

# Transplantacija bubrega u pacijenata oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa

---

Šević, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

*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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:836759>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-26**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ana Šević

**TRANSPLANTACIJA BUBREGA U PACIJENATA OBOLJELIH**

**OD SISTEMSKEG ERITEMSKOG LUPUSA**

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ana Šević

**TRANSPLANTACIJA BUBREGA U PACIJENATA OBOLJELIH**

**OD SISTEMSKEG ERITEMSKOG LUPUSA**

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

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

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na

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

1. Izv.prof.dr.sc. Josip Španjol, dr.med.
2. Izv.prof. dr. sc. Romano Oguić, dr.med.
3. Doc.dr.sc. Stanislav Sotošek, dr.med.

Rad sadrži 44 stranice, 6 slika, 1 tablicu i 68 literaturnih navoda.

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem svojem mentoru, prof.dr.sc. Deanu Markiću, čija mi je pristupačnost i ljubaznost uz stručnu pomoć i vodstvo uvelike olakšala pisanje ovog rada.*

*Veliko hvala i profesorici Ivoni Čubrić Čiča, ne samo na ogromnoj pomoći oko pripreme za maturu, već i što je bila neočekivani prijatelj u izazovnim trenucima.*

*Najveću zahvalnost dugujem svim svojim bližnjima, a posebno roditeljima, na bezuvjetnoj podršci i vjeri u mene tijekom cijelog trajanja studija.*

*Hvala i svim prijateljima i kolegama što su mi uljepšali ovih šest godina studiranja i što su sa mnom dijelili sve trenutke studentskog života.*

# SADRŽAJ

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>1. UVOD</b>                                                                      | 1  |
| <b>2. SVRHA RADA</b>                                                                | 2  |
| <b>3. SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS</b>                                                 | 3  |
| <b>3.1. Etiopatogeneza</b>                                                          | 3  |
| <b>3.2. Klinička slika</b>                                                          | 4  |
| 3.2.1. <i>Muskuloskeletni sustav</i>                                                | 4  |
| 3.2.2. <i>Kožne promjene</i>                                                        | 5  |
| 3.2.3. <i>Hematološke manifestacije</i>                                             | 7  |
| 3.2.3. <i>Respiratorne manifestacije</i>                                            | 7  |
| 3.2.4. <i>Neuropsihijatrijske manifestacije</i>                                     | 7  |
| 3.2.5. <i>Oftalmološke manifestacije</i>                                            | 7  |
| 3.2.6. <i>Gastrointestinalne manifestacije</i>                                      | 8  |
| 3.2.7. <i>Kardiovaskularne manifestacije</i>                                        | 8  |
| 3.2.8. <i>Renalne manifestacije</i>                                                 | 8  |
| <b>3.3. Dijagnoza</b>                                                               | 9  |
| <b>3.4. Liječenje</b>                                                               | 10 |
| <b>4. LUPUSNI NEFRITIS</b>                                                          | 11 |
| <b>4.1. Patofiziologija lupusnog nefritisa</b>                                      | 11 |
| <b>4.2. Klinička prezentacija i dijagnostika lupusnog nefritisa</b>                 | 13 |
| 4.2.1. <i>Histološka klasifikacija lupusnog nefritisa</i>                           | 14 |
| <b>4.3. Liječenje lupusnog nefritisa</b>                                            | 15 |
| 4.3.1. <i>Terapija uvođenja</i>                                                     | 16 |
| 4.3.2. <i>Terapija održavanja</i>                                                   | 17 |
| 4.3.3. <i>Refrakterni lupusni nefritis</i>                                          | 17 |
| 4.3.4. <i>Dodatna terapija</i>                                                      | 18 |
| 4.3.5. <i>Odgovor na terapiju</i>                                                   | 18 |
| <b>5. TRANSPLANTACIJA BUBREGA U OBOJELIH OD LUPUSNOG NEFRITISA</b>                  | 19 |
| <b>5.1. Postupak transplantacije bubrega</b>                                        | 19 |
| <b>5.2. Specifičnosti transplantacije bubrega u oboljelih od lupusnog nefritisa</b> | 22 |
| 5.2.1. <i>Rekurentni lupusni nefritis</i>                                           | 24 |
| 5.2.2. <i>Rizik od maligne bolesti nakon transplantacije</i>                        | 26 |
| 5.2.3. <i>Trudnoća nakon transplantacije</i>                                        | 26 |
| <b>6. RASPRAVA</b>                                                                  | 28 |
| <b>7. ZAKLJUČCI</b>                                                                 | 30 |
| <b>8. SAŽETAK</b>                                                                   | 32 |

|                     |    |
|---------------------|----|
| 9. SUMMARY.....     | 33 |
| 10. LITERATURA..... | 34 |
| 11. ŽIVOTOPIS ..... | 44 |

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

AIDS- engl. *acquired immunodeficiency syndrome*, hrv. sindrom stečene imunodeficijencije

ANA- engl. *antinuclear antibody*, hrv. antinuklearna antitijela

Anti-BAFF- engl. *B-cell activating factor*

Anti-dsDNA- engl. *anti-double stranded DNA*, hrv. protutijela na dvostruku uzvojniciu DNA

APOL1- apolipoprotein L1

AV-fistula- arterio-venska fistula

AZA- azatioprin

CK- engl. *creatine phosphokinase*, hrv. kreatin fosfokinaza

CKD- engl. *chronic kidney disease*, hrv. kronična bubrežna bolest

KDIGO- engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

CMV- citomegalovirus

CNI- inhibitori kalcineurina

CNS- engl. *central nervous system*, hrv. središnji živčani sustav

CR- engl. *complete response*, hrv. potpuni odgovor

CRP- C-reaktivni protein

CsA- ciklosporin A

CT- engl. *computed tomography*, hrv. kompjuterizirana tomografija

CY- ciklofosfamid

eGFR- engl. *estimated glomerular filtration rate*

ESKD- engl. *end-stage kidney disease*, hrv. terminalna bubrežna bolest

EULAR/ISN- engl. *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology*

GFR- engl. *glomerular filtration rate*

HAS2- engl. *hyaluronan synthase 2*

HBV- hepatitis B virus

HCV- hepatitis C virus

HIV- engl. *human immunodeficiency virus*, engl. virus humane imunodeficijencije

ISN/RPS- engl. *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*

KKS- kompletna krvna slika

KT- engl. *kidney transplantation*, hrv. transplantacija bubrega

LN- lupusni nefritis

MMF- mikofenolat mofetil

NET- engl. *neutrophil extracellular traps*

NSAID- engl. *non-steroid anti-inflammatory drugs*, hrv. nesteroidni protuupalni lijekovi

NTPR- engl. *National Transplantation Pregnancy Registry*

PDGFRA- engl. *platelet-derived growth factor receptor alpha*

PR- engl. *partial response*, hrv. djelomični odgovor

PRA- engl. *panel-reactive antibody*

RAAS- renin-angiotenzin-aldosteron sustav

RTX- rituksimab

SE- sedimentacija eritrocita

SLE- engl. *systemic lupus erythematosus*, hrv. sistemski eritemski lupus

TAC- takrolimus

TLR- engl. *Toll-like receptor*

USRDS- engl. *The United States Renal Data System*

## 1. UVOD

Kronična bubrežna bolest (engl. *chronic kidney disease*, CKD) jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema današnjice, kako u svijetu, tako i u Hrvatskoj. Procjenjuje se da je prevalencija CKD-a u svijetu 13,4% (11,7-15,1%), dok između 4 i 7 milijuna bolesnika zahtjeva postupke nadomještanja bubrežne funkcije (1). Predviđanja međunarodnog nefrološkog društva su da će u idućem desetljeću doći do porasta prevalencije kronične bubrežne bolesti za čak 17% (2). Prema KDIGO (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) smjernicama iz 2012. godine, CKD se definira kao „poremećaj u strukturi ili funkciji bubrega, u trajanju >3 mjeseca, s implikacijama na zdravlje“. Kriteriji za postavljanje dijagnoze CKD-a su markeri bubrežne ozljede (albuminurija, promjene u sedimentu urina, poremećaji elektrolita, histološke promjene, poremećaji strukture bubrega utvrđeni slikovnim tehnikama, transplantacija bubrega u povijesti bolesti) i sniženje glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR)  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (3). Postoji 5 stadija CKD-a prema GFR-u, a peti, konačni stadij (ESKD, engl. *end-stage kidney disease*, hrv. terminalna bubrežna bolest) označava klirens kreatinina  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, i tada je metoda izbora liječenja dijaliza ili transplantacija bubrega (3,4). Iako su najčešći uzroci CKD-a kronična arterijska hipertenzija i dijabetes melitus tip 2, često su to i imunološke bolesti koje dovode do kroničnih glomerulonefritisa, kao što je SLE i posljedični lupusni nefritis.

Sistemi eritemski lupus (engl. *systemic lupus erythematosus*, SLE) kronična je sistemna, autoimuna bolest nepoznate etiologije koja se češće javlja u žena. Može zahvatiti razna tkiva i organe, a često se radi upravo o bubrežima. Najčešći uzrok bubrežne ozljede u oboljelih od SLE-a je lupusni nefritis (LN) koji se javlja u otprilike 50% oboljelih, a čak 1,9% populacije u Sjedinjenim Američkim Državama koja se liječi nadomjesnim metodama bubrežne funkcije otpada na oboljele od lupusnog nefritisa (5,6). Metoda izbora liječenja ESKD-a u oboljelih od lupusnog nefritisa je transplantacija bubrega (5).

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog rada je prikazati lususni nefritis kao najčešći uzrok zatajenja bubrega u sistemskom eritemskom lupusu koji dovodi do potrebe za transplantacijom bubrega te izazove koje dijagnostika i liječenje lususnog nefritisa nose.

### **3. SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS**

Sistemska eritematski lupus kronična je autoimuna bolest nepoznate etiologije i varijabilnog tijeka. Karakterizirana je pretjeranim B- i T-staničnim imunološkim odgovorom i gubitkom tolerancije na vlastite antigene zbog čega dolazi do pretjerane produkcije protutijela, taloženja imunokompleksa te aktivacije citokina i komplementa, rezultirajući oštećenjem brojnih tkiva (7). Zahvaća brojne organske sustave kao što su koža, muskuloskeletalni sustav, bubrezi i hematološki sustav. Klinička slika može varirati od blage do po život opasne bolesti, a u tijeku se izmjenjuju razdoblja remisije i egzacerbacije. Najčešće zahvaća žene reproduktivne dobi, kada je i omjer Ž:M najviši i iznosi između 8:1 i 15:1. Omjer se smanjuje u prepubertetu kada djevojčice i dalje češće obolijevaju, ali u omjeru 4:3 (8-10).

