubulima i hijaliniziranim glomerulima. (2)

## **1.5 Dijagnostički kriteriji za endemsku nefropatiju**

S obzirom da za postavljanje dijagnoze EN ne postoji specifičan niti patognomoničan biljeg, pravi je izazov sa sigurnošću postaviti dijagnozu ove bolesti. Tek nakon što se isključe bubrežne bolesti drugih etiologija (kronični pijelonefritis, refluksna nefropatija, nefropatija uzrokovana izloženosti teškim metalima i druge vrste nefropatija) može se postaviti dijagnoza EN ali uz pozitivne ostale kriterije. Rano dijagnosticiranje EN je dosta teško zbog polaganog i podmuklog razvoja i sporoprogresivnog tijeka bolesti te nepostojanja specifičnih biljega. Tijekom prošlih desetljeća nisu u svim zahvaćenim državama korišteni isti dijagnostički kriteriji, međutim koriste se slični ili isti biljezi ali se uočavaju razlike u kombinacijama i/ili upotrebljavanju različitih graničnih vrijednosti za isti dijagnostički biljeg. (8)

U Hrvatskoj su se koristili modificirani kriteriji Svjetske zdravstvene organizacije postavljeni 1965. godine. Prema tim kriterijima populacija u endemskim selima klasificira se u četiri podskupine: oboljeli od EN, sumnjivi da boluju od EN, viskorizična skupina za EN te ostali.

Dijagnostika EN treba uključivati slijedeće dijagnostičke biljege:

- a) pozitivna obiteljska anamneza za EN ili život u domaćinstvu u kojem ima oboljelih od EN,
- b) proteinurija niske molekularne mase ( tzv. tubularna proteinurija):  
 $\alpha_1$  mikroglobulinurija > 10 mg/L ili > 14 mg/g kreatinina,
- c) koncentracija serumskog kreatinina > 132,6  $\mu\text{mol/L}$ ,
- d) anemija: hemoglobin < 120 g/L za muškarce, < 113 g/L za žene,
- e) isključivanje drugih bubrežnih bolesti uključujući i šećernu bolest.

Na temelju ovih kriterija dijagnoza EN odnosno bolesnih osoba postavlja se ukoliko su ispunjene slijedeće kombinacije: „a+b+c+d+e“, ili „b+c+d+e“, ili „a+b+d+e“. Ispitanik se proglašava sumnjivim da boluje od EN ukoliko su uključene slijedeće kombinacije biljega: „a+b“ ili „b+d“. U skupinu viskorizičnih ubrajamo one koji imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu ili žive u domaćinstvu u kojem ima oboljelih. Oni koji nemaju zadovoljen niti jedan kriterij ubrajamo u skupinu ostalih. (1)

Kriteriji iz 1965. godine Svjetske zdravstvene organizacije su zastarjeli, stoga je u travnju 2008. godine na Braču pod pokroviteljstvom SZO održan međunarodni simpozij s ciljem da se postigne sporazum stručnjaka o klasifikaciji, dijagnosticiranju i liječenju EN.

Brački kriteriji uključuju slijedeće biljege:

- a) biopsija bubrega indikativna za endemsku nefropatiju,
- b) boravak u endemskoj regiji duže od 20 godina,

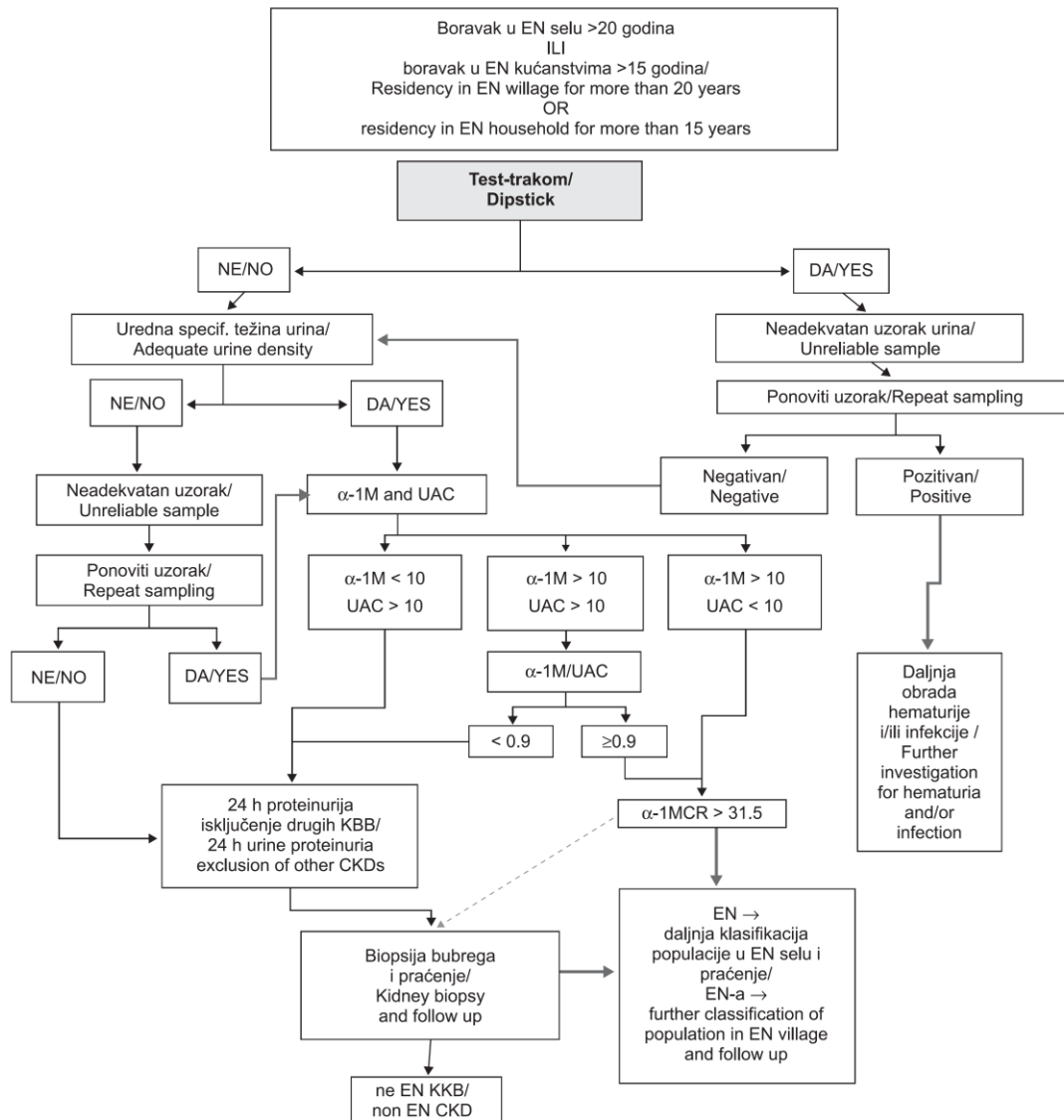
- c) tubularna proteinurija ( $\alpha_1$  mikroglobulinurija / kreatinin u urinu  $> 14$  mg/g i omjer  $\alpha_1$  mikroglobulinurije / albuminurije  $\geq 0,9$  mg/g),
- d) smanjena glomerularna filtracija – eGFR,
- e) anemija ( Hb  $< 120$  g/L za muškarce, Hb  $< 110$  g/L za žene),
- f) boravak u kućanstvu u kojem je bilo oboljelih od EN i/ ili karcinom prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava duži od 15 godina,
- g) karcinom prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava,
- h) boravak u kućanstvu s dokazanim tzv. sporadičnim EN slučajevima,
- i) biopsija bubrega indikativna na EN kod bolesnika s karcinomom gornjeg urinarnog trakta ili kod članova njihovih kućanstava,
- j) boravak u endemskoj regiji duži od 15 godina.