#### **3.1. Etiopatogeneza**

Iako etiopatogeneza SLE-a nije u potpunosti razjašnjena, smatra se da ulogu ima i genetička predispozicija. Uočeno je da se češće javlja u monozigotnih blizanaca u odnosu na dizigotne te da je učestalost pojavnosti u rođaka oboljelih od SLE-a 8-10% (11,12). Povećan rizik za obolijevanje od SLE-a primijećen je kod nositelja HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DR8, HLA-DR2 subtip DRB1\*1501 i HLA-DR2 subtip DRB1\*1503 (13). Osim HLA, čini se da su uključeni i neki drugi geni kao što su IRF5, BLK, STAT4 (13,14). Uz genetsku predispoziciju, moguće je da utjecaj imaju i hormoni, obzirom da se SLE značajno češće javlja u žena reproduktivne dobi, te okolišni faktori kao što su virusne infekcije, ultraljubičasto zračenje, pušenje, određeni lijekovi i alkohol (11).

U SLE-u je imunološki odgovor organizma poremećen, do ozljede tkiva dolazi na više načina stvaranjem autoreaktivnih dendritičkih stanica i stimulacijom autoreaktivnih CD4+ T-limfocita i B-limfocita koji potom produciraju protutijela na vlastite antigene (reakcija preosjetljivosti tip II), stimuliraju oslobađanje proupalnih citokina, proizvodnju komplementa te posljedično

dolazi do odlaganja imunokompleksa ili stvaranja istih in-situ u raznim tkivima (reakcija preosjetljivosti tip III) (11).

### **3.2. Klinička slika**

Klinička slika u sistemskom eritemskom lupusu je vrlo varijabilna. Može se raditi o umoru uz mialgije i artralgije, a može doći i do teških oštećenja organa koja posljedično dovode do njihovog zatajenja, primjerice u lupusnom nefritisu. Zahvaćeni su razni organi: koža, lokomotorni sustav, bubrezi, kardiovaskularni, hematološki, respiratorni i gastrointestinalni sustav, serozne ovojnice i oči, pa čak može doći i do neuropsihijatrijskih očitovanja. Opći simptomi uključuju vrućicu, umor, gubitak težine i anoreksiju te često mogu nalikovati na virozu u inicijalnoj prezentaciji SLE-a (7).

#### *3.2.1. Muskuloskeletni sustav*

Nerijetko se javljaju mialgije i artralgije. Lupusni artritis je neerozivan, može biti simetričan ili asimetričan i obično ne dovodi do deformiteta. Očituje se jutarnjom zakočenosti, blagim oticanjem, a može zahvatiti velike ili male zglobove (15).

### 3.2.2. Kožne promjene

Kožne manifestacije javljaju se u 75-80% pacijenata i klasificiraju se kao akutne, subakutne i kronične (16). Akutne lezije su obično ravne i eritematozne, a nalaze se na obrazima, skalpu, rukama, vratu i prsima (Slika 1.). Subakutne lezije su anularne ili policiklične i najčešće na dijelovima tijela izloženim Sunčevoj svjetlosti, mogu biti i papuloskvamozne i ne dovode do ožiljaka; smatra se da su povezane s anti-SSA protutijelima (Slika 2.). S druge strane, kronične lezije najčešće podrazumijevaju diskoidni lupus u obliku induriranih plakova koji cijele ožiljcima i hipopigmentacijom, no on se, za razliku od akutnih kožnih lezija, u sistemskom obliku lupusa javlja u samo 3-5% oboljelih (Slika 3.) (7).



Slika 1. Akutne kožne lezije u obliku leptirastog eritema na obrazima i nosu. Nazolabijalne brazde i kapci su pošteđeni (17).

Preuzeto iz Rothfield N, Sontheimer RD, Bernstein M. *Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations. Clin Dermatol.* 2006;24(5):348–62.



Slika 2. Subakutne kožne lezije. Na lijevoj slici vide se tipične anularne kožne promjene koje se na nekim mjestima stapaju u policiklične. Na desnoj slici vide se manje česte papuloskvamozne promjene (17).

Preuzeto iz Rothfield N, Sontheimer RD, Bernstein M. *Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations. Clin Dermatol. 2006;24(5):348–62.*



Slika 3. Obje slike prikazuju kronične kožne promjene u sklopu lupusa. Na lijevoj slici vidi se ranija lezija sa keratotičnim folikularnim začepljenjem i dermalnom atrofijom. Desna slika prikazuje starije lezije sa ožiljkavanjem i hipopigmentacijom (17).

Preuzeto iz Rothfield N, Sontheimer RD, Bernstein M. *Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations. Clin Dermatol. 2006;24(5):348–62.*

### *3.2.3. Hematološke manifestacije*

Nerijetko se u oboljelih od lupusa javljaju citopenije, posebice limfopenija. Umjerena do teška limfopenija korelira s visokom aktivnošću bolesti i oštećenjem organa (18). Osim limfopenije, mogu biti prisutne i anemija, trombocitopenija i leukopenija. Hemolitička anemija nije toliko česta, a povezana je s nastupom bolesti, trombocitopenijom i crnom rasom (19).

### *3.2.3. Respiratorne manifestacije*

Pleuritis je zasigurno najčešća respiratorna manifestacija u lupusu, zahvaćajući 30-50% oboljelih, no prije dijagnoze potrebno je isključiti druge moguće uzroke, kao što su infekcija, plućna embolija, bolesti jetre i sl. (7,20). SLE može zahvatiti i vaskularne strukture pluća te dovesti do alveolarnog krvarenja, plućne hipertenzije ili tromboembolije. Iako rijetko, može doći i do zahvaćanja parenhima pluća u obliku intersticijske bolesti, pneumonitisa ili obliterirajućeg bronhiolitisa (7).

### *3.2.4. Neuropsihijatrijske manifestacije*

Neuropsihijatrijske manifestacije sistemskog lupusa uključuju spektar stanja, od glavobolje do aseptičnog meningitisa, vaskulitisa, poremećaja pokreta, napadaja, kognitivne disfunkcije, psihoze, demijelinizirajuće bolesti, mijelopatije, autonomnih poremećaja i periferne neuropatije. Mogu biti uzrokovani vaskulopatijom, autoantitijelima ili medijatorima upale (7).

### *3.2.5. Oftalmološke manifestacije*

U lupusu često mogu biti zahvaćene i oči, u obliku *sicca* sindroma, keratitisa, upale očnih ovojnica (episkleritis, skleritis, uveitis), retinalnog vaskulitisa, okluzije retinalne arterije ili vene, retinopatije itd. (21).

### *3.2.6. Gastrointestinalne manifestacije*

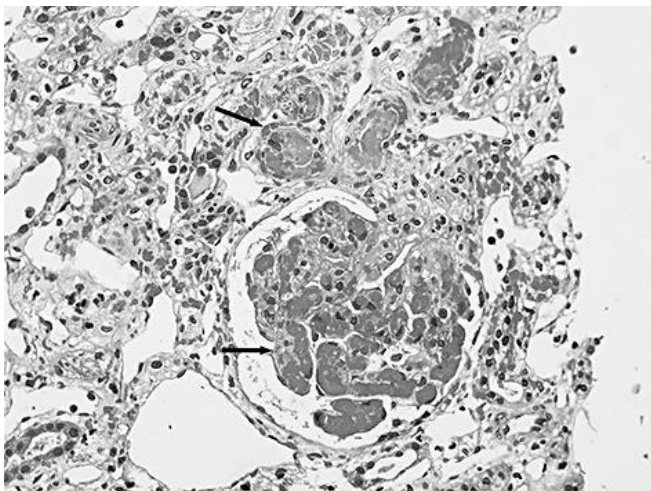
Bolesnici često osjećaju gastrointestinalne tegobe kao što su mučnina, povraćanje, bolovi u trbuhu, proljev i anoreksija. Uzroci bolova u trbuhu mogu biti vaskulitične promjene mezenterijalne arterije ili hepatobilijarna bolest. Neke od rijetkih komplikacija koje se javljaju u lupusu su intestinalna pseudoopstrukcija, enteropatija s gubitkom proteina i pankreatitis. Imunokompromitirani su podložni i gastrointestinalnim infekcijama, primjerice salmonelom, ali i enteritisu uzrokovanim CMV-om (citomegalovirus) (7).

### *3.2.7. Kardiovaskularne manifestacije*

U sistemskom eritemskom lupusu je, od kardiovaskularnih manifestacija, najčešći perikarditis. No, osim perikarditisa, mogu se javiti i valvularne bolesti i miokarditis. Kod miokarditisa je izuzetno važno reagirati brzo i agresivnom terapijom, kako ne bi došlo do trajnih oštećenja miokarda te posljedično do zatajenja srca. Osim toga, ubrzan tijek ateroskleroze se smatra među najčešćim komorbiditetima uz SLE i čest je uzrok smrti oboljelih u mlađoj životnoj dobi (22).

### *3.2.8. Renalne manifestacije*

Iako je lupusni nefritis najčešća renalna manifestacija sistemskog lupusa, nije jedina. Osim LN-a, do oštećenja bubrežne funkcije u lupusu može dovesti i trombotska mikroangiopatija (Slika 4), antifosfolipidna nefropatija, ne-imuna kompleksna podocitopatija, akutna tubularna nekroza, tubularni intersticijski nefritis, renovaskularna bolest i nefrotoksični lijekovi (5).



Slika 4. Svjetlosna mikroskopija, hematoksilin-eozin bojanje, uvećanje x400. Na slici je prikazana trombotska mikroangiopatija bubrega u oboljelog od lupusnog nefritisa. Glomerularne kapilare i hilarne arteriole (crne strelice) okludirane su fibrinskim mikrotrombima (23).

Preuzeto iz Cheunsuchon B, Rungkaew P, Chawanasuntorapoj R, Pattaragarn A, Parichatikanond P. Prevalence and clinicopathologic findings of antiphospholipid syndrome nephropathy in Thai systemic lupus erythematosus patients who underwent renal biopsies. *Nephrology*. 2007;12(5):474–80.

### 3.3. Dijagnoza

Postavljanje dijagnoze SLE-a nije jednostavno, bolest se prezentira različitim kliničkim slikama, od kojih su neke tipične i lakše je posumnjati na SLE, a neke su atipične i predstavljaju pravi dijagnostički izazov.

Dijagnoza se postavlja na temelju prethodno opisane kliničke slike, laboratorijskih nalaza krvi i urina, seroloških nalaza te biopsije i patohistološke dijagnoze zahvaćenih tkiva. Po potrebi treba učiniti i druge specifične pretrage vezane za zahvaćeni organski sustav koje mogu pomoći u postavljanju dijagnoze.