Bolesnike na osnovu ovih kriterija svrstavamo u:

- 1) bolesne ukoliko imaju pozitivne slijedeće kombinacije biljega: „a“ ili „b+c+d+e“, ili „c+f“, ili „b+c+g“
- 2) sumnjive na EN: „d+e+f“ ili „c+j“ ili „b+g“
- 3) visoko rizični: „f“ ili „h“
- 4) sporadična EN: „i“

Sporadična EN podrazumijeva bolesnika koji ima kliničku sliku kroničnog intersticijskog nefritisa s isključenim ostalim mogućim uzrocima takve kliničke slike. (10)





Slika 1. Dijagnostički algoritam za endemsku nefropatiju (preuzeto iz Jelaković B, Dika Ž, Karanović S. Endemska nefropatija u Hrvatskoj)

## 2 SVRHA RADA

Dosadašnje spoznaje pokazuju da je u bolesnika s uznapredovalim kroničnim bubrežnim zatajenjem potrebno odabrati adekvatnu metodu nadomještanja bubrežne funkcije (peritonejskom dijalizom, hemodijalizom) te ukoliko nema kontraindikacija pripremiti pacijenta za transplantaciju bubrega. S obzirom da je transplantacija bubrega najefikasnija metoda nadomještanja bubrežne funkcije i u bolesnika s EN u fazi kroničnog bubrežnog zatajenja preporuča se učiniti transplantaciju bubrega.

U skladu s time, cilj ovog diplomskog rada bio je pokazati kako je transplantacija bubrega izbor liječenja u bolesnika s terminalnim stadijem bubrežnog zatajenja čija je osnovna bolest endemska nefropatija.

### **3 ISPITANICI I METODE**

Provedena je retrospektivna studija i analiza transplantiranih bolesnika u KBC Rijeka u razdoblju od 2003. godine do 2017. godine. Osnovna bolest ispitanika bila je endemska nefropatija te je u promatranom razdoblju u Rijeci liječeno četiri bolesnika, dva muškarca i dvije žene (50% F: 50% M). Praćeno je preživljenje grafta kod transplantiranih te pojava ranih i kasnih postoperativnih komplikacija.

## 4 REZULTATI

Od 2003. godine do 2017. godine u KBC Rijeka liječeno je četiri pacijenta kojima je dijagnosticirana endemska nefropatija. Svi su tijekom djetinjstva, odnosno dugi niz godina živjeli na endemskim područjima te bili izloženi vanjskim etiološkim čimbenicima. Ukratko ćemo prikazati osnovne kliničke karakteristike svih bolesnika (tablica 1).

Pacijentici rođenoj 1938. godine zbog osnovne bolesti EN učinjena je transplantacija bubrega 24. 01. 2006. godine. Transplantant je bio sa kadaveričnog donora, o hladnoj ishemiji grafta, kao i o trajanju operacije nisu upisani podatci u zdravstveni karton pacijentice. U ranom postoperativnom tijeku biopsijom grafta dokazana je akutna tubularna nekroza te postavljena sumnja na odbacivanje grafta. S vremenom funkcija grafta se oporavila, a kasnih postoperativnih komplikacija nije bilo. Pacijentica umire 2014. godine zbog srčanog zatajenja, a ne osnovne bolesti.

Pacijentu rođenom 1960. godine učinjena je transplantacija bubrega sa kadaveričnog donora 17. 09. 2013. godine zbog kroničnog bubrežnog zatajenja uzrokovano osnovnom bolešću tj. EN. Operacija je trajala 180 minuta, a hladna ishemija grafta bila je duga 14 sati i 30 minuta. Pacijent nije imao niti ranih niti kasnih postoperativnih komplikacija. Umire 2017. godine zbog perforacije divertikula i posljedičnog akutnog abdomena.