Od laboratorijskih nalaza potrebno je učiniti KKS (kompletna krvna slika), brzinu SE (sedimentacija eritrocita), CRP (c-reaktivni protein), komponente komplementa C3 i C4, glukozu, kalcij, albumine, ukupne proteine, elektrolite (natrij, kalij, bikarbonati, klor), ureu, kreatinin, jetrene enzime i bilirubin. Kod bolesnika koji se prezentiraju hemolitičkom anemijom i retikulocitozom potrebno je učiniti direktni Coombsov test. Ako su prisutni bolovi u mišićima,

indicirano je određivanje CK (engl. *creatine phosphokinase*). U postavljanju dijagnoze, izuzetno je važna i kompletna analiza urina (7).

Serološki testovi uključuju određivanje ANA (engl. *anti-nuclear antibody*, hrv. antinuklearna antitijela), anti-dsDNA (engl. *anti-double stranded DNA*, hrv. protutijela na dvostruku uzvojnici DNA), anti-SSA, anti-SSB i anti-Smith/RNP antifosfolipidna protutijela. Negativna ANA protutijela ne uklapaju se u dijagnozu SLE-a. Specifičnost anti-dsDNA protutijela za lupus je >60%. Anti-Smith protutijela su, s druge strane, specifična za lupus > 90%, no nađu se su samo oko 30% oboljelih (7).

Kod složenijih slučajeva pomoć u dijagnozi mogu pružiti i EULAR/ACR (engl. *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology*) smjernice iz 2019. godine (24).

### **3.4. Liječenje**

U terapiji SLE-a koriste se NSAID-i (engl. *non-steroid anti-inflammatory drugs*, hrv. nesteroidni protuupalni lijekovi), glukokortikoidi, antimalarici, imunosupresivi i biološki lijekovi usmjereni na B-stanice.

U stabilnih bolesnika bez trenutne egzacerbacije primjenjuje se hidroksiklorokin koji će spriječiti egzacerbacije, a djeluje i antitrombotski što je bitno u pacijenata sklonih tromboembolijskim incidentima. U fazama egzacerbacije, ako se radi o teškim stanjima kao što su LN, alveolarno krvarenje ili vaskulitis CNS-a (engl. *central nervous system*, hrv. središnji živčani sustav), indicirano je primijeniti glukokortikoide intravenski uz imunosupresivne lijekove. Kod blažih oblika, metilprednizolon se može primijeniti oralno (7).

## 4. LUPUSNI NEFRITIS

Bubrezi su u sklopu sistemskog eritemskog lupusa zahvaćeni u 50% slučajeva (25). Lupusni nefritis najčešći je uzrok bubrežne ozljede i značajan rizični faktor morbiditeta i mortaliteta u SLE-u. Muškarci često imaju agresivnije oblike SLE-a od žena te veću šansu za razvijanje bubrežnog zatajenja. Također, pacijenti koji razviju LN, najčešće se prezentiraju SLE-om u ranijoj dobi od onih koji nemaju zahvaćene bubrege. Lupusni nefritis se najčešće razvije već u ranom tijeku bolesti, u prvih 6-36 mjeseci, pa se pacijenti nerijetko prezentiraju znakovima nefritisa već pri postavljanju dijagnoze SLE-a. Faktori rizika za razvoj LN-a smatraju se muški spol, ranija životna dob i ne-europsko porijeklo. Patofiziologija LN-a je heterogena i smatra se da toj heterogenosti pridonose genetički i okolišni faktori. Napredak u liječenju LN-a je skroman, a rizik od ESKD-a je i dalje previsok. Smrt direktno povezana s bubrežnom bolešću javlja se u 5-25% oboljelih od proliferativnog oblika lupusnog nefritisa unutar 5 godina od nastupa bolesti, a u čak 10-30% pacijenata s LN-om dolazi do zatajenja bubrega i potrebe za nadomjesnim metodama bubrežne funkcije (5).

### 4.1. Patofiziologija lupusnog nefritisa

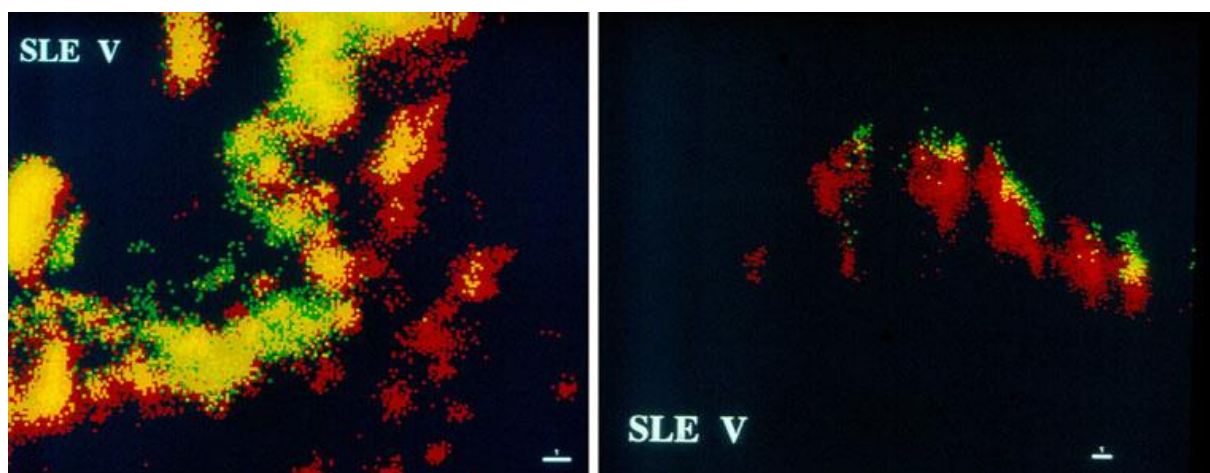
Kao što je u prethodnim poglavljima raspravljeno, SLE se javlja u genetski predisponiranih osoba koje su dodatno izložene vanjskim čimbenicima. Nedostaju studije koje bi jasno definirale genetiku iza lupusnog nefritisa, no uočeni su geni koji se javljaju u lupusnom nefritisu, a u oboljelih od SLE-a bez nefritisa ne. Neki od njih su APOL1 (apolipoprotein L1), PDGFRA (engl. *platelet-derived growth factor receptor alpha*) i HAS2 (engl. *hyaluronan synthase 2*). HLA-DR4 i HLA-DR11 su povezani s protekcijom od LN-a, dok su HLA-DR3 i HLA-DR15 povezani s povećanim rizikom od obolijevanja. Također je uočeno da se lupusni nefritis značajno češće javlja u pripadnika crne rase, kao i zatajenje bubrega (5).

U patogenezi lupusa sudjeluju poremećaji urođene i stečene imunosti. Zbog autoantitijela

usmjerenih na nuklearne i stanične antigene, formiraju se imunokompleksi koji se talože u glomerulima (Slika 5). Imunokompleksi se mogu stvarati u cirkulaciji ili in-situ u glomerulu, ako su antitijela usmjerena na antigene glomerula kao što je aneksin 2. Intraglomerularni imunokompleksi zatim aktiviraju komplement i vežu se na Fc-receptore leukocita, potičući tako upalu i ozljedu unutar bubrega. Imunokompleksi su ligandi za *Toll-like* receptore (TLR), točnije TLR7 i TLR9 receptore. Vezanjem za TLR receptore i njihovom aktivacijom dolazi do pojačane intrarenalne ekspresije IFN- $\alpha$ , što dovodi do pojačane produkcije antigen-prezentirajućih stanica, diferencijacije B-limfocita u plazma stanice te pojačane produkcije CD4 T<sub>H</sub> i CD8 stanica. Sve to vodi u daljnju proizvodnju antitijela i imunokompleksa.

Regulirajuće T-stanice u normalnim uvjetima suprimiraju B- i T-posredovanu proizvodnju autoantitijela, no u LN-u su one smanjenog broja i funkcionalno nedostatne. B-stanice stoga prezentiraju vlastite antigene T-stanicama, potičući proizvodnju i aktivaciju proupalnih citokina, posebice T<sub>H</sub>1 citokina. T<sub>H</sub>1 stanice također promoviraju proizvodnju izotipova autoantitijela koja su specifičnija za bubrežne antigene, kao što su IgG1 i IgG3. Osim toga, u lupusnom nefritisu je smanjeno i odstranjivanje imunokompleksa putem leukocita zbog smanjenog afiniteta Fc $\gamma$  receptora i antitijela usmjerenih na C1q i C3b komponente komplementa. Aktivirani neutrofili i makrofagi također direktno oštećuju tkivo bubrega oslobađanjem slobodnih kisikovih radikala, a umirući neutrofili oslobađaju NET-ove (engl. *neutrophil extracellular traps*) koji se sastoje od kromatina i vežu na sebe autoantigene te

stimuliraju daljnje oslobađanje IFN- $\alpha$  i tako podržavaju intrarenalnu upalu (5).



Slika 5. Imunofluorescentna mikroskopija, dvostruko bojanje. Imuni dipoziti antitijela na IgG (crveno) i C3c (zeleno) u glomerulima bubrega zahvaćenog lupusnim nefritisom (26).

Preuzeto iz Giannakakis K, Faraggiana T. *Histopathology of lupus nephritis. Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;40(3):170–80.

#### 4.2. Klinička prezentacija i dijagnostika lupusnog nefritisa

U početnoj fazi bolesti lupusni nefritis često nema simptoma te se nerijetko otkriva tek analizom urina u oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa. Stoga bi svi oboljeli od lupusa trebali biti obrađeni u smislu otkrivanja zahvaćenosti bubrega pri postavljanju same dijagnoze SLE-a, a nakon toga bi se trebali redovito kontrolirati svake godine te po potrebi ranije ako dođe do egzacerbacije SLE-a (25).

Početna procjena zahvaćenosti bubrega podrazumijeva analizu urina (test trakice i sediment) i mjerenje bubrežne funkcije, najčešće kreatinina i eGFR-a. Pozitivan test trakicama na proteine i hematuriju uvijek mora biti popraćen mikroskopskim pregledom sedimenta urina jer često može doći do lažno negativnih nalaza na proteinuriju i lažno pozitivnih na hematuriju. Nalazi koji idu u prilog hematuriji porijeklom iz glomerula uključuju dismorfne eritrocite, posebice

akantocite i eritrocitne cilindre. Mikrohematurija se nađe u otprilike 80% pacijenata, a eritrocitni cilindri u 30%. Leukociti i leukocitni cilindri u urinu (u odsustvu uroinfekcije) također idu u prilog nefritisa, točnije intrarenalne upale u lupusnom nefritisu. Kako bi se postavila dijagnoza lupusnog nefritisa, mora biti dokazana proteinurija, najčešće 24-satnim urinom. Proteinurija  $> 3,5$  g/dan nađe se u polovice oboljelih (5).

Zlatni standard za postavljanje dijagnoze lupusnog nefritisa je perkutana biopsija bubrega i patohistološka analiza. Ne postoje jasne smjernice kada učiniti biopsiju, no preporučuje se svakako ju učiniti ako se radi o proteinuriji većoj od 500 mg/dan ili pri bilo kojoj proteinuriji koja je udružena sa sniženim GFR-om koji nije pridružen nekom drugom stanju (5). Prema nekim mišljenjima, biopsija bubrega nije uvijek potrebna jer se svi oblici lupusnog nefritisa mogu jednako dobro liječiti kombinacijom kortikosteroida i mikofenolat mofetila, no problem nastaje kada uzrok lupusnom nefritisu nisu imunokompleksi, već drugi mehanizmi ozljede bubrega, jer je tada potreban drugačiji pristup u liječenju (25,27). Stoga bi biopsiju bubrega svakako valjalo učiniti, kako bi se potvrdila dijagnoza lupusnog nefritisa, točno klasificirao nefritis te procijenila opsežnost zahvaćanja bubrega i ozljede tkiva, procijenila prognoza bolesti i odabrala najbolja moguća terapija. Po potrebi se biopsija može i ponoviti, primjerice kod egzacerbacija ili kod oblika bolesti koji su rezistentni na terapiju (5)

#### *4.2.1. Histološka klasifikacija lupusnog nefritisa*

Histološki se najčešće radi o nefritisu uzrokovanom imunokompleksima, no u 24% bolesnika može se raditi o trombotskoj mikroangiopatiji te u 1,3% oboljelih o lupusnoj podocitopatiji (28,29). Uzrok bubrežne ozljede može biti i izolirani tubulointersticijski nefritis, no rijetko (30).

Lupusni nefritis uzrokovan imunokompleksima patohistološki se opisuje pomoću ISN/RPS (engl. *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*) nomenklature iz 2003. godine prema kojoj se razlikuje 6 klasa glomerulonefritisa (Tablica 1).

Tablica 1. ISN/RPS (engl. International Society of Nephrology/Renal Pathology Society) klasifikacija lupusnog nefritisa iz 2003. godine.

( Prilagođeno prema McClure M, Jones R. *Update on Lupus Nephritis for GPs. Lupus. 2018;27(1\_suppl):11–4* i Novak S. *Liječenje lupusnog nefritisa. Lijec Vjesn. 2014;136(7–8):215–9. (25), (31). )*

| ISN/RPS (engl. International Society of Nephrology/Renal Pathology Society) klasa | HISTOLOŠKI NALAZ                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1) Minimalni mezangijski LN                                                       | Normalan nalaz svjetlosnom mikroskopijom ili imuni depoziti u mezangiju imunofluorecentnom mikroskopijom.                                                          |
| 2) Mezangioproliferativni LN                                                      | Imunokompleksi u mezangiju.                                                                                                                                        |
| 3) Fokalni LN                                                                     | Imunokompleksi u mezangiju i subendotelno, segmentalna endokapilarna proliferacija u <50% glomerula. Lezije mogu biti aktivne, kronične ili miješane.              |
| 4) Difuzni LN                                                                     | Imunokompleksi u mezangiju i subendotelno, segmentalna ili globalna endokapilarna proliferacija u ≥50% glomerula. Lezije mogu biti aktivne, kronične ili miješane. |
| 5) Membranski LN                                                                  | Brojni subepitelni depoziti imunih kompleksa u >50% glomerula.                                                                                                     |
| 6) Uznapredovali LN                                                               | Glomeruloskleroza >90% glomerula.                                                                                                                                  |

#### 4.3. Liječenje lupusnog nefritisa

Terapija lupusnog nefritisa ovisi o težini bolesti i o riziku za progresiju u ESKD i većinom se određuje prema histološkoj klasifikaciji. Općenito govoreći, klase I te II i V sa sub-

nefrotičnom proteinurijom i normalnom razinom GFR-a, tretiraju se konzervativno. Naglasak je na kontroli arterijskog tlaka pomoću blokatora RAAS-a (renin-angiotenzin-aldosteron sustav) i imunomodulaciji pomoću antimalarika, najčešće hidroksiklorokina. Ponekad se koriste i imunosupresivi kada je potrebno staviti ekstrarenalne manifestacije pod kontrolu. Što se tiče proliferativnih oblika (klase LN-a III i IV) te klase V u kojem se javlja nefrotski sindrom, potrebno je kontrolirati bolest pomoću oralnih imunosupresiva i glukokortikoida. Liječenje se sastoji od inicijalne faze koja obično traje 3-6 mjeseci, a potom slijedi faza održavanja u kojoj se polako i postepeno smanjuju doze lijekova, a trajanje varira i određuje se individualno za svakog pacijenta (5,32).

#### *4.3.1. Terapija uvođenja*

Lijekovi prve linije za klase III i IV su mikofenolat mofetil (MMF) i ciklofosamid (CY). Preporučena doza MMF-a je 2-3 g/dan, prilagođeno u odnosu na toleranciju, nuspojave i efikasnost (33). Visoke doze intravenskog CY-a (0,5-0,75 g/m<sup>2</sup> mjesečno kroz 6 mjeseci) mogu se uzeti u obzir kod nepovoljnih kliničkih i histoloških prognostičkih faktora (34).

S obzirom na brojne neželjene učinke dugotrajne terapije glukokortikoidima, sve više se preporučuje inicijalna pulsna terapija metilprednizolonom, a potom niže oralne doze. Preporučene intravenske doze mogu varirati između 500 i 2500 mg, ovisno o opsežnosti bolesti, dok se za oralne doze preporučuje započeti sa 0,3-0,5 mg/kg/dan uz smanjivanje na <7,5 mg dnevno kroz 3-6 mjeseci (33)

Osim navedenih lijekova, mogu se koristiti i inhibitori kalcineurina (CNI), takrolimus (TAC) i ciklosporin A (CsA), kao monoterapija ili u kombinaciji s MMF (33).

U klasi V LN-a lijek izbora je MMF u istim dozama kao i za klase III-IV, a alternativni izbori su CY, CNI, TAC kao monoterapija ili u kombinaciji s MMF-om (35). Ako ne dolazi do odgovora na terapiju, u obzir dolazi i uvođenje rituksimaba (33).

Hidroksiklorokin je preporučeno uvesti svim oboljelima ako ne postoje kontraindikacije.

Doze ne bi trebale prelaziti 5 mg/kg/dan i terapija se ne bi trebala prekidati. S obzirom na toksičnost za oči, preporučuje se redovna oftalmološka kontrola (36,37).

#### *4.3.2. Terapija održavanja*

Ako dođe do adekvatnog terapijskog odgovora u inicijalnoj fazi liječenja, lijekovi izbora u terapiji održavanja su MMF i azatioprin (AZA). Preporučuje se nakon terapije uvođenja MMF-om nastaviti njime i terapiju održavanja (33). Naime, dokazano je da su relapsi češći ako nakon inicijalne faze MMF-om slijedi faza održavanja AZA-om (38,39).

Najčešće do renalnih egzacerbacija dolazi unutar 3-6 godina od inicijalne terapije, stoga ne bi trebalo ukidati imunosupresivnu terapiju prije toga. Ako dođe do kompletnog renalnog odgovora na terapiju, može se ići na de-eskalaciju i to prvo glukokortikoida. Naposljetku, trajanje terapije održavanja ovisit će o individualnim faktorima svakog bolesnika (33).

#### *4.3.3. Refrakterni lupusni nefritis*

Ako ne dođe do odgovora na terapiju, u obzir dolaze svi ranije navedeni lijekovi kao monoterapija i kombinacijska terapija. Dodatno se još koristi i rituksimab (RTX) kao anti-CD20 monoklonalno protutijelo te belimumab kao anti-BAFF (engl. *B-cell activating factor*) monoklonalno protutijelo koji dovode do deplecije B-stanica (33). Moguća je i njihova kombinacija u izrazito refrakternim slučajevima (40).

Osim toga, mogu se koristiti i visoke doze imunoglobulina u slučajevima kada je povišenje doza glukokortikoida i imunosupresiva kontraindicirana te, iako rijetko, plazmafereza (33,41).

#### 4.3.4. Dodatna terapija

Izuzetno je važno u očuvanju bubrega provoditi kontrolu arterijskog tlaka pomoću blokatora RAAS-a, koji djeluju i na proteinuriju. Krvni tlak potrebno je održavati ispod 130/80 mmHg (42). Na temelju lipidograma i procjene kardiovaskularnog rizika, nužno je uvesti i statine, s naglaskom da je kardiovaskularni rizik u oboljelih od SLE-a često podcijenjen. Važne su i opće mjere očuvanja bubrega kao što je izbjegavanje upotrebe NSAID-a. Potrebno je redovito provoditi imunizaciju, s naglaskom na cijepljenje protiv gripe i *S. pneumoniae* (43). U oboljelih rizičnog antifosfolipidnog profila preporučuje se terapija acetilsalicilnom kiselinom (44). Također, u prevenciji osteoporoze, preporučuju se i nefarmakološke i farmakološke mjere (33).

#### 4.3.5. Odgovor na terapiju

Odgovor na terapiju u lupusnom nefritisu definiran je kliničkim parametrima i dijeli se na potpuni odgovor (CR, engl. *complete response*), parcijalni odgovor (PR, engl. *partial response*) i *no response* (hrv., bez odgovora). Potpuni odgovor na terapiju najčešće je definiran smanjenjem proteinurije  $< 0,5$  g/dan u 24-satnom urinu uz normalan kreatinin ili kreatinin koji je 15% prethodne vrijednosti kreatinina. Djelomičnim odgovorom smatra se smanjenje ekskrecije proteina za  $> 50\%$  i na ne-nefrotske razine, sa serumskim kreatininom koji je 25% prethodne vrijednosti. *Non-responderi* su oboljeli koji ne ostvare CR ni PR, koji pokazuju poboljšanje ali ne zadovoljavaju kriterije za PR, kao i oni koji ne pokazuju nikakve promjene u parametrima i oni koji pokazuju pogoršanje (5).

Terapijski cilj u lupusnom nefritisu je očuvanje bubrega, odnosno spriječiti progresiju u kroničnu bubrežnu bolest i terminalni stadij iste. Kako bi se to spriječilo važno je postići kompletni odgovor na terapiju, ili barem parcijalni. *Non-responderi* imaju značajno veće šanse za zatajenje bubrega u odnosu na pacijente s CR-om (25).

## 5. TRANSPLANTACIJA BUBREGA U OBOLJELIH OD LUPUSNOG NEFRITISA

Unatoč značajnom napretku u dijagnostici i liječenju sistemskog eritemskog lupusa, rizik za zatajenje bubrega je i dalje previsok. Pri progresiji bubrežne bolesti u terminalni stadij, pacijenti mogu primiti jednu od tri nadomjesne terapije bubrežne funkcije – hemodijalizu, peritonejsku dijalizu ili transplantaciju bubrega (engl. *kidney transplantation*, KT). Prva KT u oboljelog od lupusnog nefritisa izvedena je 1959. godine, a sve do 1975. LN smatrao se kontraindikacijom za proceduru transplantacije bubrega, najviše zbog stajališta da oboljeli od lupusa imaju veći rizik od odbacivanja presatka i povratka bolesti (45). S vremenom se uočilo da su ishodi KT-a u oboljelih od SLE-a slični onima u pacijenata koji boluju od drugih bolesti, a danas se KT smatra terapijom izbora kod lupusnog nefritisa.

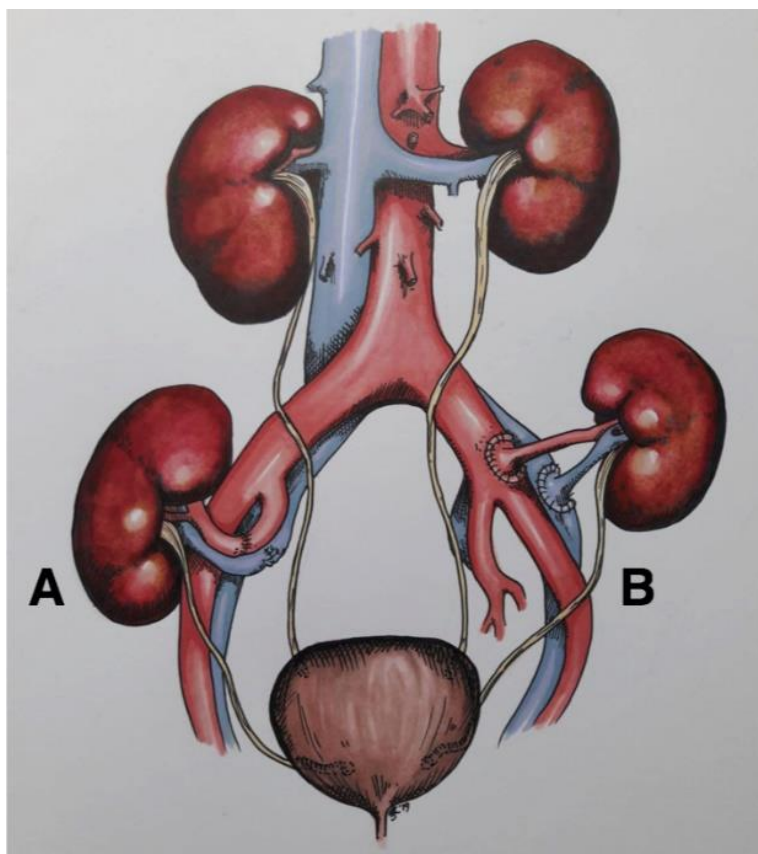
### 5.1. Postupak transplantacije bubrega

Bubrezi su najčešće donirani od strane mrtvih darivatelja (nakon moždane smrti ili kardiocirkulatornog zatajenja), a u samo 30% slučajeva od živih darivatelja organa. Indikacije za transplantaciju bubrega su ESKD (GFR < 15 ml/min) i 4. stadij bubrežne bolesti (GFR 15-29 ml/min) koja je u progresiji. Apsolutne kontraindikacije za proceduru su neliječena maligna bolest, aktivna infekcija, neliječena HIV (engl. *human immunodeficiency virus*, engl. virus humane imunodeficijencije) infekcija ili AIDS (engl. *acquired immunodeficiency syndrome*, hrv. sindrom stečene imunodeficijencije), stanja u kojoj je očekivano preživljenje <2 godine, maligni melanom u posljednjih 5 godina. Relativnim kontraindikacijama smatraju se komorbiditeti primjerice dijabetes, dob > 65 godina, infekcija HBV-om (Hepatitis B virus) ili HCV-om (Hepatitis C virus), prethodno preboljela maligna bolest (46).

Kod eksplantacije bubrega u živih donora preferirani pristup je laparoskopski, iako je funkcija i odbacivanje transplantata, učestalost komplikacija i preživljenje grafta i pacijenta slična kao i pri otvorenoj nefrektomiji. Razlog tome je manja bol i manja potreba za smanjivanjem boli,

kraći boravak u bolnici i kraće vrijeme oporavka (47). Za očuvanje presatka, nakon eksplantacije potrebno ga je perfundirati posebnim otopinama, najčešće *Celsior* i *Viaspan* (48).

Prije implantacije nužno je pregledati graft, identificirati renalnu arteriju i venu, isprati bubreg prezervacijskom otopinom i provjeriti ima li oštećenja te ih sanirati. Ureter je potrebno sačuvati cijelom dužinom, a svo dodatno masno tkivo grafta odstraniti. Presadak se najčešće smješta ekstraperitonealno u ilijačnu jamu, a mjesta anastomoza krvnih žila potrebno je pažljivo odrediti s obzirom na duljinu istih. Anastomoze mogu biti *end-to-end* (termino-terminalne) (A) ili *end-to-side* (termino-lateralne) (B) koje se danas koriste češće (Slika 6.).



Slika 6. Prikaz anastomoza pri implantaciji bubrega. A) *End-to-end* anastomoza B) *End-to-side* anastomoza (46).

(Preuzeto sa Renal Transplantation - TeachMeSurgery [Internet]. 2020 [cited 2021 May 4]. Available from: <https://teachmesurgery.com/transplant-surgery/organ-transplantation/renal/>)

Tehnika izbora za pripoj uretera je *Lich-Gregoir-like* anastomoza uz profilaktični ureteralni stent čime se minimizira rizik post-transplantacijskih komplikacija urinarnog trakta.

Ako se radi o trećoj ili daljnjoj transplantaciji bubrega, potrebno je pomno isplanirati postupak prije same transplantacije te razmotriti nefrektomiju prethodnog grafta prije ili za vrijeme implantacije. Moguć je i intraperitonealni pristup te ortotopna transplantacija, iako rijetko (46,49).

U primatelja se kao komplikacija može razviti krvarenje; manji hematomi ne predstavljaju veliku opasnost i ako su asimptomatski, obično ne zahtijevaju nikakvu intervenciju. S druge strane, veliki hematomi koji vrše vanjski pritisak i daju simptome, a uz to je prisutna disfunkcija i/ili tromboza presatka, mogu zahtijevati kiruršku intervenciju ili perkutanu drenažu asistiranu CT-om (engl. *computed tomography*, hrv. kompjuterizirana tomografija) ili ultrazvukom.

Tromboza renalne arterije presatka je rijetka komplikacija, prevalencije 0,5-3,5 %, no kada se javi, najčešće je posljedica pogreške za vrijeme anastomoze, iako uzroci mogu biti i neki drugi, primjerice ateroskleroza. Očituje se akutnim smanjenjem diureze i povišenjem parametara bubrežne funkcije i, nažalost, često dovodi do gubitka samog organa. Ako se za vrijeme eksploracije zaključi da graft može biti spašen, potrebno je učiniti trombektomiju, u suprotnom je potrebno učiniti nefrektomiju presađenog bubrega. Kako bi se spasio presadak, može se dati i trombolitik kroz kateter direktno u renalnu arteriju.

Venska tromboza jedan je od najznačajnijih uzroka gubitka grafta u prvih mjesec dana postoperativno. Uzroci mogu biti pogreške u tehnici za vrijeme implantacije i druge poteškoće za vrijeme postupka te hiperkoagulabilno stanje pacijenta. Kirurška eksploracija se preporučuje unatoč tome što većina slučajeva završi gubitkom presatka. Ako je moguće spasiti presadak, potrebno je učiniti venotomiju s trombektomijom. Kao i kod arterijske tromboze, moguće je koristiti trombolitike, no rezultati za sada nisu zadovoljavajući.

Stenoza transplantirane renalne arterije javlja se u 1-25% slučajeva, često na mjestu same anastomoze. Neki od uzroka su mali promjer ili ateroskleroza donirane arterije, ozljeda arterije za vrijeme eksplantacije, tehnika šivanja i ozljeda ilijačne arterije za vrijeme postupka. Na stenozu renalne arterije treba posumnjati kod refrakterne arterijske hipertenzije i/ili povišenje serumskog kreatinina u odsustvu hidronefroze ili infekcije. Dijagnoza se najčešće postavlja pomoću ultrazvučnog *Colour-Dopplera*, a prva linija liječenja je perkutana transluminalna angioplastika.

Nakon perkutane biopsije bubrega u 1-18% slučajeva može doći do formiranja arteriovenskih fistula (AV-fistula) i pseudo-aneurizmi. AV-fistula se formira kad istovremeno dođe do ozljede i arterije i vene, dok pseudo-aneurizma nastaje kada je ozlijeđen samo arterijski ogranak. Većina fistula je asimptomatsko, no mogu se javiti hipertenzija, hematurija i disfunkcija presatka. Kod uvećanja pseudo-aneurizme, moguća je i ruptura. Oba stanja liječe se embolizacijom.

Kod formiranja limfocele, ako je simptomatska, može se učini perkutana drenaža, a ako je ona neuspješna, terapija druge linije je laparoskopska fenestracija.

Propuštanje urina na mjestu anastomoze uretera i mjehura (urinarna fistula) nije toliko česta komplikacija. Najčešći uzroci su nekroza uretera i popuštanje šavova. Osim toga, može doći i do stenoze uretera, hematurije, pijeloneftisa, bubrežnih kamenca, infekcija rane i hernije na mjestu ožiljka (49).

## **5.2. Specifičnosti transplantacije bubrega u oboljelih od lupusnog nefritisa**

Kod terminalne bubrežne bolesti uzrokovane lupusnim nefritisom izuzetno je važno učiniti transplantaciju na vrijeme. Prijašnje preporuke bile su da se prije transplantacije pacijenti stavljaju na dijalizu kroz 1-2 godine kako bi se dalo vremena da se smanji aktivnost imunološkog sustava te da se tako poboljša transplantacijski ishod. Neki stručnjaci preporučuju odgodu postupka transplantacije 6 mjeseci od kliničke remisije bolesti i dodatnih 6 mjeseci na

minimalnoj imunosupresivnoj terapiji kako bi se spriječio povratak bolesti (45,50,51). Danas ne postoje jasne smjernice koliko bi pacijent trebao dugo čekati na KT, no dokazano je da što je vrijeme čekanja duže, pogotovo na dijalizi, povećan je rizik od zatajenja presatka (52). Jedna studija je pokazala da pacijenti koji čekaju na KT duže od 3 mjeseca na dijalizi imaju čak do dvostruko veći rizik od zatajenja grafta u odnosu na one koji čekaju manje od 3 mjeseca (53). Preživljenje grafta značajno je veće kod preemptivne transplantacije bubrega i ona je terapija izbora u lupusnom nefritisu (54). KT bi trebalo planirati i prije bubrežnog zatajenja kako bi se bolesnik i njegova obitelj mogli pripremiti na taj ishod te kako bi se imalo dovoljno vremena za adekvatnu evaluaciju potrebnu prije transplantacije i pronalazak adekvatnog donora, s ciljem povećanja preživljenja pacijenta i presatka (55).

Prije same transplantacije, u oboljelih od lupusnog nefritisa važno je učiniti *screening* na antifosfolipidni sindrom određivanjem antikardiolipinskih protutijela te utvrđivanjem eventualnih tromboembolijskih incidenata, pobačaja ili trombocitopenija u povijesti bolesti. Prisutnost antifosfolipidnih protutijela povezana je s ranom trombozom presatka i njegovim zatajenjem (56). S druge strane, prisutnost anti-dsDNA protutijela ili niske razine komponenti komplementa nisu povezani s preživljenjem presatka. Prema jednom istraživanju, 40% pacijenata sa zatajenjem presatka bilo je seropozitivno, dok je u grupi s preživljenjem presatka seropozitivnih bilo čak 52% (57). Osim toga, obzirom na povećan rizik od aterosklerotske bolesti i infarkta miokarda u SLE, prije transplantacije je vitalno učiniti detaljan kardiovaskularni *screening* kako bi se smanjio morbiditet i mortalitet u oboljelih od LN-a (52).

Detektirani su određeni čimbenici rizika koji su povezani s lošijim posttransplantacijskim ishodom u oboljelih od LN-a, a to su već spomenuto pre-transplantacijsko vrijeme provedeno na dijalizi, veći broj trudnoća prije KT-a, nekorištenje inhibitora kalcineurina, istodobno uzimanje takrolimusa i ciklosporina u posttransplantacijskom periodu, mlađa životna dob, donor starije životne dobi, presađak od umrlog donora, pacijenti s velikim neslaganjem HLA

alela, i visokom razinom PRA (engl. *panel-reactive antibody*), CMV infekcija i odgođena funkcija presatka. S lošijim ishodom povezana je i crna rasa, što je vjerojatno uzrokovano lošijim socioekonomskim uvjetima života (52)(58).

U ishodu transplantacije, funkciji i preživljenju presatka, veliku ulogu igra *medication adherence*, odnosno suradljivost samog pacijenta (engl. *compliance*), koliko će on pratiti upute liječnika i pridržavati se terapije koju mora uzimati. Prema nekim podacima, otprilike 50% oboljelih od SLE-a ima lošu suradljivost, što potencijalno vodi i u loš posttransplantacijski ishod. Čak u 16% bolesnika u kojih je došlo do gubitka grafta bio je prisutan loš *compliance*. Prema istraživanju iz 2019. godine u kojem je sudjelovalo 40 pacijenata s lupusnim nefritisom koji su primili presadak bubrega, nesuradljivo ih je bilo njih 17, dok je 23 pacijenta bilo suradljivo. U grupi gdje je *compliance* bio loš, postotak odbacivanja grafta iznosio je 29,4%, dok je u grupi s dobrim *complianceom* taj postotak iznosio značajno manje, 8,7%. U grupi s dobrom suradljivošću zabilježen je postotak od 21,7% zatajenja grafta, dok je u grupi s lošom suradljivošću 23,5% pacijenata doživjelo zatajenje presatka.(59)

#### 5.2.1. Rekurentni lususni nefritis

Iako je povratak bolesti nakon transplantacije bubrega u oboljelih od lususnog nefritisa u povijesti bio jedan od glavnih razloga izbjegavanja tog postupka u liječenju zatajenja bubrega, danas se zna da rekurentni LN nije toliko čest te da je najveći postotak rekurentnog lususnog nefritisa subklinički i da se otkriva tek patohistološkom analizom tkiva nakon biopsije bubrega. Samo 10% rekurentnog LN-a smatra se klinički relevantnim, dok se u većini slučajeva radi histološki o klasama I i II LN-a. Bez obzira na to, pacijenti često primaju agresivnu imunosupresivnu terapiju, zbog čega bi trebalo izbjegavati biopsije bubrega u ranom posttransplantacijskom periodu ako za to zaista nema indikacije (45,60).

Rekurentni lususni nefritis može se prezentirati kao povećanje eGFR-a, proteinurija i/ili

hematurija. Može se javiti nekoliko dana do čak 16 godina nakon transplantacije, no median pojavnosti je 4,3 godine (52). Nužno je učiniti svjetlosnu mikroskopiju, imunofluorescenciju i elektronsku mikroskopiju u procjeni vrste lezije. Lezija rekurentnog LN-a može biti drugačija od primarnog LN-a, i kao što je ranije spomenuto, obično je blažeg oblika (61). Tipovi glomerularnog oštećenja u rekurentnom LN-u mogu se podijeliti u 3 grupe. Prva grupa su glomerulopatije s mezangijalnim promjenama posredovane imunokompleksima koje podsjećaju na klasu I i II LN-a, i rekurentni membranozni LN. Drugu grupu čine atipične lezije koje se sastoje od akutnog proliferativnog glomerulonefritisa i de novo fokalne segmentalne glomeruloskleroze, oboje s oskudnim imunim depozitima. Treća grupa je sačinjena od lezija koje se ne smatraju povezanim sa SLE-om (62).

Čimbenici povezani s većim rizikom od ponovne pojave LN-a su ženski spol, dob < 33 godine i crna rasa. Serološki parametri nisu dobri pokazatelji i potrebno je učiniti detaljnija istraživanja kako bi se sa sigurnošću utvrdilo imaju li učinka na povratak bolesti u post-transplantacijskom periodu. Unatoč činjenici da rekurentni lupusni nefritis povećava rizik od zatajenja presatka, rijetko je uzrok odbacivanju grafta (52).

S obzirom da je rekurentni LN u najvećem broju slučajeva subklinički, često nije potrebno posebno mijenjati već postojeću imunosupresivnu terapiju koja se daje post-transplantacijski. Ako je prisutna proteinurija, daju se blokatori RAAS-a kako bi se usporila daljnja progresija bubrežne bolesti. U slučajevima gdje se radi o opsežnijim lezijama koje se prezentiraju i klinički, nema jasnih smjernica koje imunosupresive izabrati, no kao najjednostavniji izbor čini se MMF koji se ionako koristi u post-transplantacijskim protokolima. Važno je da kliničari budu oprezni i ne pretjeraju s imunosupresijom kako bi se izbjegle moguće neželjene posljedice (52).

### 5.2.2. Rizik od maligne bolesti nakon transplantacije

U jednoj meta-analizi iz 2018. godine, uočeno je da su oboljeli od sistemskog eritemskog lupusa generalno podložniji razvijanju maligne bolesti od opće populacije (63). Oboljeli od SLE-a su duže izloženi imunosupresivnoj terapiji od pacijenata koji ne boluju od SLE-a, što ih teoretski čini i podložnijima razvijanju malignih bolesti nakon transplantacije organa (52). Uočen je dvostruko veći rizik od razvoja maligniteta, primarno kožnih, u pacijenata mlađih od 50 godina koji su prije transplantacije primali terapiju ciklofosfamidom, u odnosu na pacijente koji nisu uzimali ciklofosfamid. Također je uočeno da su veći rizik imali pacijenti koji su u indukcijskoj terapiji uzimali alemtuzumab, od onih koji su uzimali basiliksimab (64). U suprotnosti tome, prema podacima iz 2001-2009USRDS-a (engl. *The United States Renal Data System*) nije uočen povećan rizik od maligniteta u oboljelih od SLE-a podvrgnutih transplantaciji bubrega u odnosu na pacijente koji ne boluju od SLE-a, uz iznimku melanoma. No podaci USRDS-a su bili relativno ograničavajući te nije bilo dokumentirano koje su imunosupresivne lijekove uzimali pacijenti (65). Preporučuje se da pacijenti oboljeli od LN-a nakon transplantacije posjećuju redovite godišnje dermatološke kontrole, kao i redovite *screeninge* za maligne bolesti koji su primjereni njihovoj dobi (52).

### 5.2.3. Trudnoća nakon transplantacije

Post-transplantacijska trudnoća u pacijentica oboljelih od LN-a nije kontraindicirana, no preporučuje se pričekati s planiranjem trudnoće 1-2 godine nakon transplantacije. Ako u tom vremenu nije zabilježena signifikantna proteinurija, rekurentni LN, nekontrolirana hipertenzija, akutno odbacivanje presatka ili disfunkcija presatka, pacijentica može krenuti planirati trudnoću. Minimalno 6 tjedana prije koncepcije potrebno je ukinuti mikofenolat-mofetil i prijeći na azatioprin ako je potrebno, kako bi se spriječili neželjeni učinci na razvoj ploda (52).

Prema istraživanju u Italiji iz 2015. godine u kojem je sudjelovalo 38 žena podvrgnutih transplantaciji bubrega nakon LN-a, 3 pacijentice su ostvarile 9 trudnoća. Nisu uočene nikakve

poteškoće u funkciji transplantata, no u jedne pacijentice s hipertenzijom razvila se preeklampsija u 2 trudnoće, a u 5 trudnoća došlo je do pobačaja (66). Učinjeno je i istraživanje u SAD-u prema podacima NTPR-a (engl. National Transplantation Pregnancy Registry) te nisu zabilježeni gubitci presađak niti razlike u maternalnim i fetalnim ishodima u trudnoćama u pacijentica oboljelih od LN-a i onih koje nemaju LN (67).

## 6. RASPRAVA

Oko 40% oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa razvit će i lupusni nefritis. Od toga će čak 11-16% oboljelih unutar 5 godina progredirati u terminalni stadij bubrežne bolesti i zahtijevati nadomještanje bubrežne funkcije (45). U dijagnostici i liječenju lupusnog nefritisa uočljivi su napreci, no i dalje je previsoka stopa oboljelih koji progrediraju u terminalni stadij kronične bubrežne bolesti i potrebne su im nadomjesne metode bubrežne funkcije. S druge strane, postotak oboljelih koji prime transplantaciju bubrega, niži je od očekivanoga, iako je dokazano da je povezana s nižim stopama morbiditeta i mortaliteta nego dijaliza (58). Dokazano je da primatelji preemptivnih presađaka imaju veću šansu za presađak od živog donora te da je preemptivna transplantacija bubrega povezana s nižim rizikom smrti primatelja i općenito boljim ishodima za pacijenta i presađak, no samo 9% transplantacija u oboljelih od LN-a otpada na preemptivne, dok je kod drugih uzroka zatajenja bubrega taj postotak veći i iznosi 17% (54) (55).

Također, iako su mnoge studije potvrdile da je ishod u pacijenata koji su odmah podvrgnuti transplantaciji bubrega značajno bolji, i da bi pacijenti trebali primiti presađak čim je to moguće, u praksi su nerijetko podvrgnuti prvo dijalizi. Neki stručnjaci i dalje preporučuju da prođe određeno vrijeme prije transplantacije bubrega kako bi se smanjila aktivnost bolesti, iako to zapravo utječe negativno na sam ishod transplantacije. Prema jednom kineskom istraživanju, aktivnost bolesti pred samu transplantaciju bubrega zapravo uopće nije imala utjecaj na ishod transplantacije (57).

Kako bi se smanjila učestalost razvijanja CKD-a i ESKD-a u oboljelih od lupusa, potrebno je razviti strategije prevencije, istražiti mogućnosti prepoznavanja oboljelih od SLE-a koji imaju sklonost razvijanju LN-a kako bi se mogli bolje pratiti i na vrijeme dijagnosticirati te čak preemptivno liječiti (25).

Jedna od mogućnosti poboljšanja terapijskih ishoda su i ponavljajuće biopsije bubrega, nova

istraživanja ukazuju na moguće benefite tog postupka, u smislu boljeg praćenja terapijskog odgovora i prognoziranja ishoda bolesti, no potrebna su daljnja istraživanja kako bi se potvrdila njegova korist. Naime, uočeno je da nakon 6-8 mjeseci imunosupresivne terapije 20-50% pacijenata s potpunim kliničkim odgovorom i dalje ima patohistološke znakove aktivne upale, dok je 40-60% pacijenata s normalnim patohistološkim nalazom imalo značajnu proteinuriju. (25).

Glukokortikoidi kao terapijska okosnica u lupusnom nefritisu, iznimno su toksični lijekovi, imaju brojne neželjene učinke te ih pacijenti nerado uzimaju. Kako bi se smanjila potreba za njima u liječenju LN-a, potrebno je pronaći druge lijekove koji bi mogli imati povoljne učinke na intrarenalnu upalu. Neki od njih mogli bi biti C inhibitori koji su u nekoliko animalnih studija pokazali povoljan efekt u LN-u (25,68).

Osim toga, u očuvanju bubrega zahvaćenih lupusnim nefritisom, iznimno je važno kontrolirati egzacerbacije i spriječiti ih kad god je to moguće (25).

## 7. ZAKLJUČCI

1. Sistemska eritematozna bolest je kronična, multisistemna, autoimuna bolest, nepotpuno razjašnjene etiologije koja u velikom postotku zahvaća bubrege u obliku lupusnog nefritisa i dovodi do kronične bubrežne bolesti i zatajenja bubrega te potrebe za transplantacijom.
2. Lupusni nefritis je najčešće asimptomatski i nerijetko se otkriva slučajnom analizom urina u oboljelih od lupusa. Stoga je svakom oboljelom od SLE-a nužno učiniti *screening* urina pri postavljanju dijagnoze i redovito kontrolirati tijekom bolesti.
3. U poboljšanju ishoda iznimno je važno pravilno liječiti lupusni nefritis, ali i postići adekvatnu suradljivost pacijenta u liječenju kako bi se ostvario potpuni odgovor na terapiju i tako očuvali bubrezi.
4. Nisu uočene razlike u ishodima transplantacije bubrega u oboljelih od SLE-a i oboljelih od drugih bolesti. Transplantacija bubrega, i to preemptivna, povezana je sa značajno boljim ishodima od drugih modaliteta liječenja i smatra se terapijom izbora. Pacijent bi trebao primiti presadak čim je to moguće, bez obzira na aktivnost bolesti.
5. Duže pre-transplantacijsko vrijeme provedeno na dijalizi povezano je sa značajno lošijim ishodima te je takav oblik liječenja potrebno izbjegavati.
6. Iako se smatrao jednim od razloga za izbjegavanje transplantacije u oboljelih od LN-a, rekurentni lupusni nefritis nije toliko čest koliko se mislilo te se nerijetko radi o subkliničkim slučajevima koji ne zahtijevaju nikakvo posebno liječenje.
7. Oboljeli od SLE-a i LN-a su podložniji malignim bolestima od opće populacije zbog dugotrajne izloženosti imunosupresivnoj terapiji. Nužno je da oboljeli od LN-a provode godišnje dermatološke *screeninge*, kao i druge *screeninge* na maligne bolesti koji su primjereni njihovoj dobi (PAPA-test, kolonoskopija, mamografija itd.)

8. Trudnoća nakon transplantacije bubrega u žena s lupusnim nefritisom nije kontraindicirana, no potrebno je pričekati minimalno 1-2 godine od transplantacije.

## 8. SAŽETAK

Sistemi eritemski lupus kronična je autoimuna bolest nepoznate etiologije i varijabilnog tijeka. Zahvaća brojne organske sustave, a često su to i bubrezi. Lupusni nefritis javlja se u polovice oboljelih od lupusa te nerijetko dovodi do kronične bubrežne bolesti i zatajenja bubrega. Pacijenti koji dostignu završni stadij kronične bubrežne bolesti trebaju nadomjesne metode bubrežne funkcije, a metoda izbora u lupusnom nefritisu je transplantacija bubrega. Povijesno se transplantacija bubrega izbjegavala u oboljelih od lupusnog nefritisa zbog stava da su u njih ishodi transplantacije lošiji nego od bolesnika koji pate od drugih bolesti te da je čest povratak bolesti u presadku. Preporuke su bile da pacijenti prvo primaju dijalizu i da se prieka određeno vrijeme prije postupka transplantacije kako bi se smanjila aktivnost bolesti i tako poboljšao ishod. Međutim, današnja istraživanja su pokazala kako se posttransplantacijski ishod pogoršava što je dulje trajanje dijalize te bi svaki bolesnik s indikacijom za transplantaciju trebao primiti presadak čim je prije moguće, po mogućnosti u obliku preemptivne transplantacije koja daje daleko najbolje rezultate. Istraživanja su također pokazala da se ishodi transplantacije u oboljelih od lupusnog nefritisa mogu usporediti s drugim pacijentima te da ne postoje značajne razlike. Rekurentni lupus izgleda nije toliko čest koliko se u prošlosti mislilo, a i kada se javi, većina slučajeva je subklinička te ne zahtijeva dodatnu imunosupresiju.

## 9. SUMMARY

Systemic lupus erythematosus is a chronic autoimmune disease of unknown etiology and variable course. It affects a number of organ systems, often the kidneys. Lupus nephritis occurs in half of lupus patients and often leads to chronic kidney disease and kidney failure. Patients who reach the final stage of chronic kidney disease need renal replacement therapy and the method of choice in lupus nephritis is kidney transplantation. Historically, kidney transplantation has been avoided in patients with lupus nephritis due to the view that the outcomes of transplantation are worse than in patients suffering from other diseases and that recurrence of the disease in the graft is common. The recommendations were that patients first receive dialysis and wait a certain time before the transplant procedure in order to let the disease activity slow down and thus improve the outcome. However, today's research has shown that the pre-transplantation time spent on dialysis affects post-transplantation outcomes negatively and that any lupus nephritis patient with an indication for transplantation should receive a transplant as soon as possible, preferably a preemptive transplant, which has by far the best outcomes. Studies have also shown that transplant outcomes in patients with lupus nephritis can be compared with other patients and that there are no significant differences. Recurrent lupus does not appear to be as common as previously thought, and when it does occur, most cases are subclinical and do not require additional immunosuppression.

## 10. LITERATURA

1. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease [Internet]. Vol. 1165, *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer Singapore; 2019. 3-15 p. Available from: [http://dx.doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2\\_1](http://dx.doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_1)
2. Svjetski dan bubrega 2019. [Internet]. 2019. Available from: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/svjetski-dan-bubrega-2019/>
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2013;3(1):1–150. Available from: <https://kdigo.org/guidelines/>
4. Klarić D. Terminalna Bubrežna Bolest, Liječenje Dijalizom I Zbrinjavanje Komorbiditeta. *Acta medica Croat*. 2017;70(4–5):241–7.
5. Parikh S V., Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2020;76(2):265–81. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.10.017>
6. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Albertus P, Ayanian J, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2017;69(3):A7–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.12.004>
7. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med*. 2020;172(11):ITC81-ITC96.
8. Schwartzman-Morris J, Putterman C. Gender differences in the pathogenesis and

- outcome of lupus and of lupus nephritis. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012.
9. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: A comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15(5):308–18.
  10. Mina R, Brunner HI. Pediatric Lupus-Are There Differences in Presentation, Genetics, Response to Therapy, and Damage Accrual Compared with Adult Lupus? *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2010;36(1):53–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2009.12.012>
  11. Fortuna G, Brennan MT. Systemic lupus erythematosus. Epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dent Clin North Am*. 2013;57(4):631–55.
  12. Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME, Cardiel MH, Caeiro F, Massardo L, Villa AR, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1138–47.
  13. Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2010;9(5):A277–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2009.12.008>
  14. Ushiyama O, Ushiyama K, Koarada S, Tada Y, Suzuki N, Ohta A, et al. Retinal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2000;59(9):705–8. Available from: <http://ard.bmj.com/>
  15. Ball EMA, Bell AL. Lupus arthritis-do we have a clinically useful classification? *Rheumatology*. 2012;51(5):771–9.
  16. Vera-Recabarren MA, García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Herrero C. Comparative

- analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus: Clinical and immunological study of 270 patients. *Br J Dermatol.* 2010;162(1):91–101.
17. Rothfield N, Sontheimer RD, Bernstein M. Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations. *Clin Dermatol.* 2006;24(5):348–62.
  18. Vilá LM, Alarcón GS, McGwin G, Bastian HM, Fessler BJ, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort, XXXVII: Association of lymphopenia with clinical manifestations, serologic abnormalities, disease activity, and damage accrual. *Arthritis Care Res.* 2006;55(5):799–806.
  19. Durán S, Apte M, Alarcón GS, Marion MC, Edberg JC, Kimberly RP, et al. Features associated with, and the impact of, hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus: LX, results from a multiethnic cohort. *Arthritis Care Res.* 2008;59(9):1332–40.
  20. Kamen DL, Strange C. Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Chest Med.* 2010;31(3):479–88.
  21. Silpa-Archa S, Lee JJ, Stephen Foster C. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(1):135–41.
  22. Tselios K, Urowitz MB. Cardiovascular and Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rev* [Internet]. 2017 Dec 26;13(3). Available from: <http://www.eurekaselect.com/153693/article>
  23. Cheunsuchon B, Rungkaew P, Chawanasuntorapoj R, Pattaragarn A, Parichatikanond P. Prevalence and clinicopathologic findings of antiphospholipid syndrome nephropathy in Thai systemic lupus erythematosus patients who underwent renal

- biopsies. *Nephrology*. 2007;12(5):474–80.
24. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2019 Sep 6;71(9):1400–12. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.40930>
  25. McClure M, Jones R. Update on Lupus Nephritis for GPs. *Lupus*. 2018;27(1\_suppl):11–4.
  26. Giannakakis K, Faraggiana T. Histopathology of lupus nephritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;40(3):170–80.
  27. Rovin BH. Lupus nephritis treatment: are we beyond cyclophosphamide? *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2009 Sep;5(9):492–4. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrneph.2009.130>
  28. Song D, Wu L, Wang F, Yang X, Zhu D, Chen M, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2013;15(1):R12. Available from: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar4142>
  29. Hu W, Chen Y, Wang S, Chen H, Liu Z, Zeng C, et al. Clinical–Morphological Features and Outcomes of Lupus Podocytopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2016 Apr 7;11(4):585–92. Available from: <https://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.06720615>
  30. Singh AK, Ucci A, Madias NE. Predominant tubulointerstitial lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 1996 Feb;27(2):273–8. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638696905533>

31. Novak S. Liječenje lupusnog nefritisa. *Lijec Vjesn.* 2014;136(7–8):215–9.
32. Aziz F, Chaudhary K. Lupus Nephritis: A Treatment Update. *Curr Clin Pharmacol* [Internet]. 2018 Aug 20;13(1):4–13. Available from:  
<http://www.eurekaselect.com/160960/article>
33. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 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.* 2020;79(6):S713–23.
34. Boumpas DT, Austin HA, Balow JE, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* [Internet]. 1992 Sep;340(8822):741–5. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/014067369292292N>
35. Wang S, Li X, Qu L, Wang R, Chen Y, Li Q, et al. Tacrolimus versus cyclophosphamide as treatment for diffuse proliferative or membranous lupus nephritis: a non-randomized prospective cohort study. *Lupus* [Internet]. 2012 Aug 8;21(9):1025–35. Available from:  
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203312448105>
36. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736–45.

37. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* [Internet]. 2016 Jun;123(6):1386–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642016002013>
38. Yap DYH, Ma MKM, Mok MMY, Tang CSO, Chan TM. Long-term data on corticosteroids and mycophenolate mofetil treatment in lupus nephritis. *Rheumatology* [Internet]. 2013 Mar 1;52(3):480–6. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kes293>
39. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Nov 17;365(20):1886–95. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1014460>
40. Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, van Daele PLA, Bredewold OW, Bakker JA, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* [Internet]. 2018 Jul;91:45–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841118300830>
41. Sakthiswary R, D’Cruz D. Intravenous Immunoglobulin in the Therapeutic Armamentarium of Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2014 Oct;93(16):e86. Available from: <https://journals.lww.com/00005792-201410020-00002>
42. Tselios K, Koumaras C, Urowitz MB, Gladman DD. Do current arterial hypertension treatment guidelines apply to systemic lupus erythematosus patients? A critical appraisal. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2014 Feb;43(4):521–5. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017213001558>

43. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 Jan;79(1):39–52. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2019-215882>
44. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2019 Oct;78(10):1296–304. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2019-215213>
45. López-Morales JM, Quintanilla-González L, Ramírez-Sandoval JC, Hinojosa-Azaola A. Early outcomes in kidney transplant recipients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* [Internet]. 2019;39(3):479–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-018-4234-7>
46. Renal Transplantation - TeachMeSurgery [Internet]. 2020 [cited 2021 May 4]. Available from: <https://teachmesurgery.com/transplant-surgery/organ-transplantation/renal/>
47. Wilson CH, Sanni A, Rix DA, Soomro NA. Laparoscopic versus open nephrectomy for live kidney donors. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2011 Nov 9;9(11). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006124.pub2>
48. Pasini J. Transplantacija bubrega – očekivanja i još uvijek prisutne dvojbe. *Medix*. 2011;17(92/93):188–92.
49. Rodríguez Faba O, Boissier R, Budde K, Figueiredo A, Taylor CF, Hevia V, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Transplantation: Update 2018.

- Eur Urol Focus. 2018;4(2):208–15.
50. Çeltik A, Şen S, Tamer AF, Yılmaz M, Sarsık B, Özkahya M, et al. Recurrent lupus nephritis after transplantation: Clinicopathological evaluation with protocol biopsies. *Nephrology* [Internet]. 2016 Jul;21(7):601–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/nep.12657>
  51. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, et al. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* [Internet]. 2001;1 Suppl 2:3–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12108435>
  52. Wong T, Goral S. Lupus Nephritis and Kidney Transplantation: Where Are We Today? *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2019;26(5):313–22. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.08.007>
  53. Plantinga LC, Patzer RE, Drenkard C, Kramer MR, Klein M, Lim SS, et al. Association of time to kidney transplantation with graft failure among us patients with end-stage renal disease due to lupus nephritis. *Arthritis Care Res* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2021 May 4];67(4):571–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.22482>
  54. Naveed A, Nilubol C, Melancon JK, Girlanda R, Johnson L, Javaid B. Preemptive kidney transplantation in systemic lupus erythematosus. *Transplant Proc* [Internet]. 2011;43(10):3713–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.08.092>
  55. Goyal N, Weiner DE, Levey AS. Kidney transplantation in lupus nephritis: Can we do even better? *Ann Intern Med*. 2019;170(4):266–7.

56. Vaidya S, Sellers R, Kimball P, Shanahan T, Gitomer J, Gugliuzza K, et al. Frequency, potential risk and therapeutic intervention in end-stage renal disease patients with antiphospholipid antibody syndrome: A multicenter study. *Transplantation*. 2000;69(7):1348–52.
57. Chung MC, Yu TM, Shu KH, Lan JL, Chen DY, Ho HC, et al. Influence of pretransplantation dialysis time and lupus activity on outcome of kidney transplantation in systemic lupus erythematosus. *Transplant Proc*. 2014;46(2):336–8.
58. Sabucedo AJ, Contreras G. ESKD, Transplantation, and Dialysis in Lupus Nephritis. *Semin Nephrol* [Internet]. 2015;35(5):500–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.08.011>
59. Ntatsaki E, Vassiliou VS, Velo-Garcia A, Salama AD, Isenberg DA. Renal transplantation for lupus nephritis: non-adherence and graft survival. *Lupus*. 2019;28(5):651–7.
60. Yu TM, Wen MC, Li CY, Cheng CH, Wu MJ, Chen CH, et al. Impact of recurrent lupus nephritis on lupus kidney transplantation: A 20-year single center experience. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2012 Apr 4 [cited 2021 May 5];31(4):705–10. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-011-1931-y>
61. Weng F, Goral S. Recurrence of lupus nephritis after renal transplantation: if we look for it, will we find it? [Internet]. Vol. 1, *Nature clinical practice. Nephrology*. Nature Publishing Group; 2005 [cited 2021 May 5]. p. 62–3. Available from: <https://www.nature.com/articles/ncpneph0028>
62. Meehan SM, Chang A, Khurana A, Baligan R, Kadambi P V., Javaid B. Pauci-immune and immune glomerular lesions in kidney transplants for systemic lupus erythematosus. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Sep;3(5):1469–78.

63. Song L, Wang Y, Zhang J, Song N, Xu X, Lu Y. The risks of cancer development in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2018 Dec 6;20(1):270. Available from: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-018-1760-3>
64. Jorgenson MR, Descourouez JL, Singh T, Astor BC, Panzer SE. Malignancy in Renal Transplant Recipients Exposed to Cyclophosphamide Prior to Transplantation for the Treatment of Native Glomerular Disease. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 May 5];38(1):51–7. Available from: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/phar.2059>
65. Ramsey-Goldman R, Brar A, Richardson C, Salifu MO, Clarke A, Bernatsky S, et al. Standardised incidence ratios (SIRs) for cancer after renal transplant in systemic lupus erythematosus (SLE) and non-SLE recipients. *Lupus Sci Med* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2021 May 5];3(1):e000156. Available from: <http://lupus.bmj.com/>
66. Campise M, Giglio E, Trespidi L, Messa P, Moroni G. Pregnancies in women receiving renal transplant for lupus nephritis: Description of nine pregnancies and review of the literature [Internet]. Vol. 24, *Lupus*. SAGE Publications Ltd; 2015 [cited 2021 May 5]. p. 1210–3. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203315583542>
67. McGrory CH, McCloskey LJ, DeHoratius RJ, Dunn SR, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in female renal recipients: A comparison of systemic lupus erythematosus with other diagnoses. *Am J Transplant*. 2003 Jan;3(1):35–42.
68. Naik A, Sharma S, Quigg RJ. Complement Regulation in Renal Disease Models. *Semin Nephrol* [Internet]. 2013 Nov;33(6):575–85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0270929513001368>

## 11. ŽIVOTOPIS

Ana Šević rođena je 24.01.1997. u Zagrebu. Od 2002. do 2003. godine pohađa Malu školu u Velikoj Gorici, a 2003. godine seli u Sisak kada upisuje i Osnovnu školu Viktorovac gdje sve razrede završava odličnim uspjehom. Za vrijeme osnovnoškolskog obrazovanja kao volonter sudjeluje u radu Udruge Kas, udruge za terapijsko i rekreacijsko jahanje. Godine 2011. upisuje Opću gimnaziju Sisak, a u akademskoj godini 2015./2016. upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. U sklopu fakulteta sudjeluje u radu studentske udruge Croomsic u vidu akcija mjerenja tlaka i šećera. U 2021. godini sudjeluje u provođenju zdravstvene skrbi kao ispomoć u cijepljenju protiv COVID-a 19 te nastavlja volontiranje u Udruzi Kas.