Pacijentici rođenoj 1937. godine koja je bolovala od EN učinjena je kadaverična transplantacija bubrega 23. 09. 2013. godine. Trajanje operacije bilo je 205 minuta, a hladna ishemija grafta trajala je 18 sati. Tri mjeseca po operaciji razvija hidronefrozu transplantata. Prilikom vađenja JJ endoproteze uočena je papilarna promjena u mokraćnom mjehuru. Učinjena je transuretralna resekcija tumora te je otkriven karcinom prijelaznog epitela mokraćnog mjehura. Zbog recidivirajućih tumora mokraćnog mjehura i razvoja panurotelijalne bolesti, učinjene su višestruke transuretralne resekcije tumora mokraćnoga

mjehura kao i nefroureterektomija obostrano. Pacijentica je umrla u travnju 2016. s funkcionirajućim graftom zbog metastatskog karcinoma urotela.

Pacijentu rođenom 1946. godine transplantiran je bubreg sa kadaveričnog donora 20. 10. 2014. godine zbog kroničnog bubrežnog zatajenja uzrokovano EN. Operacija je trajala 285 minuta, a hladna ishemija grafta 16 sati. Pacijent nije razvio rane ni kasne postoperativne komplikacije. Funkcija grafta je i dalje očuvana, te kontrolne preglede pacijent redovito obavlja kod svoga liječnika u KBC Rijeka.

Tablica 1. Osnovne kliničke karakteristike transplantiranih bolesnika s endemskom nefropatijom

Pacijent	Trajanje operacije	Hladna ishemija	Rane komplikacije	Kasne komplikacije	Uzrok smrti	Preživljenje
1	N	N	Akutna tubularna nekroza	Bez komplikacija	Srčano zatajenje	8 godina
2	180 min	14 h 30 min	Bez komplikacija	Bez komplikacija	Perforacija divertikula	4 godine
3	205 min	18 h	Bez komplikacija	Panurotelijalna bolest	Metastatska panurotelijalna bolest	3 godine
4	285 min	16 h	Bez komplikacija	/	/	5 godina

N=nepoznato

## 5 RASPRAVA

Endemska nefropatija je bolest koja u konačnici dovodi do terminalnog, petog, stadija kroničnog bubrežnog zatajenja, stoga se kao terapijska metoda izbora za liječenje ove bolesti nameće transplantacija bubrega ukoliko za istu nema kontraindikacija. Time se pacijentima omogućava bolja kvaliteta života ali i duži očekivani životni vijek nego kod pacijenata koji se liječe hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom. Svi pacijenti kojima je dijagnosticirana EN trebaju biti stavljani na Nacionalnu listu čekanja za transplantaciju bubrega, ali uz prethodno učinjene dijagnostičke pretrage kako bi se isključio karcinom urotela.

S obzirom da je EN povezana s većom incidencijom pojave karcinoma prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava (UUC) preporuča se prije operacije učiniti totalnu bilateralnu nefroureterektomiju uz regionalnu limfadenektomiju. Naime, uočeno je da transplantirani bolesnici imaju povećani rizik za razvoj UUC nakon transplantacije. Prema podacima iz Hrvatskog registra više od 40% transplantiranih pacijenata čija je osnovna bolest EN razvilo je UUC. Na temelju kliničkih istraživanja zaključilo se da je prije transplantacije bubrega potrebno učiniti bilateralnu nefroureterektomiju zbog velikog rizika za UUC. Takvom zahvatu podvrgavaju se svi pacijenti mlađi od 65 godina, dok se kod starijih od 65 godina bilateralna nefroureterektomija radi u onih kojima je UUC ili karcinom mokraćnog mjehura već dijagnosticiran, ili pacijenti imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu za UUC ili EN. (2,11,13)

Svi pacijenti kojima je transplantiran bubreg moraju doživotno raditi kontrolne preglede kako bi se procijenila funkcija grafta. Pojava ranih komplikacija u vidu akutnog odbacivanja grafta se zbog današnjeg imunosupresivnog liječenja javlja u malom broju pacijenata, u manje od 15% bolesnika. Uglavnom danas pacijenti umiru zbog neke druge podliježeće bolesti, a ne osnovne bubrežne bolesti, i to s funkcionirajućim graftom.

## 6 ZAKLJUČAK

Praćenjem transplantiranih bolesnika oboljelih od endemske nefropatije u Kliničkom bolničkom centru Rijeka nisu uočene niti rane niti kasne komplikacije koje bi dovele do smanjenja funkcije grafta i time rezultirale njegovim odbacivanjem. U jednog pacijenta došlo je do razvoja panurotelijalnog karcinoma s posljedičnim smrtnim ishodom. Na temelju dobivenih podataka može se zaključiti kako je transplantacija bubrega dobra metoda kontrole bolesti uz povećanje kvalitete života te produljenja očekivanog životnog vijeka oboljelih od EN.

Adekvatna prijeoperacijska priprema nužna je u svih pacijenata koji su na listi čekanja za transplantaciju. Zbog povećane učestalosti pojave karcinoma gornjeg dijela urotrakta, u većine bolesnika preporuča se učiniti profilaktičku bilateralnu nefroureterektomiju prije transplantacije bubrega. Cistoskopiju i analizu urina nužno je provoditi svakih šest mjeseci do kraja života.

## 7 SAŽETAK

Endemska nefropatija je sporo progresivna, kronična tubulointersticijska bolest bubrega. Bolest se pojavljuje sa visokom prevalencijom kod stanovnika endemskih ruralnih područja u Hrvatskoj, Srbiji, Bosni i Hercegovini, Bugarskoj. Kronična izloženost aristolohičnoj kiselini identificirana je kao glavni čimbenik rizika za EN te ima i ulogu u razvoju karcinoma urotrakta. Bolest nema specifičnih kliničkih simptoma te zbog toga ostaje neprepoznata dugi niz godina te u konačnici uzrokuje terminalni stadij bubrežne bolesti. Cilj ovog istraživanja bio je prikazati pacijente kojima su zbog EN transplantirani bubrezi.

Retrospektivno smo analizirali bolesnike s endemskom nefropatijom u kojih je učinjena transplantacija bubrega u Kliničkom bolničkom centru Rijeka.

Tijekom 12 godina na Klinici za urologiju KBC Rijeka transplantirana su 4 pacijenta s endemskom nefropatijom. Jedna pacijentica prezentirala se akutnom tubularnom nekrozom u ranom postoperativnom razdoblju sa sumnjom na odbacivanje grafta. U druge pacijentice došlo je do razvoja karcinoma mokraćnoga mjehura te je višestruko operirana. U niti jednog pacijenta nije došlo do značajnijeg pogoršanja bubrežne funkcije transplantata. Do sada su umrla 3 bolesnika od čega jedna bolesnica zbog metastatskog panurotelijalnog karcinoma.

Najbolja terapijska metoda liječenja bolesnika s EN u terminalnom stadiju kronične bubrežne insuficijencije je transplantacija bubrega. Zbog povećane incidencije pojave karcinoma gornjeg dijela urotrakta preporuča se učiniti preventivnu bilateralnu nefroureterektomiju kao pripremu za transplantaciju bubrega.



## 8 SUMMARY

Endemic nephropathy is a slowly progressive, chronic tubulointerstitial renal disease. The occurrence has been recorded with high prevalence in residents of endemic rural regions in Croatia, Serbia, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria. A chronic exposure to aristolochic acid has been identified as a major risk factor for EN and has a role in the development of urotract cancer. The clinical symptoms of EN are not specific and remain unrecognized for several years and disease finally can cause terminal stage of renal disease. The aim of this study was to present patients with transplanted kidneys who had an EN.

The study was set up as a retrospective study of patients with endemic nephropathy in which kidney transplantation was performed at Clinical Hospital Center Rijeka.

During the 12 years at the Clinic for Urology of KBC Rijeka, 4 patients with endemic nephropathy were transplanted. One patient presented with acute tubular necrosis with suspected graft rejection in the early postoperative period. The other patient develops urinary bladder cancer, which is why the multiple operations was done. There was no significant increase in renal function of the transplant in any patient. Up to now, 3 patients died of which one patient is due to metastatic panurothelial carcinoma.

The best therapeutic treatment method of EN in the terminal stage of chronic renal insufficiency is kidney transplantation. The increased incidence of upper urothelial cancer in patients with EN has been reported and because of that a preventive bilateral nephroureterectomy is recommended.

## 9 LITERATURA

1. Jelaković B, Dika Ž, Karanović S. Endemska nefropatija u Hrvatskoj. *Lijec Vjesn.* 2015. 137:100-108.
2. Jelaković B., Nikolić J., Radovanović Z., Nortier J., Cosyns J., Grollman A., Bačić Juki N., Belicza M., Bukvić D., Čavalić S., Čvorić D., Cvitković A., Dika B., Dimitrov P., Đukanović L., Edwards K., Ferluga D., Fućtar-Preradović L., Gluhovschi G., Imamović G., Jakovina T., Kes P., Leko N., Medverec Z., Mesić E., Miletić-Medved M., Miller F., Pavlović N., Pasini J., Plešćina S., Polenaković M., Stefanović V., Tomić K., Trnavec S., Vuković Lela I. and Černi-Čadovan R. Consensus statement on screening, diagnosis, classification and treatment of endemic (Balkan) nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2013;29(11):2020-2027.
3. World Health Organization. The endemic nephropathy of South-Eastern Europe. *Bull World Health Organ.* 1965;32:431–448.
4. Toncheva D, Dimitrov T. Genetic Predisposition to Balkan Endemic Nephropathy. *Nephron.* 1996;72(4):564-569.
5. Pavlović N. Balkan endemic nephropathy--current status and future perspectives. *Clin Kidney J.* 2013;6(3):257-265.
6. Long DT, Voice TC. Role of Exposure Analysis in Solving the Mystery of Balkan Endemic Nephropathy. *Croat Med J.* 2007. 48(3): 300–311.
7. Stiborová M, Arlt V, Schmeiser H. Balkan endemic nephropathy: an update on its aetiology. *Arch Toxicol.* 2016;90(11):2595-2615.
8. Stefanović V, Jelaković B, Čukuranović R, Bukvić D, Nikolić J, Lukić L et al. Diagnostic Criteria for Balkan Endemic Nephropathy: Proposal by an International Panel. *Ren Fail.* 2007;29(7):867-880.

9. Cvitković A, Vuković-Lela I, Edwards K, Karanović S, Jurić D, Čvorišćec D et al. Could Disappearance of Endemic (Balkan) Nephropathy Be Expected in Forthcoming Decades. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(3):147-152.
10. Authors n. Abstracts of the International Satellite Symposium. April 17-8, 2008, Bol, Island of Brac, Croatia. Endemic nephropathy. International workshop on ... - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2019 [cited 2 June 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18700324>
11. Basic-Jukic N, Hrsak-Puljic I, Kes P, Bubic-Filipi L, Pasini J, Hudolin T et al. Renal Transplantation in Patients With Balkan Endemic Nephropathy. *Transplant Proc.* 2007;39(5):1432-1435.
12. Stefanovic V, Radovanovic Z. Balkan endemic nephropathy and associated urothelial cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2008;5(2):105-112.
13. Živčić-Ćosić S, Gržetić M, Valenčić M, Oguić R, Maričić A, Đorđević G et al. Urothelial Cancer in Patients with Endemic Balkan Nephropathy (EN) after Renal Transplantation. *Ren Fail.* 2007;29(7):861-865.

## 10 ŽIVOTOPIS

Monika Posavac rođena je 22. listopada 1994. godine u Bjelovaru. Osnovnu školu Mirka Pereša završila je u Kapeli. Opću gimnaziju u Bjelovaru završila je 2013. godine te iste godine upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Aktivno je držala demonstrature u Kabinetu vještina pri Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje.