

rn

MEDICINSKI
RAZGLEDI



UNIVERZA
V LJUBLJANI

MF

Medicinska
fakulteta

univerzitetni
klinični center ljubljana
University Medical Centre Ljubljana



Andreja Aleš Rigler, Željka Večerić-Haler

GLOMERULNE BOLEZNI PRI ODRASLIH

Priročnik

GLOMERULNE BOLEZNI PRI ODRASLIH

doi: 10.61300/nefr

Priročnik je s sklepom Katedre za interno medicino UL MF z dne 21. 4. 2026 opredeljen kot temeljno študijsko gradivo pri predmetih Sečila in Izbrane teme iz sečil študijskega programa Enoviti magistrski študij medicine.

CIP – Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana
616.611(035)

GLOMERULNE bolezni pri odraslih : [priročnik] / [urednici] Andreja Aleš Rigler, Željka Večerić-Haler. – 1. izd. – Ljubljana : Medicinski razgledi, 2026

ISBN 978-961-6260-30-5
COBISS.SI-ID 276336131

ZALOŽNIK

Medicinski razgledi

UREDNICI

doc. dr. Andreja Aleš Rigler,
dr. med., specialistka nefrologije
izr. prof. dr. Željka Večerić-Haler,
dr. med., specialistka nefrologije

RECENZENTA

prof. dr. Jadranka Buturović Ponikvar, dr. med.,
specialistka interne medicine in nefrologije
prof. dr. Andrej Bren, dr. med., specialist
interne medicine, nefrologije in klinične
farmakologije

STROKOVNI PREGLED IN UREDITEV

Ana Dovč, dr. med., specialistka nefrologije
doc. dr. Andreja Aleš Rigler, dr. med.,
specialistka nefrologije

IZBOR PATOHISTOLOŠKEGA SLIKOVNEGA GRADIVA

izr. prof. dr. Nika Kojc, dr. med., specialistka
patologije

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

T (01) 543 79 44
E info@medrazgl.si
S www.medrazgl.si
POR: 02014-0050652588

GLAVNI UREDNIK

Matija Kiker

ODGOVORNA UREDNICA

Eva Pušnik

TEHNIČNI UREDNIKI

Rok Erzar, Niko Farič, Julija Kalcher, Tinka
Mesarič, Leonie Vrtačnik Horvat, Nina Zimič

UREDNIŠKI ODBOR

Hana Brezar, Ela Cerar, Ema Grašič, Katja
Halilovič, Matic Ivančič, Ana Jazbec, Pia
Maria Kerčmar, Nike Klun, Jaša Krevh, Ajda
Rojnik, Larisa Žerovnik

LEKTORICI

Ana Kumperger, Uršula Vimer Kovačec

PRELOM

SYNCOMP d.o.o.

TISK

TISK ŽNIDARIČ d.o.o.

NAKLADA

215 izvodov
1. izdaja

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Nika Kojc

PODPORNIKI

Katedra za interno medicino, Medicinska
fakulteta, Univerza v Ljubljani
Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni
klinični center Ljubljana

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2026

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerim koli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

GLOMERULNE BOLEZNI PRI ODRASLIH

Seznam avtorjev

Uvodni del

- 7 Uvod v glomerulne bolezni – Andreja Aleš Rigler
- 23 Laboratorijske preiskave pri obravnavi glomerulnih bolezni – Ana Dovč
- 33 Pristop k ledvični biopsiji: indikacije, red nujnosti napotitve, izvedba in zapleti – Jadranka Buturovič Ponikvar
- 43 Osnove histopatologije glomerulnih bolezni – Nika Kojc

Splošno o zdravljenju glomerulnih bolezni

- 59 Simptomatsko zdravljenje glomerulnih bolezni – Aleša Orsag
- 71 Osnove imunosupresivne terapije – Gregor Mlinšek
- 85 Zdravljenje glomerulnih bolezni z aferezo in imunsko adsorbcijo – Barbara Vajdič Trampuž, Matej Zrimšek, Jakob Gubenšek
- 103 Preventivna terapija in cepljenja ob imunosupresivni terapiji – Rok Vrevc

Glomerulopatije

- 111 Glomerulopatija z minimalnimi spremembami – Špela Borštnar
- 121 Fokalna segmentna glomeruloskleroza – Željka Večerič-Haler
- 131 Membranska nefropatija – Andreja Aleš Rigler

Glomerulonefritisi

- 143 Glomerulonefritis pri sistemskem lupusu eritematozusu – Nataša Gašperšič
- 151 Bolezen glomerulov pri antifosfolipidnem sindromu – Nataša Gašperšič
- 155 Glomerulonefritis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev – Nuša Avguštin Rotar
- 163 Bolezen, povezana s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani (Goodpasturjeva bolezen) – Nuša Avguštin Rotar
- 169 IgA nefropatija in IgA vaskulitis pri odraslih – Ana Dovč
- 179 C3 glomerulopatija in imunsko-kompleksni glomerulonefritis – Andreja Aleš Rigler
- 187 Krioglobulinemični glomerulonefritis – Tjaša Herič

Metabole in dedne glomerulne bolezni

- 199 Diabetična ledvična bolezen – Miodrag Janić
- 213 Alportov sindrom in bolezen tanke glomerulne bazalne membrane – Željka Večerić-Haler
- 221 Fabryjeva bolezen – Bojan Vujkovic

Monoklonske gamopatije z ledvičnim pomenom

- 229 Ledvične bolezni zaradi delovanja monoklonskih imunoglobulinov – Andrej Škoberne, Matevž Škerget
- 235 Glomerulonefritis z organiziranimi depoziti: imunotaktoidni glomerulonefritis – Rok Tilia
- 239 Glomerulonefritis z organiziranimi depoziti: fibrilarni glomerulonefritis – Rok Tilia
- 243 Amiloidoza – Andrej Škoberne, Matevž Škerget

Trombotična mikroangiopatija

- 251 Trombotična mikroangiopatija: hemolitično uremični sindrom in trombotična trombocitopenična purpura – Željka Večerić-Haler, Špela Borštnar

Glomerulne bolezni v nosečnosti

- 265 Nosečnica z glomerulno boleznijo – Andreja Marn Pernat

Glomerulne bolezni in dializa

- 277 Bolnik z glomerulno boleznijo na dializi – Blaž Slonjšak, Jernej Pajek

Glomerulne bolezni in presaditev ledvice

- 291 Priprava bolnika z glomerulno boleznijo na presaditev ledvice – Gregor Mlinšek
- 313 Ponovitev glomerulnih bolezni na presajeni ledvici – Tanja Belčič Mikič, Miha Arnot

Dodatek

- 325 Seznam kratic
- 335 Stvarno kazalo

SEZNAM AVTORJEV

- Doc. dr. Andreja Aleš Rigler, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; andreja.ales@kclj.si
- Prof. dr. Miha Arnol, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; miha.arnol@kclj.si
- Nuša Avguštin Rotar, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; nusa.avgustin@kclj.si
- Asist. dr. Tanja Belčič Mikič, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; tanja.belcic.mikic@kclj.si
- Asist. dr. Špela Borštnar, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; spela.borstnar@kclj.si
- Prof. dr. Jadranka Buturović Ponikvar, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jadranka.buturovic@kclj.si
- Ana Dovč, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; ana.dovc@kclj.si
- Dr. Nataša Gašperšič, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnišnica dr. Petra Držaja, Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana; natasa.gaspersic@kclj.si
- Prof. dr. Jakob Gubenšek, dr. med., Center za akutno in zapleteno dializo ter žilne pristope, Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jakob.gubensek@kclj.si
- Tjaša Herič, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; tjasa.heric@kclj.si
- Izr. prof. dr. Miodrag Janić, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; miodrag.janic@kclj.si
- Izr. prof. dr. Nika Kojc, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; Katedra za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; nika.kojc@mf.uni-lj.si

- Izr. prof. dr. Andreja Marn Pernat, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; andreja.marn-pernat@mf.uni-lj.si
- Doc. dr. Gregor Mlinšek, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; gregor.mlinsek@kclj.si
- Dr. Aleša Orsag, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; ales.orsag@kclj.si
- Prof. dr. Jernej Pajek, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jernej.pajek@kclj.si
- Blaž Slonjšak, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; blaz.slonsjak@kclj.si
- Doc. dr. Matevž Škerget, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; matevz.skerget@kclj.si
- Doc. dr. Andrej Škoberne, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; andrej.skoberne@kclj.si
- Rok Tilia, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; rok.tilia@kclj.si
- Asist. dr. Barbara Vajdič Trampuž, dr. med., Center za akutno in zapleteno dializo ter žilne pristope, Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; barbara.vajdic.trampuz@kclj.si
- Izr. prof. dr. Željka Večerič-Haler, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; zeljka.vecerichaler@kclj.si
- Rok Vrevc, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; rok.vrevc@kclj.si
- Prim. Bojan Vujkovic, dr. med., Fabry center, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec; bojan.vujkovic@sb-sg.si
- Doc. dr. Matej Zrimšek, dr. med., Center za akutno in zapleteno dializo ter žilne pristope, Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; matej.zrimsek@kclj.si

UVODNI DEL

Andreja Aleš Rigler¹

Uvod v glomerulne bolezni

OPOMNIKI

- Podocit z režno membrano je ključna struktura, ki preprečuje filtracijo albumina. Okvara v sestavi podocita in režne membrane vodi v albuminurijo – če je proces difuzen, v nefrotsko selektivno glomerulno proteinurijo oz. nefrotski sindrom. Glomerulna bazalna membrana in mezangij sta ključni strukturi, ki preprečujeta prehod večjih beljakovinskih molekul (npr. IgG) in eritrocitov. Njuna okvara povzroči poko v celotni filtracijski pregradi in prehod tudi večjih beljakovinskih molekul in eritrocitov v urin (neselektivna glomerulna proteinurija in eritrociturija).
- Glomerulne bolezni ločimo na glomerulonefritise in glomerulopatije. Pri glomerulonefritisih se patofiziološki proces odvija subendotelno oz. mezangijsko, v stiku s krvjo, in vodi v nastanek vnetja ter klinično v eritrociturijo oz. nefritični sindrom. Pri glomerulopatijah je primarni patofiziološki proces na subepitelni strani oz. na ravni podocita, t. j. na urinski strani bazalne membrane, zato vnetje ne nastane, temveč pride do albuminurije oz. nefrotskega sindroma.
- Ključna diagnostična metoda za opredelitev glomerulne bolezni je ledvična biopsija.
- Glomerulne bolezni zdravimo podporno (simptomatsko) in z imunosupresivnimi zdravili. Zdravimo jih glede na klinično sliko in glede na ohranjenost ledvičnega tkiva, kar opredelimo z ledvično biopsijo.
- Glomerulne bolezni so pomemben vzrok končne ledvične odpovedi, po transplantaciji pa se lahko z različno pogostostjo ponovijo na presajeni ledvici.

¹ Doc. dr. Andreja Aleš Rigler, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; andreja.ales@kclj.si

UVOD

Glomerulne bolezni v grobem ločimo na dve veliki skupini glede na bodisi prisotnost glomerulnega vnetja bodisi drugih nevetnih patogenetskih mehanizmov, ki okvarjajo filtracijsko pregrado. Glede na to jih delimo na glomerulonefritis in glomerulopatije. Glomerulne bolezni spadajo med redke bolezni. Kljub temu se ob vedno boljšem poznavanju etiologije in patofiziologije povečuje število odkritih primerov in se izboljšuje njihovo zdravljenje. Slednje postaja vedno bolj etiološko usmerjeno, kar vodi k ozdravitvi in obnovi glomerulov. S tem preprečujemo razvoj kronične ledvične bolezni (KLB) oz. končne ledvične odpovedi zaradi glomerulnih bolezni.

Pri razumevanju glomerulnih bolezni se srečujemo s številnimi težavami:

- Veliko težavo predstavljajo številne in različne razvrstitve oz. klasifikacije glomerulnih bolezni. Pri obravnavi glomerulnih bolezni se je sprva treba zavedati, v sklopu katere klasifikacije pravzaprav razpravljamo.
- Klinična razvrstitev uvršča glomerulne bolezni glede na klinično sliko, npr. nefrotski sindrom, nefritični sindrom, ki ga nekateri poimenujejo kar glomerulonefritis (akutni, hitro napredujoči ali kronični glomerulonefritis).
- Razvrstitev na podlagi histopatoloških ugotovitev je bila tradicionalno v veliki meri zasnovana na svetlobnomikroskopskem videzu glomerulov, kasneje pa tudi glede na ugotovitve imunofluorescenčne mikroskopije in elektronske mikroskopije, ki sta najpomembnejši preiskavi za etiološko opredelitev glomerulnih bolezni.
- Razvrstitev na podlagi osnovnega patogenetskega mehanizma bolezni loči glomerulne bolezni, posredovane s protitelesi, imunskimi kompleksi, primarne bolezni bazalne membrane, podocitov, bolezni zaradi primarne disregulacije komplementa in bolezni, povezane z monoklonskimi gamopatijami.
- Glomerulne bolezni lahko razvrščamo na podlagi povezave ledvične bolezni s temeljnimi predhodnimi ali soobstoječimi boleznimi, npr. z genetskimi, presnovnimi, infekcijskimi, onkološkimi boleznimi ali sekundarnimi boleznimi zaradi zdravil, drog ali izpostavljenosti okolju (tako imenovanimi sekundarnimi v nasprotju s primarnimi ali idiopatskimi ledvičnimi boleznimi).
- Treba se je zavedati, da nobena od klasifikacij ni popolnoma natančna, da se med seboj prekrivajo ter iz različnih zornih kotov opredeljujejo glomerulno bolezen.
- Čeprav določen patofiziološki proces povzroči določeno histopatološko sliko, je treba upoštevati, da je lahko enak histopatološki vzorec posledica različnih etiologij in obratno, enaka etiopatogeneza lahko povzroči različne histopatološke slike. Predvsem je to odvisno od tega, kje v glomerulu se patofiziološki proces odvija.
- Klinična slika glomerulnih bolezni ni odvisna samo od histopatološkega vzorca, temveč je odvisna tudi od količine prizadetih glomerulov (fokalne ali difuzne prizadetosti) in od sočasne prizadetosti drugih struktur nefrona (npr. sočasne tubulointersticijske prizadetosti).

Za boljše razumevanje glomerulnih bolezni moramo poznati sestavo glomerula, kar sledi v nadaljevanju tega prispevka, prav tako v tem poglavju poskušamo predstaviti patofiziologijo, patologijo in klinično sliko glomerulnih bolezni.

SESTAVA GLOMERULA IN GLOMERULNE FILTRACIJSKE PREGRADE

Glomerul ali ledvično telesce je del nefrona, kjer se odvija filtracija krvi. Sestavljen je iz endotelija, ki ga obdaja razširjeni del urinske cevčice – Bowmanova kapsula, ki je sestavljena iz parietalnega in visceralnega lista. Visceralni list se ovija okrog kapilar in jih razen v sredinskem delu v celoti obdaja. Sestavljen je iz glomerulne bazalne membrane (GBM) in podocitov. Podocit ima številne nožice, ki se med seboj prepletajo, med njimi je tako imenovana režna membrana (angl. *slit diaphragm*).

V sredinskem delu glomerula je mezangij, ki je podporni element kapilar, vpenja se v GBM, najbolj v predelu ob endotelijskih celicah posameznih kapilar, in daje tonus kapilaram oz. jih drži odprte. Mezangij je sestavljen iz mezangijskega matriksa in mezangijskih celic. Med aferentno in eferentno arteriolo glomerula se nadaljuje v jukstaglomerulni aparat. Ker GBM in podociti ne obdajajo kapilar oz. endotelija v celoti, sta notranjost kapilare in mezangij v sredini glomerula ločena samo z endotelijem, ki je zaradi velikih por (fenester) zelo prepusten za večje beljakovinske molekule in krvne celice (levkocite, makrofage), ki tako razmeroma preprosto prehajajo iz notranjosti kapilare v mezangij.

Fenestriran endotelij prekriva glikokaliks, ki je sestavljen iz sialoproteinov in glikozaminoglikanov in je negativno nabit. Kljub velikim fenestram endotelijske celice zaradi negativnega naboja glikokaliksa predstavljajo oviro za filtracijo negativno nabitih beljakovin, kot je albumin.

Endotelijske celice so pritrjene na GBM, ki je porozni preplet različnih zunaj-celičnih beljakovin: kolagena tipa IV, laminina, fibronektina, entaktina in drugih negativno nabitih glikoproteinov in žveplovih glukozaminoglikanov. Osrednji del GBM se imenuje lamina densa, bolj stranska dela pa lamina rara interna na endotelijski strani in lamina rara eksterna na epiteljski strani.

Na zunanji strani GBM se nanjo pripenjajo epiteljske celice – podociti. Slednji imajo številne nožice (pedikle), ki so med seboj tesno prepletene z modificiranimi dezmosomi, ki predstavljajo tako imenovano filtracijsko režno membrano. Sestavljajo jo različne ključne beljakovine, npr. nefrin in podocin. Ti povezujejo celične membrane s citoskeletom podocita.

Prostor med endotelijem in GBM se imenuje subendotelni prostor, prostor med GBM in epitelom pa subepiteljski prostor.

Endotelij kapilare z glikokaliksom, GBM in podocit oz. njegove nožice z režno membrano sestavljajo glomerulno filtracijsko pregrado.

Kljub temu da je glomerulna kapilara visoko prepustna za vodo in elektrolite, se večina beljakovin, razen tistih z majhno molekulsko maso, v normalnih pogojih ne filtrira.

Filtracijo beljakovin preprečujejo praktično vse strukture filtracijske pregrade, vendar je za preprečevanje filtracije albumina ključen podocit z režno membrano.

Če pride zaradi prirojenih ali pridobljenih vzrokov do poškodbe rečne membrane, citoskeleta podocita, posledičnega izginotja nožic podocitov in odlepljanja podocita od GBM, se filtracija albumina močno poveča. Če je okvara podocita fokalna, pride do albuminurije, če pa difuzno zajame podocite, pride do nefrotskega sindroma.

Kadar nastane razpoka v celotni filtracijski pregradi, se filtrirajo tudi eritrociti in večje beljakovine, npr. IgG. To se zgodi ob:

- povečanem hidrostatskem pritisku na GBM: v sklopu vnetja v glomerulu (glomerulonefritisa) ali ob spremenjeni hemodinamiki glomerula, npr. ob srčnem popuščanju,
- motnjah v delovanju mezangija (npr. mezangioproliferacijski glomerulonefritis), ki takrat slabše podpira glomerulne kapilare, zaradi česar pride do nastanka mikroanevrizem in pok vseh plasti glomerulne filtracijske pregrade,
- genetsko slabši sestavi GBM (motnji v sintezi kolagena, npr. Alportov sindrom – glej ustrezno poglavje v knjigi).

EPIDEMIOLOGIJA GLOMERULNIH BOLEZNI

Glomerulne bolezni so bile do okoli leta 2010 med vodilnimi vzroki za končno ledvično odpoved pri nas in v svetu. Zaradi razmaha metabolnega sindroma in sladkorne bolezni je sedaj glede na registre vodilni vzrok končne ledvične odpovedi diabetična ledvična bolezen. Čeprav incidenca in prevalenca glomerulnih bolezni še vedno naraščata (med letoma 1990 in 2019 porast incidence za 77 % in prevalence za 81 %), glomerulne bolezni niso vodilni vzrok končne ledvične odpovedi, kar je posledica njihovega boljšega odkrivanja in zdravljenja.

Med najpogostejše glomerulne bolezni v odrasli dobi sodijo IgA-nefropatija, fokalna segmentna glomeruloskleroza in membranska nefropatija. Njihova pojavnost je starostno, geografsko oz. rasno pogojena. Več o epidemiologiji posamezne glomerulne bolezni sledi v ustreznih poglavjih v priložniku.

PATOFIZIOLOGIJA GLOMERULNIH BOLEZNI

Pridobljene okvare glomerula

Glomerul si lahko predstavljamo kot mikrofilter (sito). V predel filtracijske pregrade in v mezangij se lahko ujamejo krožeči imunski kompleksi, protitelesa, monoklonski imunoglobulini (celotna molekula ali težke oz. lahke verige imunoglobulinov) ali odlomki komplementa. Imunski kompleksi lahko nastanejo *in situ*, ko se protitelesa vežejo na nativne ali vsajane antigene v glomerulu.

Če se imunski kompleksi, večklonska ali monoklonska protitelesa ter komplement odložijo v subendotelni prostor ali v mezangij, tam aktivirajo komplement. Ob tem nastanejo anafilatoksini, ki privlačijo vnetne celice, ki lahko zaradi velikih fenester med endotelijskimi celicami prispejo na mesto aktivacije patofiziološkega procesa in nastane vnetje. Glomerulne bolezni, ki nastanejo zaradi vnetja v glomerulu, imenujemo glomerulonefritisi. Kot odgovor na vnetje endotelijske ali mezangijske glomerulne celice proliferirajo. Patohistološko tak

vzorec vnetja poimenujemo endoproliferativni oz. mezangioproliferativni glomerulonefritis.

V primeru endoproliferativnega glomerulonefritisa, ki je posledica odlaganja imunskih reaktantov subendotelno, proliferat endotelijskih celic in vnetje v trenutku zamašita kapilarno zanko, kar povzroči akuten upad glomerulne filtracije (GF). Samo vnetje poveča hidrostatski tlak na glomerulno filtracijsko pregrado in privede do njenega poka, kar ima za posledico eritrociturijo, levkociturijo in neselektivno proteinurijo. Če bi se enak proces dogajal hkrati in difuzno v vseh glomerulih, bi klinično nastal akutni nefritični sindrom.

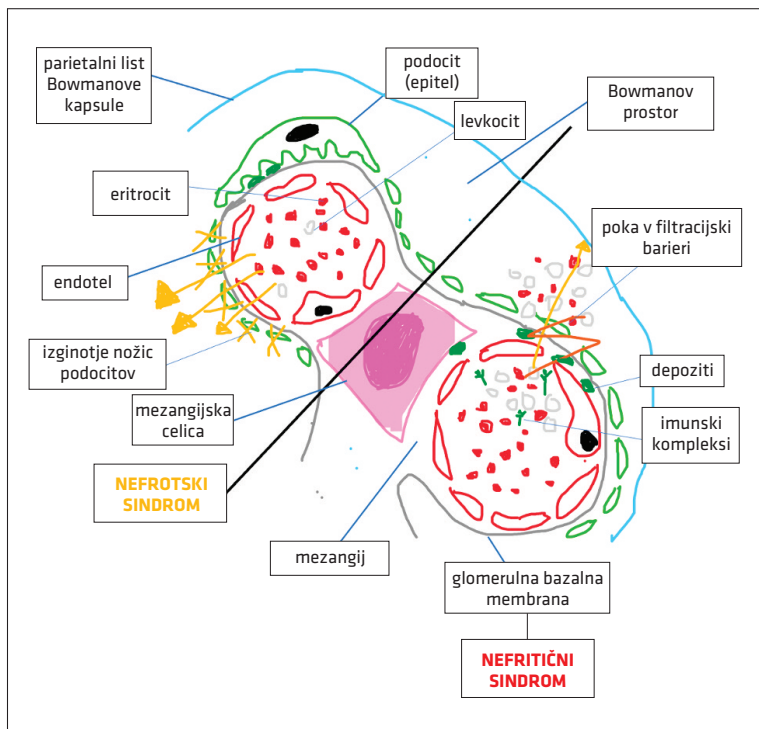
V glomerulu lahko zaradi subendotelnega odlaganja imunskih kompleksov, protiteles proti GBM, komplementa ali zaradi protiteles proti citoplazmi neutrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA) nastane hudo vnetje. Slednje ne povzroči samo razpoke, ampak nekrozo celotne filtracijske pregrade, zaradi česar se ves vnetni material, krvne celice in beljakovine v trenutku izlijejo v Bowmanov prostor (patohistološko je to ekstrakapilarni ali polmesečasti glomerulonefritis). To povzroči, da GF še lahko poteka. Po nekaj tednih vnetni material, nakopičen v Bowmanovem prostoru, stisne kapilarno zanko in povzroči zmanjšanje GF. Kljub temu da je okvara filtracijske pregrade v primeru nekroze največja, se klinično manifestira s časovnim zamikom, saj se GF zmanjša v tednih oz. v mesecih zaradi zgoraj navedenega mehanizma. Tako klinično sliko nefritičnega sindroma imenujemo hitro napredujoči glomerulonefritis.

Če se imunski reaktanti naložijo v mezangij, pride do vnetja in proliferacije mezangijskih celic v podpornem aparatu mezangija (mezangioproliferacijski glomerulonefritis). Ob tem mezangij ne deluje popolno in ne nudi več dobre podpore kapilaram. Nastanejo razpoke in psevdanevrizme v steni kapilar oz. v filtracijski pregradi, kar povzroči prehod eritrocitov in beljakovin v urin (brez-simptomna eritrociturija z blago glomerulno proteinurijo). Dodatno k proteinuriji pripomore okvara podocita zaradi citokinov, ki se sproščajo ob vnetju v mezangiju. Vnetno dogajanje v mezangiju (in ne v kapilarah) sprva ne vpliva na GF. Če vnetja v mezangiju oz. klinično minimalnih urinskih sprememb ne prepoznamo pravočasno, vodi to do brazgotinjenja in skleroze celotnega glomerula. Če skleroza glomerulov zajame več kot 60 % vsega ledvičnega tkiva, pričnejo zdravi nefroni hiperfiltrirati in se povečajo. Podociti, ki so končno diferencirane celice, povečanju ne sledijo, njihove nožice se razmaknejo, nastajati prične vedno večja selektivna proteinurija. GBM se razgali in pride v stik s parietalnim listom Bowmanove kapsule, kjer se prične nabirati hialini material in nastane lezija, ki jo imenujemo fokalna segmentna glomeruloskleroza. Slednja je posledica hiperfiltracije, zato govorimo o sekundarni fokalni segmentni glomerulosklerozi. Propad ledvičnega tkiva z leti vodi v zmanjšanje GF. Kadar je neprepoznan glomerulonefritis vzrok propada nefronov in nastanka KLB, govorimo o kroničnem nefritičnem sindromu.

Če nastanejo imunski kompleksi *in situ* zaradi reakcije protitelo/antigen na podocitu v subepitelijskem prostoru ali se v subepitelijski prostor odlagajo odlomki komplementa in monoklonska protitelesa, se tam prav tako aktivira komplement, kar vodi v nastanek anafilatoksinov, vendar pa tja vnetne celice ne

morejo migrirati, saj to preprečuje GBM. V tem primeru vnetja ni, nastane pa poškodba podocita zaradi neposrednih učinkov produktov aktivacije komplementa (membranska glomerulopatija). Ker v glomerulu ni vnetja, ostane GF nespremenjena. Zaradi spremenjenih sil v mikrookolju filtracijske pregrade lahko pride celo do hiperfiltracije. Poškodba podocita vodi v albuminurijo/proteinurijo oz. v nefrotski sindrom, kadar je okvara difuzna. Bolezni glomerula, ki imajo za skupni imenovalac okvaro podocita in pri katerih vnetje ne nastane, imenujemo glomerulopatije (podocitopatije).

Kadar pride do odlaganja imunskih kompleksov, monoklonskih protiteles, C3 komponente komplementa v subendotelni, subepitelni prostor in v predel GBM, nastane patohistološko membranoproliferativni glomerulonefritis, kjer se GBM zaradi depozitov razcepi in je osnova za poimenovanje tega glomerulonefritisa. Ker so imunski depoziti prisotni pod endotelijem, se aktivira vnetje, ki povzroči vse že naštetje značilnosti nefritičnega sindroma, sočasno so depoziti prisotni tudi pod podociti in jih okvarjajo, kar se kaže z nefrotskim sindromom ali nefrotskim sindromom (slika 1).



Slika 1. Zgradba glomerula in patofiziologija glomerulopatije in glomerulonefritisa.

Pri določenih bolezenskih stanjih (debelosti, sladkorni bolezni) pride zaradi različnih nevrohumoralnih razlogov primarno do glomerulne hiperfiltracije in hipertrofije. Podocit, ki je končno diferencirana celica, ne sledi povečanju celotnega glomerula, pride do njegove okvare in do okvare režne membrane, kar vodi v selektivno glomerulno proteinurijo. Nastane že omenjena lezija sekundarna hiperfiltracijska fokalna segmentna glomeruloskleroza.

Sekundarna fokalna segmentna glomeruloskleroza je patohistološki substrat KLB zaradi kateregakoli vzroka, ko pride ob propadu več kot 60 % nefronov sekundarno do hiperfiltracije preostalih nefronov, kar vodi v vedno večjo glomerulno proteinurijo.

Prirojene okvare glomerula

Glomerul, posebej podociti s filtracijsko režno membrano in GBM, je lahko okvarjen tudi zaradi genetskih mutacij beljakovin, ki jih sestavljajo. Poznamo številne mutacije v genih za molekule citoskeleta podocita in režne membrane, ki povzročajo okvaro citoskeleta in s tem izgubo nožic podocita, izgubo režne membrane in odlepljanje podocita od GBM, kar vodi v albuminurijo. Ker genetska okvara pomeni difuzno, globalno okvaro beljakovin v vseh podocitih, se tovrstne mutacije klinično izražajo kot nefrotski sindrom.

Mutacije v genih za kolagen, ki je glavna sestavina GBM, povzročijo slabšo kvaliteto GBM in ob tem sprva eritrociturijo. Ugotovili so, da so mutacije v genih za kolagen povezane tudi z okvaro podocita (nastanek fokalne segmentne glomeruloskleroze), kar se klinično kaže z različnimi stopnjami proteinurije. Mutacije v genih za kolagen so različno penetrantne in vezane na različne kromosome, zato se lahko izrazijo različno glede na spol in starost (glej poglavja o Alportovem sindromu in o fokalni segmentni glomerulosklerozi).

KLINIČNA SLIKA GLOMERULNIH BOLEZNI

Klinična slika glomerulnih ledvičnih bolezni je raznolika, odvisna je od etiologije, mesta odlaganja imunskih reaktantov v glomerulu, posledično različnih patohistoloških vzorcev ter količine glomerulov, zajetih v patološke procese (fokalna ali difuzna prizadetost). Značilne klinične sindrome, ki jih podrobneje opisujemo v nadaljevanju, prikazuje slika 2.

Glomerulna proteinurija in nefrotski sindrom

Izolirana (glomerulna) proteinurija

Izolirana proteinurija pomeni, da v urinu ni eritrociturije ali levkociturije in je GF normalna. Ob tem ni prisotnih drugih bolezni, ki bi jo pojasnile (npr. ni arterijske hipertenzije ali sladkorne bolezni). Največkrat jo najdemo ob pregledu urina pri sistematskih ali obdobjnih zdravniških pregledih. Največkrat je v ozadju fokalna segmentna nefroskleroza, membranska nefropatija ali IgA nefropatija. Preden potrdimo stalno glomerulno proteinurijo, moramo izključiti funkcionalno proteinurijo, ki je posledica hemodinamskih sprememb v glomerulu, ki lahko nastanejo ob fizičnem stresu, febrilnem stanju, srčnem popuščanju

in hiperreninemičnih stanjih. Izključimo lažno proteinurijo, ki je posledica izločkov iz spolovil. Izključimo tudi ortostatsko proteinurijo, ki se pojavlja le v pokončnem stanju, v ležečem položaju (ponoči) pa je ni.

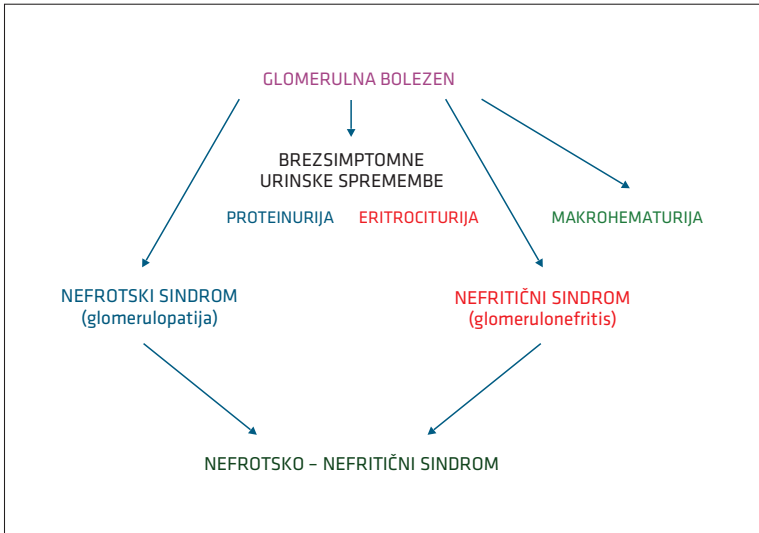
Bolnike s stalno glomerulno proteinurijo spremljamo v nefrološki ambulanti. Bolnikom opravimo nekatere serološke preiskave za morebitne glomerulopatije (določimo serumsko raven C3 in C4, proteinogram seruma, proste lahke verige v serumu, protitelesa proti receptorju za fosfolipazo A2 (angl. *anti-phospholipase A2 receptor antibody*, anti-PLA2R), C5b–9 v urinu in protijedrna protitelesa (angl. *anti-nuclear antibody*, ANA)). Bolnike sledimo sprva na pol leta, nato na eno leto. Če je proteinurija več kot 1 g dnevno ali ob zmanjšanju GF, dodatno pojavu eritrociturije ali arterijske hipertenzije, naredimo ledvično biopsijo.

Nefrotski sindrom

Nefrotski sindrom je tipična patognomonična klinična slika glomerulopatije (podocitopatije), ki difuzno zajame glomerule. Glomerulne bolezni, ki potekajo z nefrotskim sindromom, so naštetje v tabeli 1.

Za nefrotski sindrom je značilna pentada kliničnih znakov:

- selektivna glomerulna proteinurija več kot 3,5 g dnevno,
- hipoalbuminemija,
- otekline (edem),
- hiperholesterolemija,
- lipidurija.



Slika 2. Klinična slika glomerulnih bolezni.

Hipoalbuminemija je posledica izgub albumina z urinom. Jetra na to izgubo odgovorijo s povečano sintezo vseh beljakovin. Beljakovine z majhno molekulsko maso se bodo še naprej izgubljale z urinom, koncentracija beljakovin z veliko molekulsko maso v plazmi pa bo naraščala. Posledica tega je hiperlipidemija z močno povečano koncentracijo holesterola. Če gre za dlje časa trajajoč in na terapijo neodziven nefrotski sindrom, je pri bolnikih z nefrotskim sindromom hiperlipidemija kronična in je združena s srčno-žilnimi zapleti.

Otekline pri nefrotskem sindromu nastanejo po dveh mehanizmih. Po prvem mehanizmu (»*underfill*« teoriji) zmanjšan onkotski tlak botruje premiku tekočine iz kapilar v zunajcelični prostor. S tem se zmanjša učinkoviti cirkulirajoči volumen, kar povzroči povečano izločanje renina, aldosterona in vazopresina, ki povzročajo dodatno reabsorpcijo natrija. Po drugi teoriji (»*overflow*« teoriji) proteolitični encimi v distalnem tubulu aktivirajo natrijeve kanalčke in povzročijo primarno reabsorpcijo natrija, kar povzroči hipervolemijo in celo porast arterijskega tlaka. V praksi se verjetno oba mehanizma prepletata in vodita v otekline.

Hipoproteinemija in disproteinemija povzročata porast hitrosti sedimentacije (angl. *sedimentation rate*, SR), ki je lahko pri bolnikih z nefrotskim sindromom zelo povečana.

Koncentracija številnih beljakovin koagulacijske kaskade je pri nefrotskem sindromu spremenjena. Dodatno je pospešena agregacija trombocitov. Vse to vodi v hiperkoagulabilnost. Hiperkoagulacijsko stanje še dodatno povečujejo slaba pokretnost bolnika, sočasne okužbe in hemokonzentracija ob zmanjšanem volumnu plazme. Delež odraslih bolnikov z nefrotskim sindromom, ki utrpijo trombembolijo, je 10 %. Posredni marker za nastanek trombembolizmov je koncentracija serumskega albumina. Pogostost trombembolizmov je povečana, če je koncentracija serumskega albumina pod 25 g/l. Glomerulopatija, pri kateri je pogostnost trombembolizmov največja, je membranska nefropatija. Pogoste so venske tromboze, a možne tudi arterijske. Poseben zaplet je tromboza renalne vene, ki se pojavi pri 8 % bolnikov z nefrotskim sindromom; če jo aktivno iščemo, celo pri večjem odstotku. Tromboza renalne vene je lahko povsem asimptomatska, lahko se kaže z ledveno bolečino, hematurijo in poslabšanjem ledvične funkcije.

Z urinom se pri nefrotskem sindromu izgubljajo številne pomembne beljakovine, tudi beljakovina, ki veže vitamin D, zato imajo bolniki z nefrotskim sindromom pomanjkanje vitamina D. Bolniki z nefrotskim sindromom so nagnjeni k okužbam zaradi izgube imunoglobulinov z urinom kot tudi zaradi njihove ne povsem pojasnjene zmanjšane sinteze (predvsem pri glomerulopatiji z minimalnimi spremembami).

GF je primarno nespremenjena ali celo povečana. Do zmanjšanja GF in akutne ledvične okvare pri nefrotskem sindromu lahko pride zaradi zmanjšane cirkulirajočega učinkovitega volumna (prerenalne ledvične okvare, akutne tubulne nekroze), intrarenalnega edema, neželenih učinkov terapije (zaviralcev kalcinevrina, akutnega intersticijskega nefritisa po zdravljenju), hemodinamskih vplivov nesteroidnih revmatikov, zaviralcev angiotenzinske konvertaze (angl.

angiotensin-converting enzyme, ACE) ali sartanov, tromboze renalne vene, transformacije osnovne ledvične bolezni (npr. prehoda membranske nefropatije v ekstrakapilarni glomerulonefritis) in zaradi okvare tubulov ob perzistentni nefrotski proteinuriji.

Razen glomerulopatije z minimalnimi spremembami, ki je odzivna na steroide, lahko vse druge glomerulopatije, ki povzročajo nefrotski sindrom, vodijo v KLB. Največji dejavnik tveganja za napredovanje KLB je proteinurija, tako kot pri drugih ledvičnih boleznih. Poleg tega je proteinurija tudi dejavnik tveganja za pogostejša srčno-žilna obolenja. Sama glomerulna proteinurija preko aktivacije

Tabela 1. Pogoste glomerulne bolezni, ki se kažejo z nefrotskim sindromom. SARS-CoV-2 – koronavirus hudega akutnega respiratornega sindroma tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), anti-PLA2R – protitelesa proti receptorju za fosfolipazo A2 (angl. *anti-phospholipase A2 receptor antibodies*), anti-THSD7A – protitelesa proti trombospodin-tip-1 domena 7A (angl. *anti-thrombospondin type-1 domain-containing 7A antibodies*), ANA – protijedrna protitelesa (angl. *anti-nuclear antibodies*), anti-dsDNA – protitelesa proti dvojni vijačnici DNK (angl. *anti-double stranded DNA antibodies*), CRP – C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*).

Bolezen	Vzroki/povezava	Diagnostični serološki testi
Glomerulopatija z minimalnimi spremembami	<ul style="list-style-type: none"> • alergija, atopija, • nesteroidni antirevmatiki, • limfom, • virusne okužbe 	<ul style="list-style-type: none"> • anti-nefrinska protitelesa
Fokalna segmentna glomeruloskleroza	<ul style="list-style-type: none"> • zdravila, droge: pamidronat, heroin, • okužbe: HIV, SARS-CoV-2, • afriška rasa 	<ul style="list-style-type: none"> • protitelesa proti HIV
Membranska nefropatija	<ul style="list-style-type: none"> • idiopatska, • zdravila: zlato, penicilamin, nesteroidni antirevmatiki, • okužbe: hepatitis B, C, malarija, • lupusni nefritis, • malignomi: dojka, pljuča, • prebavila 	<ul style="list-style-type: none"> • anti-PLA2R, anti-THSD7A in protitelesa proti drugim antigenom na podocitih, • serologija, protitelesa proti virusu hepatitisa B in C, • ANA, anti-dsDNA
Imunsko-kompleksni membranoproliferativni glomerulonefritis	<ul style="list-style-type: none"> • C4 nefritični faktor 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ C3, ↓ C4
C3 glomerulopatija	<ul style="list-style-type: none"> • C3 nefritični faktor 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ C3, C4 normalen
Krioglobulinemični glomerulonefritis	<ul style="list-style-type: none"> • idiopatski, • hepatitis C, • bolezni odlaganja monoklonskih imunoglobulinov 	<ul style="list-style-type: none"> • krioglobulini, • revmatoidni faktor, serologija na virus hepatitisa C, • monoklonski zobec, • ↓ C3, ↓ C4
Amiloidoza	<ul style="list-style-type: none"> • difuzni plazmocitom, • monoklonska gamopatija, • sekundarna amiloidoza 	<ul style="list-style-type: none"> • monoklonski zobec, • proste lahke verige v serumu, • ↑ CRP.
Diabetična nefropatija	<ul style="list-style-type: none"> • diabetična mikroangiopatija na drugih organih 	<ul style="list-style-type: none"> • diagnostika sladkorne bolezni

komplementa poškoduje tubule in vodi v poškodbo vsega ledvičnega tkiva. Zmanjševanje proteinurije (delna ali popolna remisija) je zato cilj zdravljenja nefrotskega sindroma (glede zdravljenja glej ustrezna poglavja v knjigi).

Glomerulna eritrociturija in nefritični sindrom

Vnetje v glomerulu povzroči razpoko v glomerulni filtracijski pregradi, kar vodi v nastanek eritrociturije. Lahko nastane tudi levkociturija, če je prisotna velika eksudacija levkocitov. Proteinurija je nižja od 3,5 g dnevno in vsebuje tudi večje beljakovine (neselektivna glomerulna proteinurija).

Vnetje v glomerulu postopoma (in če ga ne zdravimo) vodi v zmanjšanje GF. Posledice zmanjšanja GF so oligurija, arterijska hipertenzija (posledica večje reabsorpcije natrija v proksimalnem tubulu in učinkov renina in aldosterona, ki se povečano izločata kot odgovor na zmanjšano GF) in otekanje (retenca natrija, ki sicer ni tako izrazita kot pri nefrotskem sindromu).

Glede na hitrost zmanjšanja GF ločimo:

- akutni,
- hitro napredujoči in
- kronični nefritični sindrom.

Kako hitro pride do zmanjšanja GF, je odvisno od števila prizadetih glomerulov (če so fokalno ali difuzno prizadeti) in od tega, do kakšne patohistološke oblike vnetja pride v samem glomerulu. Patohistološka slika je odvisna od tega, kje v predelu glomerula se odložijo imunski reaktanti.

Brezsimptomna eritrociturija

Če je eritrociturija na pogled neopazna (urin s prostim očesom ni rdečkast in jo najdemo le ob pregledu urina ob sistematskih pregledih), ob tem GF ni zmanjšana in ni arterijske hipertenzije, sindrom imenujemo izolirana eritrociturija oz. brezsimptomna (asimptomatska) eritrociturija, lahko tudi mikrohematurija. Težava pri diagnostiki eritrociturije je, da jo je treba opredeliti, ali je glomerulnega ali urološkega vzroka. Prisotnost akantocitov, dismorfnih eritrocitov, eritrocitnih cilindrov ali že najmanjše albuminurije kaže na glomerulni vzrok. Izolirano eritrociturijo spremljamo, če se dodatno pojavi proteinurija, arterijska hipertenzija ali se slabša ledvično delovanje, napravimo ledvično biopsijo.

Če je urin krvavkast s prostim očesom, govorimo o makrohematuriji. Ob makrohematuriji, ki nastane zaradi uroloških obolenj, se glomerulna makrohematurija razlikuje po tem, da je urin bolj rjavkast (urin barve kokakole ali kakava) in brez koagulov. Pojav temno rdečega, rjavkastega urina brez koagulov, ki poteka s topo ledveno bolečino ali brez, največkrat odraža difuzni IgA-glomerulonefritis. Ob tem še ni povečanega krvnega tlaka, oligurije ali zmanjšanja GF, tako da začetna klinična slika bolezni ni nefritični sindrom. Pri IgA-nefropatiji se makrohematurija pojavi sočasno z okužbo zgornjih dihal. Vsaka makrohematurija zahteva urološko diagnostiko ne glede na starost, razen če je glomerulna bolezen že znana in je makrohematurija zanjo značilna.

Eritrociturija in proteinurija

Zaradi razpok filtracijske pregrade poleg eritrocitov v urin uidejo tudi beljakovine, lahko tudi večjega velikostnega razreda. Če je GF normalna in ni prisotne arterijske hipertenzije, govorimo o brezsimptomni eritrocituriji s proteinurijo oz. o brezsimptomnih urinskih spremembah.

Bolnike z izolirano glomerulno eritrociturijo in proteinurijo pod 0,5 g dnevno ambulantno opazujemo, saj diagnoza glomerulne bolezni ne bi spremenila zdravljenja. Če proteinurija narašča in je večja kot 0,5 g/dan ali se GF zmanjšuje ali se pojavi arterijska hipertenzija, napravimo ledvično biopsijo. Značilni glomerulni bolezni, ki potekata z brezsimptomnimi urinskimi spremembami, sta bolezen tanke glomerulne bazalne membrane (TGBM) in IgA nefropatija, lahko pa tako potekajo tudi C3 glomerulopatija, fokalno potekajoč glomerulonefritis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis*, ANCA-GN), ali lupusni nefritis.

Akutni nefritični sindrom

Nastane nenadno, bolniki praktično čez noč ali v nekaj dneh opazijo temen urin, otekanje v obraz ali noge, zmanjšano odvajanje urina, lahko imajo glavobol. Izmerimo jim povišan krvni tlak in ugotovimo ledvično okvaro. V urinu ugotovimo eritrociturijo in proteinurijo, ki je manjša od 3,5 g dnevno. Najpogostejša glomerulna bolezen, ki se kaže s tako klinično sliko, je poststreptokokni glomerulonefritis, kjer se imunski kompleksi iz antigenov β -hemolitičnega streptokoka in protiteles proti njim odlagajo v subendotelijski del glomerula. Zdravljenje je simptomatsko z antibiotiki, ob vztrajajoči se klinični sliki tudi z imunosupresivnimi zdravili, predvsem glukokortikoidi.

Sindrom hitro napredujočega glomerulonefritisa

Ima vse lastnosti nefritičnega sindroma, ledvična okvara nastane akutno in hitro ter lahko v dnevih ali tednih napreduje tudi do popolne odpovedi ledvic, včasih tudi z uremično simptomatiko, ki zahteva nadomestno zdravljenje s hemodializo. Kako hitro se bo slabšalo ledvično delovanje, je odvisno od tega, koliko glomerulov je prizadetih (fokalna ali difuzna prizadetost). Pri tem glomerulonefritisu je okvara filtracijske pregrade najhujša, saj nastane nekroza filtracijske pregrade, skozi katero se filtrira vnetni material. Zaradi predhodno navedenih razlogov (prehodnega izboljšanja GF ob eksudaciji vnetnega prostora v Bowmanov prostor) lahko ta glomerulonefritis prepoznamo nekoliko pozno. Čim tako klinično sliko prepoznamo, je potrebno takojšnje ukrepanje, določitev seroloških preiskav in imunosupresivno zdravljenje, saj je okvara glomerula tu najhujša. Glomerulne žile sodijo med majhne žile, zato je hitro napredujoči glomerulonefritis pogosto povezan z vaskulitisom malih žil v drugih organih in je klinična slika povezana tudi z okvaro teh organov. Zelo pogosta je sočasna prizadetost alveolov (pulmoralni sindrom), kože, prebavil, živcev, sklepov in mišic. V sklopu vaskulitisa malih žil so prisotni tudi izraziti splošni simptomi in znaki, kot so huda oslabelelost, neješčnost, hujšanje, motnje gibanja, slabokrvnost, subfebrilna temperatura, povečana sedimentacija in povečani drugi kazalci vnetja.

Glomerulne bolezni, ki se kažejo s sindromom hitro napredujočega glomerulonefritisa, so glomerulonefritis v sklopu vaskulitisa, povezanega s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*, AAV), glomerulonefritis zaradi protiteles proti GBM in lupusni glomerulonefritis (tabela 2).

Kronični nefritični sindrom

Če eritrociturije in proteinurije ne prepoznamo in opredelimo pravočasno, lahko spregledamo fokalno potekajoč ali pretežno mezangioproliferacijski glomerulonefritis. Zaradi odsotnosti zdravljenja vnetje preide v glomerulosklerozo in čez leta, ko proces zajame več kot 60 % glomerulov, ugotovimo zmanjšanje GF in pojav arterijske hipertenzije. Zaradi sekundarne hiperfiltracije zdravih nefronov se pojavi vedno večja selektivna glomerulna proteinurija, eritrociturija je manjša kot pri akutnem ali hitro napredujočem glomerulonefritisu. Zaradi propada vitalnega tkiva in razvoja KLB se ledvice postopoma zmanjšujejo (na UZ manjše, kronično spremenjene ledvice). Najpogostejša glomerulna bolezen, ki se kaže s kroničnim nefritičnim sindromom, je IgA nefropatija.

Tabela 2. Glomerulonefritis – povezava klinične, patohistološke slike in etiologije. GBM – glomerulna bazalna membrana, GN – glomerulonefritis, ANCA-GN – glomerulonefritis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis*).

Klinična slika	Patohistološka slika glomerulonefritisa	Etiologija
Brezsimptomna eritrociturija in proteinurija	<ul style="list-style-type: none"> mezangioproliferacijski, tanka GBM, fokalni ekstrakapilarni 	IgA-nefropatija, C3 glomerulopatija, GN zaradi monoklonskih protiteles, Alportov sindrom, fokalni ANCA-GN, lupusni nefritis
Makrohematurija	mezangioproliferacijski	IgA nefropatija, C3 glomerulopatija
Akutni nefritični sindrom	endoproliferacijski	poststreptokokni GN, IgA-nefropatija, difuzni ANCA-GN, GN zaradi protiteles proti GBM
Hitro napredujoči glomerulonefritis	ekstrakapilarni	ANCA-GN, GN zaradi protiteles proti GBM, lupusni GN, krioglobulinemični GN, IgA vaskulitis
Kronični nefritični sindrom	mezangioproliferacijski	IgA nefropatija, C3 GN, lupusni GN
Nefrotsko – nefritični sindrom	membranoproliferacijski	C3 glomerulopatija, obinfekcijski GN, idiopatski Imunsko-kompleksni GN, lupusni GN, krioglobulinemični GN

Nefritično-nefrotski sindrom

Klinična slika je značilna in huda. Bolniki so močno otečeni, prisotna je zmanjšana GF, ki se hitro slabša, oligurija, arterijska hipertenzija, huda hipervolemija, nefritični sediment in nefrotska proteinurija/nefrotski sindrom. Do potrebe nadomestnega zdravljenja s hemodializo pride hitro zaradi neodzivnosti na diuretike in dodatne ultrafiltracije, prav tako je treba te bolnike glede na etiologijo čim prej zdraviti z imunosupresivnimi zdravili in plazmaferezo.

S tako klinično sliko se kaže na primer obinfekcijski glomerulonefritis ob tlečih okužbah v telesu, npr. endokarditisu ali osteomielitisu, kjer v nasprotju s poststreptokoknim glomerulonefritsom potekata okužba in glomerulna bolezen sočasno. Pri imunokomprimiranih bolnikih (starejših bolnikih, bolnikih s sladkorno boleznijo, bolnikih, ki prejemajo imunosupresivna zdravila) se okužba namreč ne zameji, ves čas se odlagajo imunski kompleksi iz antigenov infektivnih povzročiteljev in protiteles proti njim v glomerul in ga poškodujejo. Druge bolezni, ki se kažejo s to sliko, so idiopatski Imunsko-kompleksni glomerulonefritis, lupusni nefritis, krioglobulinemični nefritis, C3 glomerulopatija in bolezen odlaganja monoklonskih imunoglobulinov.

DIAGNOSTIKA GLOMERULNIH BOLEZNI

Glede na izraženi klinični sindrom glomerulne bolezni opravimo pri bolniku določene serološke in imunološke preiskave (glede laboratorijskih preiskav pri glomerulnih bolezni glej ustrezno poglavje).

Glavna diagnostična metoda za opredelitev glomerulne bolezni je ledvična biopsija s svetlobnomikroskopsko preiskavo, imunofluorescenco in elektronsko mikroskopijo.

Ledvično biopsijo opravimo ob zgoraj naštetih kliničnih slikah, razen če je potek ledvične bolezni skladen s potekom že znane obstoječe bolezni, ki okvari glomerule, kjer lahko diagnozo postavimo klinično, npr. pri sladkorni bolezni, arterijski hipertenziji in bolezni ledvic zaradi srčno-žilne prizadetosti.

Ledvične biopsije ne opravimo v primeru brezsimptomnih urinskih sprememb, ki pa jim je treba slediti. V primeru povečanja proteinurije nad 1 g dnevno pri bolnikih z izolirano glomerulno proteinurijo ali nad 0,5 g dnevno pri bolnikih s sočasno eritrociturijo ali zmanjšanju GF ali pojavu arterijske hipertenzije pa ledvično biopsijo opravimo. Tudi v primeru hitro napredujočega glomerulonefritisa, ki poteka v sklopu vaskulitisa malih žil in se kaže z akutno ledvično odpovedjo, pljučnimi krvavitvami in prizadetostjo drugih organov ter pozitivnimi serološkimi markerji, sprva prizadetosti ledvic ne opredeljujemo z ledvično biopsijo, ampak pričnemo s čimprejšnjim zdravljenjem. Ledvično biopsijo v tem primeru naredimo kasneje ob stabilizaciji klinične slike za oceno prognoze bolezni in zdravljenja.

Dokončno diagnozo glomerulne bolezni postavimo po konzultaciji patologa in nefrologa, ki prediskutirata potek bolezni, potencialne sprožilne dejavnike in patohistološko sliko (nefrološko-patološki seminar).

ZDRAVLJENJE GLOMERULNIH BOLEZNI

Vse glomerulne bolezni zdravimo simptomatsko, podporno: zdravimo albuminurijo oz. proteinurijo, arterijsko hipertenzijo, hiperlipidemijo, sladkorno bolezen, hipervolemijo, okužbe, hiperkoagulabilnost, z zdravili ohranjamo GF. Zdravljenje teh stanj je opisano v ustreznih poglavjih.

Podocitopatije in akutno vnetje v glomerulih zdravimo z imunosupresivnimi zdravili.

Zdravljenje glomerulnih bolezni je odvisno od klinične slike. Najagresivneje zdravimo sindrom hitro napredujočega glomerulonefritisa. Razen z glukokortikoidi zdravimo te bolnike še s ciklofosfamidom, rituksimabom in plazmaferezo (glej ustrezna poglavja). Še vedno je osnovno zdravljenje z glukokortikoidi, ki stabilizirajo citoskelet podocita in delujejo protivnetno v glomerulu. Seveda je zdravljenje z glukokortikoidi povezano s številnimi stranskimi učinki zdravil, ki jih blažimo s preventivnimi ukrepi (sočasno preprečujemo steroidno kostno bolezen, morebitni gastritis, sladkorno bolezen in oportunistične okužbe).

Čeprav je zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili nesporno pri sindromu hitro napredujočega glomerulonefritisa in nefrotskega sindroma, je odločitev težja glede zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili pri glomerulnih boleznih, ki so počasi napredujoče, vendar potekajo brez očitnejših kliničnih simptomov in znakov. Tovrstni bolezni sta IgA nefropatija in C3 glomerulopatija. Razvijajo se nova zdravila, ki se vpletajo v različne patofiziološke mehanizme nastanka bolezni (zdravila proti aktivaciji limfocitov B, zdravila proti komplementu, katerega aktivacija ima pomembno vlogo pri poškodbi glomerula pri različnih boleznih).

Bolezni glomerulov, ki jih odkrijemo prepozno, ko je že prisotna večinska globalna skleroza glomerulov in tubulointersticijska fibroza, klinično pa je že zelo zmanjšana GF (pod 30 ml/min), z imunosupresivnimi zdravili ne zdravimo, ampak se usmerimo v podporno zdravljenje z zaviralci ACE, zaviralci natrij-glukozenega prenašalca 2 (angl. *sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT2), zaviralci aldosterona, antiendotelinskimi zaviralci in drugimi zdravili (glej ustrezna poglavja v priločniku).

PONOVITEV GLOMERULNIH BOLEZNI NA PRESAJENI LEDVICI

Težava glomerulnih bolezni ni samo v tem, da napredujejo in privedejo do končne ledvične odpovedi, temveč dejstvo, da se lahko po presaditvi ledvice, ki je najboljša nadomestna metoda zdravljenja končne ledvične odpovedi, ponovijo na presadku. Praktično vse glomerulne bolezni se lahko ponovijo na presajeni ledvici, najpogosteje in najhitreje pa se ponovijo primarna fokalna segmentna glomeruloskleroza in s komplementom povezani glomerulonefritisi (glej ustrezna poglavja v priločniku).

PRIPOROČENA LITERATURA

- Floege J, Johnson RJ. Introduction to glomerular disease: Clinical presentations. In: Johnson RJ, Floege J, Tonelli M, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier, 2024. p. 193–206.
- Kopp JB, Anders HJ, Susztak K, et. al. Podocytopathies. *Nat Rev*. 2020; 6: 68. doi: 10.1038/s41572-020-0196-7
- Rennke HG, Denker BM. Pathogenesis of major glomerular and vascular diseases. In: Rennke HG, Denker BM, eds. *Renal pathophysiology. The essentials*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2024. p. 225–79.

Ana Dovč¹

Laboratorijske preiskave pri obravnavi glomerulnih bolezni

OPOMNIKI

- Stopnja proteinurije je eden najpomembnejših kazalcev tveganja za napredovanje ledvične okvare pri glomerulnih boleznih; izmerjena proteinurija v 24-urnem urinu ostaja zlati standard za vodenje zdravljenja, čeprav se v praksi pogosto uporablja ocenjena dnevna proteinurija oz. razmerje protein/kreatinin.
- Glomerulna eritrociturija – prisotnost dismorfnih eritrocitov, akantocitov in eritrocitnih cilindrov – kaže na glomerulno vnetje, ki pa ga odsotnost hematurije ne izključuje.
- Imunoserološke preiskave (npr. komplement C3/C4, protijedrna protitelesa, protitelesa proti citoplazmi nevtrofilcev, protitelesa proti glomerulni bazalni membrani, protitelesa proti receptorju za fosfolipazo A2) pomembno dopolnjujejo diagnostiko glomerulnih bolezni, vendar jih je treba vedno interpretirati skupaj s klinično sliko in izvidom ledvične biopsije.
- Komplementni sistem ima pomembno vlogo pri nekaterih glomerulnih boleznih; znižane koncentracije C3 in/ali C4 lahko pomagajo pri diferencialni diagnozi, medtem ko povišan C5b-9 v serumu ali urinu odraža aktivacijo komplementa, vendar ni dovolj specifičen za postavitev diagnoze.
- Nekateri novejši biomarkerji, zlasti protitelesa proti receptorju za fosfolipazo A2 pri membranski nefropatiji, so visoko specifični in uporabni tako za postavitev diagnoze kot za spremljanje aktivnosti bolezni ter odziva na zdravljenje.

¹ Ana Dovč, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; ana.dovc@kclj.si

UVOD

Opredelitev kronične ledvične bolezni (KLB) temelji na oceni glomerulne filtracije (oGF) in določitvi stopnje albuminurije (ali proteinurije). V obravnavi bolnika z glomerulno boleznijo ti dve preiskavi pogosto ne zadostujeta za odločitev o zdravljenju, še zlasti, kadar gre za aktivno fazo bolezni. V prispevku bomo obravnavali posebnosti pri interpretaciji osnovnih laboratorijskih preiskav pri bolniku z glomerulno boleznijo, poleg tega pa še posebne laboratorijske preiskave, ki jih uporabljamo pri diagnostiki in zdravljenju glomerulnih bolezni.

OCENA GLOMERULNE FILTRACIJE

Stopnja oGF glede na kreatinin in cistatin C bolje sovпада s tveganjem za zaplete KLB kot zgolj določitev oGF glede na kreatinin ali oGF glede na cistatin C, čeprav se v klinični praksi dvojna določitev uporablja predvsem v primerih, ko je določitev oGF glede na kreatinin manj zanesljiva. Raziskav, ki bi ugotovljale zanesljivost obeh metod specifično za bolnike z glomerulnimi boleznimi, ni.

Omejitve določitve oGF pri bolnikih s KLB ali akutno ledvično okvaro veljajo tudi za bolnike z glomerulnimi boleznimi. Zaradi kompenzatorne hiperfiltracije na nivoju delujočih glomerulov oGF upade šele, ko je okvarjena že polovica glomerulov. To je bilo prikazano za IgA nefropatijo in verjetno velja tudi za druge glomerulne bolezni, čeprav se točno razmerje med deležem okvarjenih glomerulov in upadom oGF verjetno razlikuje. Podaljšano sistemsko vnetje ali zdravljenje z glukokortikoidi je povezano z zmanjšanjem mišične mase s posledično zmanjšano tvorbo kreatinina in precenjeno oGF glede na kreatinin, prav tako pa zdravljenje z glukokortikoidi in sistemsko vnetje povišata cistatin C. Glomerulna hiperfiltracija je povezana s povečanim izločanjem kreatinina in cistatina C z urinom, kar vodi k precenjeni oGF. V nejasnih primerih je kombinacija oGF glede na kreatinin in

Tabela 1. Klinične situacije z zmanjšano zanesljivostjo ocene glomerulne filtracije glede na serumski kreatinin. oGF – ocena glomerulne filtracije.

Znižan serumski kreatinin (precenjena oGF)	Povišan serumski kreatinin (podcenjena oGF)
zmanjšana mišična masa (motnje hranjenja, sarkopenija/kaheksija idr.)	povečana mišična masa (ekstremni športniki, mišičnjaki, debelost idr.)
nadkolenska amputacija in paraplegija/tetraplegija	telesni napor, mrzlica, epileptični napad, stanja pospešenega katabolizma (npr. politravma, rabdomioliza)
sprememba prehranskega sloga (zmanjšan vnos beljakovin, prehrana pretežno na rastlinski osnovi)	povečan vnos mesa (rib), uživanje prehranskih dodatkov z vsebnostjo kreatina, raba anaboličnih steroidov (neodvisno od povečanja mišične mase)
napredovala rakava bolezen (kaheksija), srčno popuščanje, jetrna ciroza, živčno-mišične bolezni	zdravila, ki zmanjšajo tubulno izločanje kreatinina (npr. trimetoprim, cimetidin, fenofibrat)
hipertiroidizem	hipotiroidizem
nosečnost	

Tabela 2. Klinične situacije z zmanjšano zanesljivostjo ocene glomerulne filtracije glede na serumski cistatin C. oGF – ocena glomerulne filtracije.

Znižan serumski cistatin C (precenjena oGF)	Povišan serumski cistatin C (podcenjena oGF)
hipotiroidizem	akutno sistemsko vnetje
nefrotska proteinurija ^a	sistemski glukokortikoidi (predvsem pri > 8 mg metilprednizolona dnevno)
	hipertiroidizem
	rakave bolezni (predvsem nekatera hematološka obolenja z velikim celičnim obratom)
	kajenje
	debelost
	jetrna ciroza, srčno popuščanje ^a
	nosečnost (še zlasti tretje tromesečje) ^a

^a Klinični pomen je pomanjkljivo raziskan.

cistatin C verjetno zanesljivejša kot uporaba le enega biooznačevalca. Klinične situacije, kjer je zanesljivost oGF glede na kreatinin ali cistatin C omejena, so povzete v tabelah 1 in 2.

PREISKAVE URINA

Stopnja proteinurije je močno povezana s tveganjem za napredovanje ledvične okvare pri glomerulnih in drugih ledvičnih boleznih. Najnovejše smernice za zdravljenje glomerulnih boleznih poudarjajo, da je za bolnike z glomerulnimi boleznimi zlati standard določitev stopnje proteinurije še vedno izmerjena dnevna proteinurija iz zbranega 24-urnega urina. To priporočilo je osnovano na več okoliščinah:

- Določitev razmerja beljakovine/kreatinin v urinu (angl. *urine protein-to-creatinine ratio*, UPCR) iz naključnega vzorca urina je podvržena nihanju zaradi različnih dejavnikov, npr. cirkadianega ritma, prehrane ali telesne dejavnosti.
- UPCR je manj zanesljiva metoda določitve proteinurije predvsem pri višjih vrednostih (> 1,5–2 g/dan), poleg tega pa je sovpadanje med UPCR in izmerjeno dnevno proteinurijo manjše pri bolnikih z glomerulnimi boleznimi kot pri drugih ledvičnih boleznih (kar se je izkazalo predvsem za lupusni nefritis).
- Večina kliničnih preizkušanj zdravil za glomerulne bolezni v novejšem času temelji na izmerjeni dnevni proteinuriji za vključitev bolnikov in opredelitev izida zdravljenja.

Zaradi ocene, ali je bil 24-urni urin zbran v celoti, vedno določimo tudi izločen kreatinin, čeprav je tudi ta preiskava podvržena podobnim omejitvam določitve kreatinina, kot smo jih navedli pri serumskem kreatininu. Iz izločenega kreatinina lahko določimo ocenjen očistek kreatinina. Izločanje natrija v zbranem urinu odseva dnevni vnos natrija, ker se 90–95 % zaužitega natrija izloči preko

ledvic (preostanek predvsem s potom in blatom). Če je izločanje natrija podano v mmol, lahko glede na molekulsko maso natrijevega klorida določimo količino zaužite soli tako, da številko delimo s 17 (npr. izločenih 170 mmol natrija je enako zaužitih vsaj 10 g soli). Seveda ta ocena velja le v stabilnih kliničnih okoliščinah (ob stabilnem ledvičnem delovanju in stabilnem odmerku diuretika, če ga bolnik prejema).

Zbiranje 24-urnega urina je za bolnike časovno zahteven proces, nekateri tega tudi niso zmožni zaradi gibalnih ali drugih omejitev. Zato se v klinični praksi za spremljanje bolnikov mnogokrat poslužujemo rezultata UPCR. Zanesljivejši od naključnega vzorca za določitev proteinurije je prvi jutranji vzorec (praktično gledano je to ocena proteinurije čez noč), čeprav ta podceni proteinurijo za približno 20 % zaradi učinka ležanja. Kadar je predvidena sprememba zdravljenja ali ob bistvenih spremembah v bolnikovem kliničnem stanju, je – kadar je to mogoče – smiselna dopolnitev UPCR z izmerjeno dnevno proteinurijo zaradi večje zanesljivosti.

Albumin predstavlja večino beljakovin, izločenih z urinom. Selektivna albuminurija je značilna za podocitopatijo z minimalnimi spremembami. Delež albumina je manjši, kadar gre za hkratno tubulno okvaro. Določitev razmerja albumin/kreatinin v urinu (angl. *urine albumin-to-creatinine ratio*, UACR) pri zdravljenju (nediabetičnih) glomerulnih bolezni še nima jasnega mesta in je dražja preiskava kot UPCR. Po eni strani preiskava UACR slabše sovпада z izmerjeno dnevno proteinurijo kot UPCR, po drugi strani pa je enako zanesljiva za prognostično oceno tveganja za napredovanje ledvične okvare, kar se je izkazalo predvsem pri IgA nefropatiji. Poleg tega je UACR zanesljivejša in občutljivejša preiskava pri nižji proteinuriji (< 0,5 g/dan). Na voljo so tudi orodja za pretvorbo UPCR v UACR in obratno, kadar nimamo na voljo želene meritve (npr. spletno orodje univerze John Hopkins, ki je na voljo na spletni povezavi ckdpcrsk.org/pcr2acr).

Beljakovine z nizko molekulsko maso (npr. α_1 -mikroglobulin, proste lahke verige) sorazmerno dobro prehajajo preko glomerulne bazalne membrane (GBM) in se skoraj popolnoma resorbirajo v proksimalnem tubulu. Povečan delež beljakovin z nizko molekulsko maso v urinu je posledica motnje tubulne resorpcije ob tubulointersticijski ledvični bolezni ali pa zaradi tubulne okvare kot posledice napredovale glomerulne bolezni. Povečano izločanje prostih lahkih verig je v tem primeru blago, poliklonalno (prisotne so tako κ - kot λ -proste lahke verige) in ne povzroča dodatne tubulne okvare. Pri prelivni proteinuriji je zaradi visoke serumske koncentracije (v tem primeru monoklonskih) prostih lahkih verig resorpcijska kapaciteta proksimalnih tubulov presežena, zato nastajajo tubulni čepi, ki povzročijo tubulno okvaro. Neujemanje med nizko stopnjo albuminurije (npr. določeno na lističu) in UPCR je diagnostično za prisotnost večje količine lahkih verig v urinu (proteinurija Bence-Jones).

Pri bolnikih z nefrotskim sindromom nudi določitev deleža IgG v urinu prognostično informacijo. Kadar je delež IgG v urinu visok (razmerje med IgG in albuminom > 1 : 5), je povečano tveganje za slabši potek bolezni, verjetno pa tudi odpornost na zdravljenje z monoklonskimi imunoglobulini, kot je rituksimab.

Za presejanje prisotnosti hematurije zadostuje osnovna analiza na lističu, ki jo potrdimo z mikroskopsko preiskavo sedimenta urina. Eritrociti izgubijo svojo pravilno okroglo obliko ob »rinjenju« čez GBM in postanejo dismorfni. Pri zdravem preiskovancu jih v urinu zaznamo v zelo nizkem številu (< 3 na vidno polje visoke povečave). Akantociti so dismorfni eritrociti s tipičnimi okroglimi izrastki celične membrane, ki so zlahka prepoznavni in zato uporabni pri opredelitvi glomerulne eritrociturije. Cilindri nastajajo v ledvičnih tubulih. Kadar se v uromodulin (Tamm-Horsfallovo beljakovino) ujamejo eritrociti, to imenujemo eritrocitni cilindri, ki so sicer sorazmerno redka, ampak visoko specifična najdba za glomerulno eritrociturijo in običajno odseva hujše glomerulno vnetje. Poleg eritrocitov lahko pri glomerulnih boleznih v sedimentu najdemo še levkocite, ledvične tubulne celice in raznovrstne celične cilindre (poleg eritrocitnih še levkocitne, cilindre z ledvičnimi tubulnimi celicami ali mešane).

Posamezne ustanove oz. laboratoriji se med seboj zelo razlikujejo glede zmoglosti dodatnih analiz sedimenta urina. Pri rutinskem kliničnem delu se večinoma opiramo na rezultat avtomatskih analizatorjev, ki so zelo zanesljivi pri prepoznavanju in štetju eritrocitov v sedimentu, manj zanesljivi pa za druge elemente sedimenta urina, kot so cilindri. Kadar slike avtomatskega analizatorja dodatno pregleda izurjena oseba, je možna ocena deleža dismorfni eritrocitov v sedimentu – tradicionalno uporabljamo kriterij $> 40\%$ dismorfni eritrocitov ali $> 5\%$ akantocitov za opredelitev, da je hematurija verjetno glomerulnega izvora. V takih primerih je informativna tudi preiskava svežega vzorca urina pod mikroskopom, kot jo izvajamo v Raziskovalnem in kliničnem laboratoriju Kliničnega oddelka za nefrologijo v Ljubljani. Avtomatski analizatorji pri velikem številu celic v sedimentu podajo le semikvantitativno oceno. Natančnejši rezultat dobimo z uporabo pretočne citometrije: v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana je v uporabi štetje v komorici po Stansfeld-Webbu, kar omogoča natančnejše sledenje upada mikrohematurije kot kazalca odziva na zdravljenje.

Navsezadnje omenimo še, da glomerulna eritrociturija ni omejena samo na glomerulonefritis. Približno ena tretjina bolnikov z nefrotskim sindromom bo imela spremljajočo mikrohematurijo. Pri bolezni tankih membran ugotavljamo vztrajajočo mikrohematurijo brez drugih znakov za napredujočo ledvično okvaro (proteinurije, upada oGF). Pri nefropatiji, povezani z antikoagulantnim zdravljenjem, je v ospredju tubulna okvara zaradi obturatnih eritrocitnih čepov, glomerulne spremembe pa so minimalne. Po drugi strani velja tudi, da je lahko glomerulna prizadetost huda, vendar kljub temu v sedimentu najdemo majhno število celic, npr. pri trombotični mikroangiopatiji ali polmesečastem glomerulonefritisu, povezanem s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA), kjer je filtracija čez prizadete glomerule minimalna in ne prispeva bistveno k tvorbi urina.

IMUNOSEROLOŠKE PREISKAVE

Imunoserološke preiskave so pomembna dopolnitev v diagnostiki glomerulnih bolezni. Običajno se glede na bolnikovo klinično sliko odločimo za osnovni

nabor preiskav, ki jih po potrebi dopolnimo glede na izvid ledvične biopsije (tabela 3). Te preiskave večinoma ne zadostujejo za postavitve diagnoze, ampak jih moramo interpretirati glede na klinično sliko in izvid ledvične biopsije. V nekaterih primerih nam spremljanje upada koncentracije protiteles pomaga pri oceni odzivnosti bolezni na zdravljenje, ponoven porast pa lahko napoveduje zagon bolezni.

Ena izmed osnovnih klasifikacij glomerulnih bolezni je glede na koncentracijo komponent komplementov C3 in C4 (tabela 4). Znižan C3 se ne pojavi sicer izključno ob glomerulni bolezni, ampak spremlja tudi ateroembolično ledvično bolezen, IgG4-bolezen in nekatera druga stanja. Ob sumu na glomerulno bolezen, ki je povezana z motnjo regulacije aktivnosti komplemeta, lahko določimo tudi aktivnost klasične in alternativne poti, vendar glede na dostopnost testiranja C3 in C4 ter specifičnih protiteles ta preiskava izgublja na pomenu.

Povišana serumska koncentracija kompleksa C5b-9 odraža povečano aktivacijo komplemeta in s tem aktivnost bolezni, ki je posledica motene regulacije

Tabela 3. Osnovni nabor priporočenih laboratorijskih preiskav glede na klinično sliko. HbA1c – glikirani hemoglobin, HEp-2 test – test na celični liniji humanega epitelija tipa 2 (angl. *human epithelial type 2 cells test*), anti-dsDNA – protitelesa proti dvojni vijačnici DNK (angl. *anti-double stranded DNA antibodies*), HBV – virus hepatitisa B, HCV – virus hepatitisa C, anti-PLA2R – protitelesa proti receptorju za fosfolipazo A2 (angl. *anti-phospholipase A2 receptor antibodies*), THSD7A – trombospodin-tip-1 domena 7A (angl. *thrombospondin type-1 domain containing 7A*), RF – revmatoidni faktor, ANCA – protitelesa proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*), anti-GBM – protitelesa proti glomerulni bazalni membrani (angl. *anti-glomerular basement membrane antibodies*).

Nefrotski sindrom	HbA1c, lipidogram, proteinogram, C3 in C4, HEp-2 test, anti-dsDNA, presejalno testiranje na HBV, HCV in HIV, proteinogram, proste lahke verige, anti-PLA2R in THSD7A
Kronični nefritični sindrom	C3, C4, HEp-2 test, anti-dsDNA, presejalno testiranje na HBV, HCV in HIV, proteinogram, proste lahke verige
Akutni nefritični sindrom ali hitro napredujoči glomerulonefritis	hemokulture, anti-streptolizin O, C3, C4, HEp-2 test, anti-dsDNA, RF in krioglobulini, presejalno testiranje na HBV, HCV in HIV, ANCA, anti-GBM

Tabela 4. Glomerulne bolezni, povezane z znižanimi C3 ali C3 in C4.

Znižan C3	Znižana C3 in C4	Brez znižanja C3 ali C3 in C4
<ul style="list-style-type: none"> • postreptokokni glomerulonefritis, • glomerulonefritis, povezan z infekcijskim endokarditisom, • C3-glomerulopatija 	<ul style="list-style-type: none"> • lupusni nefritis, • krioglobulinemični glomerulonefritis 	<ul style="list-style-type: none"> • glomerulonefritis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev, • IgA nefropatija in IgA vaskulitis, • glomerulonefritis, povezan s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani

aktivnosti kompleksa. Povišana koncentracija kompleksa C5b-9 v urinu lahko odseva aktivacijo kompleksa v glomerulu ali tubulih, hkrati pa je tudi posledica povečane prepustnosti glomerulne filtracijske pregrade in sovpada z višjo proteinurijo. Povišanje koncentracije v serumu ali urinu ni dovolj specifičen kazalec za diagnozo glomerulnih bolezni. Višja koncentracija (v serumu ali urinu) je povezana z večjo aktivnostjo bolezni in s slabšo prognozo, vendar v obravnavi glomerulnih bolezni ta preiskava še nima jasnega mesta.

Uporabnejši za diagnozo glomerulnih bolezni, povezanih z motnjo kompleksa, je dokaz protiteles proti regulatorjem aktivnosti kompleksa. Pri nas je na voljo določitev avtoprotiteles proti konvertazi C3, t. i. nefritičnega faktorja C3, ki je povezan s C3-glomerulopatijo, poleg tega pa tudi protiteles proti faktorju H, katerih klinični pomen je manj poznan; določitev protitelesa proti faktorju B, nefritičnih faktorjev C4 in C5 zaenkrat pri nas še ni mogoča, čeprav se priporoča v diagnostiki z motnjo kompleksa povezanih glomerulnih bolezni. Poudariti moramo, da imajo nekatere komponente kompleksa precej kratek razpolovni čas, zato je za zanesljivost preiskave ključna hitra in ustrezna dostava vzorcev v laboratorij.

Pri sistemskih vezivnotkivnih boleznih si za postavitve diagnoze in spremljanje aktivnosti bolezni pomagamo z določitvijo protiteles proti znotrajceličnim antigenom s testom na celični liniji humanega epitelija tipa 2 (angl. *human epithelial type 2 cells test*, HEp-2 test). Ker se preiskava izvede na fiksirani celični liniji človeških epiteliju podobnih celic, hkrati zaznamo protitelesa proti znotrajceličnim antigenom jedra in citoplazme ter celice med delitvijo. Kar 15–20 % sicer zdravih preiskovancev bo imelo pozitivna protijedrna protitelesa (angl. *anti-nuclear antibodies*, ANA) v nizkem titru (1 : 80). Laboratorij ob izdaji rezultata opredeli tudi vzorec imunofluorescence (npr. homogena, lisasta ali nukleolarna imunofluorescenca), ki lahko precej dobro definira specifični antigen ali pa je zelo splošen. Specifična protitelesa proti topnim jedrnim antigenom (angl. *extractable nuclear antigen*, ENA) lahko določimo s posebno preiskavo. V diagnostiki glomerulnih bolezni so pri tej preiskavi pomembna protitelesa proti antigenu Ro (angl. *anti-Ro antibodies*, anti-Ro) in protitelesa proti antigenu La (angl. *anti-La antibodies*, anti-La), povezana s Sjögrenovim sindromom, protitelesa proti antigenu Scl70 (angl. *anti-Scl70 antibodies*, anti-Scl70) in protitelesa proti RNK polimerazi III (angl. *anti-RNA polymerase III antibodies*, anti-RNK polimeraza III), ki sta povezana s sistemsko sklerozo, in protitelesa proti Smithovemu antigenu (angl. *anti-Smith antibodies*, anti-Sm), ki so povezana z lupusim nefritisom. Za slednjega so značilna tudi protitelesa proti dvojni vijačnici DNK (angl. *anti-double stranded DNA antibodies*, anti-dsDNA), ki se določajo v ločeni preiskavi.

Protitelesa proti glomerulni bazalni membrani (angl. *anti-glomerular basement membrane antibodies*, anti-GBM) so visoko specifična in občutljiva za glomerulonefritis ali bolezen, povezano z anti-GBM. Ob visokem kliničnem sumu na bolezen nam pozitiven izvid preiskave omogoči zanesljivo prepoznavo in zdravljenje te zelo redke, vendar v veliki meri življenjsko ogrožajoče bolezni. Nekoliko bolj zapletena je situacija ob dokazani prisotnosti ANCA. Protitelesa, usmerjena proti proteinazi 3 (PR3) ali mieloperoksidazi (MPO), so v 90–95 % specifična za

vaskulitis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*, AAV). Drugače rečeno to pomeni, da ima 5–10 % bolnikov z AAV negativen izvid preiskave na prisotnost ANCA. To je še zlasti pogosto pri eozinofilni granulomatozi s poliangiitisom. Poleg tega so lahko ANCA pozitivna tudi pri drugih bolezenskih stanjih, npr. kronični vnetni črevesni bolezni ali sistemskem lupusu eritematozusu. Predvsem je problematična pozitivnost v primeru okužb, npr. infekcijskega endokarditisa, občasno se pojavijo tudi v zvezi z določenimi zdravili (npr. propiltiouracilom). Za razliko od preiskave z indirektno imunofluorescenco, ki glede na vzorec barvanja poda rezultat kot barvanje citoplazme za citoplazemska protitelesa ANCA in barvanje roba jedra za perinuklearna protitelesa ANCA, z encimskim imunskim testom kvantitativno določimo nivo in specifičnost protiteles ANCA za določen antigen (MPO, PR3). Če se rezultata obeh preiskav ne ujemata ali pa so protitelesa uperjena proti antigenom nejasnega kliničnega pomena (kot so elastaza, katepsin G in laktoferin), zaznana ANCA verjetneje niso povezana z vaskulitisom.

Velik napredek za obravnavo bolnikov z membransko nefropatijo je prineslo odkritje protiteles proti receptorju za fosfolipazo A2 (angl. *anti-phospholipase A2 receptor antibodies*, anti-PLA2R). Protitelesa anti-PLA2R so prisotna pri 70–80 % bolnikov z membransko nefropatijo, so visoko specifična za to diagnozo (> 95 %), njihov upad napoveduje klinični odziv na zdravljenje, ponoven porast pa je povezan s ponovnim zagonom bolezni. Od leta 2009, ko je bil prvič opisan PLA2R kot tarčni antigen pri membranski nefropatiji, je bilo odkritih že več kot 14 novih antigenov, le nekateri od njih so dostopni tudi izven raziskovalnega okolja. Zaenkrat je kot biološki označevalec v serumu na voljo še protitelo proti trombospondin-tip-1 domena 7A (angl. *anti-thrombospondin type-1 domain-containing 7A antibodies*, anti-THSD7A).

Omejitve in izzivi imunoseroloških testov vključujejo omejeno občutljivost in specifičnost nekaterih testov, kar lahko vodi do lažno pozitivnih ali lažno negativnih rezultatov. Laboratorijsko določanje nekaterih protiteles, ki so povezana z nastankom glomerulnih bolezni, trenutno ni na voljo za klinično rabo, npr. določanje anti-nefrinskih protiteles za diagnozo glomerulopatije z minimalnimi spremembami, ali pa je njihov dokaz možen le na ledvični biopsiji, ne pa tudi v serumu, npr. pri protitelesih proti nevronskega epidermalnemu rastnemu faktorju podobnemu proteinu 1 (angl. *neural epidermal growth factor-like protein 1*, NELL-1) pri membranski nefropatiji. V prihodnosti si obetamo nove biološke označevalce, ki bodo omogočili zanesljivejšo izbiro načina spremljanja odziva na zdravljenje, morda pa postopoma tudi zmanjšali potrebo po ledvični biopsiji za postavitev diagnoze in opredelitev odziva na zdravljenje.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Adingwupu OM, Barbosa ER, Palevsky PM, et al. Cystatin C as a GFR estimation marker in acute and chronic illness: A systematic review. *Kidney Med.* 2023; 5 (12): 100727. doi: 10.1016/j.xkme.2023.100727
- Cavanaugh C, Perazella MA. Urine sediment examination in the diagnosis and management of kidney disease: Core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019; 73 (2): 258–72. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.07.012
- Harrison TG, Tonelli M. Measuring albuminuria or proteinuria: Does one answer fit all? *Kidney Int.* 2023; 104 (5): 904–9. doi: 10.1016/j.kint.2023.08.008
- Hebert LA, Parikh S, Prosek J, et al. Differential diagnosis of glomerular disease: A systematic and inclusive approach. *Am J Nephrol.* 2013; 38 (3): 253–66. doi: 10.1159/000354390
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021 Oct; 100 (4S): S1–276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021

Jadranka Buturović Ponikvar¹

Pristop k ledvični biopsiji: indikacije, red nujnosti napotitve, izvedba in zapleti

OPOMNIKI

- UZ-vodena perkutana ledvična biopsija je varen, vendar invaziven poseg, ki ga izvajamo v lokalni anesteziji.
- Ledvična biopsija je indicirana za opredelitev diagnoze, aktivnosti in prognoze intrinzičnih ledvičnih bolezni.
- Punktiramo le eno ledvico, večinoma levo.
- Za biopsijo uporabljamo avtomatično napravo in igle različnega premera. Pri bolnikih s tveganjem krvavitve uporabljamo iglo manjšega premera.
- Pogoji za izvedbo biopsije so urejen krvni tlak, hemoglobin nad 100 g/l in normalni testi hemostaze.
- Biopsije nativne ledvice izvajamo med hospitalno obravnavo, po biopsiji je predvideno 24-urno mirovanje v postelji. Biopsije transplantirane ledvice izvajamo v dnevnem hospitalu.
- Zapleti biopsije so povezani s krvavitvijo, ki se kaže kot perirenalni hematoma ali makrohematurija, redkeje nastanejo arteriovenske fistule. Arteriovenske fistule so pogostejše po biopsiji transplantiranih ledvic.

¹ Prof. dr. Jadranka Buturović Ponikvar, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jadranka.buturovic@kclj.si

UVOD

Perkutana ledvična biopsija je nepogrešljiv del obravnave glomerulnih in drugih intrinzičnih ledvičnih bolezni. Kot začetek perkutanih ledvičnih biopsij šteje objava Iversena in Bruna iz Københavna leta 1951, ki sta izvajala aspiracijsko biopsijo desne ledvice v sedečem položaju. Pred tem so ledvične biopsije izvajali le ob kirurških posegih. Kark and Juehrcke sta leta 1954 uporabila Vim-Silvermanovo iglo namesto aspiracijske in spremenila položaj bolnika v leže na trebuhu, kar se uporablja tudi danes. Varianto te igle (angl. *cutting needle*), ki izrezuje stebriček ledvičnega tkiva, uporabljamo tudi danes. Do uvedbe UZ se je za prikaz ledvice uporabljala intravenska urografija, zato ledvic z zmanjšano funkcijo niso punktirali.

V 60. letih 20. stoletja so inovacije na področju histopatološke diagnostike ledvic (napredek imunofluorescence in elektronske mikroskopije) ter uvedba zdravljenja z dializo in transplantacijo ledvice rezultirale v nastanku nefrologije kot posebne klinične specialnosti. V Sloveniji je prvo perkutano ledvično biopsijo opravil dr. Ivo Rajšp, vodja Internega oddelka Splošne bolnišnice Slovenj Gradec, leta 1960.

Naslednji prelomni korak je bila uvedba UZ-vodene biopsije z avtomatično napravo za biopsijo (angl. *spring-loaded device*, »*Biopsy gun*«, v slengu »*pištola*«) v 80. letih 20. stoletja. To je pomembno izboljšalo varnost postopka, skrajšalo izvedbo biopsije, omogočilo biopsijo pri nedelujoči ledvici, sočasno pa pri veliki večini biopsij zagotovilo ustrezen vzorec ledvičnega tkiva.

Čeprav so s perkutano ledvično biopsijo začeli nefrologi, jo danes v številnih državah izvajajo radiologi. V Sloveniji ledvične biopsije pri odraslih bolnikih izvajajo nefrologi (Univerzitetni klinični center Ljubljana in Univerzitetni klinični center Maribor), na Pediatrični kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana pa jo izvajajo radiologi.

INDIKACIJE ZA LEDVIČNO BIOPSIJO

Biopsije nativnih ledvic

Ledvično biopsijo izvajamo za pridobitev diagnoze, ocene aktivnosti in prognoze intrinzičnih ledvičnih bolezni, na podlagi katerih so odločamo o zdravljenju. Pri nekaterih bolnikih ledvično biopsijo opravimo večkrat, predvsem zaradi ocene aktivnosti in reverzibilnosti bolezni, kar lahko pomembno vpliva in usmerja odločitve o zdravljenju.

Pri odraslih je ledvična biopsija indicirana pri neopredeljenem nefrotskem sindromu, persistentni ali naraščajoči proteinuriji, glomerulni hematuriji, hitrem zmanjšanju glomerulne filtracije, akutni ledvični okvari nejasne etiologije (po izključitvi prerenalnega in postrenalnega vzroka). Indicirana je tudi pri sistemskih boleznih z ledvično prizadetostjo. Pri otrocih biopsijo najpogosteje izvajamo pri nefrotskem sindromu, rezistentnem na zdravljenje z glukokortikoidi.

Nujnost biopsije je povezana z nujnostjo diagnoze zaradi uvedbe ali usmerjanja zdravljenja. Pri nujnih biopsijah večinoma gre za hitro slabšanje ledvičnega delovanja. Termin izvedbe biopsije je povezan z varnostjo izvedbe in potrebno

pripravo. V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana ledvične biopsije izvajamo vsak delovni dan v letu, preliminarni histološki izvid pa večinoma pridobimo naslednji dan.

Biopsije transplantiranih ledvic

Pri biopsiji transplantirane ledvice je, glede na indikacijo, več vrst biopsij:

- Indikacijske biopsije izvajamo ob kliničnem problemu, kot je slabšanje funkcije presadka, odsotnost izboljšanja funkcije v zgodnjem obdobju po presaditvi, sum na ponovitev osnovne bolezni, pred odločitvijo o pomembni spremembi vzdrževalne imunosupresivne terapije (npr. ali lahko varno opustimo terapijo z glukokortikoidi) idr.
- Nadzorno biopsijo izvajamo v vnaprej predvidenem času po transplantaciji, ko je klinično in laboratorijsko stanje stabilno. V Centru za transplantacijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana izvajamo nadzorne biopsije presadka po enem letu, da bi opredelili subtilna imunološka in druga dogajanja, ki jih ne moremo opredeliti z neinvazivno diagnostiko. Namen je prilagoditev vzdrževalne imunosupresivne terapije, v smeri sprejemljivega imunološkega tveganja in minimizacije stranskih učinkov imunosupresivne terapije.
- Nulte biopsije (angl. *zero biopsy*) se opravijo neposredno pred implantacijo ledvice, za katero je že odločeno, da jo bomo presadili, oz. pred začetkom perfuzije že implantirane ledvice. Namen je natančna histopatološka izhodiščna ocena ledvice, kar omogoča vrednotenje histoloških sprememb, ki so se pojavile po presaditvi. Obdelava vzorca ledvičnega tkiva je klasična.
- Predimplantacijske biopsije se uporabljajo pri organih mejne kakovosti, ko se v omejenem času odločamo ali bomo ledvico presadili. Histološka analiza je iz zmrzlih rezov, je pa zaradi tega kakovost tkivnega vzorca slabša v primerjavi s klasično obdelavo. Predimplantacijske biopsije je potrebno razlikovati od nultih biopsij, ki se opravijo, ko je odločitev o implantaciji ledvice donorja že sprejeta.

POGOJI ZA IZVEDBO LEDVIČNE BIOPSIJE

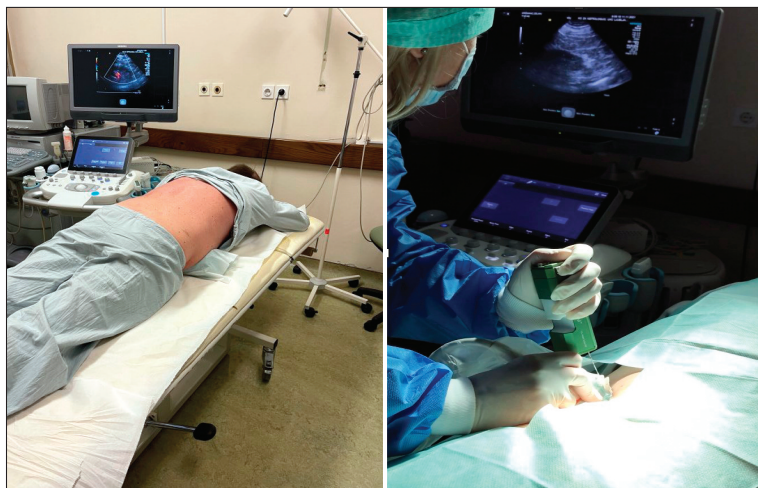
Za varno izvedbo posega morajo biti bolniki pripravljani. Pred biopsijo mora bolnik imeti opravljeno UZ-Doppler ledvic, da ocenimo, katero in kakšno ledvico bomo punktirali. Treba je preveriti laboratorijske izvide, hemogram in teste hemostaze. Preverjamo tudi število in funkcijo trombocitov z določanjem zapiralnih časov, posebej pri bolnikih z oslabljenim ledvičnim delovanjem ali bolnikih, ki prejemajo antiagregacijsko terapijo. Želimo, da imajo bolniki pred biopsijo krvni tlak manj kot 160/100 mmHg in koncentracijo hemoglobina > 100 g/l. Visok krvni tlak je namreč povezan z večjim tveganjem krvavitve. Ustrezna raven hemoglobina pred biopsijo je pomembna, če pride do krvavitve, poleg tega je trombocitna disfunkcija pri kronični ledvični bolezni manj izrazita ob višjem hemoglobinu. Ugoden vpliv hemoglobina na zapiralne čase opažamo do nivoja hemoglobina 110 g/l, pri višjem pa ne več.

IZVEDBA BIOPSIJE NATIVNE LEDVICE

Ledvična biopsija je razmeroma varen, vendar invaziven poseg s tveganjem predvsem za krvavitev, bodisi v okolico ledvice ali v votli sistem, redkeje arteriovensko fistulo. Tveganje zapletov je odvisno od dejavnikov, specifičnih za posamezne bolnike. Pri nekaterih populacijah bolnikov je tveganje zapletov pomembno večje, zato sta potrebna dodatna ocena koristi in tveganja posega ter prilagojen informirani pristanek. Pogoje za varno izvedbo ledvične biopsije preverjamo po ustaljeni klinični poti. Večinoma punktiramo levo ledvico v položaju na trebuhu. Desno ledvico punktiramo, če je ta solitarna, pomembno lažje dostopna od leve, ali so v spodnjem polu leve ledvice ciste, ki ovirajo biopsijo.

Biopsija se izvaja pod UZ-vodenjem v realnem času z uporabo avtomatične biopsijske naprave in igle Tru-Cut®, v lokalni anesteziji. Med odvzemu vzorca bolnik zadrži dih v srednjem ali globokem inspiriju. Pogosto mu pod trebuh postavimo manjšo valjasto blazino, da bi ledvico približali, fiksirali ali izboljšali kot, s katerim igla dostopa do ledvice. Nekateri bolniki blazino pod trebuhom slabo prenašajo (vazovagalna reakcija) in jo je včasih treba odstraniti, tudi med samim posegom.

Biopsijo izvaja en sam izvajalec, ki v eni roki drži UZ-sondo, v drugi pa biopsijsko napravo z iglo. Ledvico večinoma punktiramo dvakrat z namenom pridobitve dveh stebričkov tkiva. Pogosto po vsaki punkciji (obvezno pa po zadnji) z UZ-Dopplerjem preverimo prisotnost aktivne krvavitve, hematoma ali arteriovenske fistule. Preverjanje po vsaki punkciji je za varnost posega in odločanje o nadaljevanju punkcije zelo koristno. Prisotnost tehnika iz Inštituta za patologijo



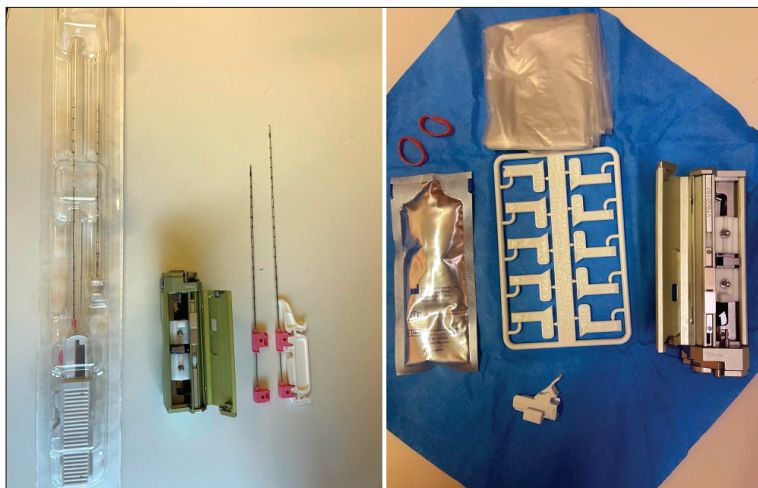
Slika 1. Položaj bolnika med biopsijo; pod trebuhom je okrogla blazina (levo). Biopsijo izvaja en izvajalec, v desni roki drži UZ-sondo z vodilom, v levi roki avtomatično biopsijsko napravo, položaj igle spremlja na ekranu med posegom (desno).

Medicinske fakultete je zelo pomembna za pridobitev vzorca ustrezne kakovosti ob minimalnem tveganju posega. Če npr. po prvi punkciji z UZ-Dopplerjem opazimo aktivno krvavitev iz punkcijskega mesta v okolico, ob tem pa pregled vzorca pod disekcijskim mikroskopom pokaže, da je vzorec tkiva zelo dober oz. okvirno zadosten, lahko z biopsijo zaključimo. Če pa prvi vzorec ni optimalen, se lahko odločimo drugače, posebej če histološka diagnoza ključno vpliva na zdravljenje: počakamo, da se aktivna krvavitev preneha in ponovno punktiramo nekoliko stran od mesta prve punkcije.

Za varno izvedbo ledvične biopsije pri vse bolj zapletenih bolnikih sta nujna dobro poznavanje diagnostike ledvic z UZ-Dopplerjem in ustrezna frekvenca posegov.

IZBIRA IGLE

Večinoma uporabljamo igle premera 18 G (angl. *gauge*; tanjša, zunanji premer 1.27 mm) in 16 G (debelejša, zunanji premer 1.65 mm). Debelejša igla zagotovi boljši vzorec tkiva in več glomerulov, je pa lahko povezana z večjim tveganjem krvavitve. Pri bolnikih, pri katerih je tveganje krvavitve večje, uporabljamo tanjšo iglo. Včasih začnemo s tanjšo iglo in, če ni aktivne krvavitve po prvem odvzemu prvega vzorca (kar ocenjujemo z UZ-Dopplerjem), preidemo na debelejšo. Nekoč so bile v uporabi tudi še debelejšše igle, 14 G, pri katerih smo opazili več zgodnjih in tudi poznih krvavitev (hematomov), zato se je uporabo te igle večinoma opustilo.



Slika 2. Biopsijska naprava z iglo za enkratno uporabo (levo, bela), biopsijska naprava za večkratno uporabo (zelena) in sterilni set za biopsijo: vodilo, sterilni gel, sterilna folija za UZ-sondo in biopsijska naprava (desno).

Večina smernic priporoča uporabo igle 16 G kot najboljši kompromis med kakovostjo vzorca ledvičnega tkiva in verjetnostjo zapletov. Prednost te igle je tudi, da se boljše vidi na UZ in se manj upogiba med prodiranjem skozi tkiva do spodnjega pola ledvice. Pri tanjši igli, 18 G, je pomembna tudi izbira dolžine igle (20 cm ali 16 cm). Krajša igla ima manjšo tendenco, da se upogiba, kar je pomembno pri pridobitvi ustreznega vzorca. Redno jo uporabljamo pri biopsiji transplantiране ledvice (ki jo izvajamo v dnevnem hospitalu) ter tudi pri nativni ledvici, če ledvica ni pregloboko.

Avtomatična biopsijska naprava je lahko za večkratno ali enkratno uporabo. V naši praksi uporabljamo napravo za večkratno uporabo z iglami za enkratno uporabo zaradi dobrih izkušenj in kakovosti igel, kar je še posebej pomembno pri uporabi tanjših igel.

Kakovost igle in avtomatične biopsijske naprave sta kritičnega pomena za ustrezen tkivni vzorec, od katerega je odvisna zahtevna in draga histopatološka diagnostika.

POSEBNOSTI BIOPSIJE TRANSPLANTIRANE LEDVICE

Poleg specifičnih indikacij pri transplantiрани ledvici so razlike tudi proceduralne. Bolnik leži na hrbtu, zadrževanje diha ni potrebno. Večinoma želimo punktirati spodnji pol z vstopnim mestom lateralno od operativne brazgotine, da se izognemo črevesju. Če to ni možno, punktiramo predel, kjer je parenhim najlažje dostopen. Izjemoma ledvico punktiramo delno ali popolnoma na boku. Biopsije transplantiраниh ledvic, razen v redkih primerih, izvajamo v dnevnem hospitalu, okrog osme ure zjutraj, bolnik leži pet do šest ur in je po kontrolni preiskavi z UZ-Dopplerjem odpuščen domov.

Čeprav je biopsija transplantiране večinoma lažje izvedljiva kot biopsija nativne, predvsem zaradi bližine in boljše vidljivosti ledvice in igle med potekom biopsije ter odsotnosti respiratornega premikanja ledvice, so tudi manj ugodne okoliščine. Iliakalne žile so pogosto v neposredni bližini, ledvica je včasih slabše dostopna, atipično položena ali atipično rotirana. Zato je pred biopsijo potrebna skrbna ocena z UZ-Dopplerjem, tudi ocena orientacije ledvičnega hilusa.

PREVERJANJE USTREZNOSTI PRIDOBLENEGA TKIVNEGA VZORCA

Med izvedbo ledvične biopsije preverjamo kakovost vzorca ledvičnega tkiva. Vsak pridobljeni stebriček takoj predamo prisotnem tehniku iz Inštituta za patologijo, ki ga preverja pod disekcijskim mikroskopom ter izvajalcu sporoči predvsem prisotnost glomerulov. Tkivo je lahko že vidno makroskopsko spremenjeno, ni kompaktno, pri nekrozah lahko vidimo tigraste krvavitve na vzorcu. Pri transplantiрани ledvici pogosto vidimo delček kapsule. Podatka o številu glomerulov ne moremo pridobiti med posegom, je pa zadostnost števila glomerulov odvisna od vrste pričakovane bolezni. Praviloma zadošča 10–15 glomerulov, pri fokalnih boleznih več. Za nekatere bolezni pa lahko zadošča en sam bolezensko spremenjen glomerul (membranska nefropatija, glomerulopatija z minimalnimi



Slika 3. Pregled tkivnega stebrička pod diskocijskim mikroskopom.

spremembami). Vzorec tkiva se razdeli na tri dele: za svetlobnomikroskopsko, imunofluorescenčno in elektronsko mikroskopsko preiskavo. Vsaka zahteva specifično shranjevanje vzorca tkiva. Pri biopsiji transplantirane ledvice od suhega tkivnega vzorca (še preden smo ga izprali s fiziološko raztopino) oddelimo 3–4 mm del stebrička za molekularne preiskave (MMDx®).

OBRAVNAVA PO ZAKLJUČENI BIOPSII

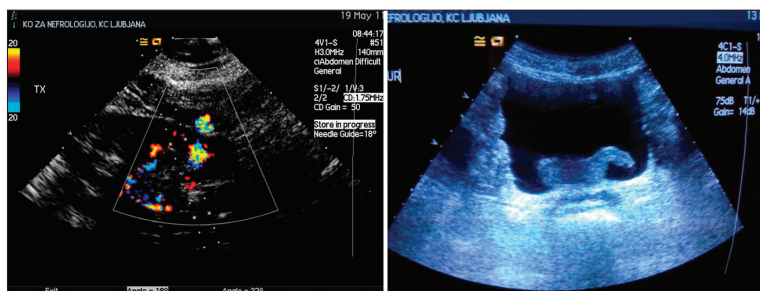
Neposredno po posegu na punkcijsko mesto postavimo peščeno vrečko, ki se odstrani po treh urah. Spremljamo krvni tlak in vzorec urina glede prisotnosti makrohematurije. Čeprav v nekaterih državah biopsije izvajajo tudi ambulantno oz. v dnevnem hospitalu, je analiza časovne pojavnosti zapletov (krvavitev) pokazala, da se pomemben delež zapletov pojavlja po več kot osmih urah od opravljenega posega. V naši klinični praksi bolnike po biopsiji nativne ledvice opazujemo 24 ur po posegu in opravimo kontrolni UZ-Doppler naslednji dan po biopsiji. S tem opredelimo prisotnost morebitnega hematoma ali arteriovenske fistule. Dva do tri tedne po biopsiji odsvetujemo hujše obremenitve (dvigovanje težkih bremen, naporna telovadba) ali aktivnosti, ki povzročajo tresenje (npr. vožnja z motorjem). Razlog za to je možnost poznih krvavitev iz punkcijskega mesta, kar se sicer zgodi zelo redko.

ZAPLETI PO LEDVIČNI BIOPSII

Večina zapletov, povezanih z ledvično biopsijo, se pojavi v prvih 24 urah po biopsiji. Najpogostejši zapleti so povezani s krvavitvijo bodisi v okolico ledvice (perinefrični hematoma) bodisi kot makrohemiturija; v nekaterih primerih je potrebna transfuzija. Eritrociturija se pokaže pri večini bolnikov in je tudi znak, da je igla prebodla ledvični parenhim. Ne štejemo je kot zaplet. Če pri makrohemituriji pride do nastanka strdkov, se lahko pojavijo tudi kolike in blaga hidronefroza. Strdke lahko UZ vidimo tudi v mehurju. Hujša krvavitev s potrebo po transfuziji se pojavlja redko. Hude krvavitve obravnavajo interventni radiologi, ki lahko embolizirajo arterijo, iz katere bolnik aktivno krvavi. Kirurški poseg je potreben le izjemoma. Včasih, sicer zelo redko, je potrebna nefrektomija.



Slika 4. Hematom ob spodnjem polu leve ledvice po biopsiji (punktirana ledvica je na sliki desno, pod vranico, CT-preiskava je bila indicirana zaradi intenzivnih bolečin po posegu).



Slika 5. Arteriovenska fistula in aktivna krvavitev neposredno po biopsiji (levo), strdek v mehurju ob makrohemituriji (desno).

Kontrolni UZ-Doppler punkcijskega mesta ledvice izvajamo neposredno po opravljeni biopsiji ali tudi po vsakem posamičnem odvzemu tkivnega vzorca. Z UZ-Dopplerjem včasih opazimo aktivno krvavitev iz ledvice. Omenjena krvavitev se po nekajminutnem opazovanju in posredni manualni kompresiji, usmerjeni proti spodnjem polu ledvice, praviloma ustavi. Neposredna kompresija ni možna, ker je ledvica zakrita z rebri. Včasih se formira hematoma; občasno ga ne vidimo. Ker hematoma pogosto pritiska na vbojno mesto na kapsuli ledvice, ta lahko prispeva k ustavitvi aktivne krvavitve. Posredna znaka večjega hematoma sta slabša vidljivost ledvice in njenih kontur v primerjavi z vidljivostjo pred posegom ter vtis, da je ledvica pomembno globlje, kot je bila prej. Pri sumu na večji hematoma je najbolje čimprej opraviti CT, ker je UZ-opredelitev lahko nezanesljiva, dodatno pa se izgublja čas do potencialno potrebne intervencije.

Drugi zapleti biopsije native ledvice, kot je npr. arteriovenska fistula, so redkejši, zelo redko pa pride do punkcije plevre ali trebušnih organov. Pri biopsiji transplantirane ledvice je arteriovenska fistula najpogostejši zaplet in se pojavi v 7,3 % primerih. Arteriovenske fistule se večinoma spontano zaprejo, lahko pa persistirajo. V segment presadka z arteriovensko fistulo ne punktiramo več.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Buturovič Ponikvar J. Ledvična biopsija. In: Košnik M, Štajer D, eds. *Interna medicina*. 5th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta; Slovensko zdravniško društvo; Buča; 2018. p. 966–8.
- Najafian B, Lusco MA, Alpers CE, et al. Approach to kidney biopsy: Core curriculum 2022. *Am J Kidney Dis*. 2022; 80 (1): 119–31. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.08.024
- MacGinley R, Champion De Crespigny PJ, Gutman T, et al. KHA-CARI Guideline recommendations for renal biopsy. *Nephrology*. 2019; 24 (12): 1205–13. doi: 10.1111/nep.13662
- Hogan JJ, Mocanu M, Berns JS. The native kidney biopsy: Update and evidence for best practice. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11 (2): 354–62. doi: 10.2215/CJN.05750515
- Whittier WL, Gashti C, Saltzberg S, et al. Comparison of native and transplant kidney biopsies: Diagnostic yield and complications. *Clin Kidney J*. 2018; 11 (5): 616–22. doi: 10.1093/ckj/sfy051

Nika Kojc¹

Osnove histopatologije glomerulnih bolezni

¹ Izr. prof. dr. Nika Kojc, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; Katedra za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; nika.kojc@mf.uni-lj.si

UVOD

Ledvična biopsija z analizo tkiva s svetlobnomikroskopskimi preiskavami, imunofluorescenčnimi in elektronskomikroskopskimi preiskavami je ključna diagnostična metoda v nefrologiji, zlasti pri glomerulnih boleznih. Povezovanje histopatoloških izvidov s kliničnimi podatki (npr. ledvično funkcijo, proteinurijo, krvnim tlakom) pogosto izboljša napoved bolezni, kar je dobro dokumentirano pri IgA nefropatiji in sistemske lupusu eritematozusu. Nekatere ultrastrukturne spremembe v glomerulih, kot so zlitje nožic podocitov in spremembe glomerulne bazalne membrane, so lahko povezane tudi z molekularnimi značilnostmi bolezni.

POMEN LEDVIČNE BIOPSIJE V SVETU IN PRI NAS

Perkutana UZ-vodena igelna biopsija ledvice je danes ključni sestavni del klinične diagnostične obravnave ledvičnih bolnikov in je usmerjena v diagnostiko internističnih bolezni. Indikacije za ledvično biopsijo vključujejo akutno ledvično okvaro, različne stopnje poslabšanja kronične ledvične bolezni, klinične predstavitve različnih glomerulnih bolezni (akutni nefritični sindrom, nefrotski sindrom, hitro napredujoči glomerulonefritis, kronični glomerulonefritis, brezsimptomne urinske spremembe), sum na intersticijski nefritis zaradi različnih vzrokov, sum na sistemsko bolezen in drugo. V okviru biopsije presajene ledvice pridobivajo na pomenu preimplantacijska, nulta in nadzorna biopsija presajene ledvice. Tkivni vzorec, hranjen v preservacijski tekočini, zamrznjen ali vklopljen v parafin, se lahko uporabi tudi za dodatne molekularne preiskave. V zadnjem času pridobivajo na pomenu predvsem molekularno genetske preiskave, ki omogočajo diagnostiko glomerulnih bolezni ali zavrnitvenih reakcij na molekularnem nivoju, ko jih s pregledom tkiva pod mikroskopom še ne moremo nedvoumno potrditi. Vse pomembnejši so predvsem označevalci, ki jih lahko pridobimo z odvzemom krvi ali urina (npr. prostocelična DNK donorja), kar je v primerjavi z ledvično biopsijo enostavno dostopen in ponovljiv postopek.

POSTAVITEV DIAGNOZE LEDVIČNE BOLEZNI

Nedavni napredek v razumevanju etiologije in patogeneze glomerulonefritisov je privedel do kompleksnejšega pristopa k diagnostiki in etiologiji glomerulonefritisov, ki ne temelji več toliko na samem vzorcu glomerulne poškodbe, temveč predvsem omogoča natančnejše prepoznavanje patogenetskih mehanizmov glomerulonefritisov. Ledvična biopsija ne le opredeli etiologijo in patogenetski mehanizem glomerulne, tubulointersticijske ali žilne ledvične bolezni, temveč daje tudi informacije o aktivnosti, razsežnosti in kroničnosti sprememb ledvičnega parenhima.

Aktualni patohistološki izvid ledvične biopsije mora podati ne le diagnozo ledvične bolezni, temveč mora odgovoriti tudi na vprašanje glede aktivnosti sprememb, ali je prisotna akutna tubulna okvara/nekroza, ali so prisotne kronične spremembe in ali je spremembe smiselno zdraviti oz. je prepozno za zdravljenje.

HISTOPATOLOŠKI VZORCI GLOMERULNE POŠKODBE

Pri oceni glomerulnih sprememb opišemo število celic v glomerulih (hiperceličen, normoceličen glomerul), strukturo in količino mezangijskega matriksa (primeren, pomnožen mezangijski matriks) ter videz glomerulnih kapilar, kar omogoča prepoznavo različnih histomorfoloških vzorcev glomerulne poškodbe. Poleg histomorfološkega vzorca opišemo tudi razporeditev sprememb v posamičnem glomerulu (segmentna ali globalna) in razporeditev sprememb glede na število zajetih glomerulov (žariščna ali difuzna).

Določen histopatološki vzorec glomerulne poškodbe in razporeditev glomerulnih sprememb se značilno pojavlja pri določenih glomerulnih boleznih (tabela 1). Pri tem moramo vedeti, da določen histopatološki vzorec povzročajo različne bolezni in da pri večini glomerulnih bolezni najdemo več različnih histopatoloških vzorcev glomerulne poškodbe.

Glomerulonefritis je definiran kot poškodba glomerula s posledičnim vnetjem glomerula, za katero je značilna hiperceličnost prizadetega glomerula. Hiperceličnost se odraža z različnimi vzorci glomerulne poškodbe, kot so: endokapilarna hiperceličnost, mezangijska hiperceličnost, eksudacija, nekroza, membranoproliferativni (mezangiokapilarni) histopatološki vzorec, polmesečasti (ekstrakapilarni) histopatološki vzorec (slika 1). Kateri koli od naštetih lahko privede do terminalnega sklerozirajočega vzorca (tabela 1).

Za endokapilarno hiperceličnost (slika 1A) je značilno povečano število celic v svetlini glomerulnih kapilar, kar povzroča zožitev ali zaporo svetlin in daje vtis, da so glomerulne kapilare zaprte. Običajno je poleg endokapilarne hiperceličnosti prisotna tudi mezangijska hiperceličnost (povečano število celic v mezangiju). V preteklosti so predpostavljali, da k povečanemu številu celic v svetlinah glomerulnih kapilar prispevajo predvsem pomnožene endotelne celice (od tod izraz endokapilarna proliferacija in endokapilarni proliferacijski glomerulonefritis), danes pa vemo, da gre pri vzorcu endokapilarne hiperceličnosti zgolj za prisotnost vnetnic (limfocitov in monocitov) v glomerulnih kapilarah in nabrekle endotelne celice brez pomnožitve, saj se endotelne celice le izjemoma delijo. Kadar so v svetlinah glomerulnih kapilar prisotni nevtrofilni granulociti, temu rečemo eksudacija. Eksudacija je pogosto prisotna pri glomerulonefritisu v povezavi z okužbo, predvsem pri poststreptokoknem glomerulonefritisu, lahko pa jo srečamo tudi v povezavi z drugimi entitetami in drugimi vzorci glomerulne poškodbe, recimo pri membranoproliferativnem histopatološkem vzorcu. Eksudacija vedno pomeni, da gre za aktivno obliko glomerulonefritisa.

Za mezangijsko hiperceličnost (mezangioproliferacijski histopatološki vzorec) je značilna pomnožitev celic v mezangiju, pogosto pa je prisotna tudi povečanje mezangijskega matriksa. Najpogosteje so v mezangiju pomnožene mezangijske celice, kar imenujemo mezangijska proliferacija, lahko pa so v mezangiju tudi druge celice, npr. vnetnice. O mezangijski proliferaciji govorimo, če so v mezangijskem prostoru več kot tri jedra mezangijskih celic, povsem obdana z mezangijskim matriksom v enem ali več segmentih glomerula izvzemši perihilarno področje (slika 1C). Svetline glomerulnih kapilar so pri mezangijski hiperceličnosti

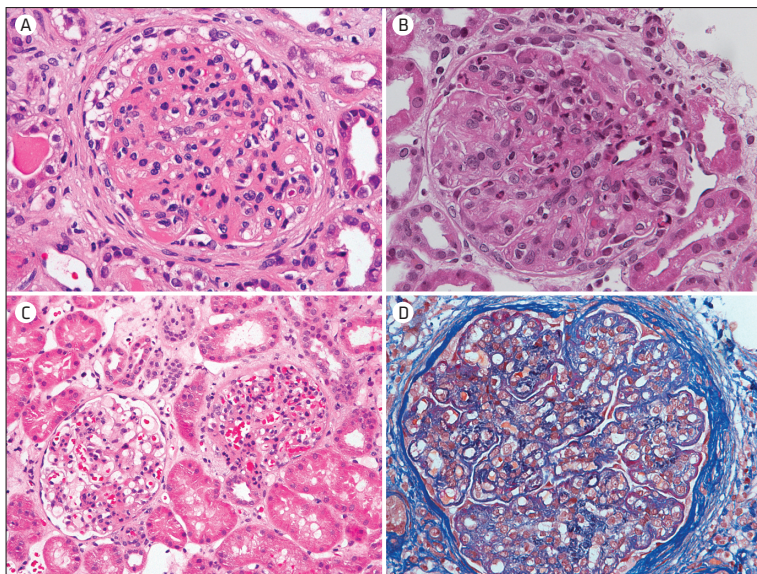
Tabela 1. Histomorfološki vzorci glomerulne poškodbe glede na etiološko klasifikacijo glomerulonefritisov ter primeri primarne in sekundarne ledvične bolezni hkrati z nekaterimi neimunsko povzročenimi ledvičnimi boleznimi. ANCA – protitelesa proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*), ANCA-GN – glomerulonefritis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis*), SLE – sistemski lupus eritematozus.

Histomorfološki vzorec glomerulne poškodbe	Etiološka klasifikacija glomerulonefritisov	Primeri ledvične bolezni
Normalen glomerul (svetlobnomikroskopsko)	/	idiopatski nefrotski sindrom z minimalnimi spremembami, bolezen tanke glomerulne bazalne membrane
Zadebeljena stena glomerulnih kapilar brez hiperceličnosti	imunsko-kompleksni glomerulonefritis	membranska nefropatija
Zadebeljena stena glomerulnih z razširjenim mezangijskim matriksom brez izrazite glomerulne proliferacije	/	diabetična glomeruloskleroza
Segmentna glomeruloskleroza	/	fokalna segmentna glomeruloskleroza, Alportov sindrom, bolezen tanke glomerulne bazalne membrane
Nekrotizirajoči in polmesečasti histomorfološki vzorec, (fibrinoidna nekroza v glomerulih in prisotnost zunajkapilarnih polmesecev)	glomerulonefritis v povezavi z ANCA, glomerulonefritis, povezan s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani	granulomatoza s poliangiitom, mikroskopski poliangiitis, eozinofilna granulomatoza s poliangiitom, ANCA-GN Goodpasturejev sindrom (vključno s prizadetostjo pljuč)
Mezangioproliferativni histomorfološki vzorec (povečano število mezangijskih celic)	imunsko-kompleksni glomerulonefritis	IgA nefropatija, glomerulonefritis v sklopu SLE
Endokapilarna hiperceličnost (povečano število celic v svetlinah glomerulnih kapilar, kar povzroči zapiranje svetlin, običajno v kombinaciji z mezangijsko hiperceličnostjo)	imunsko-kompleksni glomerulonefritis, glomerulonefritis, posredovan z monoklonskimi imunoglobulini	glomerulonefritis v povezavi z okužbo, proliferacijski glomerulonefritis z monoklonskimi imunskimi depoziti, bolezen odlaganja lahkih in/ali težkih verig
Endokapilarna hiperceličnost in eksudacija (povečano število nevtrofilnih granulocitov v svetlini glomerulnih kapilar)	imunsko-kompleksni glomerulonefritis, C3 glomerulopatija	glomerulonefritis v povezavi z okužbo, IgA nefropatija, glomerulonefritis v sklopu SLE, C3 glomerulonefritis, bolezen z gostimi intramembranskimi depoziti
Membranoproliferativni (mezangiokapilarni) histomorfološki vzorec (povečano število celic v svetlini glomerulnih kapilar in zadebeljene stene glomerulnih kapilar)	C3 glomerulopatija, imunsko-kompleksni glomerulonefritis, glomerulonefritis, posredovan z monoklonskimi imunoglobulini	C3 glomerulonefritis, bolezen z gostimi intramembranskimi depoziti, krioglobulinemični glomerulonefritis tipa II in III, proliferacijski glomerulonefritis z monoklonskimi imunskimi depoziti, krioglobulinemični glomerulonefritis tip I

odprte in prazne, stena glomerulnih kapilar je tanka. Mezangijska hiperceličnost je lahko segmentna, kadar je prisotna v manj kot polovici glomerula, torej v enem glomerulnem kapilarnem klobčiču, ali globalna, kadar zajema večino glomerula.

Pri membranoproliferativnem histopatološkem vzorcu (sopomenka: mezanjiokapilarni histopatološki vzorec) (slika 1B) so prisotne globalno zadebeljena stena glomerulnih kapilar in mezangijska hiperceličnost ter pogosto tudi endokapilarna hiperceličnost. V steni glomerulnih kapilar je vidna podvojitve glomerulne bazalne membrane (dvojne konture glomerulne bazalne membrane), kar najlepše prikažemo s srebrjenjem. Ob podvojitvi glomerulne bazalne membrane je prisotna tudi interpozicija celic in matriksa v steni glomerulnih kapilar, kar nedvoumno vidimo pod elektronskim mikroskopom, kjer prikažemo tudi depozite in opredelimo njihovo lokacijo (subendotelni, subepitelni). Zaradi povečanega števila celic v glomerulu je glomerul pogosto videti lobuliran. Podvojitve glomerulne bazalne membrane običajno nastane zaradi prisotnosti subendotelnih in/ali intra- oz. transmembranskih depozitov in predstavlja kronične glomerulne spremembe.

Pri polmesečastem histopatološkem vzorcu, kjer pride do ekstrakapilarne proliferacije (slika 1D), več kot 50 % glomerulov kaže celične in/ali fibrocelične polmesece. Celični polmeseček je definiran kot pomnožitev aktiviranih kapsulnih epitelnih celic v več kot dveh vrstah in zavzema več kot 10 % obsega Bowmanove



Slika 1. Prikaz endokapilarne hiperceličnosti (A), membranoproliferativnega histopatološkega vzorca (B), mezangijske proliferacije (C) in ekstrakapilarne proliferacije (D).

kapsule. Grajen je iz več kot 75 % celic s fibrinom ali brez in manj kot 25 % matriksa. V polmesecu so lahko prisotne vnetnice, to so limfociti in makrofagi.

Fibrocelični polmesec je grajen iz 25–75 % celic s fibrinom ali brez, preostanek pa predstavlja vezivni matriks. Fibrozni polmesec predstavlja zunajkapilarno fibrozo, kjer je več kot 75 % matriksa in manj kot 25 % celic s fibrinom ali brez, ki zajema več kot 10 % obsega glomerula. Pogosto je ob njem prekinitev Bowmanove kapsule.

Pseudopolmesec predstavlja pomnožene celice z unimorfnimi jedri in pičlo citoplazmo v kapsulnem prostoru tik nad glomerulnim kapilarnim klobčičem. V celicah v pseudopolmesecu so običajno prisotne resorpcijske kapljice. Včasih so menili, da gre za pomnožene podocyte, vendar novejša raziskava kaže, da so podociti terminalno diferencirane celice, ki se ne morejo deliti. Večina raziskav kaže, da so tudi pseudopolmeseci grajeni iz pomnoženih aktiviranih kapsulnih epitelnih celic in z njimi povezanih ledvičnih progenitornih celic. Pseudopolmeseci so značilno prisotni pri kolapsni različici fokalne segmentne glomeruloskleroze (FSGS).

Nekrotizirajoči histomorfološki vzorec označuje segmentna ali globalna fibrinoidna nekroza (eksudacija fibrina) v glomerulih, ki je definirana kot prisotnost fibrina zunaj glomerulnih kapilar s prekinitvijo glomerulne bazalne membrane, kar najlepše vidimo v srebritvah. Rupturi glomerulne bazalne membrane sledi nastanek polmeseca.

Pri sklerozirajočem histopatološkem vzorcu so prisotni globalna glomeruloskleroza, glomerulokapsulne adhezije in fibrozni polmeseci.

Zadebeljena stena glomerulnih kapilar brez izrazite glomerulne proliferacije je značilno prisotna pri membranski nefropatiji. Glomeruli so običajno normocelični. V srebritvah lahko vidimo trnaste izrastke glomerulne bazalne membrane, med katerimi so optično prazni prostori ali dvojni obrisi glomerulnih kapilar z videzom ogrlice, odvisno od stadija membranske nefropatije.

Glomerulna skleroza predstavlja kronično poškodbo glomerula (brazgotino). Lahko gre za segmentno sklerozo, če prizadene del glomerula, ali globalno glomerulosklerozo, če skleroza prizadene celoten glomerul. Pri FSGS so običajno prizadeti posamezni glomeruli (fokalno, manj kot pol glomerulov) in segmentno (skleroza zajema le segment glomerula). Segmentna in tudi globalna skleroza je sicer kronična sprememba, ki jo najdemo v sklopu vseh glomerulnih bolezni.

Adhezija (sinehija) je povezava med glomerulnim kapilarnim klobčičem in Bowmanovo kapsulo ter predstavlja kronično glomerulno spremembo. Ob adheziji lahko najdemo tudi segmentno sklerozo ali fibrozni polmesec. Pogosto jo najdemo pri IgA nefropatiji in tudi pri lupusnem glomerulonefritisu.

Zadebeljena stena glomerulnih kapilar z razširjenim mezangijskim matriksom brez izrazite glomerulne proliferacije je običajno prisotna pri diabetični glomerulosklerozi. Če pride do pomnožitve mezangijskega matriksa v obliki vozličev, govorimo o nodulni glomerulosklerozi, in sicer o različici Kimmelstiel-Wilson diabetične glomeruloskleroze. Mezangijski matriks je lahko razširjen tudi zaradi nekaterih bolezni odlaganja, kot je amiloidoza, kjer gre za odlaganje napačno zvitih proteinov v mezangiju in steni glomerulnih kapilar.

SODOBNA KLASIFIKACIJA GLOMERULONEFRITISOV

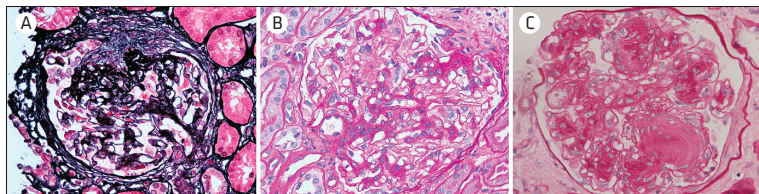
Opredelitev in diagnoza glomerulonefritisa je do nedavnega temeljila na opisanih histopatoloških vzorcih glomerulne poškodbe. Vzorci glomerulne poškodbe nam posredujejo pomembne informacije o aktivnosti, razsežnosti in kroničnosti ledvične bolezni, vsebujejo pa le malo informacij o patogenezi in etiologiji glomerulonefritisa. Ob pomanjkanju ustreznih podatkov so po vzorcu glomerulne poškodbe celo poimenovali ledvično bolezen, npr. membranoproliferativni glomerulonefritis, kar nam ne pove ničesar o patogenetskem mehanizmu niti o napovedi bolezni. Etiološko povsem različne glomerulne bolezni se lahko izražajo z istimi vzorci glomerulne poškodbe in nasprotno, isti glomerulonefritis se lahko kaže z različnimi histopatološkimi vzorci glomerulne poškodbe. Na primer C3 glomerulonefritis, ki nastane zaradi motnje v uravnavanju alternativne poti komplementa, glomerulonefritis zaradi odlaganja imunskih kompleksov ob kronični okužbi s hepatitisom C ali glomerulonefritis zaradi odlaganja monoklonskih imunoglobulinov v glomerulih se pogosto kažejo z membranoproliferativnim glomerulnim histopatološkim vzorcem. Nasprotno pa je pri etiološko povsem različnih glomerulonefritisih, kot sta C3 glomerulonefritis in IgA nefropatija, v posameznih primerih prisoten nekrotizirajoč in polmesečasti histopatološki vzorec.

Velik napredek v razumevanju različnih patogenetskih mehanizmov in etiologije glomerulonefritiso je omogočil razvrstitev glomerulonefritiso glede na etiologijo bolezni. Etiološka klasifikacija glomerulonefritiso temelji na rezultatih imunofluorescenčnih preiskav v kombinaciji z rezultati svetlobnomikroskopskih in elektronskomikroskopskih preiskav in razlikuje pet temeljnih skupin glomerulonefritiso. Vključitev v eno od osnovnih petih skupin hkrati izključuje možnost katere koli druge skupine, recimo diagnoza imunsko-kompleksnega poliklonskega glomerulonefritisa izključuje monoklonski glomerulonefritis in C3 glomerulopatijo (tabela 1).

Za imunsko-kompleksni glomerulonefritis (slika 2) so značilni granularni depoziti poliklonskih imunoglobulinov v glomerulih, ki jih prikažemo z imunofluorescenčno preiskavo. Hkrati z imunoglobulini pogosto dokažemo tudi odlage komplementa, predvsem komponente komplementa C3 in pri nekaterih glomerulonefritisih tudi komponento klasične poti C1q. Glomerulonefritis, posredovan z imunskimi kompleksi, predstavlja najbolj heterogeno skupino, ki obsega različne bolezenske entitete, za katere je značilna prisotnost imunoglobulinov v imunofluorescenčni preiskavi in elektronsko optično gostih depozitov pri elektronskem mikroskopiranju. Poleg ustaljenih, dobro definiranih in relativno pogostih glomerulnih bolezni, kot so z okužbo povezan glomerulonefritis (slika 2A, 2B), IgA nefropatija (slika 2C) in lupusni nefritis. V to skupino uvrščamo tudi membransko nefropatijo, kjer sicer ni glomerulne proliferacije in so prisotne subepitelne usedline. Sem spadajo tudi redkejša entiteta, kot je fibrilarni glomerulonefritis. Če so pri fibrilarnem glomerulonefritisu prisotne monoklonske imunске usedline in je v ozadju limfoproliferativna bolezen, taki sicer redki primeri fibrilarnega glomerulonefritisa ne spadajo med imunsko-kompleksne

glomerulonefritise (tabela 1). Pri vseh imunsko-kompleksnih glomerulonefritisih so v imunofluorescenčni preiskavi značilno prisotne odlage imunoglobulinov na različnih mestih v glomerulih in lahko tudi zunaj glomerulov, a šele kombinacija vseh preiskav z opredelitvijo tipa in lokacije imunoglobulinov pogosto omogoča postavitev pravilne diagnoze. Svetlobnomikroskopske preiskave pri imunsko-kompleksnih glomerulonefritisih lahko pokažejo različne vzorce glomerulne poškodbe, tudi znotraj iste bolezenske entitete. Tako so lahko pri IgA nefropatiji in pri lusknem glomerulonefritisu prisotni mezangijska in endokapilarna hiperceličnost ter drugi histomorfološki vzorci glomerulne poškodbe. Glede na prisotnost posameznih vzorcev posamezno entiteto opredelimo v ustrezno klasifikacijo, ki kliničnemu zdravniku omogoča informacijo o aktivnosti/kroničnosti sprememb. Pri lusknem glomerulonefritisu določimo indeks aktivnosti in indeks kroničnosti, kar je po zadnjih priporočilih nujen sestavni del izvida pri diagnozi lusknega glomerulonefritisa. V redkih primerih, ko imunsko-kompleksnih glomerulonefritsov tudi po opredelitvi sestave in lokacije imunskih depozitov ter po korelacijah s kliničnimi podatki etiološko ni možno opredeliti, jih označimo kot idiopatski imunsko-kompleksni glomerulonefritis. Opisani primeri so redki in pogosteje prisotni v pediatrični populaciji.

V serumu bolnikov z glomerulonefritsom antinevtrofilnih citoplazemskih protiteles (ANCA) so značilno prisotna protitelesa proti proteinazi 3 (PR3) ali mieloperoksidazi (MPO). Imunofluorescenčna preiskava ne prikaže odlag imunoglobulinov niti sestavin komplementa, zato mu rečemo imunsko borni glomerulonefritis. V praksi so v glomerulih večkrat prisotne male količine odlag imunoglobulinov in/ali C3, vendar so običajno le segmentne in v semikvantitativni oceni ne presegajo ocene pozitivno/negativno ali pozitivno, kar jih razlikuje od imunsko-kompleksnih glomerulonefritsov. Svetlobnomikroskopsko gre za polmesečast glomerulonefritis v različnih stadijih evolucije bolezni, kar se kaže s prisotnostjo aktivnih glomerulnih sprememb, kot so fibrinoidna nekroza in celični ter fibrocelični polmeseči, ali kroničnih sprememb, kot so fibrozni polmeseči v isti biopsiji. Skladno z veljavno klasifikacijo ga glede na prisotnost aktivnih in kroničnih sprememb uvrstimo v žariščni, polmesečasti, mešani ali sklerotični razred. V izvidu vedno navedemo število neprizadetih glomerulov.

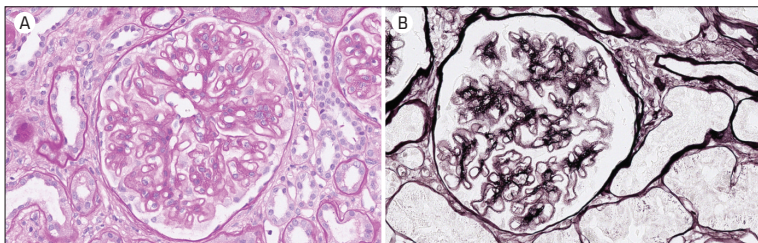


Slika 2. Slika A prikazuje segmentno sklerozo (srebritev in trikromno barvanje, 400 \times). Slika B prikazuje sinehijo; povezava med glomerulnim kapilarnim klobčičem in Bowmanovo kapsulo (PAS, 400 \times). Slika C prikazuje nodulno glomerulosklerozo, značilno spremembo pri diabetični glomerulosklerozii (PAS, 400 \times).

Glede na klinično patološke korelacije ga skladno s klasifikacijo Chapel Hill uvrstimo med mikroskopski poliangiitis (protitelesa proti MPO), granulomatozo s poliangiitisom (v preteklosti poznana kot Wegenerjeva granulomatoza, protitelesa proti PR3) ali eozinofilno granulomatozo s poliangiitisom (v preteklosti poznan kot sindrom Churg-Strauss, pogosta protitelesa proti MPO) v sklopu drobnožilnih vaskulitsov. Lahko je vaskulitis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*, AAV), omejen le na prizadetost ledvic, običajno glomerulov; takrat gre za glomerulonefritis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis*, ANCA-GN).

V serumu bolnikov z glomerulonefritisom, povezanim s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani, so značilno prisotna protitelesa proti glomerulni bazalni membrani. Z imunofluorescenčno preiskavo ugotovimo difuzno linearno pozitivnost IgG in C3 v glomerulni bazalni membrani in bazalni membrani distalnih tubulov (slika 3A). Prisotnost linearnih odlag C3 v glomerulni bazalni membrani kaže na močno aktivacijo komplemента, kar vodi v hude poškodbe glomerula z rupturo glomerulne bazalne membrane, nekrozo in nastanek polmesecev (slika 3B). Svetlobnomikroskopsko gre za agresivni nekrotizirajoč in polmesečast glomerulonefritis s polmeseči enake starosti; če je biopsija opravljena zgodaj po odkritju bolezni, praktično vsi glomeruli kažejo velike celične polmesece z rupturo kapsulne bazalne membrane in okolnim vnetjem. Do 25 % bolnikov s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani ima sočasno prisotna protitelesa ANCA; ti imajo histološke in klinične značilnosti obeh skupin, torej bolnikov z glomerulonefritisom, povezanim s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani, kot tudi z ANCA-GN.

Glomerulonefritis z monoklonskimi imunoglobulini označujejo monoklonski imunski depoziti v glomerulih in/ali vzdolž tubulnih bazalnih membran, pri večini bolnikov pa v serumu in/ali urinu dokažemo prisotnost monoklonskega proteina v sklopu limfoproliferativne bolezni. Diagnozo postavimo s pomočjo imunofluorescenčne preiskave, ki prikaže monoklonske odlage z restrikcijo lahkih verig. V primerih s prisotnimi težkimi verigami, običajno IgG, poleg restrikcije



Slika 3. Na sliki A je prikazana zadebeljena stena glomerulnih kapilar pri membranski nefropatiji; ni glomerulne proliferacije (PAS, 400 \times). Na sliki B so prikazani trnasti izrastki glomerulne bazalne membrane pri membranski nefropatiji v II. stadiju; v optično praznih prostorih z elektronskim mikroskopom prikažemo imunski depozite (srebriteve, 400 \times).

lahkih verig potrebujemo tudi oceno restrikcije težkih verig IgG (prisotnost le enega od štirih podtipov težkih verig IgG1-4), pri čemer je treba nujno opraviti preiskavo na podtippe IgG. S pomočjo imunofluorescenčne in elektronskomikroskopske preiskave opredelimo naslednje bolezenske entitete: bolezen odlaganja lahkih in/ali težkih verig, proliferativni glomerulonefritis z monoklonskimi imunskimi depoziti, imunotaktoidni glomerulonefritis, fibrilarni glomerulonefritis z monoklonskimi imunskimi depoziti. V to skupino se uvršča tudi krioglobulinemični glomerulonefritis tipa I in tisti primeri tipa II krioglobulinemičnega glomerulonefritisa, kjer gre prav tako za monoklonski Ig. Čeprav je pri glomerulonefritisu z monoklonskimi imunskimi depoziti najpogosteje prisoten membranoproliferativni vzorec, so lahko prisotni tudi drugi vzorci, vključno z mezangijsko hiper-celičnostjo, endokapilarno hiper-celičnostjo, polmesečastim ali sklerozirajočim vzorcem.

C3 glomerulopatijo označuje prisotnost vodilnih usedlin dela komplementa C3 v glomerulih ob minimalnih usedlinah imunoglobulinov in dela klasične poti komplementa C1q, ki morajo po veljavni klasifikaciji biti vsaj dva razreda manj intenzivne kot usedline C3. C3 glomerulopatija je etiološko povezana z motnjami v uravnavanju alternativne poti komplementa na nivoju konvertaze C3, ki je prisotna v plazmi oz. v tekoči fazi. Zaradi povečane aktivnosti konvertaze C3 pride do povečane tvorbe C3, ki se odlaga predvsem v glomerulih, redkeje pa tudi drugod (npr. makularna degeneracija v mrežnici). Glede na elektronskomikroskopsko analizo ločimo C3 glomerulonefritis in bolezen z gostimi intramembranskimi depoziti (angl. *dense deposit disease*, DDD) ter nekatere oblike dednih glomerulonefritisov z motnjo v regulaciji alternativne poti komplementa (npr. nefropatija beljakovine 5, povezane s komplementnim faktorjem H). C3 glomerulonefritis in DDD lahko razlikujemo le z elektronskomikroskopsko preiskavo: za prvega so značilni elektronsko optično zelo gosti intramembranski depoziti, medtem ko so pri C3 glomerulonefritisu prisotni zelo obilni elektronsko svetlejši transmembranski in intramembranski depoziti, ki povsem deformirajo in prepajajo glomerulno bazalno membrano. C3 glomerulopatija se lahko kaže z zelo različnimi vzorci glomerulne poškodbe, ki variira od mezangijske proliferacije, endokapilarne hiper-celičnosti z eksudacijo, membranoproliferacijskega, polmesečastega in nekrotizirajočega do sklerozirajočega vzorca. Vzorec glomerulne poškodbe je odvisen od časa, kdaj je bila bolezen odkrita oz. kdaj v poteku bolezni je bila opravljena ledvična biopsija. C3 glomerulopatija je redka bolezen, vendar je pogosteje prisotna pri otrocih in mladostnikih kot v odrasli populaciji.

Pri glomerulnih boleznih, kot sta glomerulopatija z minimalnimi spremembami (angl. *minimal change disease*, MCD) in FSGS, so primarno prizadeti podociti, zato ju uvrščamo med podocitopatije. Pri teh dveh boleznih ne gre za klasične imunske mehanizme oz. ti še niso povsem pojasnjeni. Pri posameznih bolnikih z MCD in FSGS najdemo v glomerulih na področju podocitov drobne prahaste usedline IgG, vendar z elektronskomikroskopsko preiskavo ne najdemo nobenih. Pri nekaterih od teh bolnikov so v serumu prisotna protitelesa proti nefrinu ali drugim sestavinam *slit* membrane. Nadaljnje raziskave bodo razjasnile patogene-nski mehanizem, napoved bolezni in zdravljenje teh bolezni.

Vzorci glomerulne poškodbe nam posredujejo pomembne informacije o aktivnosti, intenzivnosti ter kroničnosti ledvične bolezni. Polmesečni in fibrinoidna nekroza pri polmesečastem glomerulonefritisu kažejo na aktivne spremembe, ki jih je treba nemudoma in intenzivno zdraviti. Če je ledvična biopsija opravljena zgodaj v poteku bolezni, bo prišlo do resolucije glomerulnih sprememb brez kroničnih lezij, kot so segmentna skleroza, adhezija ali fibrozni polmesec. Difuzni proliferacijski in eksudacijski vzorci kažejo na aktivne spremembe, medtem ko mezangijska proliferacija odraža blago aktivnost sprememb. Membranoproliferativni vzorec kaže na kronične spremembe, lahko pa so mu pridružene tudi aktivne spremembe, npr. eksudacija nevtrofilcev. Sklerozirajoče spremembe, kot so segmentna in globalna glomeruloskleroza, adhezija in fibrozni polmesec, so ireverzibilne in so prisotne pri kroničnem glomerulonefritisu. Pogosto so tu prepletene tako aktivne kot tudi kronične lezije. Pomen identifikacije vzorca glomerulne poškodbe je predvsem v oceni aktivnosti oz. kroničnosti ledvične bolezni, kar vpliva na izid zdravljenja in napoved ledvične bolezni.

Kljub nekaterim novostim v diagnostičnih postopkih ledvična biopsija še vedno ostaja prvi korak pri postavitvi diagnoze in interpretaciji ledvične bolezni, čeprav pri nekaterih entitetah indikacija za ledvično biopsijo nadomeščajo nove metode, kot so molekularno genetske preiskave in odkrivanje novih, neinvazivnih bioznačevalcev, ki bi omogočili pomembne informacije o ledvični prizadetosti brez invazivnega posega. Pred razvojem genomske medicine je bila za zdravljenje ledvičnih bolezni glavna metoda ledvična biopsija. Razvoj pa je prinesel nove diagnostične postopke in načine zdravljenja pri nekaterih boleznih. Kažejo se predvsem pri genetskih boleznih, ki se kažejo v otroški dobi. Zanje je genetsko testiranje na podlagi najnovejših smernic nadomestilo ledvično biopsijo kot prvi diagnostični korak.

Med njimi so avtosomno dominantna tubulointersticijska bolezen ledvic, ciliopatije, FSGS, Alportov sindrom in nefropatija tanke bazalne membrane, ki jo v novejši literaturi navajajo kot bolezen Alportovega spektra. V novejših priporočilih priporočajo za diagnostiko naštetih bolezni najprej genetsko testiranje, ki mu lahko sledi ledvična biopsija. Ledvična biopsija je vedno indicirana, kadar je za nadaljnjo obravnavo in zdravljenje treba oceniti aktivnost oz. kroničnost sprememb ledvičnega tkiva. V zadnjem času so genetske preiskave dostopne, hitre, natančne in cenovno ugodnejše kot v preteklosti ter predstavljajo pomemben doprinos pri obravnavi bolnikov z dednimi boleznimi ledvic.

TKIVNI VZORCI PRI LEDVIČNI BIOPSII

Ledvična biopsija predstavlja običajno dva ali tri stebričke ledvičnega tkiva dolžine 10–20 mm in širine 1 mm. Vzorec se nemudoma razdeli na tri dele: dva manjša vzorca ledvične skorje dolžine po 2 mm za imunofluorescenčne in elektronskomikroskopske preiskave in preostanek vzorca za svetlobnomikroskopske preiskave. Manjši vzorec dolžine 2 mm, namenjen za imunofluorescenčne preiskave, se takoj shrani v posebnem mediju, v laboratoriju pa sledi zamrzovanje v tekočem dušiku in rezanje vzorca v kriostatu. Iz drugega manjšega vzorca led-

vične skorje se po fiksaciji v formalinu pripravijo poltanke rezine debeline 1,5 µm, ki jih pod svetlobnim mikroskopom orientiramo za elektronskomikroskopske preiskave. Elektronskomikroskopska analiza se opravi na ultratankih rezinah debeline 55 nm. Preostali del vzorca se fiksira v formalinu in vklopi v parafin, nato sledi serijsko rezanje in barvanje z različnimi specialnimi barvanji (barvanje za prikaz polisaharidov – periodični kislinski Schiffov reagent, srebrnitve, barvanje za prikaz elastina, trikromno barvanje), kar omogoča prikaz posameznih struktur ledvičnega tkiva pod svetlobnim mikroskopom. Vzorci, vklopljeni v parafin, so trajni vzorci in se v arhivu hranijo vsaj 30 let.

REPREZENTATIVNOST TKIVNIH VZORCEV

Ker so pri glomerulnih boleznih primarno prizadeta ledvična telesa, je zelo pomembno, da je v biopsijskem vzorcu zajeta skorja z dovolj glomeruli, ki jih ovrednotimo s svetlobnomikroskopskimi, imunofluorescenčnimi in elektronskomikroskopskimi preiskavami.

Za diagnozo difuzne glomerulne bolezni, kjer so enakomerno prizadeti vsi oz. večina glomerulov, je načeloma dovolj le po eno ledvično telesce v vsakem vzorcu. Primer teh bolezni predstavljajo membranska nefropatija, amiloidoza in v nekaterih primerih diabetična glomeruloskleroza. Povsem drugače je pri ledvičnih boleznih, za katere so značilne žariščne glomerulne spremembe, kot sta FSGS ali imunsko borni glomerulonefritis, posredovan z ANCA. Če gre za žariščno ledvično bolezen z 10-% prizadetostjo glomerulov, bo v vzorcu z le desetimi glomeruli kar 35-% verjetnost, da spremenjen glomerul ne bo zajet. Še posebej to velja za bolezni, ki najprej prizadenejo glomerule v globoki skorji na meji proti sredici, npr. pri FSGS. Tudi za uvrstitev v klasifikacije ledvičnih bolezni, npr. Oxfordsko klasifikacijo za IgA nefropatijo ali klasifikacijo Svetovne zdravstvene organizacije za lupusni nefritis, je določeno minimalno število ledvičnih telesc za objektivno določitev posameznih spremenljivk oz. uvrstitev v razrede.

Glede na priporočila naj biopsijski vzorec vsebuje okrog 20 ledvičnih telesc, kar pomeni, da bomo tudi pri žariščni prizadetosti glomerulov v več kot 90 % našli glomerul s pričakovano spremembo. Biopsijski vzorec se serijsko nareže v več kot 30 zaporednih rezin, kar omogoča natančno sledenje glomerulnih sprememb in identifikacijo dodatnih glomerulov v globljih rezinah pri vzorcih s pomanjkljivim številom ledvičnih telesc.

PRIPRAVA TKIVNIH REZIN

Del ledvičnega vzorca za svetlobnomikroskopsko preiskavo fiksiramo v 10-% nevtralnem pufranem formalinu, dehidriramo, vgradimo v parafin in narežemo na 3–4 µm debele serijske rezine. Tehnik rezine razporedi na stekelca, del vzorca pa ostane shranjen v parafinskem bloku za morebitne dodatne imunohistokemične ali molekularne preiskave.

Za oceno različnih struktur uporabljamo več barvanj: hematoksilin–eozin za osnovno morfologijo, trikromsko barvanje za vezivo in fibrin, periodični kislinski

Schiffov reagent za mezangijski matriks, bazalne membrane in arteriolo-hialinozo, Jonesovo srebrenje za bazalne membrane in zunajcelični matriks ter van Gieson-Weigert za prikaz veziva in elastina v žilni steni. Po potrebi dodamo specialna in imunohistokemična barvanja.

IMUNOFLUORESCENČNE PREISKAVE

Za oceno sestave in razporeditve imunskih depozitov uporabljamo imunofluorescenčno preiskavo na zamrznjenih vzorcih, v primeru neustreznega vzorca pa na posebej obdelanih formalinsko fiksiranih vzorcih. Rutinsko dokazujemo odlage IgA, IgG, IgM, κ - in λ -lahkih verig, C3, C1q ter fibrina/fibrinogena. V izvidu ocenimo lokacijo odlag in vzorec glomerulnega odlaganja (mezangijski, v kapilarnih stenah; zrnčasti, linearni ali trakasti).

Imunofluorescenca je ključna za diagnozo nekaterih bolezni, npr. IgA nefropatije, pri drugih pa značilen vzorec in sestava depozitov usmerjata diagnozo. Pri vsakem vzorcu izključimo amiloidozo z barvanjem s tioflavinom T; albumin uporabljamo za oceno arhitekture tkiva in resorpcijskih kapljic pri proteinuriji. Pri sumu na bolezen odlaganja monoklonskih verig in amiloidozo dodatno preiskujemo deparafinirane rezine, kar omogoča vključitev tudi sredice ledvice.

ELEKTRONSKOMIKROSKOPSKE PREISKAVE

Elektronmikroskopska preiskava zahteva zelo kakovostno pripravo vzorca, saj poteka na tanjših rezinah in pri večjih povečavah kot svetlobnomikroskopske preiskave. Iz ledvične skorje z glomeruli se odvzamejo majhni vzorci, ki se fiksirajo, vgradijo v smolo (epon) in razrežejo na poltanke rezine, ki omogočajo izbiro najprimernejšega področja za nadaljnjo analizo.

Iz izbranega področja se pripravijo ultratanke rezine, ki se kontrastno obarvajo in pregledajo z elektronskim mikroskopom. Preiskava mora zajeti reprezentativne, dobro ohranjene glomerule, saj kolabirani ali sklerozirani glomeruli ne omogočajo zanesljive interpretacije. Če ustreznih glomerulov ni v eponskih rezinah, se lahko uporabi vzorec iz zamrznjenih ali deparafiniranih rezin za svetlobnomikroskopske preiskave, pri čemer je treba upoštevati metodološke omejitve.

Za pravilno interpretacijo sprememb in postavitev diagnoze ledvične bolezni so zelo pomembni tudi klinični podatki. Sindromi v povezavi s poškodbo glomerulov (nefritični sindrom, nefrotski sindrom itd.) napovedujejo glomerulno bolezen in poškodbo glomerulnih kapilar, medtem ko so klinični znaki tubulointersticijskih in žilnih bolezni pri napovedi ledvične bolezni manj specifični. Ker se različne ledvične bolezni lahko kažejo s podobnimi kliničnimi značilnostmi, le celostni pregled vzorca ledvičnega tkiva, pridobljenega z ledvično biopsijo, omogoča natančno diagnozo ledvične bolezni in s tem usmerjeno zdravljenje.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Colvin RB. Introduction to renal pathology. In: Colvin RB, Chang A, eds. Diagnostic pathology: Kidney diseases. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; c2022. p. 4–103.
- Chang A, Gibson IW, Cohen AH, et al. A position paper on standardizing the nonneoplastic kidney biopsy report. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7 (8): 1365–8. doi: 10.2215/CJN.02300312
- Haas M, Seshan SV, Barisoni L, et al. Consensus definitions for glomerular lesions by light and electron microscopy: Recommendations from a working group of the Renal Pathology Society. *Kidney Int.* 2020; 98 (5): 1120–34. doi: 10.1016/j.kint.2020.08.006
- Sethi S, De Vriese AS, Fervenza FC. Acute glomerulonephritis. *Lancet.* 2022; 399 (10335): 1646–63. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00461-5
- Murray SL, Fennelly NK, Doyle B, et al. Integration of genetic and histopathology data in interpretation of kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2020; 35 (7): 1113–32. doi: 10.1093/ndt/gfaa176

SPLOŠNO O ZDRAVLJENJU GLOMERULNIH BOLEZNI

Aleša Orsag¹

Simptomatsko zdravljenje glomerulnih bolezni

OPOMNIKI

Simptomatsko zdravljene glomerulnih bolezni vključuje:

- Optimalno urejen krvni tlak (120/80 mmHg) z zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron v kombinaciji s kalcijevimi antagonisti in diuretiki.
- Renoprotektivno terapijo s ciljem zmanjšanja albuminurije oz. proteinurije z uporabo zaviralcev angiotenzinske konvertaze/angiotenzinskih receptorjev in zaviralcev natrij-glukoznega prenašalca 2 ter preprečevanje napredovanja fibroze s finerenonom.
- Uravnavanje volumnske obremenitve z nadzorom vnosa tekočine in soli ter uvedbo diuretične terapije.
- Preprečevanje in zdravljenje zapletov napredovanja ledvične bolezni (hiperkaliemije, hiperfosfatemije, metabolne acidoze in renalne anemije).
- Izogibanje nefrotoksičnim zdravilom, predvsem nesteroidnim antirevmatikom, ter prilagoditev odmerkov zdravil glede na ledvično funkcijo (antihipertenzivi, antikoagulantni, statini, antidiabetiki in antibiotiki).

¹ Dr. Aleša Orsag, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; ales.a.orsag@kclj.si

UVOD

Glomerulne bolezni, bodisi primarne (membranska nefropatija, glomerulopatija z minimalnimi spremembami itd.) ali sekundarne (diabetična nefropatija, hipertenzivna nefropatija itd.), predstavljajo heterogeno skupino kronične ledvične bolezni, ki prizadene do 10 % splošne populacije in prispeva h kardiovaskularni umrljivosti.

Gljučna patofiziološka značilnost ledvične bolezni je progresivna izguba nefronov. Zaradi poškodbe glomerulov, tubulov, intersticija in malih žil se sprožijo prilagoditveni mehanizmi. Osnovni hemodinamski mehanizem, ki sprva še zagotavlja normalno oceno glomerulne filtracije (oGF) ob zmanjšanem številu delujočih nefronov, je hiperfiltracija. Zaradi hiperfiltracije se delujoči glomeruli povečajo, posledica je vazodilatacija aferentne arteriole, kar vodi v povišan glomerulni kapilarni tlak. Vse večja mehanska obremenitev na glomerulno bazalno membrano in podocyte vodi v poškodbe podocitov, kar se kaže z albuminurijo oz. proteinurijo. Zaradi sproščanja citokinov se razvija intersticijsko vnetje in tubulointersticijska fibroza, hialinoza aferentnih in eferentnih arteriol s propadanjem peritubulnih kapilar, kar pospeši napredovanje ledvične bolezni.

S simptomatskim zdravljenjem želimo upočasniti napredovanje bolezni, preprečiti zaplete in izboljšati kakovost življenja. Ukrepi simptomatskega zdravljenja temeljijo na več pristopih:

- Optimalna kontrola krvnega tlaka z uporabo zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (angl. *renin-angiotensin-aldosterone system*, RAAS), po potrebi v kombinaciji s kalcijevimi antagonisti in diuretiki.
- Uvedba renoprotektivne terapije s ciljem zmanjšanja albuminurije oz. proteinurije z uporabo zaviralcev RAAS; zaviralci angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE) ali zaviralci angiotenzinskih receptorjev (angl. *angiotensin II receptor blockers*, ARB), ter preprečevanja napredovanja fibroze s finerenonom.
- Uravnavanje volumnske obremenitve z nadzorom vnosa tekočine in uvedbo diuretične terapije.
- Urejenost glikemije in prilagoditev antidiabetične terapije glede na ledvično funkcijo.
- Dietni ukrepi, ki vključujejo omejitve vnosa soli s prehrano (< 5 g/dan) in prilagoditev vnosa beljakovin (približno 0,8 g/kg/dan) glede na stopnjo ledvične funkcije in proteinurijo.
- Preprečevanje in zdravljenje zapletov napredovanja ledvične bolezni (hiperkaliemije, hiperfosfatemije, metabolne acidoze in renalne anemije).
- Izogibanje nefrotoksičnim zdravilom, predvsem nesteroidnim antirevmatikom (NSAR), ter prilagoditev odmerkov zdravil glede na ledvično funkcijo (antihipertenzivi, antikoagulantni, statini, antidiabetiki in antibiotiki).

V širšem smislu bi lahko pod simptomatsko zdravljenje šteli tudi metode nadomestnega zdravljenja končne ledvične odpovedi v sklopu glomerulnih bolezni ter preventivno terapijo okužb bolnikov z glomerulno boleznijo, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje, kar obravnavajo druga poglavja tega priročnika.

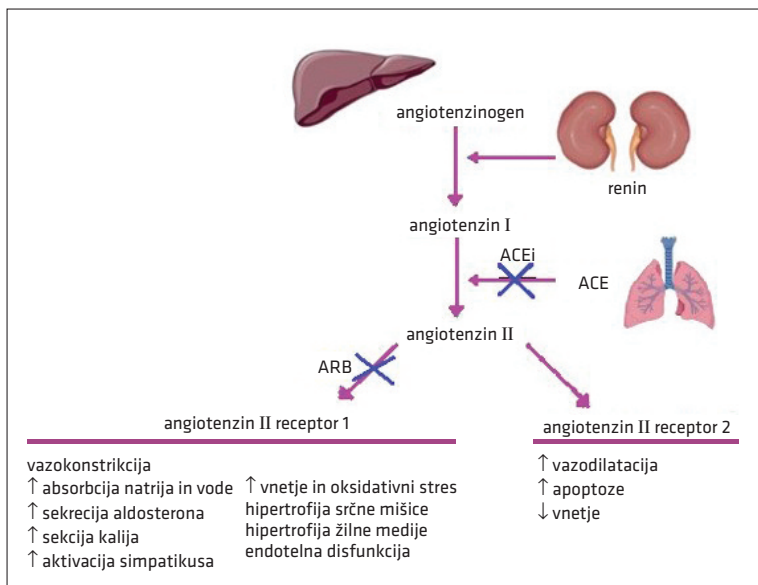
RENOPROTEKTIVNA ZDRAVILA

Zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron

Zaviralci ACE in ARB predstavljajo temelj simptomatskega zdravljenja glomerulnih bolezni, saj zmanjšujejo albuminurijo in upočasnijo napredovanje kronične ledvične bolezni (KLB), dodatno vplivajo na znižanje krvnega tlaka in zmanjšajo tveganje za kardiovaskularne dogodke.

Mehanizem delovanja

Zaviralci ACE zavirajo encim, ki je odgovoren za nastanek angiotenzina II. Z zmanjšanjem koncentracije angiotenzina II povzročijo selektivno vazodilatacijo eferentnih arteriol, kar vodi v znižanje intraglomerulnega tlaka. S tem se zmanjša mehanska obremenitev podocitov, zaradi česar se zniža albuminurija oz. proteinurija. Z zmanjšanjem izražanja transformirajočega rastnega dejavnika β in zaviralca aktivatorja plazminogena zavirajo tudi razvoj intersticijske fibroze in glomeruloskleroze. Zmanjšano izločanje aldosterona poveča natriurezo, kar prispeva k znižanju krvnega tlaka. Hkrati zaviralci ACE zavirajo remodeliranje žilne stene ter hipertrofijo gladkih mišičnih celic in kardiomiocitov, s čimer zmanjšujejo tveganje za kardiovaskularne dogodke. Enake učinke imajo ARB s tem, da preprečujejo vezavo angiotenzina II na receptorje na različnih celicah (slika 1).



Slika 1. Pot sistema renin-angiotenzin-aldosteron. ACEi – zaviralci angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*), ACE – angiotenzinska konvertaza (angl. *angiotensin-converting enzyme*), ARB – zaviralci angiotenzinskih receptorjev (angl. *angiotensin II receptor blockers*).

Klinična uporaba

Zaviralci ACE oz. ARB se uporabljajo pri albuminuriji (razmerje albumin/kreatinin v urinu (angl. *albumin-to-creatinine ratio*, ACR) ≥ 30 mg/g) ne glede na etiologijo ledvične bolezni, pri arterijski hipertenziji in pri srčnem popuščanju z zmanjšanim iztisnim deležem.

Titracija odmerka zdravil naj poteka v razmikih od dveh do štirih tednov ob sočasnem spremljanju serumskega kreatinina in kalija. Pri pacientih s povečanim tveganjem za zaplete (pri starejših, napredovali KLB, dodatku zaviralca natrij-glukoznega prenašalca 2 (angl. *sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT2) ali antagonist mineralokortikoidnih receptorjev (angl. *mineralocorticoid receptor antagonist*, MRA)) je priporočljivo spremljanje serumskega kreatinina in kalija v razmaku enega do dveh tednov. Cilj zdravljenja je doseči maksimalni tolerirani odmerek. Po uvedbi terapije je pričakovati znižanje oGF do 30 % glede na izhodiščno vrednost, kar odraža hemodinamski učinek zdravila. Pri napredovali ledvični bolezni (oGF < 30 ml/min/1,73 m²) smernice priporočajo nadaljevanje zdravljenja, razen v primeru zmanjšanja oGF za > 30 % ob sočasni prisotnosti hipotenzije ali hiperkaliemije. Strategija obvladovanja hiperkaliemije sicer vključuje omejitve vnosa kalija s prehrano, diuretike zanke in vezalce kalija, prekinitve zdravljenja z zaviralci ACE pa je rezervirana le za primere, ki so neodzivni na omenjene ukrepe. Smernice KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) odsvetujejo sočasno jemanje zaviralcev ACE in ARB zaradi povečanega tveganja za akutno ledvično okvaro in hiperkaliemijo.

Opozorila

V primeru akutnih obolenj (angl. *sick day rules*) je treba razmisliti o prehodni ukinitvi terapije, saj lahko povzročijo hipotenzijo in hiperkaliemijo. Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvičnih arterij (ali stenozo renalne arterije pri solitarni ledvici) lahko sprožijo akutno ledvično odpoved. V 10 % povzročijo suh kašelj zaradi povečane koncentracije bradikina, možen je tudi angioedem (tabela 1). V nosečnosti so kontraindicirani zaradi teratogenosti.

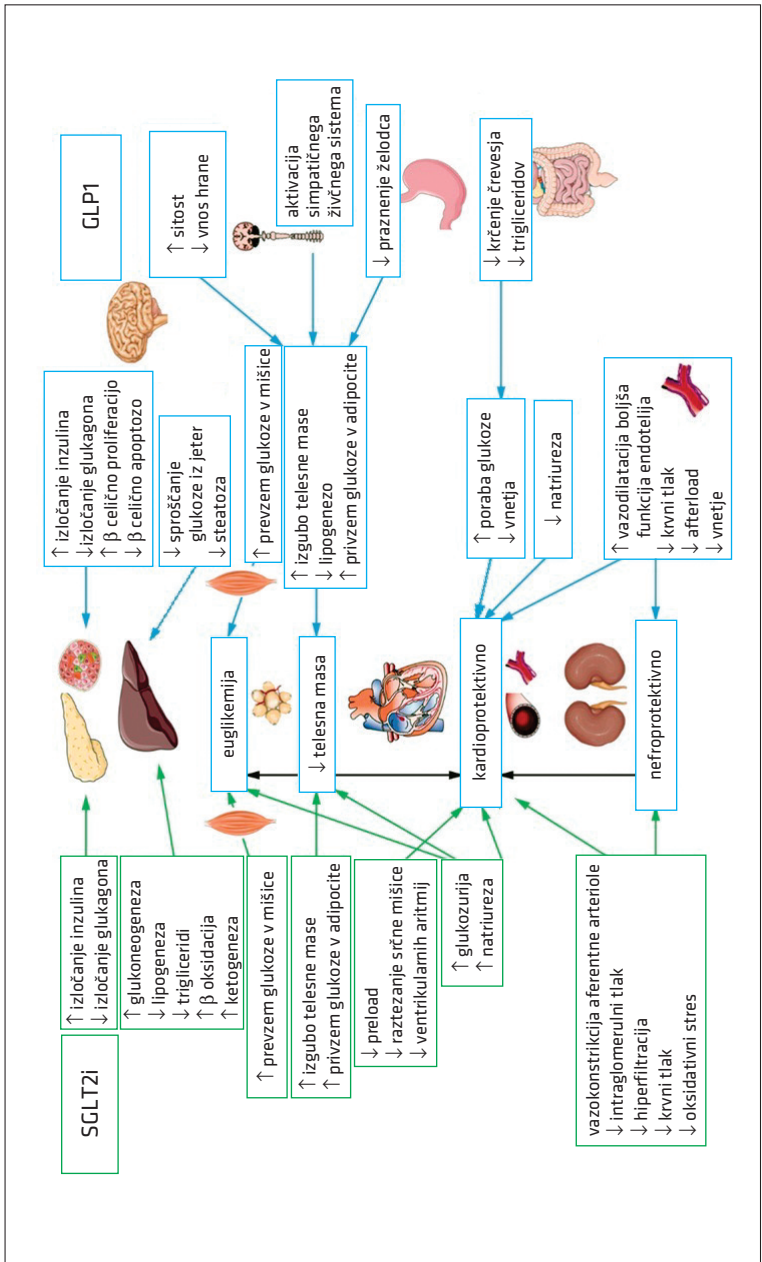
Zaviralci natrij-glukoznega prenašalca 2

Zaviralci SGLT2 znižajo proteinurijo in s tem pomembno upočasnijo napredovanje ledvične bolezni, hkrati pa zmanjšajo tveganje za hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja in kardiovaskularno smrtnost pri odraslih z oGF ≥ 20 ml/min/1,73 m².

Mehanizem delovanja

Zaviralci SGLT2 zavirajo natrij-glukozni prenašalec v proksimalnem tubulu, kar povzroči glukozurijo in natriurezo. Povečan dotok natrija do makule dense aktivira glomerulno povratno zanko, kar vodi do vazokonstrikcije aferentne arteriole. Zniža se intraglomerulni tlak in glomerularna hiperfiltracija. Zaradi zmanjšane

Slika 2. Sistemske učinke zaviralcev natrij-glukoznega prenašalca 2 in glukagonu podobnega peptida 1. SGLT2i – zaviralec natrij-glukoznega prenašalca 2 (angl. *sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor*), GLP-1 – glukagonu podoben peptid 1 (angl. *glucagon-like peptide-1*). ► (stran 63)



resorpcije natrija se zmanjša tudi aktivnost natrij-kalijeve adenozin trifosfataze (Na^+/K^+ ATPaza), s čimer se izboljša kortikalna oksigenacija ledvičnega parenhima. Zaviralci SGLT2 zmanjšajo oksidativni stres prek znižanja provnetnih citokinov in mediatorjev fibroze (interlevkin-6 (IL-6), dejavnik tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α)), kar vodi v zmanjšanje fibroze ledvičnega parenhima. Zaviralci SGLT2 zmanjšajo tudi fibrozo miokarda, zaradi česar se izboljša diastolična funkcija srca. Zaviralci SGLT2 izboljšajo glikemično urejenost preko glukozurije in znižanja plazemske koncentracije glukoze v krvi ter prispevajo k znižanju telesne mase (slika 2).

Klinična uporaba

Zaviralci SGLT2 se uporabljajo pri KLB z oGF ≥ 20 ml/min/1,73 m², oGF > 45 ml/min/1,73 m² z albuminurijo (ACR ≥ 200 mg/g (≥ 20 mg/mmol)), pri srčnem popuščanju in sladkorni bolezni tipa 2. Ob uvedbi terapije je pričakovati blag upad oGF. Smernice priporočajo nadaljevanje zdravljenja tudi ob znižanju oGF < 20 ml/min/1,73 m², razen ob neprenašanju zdravljenja oz. začetku nadomestnega zdravljenja z dializo.

Opozorila

Povečano je tveganje za genitourinarne okužbe (predvsem glivične, lahko tudi bakterijske) zaradi glukozurije, euglikemično ketoacidozo, zato se svetuje začasna prekinitvev zaviralcev SGLT2 ob dehidraciji, bruhanju, driski ali večjih operativnih posegih (angl. *sick day rules*) (tabela 1). Pri nekaterih slabše prehranjenih bolnikih lahko pride zaradi izgube kalorij tudi do dodatnega upada telesne teže. Lahko se povečajo vrednosti hemoglobina in hematokrita zaradi stimulacije endogenega eritropoetina. Pri oGF > 45 ml/min/1,73 m² vplivajo na glikemijo, zato je treba prilagoditi antiidiabetično terapijo.

Finerenon

Finerenon zmanjšuje brazgotinjenje glomerulov in intersticija, ki ga povzroča prekomerna aktivacija mineralokortikoidnih receptorjev, zaradi česar se upočasni napredovanje KLB in zmanjša tveganje za kardiovaskularne dogodke.

Mehanizem delovanja

Finerenon je nesteroidni, visoko selektivni MRA, ki ga aktivirata aldosteron in kortizol. Uravnava transkripcijo genov. Preko zaviranja aktivacije mineralokortikoidnega receptorja zmanjša izražanje provnetnih citokinov in mediatorjev fibroze v ledvicah in srcu, kar vodi v zmanjšanje vnetja, fibroze in oksidativnega stresa ter s tem upočasni napredovanje ledvične bolezni in zmanjša kardiovaskularne zaplete.

Klinična uporaba

Finerenon uvajamo kot dodatek k optimalni terapiji z zaviralci RAAS in zaviralci SGLT2 pri KLB z oGF ≥ 25 ml/min/1,73 m², sladkorni bolezni tipa 2 ter vztrajajoči albuminuriji (ACR > 30 mg/g (> 3 mg/mmol)) in serumskim kalijem $\leq 5,0$ mmol/l.

Finerenon je zdravilo izbora za srčno popuščanje, hiperaldosteronizem in refrakturno hipertenzijo. Ker lahko povzroči hiperkaliemijo, je potrebna kontrola serumskega kalija štiri tedne po uvedbi terapije ali ob spremembi odmerka ter nadaljevanje spremljanja vsake štiri mesece. Začetni odmerek je 10 mg dnevno pri oGF 25–59 ml/min/1,73 m² ali 20 mg dnevno pri oGF > 60 ml/min/1,73 m². Odmerek lahko titriramo na 20 mg dnevno, če je kalij < 4,8 mmol/l. Če kalij naraste > 5,5 mmol/l, je treba uporabo zdravila začasno prekiniti in ponovno uvesti, ko je kalij ≤ 5,0 mmol/l.

Opozorila

Neželeni učinki so hiperkaliemija, hipotenzija, hiponatriemija (tabela 1).

Agonisti receptorjev za glukagonu podoben peptid 1

Poleg ugodnih učinkov na glikemično kontrolo se jim pripisujejo tudi pomembni renoprotektivni učinki zaradi protivnetnega, antioksidativnega in imunomodulatornega delovanja.

Mehanizem delovanja

Aktivirajo receptorje za glukagonu podoben peptid 1 (angl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1), kar vodi do povečane glukozno odvisne sekrecije inzulina iz β-celic trebušne slinavke, hkrati pa zavirajo izločanje glukagona iz α-celic, kar zmanjša hepatsko proizvodnjo glukoze in izboljša glikemično kontrolo. Agonisti receptorjev za GLP-1 upočasnijo praznjenje želodca in zmanjšajo apetit preko centralnih mehanizmov, kar vodi v zmanjšanje telesne mase. Dodatno zmanjšujejo visceralno maščobno tkivo in zmanjšujejo jetrno steatozo. Agonisti receptorjev za GLP-1 v proksimalnem tubulu zavirajo natrij-vodikov prenašalec, kar poveča natriurezo, zmanjšajo aktivnost RAAS in albuminurijo ter s tem zavirajo progresivno slabšanje ledvične funkcije (slika 1).

Klinična uporaba

Agonisti receptorjev za GLP-1 se uporabljajo pri sladkorni bolezni tipa 2 in KLB z oGF > 15 ml/min/1,73 m², kadar pacienti kljub uporabi metformina in zaviralcev SGLT2 ne dosežajo glikemičnih ciljev, pri debelosti z indeksom telesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m² oz. prekomerni telesni teži z ITM 27–30 kg/m², pri zdravstvenih težavah, povezanih s telesno težo (sladkorno boleznijo, hiperlipidemijo, visokim krvnim tlakom ali obstruktivno apnejo). Zdravilo uvedemo v najnižjem možnem odmerku in ga previdno titriramo. Odmerka ni treba prilagajati glede na ledvično okvaro.

Opozorila

Med neželenimi učinki so slabost, bruhanje in driska (tabela 1). Zdravljenje z agonisti receptorjev za GLP-1 ni priporočljivo pri pacientih s povečanim tveganjem za tumor ščitnice, trebušne slinavke ali pankreatitis. Agonisti receptorjev za GLP-1 sami po sebi ne povzročajo hipoglikemije razen ob sočasni uporabi inzulina ali sulfonilsečnine.

Tabela 1. Skupine zdravil z odmerki in primeri učinkovin ter najpogostejši neželeni učinki. ACE – angiotenzinska konvertaza (angl. *angiotensin-converting enzyme*), ARB – zaviralci angiotenzinskih receptorjev (angl. *angiotensin II receptor blockers*), SGLT2 – natrij-glukozni prenašalec 2 (angl. *sodium-glucose cotransporter 2*), MRA – antagonist mineralokortikoidnih receptorjev (angl. *mineralocorticoid receptor antagonist*), GLP-1 – glukagonu podoben peptid 1 (angl. *glucagon-like peptide-1*).

Skupina zdravil	Primeri učinkovin in odmerki	Neželeni učinki
Zaviralci ACE	perindopril 2–8 mg/dan enalapril 5–20 mg/dan	hipotenzija, hiperkaliemija, kašelj, angioedema
ARB	losartan 50–100 mg/dan valsartan 80–160 mg/dan	hipotenzija, hiperkaliemija
Zaviralci SGLT2	dapagliflozin 10 mg/dan empagliflozin 10 mg/dan	glivične in bakterijske genitourinarne okužbe, euglikemična ketoacidoza, dnevna izguba energije zaradi glukozurije
MRA	finerenon 10–20 mg/dan	hiperkaliemija, hipotenzija, hiponatriemija
agonisti receptorjev za GLP-1	semaglutid 0,25–1,0 mg/tedensko liraglutid 0,6–1,8 mg/tedensko	slabost, bruhanje, driska, pankreatitis
Diuretiki	furosemid 20–1.000 mg/dan	dehidracija, hipotenzija hipokaliemija, hipokalcemija, ototoksičnost
	indapamid 1,25–5 mg/dan	dehidracija, hipotenzija, hipokaliemija, hiponatriemija, hipokalcemija, metabolna alkaloza
	spironolakton 25–400 mg/dan	hiperkaliemija, metabolna acidoza, ginekomastija
Statini	atorvastatin 10–80 mg/dan rosuvastatin 5–10 mg/dan fluvastatin 20–80 mg/dan	mialgija, artralgija, rabdomioliza, povišane vrednosti jetrnih testov

ZAPLETI GLOMERULNIH BOLEZNI

Edemi

Edemi so pri glomerulnih boleznih pogosti zaradi retencije natrija in znižanega onkotskega tlaka, ki ob hipoalbuminemiji povzroči premik tekočine v intersticij.

Mehanizem delovanja in klinična uporaba

Prva izbira so diuretiki zanke (npr. furosemid), ki delujejo v ascendentnem delu Henlejeve zanke in zavirajo reabsorpcijo natrija prek inhibicije prenašalca $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$. Pri hudem nefrotskem sindromu so pogosto potrebni višji odmerki (maksimalno do 1 g) zaradi vezave zdravila na albumin. Zdravilo lahko dajemo v bolusnih odmerkih dvakrat dnevno ali v kontinuirani intravenski (iv.) infuziji, še posebno ob moteni gastrointestinalni absorpciji zaradi anasarke ali odpovedi peroralne terapije. Tiazidne diuretike, ki zavirajo prenašalec Na-Cl v distalnem tubulu, uporabljamo, ko je ledvična funkcija ohranjena ($\text{oGFR} > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), lahko pa jih kombiniramo s furosemidom ob diuretični rezistenci. Dodatek

spironolaktona (MRA) je smiseln pri hipervolemiji s hipokaliemijo, ob srčnem popuščanju, jetrni cirozi in primarnem hiperaldosteronizmu.

Opozorila

Pozorni moramo biti na hipovolemijo, hipokaliemijo, hiponatriemijo, hipokalcemijo, hipomagnezemijo in ototoksičnost, še posebej ob visokih odmerkih furosemda.

Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija je pogosta pri bolnikih z glomerulnimi boleznimi, saj poškodba glomerulov, tubulov in intersticija sproži hemodinamske prilagoditve, ki povzročijo povišan krvni tlak. Ciljne vrednosti krvnega tlaka so 120/80 mmHg. Znižanje krvnega tlaka dosežemo z zdravili, kot so:

- Zaviralci RAAS (glej zgoraj).
- Kalcijevi antagonisti, ki so učinkoviti vazodilatatorji. Ločimo dve veliki skupini, dihidropiridinsko (amlodipin, nifedipin, lacidipil) in nedihidropiridinsko (verapamil, diltiazem). Polni antihipertenzivni učinek amlodipina se običajno pokaže šele po enem mesecu. Neželene učinki so poleg oteklin goleni še glavobol, rdečica, refleksna tahikardija in hipertrofija gingive. Zdravila iz nedihidropiridinske skupine poleg svojega antiaritmičnega delovanja ugodno vplivajo tudi na ledvično funkcijo, saj zmanjšujejo proteinurijo.
- Diuretiki (glej zgoraj). Pri bolnikih brez pomembne ledvične okvare je uporaba tiazidnih diuretikov, klortalidona ali indapamida za zmanjševanje krvnega tlaka pogosto uspešnejša kot uporaba furosemda zaradi kratkega, šesturnega delovanja.
- Zaviralce β -adrenergičnih receptorjev uporabljamo pri pridruženi koronarni bolezni ali aritmiji. Poznamo selektivne (bisoprolol, nebivolol) ali manj selektivne (karvedilol, metoprolol). Slednji nudijo dodatne koristi glede ledvične hemodinamike in zmanjšanja albuminurije. Neželena učinka zaviralcev β -adrenergičnih receptorjev sta poslabšanje astme in erektilna disfunkcija.

Hiperlipidemija

Hiperlipidemija se razvije kot posledica proteinurije, kar se kaže v moteni presnovi lipidov in kompenzatornem povečanju sinteze lipoproteinov v jetrih. Zmanjšana aktivnost lipoprotein lipaze povzroči kopičenje lipoproteinov v krvi, kar spodbuja vnetne procese, oksidativni stres in disfunkcijo endotelija.

Klinična uporaba

Indikacija za uvedbo antilipemične terapije pri nefrotskem sindromu so vztrajanje hiperlipidemije, prisotnost dejavnikov tveganja (arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, družinska anamneza prezgodnje srčne bolezni, predhodni kardiovaskularni dogodki, kajenje, kronična ledvična bolezen in albuminurija) ter rezistentni nefrotski sindrom. Ciljna vrednost holesterola lipoproteinov nizke gostote (angl. *low-density lipoprotein*, LDL) je pri KLB 3. stopnje $< 1,8$ mmol/L, pri KLB 4. stopnje in več pa $< 1,4$ mmol/L. Uvedba statinov je priporočena pri starejših nad 50 let

z oGF ≥ 60 ml/min/1,73 m². Pri oGF < 60 ml/min/1,73 m² je priporočena uvedba statinov v kombinaciji z ezetimibom. Kot dodatek k maksimalno tolerirani terapiji s statini pri bolnikih z aterosklerotično kardiovaskularno boleznijo in družinsko hiperholesterolemijo, ki potrebujejo dodatno znižanje LDL-holesterola, je indicirana uvedba zaviralca encima proproteina konvertaze subtilizina/keksina tipa 9 (angl. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*, PCSK9). Pri odraslih s KLB, starih 18–49 let, je indicirano zdravljenje ob prisotnosti dejavnikov tveganja.

Opozorila

Med pogostimi neželenimi učinki so mialgija, artralgija, rabdomioliza (tabela 1). Potrebno je prilagajanje odmerkov glede na stopnjo ledvične okvare (npr. rosuvastatin je kontraindiciran pri KLB 3. stopnje). Uvedba imunosupresivne terapije (glukokortikoidov, zaviralcev tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR), zaviralcev kalcinevrina) lahko dodatno poslabša lipidni profil in poveča tveganje za miopatijo in rabdomiolizo (predvsem zaviralci kalcinevrina).

Trombembolični dogodki

Pri določenih glomerulnih boleznih (zlasti pri membranski nefropatiji z nizkim albuminom < 20 g/l) je tveganje za vensko trombozo in pljučno embolijo izjemno visoko. Povečana trombogenost je posledica povečane agregacije trombocitov, povečane sinteze prokoagulacijskih beljakovin v jetrih in izgube antikoagulantnih beljakovin z urinom. V takih primerih je indicirano profilaktično antikoagulacijsko zdravljenje ob odsotnosti tveganj za krvavitve. Za zdravljenje dokumentiranega trombemboličnega dogodka je potrebna polna antikoagulacija z nefrakcioniranim ali nizkomolekularnim heparinom (NMH) oz. varfarinom. Odmerke NMH je treba prilagajati glede na ledvično funkcijo (oGF < 30 ml/min/1,73 m²) oz. glede na aktivnost anti-Xa. Večina uporablja ciljne vrednosti anti-Xa 0,5–1,0 mednarodne enote (angl. *international units*, IU)/ml pri dvakrat dnevnem odmerjanju, merjeno štiri ure po aplikaciji v vsaj treh do štirih odmerkih. Varfarin je prva izbira za dolgotrajno terapevtsko antikoagulacijo s ciljnimi mednarodnimi normaliziranim razmerjem (angl. *international normalised ratio*, INR) med dva in tri, pri čemer so potrebne pogoste kontrole protrombinskega časa (PČ) zaradi spremenjene farmakokinetike pri nizkem albuminu.

DRUGI ZAPLETI LEDVIČNE BOLEZNI

Hiperkaliemija

Hiperkaliemija (koncentracija kalija $> 5,5$ mmol/l) pri glomerulnih boleznih nastane zaradi zmanjšanja izločanja kalija preko ledvic, uporabe zaviralcev RAAS ali MRA ter napredovanja ledvične bolezni. S številnimi ukrepi lahko preprečimo življenjsko nevarne motnje ritma in srčni zastoj. V akutni fazi z aplikacijo iv. kalcija stabiliziramo miocite, z aplikacijo inzulina in agonistov β -adrenergičnih receptorjev ter s korekcijo acidoze povzročimo premik kalija v celice, kalij lahko odstranimo iz telesa z diuretiki zanke in kalijevimi vezalci (tabela 2).

Tabela 2. Koraki zdravljenja hiperkaliemije. Iv. – intravensko.

1. korak: preprečevanje učinka kalija na miocite	10–30 ml 10-% kalcijevega glukonata iv.
2. korak: premik kalija v celice	50 ml 50-% glukoze + 8–10 enot inzulina, nato 5-% glukoza 100 ml/h iv. inhalacije 10–20 mg albuterola v 10 min NaHCO ₃ 100 ml iv. pri pH < 7,15 in serumski koncentraciji bikarbonata < 12 mmol/l
3. korak: odstranjevanje kalija iz telesa	furosemid 40 mg iv. natrijev cirkonijev ciklosilikat trikrat 10 g <i>per os</i>

Metabolna acidoza

Zaradi vpliva metabolne acidoze na povečano tveganje za proteinurijo, izgubo mišične mase, motnje v presnovi kosti, poslabšanje srčne funkcije in smrtnost smernice priporočajo zdravljenje acidoze z natrijevim bikarbonatom pri bikarbonatu < 18 mmol/l. Korekcija acidoze izboljša mišično in kostno presnovo, upočasni napredovanje KLB in izboljša odziv na inzulin.

Motena presnova kalcija in fosfata ter sekundarni hiperparatiroidizem

Ena od posledic adaptacijskih procesov pri progresivnem izgubljanju nefronov je iztirjena presnova kalcija in fosfatov, ki lahko posredno vpliva na potek KLB. Hiperfosfatemija ob zmanjšani masi delujočih nefronov deluje nefrotoksično. Dieto z manj fosfata in fosfatne vezalce (kalcijev karbonat, sevelamer, lantanov karbonat, železove vezalce) uvedemo pri zvečanju serumske koncentracije fosfata nad 1,4 mmol/l. Za ustrezen nadzor sekundarnega hiperparatiroidizma se poslužujemo aktivnih oblik vitamina D (kalcitriola ali alfakalcidola), ki zavirajo izločanje paratiroidnega hormona z vezavo na receptorje za vitamin D na obščitnih žlezah. Zdravljenje z njimi začnemo, če je pri KLB 3. stopnje intaktni paratiroidni hormon več kot 70 pg/ml in pri KLB 4. stopnje več kot 110 pg/ml. Aktivnih oblik vitamina D ne uvajamo, če je koncentracija fosfatov v serumu več kot 1,4 mmol/l, koncentracija korigiranega kalcija pa naj bo pod 2,4 mmol/l. Začetni dnevni odmerki je običajno 0,25 µg, ki ga pozneje titriramo.

Anemija

Anemija pri bolnikih z glomerulnimi boleznimi je posledica več dejavnikov: zmanjšane produkcije eritropoetina v ledvicah, pomanjkanja železa zaradi povišane hepcidinske aktivnosti in vnetja, skrajšane življenjske dobe eritrocitov, kronične izgube krvi ter sočasne presnovne motnje. Pred uvedbo zdravljenja je nujna celovita diagnostična obravnava z izključitvijo drugih vzrokov anemije (vitamina B12, folne kisline, hemolize, malignoma, gastrointestinalne krvavitve, tirotropnih hormonov) in ocena zaloga železa (ferritina, saturacije transferina (angl. *transferin saturation*, TSAT)). Nadomeščanje železa je indicirano, ko je ferritin ≤ 300 ng/ml in TSAT ≤ 25 %. Po zapolnitvi zaloga železa in vztrajanju anemije s hemoglobinom < 100 g/l uvedemo epoetin. Odmerjanje je individualno,

glede na vrednosti hemoglobina in telesno težo. Potrebne so redne kontrole hemoglobina in prilagajanje odmerka na štiri tedne, za vzdrževanje hemoglobina do 115 g/l. Cilj je delna korekcija anemije, saj višje vrednosti (> 120 g/l) povečajo tveganje za možgansko kap, hipertenzijo in trombozo žilnega pristopa. Novodobni pristopi korekcije anemije vključujejo zaviralce s hipoksijo inducirajočega dejavnika prolil hidroksilaze (angl. *hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor*, HIF-PHI), ki stimulirajo endogeno produkcijo eritropoetina in izboljšajo presnovo železa. Obetavni so tudi pri kroničnih vnetjih in rezistenci na epoetin. Začetni priporočeni odmerki so 70 mg trikrat tedensko.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021; 100 (4S): S1–S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022; 102 (5S): S1–S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024; 105 (4S): S117–S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018
- Alicic RZ, Neumiller JJ, Tuttle KR. GLP-1 receptor agonists and next-generation metabolic hormone therapies in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2026; 22 (4): 265–82. doi: 10.1038/s41581-025-01036-y
- Speer T, Ridker PM, von Eckardstein A, et al. Lipoproteins in chronic kidney disease: From bench to bedside. *Eur Heart J.* 2021; 42 (22): 2170–85. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1050

Gregor Mlinšek¹

Osnove imunosupresivne terapije glomerulnih bolezni

OPOMNIKI

- Imunosupresija je indicirana pri glomerulnih boleznih z imunološko/komplementno posredovano poškodbo; pri neimunskih glomerulopatijah praviloma ni učinkovita in ni indicirana.
- Odločitev za imunosupresijo temelji na razmerju korist/tveganje in znakov aktivnosti bolezni; pri prevladi kroničnih sprememb, nizki aktivnosti ali visokem tveganju zapletov korist pogosto ne preseže tveganja.
- Zdravljenje mora upoštevati časovno dinamiko odziva in individualne dejavnike bolnika.
- Obstaja nekaj farmakodinamskih izzivov pri interpretaciji odziva: pri zaviralcih kalcinevrina hiter padec proteinurije lahko prikrije vztrajajočo aktivnost bolezni, pri rituksimabu pride do zakasnelega kliničnega odziva, pri ciklofosfamidu je pomemben nadzor kumulativne izpostavljenosti zaradi toksičnosti.
- Hitro napredujoče in visoko aktivne bolezni (vaskulitis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev, bolezen, povezana s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani, proliferativni lupusni nefritis, hudi IgA vaskulitis z nefritisom) zahtevajo takojšnjo indukcijo remisije, medtem ko pri nizko aktivnih ali kroničnih oblikah (lupusni nefritis I–II, razred VI, stabilna IgA nefropatija, sekundarna fokalna segmentna glomeruloskleroza) imunosupresija ni indicirana ali ima omejeno vlogo.

¹ Doc. dr. Gregor Mlinšek, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; gregor.mlinsek@kclj.si

UVOD

Zdravljenje glomerulnih bolezni temelji na treh komplementarnih terapevtskih stebrih:

- nefarmakoloških ukrepov,
- podpornem zdravljenju in
- imunosupresivni terapiji.

Imunosupresivna terapija učinkuje neposredno na imunski proces, ki se aktivira pri določeni glomerulni bolezni, zavira vnetje v glomerulu in deluje neposredno na glomerulne strukture (npr. na podocit).

SPLOŠNO O IMUNOSUPRESIVNI TERAPIJI

Z imunosupresivno terapijo zdravimo glomerulne bolezni, pri katerih je primarni mehanizem glomerulne poškodbe imunološko ali komplementno pogojeno dogajanje, ne glede na to, ali bolezni potekajo z izrazitim vnetjem ali pa je vnetje blago, sekundarno in patogenetsko ni vodilni dejavnik. V to skupino sodijo primarno vnetni glomerulonefritisi (GN), kot so IgA nefropatija (IgAN), lupusni nefritis (LN), glomerulonefritisi, povezani s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis*, ANCA-GN), poinfekcijski GN, membranoproliferativni GN zaradi imunskih kompleksov ter komplementno posredovane bolezni, vključno s C3 glomerulopatijo, primarnim atipičnim hemolitično-uremičnim sindromom in sekundarnimi trombotičnimi mikroangiopatijami (TMA) s komplementno amplifikacijo. Poleg teh bolezni imunosupresivno zdravljenje uporabljamo tudi pri imunološko pogojenih a nevnetnih glomerulnih boleznih, kot so glomerulopatija z minimalnimi spremembami, primarna membranska nefropatija (MN) in primarna fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS), pri katerih vnetje ni vodilni patogenetski proces. Nasprotno pa neimunološko pogojene glomerulne prizadetosti, vključno z mehaniškimi in toksičnimi TMA, tipičnim hemolitično-uremičnim sindromom ter presnovnimi, dednimi in depozicijskimi glomerulopatijami (diabetična nefropatija, dedne glomerulopatije (npr. Alportov sindrom), amiloidoza) praviloma niso indikacija za imunosupresivno zdravljenje in zato niso predmet tega poglavja.

Razvoj imunosupresivnega zdravljenja glomerulnih bolezni

Razvoj imunosupresivnega zdravljenja glomerulnih bolezni je potekal od zgodnje uporabe nespecifičnega a hitro delujočega zaviranja vnetja z glukokortikoidi (s pričetkom uporabe v zgodnjih 50. letih prejšnjega stoletja) do vse bolj selektivnih in tarčno usmerjenih terapij, pri čemer glukokortikoidi kljub svoji starosti ostajajo nepogrešljiv del indukcijskega zdravljenja. S svojim hitrim in širokim protivnetnim učinkom omogočajo učinkovito obvladovanje akutnega, ogrožajočega imunskega vnetja ter predstavljajo ključen terapevtski most do počasneje delujočih imunosupresivov, čeprav sodobne smernice poudarjajo pomen zmanjševanja kumulativne izpostavljenosti in uporabe nižjih, varnejših odmerkov. Nadaljnji razvoj terapije je v zdravljenje glomerulnih bolezni uvedel

antimetabolite, kot sta azatioprin (okoli leta 1960) in mikofenolat mofetil (MMF) (pozna 90. leta), ki sta omogočila učinkovitejše in dolgoročno vzdržno vzdrževalno zdravljenje, zlasti pri LN in vaskulitisih, povezanih s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*, AAV). Medtem so alkilirajoče snovi predvsem ciklofosamid (zgodnja 60. leta), ob zavedanju njihove pomembne kumulativne toksičnosti zaznamovali zdravljenje najtežjih, življenjsko ogrožajočih oblik bolezni, kot je hitro napredujoči glomerulonefritis (angl. *rapidly progressive glomerulonephritis*, RPGN). Uvedba zaviralcev kalcinevrina (angl. *calcineurin inhibitor*, CNI) (ciklosporina v srednjih 80. letih in takrolimusa v srednjih 90. letih) je prinesla možnost hitrega znižanja proteinurije ob sočasni imunosupresiji, vendar ob omejitvah zaradi nefrotoksičnosti in presnovnih zapletov. V zadnjih dveh desetletjih so biološka zdravila, zlasti rituksimab in belimumab, omogočila bolj selektivno modulacijo imunskega odziva, zmanjšanje potrebe po klasičnih citotoksičnih zdravilih in nadaljnjo individualizacijo zdravljenja, zlasti pri AAV in LN. Sodobni terapevtski pristop h GN zato temelji na uravnoteženi kombinaciji hitro delujočih nespecifičnih protivnetnih ukrepov in tarčnih imunomodulatornih terapij, prilagojenih etiologiji, aktivnosti bolezni in individualnim značilnostim bolnika ob hkratnem poudarku na varnosti in dolgoročni prognozi.

Uvedba imunosupresivne terapije

Imunosupresivno terapijo uvedemo, ko je verjetnost imunološko posredovane poškodbe zaradi patogenetskega procesa visoka in pričakovane koristi imunosupresivne terapije presegajo njena tveganja. To velja zlasti, ko je prisotno vsaj eno od naslednjih stanj:

- hitro napredujoča ledvična okvara (npr. RPGN),
- visoka proteinurija (npr. nefrotski sindrom, vztrajna visoka proteinurija kljub podporni terapiji),
- histološki znaki aktivnega vnetja (endokapilarna proliferacija, polmeseci, nekroze, povišan histološki indeks aktivnosti pri LN) in/ali
- dokazana imunološko posredovana bolezen z aktivacijo avtoimunskih ali komplementnih mehanizmov, pri kateri je imunosupresivna terapija dokazano učinkovita (npr. AAV, bolezen, povezana s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani (angl. *anti-glomerular basement membrane*, anti-GBM), proliferativni LN).

Imunosupresivna terapija kot indukcijsko in kot vzdrževalno zdravljenje

Osnovni koncept imunosupresivne terapije zajema indukcijsko zdravljenje, ki ga po vzpostavitvi remisije nadaljujemo v obliki vzdrževalnega zdravljenja. Pri večini imunsko povzročenih GN (AAV, proliferativni LN, v nekaterih primerih huda IgAN) velja, da je terapija v času indukcije remisije intenzivnejša, traja približno 3–6 mesecev, cilj pa je hitra ustavitev aktivnega vnetja. Terapija za vzdrževanje remisije je manj toksična, daljša (pogosto 12–36 mesecev ali več), cilj je zmanjšati ponovitve in ohraniti ledvično funkcijo.

Indukcijsko-vzdrževalni pristop k zdravljenju sicer ni univerzalen. Pri nekaterih imunološko pogojenih, a nevnetnih glomerulnih boleznih, zlasti pri primarni MN, se uporabljajo časovno strukturirane, sekvenčne terapevtske sheme, ki ne sledijo klasičnemu indukcijsko-vzdrževalnemu modelu, čeprav lahko vključujejo zmerno do izrazito intenzivno imunosupresijo v omejenem časovnem obdobju.

Imunološka in klinična remisija

Pri imunsko posredovanih glomerulnih boleznih je razločevanje med imunološko (serološko), histološko in klinično remisijo ključno za pravilno interpretacijo terapevtskega odziva in preudarno vodenje imunosupresivnega zdravljenja. Imunološka remisija, opredeljena z umiritvijo patogenetskega imunskega procesa (npr. z znižanjem ali izginotjem bolezensko specifičnih protiteles, normalizacijo komplementa ali supresijo vnetne celične aktivnosti), se pogosto pojavi pred klinično remisijo, ki se kaže kot zmanjšanje proteinurije in stabilizacija ali izboljšanje ledvične funkcije. Ta časovni zamik je posledica več dejavnikov: dolge razpolovne dobe že prisotnih protiteles in imunskih kompleksov, počasnega čiščenja depozitov iz glomerulov ter dejstva, da je proteinurija funkcionalni označevalec, ki odraža ne le aktivno vnetje, temveč tudi stopnjo že nastale strukturne okvare filtracijske pregrade. Posledično vztrajanje proteinurije ob že doseženi imunološki remisiji ne pomeni nujno vztrajajoče aktivnosti bolezni, temveč pogosto odraža počasno funkcionalno okrevanje ali prisotnost nepovratnih kroničnih sprememb. To je pomembno, saj zgodnje stopnjevanje terapije ob dokazih padajoče imunološke aktivnosti ni vedno smiselno, ker se klinično izboljšanje pogosto pojavi z zamikom, kar lahko vodi v nepotrebno kumulativno toksičnost. Pri primarni MN je to razvidno iz zaporedja, kjer imunološka remisija, opredeljena z izginotjem ali pomembnim znižanjem protitelesa proti receptorju za fosfolipazo A2 (angl. *anti-phospholipase A2 receptor antibodies*, anti-PLA2R), pogosto jasno predhodi kliničnemu upadu proteinurije. Podobno pri LN serološki odziv (znižanje ravni protiteles proti dvojni vijačnici DNK (angl. *anti-double stranded DNA antibodies*, anti-dsDNA), normalizacija komplementa) ne sovпада vedno s takojšnjim funkcionalnim izboljšanjem, zlasti kadar je prisotna kombinacija aktivnih in kroničnih histoloških lezij. V tem primeru je prezgodnja zamenjava MMF s ciklofosamidom ob navidezno nezadostnem kliničnem odzivu lahko neupravičena in bolnika izpostavi večji toksičnosti, ne da bi bistveno povečala verjetnost dolgoročne remisije. Pri AAV interpretacijo dodatno zaplete dejstvo, da serološki označevalci niso vedno zanesljiv pokazatelj aktivnosti bolezni, zato je klinična presoja še toliko pomembnejša.

Razlikovanje med serološkim odgovorom, histološko aktivnostjo, kliničnim in funkcionalnim izidom omogoča bolj poglobljeno razumevanje poteka bolezni. Serološki odziv odraža umirjanje imunskega sprožilca, histološka aktivnost predstavlja neposreden vpogled v trenutno vnetno dogajanje v ledvicah, klinični odziv pomeni zmanjšanje proteinurije, eritrociturije in izboljšanje ledvičnega delovanja, funkcionalni izid pa integrira učinke aktivne bolezni, kronične okvare in hemodinamskih dejavnikov ter odraža dolgoročno ohranitev ledvične funkcije,

ne zgolj kratkoročnega kliničnega odziva. Klinično učinkovito in varno zdravljenje glomerulnih bolezni zato zahteva sprejemanje časovnega zamika med temi ravnmi odziva ter zavedanje, da popolna klinična remisija pogosto ni takojšen, temveč zapozneli odraz že doseženega imunološkega nadzora bolezni.

Individualizacija imunosupresivne terapije

Čeprav sodobne smernice ponujajo strukturirane algoritme zdravljenja oz. smernice za posamezne glomerulne bolezni, optimalno zdravljenje v klinični praksi zahteva individualizacijo, ki presega samo izbiro priporočenega zdravila. Ključni dejavniki, ki vplivajo na odločitev o vrsti, intenzivnosti in trajanju imunosupresije, so starost bolnika, ledvična funkcija ob uvedbi terapije, razmerje med histološko aktivnostjo in kroničnostjo, stopnja adherence ter pretekla izpostavljenost imunosupresivnim zdravilom (tabela 1).

Starost pomembno vpliva na razmerje med koristjo in tveganjem imunosupresije. Mlajši bolniki z dolgo pričakovano življenjsko dobo in aktivno boleznijo imajo večjo potencialno korist od agresivnejšega indukcijskega zdravljenja, saj preprečevanje kronične okvare v zgodnji fazi bolezni pomembno vpliva na dolgoročno prognozo. Pri starejših bolnikih pa je prag za stopnjevanje zdravljenja praviloma višji, zlasti kadar je aktivnost bolezni omejena ali kadar že prevladuje kronična okvara, saj tveganje za toksičnost pogosto presega pričakovano korist.

Ledvična funkcija ob uvedbi terapije predstavlja enega najmočnejših prognostičnih dejavnikov. Huda ledvična prizadetost ob diagnozi pogosto odraža bodisi visoko aktivnost bolezni bodisi že napredovalo kronično okvaro. V prvem primeru je upravičena intenzivna indukcijska terapija, tudi z večjo kratkoročno toksičnostjo, saj lahko pravočasno zdravljenje prepreči nepovratno izgubo nefronov. Nasprotno pa nizka ocena glomerulne filtracije (oGF) ob prevladujoči kroničnosti pogosto pomeni, da agresivna imunosupresija ne bo bistveno izboljšala funkcionalnega izida, temveč bo predvsem povečala tveganje zapletov.

Histološka razmejitev med aktivnimi in kroničnimi lezijami je osrednjega pomena za individualizacijo terapije. Aktivne lezije (endokapilarna proliferacija, nekroze, polmeseci) predstavljajo potencialno reverzibilno stanje, dovzetno za imunosupresijo. Nasprotno pa kronične spremembe (glomeruloskleroza, intersticijska fibroza, tubularna atrofija) omejujejo potencialni učinek zdravljenja. Razumevanje tega razmerja med aktivnostjo in kroničnostjo omogoča stvarna terapevtska pričakovanja in preprečuje nepotrebno stopnjevanje terapije pri bolnikih, kjer je okvara že nepovratna. V takšnih primerih namreč imunosupresivna terapija ne more obnoviti že izgubljene funkcionalne mase nefronov, zato agresivno zdravljenje praviloma vodi le v povečano toksičnost brez izboljšanja ledvičnega izida.

Adherenca je pogosto spregledan, a ključen dejavnik uspeha zdravljenja. Dolgotrajni imunosupresivni režimi, zlasti vzdrževalno zdravljenje, zahtevajo visoko stopnjo sodelovanja bolnika. Slaba adherenca lahko posnema terapevtsko odpornost in vodi v neupravičeno stopnjevanje zdravljenja. Zato mora biti ocena

adherence sestavni del presoje terapevtskega neuspeha, preden se odločimo za zamenjavo ali stopnjevanje imunosupresije.

Pretekla izpostavljenost imunosupresiji pomembno vpliva na nadaljnje terapevtske odločitve. Kumulativna toksičnost nekaterih zdravil, zlasti alkilirajočih agensov, omejuje njihovo ponovno uporabo, medtem ko predhodna dobra odzivnost na določeno terapijo lahko usmerja izbiro zdravljenja ob ponovitvi, pri čemer mora odločanje temeljiti na celostni oceni predhodnega poteka bolezni in dosedanjega zdravljenja, ne zgolj na trenutni klinični sliki.

Spremljanje bolnika med imunosupresivno terapijo

Med imunosupresivnim zdravljenjem glomerulnih bolezni je nujno sistematično in strukturirano spremljanje bolnika, ki vključuje ocenjevanje učinkovitosti zdravljenja glede na zastavljene terapevtske cilje, zgodnje prepoznavanje toksičnosti ter izvajanje ustreznih profilaktičnih ukrepov, prilagojenih individualnemu tveganju. Takšen pristop omogoča pravočasno prilagajanje terapije, preprečevanje zapletov in optimizacijo dolgoročnega izida zdravljenja.

Terapevtsko spremljanje koncentracije imunosupresivov v krvi

Pri zdravljenju glomerulnih bolezni z imunosupresivi z ozkim terapevtskim indeksom je priporočljivo terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila (angl. *therapeutic drug monitoring*, TDM) v krvi, saj standardni odmerki ne zagotavljajo vedno predvidljive sistemske izpostavljenosti zaradi velike inter- in intraosebne variabilnosti farmakokinetike. TDM omogoča bolj natančno prilagajanje odmerkov glede na želeno terapevtsko izpostavljenost in zmanjšanje tveganja za toksičnost ali neuspeh terapije.

Za CNI (ciklosporin, takrolimus) in zaviralce tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR) (everolimus) je TDM uveljavljen pristop. Merjenje koncentracije v serumu pred naslednjim odmerkom (C_0) je najpogosteje uporabljena metoda za prilagoditev odmerka, saj so nižje koncentracijske vrednosti povezane z večjo verjetnostjo neuspeha, medtem ko višje koncentracije povečujejo tveganje nefrotoksičnosti in drugih zapletov.

MMF in natrijev mikofenolat se presnavljata do mikofenolne kisline, katere izpostavljenost se zaradi visoke vezave na beljakovine in enterohepatične recirkulacije močno razlikuje med bolniki. Merjenje površine pod koncentracijsko krivuljo (angl. *area under the curve*, AUC) mikofenolne kisline, specifično AUC_{0-12} , je standardna metoda farmakokinetičnega spremljanja, ki omogoča natančnejšo oceno celodnevne izpostavljenosti in bolj zanesljivo prilagoditev odmerka, še posebej pri nefrotskih bolnikih, kjer lahko hipoalbuminemija in spremenjena presnova privedeta do nepredvidljive ravni zdravila v krvi.

Pri azatioprinu in njegovih presnovkih v rutinski klinični praksi TDM ni indicirano, saj klinični odziv in tveganje za toksičnost nista neposredno povezana s plazemskimi koncentracijami zdravila, temveč sta predvsem odvisna od znotrajcelične koncentracije aktivnih 6-tiogvaninskih nukleotidov (6-TGN) v tarčnih celicah, zlasti limfocitih, ki je določena z individualno presnovno kapaciteto.

Čeprav je določanje aktivnosti encima tiopurin S-metiltransferaze (TPMT) v eritrocitih ali genotipizacija TPMT teoretično uporabno za oceno individualne dovzetnosti za toksičnost, se odločanje o odmerjanju azatioprina v vsakodnevni klinični praksi praviloma ne opira na te preiskave, temveč na klinični potek bolezni ter skrbno spremljanje hematološke in jetrne toksičnosti.

Cilji in kazalniki terapevtskega odziva

Že ob začetku imunosupresivne terapije je treba opredeliti jasne in merljive cilje terapevtskega odziva, ki so odvisni od vrste osnovne bolezni, njene aktivnosti ter izbranega terapevtskega režima. Temeljni cilji vključujejo zmanjšanje proteinurije, stabilizacijo ali upočasnitev upada oGF ter izboljšanje ali normalizacijo bolezensko specifičnih seroloških označevalcev aktivnosti bolezni. Med slednje sodijo zlasti protitelesa anti-dsDNA pri sistemskem lupusu eritematozusu, protitelesa anti-PLA2R pri primarni MN ter protitelesa proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA) pri vaskulitisih, pri katerih ocena aktivnosti bolezni in tveganja za ponovitev bolezni temelji na kombinaciji seroloških in kliničnih kazalnikov. Pri bolnikih z nefrotsko proteinurijo predstavlja pomemben kazalnik odziva tudi porast serumskega albumina, ki odraža zmanjšano izgubo beljakovin z urinom in s tem izboljšano delovanje glomerulne filtracijske pregrade.

Spremljanje toksičnosti imunosupresivne terapije

Imunosupresivna terapija je povezana s tveganjem za številne neželene učinke, zato je potrebno redno in načrtno spremljanje bolnikov. To vključuje nadzor hematoloških kazalcev zaradi tveganja za citopenije, spremljanje jetrnih testov, arterijskega tlaka in glikemičnega nadzora, merjenje koncentracij zdravil z ozkim terapevtskim oknom, zlasti CNI, ter zgodnje prepoznavanje znakov okužb. Dolgotrajna imunosupresija povečuje tudi tveganje za razvoj malignih bolezni, zlasti nemelanomskih kožnih rakov in limfoproliferativnih obolenj, zato sta redno preventivno spremljanje in ustrezno ozaveščanje bolnikov ključnega pomena. Pri nekaterih zdravilih, zlasti alkilirajočih učinkovinah, je treba upoštevati tudi tveganje za motnje plodnosti ali trajno neplodnost, kar zahteva ustrezno svetovanje pred uvedbo zdravljenja. Obseg in pogostost spremljanja sta odvisna od vrste uporabljenega zdravila, odmerka, trajanja terapije ter bolnikovih individualnih dejavnikov tveganja.

Profilaktični ukrepi

Profilaktični ukrepi morajo biti prilagojeni posamezniku glede na intenzivnost imunosupresije in bolnikovo tveganje za zaplete. Pri visoko intenzivnih imunosupresivnih režimih je pogosto indicirana profilaksa oportunističnih okužb, zlasti pljučnice, povzročene s *Pneumocystis jirovecii*, ki se izvaja s trimetoprimom/sulfametoksazolom, dapsonom ali pentamidinom, ter profilaksa reaktivacije citomegalovirusa, najpogosteje z valganciklovirjem ali letermovirjem. Pomemben del obravnave predstavlja tudi profilaksa osteoporoze z dodajanjem kalcija in vitamina D ter po potrebi antiresorptivno terapijo. Sočasno je treba zagotoviti optimalno zdravljenje sladkorne bolezni in drugih presnovnih motenj ter

dosledno obvladovanje arterijske hipertenzije in dislipidemije kot ključnih dejavnikov kardiovaskularnega tveganja. Cepljenje skladno s priporočili za imunsko oslabiljene bolnike je obravnavano v ločenem poglavju učbenika. Cilj profilaktičnih ukrepov je zmanjšanje obolenosti in zapletov zdravljenja ob hkratnem ohranjanju sprejemljivega varnostnega profila terapije.

Stanja, pri katerih imunosupresija ni indicirana

Racionalna uporaba imunosupresivne terapije pri glomerulnih boleznih zahteva poleg prepoznavanja indikacij tudi jasno opredelitev kliničnih stanj, pri katerih imunosupresija ne prinaša koristi in lahko povzroči pomembno iatrogeno škodo. Imunosupresija je pogosto škodljiva ali ima majhen učinek, kadar histološko prevladuje kronična brazgotinjenost (visok indeks kroničnosti in obsežna intersticijska fibroza/tubularna atrofija), kadar je aktivnost bolezni nizka ali odsotna ob optimalni podporni terapiji, ali pa kadar je prisotno visoko tveganje okužb oz. malignomov ter slab aderenčni profil, ki onemogoča varno izvajanje zdravljenja. Neustrezna ali pretirana uporaba imunosupresivov v teh okoliščinah ne izboljša izida bolezni, temveč povečuje tveganje zapletov in bolnika dolgoročno obremenjuje brez večjega terapevtskega učinka.

Imunosupresija praviloma ni indicirana pri sekundarnih oblikah FSGS, kjer je glomerulna okvara posledica neimunskih mehanizmov, kot so hemodinamski stres, izguba nefronske mase, debelost ali refluksna nefropatija. Prav tako imunosupresija ni indicirana pri bolnikih s stabilno nizko proteinurijo ob optimalni podporni terapiji in brez znakov aktivnega vnetja ali napredovanja ledvične bolezni. V takšnih primerih tveganje zdravljenja pogosto presega morebitno korist, saj bolezen bodisi ne napreduje bodisi napreduje zelo počasi, dodatna imunosupresija pa predvsem povečuje kumulativno toksičnost brez izboljšanja dolgoročnega izida.

Jasna opredelitev stanj, kjer imunosupresija ni indicirana, je enako pomembna kot poznavanje indikacij za zdravljenje. Takšen pristop ne pomeni terapevtske pasivnosti, temveč strokovno odločanje, ki temelji na razumevanju patogeneze bolezni, stvarnih terapevtskih ciljev in načela *primum non nocere*. Preprečevanje iatrogene škode je zato bistveni del kakovostne obravnave bolnikov z glomerulnimi boleznimi.

POGOSTO UPORABLJANI IMUNOSUPRESIVI V NEFROLOGIJI

Učinkovitost imunosupresivov pri glomerulnih boleznih je odvisna od ustreznega ujemanja mehanizma delovanja zdravila s patogenezo in aktivnostjo bolezni. Razumevanje osnovnih farmakodinamskih in farmakokinetičnih značilnosti posameznih zdravil omogoča racionalno izbiro terapije in varnejše prilagajanje zdravljenja posamezniku.

Glukokortikoidi: genomski in negenomski učinki v akutni fazi bolezni

Glukokortikoidi ostajajo temelj indukcijskega zdravljenja pri številnih oblikah aktivnih vnetnih glomerulnih boleznih, predvsem zaradi svojih hitrih negenomskih

učinkov. Ti vključujejo stabilizacijo endotelija, zmanjšanje prepustnosti žil, zaviranje aktivacije komplementa ter hitro supresijo citokinske signalizacije in migracije vnetnih celic. Negenomski učinki se pojavijo pri visokih odmerkih glukokortikoidov, zlasti ob intravenskem pulznem zdravljenju z metilprednizolonom (npr. 250–1.000 mg dnevno več zaporednih dni), in pojasnjujejo, zakaj lahko v akutni fazi bolezni pride do dramatičnega kliničnega izboljšanja še pred vzpostavitvijo polnega učinka počasneje delujočih imunosupresivov.

Genomski učinki glukokortikoidov, ki se razvijajo v nekaj dneh do tednih, vključujejo modulacijo transkripcije vnetnih in imunskih genov ter so ključni za dolgoročno vzdrževanje remisije. Ti učinki so izrazitejši pri dolgotrajni sistemski uporabi zmernih odmerkov (npr. metilprednizolon 0,4–0,8 mg/kg/dan), hkrati pa so odgovorni za večino presnovnih in sistemskih neželenih učinkov, kot so hiperglikemija, arterijska hipertenzija, dislipidemija, osteoporoza, sarkopenija, povečano tveganje za okužbe, psihiatrični simptomi ter supresija osi hipotalamus–hipofiza–nadledvična žleza. Po doseženi remisiji se zato odmerek glukokortikoidov postopno znižuje do nizkega vzdrževalnega odmerka, praviloma okoli 0,08 mg/kg na dan, pri katerem so sistemski neželeni učinki minimalni. V tem odmernem območju glukokortikoidi nimajo več izrazitega protivnetnega učinka, temveč delujejo predvsem kot blaga imunomodulacija, ki prispeva k stabilnosti remisije in zmanjšuje tveganje za zgodnjo ponovitev bolezni, zlasti v obdobju po indukcijskem zdravljenju. Takšen pristop omogoča ravnovesje med ohranjanjem kliničnega učinka in minimiziranjem dolgoročne toksičnosti ter poudarja pomen natančno posamezniku prilagojenega odmerjanja glukokortikoidov v različnih fazah bolezni.

Mikofenolna kislina: učinkovita pri imunološko aktivnih, proliferativnih lezijah

Mikofenolna kislina je aktivni presnovek MMF oz. natrijevega mikofenolata. Deluje primarno z zaviranjem *de novo* sinteze purinov v limfocitih, zaradi česar je njena učinkovitost neposredno odvisna od prisotnosti aktivno proliferirajočih imunskih celic. To pojasnjuje izrazito učinkovitost MMF pri aktivnih oblikah LN, zlasti proliferativnih, kjer prevladujejo endokapilarna proliferacija, obilica aktiviranih limfocitov, depoziti imunskih kompleksov in izrazita aktivacija komplementa. Gre za patološke okoliščine, v katerih je prisotna tarča delovanja mikofenolne kisline, zato je terapevtski učinek praviloma izrazit in predvidljiv. Nasprotno je učinek mikofenolne kisline bistveno manjši pri boleznih ali fazah bolezni, v katerih prevladujejo kronične, fibrozne in sklerotične spremembe, saj v teh primerih ni več aktivnega imunološkega procesa, ki bi predstavljal ustrezno tarčo delovanja zdravila.

Učinek mikofenolne kisline ni omejen izključno na LN, temveč se MMF uporablja tudi pri drugih imunsko posredovanih GN. Med njimi so nekatere aktivne oblike IgAN z izraženo histološko aktivnostjo (endokapilarna proliferacija in/ali celični polmeseci) ter klinično aktivno boleznijo, ki se kaže z vztrajajočo proteinurijo > 1 g/dan, aktivnim urinskim sedimentom ali hitrim poslabševanjem

ledvične funkcije. MMF se uporablja tudi pri MN z nefrotskim sindromom, zlasti pri bolnikih s kontraindikacijami za alkilirajoče citostatike, pri ANCA-negativnih imunsko bornih GN ter pri določenih oblikah FSGS, zlasti pri primarni FSGS s steroidno odvisnim ali steroidno rezistentnim potekom in brez prevladujočih kroničnih sklerotičnih sprememb, kjer deluje kot steroidno varčevalna terapija. Tudi pri teh boleznih je učinkovitost MMF odvisna predvsem od stopnje imunološke aktivnosti in prisotnosti vnetnih ter proliferativnih lezij, ne pa zgolj od etiološke diagnoze.

Ker je mikofenolna kislina v veliki meri vezana na plazemske beljakovine, predvsem albumin, spremembe v koncentraciji albumina pomembno vplivajo na razmerje med vezano in prosto frakcijo zdravila. Hipoalbuminemija vodi v povečanje proste frakcije mikofenolne kisline, kar lahko poveča farmakološko aktivnost, hkrati pa povzroči večjo variabilnost sistemske izpostavljenosti in poveča tveganje za toksičnost. Pri izraziti hipoalbuminemiji so višje koncentracije proste mikofenolne kisline povezane z večjo pojavnostjo gastrointestinalnih in hematoloških neželenih učinkov pogosto brez sorazmernega izboljšanja nadzora bolezni. Pri nefrotskem sindromu sočasno velikokrat prihaja do povečane ledvične eliminacije proste frakcije mikofenolne kisline ter izgube njenega glukuronidnega presnovka z urinom, kar lahko zmanjša učinkovito sistemsko izpostavljenost. Poleg tega sta zaradi hipoalbuminemije in edema črevesne sluznice pogosto moteni absorpcija in enterohepatična recirkulacija, ki sicer pomembno prispevata k vzdrževanju stabilnih koncentracij zdravila. Posledično standardni odmerki MMF pri nefrotskih bolnikih pogosto vodijo v nepredvidljivo razmerje med farmakološko aktivnostjo, klinično učinkovitostjo in pojavnostjo neželenih učinkov. Odsotnost kliničnega odziva ob standardnem odmerjanju MMF pri nefrotskih bolnikih zato ne odraža nujno neustrezne izbire imunosupresiva, temveč lahko pomeni nezadostno sistemsko izpostavljenost mikofenolni kislini zaradi spremenjene farmakokinetike.

Zaviralci kalcinevrina: zgodnje hemodinamske spremembe in zakasnela imunosupresivna aktivnost

CNI delujejo preko več komplementarnih mehanizmov. Imajo neposreden stabilizacijski učinek na citoskelet podocitov preko zaščite sinaptopodina pred razgradnjo ter ohranjanjem organizacije aktinskega citoskeleta in strukture nožic. Preko vazokonstrikcije aferentne arteriole povzročajo hemodinamsko znižanje intraglomerulnega tlaka. Poleg tega pa imajo tudi izrazit imunosupresivni učinek, ki temelji na zaviranju kalcinevrina v limfocitih T in posledičnem zaviranju aktivacije jedrnega dejavnika aktiviranih celic T (angl. *nuclear factor of activated T-cells*, NFAT) ter zmanjšani produkciji interleukina-2 (IL-2). S tem zavirajo aktivacijo in proliferacijo limfocitov T ter posredno vplivajo na imunsko posredovano glomerulno vnetje. Vendar časovni potek tega imunskega učinka ne pojasni hitrega in pogosto izrazitega znižanja proteinurije, ki je pri zdravljenju s CNI opaženo že v prvih tednih po uvedbi terapije. To kaže, da je zgodnji anti-proteinurični učinek teh zdravil vsaj delno neodvisen od imunskega zaviranja

in je predvsem posledica hemodinamskega znižanja intraglomerulnega tlaka, medtem ko imunosupresivni učinek verjetno prispeva k vzdrževanju remisije in dolgoročnejšemu vplivu na potek bolezni.

Ta farmakodinamska lastnost ima pomembne klinične implikacije. Zgodnje znižanje proteinurije po uvedbi CNI ne pomeni nujno imunološke remisije, temveč lahko odraža predvsem njihov hemodinamski učinek in s tem prikrije vztrajajočo aktivnost bolezni. To je še posebej izrazito pri MN v primerih, kjer se zdravljenje opira na CNI, ter pri primarni in nekaterih drugih oblikah FSGS, povezanih z aktivno podocitno disfunkcijo. Do podobne napačne interpretacije lahko pride tudi pri drugih glomerulnih boleznih, zdravljenih s CNI, kadar proteinurijo uporabljamo kot edini kazalnik aktivnosti bolezni. Prehitro sklepanje o uspešnosti zdravljenja lahko vodi v prezgodnjo ukinitve terapije, medtem ko napačna ocena njene neučinkovitosti lahko povzroči nepotrebno stopnjevanje ali podaljševanje zdravljenja z zdravili z izrazitim nefrotoksičnim potencialom. Razumevanje razlike med hemodinamskim in imunosupresivnim učinkom CNI je zato ključno za pravilno interpretacijo terapevtskega odziva in za preprečevanje kronične, s CNI povezane nefrotoksičnosti.

Ciklofosamid: pomen kumulativne izpostavljenosti in časovne umestitve zdravljenja

Pri ciklofosamidu učinkovitost in toksičnost nista odvisni zgolj od posameznega odmerka, temveč predvsem od kumulativne izpostavljenosti, ki jo določajo trajanje terapije, način aplikacije (peroralno ali intravensko), bolnikova starost ter ledvična funkcija. Ključno je razumevanje, da je ciklofosamid zdravilo, namenjeno indukciji remisije v časovno omejenem obdobju in ne dolgoročni imunosupresiji. Podaljševanje zdravljenja ob odsotnosti jasnega odziva pogosto vodi predvsem v akumulacijo toksičnosti brez dodatne terapevtske koristi. Nasprotno pa lahko pravočasna uporaba ciklofosamida pri izrazito aktivni ali življenjsko ogrožajoči bolezni prepreči nepopravljivo izgubo nefronov ob sprejemljivem tveganju za prehodne toksične učinke. Klinična umetnost pri uporabi ciklofosamida tako ni v iskanju primerne odmerka, temveč v primernem časovnem umeščanju zdravljenja in njegovem pravočasnem zaključku.

Kumulativna doza ciklofosamida predstavlja ključni omejitveni dejavnik njegove uporabe zaradi tveganja za dolgoročno toksičnost. Kot splošno sprejeta orientacijska zgornja meja se navaja kumulativni odmerek približno 25–30 g, nad katerim se pomembno poveča tveganje za pozne maligne zaplete, zlasti za mielodisplastični sindrom, akutno mieloično levkemijo in urotelne rake sečnega mehurja. V nefrološki praksi se takšnim kumulativnim odmerkom praviloma izogibamo in ciljno uporabljamo bistveno nižje kumulativne doze. Pri večini nefroloških indikacij skupna izpostavljenost ostaja v razponu približno 5–15 g.

Način aplikacije pomembno vpliva na varnostni profil zdravila. Peroralno zdravljenje je praviloma povezano z večjo kumulativno izpostavljenostjo in večjim tveganjem za mieltoksičnost, hemoragični cistitis ter dolgoročne zaplete, vključno s sekundarnimi malignomi in gonadno okvaro. Pri peroralni uporabi

se ciklofosfamid običajno odmerja v dnevnem odmerku 1–2 mg/kg, kar pri bolniku s telesno maso okoli 70 kg pomeni približno 75–150 mg na dan; zdravljenje praviloma traja 8–12 tednov. Zaradi hitrega kopičenja kumulativne doze se takšen režim danes v nefrološki praksi uporablja redko.

Nasprotno intravenski pulzni režimi omogočajo bistveno nižjo kumulativno izpostavljenost in boljšo obvladljivost toksičnosti. Najpogosteje se uporabljajo mesečni pulzi v odmerku 0,5–0,75 g/m², običajno v šestih odmerkih, s skupno kumulativno dozo približno 3–6 g. Med uveljavljenimi režimi sta režim Nacionalnega inštituta za zdravje (National Institutes of Health, NIH) z odmerkom 0,5–1 g/m² enkrat mesečno ter režim raziskave Euro-Lupus Nephritis Trial s 500 mg na 14 dni v skupno šestih odmerkih, ki omogoča še nižjo kumulativno izpostavljenost in ugodnejši varnostni profil.

Zaradi teh prednosti se v sodobni nefrologiji ciklofosfamid uporablja predvsem v intravenskem pulznem režimu in pri skrbno izbranih bolnikih, zlasti pri hudih, hitro napredujočih ali življenjsko ogrožajočih oblikah imunsko posredovane ledvične bolezni (AAV, LN, anti-GBM bolezni). Zmanjšano ledvično delovanje poveča izpostavljenost aktivnim presnovkom ciklofosfamida in s tem tveganje za mielotoksičnost, okužbe in urološke zaplete, zato so pri bolnikih z napredovalo ledvično boleznijo potrebne prilagoditve odmerkov. Pri bolnikih z oGF < 30 ml/min se praviloma priporoča zmanjšanje posameznega odmerka za 25–50 %. Dodatna previdnost je potrebna pri starejših bolnikih (zaradi pogostejše zmanjšane ledvične funkcije, spremenjene farmakokinetike, večje dovzetnosti za mielosupresijo ter pogostejših sočasnih bolezni in zdravil) ter pri mlajših bolnikih zaradi tveganja za trajno gonadno okvaro, ki se lahko pojavi že pri kumulativnih odmerkih okoli 7–10 g. Ne glede na izbrani režim so nujni redno spremljanje krvne slike ter takojšnja redukcija ali prekinitev zdravljenja ob pojavu levkopenije ali izrazite mielosupresije.

Rituksimab: zgodnji serološki odziv in zapoznelo klinično izboljšanje

Rituksimab deluje preko deplecije CD20-pozitivnih limfocitov B (od pre-B-limfocitov prek zrelih naivnih in spominskih limfocitov B do nekaterih plazmablastov, če še izražajo CD20; zrele plazmatke so CD20-negativne in niso tarča rituksimaba), vendar klinični učinek pogosto sledi z zamikom. Deplecija perifernega kompartmenta limfocitov B nastopi precej hitro, medtem ko se klinični odziv, zlasti zmanjšanje proteinurije, lahko pojavi šele po več mesecih. Ta časovni zamik je posledica dolge razpolovne dobe že nastalih protiteles, počasne razgradnje imunskih kompleksov in vztrajanja strukturnih sprememb v glomerulih. Posledično lahko pride do navideznega neskladja med serološko in klinično remisijo.

Daratumumab: neposredno ciljanje protitelesnega vira

V nasprotju z rituksimabom, daratumumab, ki deluje proti CD38, deluje tudi na zrele plazmatke ter druge CD38-pozitivne celice (vključno z naravnimi celicami ubijalkami (angl. *natural killer cells*, NK-celice)), zato se v zadnjih letih uporablja pri izbranih, refraktarnih protitelesno pogojenih ledvičnih boleznih, kot so

refraktarna primarna MN, monoklonska gamapatija z ledvičnim pomenom, krioglobulinemični GN ter izjemoma refraktarni LN, poleg uveljavljene vloge pri kronični humoralni zavrnitvi po transplantaciji ledvice.

Tabela 1. Dejavniki, ki vplivajo na prilagoditev zdravljenja posamezniku. oGF – ocena glomerulne filtracije, IF/TA – intersticijska fibroza/tubulna atrofija, GS – glomeruloskleroza.

Dejavnik	Pomen	Vpliv na terapevtsko odločitev
Starost	razmerje med koristjo remisije in tveganjem poznih zapletov	mlajši: nižji prag za agresivno indukcijo; starejši: previdnost, krajše in manj toksično zdravljenje
oGF ob uvedbi terapije	pomaga ločevati reverzibilno od nepovratne okvare	ohranjena ali hitro padajoča funkcija: zdravimo agresivno; dolgotrajna huda okvara brez aktivnosti: ne zdravimo
Histološka slika	neposredno pokaže ali je bolezen še smiselno zdraviti	prevlada aktivnih lezij: intenzivno zdravljenje; prevlada IF/TA in GS: imunosupresija ni smiselna
Hitrost poteka bolezni	določa terapevtsko nujnost	hitro napredovanje: takojšnja indukcija; počasen potek: manj agresiven pristop
Predhodna imunosupresivna terapija	omejuje varno ponavljanje istih zdravil	visoka kumulativna izpostavljenost: izbira alternativ, izogibanje ponovitvi
Odziv na predhodno zdravljenje	ločuje refraktarno bolezen od neustreznega zdravljenja	dober odziv: režim lahko ponovimo; brez odziva: zamenjava sheme zdravljenja
Ponovitve bolezni	kažejo na vztrajen imunološki proces	pogoste ponovitve: potreba po močnejši ali dolgotrajnejši strategiji
Komorbidnosti	vplivajo na varnost posameznih zdravil	pomembne komorbidnosti: izogibanje visoko toksičnim režimom
Tveganje za okužbe	imunosupresija poveča dovzetnost za okužbe	visoko tveganje: manj intenzivna terapija in obvezna profilaksa
Tveganje za malignome	povečano tveganje pri določenih režimih	predhodni rak ali visoka imunosupresija: izogibanje ciklofosfamidu in intenzivni večtirnimi imunosupresiji
Fertilnost in nosečnost	gonadotoksičnost in teratogenost zdravil	želja po potomstvu: izogibanje mikofenolatu in ciklofosfamidu, izbira alternativ
Tveganje za oksičnost	interindividualna toleranca zdravljenja	visoko tveganje: nižji odmerki, krajše trajanje
Adherenca	nejemanje terapije lahko posnema refraktornost	najprej urediti adherenco, šele nato stopnjevati terapijo
Socialno okolje	vpliva na možnost varnega izvajanja terapije	slaba podpora: prednost pulznim režimom

PRIPOROČENA LITERATURA

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021; 100 (4S): S1–276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. *Kidney Int.* 2024; 105 (1S): S1–69. doi: 10.1016/j.kint.2023.09.002
- Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2020; 382 (7): 622–31. doi: 10.1056/NEJMoa1803537
- Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 381 (1): 36–46. doi: 10.1056/NEJMoa1814427
- Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, et al. Effect of oral methylprednisolone on decline in kidney function or kidney failure in patients with IgA Nephropathy: The TESTING randomized clinical trial. *JAMA.* 2022; 327 (19): 1888–98. doi: 10.1001/jama.2022.5368

Barbara Vajdič Trampuž¹, Matej Zrimšek², Jakob Gubenšek³

Zdravljenje glomerulnih bolezni z aferezo in imunsko adsorpcijo

OPOMNIKI

- Večinoma ima plazmafereza zaradi odstranjevanja imunoglobulinov imunosupresiven učinek. Če pa med plazmaferezo (s svežo zmrznjeno plazmo) ali po njej nadomeščamo imunoglobuline, dosežemo imunomodulatorene učinek, ki je varen tudi pri bolnikih z aktivno okužbo.
- Plazmaferezo izvajamo vsakodnevno pri najhujših avtoimunskih boleznih ali fulminantnem poteku bolezni, medtem ko običajna indukcijska shema vključuje dve ali tri zaporedne plazmafereze in nato plazmaferezo trikrat tedensko v skupnem trajanju dveh tednov.
- Zdravljenje s plazmaferezo je standardno zdravljenje pri bolezni, povzročeni s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani (v primeru pljučnih krvavitvev ali hitro napredujočega glomerulonefritisa, če bolniki še niso dializno odvisni oz. anurični že kmalu po začetku bolezni), vaskulitisu, povezanem s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (pljučne krvavitve ali huda ledvična okvara s kreatininom > 300 µmol/l), trombotičnih mikroangiopatijah (dokler ne izključimo trombotične trombocitopenične purpore ali če zaviralci komplemента niso na voljo), katastrofalnem antifosfolipidnem sindromu in ponovitvi fokalne segmentne glomeruloskleroze na presajeni ledvici.
- Zdravljenje s plazmaferezo lahko uporabimo pri odpornih oblikah sistemskega lupusa eritematozusa, hitro napredujočem IgA glomerulonefritisu, IgA vaskulitisu, hudih oblikah krioglobulinemije, avtoimunskih neželenih učinkih zaviralcev imunskih kontrolnih točk ali glomerulopatiiji.
- Plazmafereza redko pride v poštev pri sistemske sklerozi.

¹ Asist. dr. Barbara Vajdič Trampuž, dr. med., Center za akutno in zapleteno dializo ter žilne pristope, Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; barbara.vajdic.trampuz@kclj.si

² Doc. dr. Matej Zrimšek, dr. med., Center za akutno in zapleteno dializo ter žilne pristope, Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; matej.zrimsek@kclj.si

³ Prof. dr. Jakob Gubenšek, dr. med., Center za akutno in zapleteno dializo ter žilne pristope, Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jakob.gubensek@kclj.si

SPLOŠNA NAČELA ZDRAVLJENJA Z AFEREZO

Afereza (iz gr. *aphairein*, odstraniti) vključuje več vrst zunajtelesnih postopkov zdravljenja, pri katerih bolj ali manj selektivno odstranjujemo določene komponente krvi. Pri različnih afereznih procedurah praviloma ločimo komponente krvi (plazmo in celice) za darovanje ali terapevtsko odstranjevanje (plazmafereza, citafereza), lahko pa komponente krvi najprej ločimo v osnovnem (primarnem) krogu in jih nato v drugem (sekundarnem) krogu obdelamo oz. iz njih (semi)selektivno odstranimo nekatere komponente (npr. z adsorpcijo), preden jih vrnemo v bolnika. Če je odstranjeni volumen večji, ga praviloma nadomestimo z nadomestno tekočino, ki je lahko elektrolitska mešanica z dodatkom albuminov ali sveža zmrznjena plazma (SZP).

Za odstranjevanje komponent plazme, predvsem imunoglobulinov, imunskih kompleksov, lipoproteinov, fibrina in drugih makromolekul, uporabljamo različne aferezne tehnike. Afereza ima zaradi odstranjevanja imunoglobulinov praviloma imunosupresiven učinek. Če imunoglobuline nadomeščamo (intravensko ali s SZP), pa dosežemo imunomodulatoren učinek, kjer prekinemo avtoimunski odgovor brez vsesplošnega znižanja imunskega odziva. Ta vrsta zdravljenja je varna tudi pri bolnikih z aktivno okužbo.

Najbolj univerzalna je neselektivna plazmafereza (pri nas membranska), s katero odstranimo vse komponente plazme in jih nadomestimo z albumini v elektrolitski mešanici ali SZP. SZP uporabljamo le, kadar to zahteva osnovna bolezen (nadomeščanje komponent plazme) ali kadar želimo korigirati pomanjkanje faktorjev koagulacije (korekcija dilucijske koagulopatije). Pri bolnikih, ki imajo tveganje za krvavitev (npr. nekaj dni po ledvični biopsiji ali ob antikoagulantnem zdravljenju), vzdržujemo višjo raven fibrinogena in se prej odločimo za nadomeščanje koagulacijskih dejavnikov tako, da del odstranjene prostornine plazme nadomestimo s SZP ali dodamo koncentrat fibrinogena po proceduri. Poznamo tudi semiselektivno aferezo z dvojno filtracijo (angl. *double-filtration plasmapheresis*, DFPP), s katero odstranimo le makromolekule (npr. lipoproteine, IgM), odvisno od vrste uporabljenega sekundarnega filtra, vrnemo pa albumin in tekoči del plazme, in prav tako semiselektivno imunsko adsorpcijo, s katero precej selektivno odstranjujemo imunoglobuline, vendar pa se tudi tukaj s proceduro odstrani nekaj fibrinogena in drugih komponent.

Plazmafereza odstranjuje tudi vnetne pokazatelje vključno s C-reaktivno beljakovino in prokalcitoninom, zato je treba med zdravljenjem s plazmaferezo previdno ocenjevati njihovo dinamiko.

Sheme zdravljenja

Intenzivno zdravljenje z vsakodnevno plazmaferezo uporabimo pri najhujših boleznih ali fulminantnem poteku bolezni, kjer je ogroženo življenje bolnika oz. hitro nastaja okvara organov. Vsakodnevno izvajamo plazmaferezo do izboljšanja klinične slike oz. negativizacije laboratorijskih kazalcev bolezni. V izjemnih primerih, npr. pri rezistentni trombotični trombocitopenični purpuri (TTP), lahko zdravimo tudi z dvema plazmaferezama dnevno.

Običajna indukcijska shema zdravljenja vključuje dve (ali še boljše tri) zaporedne plazmafereze, nato vsak drugi dan oz. trikrat tedensko, običajno v trajanju dva (ali tri) tedne. S tem dosežemo hiter upad v plazmi prisotnih bolezenskih snovi, medtem ko z dodanimi imunosupresivnimi zdravili zavremo nastajanje bolezenskih snovi (običajno protiteles).

Vzdrževalno zdravljenje s plazmaferezo lahko uporabimo, kadar druga zdravila niso učinkovita. Običajno delamo plazmaferezo na 1–2 tedna, odvisno od kinetike snovi, ki jo odstranjujemo. Če je vzdrževalno zdravljenje zelo dolgotrajno, razmislimo o bolj selektivnih metodah afereze (imunsko adsorpcijo ali DFPPF), ki omogočajo obdelavo večje prostornine plazme in zato razredčitev procedur ter večjo svobodo bolnika. Takrat razmislimo tudi o trajnem žilnem pristopu (arterio-venski fistuli).

Kombiniranje afereze z imunosupresivnimi zdravili

Plazmafereza odstranjuje tudi zdravila, prisotna v krvi. Za peroralna zdravila, ki jih dajemo dnevno, to običajno ni težava. Tudi peroralni glukokortikoidi se le zanemarljivo odstranjujejo s plazmaferezo in nadomeščanje ni potrebno. Intravenski glukokortikoidi (pulzi) imajo kratek razpolovni čas v krvi (od dve do štiri ure) in se zato verjetno tudi ne odstranijo v pomembni količini, vseeno pa jih na dan plazmafereze praviloma dajemo po proceduri. Tudi intravenski ciklofosfamid dajemo po plazmaferezi. Ciklosporin in takrolimus se razporedita v eritrocite in se ne odstranjujeta pomembno.

Rituksimab (monoklonsko protitelo proti CD20) se pogosto uporablja za zdravljenje avtoimunskih bolezni v odmerku dvakrat po 1 g v dvotedenskem razmaku ali pa štirikrat po 375 mg/m² telesne površine v enotedenskih razmakih. Plazmafereza, ki jo naredimo 24–72 ur po rituksimabu odstrani okrog 50 % danega odmerka, pri plazmaferezi po 24 urah pa se površina pod koncentracijsko krivuljo (angl. *area under the curve*, AUC) zniža za okrog 25 %. Odstranjevanje rituksimaba klinično verjetno ni zelo pomembno, saj so npr. v raziskavi pri bolnikih s TTP ne glede na sočasno zdravljenje z plazmaferezo vsi bolniki v 6,5 dneh (razpon 3–14 dni) dosegli nezaznavne CD19+ limfocite B (< 1 %), prav tako ni bilo povezave med številom plazmaferez in časom, ko je prišlo do nezaznavnosti CD19+ limfocitov B. Po treh mesecih delež CD19+ limfocitov B ni bil povezan s še zaznavno ali nezaznavno koncentracijo rituksimaba v krvi. Je pa od zaznavnosti rituksimaba v krvi po treh mesecih bila odvisna koncentracija celic CD19+ po šestih mesecih. V klinični praksi tako praviloma odložimo plazmaferezo po odmerku rituksimaba za 48–72 ur (glede na vrsto bolezni) in praviloma ne dajemo dodatnih odmerkov rituksimaba, lahko pa se zdravljenje z rituksimabom podaljša ob slabem kliničnem odzivu.

BOLEZEN, POVEZANA S PROTITELESI PROTI GLOMERULNI BAZALNI MEMBRANI (GOODPASTUREJEVA BOLEZEN)

Gre za zelo agresiven vaskulitis malih žil v glomerulih in/ali pljučih, povezan s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani (angl. *anti-glomerular basement*

membrane antibodies, anti-GBM), ki so usmerjena proti $\alpha 3$ verigi kolagena tipa IV. Bolezen poteka hitro in se na ledvicah praviloma kaže kot hitro napredujoči glomerulonefritis s polmeseci, ki sočasno difuzno prizadene veliko število glomerulov, večinoma hkrati prizadene tudi pljuča z difuznimi alveolarnimi krvavitvami. Nezdravljena bolezen je v visokem odstotku smrtna (glej ustrezno poglavje). Z aferezo želimo čimprej znižati titer protiteles anti-GBM, da bi ustavili okvaro tarčnih organov.

Smernice Ameriškega združenja za aferezo (American Society for Apheresis, ASFA), KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) ter novejši pregledni članki priporočajo imunosupresijo in čimprejšnjo dnevno plazmaferezo pri bolnikih s pljučnimi krvavitvami in bolnikih s hitro napredujočim glomerulonefritsom, ki niso dializno odvisni oz. anurični že kmalu po začetku bolezni. Plazmafereza pospeši znižanje oz. negativizacijo protiteles anti-GBM. Pri bolnikih z izolirano prizadetostjo ledvic, ki so anurični oz. dializno odvisni od začetka bolezni (znotraj treh dni po sprejemu v bolnišnico), oz. tistih, ki imajo hudo histološko sliko (100 % glomerulov z polmeseci ali > 50 % glomeruloskleroze) in nimajo prisotnih protiteles proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA) pa predlagajo razmislek o konzervativnem zdravljenju, saj je možnost za obnovo ledvične funkcije po razpoložljivih podatkih zelo majhna (< 10–20 %) in je treba upoštevati morebitne neželene učinke zdravljenja. Po enem mesecu dializne odvisnosti ni več upanja za obnovo ledvičnega delovanja. Pri visokem kliničnem sumu in pomembni okvari organov lahko z aferezo (in glukokortikoidi) začnemo že pred dokončno potrditvijo bolezni. Nekatere retrospektivne raziskave kažejo na pomen plazmafereze pri izboljšanjem preživetju bolnikov, celo takih brez pljučnih krvavitev.

Dvojno pozitivni bolniki (s prisotnimi protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev in protitelesi proti glomerulni bazalni membrani)

Klinična slika je podobna, verjetno gre za anti-GBM, nacepljen na izhodiščni vaskulitis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*, AAV). Začetno zdravljenje je kot pri anti-GBM bolezni, vključno z dnevno plazmaferezo. Prognoza glede ledvične funkcije je nekoliko boljša, zato s plazmaferezo zdravimo tudi dializno odvisne bolnike, še posebej, če histologija govori za tip okvare, ki ni značilen za anti-GBM, ampak za AAV. Dolgoročno je verjetnost ponovitve podobna kot pri AAV, zato je potrebno vzdrževalno zdravljenje.

Atipična bolezen, povezana s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani

Kaže se kot linearni depoziti IgG vzdolž bazalne membrane v glomerulih, vendar brez dokazanih protiteles anti-GBM v serumu z uporabo standardnih testov. Histološko ne gre za difuzni polmesečast glomerulonefritis, ampak za druge, manj hude oblike glomerulonefritisa, običajno tudi poteka brez pljučne prizadetosti.

V odsotnosti klinične slike hitro napredujočega glomerulonefritisa in negativnih anti-GBM v serumu plazmafereza običajno ni indicirana.

Predpis afereze

Vsakodnevna plazmafereza do negativizacije anti-GBM protiteles (običajno 10–20 dni), nato postopno redčenje procedur, glede na klinično sliko in ponovni pojav protiteles.

Nadomestna tekočina: albumini, po potrebi (alveolarne krvavitve, po ledvični biopsiji) nadomeščamo v celoti ali delno s SZP (smernice ASFA, nekatera priporočila iz literature priporočajo le približno 10 ml/kg SZP oz. vzdrževanje fibrinogena nad 1 g/l tudi pri pljučnih krvavitvah ali po ledvični biopsiji).

V literaturi je opisana tudi uporaba imunske adsorpcije, v nekaterih poročilih vsak drugi dan, v drugih pa morda tudi vsak dan, s podobnimi izhodi kot plazmafereza. Obstajajo tudi poročila o uporabi DFPPF, prav tako s podobno učinkovitostjo in manj alergijskimi reakcijami na plazmo.

VASKULITIS, POVEZAN S PROTITELESI PROTI CITOPLAZMI NEVTROFILCEV

AAV je skupina vaskulitisev malih žil, ki prizadene ledvice, pljuča, kožo in nekatere druge organe (zgornja dihala, oči, periferno živčevje, redko tudi velike žile), pogosto se ponavlja in brez zdravljenja pripelje do odpovedi ledvic ali smrti. Na ledvicah se lahko kaže kot hitro napredujoči glomerulonefritis, ki je histološko imunsko boren, fokalni in segmentni nekrotizirajoč in polmesečast. V 10 % so prisotne pljučne krvavitve, ki so povezane z višjo smrtnostjo. Afereza lahko prihaja v poštev pri hudih kliničnih slikah s pomembno okvaro tarčnih organov (pljučne krvavitve ali huda ledvična okvara).

Pri AAV so dokazi o koristnosti terapevtske plazmafereze nekoliko neenotni. Velika randomizirana raziskava PEXIVAS (Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis) ni pokazala izboljšanja kombiniranega izida (smrt ali končna ledvična odpoved) ob dodatku plazmafereze k standardni imunosupresiji. Strokovnjaki kot glavni omejitvi raziskave izpostavljajo dolg čas spremljanja in razmeroma malo najtežjih oblik bolezni, kar je lahko zmanjšalo zaznavo morebitne kratkoročne koristi. Naknadna analiza je pokazala neznačilen pozitiven učinek plazmafereze v prvem letu opazovanja. Metaanaliza vseh randomiziranih raziskav je pokazala pomembno zmanjšanje dializne odvisnosti v prvem letu ob hkratnem povečanju tveganja za resne okužbe. Pri pljučnih krvavitvah jasne, zanesljive koristi glede preživetja ali potrebe po umetnem predihavanju ni. Odločitev za uvedbo plazmafereze je zato individualna, predvsem pri hudi ledvični prizadetosti in/ali življenjsko ogrožajoči pljučni krvavitvi, ob tehtanju koristi in tveganj (zlasti okužb).

Na podlagi istih podatkov se smernice nekoliko razlikujejo. Smernice ASFA iz leta 2023 uvrščajo AAV v 3. kategorijo – vloga afereze ni jasna, priporoča se individualno odločitev za zdravljenje, japonske smernice za aferezo pa v 2. kategorijo

(uvejavljeno dodatno zdravljenje). Smernice EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) iz leta 2022 in nekateri novejši nefrološki pregledni članki priporočajo razmislek o plazmaferezi le pri bolnikih s kreatininom > 300 $\mu\text{mol/l}$ na račun aktivnega glomerulonefritisa, ne priporočajo pa rutinske plazmafereze pri bolnikih s pljučnimi krvavitvami. Bolniki z izolirano hudo pljučno prizadetostjo so sicer relativno redki. Smernice KDIGO iz leta 2024 prav tako priporočajo razmislek o aferizi pri bolnikih s kreatininom > 300 $\mu\text{mol/l}$ oz. s hitrim naraščanjem kreatinina in pri dializno odvisnih, vendar tudi pri bolnikih s pljučnimi krvavitvami, ki potrebujejo kisik, pri katerih celo priporočajo vsakodnevno plazmaferezo, do umiritve pljučne krvavitve. To pojasnijo le z visoko smrtnostjo teh bolnikov, brez navajanja prepričljivih dokazov o učinkovitosti takega zdravljenja.

Vedno zdravimo s plazmaferezo dvojno pozitivne bolnike (ANCA in anti-GBM pozitivni). O plazmaferezi lahko razmislimo tudi v primeru bolezni, ki slabo odgovori na indukcijsko zdravljenje (smernice KDIGO).

Predpis aferoze

Običajno zdravimo s ciklom sedmih plazmaferez v dveh tednih, pri nas praviloma vsaj prvi dve plazmaferezi naredimo zaporedoma. Za bolnike s pljučnimi krvavitvami KDIGO priporoča dnevne plazmafereze (ostale smernice pa sploh ne afereznega zdravljenja). Dnevne plazmafereze so potrebne tudi pri bolnikih s sočasnimi protitelesi anti-GBM, ki se zdravijo po shemi za anti-GBM.

Nadomestna tekočina: albumini, po potrebi (alveolarne krvavitve, po ledvični biopsiji) nadomeščamo v celoti ali delno s SZP.

V literaturi je opisana tudi uporaba imunske adsorpcije brez jasne opredelitve pogostosti procedur in s podobnimi izhodi kot plazmafereza. Japonske smernice za aferozo omenjajo tudi možnost uporabe plazmafereze z dvojno filtracijo.

TROMBOTIČNE MIKROANGIOPATIJE

Pri trombotičnih mikroangiopatijah (TMA) gre za poškodbo endotelija in nastanek trombov v malih žilah. Ob tem pride zaradi aktivacije trombocitov in njihove porabe do trombocitopenije, zaradi poškodb eritrocitov pri potovanju skozi trombe do mikroangiopatske hemolitične anemije in ishemične poškodbe organov. Laboratorijsko ugotavljamo trombocitopenijo, anemijo, povišan bilirubin, laktat dehidrogenazo (LDH), shizocite ter znižan haptoglobin. Najpogosteje gre za največjo prizadetost centralnega živčevja, srca in ledvic, je pa bolezen sistemska. Vzrokov za sproženje TMA je več. Sistemska TMA se pojavi pri TTP, hemolitično-uremičnem sindromu (HUS) in atipičnem hemolitično-uremičnem sindromu (aHUS). Pri TTP gre za prirojeno ali pridobljeno pomanjkanje aktivnosti encima metaloproteinaze ADAMTS13 (angl. *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin motifs 13*), ki sicer cepi velike multimerne von Willebrandovega faktorja. Zaradi prevelikih multimerov pride do prekomerne aktivacije trombocitov in nastanka strdkov. Pri TTP je najpogosteje prisotna huda trombocitopenija,

pogosta je nevrološka prizadetost, anemija je zmerna, ledvična okvara je ponavadi blaga. Pri HUS gre za vdor toksina Shiga ali Shiga podobnega toksina, ki je prisoten pri enterohemoragični *Escherichia coli* O157:H7 (lahko tudi pri salmoneli, pnevmokoku itd....) v endotelijske celice v ledvicah, kar povzroči njihov propad. To vodi v okvaro endotelija ter aktivacijo trombocitov, hudo ledvično okvaro in zmerno trombocitopenijo. Pri aHUS gre za skupino bolezni, kjer izključimo TTP in HUS. Pri primarnem aHUS gre za nepravilnosti v sistemu komplementa, ki vodijo v nenadzorovano aktivacijo alternativne poti komplementa, posledično poškodbo endotelija in trombocitov, TMA in zmerno ledvično okvaro. Sekundarni aHUS je posledica drugih stanj (nosečnost, presaditev solidnega organa, presaditev kostnega mozga, avtoimunske bolezni, malignomi, glomerulne bolezni, maligna hipertenzija). Diferencialno diagnostično moramo izključiti tudi druga bolezenska stanja, ki potekajo s trombocitopenijo (diseminirana intravaskularna koagulacija, huda sepsa). TMA lahko sprožijo nekatera zdravila (npr. tiklopidin, klopidogrel, zaviralci kalcinevrina). Zaradi visoke smrtnosti TTP se ob sumu na TTP po odvzemu preiskav, potrebnih za nadaljnjo diagnostiko vzroka TMA, nujno takoj prične z dnevnimi plazmaferezami s SZP do izključitve diagnoze TTP. Pri oceni verjetnosti, da gre za TTP, si pomagamo s točkovnikom PLASMIC (glej poglavje Trombotična mikroangiopatija: hemolitično uremični sindrom in trombotična trombocitopenična purpura).

Trombotična mikroangiopatija, povzročena z motnjami v regulaciji komplementa

S komplementom posredovana TMA ali aHUS je posledica nekontrolirane aktivacije alternativne poti komplementa. Le ta vodi v poškodbo endotelija, zaradi česar pride do nastanka trombov in TMA. Večinoma gre za mutacije v genih za regulatorje komplementa (komplementni faktor H, komplementni faktor I, membranska kofaktorska beljakovina CD46), redkeje pa za mutacije, ki vodijo v prekomerno aktivacijo faktorja B ali komponente komplementa C3. Pojavijo se lahko protitelesa, ki inaktivirajo faktor H. Bolezen lahko sprožijo okužbe zaradi katerih pride do aktivacije komplementa, lahko se sproži tudi pri nosečnosti, po transplantaciji, ob avtoimunskih boleznih.

Dokler diagnoza ni jasna in obstaja verjetnost, da gre za TTP, ali pa zdravil, ki zavirajo komponento komplementa C5 (ekulizumab/ravulizumab) še ni na voljo, se priporoča izvajanje plazmaferez. Sicer je zdravljenje z antikomplementnimi zdravili terapija izbora takoj po izključitvi TTP. Plazmafereze izvajamo vsakodnevno s SZP. Plazmafereza uravnoteži manjkajoče ali nepravilne komponente komplementa oz. njihove regulatorje. Z njo se tudi odstranijo morebitna protitelesa proti regulatorjem komplementa. Učinkovitost plazmafereze je razmeroma nizka, procedura je manj učinkovita od antikomplementnih zdravil. Najbolj je učinkovita ob prisotnih protitelesih proti faktorju H v kombinaciji z imunosupresijo. Glede na raziskave plazmafereza ni povsem prepričljivo boljša od infuzije SZP.

Trombotična mikroangiopatija, povzročena z nepravilnostmi v koagulaciji

Trombomodulin je kofaktor trombina in deluje antikoagulantno. Poleg tega kot kofaktor skupaj s komplementnim faktorjem I sodeluje pri inaktivaciji faktorjev C3b in C4b, kar inhibira sistem komplementa. V primeru zagona aHUS zaradi nepravilnosti v trombomodulinu je uporaba ekulizumaba lahko neučinkovita. Možen je poskus terapije z rekombinantnim trombomodulinom, lahko je učinkovita tudi plazmafereza s SZP kot nadomestno tekočino. S tem se odstrani morebiten patološko oblikovan trombomodulin, bolnik prejme normalen trombomodulin od darovalcev, normalizira pa se tudi elemente komplementa.

Trombotična mikroangiopatija, povzročena z zdravili

Zdravila, ki so najpogosteje povezana s TMA, so klopidogrel, zaviralci kalcinevrina, estrogen, progesteron, gemcitabin, interferon, mitomicin in tiklopidin. Ob sumu na pojav TMA zaradi zdravila je treba z zdravilom nemudoma prekiniti. Če je bolezen huda, je pri večini zdravil tudi tu prva metoda izbora ekulizumab, saj je bolj učinkovit od plazmafereze. Plazmafereza je metoda izbora pri tiklopidinu, saj tu pride do znižanja aktivnosti ADAMTS13 pod 10 % (in prisotnosti zaviralcev), zatotako, da bolezen poteka kot TTP in se jo tako tudi zdravi. Procedure izvajamo vsakodnevno, izmenjalna tekočina je SZP. Plazmafereza verjetno ni učinkovita pri TMA ob klopidogrelu in je verjetno škodljiva pri pojavi TMA po gemcitabinu, kjer so imeli bolniki, zdravljeni s plazmaferezo, več krvavitev.

Hemolitično-uremični sindrom

Pri HUS gre za okužbo z bakterijami, ki izločajo Shiga podoben toksin. Večinoma se okužba prične z diarejo, najpogosteje zbolevalo otroke. V 5–10 % se po enteritisu pojavi TMA. Toksin deluje provnetno in trombogeno na endotelij ledvičnih žil. Lahko deluje tudi na endotelijske celice tako, da se v obtok sproščajo večje molekule von Willebrandovega faktorja, kar dodatno aktivira komplement in trombocite.

Plazmafereza v teoriji zniža koncentracijo citokinov, velikih multimerov von Willebrandovega faktorja in toksina Shiga. Toksina sicer še niso uspeli dokazati iz krvi bolnikov. Prvenstveno je zdravljenje zgolj podporno, saj ni prepričljivih dokazov za uspešnost plazmafereze (ali ekulizumaba). So pa opisani posamezni primeri, kjer naj bi plazmafereza izboljšala klinično stanje otrok s HUS, ki so imeli poleg ledvične prizadetosti tudi hujšo nevrološko prizadetost. Nadomestna tekočina je SZP, procedure se izvajajo vsakodnevno.

HUS je lahko tudi posledica okužbe s pnevmokokom ali meningokokom. Ti dve bakteriji izločata ceramidazo, ki razgrajuje membranske glikoproteine. Posledično se razgali Thomsen-Friedenreichov (T-) antigen na eritrocitih ter ledvičnih celicah, proti kateremu imamo ljudje navadno že izdelana protitelesa, kar vodi v aktivacijo komplementa. Plazmafereza odstrani protitelesa in ceramidazo. Za nadomestno tekočino se odsvetuje uporaba SZP, saj bi s tem lahko dodatno povečali titer anti-T protiteles in povečali verjetnost aglutinacije celic.

Trombotična mikroangiopatija v nosečnosti

Najpogostejši vzrok TMA, ki se pojavi samo v nosečnosti, je preeklampsija oz. njena huda oblika, sindrom s hemolizo, zvišanimi jetrnimi encimi in trombocitopenijo (angl. *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*, HELLP). Preeklampsija je povezana s povišano vrednostjo topne fms-podobne tirozin kinaze 1 (angl. *soluble fms-like tyrosine kinase-1*, sFlt-1), ki je antiangiogena beljakovina in povzroča vazokonstrikcijo ter poškodbo endotelija. Razmerje med sFlt-1 in placentarnim rastnim faktorjem (angl. *placental growth factor*, PlGF) > 85 pred 34. tednom nosečnosti ali > 100 po 34. tednu nosečnosti služi kot pomoč pri diagnozi. Vedno je treba pomisliti tudi na možnost ostalih TMA v nosečnosti, predvsem je treba izključiti TTP, možna je tudi TMA ob sistemskem lupusu eritematozusu (SLE) / antifosfolipidnem sindromu (angl. *antiphospholipid syndrome*, APS) in tudi s komplementom posredovana TMA/aHUS. Ob sumu na TTP je indiciran takojšen začetek zdravljenja s plazmaferezami. Za diagnozo TTP v nosečnosti se v literaturi omenja višja vrednost ADAMTS13 (< 20 %). V primeru sindroma HELLP ob preeklampsiji pa je treba čimprej sprožiti porod oz. narediti carski rez.

S transplantacijo povezana trombotična mikroangiopatografija

S transplantacijo povezana TMA ima kompleksno patofiziologijo. Najverjetneje gre za poškodbo endotelijskih celic zaradi zdravil, kar vodi v prokoagulantno stanje, aktivacijo antigen predstavitev celic ter kaskade komplementa v predelu mikrotrombov. Najpogosteje se pojavi po transplantaciji krvotvornih matičnih celic, lahko se pa pojavi tudi po transplantaciji solidnih organov. Najpogosteje so prizadete ledvice, možna pa je tudi prizadetost ostalih organov. Pogosto se diagnoza postavi na podlagi histologije, saj je večina laboratorijskih kazalcev za TMA lahko podobno spremenjenih že zaradi same transplantacije. Na začetku je zdravljenje podporno, paziti je treba na ravni imunosupresivnih zdravil, še posebej zaviralcev kalcinevrina. Plazmafereza je lahko učinkovita, ob pričetku jo izvajamo vsakodnevno. Zmenjalna tekočina neposredno po posegu je SZP, kasneje se lahko del tekočine nadomesti tudi z elektrolitsko mešanico z albumini. Tudi pri tej diagnozi se vedno pogosteje uspešno uporablja anti-komplementna terapija.

SISTEMSKI LUPUS ERITEMATOZUS

SLE je avtoimunska bolezen, za katero je značilna prisotnost protijedrnih protiteles (angl. *anti-nuclear antibodies*, ANA) v titru vsaj 1:80 na HEp-2 testu. Najpogosteje so pozitivna bolj specifična protitelesa proti dvojni vijačnici DNK (angl. *anti-double stranded DNA antibodies*), anti-dsDNA), lahko pa tudi številna druga protitelesa. Bolezen poteka z zelo različno klinično sliko in prizadene številne organe, povzročijo jo sama protitelesa in tudi odlaganje imunskih kompleksov.

Plazmafereza nima večje vloge pri zdravljenju večine bolnikov s SLE, lahko pa jo uporabimo v posameznih primerih pri hudih ali odpornih oblikah bolezni

in predvsem, če uporaba drugih zdravil ni možna (npr. v nosečnosti). Smernice EULAR omenjajo plazmaferezo kot možnost zdravljenja hudega SLE (ki ogroža življenje ali posamezne organe), kadar ostalo zdravljenje ni učinkovito (hidroklorokvin kot osnova, pulzi medrola, pulzi ciklofosfamida in/ali rituksimab). Smernice KDIGO priporočajo plazmaferezo pri lupusnem nefritisu s TMA, ki je posledica pozitivnih antifosfolipidnih protiteles (t. i. nefropatija ob APS), ali v primeru lupusu pridružene TTP. Nekoliko starejše smernice ASFA uvrščajo SLE v 2. kategorijo indikacij (uveljavljeno dodatno zdravljenje), in sicer za hude oblike SLE z okvaro organov (alveolarne krvavitve, TMA, hiperviskoznost, krioglobulinemija, citopenije, huda nevropsihiatrična prizadetost ali katastrofalni antifosfolipidni sindrom (angl. *catastrophic antiphospholipid syndrome*, CAPS).

Predpis afereze

Zdravimo glede na težo klinične slike, običajno z dvotedenskim ciklom plazmaferez, vsaj prvi dve naredimo zaporedoma.

Nadomestna tekočina: albumini, po potrebi (alveolarne krvavitve, po ledvični biopsiji, huda trombopenija, antikoagulacijsko zdravljenje ob APS) nadomeščamo v celoti ali delno s SZP. V literaturi je opisana tudi uporaba imunske adsorpcije in plazmafereze z dvojno filtracijo.

KATASTROFALNI ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM

APS je bolezen, ki jo sprožijo protrombogene antifosfolipidna protitelesa (lupusni antikoagulantni, ki podaljšujejo aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ), anti-kardiolipinska in/ali protitelesa proti $\beta 2$ -glikoproteinu I (angl. *anti- $\beta 2$ glycoprotein I antibodies*, anti- $\beta 2$ GPI vsaj v srednjem titru). Lahko poteka samostojno (primarni APS) ali v sklopu SLE. Za potrditev diagnoze APS je poleg dolgotrajne (dvakrat v razmaku treh mesecev) prisotnosti antifosfolipidnih protiteles potrebna še ustrezna klinična slika, ki se lahko kaže kot arterijska (vključno s cerebrovaskularnim insultom (CVI), infarkti parehnijskih organov ali mikrovaskularnimi trombozami), venska tromboza ali zapleti v nosečnosti (spontani splavi, preklampsija). CAPS se kaže kot sočasne oz. v kratkem času nastale mikrovaskularne tromboze v več (vsaj treh) organih, lahko tudi z znaki TMA, praviloma z znaki okvare organov. Povezana je z visoko (okrog 30-%) smrtnostjo kljub ustreznemu zdravljenju. Sprožilci so okužba, operacije, nosečnost, neustrezna antikoagulacija ali maligna bolezen. Pri številnih bolnikih gre verjetno tudi za nekontrolirano aktivacijo komplemeta. Za zanesljivo diagnozo je mikrovaskularne tromboze treba histološko dokazati, v žilni steni ne sme biti znakov vaskulitisa.

Mednarodne smernice oz. konsenzi priporočajo zdravljenje s kombinacijo antikoagulacije (sprva heparin ob nadzoru anti-Xa za heparin zaradi možnih motenj na račun lupusnih antikoagulantov), glukokortikoidov in plazmafereze ali intravenskimi imunoglobulini (IVIG). Podatki iz registra CAPS kažejo boljše preživetje pri trojni terapiji v primerjavi z režimi, ki vključujejo le dve komponenti, pri tem ni jasnih razlik v učinkovitosti med plazmaferezo, IVIG ali kombinacijo obeh. Plazmafereza je v smernicah ASFA uvrščena kot indikacija 1. kategorije

(sprejeto zdravljenje prvega reda), poročani zapleti so redki. O plazmaferezi še posebej razmislimo pri bolnikih z znaki TMA oz. mikroangiopatične hemolitične anemije. Ob nezadostnem odzivu lahko kot dodatno zdravljenje prideta v poštev tudi rituksimab ali ekulizumab.

Predpis afereze

Zdravimo z običajnim ciklom plazmaferez, v začetku lahko vsakodnevno.

Nadomestna tekočina: delno ali v celoti SZP. Večina bolnikov v literaturi je bila zdravljena s SZP kot edino nadomestno tekočino. SZP je potrebna za vzdrževanje ustreznih nivojev antitrombina 3, ki je potreben za delovanje heparina (slednji, je ključen pri zdravljenju CAPS). Za antikoagulacijsko zdravljenje je potrebno vzdrževanje ustreznih ravninivojev tudi drugih koagulacijskih dejavnikov.

IgA NEFROPATIJA

IgA nefropatija je najpogostejša primarna glomerulna bolezen. Patofiziološki mehanizem glomerulopatije je prekomerna produkcija galaktozno pomanjkljivih protiteles IgA1 v črevesju, na katere se potem vežejo avtoimuna protitelesa IgG. To vodi v nastanek imunskih kompleksov, ki se nakopičijo v mezangliju v ledvicah. Tako lahko pride do aktivacije komplementa in ledvične okvare. Bolezen se lahko kaže z različno hudimi kliničnimi slikami, od povsem benigne asimptomatske bolezni do hitro napredujočega glomerulonefritisa, ki lahko zelo hitro vodi v končno ledvično odpoved. Dolgo časa je bilo poleg standardne konzervativne renoprotektivne terapije možno zgolj zdravljenje z glukokortikoidi, v zadnjih nekaj letih pa je prišlo na tržišče že več novejših zdravil za zdravljenje IgA nefropatije, ki bodo verjetno v veliki meri nadomestila nespecifično imunosupresivno zdravljenje.

Plazmafereza lahko odstrani komplekse IgA-IgG, protitelesa IgA ter komponente komplementa in je lahko učinkovita pri hitro napredujočem glomerulonefritisu s histološko sliko polmesecev, ne pričakujemo pa uspeha pri že sklerotičnih glomerulih.

Predpis afereze

Smernice ASFA svetujejo 6–9 procedur znotraj 21 dni, nato pa 3–6 procedur v naslednjih šestih tednih. Nadomestna tekočina je lahko mešanica elektrolitov z albumini, ob sumu na močno aktivacijo komplementa pa tudi SZP.

IgA VASKULITIS

IgA vaskulitis (prej imenovan Henoch-Schoenleinova purpura) je najpogostejši vaskulitis, ki se pojavlja v otroški dobi in je večkrat samoomejujoč. Prizadete so drobne žile, najpogosteje sklepov, ledvic, prebavil, kože, centralnega živčevja in pljuč. Ponavadi pride do zagona vaskulitisa po okužbi zgornjih dihal, lahko tudi prebavil. Tako kot pri IgA nefropatiji najverjetneje tudi tukaj prihaja do prekomerne proizvodnje protiteles IgA1 s pomanjkanjem galaktoze, nato pa proizvodnje

avtoprotiteles IgG proti tem IgA. Protitelesa IgA1 se verjetno vežejo na endotelij malih žil in tako pride do nastanka imunskih kompleksov ter aktivacije komplemента v teh žilah. Klinično lahko pride do kožne purpore, bolečin v sklepih, bolečin v trebuhu, ledvične odpovedi. Vaskulitis je nekrotizirajoč in lahko v hujših primerih privede do okvare tkiv in krvavitev. Bolezen ponavadi poteka hujše pri odraslih kot pri otrocih.

V primeru hujše prizadetosti organov se bolezen prične zdraviti z glukokortikoidi, lahko tudi z dodatkom ciklofosfamida, ciklosporina in IVIG. Plazmafereza se lahko uporabi v najhujših primerih, saj odstrani tako IgA kot tudi avto-IgG, imunske komplekse, komponente komplemента. V literaturi je opisano tudi zdravljenje bolnikov samo s plazmaferezo ter brez dodatne imunosupresivne terapije, ki je v redkih primerih tudi lahko uspešno, če je bolezen samoomejujoča. Zdi se, da je lahko plazmafereza učinkovita v akutni fazi bolezni, vendar pa nima večjega vpliva na dolgoročno prognozo. Verjetno lahko najbolj koristi najbolj prizadetim bolnikom z ishemijo organov, kjer uvedena imunosupresivna terapija ni učinkovita, priporočljiv je zgoden začetek (znotraj prvega meseca po pričetku simptomov). Plazmafereza je verjetno bolj učinkovita za zdravljenje bolnikov z IgA vaskulitisom kot z IgA nefropatijo.

Predpis afereze

Pogostost plazmafereznih procedur se prilagodi glede na klinično sliko. V primeru hudih nekroz se svetuje vsakodnevne procedure s SZP kot nadomestno tekočino. V smernicah ASFA svetujejo 4–11 plazmaferez znotraj treh tednov. Če nekroze niso hude, se kot nadomestna tekočina lahko uporabi tudi raztopina elektrolitov z albumini. V primeru glomerulonefritisa s hudo histološko sliko se frekvenca in trajanje plazmaferez lahko prilagaja spreminjanju serumskega kreatinina.

PONOVITEV FOKALNE SEGMENTNE GLOMERULOSKLEROZE NA PRESAJENI LEDVICI

Ponovitev fokalne segmentne glomeruloskleroze (FSGS) po presaditvi ledvice se pojavi pri približno 30 % bolnikov in je povezana s slabšim preživetjem presadka. Patogeneza ponovitve FSGS na transplantirani ledvici je večfaktorska in vključuje tako genetske različice, kot imunsko posredovane mehanizme. Ključno vlogo pri ponovitvi bolezni pa imajo najverjetneje cirkulirajoči permeabilnostni faktorji, kot so protitelesa proti nefrinu, topnem receptorju za urokinazni aktivator plazminogena (angl. *soluble urokinase plasminogen activator receptor*, suPAR) in drugim antigenom.

Plazmafereza ali imunska adsorpcija je osnovni način zdravljenja ponovitve FSGS in je po smernicah ASFA opredeljena kot indikacija 1. kategorije. Zgodnje prepoznavanje ponovitve bolezni, ki se klinično kaže z razvojem proteinurije in hitro nastalim nefrotskim sindromom, je ključnega pomena za doseganje optimalnih izidov zdravljenja. Zdravljenje s plazmaferezo je treba uvesti takoj po postavitvi diagnoze ponovitve FSGS. Osnovni cilj je odstranitev cirkulirajočih permeabilnostnih faktorjev, ki povzročajo poškodbo podocitov, praviloma v kom-

binaciji z drugo imunomodulatorno terapijo. Ključni kazalec za ocenjevanje in spremljanje terapevtskega odziva je proteinurija. Po podatkih iz literature se popolna ali delna remisija doseže pri približno 50–70 % bolnikov.

Dokazi o preventivni aferezi pri tveganju za ponovitev FSGS po presaditvi so neenotni, zato smernice KDIGO rutinske preventivne afereze ne priporočajo. Pri izbranih bolnikih z visokim tveganjem (npr. ob prisotnosti cirkulirajočih dejavnikov oz. avtoprotiteles, kot so protitelesa proti nefrinu) se lahko individualno razmisli o preventivni plazmaferezi še pred presaditvijo. Več o tem v poglavju Ponovitev glomerulnih bolezni na presajeni ledvici.

Predpis afereze

Terapevtski režimi afereznega zdravljenja ponovitve FSGS se med centri razlikujejo. V našem centru zdravljenje praviloma uvedemo z dvema do tremi zaporednimi dnevnimi plazmaferezami, ki jim sledi nadaljevanje zdravljenja vsak drugi dan oz. trikrat tedensko, vsaj dva tedna. Nadaljnje postopno zmanjševanje pogostosti afereznega zdravljenja je treba prilagoditi individualnemu kliničnemu odzivu (stopnji proteinurije). Čas do kliničnega odziva je spremenljiv, do popolne remisije proteinurije lahko pride šele po več tednih ali celo mesecih zdravljenja. Pri delu bolnikov je za vzdrževanje remisije potrebno dolgotrajno aferezno zdravljenje z redkejšimi, vendar rednimi postopki, običajno v nekaj tedenskih do mesečnih intervalih. Bolnike, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje, ponavadi prevedemo na zdravljenje z imunsko adsorpcijo. Smiselno je urediti tudi trajni žilni pristop, če ga bolnik še nima iz časa pred presaditvijo.

V literaturi so opisani tudi posamezni primeri uspešnega zdravljenja ponovitve FSGS z aferezo lipoproteinov nizke gostote (angl. *low-density lipoprotein*, LDL). Primerjalnih raziskav, ki bi neposredno primerjale učinkovitost plazmafereze, imunske adsorpcije in LDL-afereze pri zdravljenju ponovitve FSGS, zaenkrat ni. Izbira zdravljenja v klinični praksi temelji predvsem na izkušnjah posameznega centra, razpoložljivosti posameznih afereznih metod ter tehničnih in kadrovskih možnostih.

KRIOGLOBULINEMIJA

Krioglobulini so imunoglobulini, ki ob ohlajanju krvi pod 37 °C precipitirajo. Lahko povzročijo hiperviskozni sindrom, njihovo odlaganje v endoteliju malih in srednje velikih žil pa vodi v razvoj vaskulitisa ter sistemskega vnetnega odziva z aktivacijo komplementa in rekrutacijo levkocitov. Krioglobulini so najpogosteje razreda IgG in/ali IgM, redkeje tudi IgA. Razlikujemo tri osnovne tipe krioglobulinemije. Pri tipu I so v sklopu limfoproliferativne bolezni prisotni izključno monoklonski imunoglobulini (IgG, IgM ali IgA). Za krioglobulinemijo tipa II je značilen monoklonski IgM z aktivnostjo revmatoidnega faktorja ob sočasni prisotnosti poliklonskega IgG. Pri tipu III pa krioglobuline tvorijo poliklonski IgM in IgG.

Krioglobulinemija je povezana s širokim spektrom bolezni, vključno z limfoproliferativnimi obolenji, avtoimunskimi boleznimi in virusnimi okužbami.

Zdravljenje je odvisno od etiologije bolezni in resnosti kliničnih manifestacij. Glede na smernice ASFA je aferezno zdravljenje pri krioglobulinemiji sprejeto kot terapija drugega reda, bodisi kot samostojno zdravljenje, največkrat pa kot dopolnilo imunosupresivnemu in/ali protivirusnemu zdravljenju. Namen afereznega zdravljenja je hitro in učinkovito odstranjevanje krioglobulinov in imunskih kompleksov.

V skladu s smernicami ASFA je aferezno zdravljenje indicirano pri bolnikih s hudimi ali življenjsko ogrožujočimi manifestacijami krioglobulinemije, pri katerih je potrebna hitra odstranitev krožečih krioglobulinov. Aferezno zdravljenje je posebej učinkovito pri krioglobulinemiji tipa I, povezani z visokimi koncentracijami monoklonskega IgM, in izraženimi znaki hiperviskoznosti. Pri mešani krioglobulinemiji (tipa II in III) je plazmafereza praviloma rezervirana za bolnike, ki so odporni na standardno etiološko in imunosupresivno zdravljenje, ter za bolnike z življenjsko ogrožajočimi zapleti, kot so hitro napredujoči glomerulonefritis, pljučne krvavitve, huda nevropatija ali sindrom hiperviskoznosti.

Predpis afereze

Pri bolnikih s krioglobulinemijo se plazmafereza praviloma izvaja dnevno ali vsak drugi dan v obdobju 7–10 dni. Po zaključenem ciklu je indicirana ponovna klinična in laboratorijska ocena učinkovitosti zdravljenja. Običajno se izmenja en volumen plazme, pri čemer se kot nadomestna tekočina uporablja kombinacija albuminov in elektrolitne raztopine. Pri izbranih bolnikih, zlasti pri tistih z vztrajajočimi ali ponavljajočimi se simptomi, kot so nezaceljene kožne lezije, progresivna ishemija ali trajna hiperviskoznost, pride v poštev podaljšano zdravljenje s plazmaferezo oz. imunsko adsorpcijo. Opisana je tudi uporaba DFPP. V posameznih primerih je lahko indicirano tudi vzdrževalno zdravljenje za preprečevanja ponovitve kliničnih simptomov ter zapletov bolezni, zlasti kadar osnovne bolezni ni mogoče učinkovito nadzorovati z etiološkim zdravljenjem.

IMUNSKO POGOJENI NEŽELENI UČINKI OB ZDRAVLJENJU Z ZAVIRALCI IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

Zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) so humanizirani ali človeški IgG1- κ ali IgG4- κ z molekulsko maso 140–150 kDa in ciljajo na beljakovine imunskih kontrolnih točk, povezanih z limfociti T, limfociti B ali naravnimi celicami ubijalkami (angl. *natural killer cells*, NK-celice). Zdravila s preprečevanjem povezovanja komplementarnih imunskih kontrolnih točk na rakastih in imunskih celicah preprečijo deaktivacijo imunskih celic in omogočijo reagiranje proti tumorskim celicam. Sprva se jih je uporabljalo predvsem pri močno razširjenih metastatskih tumorjih (maligni melanom, pljučni karcinomi), danes pa se zaradi učinkovitosti uporabljajo pri številnih malignomih tudi v zgodnejših stadijih. Do neželenih učinkov najpogosteje pride po nekaj tednih po uvedbi terapije, lahko pa kadarkoli med zdravljenjem ali še nekaj mesecev po prekinitvi zdravljenja. Razpolovni čas zdravil je dolg in odvisen od vrste ZIKT (7–27 dni). ZIKT je lahko v pomembnem

deležu vezan na svoje receptorje še več mesecev po aplikaciji kljub razmeroma kratkem serumskem razpolovnem času. Neželeni učinki so najverjetneje posledica vpliva na imunsko samotoleranco ali povečanega vpliva že prej prisotnih avtoprotiteles. Lahko pride celo do večorganske odpovedi, sindroma citokinskega viharja ali zagona TMA, lahko pa so prizadeti zgolj posamezni organi. Če pride do aktivacije limfocitov T samo proti ledvičnim celicam, lahko to vodi v izolirano ledvično okvaro. Najpogosteje pride do akutnega tubulointersticijskega nefritisa (v približno 90 %), v primeru prizadetosti glomerulov pride najpogosteje do imunsko borgega glomerulonefritisa/vaskulitisa (lahko tudi ANCA-pozitivnega), podocitopatiji ali C3 glomerulonefritisa. Redkeje pride do zagona IgA nefropatije, imunsko-kompleksnih glomerulonefritisov, membranske nefropatije, anti-GBM bolezni ali TMA v ledvičnih žilah.

Prva izbira zdravljenja v primeru pojava zmernih ali hujših neželenih učinkov je prekinitev zdravljenja z ZIKT in uvedba glukokortikoidov. Odmerek glukokortikoidov se določi glede na stopnjo neželenih učinkov. Če odgovor na zdravljenje z glukokortikoidi ni zadosten, se lahko poskusi z uvedbo dodatne terapije (takrolimus, mikofenolat mofetil, rituksimab v primeru avtoimunske hemolitične anemije ali idiopatske trombocitopenične purpore, zaviralci komplemента v primeru TMA (če ne gre za trombotično trombocitopenično purpuro)), tudi z IVIG in plazmaferezo. Plazmafereza odstrani ZIKT, prisotne v bolnikovi plazmi, ter morebitna nastala avtoprotitelesa in citokine. S plazmaferezo se odstrani tudi ligand programirane celične smrti 1 (angl. *programmed cell death ligand 1*, PD-L1), preko katerega delujejo nekateri ZIKT. Večje znižanje PD-L1 se doseže, če v nadomestni tekočini ni plazme.

Predpis afereze

S plazmaferezo zdravimo zgolj hujše prizadete bolnike, ki ne odgovorijo na standardno zdravljenje. Če je osnovni cilj zgolj hitro znižanje koncentracije ZIKT, je nadomestna tekočina elektrolitska mešanica z albumini, procedure pa se izvajajo vsak drugi dan. S 5–7 procedurami se zniža titer ZITK za več kot 90 %. Toliko procedur je smiselno izvajati samo pri ZITK z najdaljšim razpolovnim časom. V primeru zagona TMA ali citokinskega viharja je svetovana nadomestna tekočina SZP. Takrat se zdravljenje prične z vsakodnevnimi procedurami, trajanje zdravljenja pa se prilagodi glede na bolnikovo klinično sliko. ZITK lahko sproži tudi TTP, v tem primeru je pričetek zdravljenja z membransko plazmaferezo urgenten, in shema zdravljenja pa je enaka shemi zdravljenja za TTP (vsak dan s SZP do normalizacije vrednosti trombocitov in nato postopno redčenje procedure). Če ZITK sproži anti-GBM bolezen, se procedure izvajajo vsak dan do upada protiteles.

C3 GLOMERULOPATIJA

Pri C3 glomerulopatiji gre v osnovi za odlaganje prekomerno nastalih odlomkov komplementa C3 v glomerulih. Vzrokov za to je več, najpogosteje pa gre za motnjo inhibicije alternativne poti komplementa, ki je lahko dedna,

lahko pa nastane zaradi avtoimunega dogajanja in nastanka protiteles proti zaviralcem komplementa. Bolezen je redka. Klinična slika je lahko različna, odvisna je od aktivnosti bolezni. Pogosto lahko C3 glomerulopatija vodi tudi do končne ledvične odpovedi in se lahko v velikem deležu tudi ponovi na transplantirani ledvici.

Ker gre v osnovi za motnjo komplementa, lahko plazmafereza teoretično koristi na več načinov. V primeru morebitnih protiteles, ki vplivajo na delovanje komplementa oz. na zaviralce komplementa, jih s plazmaferezo lahko uspešno odstranimo. Plazmafereza odstrani tudi morebitne nepravilne komponente komplementa. Z uporabo SZP kot nadomestne tekočine pa v bolnika lahko vnesemo normalne faktorje komplementa v običajnih koncentracijah. V teoriji bi lahko s plazmaferezo pomagali bolnikom s C3 glomerulopatijo ne glede na vzrok njihove bolezni, medtem ko so zaviralci komplementa pri določenih etiologijah lahko bolj omejeni. Dejansko C3 glomerulopatija niti ni obravnavana v zadnjih smernicah ASFA iz leta 2023 in plazmafereza ni prva metoda izbora zdravljenja, pač pa najprej uvedemo imunosupresivno zdravljenje (glukokortikoidi, ciklofosamid, mikofenolat mofetil, rituksimab (lahko po zdravljenju s plazmaferezo), bortezomib) ter nato zaviralce komplementa (ekulizumab, iptakopan itd....). Literatura o uporabi zaviralcev komplementa (predvsem ekulizumaba) in plazmafereze je večinoma omejena na opise primerov. Še največ podatkov je za bolnike, pri katerih je prišlo do ponovitve C3 glomerulopatije na transplantirani ledvici, kjer bolniki že zaradi zmanjšanja verjetnosti za zavrnitev transplantirane ledvice prejemajo imunosupresivno terapijo in plazmafereza služi kot dodatno zdravljenje. Zdi se, da je dodatek plazmafereze k imunosupresivni terapiji lahko uspešen za slabo polovico bolnikov in da je najbolj uspešen pri bolnikih z dokazanimi protitelesi proti zaviralcem komplementa (npr. C3-nefritični faktor (C3Nef)). Celokupno pa je dodatek plazmafereze verjetno uspešen pri manjšemu deležu bolnikov, kot je dodatek ekulizumaba. Pogosto je potrebno dolgotrajno vzdrževalno zdravljenje s plazmaferezo, saj se s prekinitvijo procedur bolezen ponovi. V primeru pozitivnih protiteles je nadomestna tekočina raztopina elektrolitov z albumini. Če je prisotno pomanjkanje ali disfunkcija faktorja H, je smiselno kot nadomestno tekočino uporabiti SZP. Če bolnik nima dokazanih protiteles, je možna tudi samo infuzija SZP. Razvija se tudi rekombinantni faktor H, ki pa se v klinični praksi še ne uporablja.

SISTEMSKA SKLEROZA

Plazmafereza pri sistemske sklerozi ni terapija prve izbire in s strani revmatoloških združenj ni priporočena kot standardni način zdravljenja. Smernice ASFA uvrščajo plazmaferezo pri tej indikaciji v 3. kategorijo, vloga afereznega zdravljenja še ni razjasnjena, odločanje o terapiji mora biti individualno. Tudi sodobni pregledni članki afereze praviloma ne navajajo, kar dodatno odraža, da plazmafereza trenutno ni del uveljavljenega terapevtskega pristopa.

Plazmafereza prihaja v poštev kot dopolnilna terapija pri bolnikih s hitro napredujočo boleznijo, odporno na standardno imunosupresivno zdravljenje, ali

s hudo prizadetostjo organov. Namen afereznega zdravljenja je odstranjevanje avtoprotiteles, imunskih kompleksov in profibrotičnih mediatorjev, ki sodelujejo pri patogenezi bolezni, vzdržujejo vnetje in prispevajo k napredovanju bolezni. V poštev pride tudi pri zdravljenju ledvične krize, predvsem pri bolnikih s pridruženo TMA in pri tistih, ki ne prenašajo zaviralcev angiotenzin konvertaze. V seriji 20 bolnikov z ledvično krizo je bilo dodatno zdravljenje s plazmaferezo povezano z boljšo ledvično funkcijo in zmanjšano potrebo po zdravljenju z dializo ter izboljšanim petletnim preživetjem.

Razpoložljivi podatki o plazmaferezi pri sistemski sklerozi nakazujejo možen ugoden učinek na izboljšanje kožne prizadetosti in seroloških označevalcev bolezni ter v nekaterih primerih tudi na izboljšanje pljučne funkcije pri bolnikih z odporno boleznijo. Izboljšanje kožne prizadetosti ob zdravljenju s plazmaferezo verjetno vsaj deloma odraža vpliv afereze na izboljšanje reoloških parametrov oz. viskoznosti krvi in posledičnega izboljšanja mikrocirkulacije, kar lahko vpliva tudi na nastanek oz. celjenje digitalnih ulkusov. Ena od možnosti zdravljenja povečane viskoznosti krvi je t. i. reofereza, aferezna metoda, ki temelji na dvojni filtraciji (DFPF). Kri bolnika najprej prehaja skozi plazmafilter, kjer se plazma loči od krvnih celic, nato pa filtrirana plazma teče skozi reofilter, ki selektivno odstrani velike beljakovine, odgovorne za povečano viskoznost. Pri nas reoferezo izvajamo z MONET® sistemom. Od leta 2022 poteka prospektivna randomizirana kontrolirana raziskava, katere cilj je ovrednotiti učinkovitost reofereze pri bolnikih s sistemsko sklerozo, Reynaudovim sindromom in ulkusi na prstih. Rezultati raziskave še niso objavljeni.

Predpis afereze

Terapevtski režimi afereznega zdravljenja so različni. Smernice ASFA priporočajo serijo šestih plazmaferez v obdobju 2–3 tednov kot začetno zdravljenje. V literaturi so opisani tudi daljši režimi, kjer je aferezno zdravljenje trajalo tudi več kot tri mesece.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice Evidence based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The ninth special issue. *J Clin Apher.* 2023; 38 (2): 77–278. doi: 10.1002/jca.22043
- Abe T, Matsuo H, Abe R, et al. The Japanese Society for Apheresis clinical practice guideline for therapeutic apheresis. *Ther Apher Dial.* 2021; 25 (6): 728–876. doi: 10.1111/1744-9987.13749
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021; 100 (4S): S1–276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021
- Beck LH Jr, Ayoub I, Caster D, et al. KDOQI US Commentary on the 2021 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Am J Kidney Dis.* 2023; 82 (2): 121–75. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.02.003
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) – Associated Vasculitis. *Kidney Int.* 2024; 105 (3S): S71–116. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.008
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of lupus nephritis. *Kidney Int.* 2024; 105 (1S): S1–69. doi: 10.1016/j.kint.2023.09.002
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024; 83 (1): 15–29. doi: 10.1136/ard-2023-224762
- Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024; 83 (1): 30–47. doi: 10.1136/ard-2022-223764
- Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2020; 382 (7): 622–631. doi: 10.1056/NEJMoa1803537
- Fussner LA, Flores-Suárez LF, Cartin-Ceba R, et al. Alveolar hemorrhage in antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: Results of an international randomized controlled trial (PEXIVAS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2024; 209 (9): 1141–1151. doi: 10.1164/rccm.202308-14260C
- Walsh M, Collister D, Zeng L, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: An updated systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022; 376: e064604. doi: 10.1136/bmj-2021-064604
- McAdoo SP, Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease-treatment standard. *Nephrol Dial Transplant.* 2025; 41 (1): 42–54. doi: 10.1093/ndt/gfaf190
- Arachchillage DJ, Platton S, Hickey K, et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2024; 205 (3): 855–80. doi: 10.1111/bjh.19635
- Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78 (10): 1296–304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
- Legault K, Schunemann H, Hillis C, et al. McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2018; 16 (8): 1656–1664. doi: 10.1111/jth.14192
- Rupesh R, Jothi S, Haffner D, et al. Post-transplant recurrence of focal segmental glomerular sclerosis: Consensus statements. *Kidney Int.* 2024; 105 (3): 450–63. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.017.
- Herrmann SM, Abudayyeh A, Gupta S, et al. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated nephrotoxicity: A position statement from the American Society of Onco-nephrology. *Kidney Int.* 2025; 107 (1): 21–32. doi: 10.1016/j.kint.2024.09.017
- Harris ES, Meiselman HJ, Moriarty PM, et al. Therapeutic plasma exchange for the treatment of systemic sclerosis: A comprehensive review and analysis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2018; 3 (2): 132–152. doi: 10.1177/2397198318758606

Rok Vrevc¹

Preventivna terapija in cepljenja ob imunosupresivni terapiji

OPOMNIKI

- Pred začetkom zdravljenja z imunosupresivi opravimo presejalno testiranje na morebitno prisotnost latentnih okužb. Testiramo na okužbo s HIV, okužbo z virusoma hepatitisa B in C, na tuberkulozo, opravimo UZ abdomna in RTG prsnega koša. Pri načrtovanju preventive in zdravljenja okužb je potrebno tesno sodelovanje s specialisti drugih strok (infektologi, pulmologi itd.).
- Pred zdravljenjem z imunosupresivnimi zdravili je treba ugotoviti status cepljenja in pripraviti načrt cepljenja.
- S kemoprofilakso ob začetku zdravljenja preprečujemo pnevmocistično pljučnico, glivične okužbe in okužbo z meningokoki, če smo začeli zdravljenje z zaviralci komplemента preden smo zaključili osnovno cepljenje zoper meningokoke.

UVOD

Nekatere kronične in oportunistične okužbe se pojavljajo pogosteje ali imajo težji potek pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi, ki prejemajo imunosupresivna zdravila.

Tveganje za pojav okužb lahko zmanjšamo:

- s presejalnim testiranjem na morebitno prisotnost latentnih okužb in njihovim zdravljenjem,
- s cepljenjem,
- s kemoprofilakso ob začetku zdravljenja in
- z izobraževanjem glede ustreznih higienskih ukrepov, varne prehrane, varne spolnosti in zaščitnih ukrepov na potovanjih.

¹ Rok Vrevc, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; rok.vrevc@kclj.si

O tveganju kroničnih in oportunističnih okužb je treba razmisliti in se o njih pogovoriti z bolnikom pred začetkom zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili. Bolnika je treba poučiti o znakih in simptomih okužb ter kako poiskati ustrezno pomoč oz. oskrbo.

Pri načrtovanju je treba upoštevati dejavnike tveganja za okužbe pri posameznem bolniku, npr. starost, doseganje okužbe, cepljenja, pridružene bolezni (npr. bolezen pljuč), druga zdravila, ki jih bolnik prejema, navade (npr. kajenje), potovanja/bivanje na endemičnih področjih. Ker se ti dejavniki lahko spremenijo in stopnjevanja zdravljenja niso redka, je treba dejavnike tveganja periodično ponovno ocenjevati.

PRESEJALNO TESTIRANJE

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo pred začetkom zdravljenja z glukokortikoidi v visokem odmerku za daljše obdobje (> 12–24 mg metilprednizolona > 2–4 tedne), rituksimabom ali drugimi imunosupresivi opravimo presejalno testiranje na morebitno prisotnost latentnih okužb. Testiramo na:

- okužbo s HIV,
- okužbo z virusom hepatitisa B (ang. hepatitis B virus, HBV) z analizo površinskega antigena HBV (ang. hepatitis B surface antigen, HBsAg), protiteles proti HBsAg (ang. hepatitis B surface antibody, anti-HBs) ter protiteles proti jedrnemu antigenu HBV (ang. hepatitis B core antibody, anti-Hbc),
- okužbo z virusom hepatitisa C (ang. hepatitis C virus, HCV) z analizo protiteles proti HCV (ang. hepatitis C virus antibody, anti-HCV)),
- tuberkulozo (s testom QuantiFERON®-TB Gold Plus in RTG prsnega koša).

Opravimo pa tudi UZ abdomna in RTG prsnega koša. Pri načrtovanju preventive in zdravljenja okužb je potrebno tesno sodelovanje s specialisti drugih strok (infektologi, pulmologi itd.).

CEPLJENJE

Pred zdravljenjem z imunosupresivnimi zdravili je treba ugotoviti status cepljenja in pripraviti načrt cepljenja. Cepilni status in indikacije za dodatno cepljenje je nato treba oceniti enkrat letno.

Če se le da, je treba bolnike, člane skupnega gospodinjstva in morebitne negovalce čim prej cepiti z vsemi priporočenimi cepivi. Imunsko zdrave osebe, ki so v stiku z osebo z imunsko motnjo, lahko varno prejmejo neživa cepiva, pri živih cepivih pa je včasih treba stik prekiniti za sedem dni.

Dovzetnost za okužbo in zmožnost odziva na cepivo se razlikujeta glede na vrsto in stopnjo imunske motnje. Če je le možno, cepimo pred načrtovano imunosupresijo, saj je takrat odziv največji. Če je imunosupresija prehodna in izpostavljenost okužbi v tem času ni verjetna, cepljenje prestavimo.

Cepiva raje apliciramo v mirni fazi bolezni. Pri aktivni bolezni cepljenje ni izključeno, odločiti se je treba individualno. Če je možno, zmanjšamo imunosupresijo in s tem omogočimo boljši odziv na cepivo. Pri intermitentnem imunosupresivnem zdravljenju lahko počakamo na najnižjo stopnjo imunosupresije –

pri terapiji z intervalom, daljšim od štirih tednov (npr. pri zdravljenju s ciklofosfamidom), se cepivo aplicira sredi ciklusa ali dva tedna pred naslednjim odmerkom, pri rituksimabu pa vsaj pet mesecev po zadnjem odmerku in vsaj štiri tedne pred naslednjim. Načeloma velja, da oseba nima več imunске motnje tri mesece po zaključku imunosupresivne terapije oz. šest mesecev po zdravljenju s terapijo s protitelesi proti limfocitnemu antigenu CD20 (pred cepljenjem lahko določimo koncentracijo CD19 in CD20 v krvi). Za ustrezno učinkovitost cepljenja je tako potreben vsaj trimesečni interval po ukinitvi imunosupresivnega zdravljenja za neživa cepiva, za živa je tudi po tem obdobju potrebna previdnost.

Živa cepiva so kontraindicirana ob zdravljenju z imunosupresivnimi zdravili in jih je treba aplicirati vsaj štiri tedne pred začetkom imunosupresivnega zdravljenja (nekateri smernice sicer dopuščajo možnost cepljenja z nekaterimi živimi cepivi v določenih pogojih).

Neživa cepiva so varnejša, a manj imunogena. Lahko jih uporabimo pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, je pa njihov učinek takrat zmanjšan. Med njimi je treba izbrati čim bolj imunogena cepiva, včasih podvojiti odmerke, dodati pozitivne odmerke. Za razvoj ustreznega imunskega odziva je idealno odložiti imunosupresivno zdravljenje za vsaj dva tedna po cepljenju. Možni so pospešeni urniki cepljenja. Če se le da, je treba preveriti učinkovitost cepljenja.

Dotatni težavi sta pogosto starost (s pridruženimi boleznimi ali brez njih) in hipogamaglobulinemija, ki dodatno zmanjšata učinkovitost cepljenja.

Bolnike občasno skrbi morebitno poslabšanje temeljne bolezni zaradi cepljenja, čeprav raziskav, ki bi potrdile to vzročno povezavo, ni. Zagon avtoimunske bolezni se lahko pojavi tudi kot zaplet okužbe.

PREVENTIVA SPECIFIČNIH INFEKCIJSKIH BOLEZNI

Tuberkuloza

Presejanje za latentno tuberkulozo pred zdravljenjem z rituksimabom svetuje večina revmatoloških zvez. Da imajo bolniki na zdravljenju z glukokortikoidi povečano tveganje za latentno tuberkulozo obstajajo dokazi. Minimalni odmerek in trajanje zdravljenja z glukokortikoidi, nad katerim bi morali presejati za latentno tuberkulozo, ni znan. Več raziskav in smernic kaže, da bi o presejanju morali razmisliti pri bolnikih, ki bodo prejeli > 12 mg metilprednizolona za daljše obdobje (> štiri tedne). Dokazi glede presejanja pri drugih imunosupresivih so pomanjkljivi, nasvet temelji na mnenju strokovnjakov.

Za presejanje je priporočen test sprostitve interferona gama (pri nas uporabljamo QuantiFERON®-TB Gold Plus) in RTG prsnega koša. Svetovano je periodično ponavljanje preiskave. O tem, kako pogosto bi bilo treba ponavljati presejanje oz. ali je potrebno ponovno testiranje ob menjavi terapije, ni trdnih podatkov.

Za zdravljenje latentne tuberkuloze obstaja več shem. Med državami so razlike v bremenu tuberkuloze in rezistenci. V primeru pozitivnega testa svetujemo posvet s pulmologom. Treba je upoštevati tudi možnost interakcij. Ob morebitnem zdravljenju z rifampicinom je treba upoštevati, da lahko rifampicin vpliva na farmakokinetiko glukokortikoidov.

Hepatitis B

Tveganje reaktivacije HBV je odvisno od HBV-statusa, ki ga je zato treba opredeliti pred začetkom zdravljenja.

Odmerka in trajanje zdravljenja z glukokortikoidi, ki povečata tveganje za reaktivacijo HBV pri nosilcih HBV, iz raziskav ni možno določiti. Po mnenju Ameriške zveze gastroenterologov imajo visoko tveganje bolniki, ki prejemajo ≥ 8 mg metilprednizolona \geq štiri tedne.

Glede morebitne antivirusne terapije svetujemo posvet z infektologom. Z antivirusno terapijo je smiselno začeti pred imunosupresivno terapijo ali vsaj sočasno z njo in nadaljevati vsaj 6–12 mesecev po zaključku imunosupresivne terapije (pri rituksimabu še dlje od 12 mesecev).

Pri bolnikih s povečanim tveganjem za okužbo s HBV, ki so HBV-seronegativni, pride v poštev cepljenje. Po zaključenem cepljenju je treba preveriti učinkovitost cepljenja.

Norice in pasovec (*Varicella Zoster virus*)

Svetovana je natančna anamneza o predhodni izpostavljenosti virusu. Kadar obstaja dvom o imunskem statusu, je treba bolnika podučiti o postekspozicijski profilaksi v primeru stika z *Varicella Zoster virusom* (VZV). Dokazov o ravnih imunosupresije (oz. o vrsti zdravljenja), nad katerim bi bolniku postekspozicijska profilaksa koristila, ni. Če bolnik noric ni prebolel ali tega ne ve in ni prisotnih protiteles, je treba razmisliti o cepljenju.

Rekombinantno cepivo proti VZV (Shingrix®) vsebuje glikoprotein E, je neživo cepivo in je varno za osebe z imunsko motnjo. Cepivo je registrirano za osebe, stare ≥ 18 let, s povečanim tveganjem za herpes zoster in za vse osebe, stare ≥ 50 let. Skladno z Navodili za izvajanje programa cepljenja in zaščite z zdravili je posebej priporočljivo za preprečevanje pasovca in z njim povezane postherpetične nevralgije za najranjlivejše imunsko oslABLJENE osebe, stare ≥ 18 let (osebe, ki prejemajo ≥ 16 mg/dan metilprednizolona ≥ 14 dni in bolnike na bioloških zdravilih, npr. zaviralcu dejavnika tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- α), rituksimabu). Za naštete skupine se cepljenje opravi v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja. Cepljenje je priporočljivo ne glede na to, ali je oseba prebolela norice. Cepivo ni namenjeno zdravljenju pasovca ali postherpetične nevralgije in ni namenjeno preprečevanju primarne okužbe z VZV (noric).

Pnevmocistična pljučnica

Odmerek in trajanje glukokortikoidne terapije, pri kateri je profilaksa proti pnevmocistični pljučnici svetovana, nista definirana. Dokazi kažejo, da je profilaksa za pnevmocistično pljučnico (angl. *Pneumocystis pneumonia*, PCP) pri odmerkih > 12 – 24 mg metilprednizolona > 2 – 4 tedne koristna. Podatki o tveganju okužbe pri drugih imunosupresivih so omejeni. Dokazano pa je, da kombinacija glukokortikoidov z drugimi imunosupresivi poveča tveganje. Dejavniki tveganja so

še limfopenija, starost in bolezen pljuč. Raziskave niso preučevale specifičnih avtoimunskih bolezni, čeprav utegne biti tveganje za PCP različno.

Na našem oddelku profilakso PCP po smernicah prejmejo bolniki, ki prejemajo monoterapijo z metilprednizolonom v višjem odmerku in v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, ter bolniki, ki prejemajo rituksimab v monoterapiji ali kombinaciji, in sicer še šest mesecev po zadnjem odmerku rituksimaba.

Uporabljamo trimetoprim/sulfametoksazol (ang. *trimethoprim/sulfamethoxazole*, TMP/SMX) 480 mg na dan. Obstajajo dokazi, da bi lahko bil tudi polovičen odmerek primerljivo učinkovit in bi povzročil manj neželenih učinkov. Neželeni učinki (slabost, glavobol, izpuščaji) so sicer pogosti. Alternativna profilaktična zdravila so atovakvon, dapson ali nebuliziran pentamidin.

Gripa

Skladno s slovenskimi priporočili za sezono 2025/26 je cepljenje proti sezonski gripi še posebej priporočljivo za vse osebe z boleznimi, ki slabijo imunski odziv. Zdi se, da je pojavnost neželenih učinkov pri bolnikih z avtoimunsko boleznijo primerljiva s splošno populacijo. Cepljenje proti gripi je brezplačno za vse osebe z urejenim obveznim zdravstvenim zavarovanjem.

Bolnikom z imunsko motnjo ponudimo profilakso z oseltamivirjem, če so bili v nezaščitenem tesnem stiku z bolnikom z gripo, ne glede na cepilni status. Profilaksa je najučinkovitejša, če jo začnemo v 48 h od stika. Trajanje profilakse je 10 dni od zadnjega stika, odmerek oseltamivirja prilagajamo glede na ledvično funkcijo

Koronavirusna bolezen 2019

Po slovenskih priporočilih je cepljenje priporočljivo za osebe na imunosupresivnem zdravljenju, zdravljenju z glukokortikoidi (≥ 16 mg metilprednizolona ≥ 14 dni) ter bolnike na bioloških zdravilih (npr. zaviralcu TNF- α , rituksimabu).

Pnevmokokna okužba

Po slovenskih priporočilih je cepljenje proti pnevmokoknim okužbam z 20-valentnim pnevmokoknim konjugiranim cepivom (ang. *20-valent pneumococcal conjugate vaccine*, PCV20) priporočljivo za osebe na imunosupresivnem zdravljenju. To vključuje tudi dolgotrajno sistemsko zdravljenje z glukokortikoidi (≥ 16 mg metilprednizolona na dan $>$ en mesec). Za te osebe je cepljenje financirano iz obveznega zdravstvenega zavarovanja.

Glivične okužbe

Za preventivo glivičnih okužb, poleg pnevmocističnih, ni dovolj podatkov, da bi izdali navodila. V našem centru bolniki, ki prejemajo visoke odmerke glukokortikoidov dalj časa (npr. > 12 – 24 mg metilprednizolona > 2 – 4 tedne) prejemajo mikonazol oralni gel $3 \times 0,5$ žlice po obrokih.

Tabela 1. Cepljenje in profilaksa ob zdravljenju z imunosupresivnimi zdravili (po priporočilih Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ), Evropske zveze združenj za revmatologijo (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) in infektologov). COVID-19 – koronavirusna bolezen 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*), PCP – pnevmocistična pljučnica (ang. *Pneumocystis pneumonia*), Hib – Haemophilus influenzae tip b, VZV – Varicella Zoster virus, IU – mednarodne enote (angl. *international units*).

Zdravljenje	Cepljenje	Profilaksa
Glukokortikoidi (pri odmerku metilprednizolona ≥ 16 mg vsaj 14 dni)	gripa, pnevmokok, COVID-19, pasovec	PCP profilaksa pri > 12 –24 mg metilprednizolona > 2 –4 tedne, še posebno v kombinaciji z drugimi imunosupresivi; glivične okužbe – mikonazol oralni gel $3 \times 0,5$ žlice po obrokih
Ciklofosamid	gripa, pnevmokok, COVID-19	
Ciklosporin in takrolimus	gripa, pnevmokok, COVID-19	
Mikofenolat mofetil	gripa, pnevmokok, COVID-19	
Azatioprin	gripa, pnevmokok, COVID-19	
Rituksimab	gripa, COVID-19, pnevmokok, Hib, pasovec	PCP profilaksa; v primeru visokotvegane izpostavljenosti tetanusu razmisli o pasivni imunizaciji z imunoglobulini
Zaviralca komplementa ekulizumab, ravulizumab	meningokok (tetravalentno cepivo in cepivo proti serotipu B), pnevmokok, Hib	če je bolnik začel zdravljenje pred zaključkom osnovnega cepljenja zoper meningokoke, naj vsaj še 4 tedne po zaključku osnovnega cepljenja prejema penicilin V ^a ; če je imel bolnik imunsko motnjo že pred zdravljenjem z zaviralci komplementa, je antibiotična zaščita priporočena ves čas zdravljenja
Daratumumab	gripa, pnevmokok, Hib, VZV, poživitveno zoper, davico tetanus	

^a 1.000.000 IU/12 ur *per os*, pri alergiji na penicilin azitromicin 250 mg/dan ali ciprofloksacin 500 mg/dan

PRIPOROČENA LITERATURA

- Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82 (6): 742–53. doi: 10.1136/ard-2022-223335
- Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79 (1): 39–52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
- Rojko T, Saletinger R, Tomažič J. Posebnosti okužb bolnikov z imunsko motnjo – cepljenja: pregled in novosti. Ljubljana: Združenje za infektologijo pri SZD; 2024.
- NIJZ: Navodila in priporočila za cepljenje [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2026 [citirano 2026]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/cepljenje/navodila-priporocila-cepljenje/>

GLOMERULOPATIJE

Špela Borštnar¹

Glomerulopatija z minimalnimi spremembami

OPOMNIKI

- Glomerulopatija z minimalnimi spremembami je najpogostejši vzrok nefrotskega sindroma pri otrocih, pri odraslih je vzrok za nefrotski sindrom pri 10–15 % bolnikov.
- Etiopatogeneza bolezni še ni dokončno pojasnjena, možni so sprožilni dejavniki, ki jih je treba izključiti oz. pozdraviti pred morebitno imunosupresivno terapijo.
- V klinični sliki izstopa nenaden pojav oteklina in pridobitev telesne teže, kljub normalnem odvajanju urina.
- Diagnozo se postavi z ledvično biopsijo, bistvena je elektronskomikroskopska preiskava.
- Prva izbira zdravljenja je metilprednizolon. V zadnjih letih, zlasti pri glukokortikoidno odvisni bolezni, tudi rituksimab.
- Prognoza je dobra, bolezen redko vodi v končno odpoved ledvic, so pa možni pogosti relapsi.

¹ Asist. dr. Špela Borštnar, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; spela.borstnar@kclj.si

DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA, ETIOPATOGENEZA

Za glomerulopatijo z minimalnimi glomerulnimi spremembami (angl. *minimal change disease*, MCD) je značilna difuzno povečana kapilarna prepustnost glomerulne filtracijske pregrade zaradi okvare podocitov, kar se klinično kaže kot nefrotski sindrom. Spremembe so podobne kot pri primarni fokalni segmentni glomerulosklerozi (FSGS), obe bolezni uvrščamo med podocitopatije.

MCD je predvsem bolezen otroške dobe in je pri otrocih v 90 % vzrok za nastanek nefrotskega sindroma. V odrasli dobi se pojavlja redkeje in je v 10–15 % vzrok za nefrotski sindrom. Poleg starosti je pomemben dejavnik tudi rasa, incidenca MCD je namreč večja pri belcih in Azijcih, medtem ko je primarna FSGS pogostejša pri afroameriški populaciji, predvsem v povezavi s prisotnostjo gena za apolipoprotein L1 (APOL-1).

MCD je bolezen nepojasnjene etiopatogeneze. Vedno več je dokazov o motenem delovanju systemskega T-celičnega odgovora in posledičnem nastajanju permeabilnega dejavnika, ki povzroči spremembe v glomerulni pregradi, okvaro podocitov oz. zlitje nožic podocitov in s tem proteinurijo. V patološkem procesu so bolj udeleženi nezreli in relativno nediferencirani limfociti T kot zreli. Vloga limfocitov B pri tej bolezni ni znana, novejši dokazi kažejo, da je v patogenezi nastajanja cirkulatornega permeabilnega dejavnika udeležen tudi B-celični odgovor. Tej domnevi govori v prid učinkovitost zdravljenja z rituksimabom (himerno monoklonsko protitelo usmerjeno proti CD20-pozitivnim limfocitom B). Na kakšen način permeabilni dejavnik okvari glomerulno kapilarno pregrado ni znano, omenja se, da zmanjša negativen naboj glomerulne bazalne membrane in na ta način povzroči večjo prepustnost za beljakovine, tudi albumin je namreč ob fiziološkem pH negativno nabit. Poleg tega naj bi okvaril tudi podocyte in režno membrano (angl. *slit diaphragm*) med nožicami podocitov (režna membrana kot zadruga zapira prostor med nožicami podocitov). Identiteta permeabilnega dejavnika še ni znana. Najnovejše raziskave omenjajo pomembno vlogo citokinov celic T pomagalk tipa 2, zlasti interleukina 13, dokazi so tudi o vlogi hemopeksina, apolipoproteina A1b, topnega CD40L in topnega receptorja za urokinazni aktivator plazminogena (angl. *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor*, suPAR). V zadnjih letih se kot permeabilni dejavnik omenjajo tudi avtoprotitelesa, predvsem protitelesa proti nefrinu (sestavna beljakovina režne membrane), ki so lahko prisotna pri bolnikih z MCD kar v do 44 % primerov in sovpadajo z aktivnostjo bolezni – proteinurijo in imunosupresivno terapijo (po terapiji upadejo).

Poznamo primarno idiopatsko obliko bolezni, ki ni jasno povezana z drugo boleznijo ali dogodkom. Osnovni vzrok ni jasen, povezan naj bi bil s tvorbo že omenjenega permeabilnega dejavnika, pri podskupini bolnikov torej s protitelesi proti nefrinu.

Sekundarno obliko bolezni lahko povežemo s sprožilnim dejavnikom (tabela 1), alergije so vzrok nastanka skoraj pri 30 % bolnikov, bolezen se lahko pojavi nekaj mesecev ali celo let pred pojavom rakave bolezni oz. limfoma. Obstajajo tudi redke dedne oblike bolezni (najbolj so poznane mutacije *NPHS1* in *NPHS2*, ki kodirajo nefrin in podocin).

Tabela 1. Najpogostejši sekundarni vzroki za glomerulopatijo z minimalnimi spremembami. COVID-19 – koronavirusna bolezen 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*), SARS-CoV-2 – koronavirus hudega akutnega respiratornega sindroma tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Zdravila

Nesteroidni antirevmatiki,
antibiotiki (ampicilin, cefalosporini, rifampicin),
interferon, zaviralci imunskih nadzornih točk,
d-penicilamin (redko, pogosteje pri membranskem glomerulonefritisu),
bisfosfonati,
redko: tamoksifen, enalapril, litij, živo srebro, zlato.

Okužbe in cepljenja

Sifilis, tuberkuloza, borelioza,
mikoplazma, erlihioza, shistosomioza, ehinokokna okužba,
hepatitis C, HIV, COVID-19,
cepljenje proti SARS-Cov-2 in drugim okužbam.

Alergije

Cvetni prah, hišni prah, kontaktna alergija,
alergeni v hrani (mleko, svinjina),
pik čebele, ožganina meduze, mačja dlaka.

Rakave bolezni

Hodgkinova bolezen, ne-Hodgkinov limfom,
kronična limfocitna levkemija (redko),
redko: solidni tumorji (mehur, ledvice, črevo, pljuča, prostata, timom, mezoteliom).

Druge glomerulne bolezni

IgA nefropatija,
sistemski lupus eritematosus,
sladkorna bolezen (novo odkrita tip 1),
avtosomno dominantna ali recesivna policistična bolezen ledvic,
HIV-nefropatija.

Druge bolezni in stanja

Sklerozantni holangitis, sklerozantno vnetje mezenterija,
pretiran fizični napor, akutna dekompresijska bolezen,
sarkoidoza, basedovka (Gravesova bolezen), tiroiditis, miastenija gravis,
delna lipodistrofija, *dermatitis herpetiformis*,
bolezen presadka proti gostitelju po transplantaciji kostnega mozga,
sindrom Guillain-Barré, miastenija gravis.

KLINIČNA SLIKA

Pri odraslih se bolezen običajno pojavi po sistemski okužbi ali okužbi zgornjih dihal. Kaže se z nefrotskim sindromom, ki se v nasprotju z membransko nefropatijo in večino primerov primarne FSGS razvije hitro, v nekaj dneh oz. v enem ali dveh tednih. Pojavi se povečanje telesne teže za 3–10 % in nastanek edemov. Edem je sprva značilno mehak, vtisljiv, neboleč. Začne se na obrazu. Na koži so opazne gube, ki jih povzročijo oblačila, pri ležečih bolnikih pa sledovi gub posteljnega perila. Ko se telesna teža poveča za 5 %, se otekline zaradi vpliva težnosti porazdelijo na spodnje dele telesa. Večina bolnikov šele takrat stopi na tehtnico in začudeno ugotovi, da so na telesni teži pridobili več kot 5 kg. Začudenju botruje predvsem dejstvo, da se je telesna teža povečala ob normalnem ali celo nekoliko slabšem apetitu in nespremenjenem vnosu hrane, pri tem pa ne opazijo zmanjšano izločanje seča. Lahko se razvije anasarka, plevralni izliv, perikardialni izliv, ascites, pride do povečanih in bolečih jeter, trebušnih bolečin (predvsem pri otrocih kot odraz hipovolemije), na koži se pojavijo strije, na nohtih najdemo značilne bele proge (Muehrckejeve proge). Hitro nastajanje oteklin lahko spremljajo znaki zmanjšane znotrajžilnega volumna (hipotenzija) in posledično oligurija. Nasprotno se pri 30 % odraslih pojavi arterijska hipertenzija. Povečano je tveganje za tromboembolične zaplete in okužbe.

DIAGNOZA

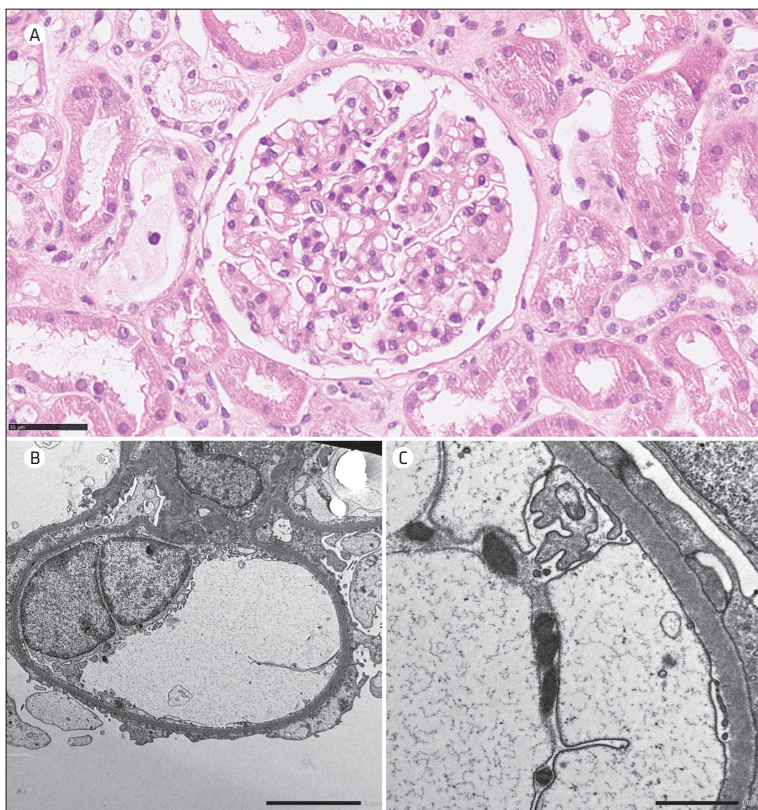
Nefrotski sindrom potrdimo z laboratorijskimi preiskavami. Prisotni sta hipalbuminemija in hiperlipidemija. Proteinurija je v nefrotskem območju in je visoko selektivna (selektivnostni indeks < 10 %). Eritrociturija je redka in v povezavi s patohistološkimi različicami (glej spodaj). Ledvično delovanje je ob odkritju večinoma normalno, lahko se pojavi akutna ledvična okvara kot posledica jemanja nesteroidnih antirevmatikov ali zmanjšane znotrajžilnega volumna. Aktivnost komplemeta v serumu je normalna, lahko pa je povečan končni litični kompleks v urinu. Hitrost sedimentacije eritrocitov je zelo povečana. Nekateri laboratoriji določajo prisotnost protiteles proti nefrinu, sicer pa kalibriranega in komercialno dostopnega testa za protitelesa proti nefrinu še ni.

Za končno diagnozo je pri odraslih bolnikih nujno potrebna ledvična biopsija. S svetlobnim mikroskopom ne najdemo nobene spremembe, ali so na glomerulih minimalne in neznačilne (od tod ime glomerulopatija z minimalnimi spremembami), občasno so glomeruli lahko povečani. Imunohistološke preiskave so večinoma negativne. Edina elektronskomikroskopska očitna sprememba je difuzno izginotje podaljškov nožic podocitov (v več kot 80 %) (slika 1). Novejše raziskave so pokazale v nekaterih primerih prisotnost diskretnih, prašnim delcem podobnih depozitov IgG v področju podocitov, poimenovani prahasti depoziti IgG (angl. *dusty pattern*), ki kažejo na verjetno udeležnost avtoprotiteles pri patogenezi bolezni, sicer v celoti njihov klinični pomen še ni povsem pojasnjen.

Zaradi izključitve sekundarnih vzrokov pri bolnikih določimo vedno tudi proteinogram seruma, virusne označevalce, pri moških vrednost za prostato specifičnega antigena (PSA). Izključiti je treba nekatere okužbe (tabela 1). Od

slikovnih preiskav napravimo RTG pljuč in srca, UZ trebuha, EKG in pri ženskah v skladu s smernicami pri zdravi populaciji mamografijo, da izključimo malignom dojke. Ostale preiskave napravimo po potrebi oz. glede na klinično sliko. Pri izključitvi sekundarnih vzrokov je bistvenega pomena podrobna anamneza.

Diferencialno diagnostično je treba izključiti druge vzroke nefrotskega sindroma (membranska nefropatija, primarna FSGS, diabetične nefropatija, amiloidoza). Difuzno zlitje nožic podocitov je prisotno tudi pri vseh teh drugih boleznih, vendar imajo te bolezni prisotne še druge specifične patohistološke najdbe vidne pod svetlobno mikroskopijo in z imunofluorescenčnimi preiskavami (glej ustrezna poglavja).



Slika 1. Patohistološka slika glomerulopatije z minimalnimi spremembami. A) Glomerul in tubuli brez patohistoloških sprememb pod svetlobnim mikroskopom, barvanje hematoksilin in eozin, 400-kratna povečava. B) in C) Difuzno zlitje nožic podocitov pod elektronskim mikroskopom, 10.000-kratna povečava. Vir: Nika Kojc, Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani.

Primarni MCD in primarna FSGS sta zgodovinsko sicer opisani kot dve različni bolezni, toda novejša spoznanja omenjajo obe bolezni kot del istega bolezenskega spektra. Pri primarni FSGS je poleg »elektronskega« zlitja nožic podocitov vidna s svetlobnim mikroskopom fokalna in segmentna skleroza in okluzija glomerulnih kapilar. Tudi pri primarni FSGS se etiološko omenja vloga cirkulatornega permeabilnostnega dejavnika, protitelesa proti nefrinu so prisotna pri približno 10 % bolnikov. Neredko bolniki sprva prezentirajo s tipično klinično sliko MCD, toda s časom postanejo odporni na terapijo, pri ponovni ledvični biopsiji pa se pojavijo tudi sklerotične lezije na glomerulih, ki sugerirajo primarno FSGS.

Obstajajo tudi različice običajne patohistološke slike MCD, ki lahko predstavljajo različice tako MCD kot tudi primarne FSGS. Pri okoli 3 % lahko ugotovimo mezangijsko hipercelularnost, pri imunofluorescenčni preiskavi blago pozitivno reakcijo na IgG, C3 in redko tudi IgA. V seču je pogosto prisotna mikrohematurija. Ta oblika bolezni je običajno odporna na zdravljenje z glukokortikoidi in pogosto napreduje v primarno FSGS. Nefropatija IgM se redko pojavi, zanjo so značilni mezangijski depoziti IgM. Pri tej obliki se tudi pogosto pojavi eritrociturija, lahko tudi makroskopska hematurija, tudi tu je pogostejša odpornost na zdravljenje z glukokortikoidi. Nefropatija C1q je tudi redka oblika, pri kateri z imunofluorescenčno preiskavo dokažemo depozite C1q. Pri tej različici so opisali pogostejše relapse, vendar prognoza ni bila nič slabša kot pri različici brez depozitov.

ZDRAVLJENJE

Vedno pričnemo z neimunološkim zdravljenjem (glej ustrezno poglavje). Ob hipervolemiji in oteklinah uvedemo diuretik Henlejeve zanke. Glede na krvni tlak uvedemo zaviralce angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE) ali zaviralce angiotenzinskih receptorjev. Če je krvni tlak nizek in je prisotna akutna ledvična okvara, zaviralcev ACE ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev ne uvajamo. Hipolipemik dodamo le pri bolnikih z dejavniki tveganja (z arterijsko hipertenzijo, ishemično boleznijo srca, sladkorno boleznijo), saj se bo hiperlipidemija ob izzvenevanju nefrotskega sindroma popravila. Anti-koagulantno zdravljenje je treba uvesti pri serumski koncentraciji albumina pod 25 g/L. Pri sekundarnih oblikah bolezni je treba odstraniti vzrok (npr. ukiniti nesteroidne antirevmatike) ali zdraviti maligno bolezen ali okužbo, saj lahko pričakujemo, da bo z odstranitvijo vzroka nefrotski sindrom izzvenel in imunosupresivno zdravljenje ne bo potrebno.

Spontana remisija se zgodi v nekaj mesecih pri približno 5–10 % bolnikov, zato bolnike praviloma zdravimo z imunosupresivno terapijo. Z zdravljenjem z glukokortikoidi lahko dosežemo popolno remisijo pri 80–90 % odraslih bolnikov. Zdravimo z metilprednisolonom – Medrolom® (0,8 mg/kg/dan, največji odmerek je 64 mg/dan) vsaj 4 do največ približno 16 tednov. Odmerek Medrola® začnemo zmanjševati dva tedna po doseženi remisiji za 4 mg/teden in ga

ukinemo v 4–5 mesecih. Večina bolnikov bo dosegla remisijo po 16 tednih, od tega približno 50 % v 4 tednih, redki tudi kasneje, po 21 tednih.

Kadar pri bolniku obstajajo kontraindikacije za Medrol® (neurejena sladkorna bolezen, huda osteoporoza, ulkus prebavil, predhodni pojav steroidne miopatije) je terapija prvega zagona bolezni zaviralec kalcinevrina ali mikofenolat. Od zaviralcev kalcinevrina lahko uporabimo ciklosporin (1,5–2,5 mg/kg dvakrat dnevno) ali takrolimus (do 0,05 mg/kg dvakrat dnevno). Ko je dosežena remisija, bolnik nadaljuje z enakim odmerkom še 12 tednov, nato zdravilo postopno ukine v osmih tednih. Ob zaviralcu kalcinevrina lahko dodamo tudi nizko dozo Medrola® 0,25 mg/kg (maksimalni odmerek 24 mg/dan), vendar to ni nujno potrebno. Kadar je zdravilo prvega izbora mikofenolat, začnemo z odmerjanjem mikofenolata mofetila 2×500 mg dnevno, ki ga po enem tednu zvišamo na 2×1 g dnevno oz. v primeru mikofenolne kisline 2×360 mg dnevno, kar po enem tednu zvišamo na 2×720 mg dnevno. Bolniki prejemajo nespremenjen odmerek vsaj šest mesecev. Istočasno dodamo tudi Medrol® v odmerku 0,4 mg/kg (oz. maksimalni odmerek 32 mg/dan). Nekateri avtorji so kot zdravilo prve izbire dali rituksimab, vendar je znanih premalo podatkov. Rituksimab se uporablja predvsem za zdravljenje pogostih relapsov in glukokortikoidno odvisne bolezni (glej spodaj).

Odgovor bolnika na zdravljenje opredelimo kot popolna remisija ali delna remisija. Pri večini primerov pride do popolne remisije, ki pomeni znižanje proteinurije pod 300 mg/dan. Delna remisija za to bolezen ni značilna, opredelimo jo kot znižanje proteinurije za vsaj 50 %, ob tem je dnevna proteinurija pod 3,5 g/dan, koncentracija albumina v serumu je ob tem normalna.

Bolezen se pri odraslih ponovi pri 50–75 % bolnikov, večina relapsov se zgodi v prvem letu po ukinitvi Medrola®, pogosto so sproženi z alergijami ali okužbo. Če so relapsi redki, jih zdravimo kot pri prvem zagonu. Nekateri se ob prvem relapsu, še zlasti, če je minilo že dolgo časa od ukinitve Medrola®, ali če je bil prisoten sprožilni dejavnik in pride do hitre remisije, odločajo za hitrejšo ukinitve Medrola®: največji odmerek 0,8 mg/kg dajejo štiri tedne, nato ga ukinejo v dveh mesecih. Tudi pri nadaljnjih relapsih (če niso pogosti – manj kot tri letno) lahko zdravimo z Medrolom®. V primeru stranskih učinkov uporabimo zaviralec kalcinevrina ali mikofenolat kot opisano zgoraj.

Pri približno 30 % bolnikih, ki se sicer dobro odzovejo na zdravljenje z glukokortikoidi, se bolezen ponavlja zelo pogosto, zato je potrebno dolgotrajno zdravljenje. Govorimo o pogosto relapsirajoči ali glukokortikoidno odvisni bolezni, ki jo opredelimo z:

- dvema ali več relapsi v šestih mesecih ali
- s štirimi relapsi ali več v enem letu ali
- z dvema ali več relapsi med nižanjem odmerka steroida ali v dveh tednih po ukinitvi Medrola®.

Te bolnike lahko ob odsotnih kontraindikacijah ponovno zdravimo z Medrolom® kot pri prvem zagonu, le da ga v majhnem odmerku jemljejo dlje časa. V zadnjem času take bolnike pogosto največkrat zdravimo z rituksimabom (1 g na 14 dni

dvakrat zapored ali 375 mg/m² telesne površine tedensko štiri tedne zapored). Ob zagonu bolezni istočasno za štiri tedne uvedemo tudi polni odmerek Medrola®, ki ga nato postopoma in hitro ukinemo. Včasih se za zdravljenje z rituksimabom pri takem bolniku odločimo, še preden pride do polnega relapsa, ko se poveča proteinurija, ali zdravilo dajemo kot vzdrževalno zdravljenje (npr. na šest mesecev 2–3 leta ali glede na ponovni pojav limfocitov CD20 v krvi). Možnosti zdravljenja pri glukokortikoidno odvisni bolezni so tudi: zaviralec kalcinevrina (enako odmerjanje kot opisano zgoraj, polni odmerek vsaj 12–18 mesecev, nato počasno ukinjanje v dveh letih), mikofenolat (enak odmerek kot opisano zgoraj, polni odmerek vsaj eno leto, nato postopna ukinitve) ali ciklofosfamid (pri nas se redko uporablja).

O glukokortikoidno odporni bolezni govorimo takrat, ko pri bolniku ob polnem odmerku Medrola® ne pride do remisije ali pride le do blagega izboljšanja (delna remisija), takih bolnikov je 5–10 %. Pomisliti moramo, da je bolnik morda polni odmerek Medrola® prejemal prekratek čas (manj kot 16 tednov). Če se to ni zgodilo, se nemalokrat odločimo za ponovitev ledvične biopsije, še posebej, če je bilo v izhodiščni biopsiji premalo glomerulov, ker bolezen lahko preide v FSGS. Če je potrjen na glukokortikoide odporen MCD, ga zdravimo s ciklosporinom ali rituksimabom. V primeru rezistentne oblike so opisani uspešni primeri zdravljenja s plazmaferezami.

Ob imunosupresivnem zdravljenju je potrebno uvesti zaščito za želodec, za kosti in pred morebitno okužbo s pneumocisto. Ob visokih odmerkih Medrola® moramo biti pozorni tudi na krvni sladkor (glej ustrezno poglavje).

Bolnike je potrebno izobraziti, da so pozorni na morebiten ponoven zagon bolezni (pojav oteklina, penjenje urina, porast telesne teže, ipd.), doma lahko za določanje beljakovin v urinu uporabljajo testne lističe za seč, ki jih kupijo v lekarni.

Prognoza bolezni je pri večini bolnikov dobra. Bolezen ne napreduje in ne pripelje do končne ledvične odpovedi, razen v redkih primerih pri glukokortikoidno odporni bolezni. Večja težava so pogosti relapsi. Največ zapletov nastane v primeru dolgotrajnega nefrotskega sindroma (ateroskleroza, povečano tveganje za okužbe in tromboze) in zaradi imunosupresivnega zdravljenja.

PONOVITEV NA PRESAJENI LEDVICI

MCD na presajeni ledvici bodisi kot *de novo* bolezen ali rekurenca je redek pojav. Pojav nefrotskega sindroma pri bolniku po presaditvi, pri kateremu je prišlo do končno odpovedi lastnih ledvic zaradi MCD, mora vedno postaviti sum na možnost ponovitve primarne FSGS, ki je bila prvotno narobe diagnosticirana kot MCD na lastnih ledvicah.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Borštnar Š. Glomerulonefritis z minimalnimi spremembami. Bolezni ledvic. V tisku 2026.
- Meyrier A, Radhakrishnan J. Minimal change disease: Etiology, clinical features, and diagnosis in adults. UpToDate [internet]. 2025 [citirano 2026 Mar 27]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/minimal-change-disease-etiology-clinical-features-and-diagnosis-in-adults>
- Meyrier A, Radhakrishnan J. Minimal change disease: Treatment in adults. UpToDate [internet]. 2026 [citirano 2026 Mar 27]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/minimal-change-disease-etiology-clinical-features-and-diagnosis-in-adults>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S): S1–S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021

Željka Večerić-Haler¹

Fokalna segmentna glomeruloskleroza

OPOMNIKI

- Fokalna segmentna glomeruloskleroza je patohistološki vzorec podocitne poškodbe; za pravilno obravnavo je ključno etiološko razlikovanje med primarno in sekundarnimi oblikami bolezni.
- Primarna fokalna segmentna glomeruloskleroza se najpogosteje kaže z nefrotskim sindromom in difuznim zlitjem nožic podocitov vidnim na elektronski mikroskopiji; pri sekundarni FSGS je klinična slika pogosto blažja, zlitje nožic je praviloma žariščno.
- Imunosupresivno zdravljenje je indicirano pri primarni fokalni segmentni glomerulosklerozi z nefrotskim sindromom; prva izbira so glukokortikoidi, ob steroidni odpornosti ali odvisnosti pa druge možnosti (zaviralci kalcinevrina, rituksimab).
- Podporno zdravljenje (zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron, nadzor krvnega tlaka idr.) je temelj pri vseh oblikah fokalne segmentne glomeruloskleroze.
- Ob sumu na genetsko etiologijo (pozitivna družinska anamneza, zgodnji začetek, steroidna odpornost) razmislimo o genetskem testiranju; imunosupresivno zdravljenje je praviloma neučinkovito.
- Pri primarni fokalni segmentni glomerulosklerozi je tveganje za ponovitev po presaditvi pomembno povečano, zato je predtransplantacijsko svetovanje o tveganju nujno.

¹ Izr. prof. dr. Željka Večerić-Haler, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; zeljka.vecerichaler@kclj.si

DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA, ETIOPATOGENEZA

Definicija

Fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS) je morfološki vzorec glomerulne poškodbe, za katerega je značilno, da skleroza zajame le del posameznega glomerula ter je prisotna le v delu glomerulov v biopsijskem vzorcu. Klinično se najpogosteje kaže z nefrotskim sindromom ali proteinurijo v nefrotskem območju. Osrednji dogodek je okvara podocitov (podocitopatija), ki poveča pre-pustnost filtracijske pregrade in vodi v progresivno, nepovratno brazgotinjenje glomerulov.

Epidemiologija

FSGS je pomemben vzrok kronične ledvične bolezni in končne odpovedi ledvic. Incidenca primarne FSGS v Evropi je nizka (nekaj primerov na milijon prebivalcev letno), a se poročila med populacijami razlikujejo zaradi različne dostopnosti biopsije in diagnostičnih meril. Pri odraslih predstavlja približno petino do tretjino vzrokov nefrotskega sindroma, pogostejša je pri moških in pri osebah afriškega porekla, kjer je del tveganja povezan z rizičnimi aleli gena za apolipoprotein L1 (*APOL1*).

Etiopatogeneza

Pomembno je, da FSGS ni ena bolezen, temveč skupina klinično-patoloških entitet s skupno končno potjo – okvaro podocitov. Etiološko jo razdelimo na primarno (idiopatsko), sekundarno, genetsko in fokalno segmentalno glomeruloskleroza zaradi neopredeljenega vzroka (angl. *FSGS of undetermined cause*, FSGS-UC). Razlikovanje temelji na klinični sliki, (elektronsko)mikroskopskih značilnostih, pridruženih boleznih oziroma izpostavljenostih ter poteku bolezni. Za pravilno obravnavo je ključno predvsem ločiti primarno FSGS od sekundarnih in genetskih oblik (tabela 1).

Pri primarni FSGS se predvideva prisotnost enega ali več krožečih dejavnikov, ki neposredno okvarijo podocite, najbolj prepričljiv klinični argument je hitra ponovitev bolezni po presaditvi ledvice. Pri delu bolnikov se omenjajo tudi podocitna protitelesa ter vloga T-celično posredovane imunosti in komplementa. Pri sekundarnih oblikah prevladuje adaptacijski mehanizem zaradi hiperfiltracije in intraglomerulne hipertenzije (npr. zmanjšana ledvična masa, debelost, arterijska hipertenzija) ali pa neposredna toksična oz. vnetna okvara pri okužbah in zdravlilih. Genetske oblike so povezane z različicami genov, ki sodelujejo v strukturi *slit* membrane, citoskeleta ali signalnih poti podocitov, pri določenih populacijah je pomemben tudi *APOL1*.

Sekundarna FSGS nastane kot posledica znanega sprožilnega dejavnika. Klinično je pomembno, da pogosto ne gre za polno izražen nefrotski sindrom, zato imunosupresivna terapija praviloma ni ustrezna, temveč je ključno obravnavati vzrok in znižati intraglomerulni tlak (tabela 2).

Tabela 1. Praktični namigi za razlikovanje oblik fokalne segmentne glomeruloskleroze (FSGS). EM – elektronska mikroskopija, FSGS-UC – fokalna segmentna glomeruloskleroza zaradi neopredeljenega vzroka (angl. *focal segmental glomerulosclerosis of undetermined cause*, FSGS-UC).

Oblika FSGS	Tipične klinične značilnosti	EM: zlitje nožic podocitov	Odziv na imunosupresivno terapijo	Tveganje ponovitve po presaditvi
Primarna	nefrotski sindrom, pogosto hiter začetek	difuzno in obsežno, praviloma > 80 %	da; pri delu bolnikov je možno doseči delno ali popolno remisijo	da, približno 30–50 %
Sekundarna (adaptivna/infekcijska/zdravila)	proteinurija (pogosto nefrotska); hipoalbuminemija in edemi navadno odsotni	segmentno, pogosto < 50 %	ne; osnova je zdravljenje vzroka in podporno zdravljenje	ne
Genetska	od otroštva do odrasle dobe; možna pozitivna družinska anamneza	različno, pogosto nedifuzno	praviloma ne	zelo nizko, okvirno 0–2,5 %
FSGS-UC	klinična slika variabilna; pogosto brez nefrotskega sindroma	spremenljivo; navadno ni difuznega zlitja nožic podocitov	praviloma ne; imunosupresivna terapija ni priporočena	ni dobro opredeljeno; verjetno nizko, zlasti ob odsotnosti nefrotskega sindroma

Tabela 2. Nekatera stanja povezana z nastankom sekundarne fokalne segmentne glomeruloskleroze (FSGS). CMV – citomegalovirus, EBV – virus Epstein-Barr, SARS-CoV-2 – koronavirus akutnega respiratornega sindroma tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), mTOR – tarča rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*)

Skupina	Primeri
Hiperfiltracija/adaptacija	zmanjšana ledvična masa (solitarna ledvica, kirurška redukcija, hipoplazija ledvic, zmanjšano število nefronov pri prezgodaj rojenih, debelost), srpastocelična anemija, prirojene cianotične srčne napake, spalna apneja, dolgotrajna arterijska hipertenzija
Okužbe	HIV, CMV, parvovirus B19, EBV, hepatitis B, SARS-CoV-2, paraziti (npr. <i>shistosoma</i> , filarije, malarija)
Zdravila/toksini	pamidronat in drugi bisfosfonati, interferoni, litij, zaviralci mTOR, zaviralci kalcinevrina, anabolni steroidi
Brazgotinjenje po drugih glomerulonefritisih	npr. po IgA nefropatiji, lupusnem nefritisu, vaskulitisu
Drugo	redko malignomi (npr. limfomi), sarkoidoza, radiacijski nefritis

Patohistološke značilnosti in morfološka razvrstitev

Diagnozo FSGS postavimo na podlagi ledvične biopsije. Zaradi žariščnosti lezij lahko FSGS zgrešimo, zlasti če vzorec vsebuje malo jukstamedularnih glomerulov, zato je pomemben ustrezen biopsijski vzorec (priporočljivo vsaj deset glomerulov za svetlobno mikroskopijo).

S svetlobno mikroskopijo vidimo segmentno sklerozo z akumulacijo matriksa in pogosto hialinozo, prisotne so lahko adhezije z Bowmanovo kapsulo (slika 1). Imunofluorescenčna preiskava praviloma pokaže nespecifično odlaganje IgM in C3 v območjih skleroze. Elektronska mikroskopija (EM) je ključna pri razločevanju primarne in sekundarne oblike, saj pri primarni FSGS praviloma najdemo difuzno zlitje nožic podocitov, pri sekundarni pa je zlitje omejeno na žarišča ali manjši delež kapilarne površine.

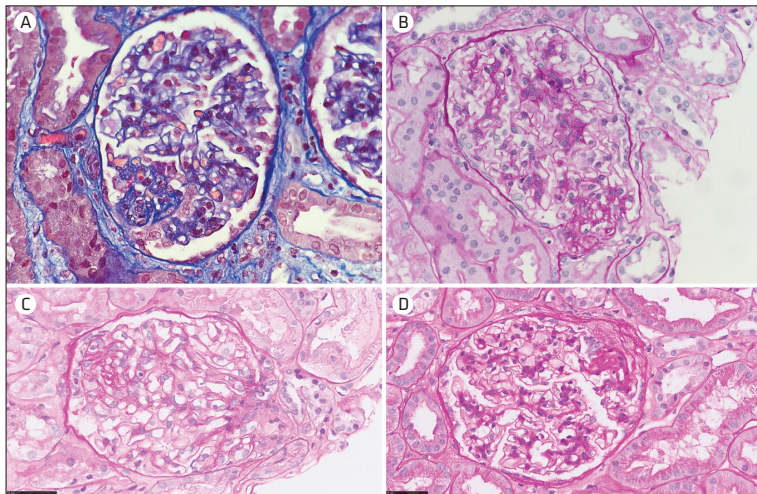
Kolumbijska klasifikacija (2004) razvršča FSGS v pet morfoloških različic, ki imajo določeno prognostično in klinično vrednost (tabela 3).

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika FSGS je raznolika in sega od izolirane (sub)nefrotske proteinurije do polno izraženega nefrotskega sindroma. Nefrotski sindrom opredeljujemo z nefrotsko proteinurijo (> 3 g/24 ur), edemi, hipoalbuminemijo, hiperlipidemijo in pogosto lipidurijo, hkrati je povečano tveganje za tromboembolične zaplete in okužbe.

Tabela 3. Kolumbijska morfološka klasifikacija fokalne segmentne glomeruloskleroze (FSGS). SARS-CoV-2 – koronavirus akutnega respiratornega sindroma tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza, NOS – brez drugih oznak (angl. *not otherwise specified*).

Različica	Osnovna histološka značilnost	Tipične asociacije/potek
Kolapsna	kolaps in sklerozo kapilarnega klobčiča z reaktivno proliferacijo visceralnih epitelijskih celic	pogosteje pri okužbi s HIV in SARS-CoV-2; hiter upad ledvične funkcije, slab odgovor na steroide, največ napredovanja v končno ledvično odpoved
Tip (angl. <i>tip lesion</i>)	lezija na izhodu v proksimalni tubul	pogosteje dober odziv na zdravljenje; najmanj napredovanja v končno ledvično odpoved
Celična	segmentna endokapilarna hiperceličnost (penaste celice, endotelijske celice) v vsaj enem glomerulu	redka; pogosto nefrotski sindrom
Perihilarna	sklerozna/hialinoza v perihilarnem delu (ob aferentni/eferentni arterioli)	pogosta pri adaptivni (sekundarni) FSGS; proteinurija brez polnega nefrotskega sindroma
NOS (klasična) (brez drugih oznak, angl. <i>not otherwise specified</i>)	segmentna sklerozna in kolaps mezangija brez kriterijev za zgornje oblike	najpogostejša; klinični potek je odvisen od etiologije



Slika 1. Patohistološka slika fokalne segmentne glomeruloskleroze. Kolapsna različica (A). Tip različica (B). Celična različica (C). Različica brez drugih oznak (angl. *not otherwise specified*, NOS) (D). Trikrorno barvanje, 400× povečava (A); barvanje s periodičnim kislinskim Schiffovim reagentom (angl. *periodic acid-Schiff*, PAS), 400× povečava (B-D).

Pri primarni FSGS je nefrotski sindrom najpogostejša oblika predstavitve (v večini serij pri več kot polovici bolnikov), začetek pa je lahko razmeroma nenaden. Pogosti sta tudi arterijska hipertenzija in mikroskopska hematurija, pri delu bolnikov je ob diagnozi ledvična funkcija že zmanjšana.

Pri sekundarni FSGS je potek praviloma počasnejši, s postopnim naraščanjem proteinurije in pogosteje že prisotno kronično ledvično boleznijo. Proteinurija je lahko tudi v nefrotskem območju, vendar hipoalbuminemija in edemi navadno niso izraziti, kar je pomemben klinični namig pri etiološki opredelitvi.

DIAGNOZA IN DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Ob sumu na FSGS najprej potrdimo glomerulno proteinurijo, opredelimo njeno količino (priporočamo 24-urno zbiranje urina) in ocenimo, ali gre za nefrotski sindrom. Hkrati ocenimo ledvično funkcijo, urinski sediment ter spremljajoče dejavnike tveganja (krvni tlak, telesna masa, presnovni dejavniki).

Pri nefrotskem sindromu laboratorij pogosto pokaže hipoalbuminemijo in hiperholesterolemijo, lahko tudi pospešeno sedimentacijo ter znižan IgG. Pri delu bolnikov so prisotni znaki hiperkoagulabilnosti (npr. znižan antitrombin III). Komponente komplekta so praviloma v normalnem območju, občasno je lahko povečana raven C5b-9 v urinu. Ledvična biopsija je ključna za potrditev FSGS ter za oceno kroničnih sprememb, ki pomembno vplivajo na potek bolezni in odločanje o imunosupresivni terapiji. Pri interpretaciji sta odločilna EM (obseg zlitja nožic) in povezava izvida s kliničnim kontekstom.

Etiološka opredelitev mora zato sistematično vključiti:

- klinično sliko (nefrotski sindrom, hitrost nastanka edemov/proteinurije, hipertenzija, dinamika ocene glomerulne filtracije (oGF)),
- usmerjeno iskanje sekundarnih vzrokov (debelost, zmanjšana ledvična masa, refluksna ali obstruktivna uropatija, sistemske bolezni, okužbe npr. HIV, ter izpostavljenost zdravilom kot litij, interferon, bisfosfonati, anabolni steroidi, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR)),
- natančno vrednotenje biopsije (morfološka različica po Kolumbijski klasifikaciji, obseg kroničnih sprememb, obseg zlitja nožic na EM) in
- razmislek o genetskem testiranju pri izbranih bolnikih (pozitivna družinska anamneza, zgodnji začetek, steroidna odpornost, sindromski znaki ter pred presaditvijo, ko lahko izvid pomaga oceniti tveganje za ponovitev bolezni na presajeni ledvici).

Najpomembnejša diferencialna diagnoza je glomerulopatija z minimalnimi spremembami (angl. *minimal change disease*, MCD). FSGS lahko v biopsiji zgrešimo, zato je pomembna ustrezna količina glomerulov in pregled jukstamedularnih predelov.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje je odvisno od etiologije. Imunosupresivna terapija je smiselna pri primarni FSGS (ob nefrotskem sindromu ali izraziti nefrotski proteinuriji), medtem ko je pri sekundarnih in večini genetskih oblik osnova zdravljenje vzroka in podporni ukrepi. Pred uvedbo imunosupresije je priporočljivo čim bolj zanesljivo izključiti sekundarno in genetsko etiologijo, saj sta s tem povezana neučinkovitost in nepotrebna tveganja zdravljenja.

Simptomatsko (neimunološko) zdravljenje

Podporno (neimunološko) zdravljenje uvedemo pri vseh bolnikih s FSGS ne glede na etiologijo in ga prilagodimo stopnji proteinurije, krvnemu tlaku, volemiji in oGF. Ključni ukrepi so: omejitev soli (in po potrebi tekočine), individualno prilagojen beljakovinski vnos, zaviralci RAAS (zaviralci angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE)/zaviralci angiotenzinskih receptorjev (angl. *angiotensin II receptor blockers*, ARB)) kot temelj za znižanje intraglomerulnega tlaka in zmanjšanje proteinurije, zaviralci natrij-glukoznega prenašalca 2 (angl. *sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT2) pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo brez kontraindikacij, diuretiki pri hipervolemiji, urejanje dislipidemije (statin) glede na srčnožilno tveganje, individualna odločitev o tromboprofilaksi/anti-koagulaciji pri visokem tveganju ter cepljenja in preventiva okužb, posebej ob načrtovani ali uvedeni imunosupresiji. Podrobnejša priporočila so opisana v poglavju Simptomatsko zdravljenje glomerulnih bolezni.

Imunosupresivno zdravljenje primarne FSGS

Imunosupresivno zdravljenje praviloma uvedemo pri bolnikih s primarno FSGS in nefrotskim sindromom oz. izrazito nefrotsko proteinurijo. Odziv na zdravljenje opredelimo kot popolno remisijo (proteinurija $< 0,2\text{--}0,3$ g/dan), delno remisijo (znižanje proteinurije $\geq 50\%$ in $< 3,5$ g/dan), relaps (ponovni porast proteinurije $\geq 3,5$ g/dan po remisiji), steroidno odvisnost (relaps med zdravljenjem ali kmalu po ukinitvi glukokortikoidov) ter steroidno odpornost (brez vsaj delne remisije po 12–16 tednih polnega odmerka glukokortikoidov).

Terapija prve izbire so glukokortikoidi (metilprednizolon v začetnem odmerku 0,8 mg/kg/dan) do remisije oz. največ 16 tednov; remisijo dosežemo pri več kot 40 % bolnikov. Pri bolnikih z visokim tveganjem za steroidne neželene učinke je smiselna zgodnejša uvedba zaviralca kalcinevrina (angl. *calcineurin inhibitors*, CNI) ob nižjem odmerku steroida. Pri steroidno odporni bolezni uporabljamo CNI (ciklosporin ali takrolimus), po presoji tudi mikofenolat mofetil ali rituksimab. Pri pogostih relapsih v okviru steroidno odvisne bolezni je lahko učinkovit rituksimab, v izbranih primerih tudi obinutuzumab. Plazmafereza pri odporni primarni FSGS nativnih ledvic praviloma ni učinkovita, pri ponovitvi po transplantaciji pa lahko prispeva vsaj k delni remisiji.

Tabela 4. Najpogosteje uporabljena imunosupresivna zdravila pri primarni fokalni segmentni glomerulosklerozi (FSGS) (praktični povzetek smernic KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2021). CNI – zaviralci kalcinevrina (angl. *calcineurin inhibitors*), oGF – ocena glomerulna filtracija, HBV – virus hepatitisa B, LDL – lipoproteini nizke gostote (angl. *low-density lipoprotein*), ACTH – adrenokortikotropni hormon (angl. *adrenocorticotropic hormone*).

Zdravilo	Priporočeno odmerjanje / cilj	Ključne opombe
Metilprednizolon (1. izbira)	0,8 mg/kg/dan (največ 64 mg/dan) 12–16 tednov; nato postopno zniževanje (skupno do šest mesecev)	odziv ocenimo do 16. tedna; spremljamo glikemijo, kostno maso, okužbe
Ciklosporin (CNI)	2–4 mg/kg/dan v dveh odmerkih; ciljna raven približno 100–175 ng/mL; pogosto skupaj z metilprednizolonom približno 0,15 mg/kg/dan (največ 12 mg/dan)	nadaljujemo vsaj šest mesecev po popolni remisiji oz. približno eno leto po delni; znižujemo na najnižji odmerek za vzdrževanje; praviloma ne pri zelo nizki oGF
Takrolimus (CNI)	0,05 mg/kg/dan; ciljni nivo približno 5–7 ng/mL; pogosto z nizkim odmerkom metilprednizolona	uporaba predvsem ob zadržkih za ciklosporin; spremljamo nefrotoksičnost in glikemijo
Mikofenolat mofetil	750–1.000 mg na 12 ur (skupno 1,5–2 g/dan) približno šest mesecev	možnost ob zadržkih za steroide in/ali CNI; spremljamo krvno sliko in okužbe
Rituksimab	1 g na 14 dni (dva odmerka); za vzdrževanje po presoji 1 g na 4–6 mesecev	pogosteje za relapsno/steroidno odvisno bolezen ali po neuspehu CNI; pred terapijo preverimo IgG, HBV status in cepljenja
Drugo (izjemoma)	npr. plazmafereza/LDL-afereza, ciklofosfamid, ACTH-gel	pri nativnih ledvicah so dokazi omejeni; pri ponovitvi bolezni po presaditvi ima plazmafereza pomembnejšo vlogo

Zdravljenje sekundarne in genetske fokalne segmentne glomeruloskleroze

Pri sekundarni FSGS je osrednji ukrep odstranitev ali obvladovanje sprožilnega dejavnika (npr. hujšanje pri debelosti, zdravljenje obstrukcije ali refluksa, ukinitvev določenega zdravila, zdravljenje okužbe). Sočasno izvajamo intenzivno podporno zdravljenje za znižanje intraglomerulnega tlaka (zaviralec RAAS, po presoji zaviralec SGLT2) in optimizacijo krvnega tlaka. Imunosupresivno zdravljenje praviloma ni učinkovito in ga ne uvajamo.

Pri genetskih oblikah FSGS je imunosupresivno zdravljenje večinoma neučinkovito. Pomembna je zgodnja opredelitev, ker vpliva na vodenje bolezni, svetovanje družini in oceno tveganja ponovitve po presaditvi. V zadnjih letih se razvijajo tarčna zdravljenja za izbrane genetske skupine (npr. pri *APOL1*-povezani bolezni), vendar v rutinski praksi ostajajo temelj podpora terapija in obravnava zapletov.

Posebna navodila in poučevanje bolnika

Bolnika poučimo o ciljih zdravljenja (remisija, zmanjšanje proteinurije, zaščita ledvične funkcije) in o pomenu rednega spremljanja. Do nastopa remisije so kontrole praviloma pogostejše, nato se intervali postopno podaljšujejo. Podučen mora biti o znakih relapsa (ponovni porast proteinurije, nove ali naraščajoče otekline, hitro pridobivanje telesne mase, povečanje krvnega tlaka), saj je takrat potreben predčasni pregled pri nefrologu. Svetujemo samomeritve krvnega tlaka, ob edemih dnevno tehtanje in omejitev soli. Pri sekundarnih oblikah FSGS je ključna odprava oz. obvladovanje sprožilnega vzroka. Če je ta povezan z debelostjo ali presnovnimi dejavniki, je temelj zdravljenja temeljita sprememba življenjskega sloga (zmanjšanje telesne mase, prehranske in gibalne prilagoditve). Ob imunosupresiji opozorimo na tveganje za okužbe in cepljenja ter uvedemo ustrezno preventivo (zaščita kosti, po presoji zaščita želodčne sluznice, načrtovanje nosečnosti). Pri imunosupresivnih zdravilih redno spremljamo neželene učinke in pojav okužb.

Nova zdravila za zdravljenje fokalne segmentne glomeruloskleroze

Med novejšimi možnostmi zdravljenja so zaviralci receptorja angiotenzina II tipa 1 (AT1) in receptorja za endotelin A (ET_A), med njimi sparsentan kot dvojni zaviralec receptorjev AT1 in ET_A ter atrasentan kot selektivni zaviralec receptorja ET_A , ki v kliničnih raziskavah kažejo dodatno znižanje proteinurije. V razvoju so tudi tarčna zdravila za *APOL1*-povezано FSGS (npr. inaxaplin) ter učinkovine, usmerjene v druge poti podocitne signalizacije (npr. *TRPC5/TRPC6*). Poleg tega se preučujejo novejši CNI (npr. voklosporin) in različni imunomodulatorni oz. komplementni pristopi. Med slednjimi izstopajo tudi novejši biološki agensi, usmerjeni v celice, vključene v produkcijo protiteles, kot sta felzartamab in daratumumab (anti-CD38; tarča so zrele plazmatke), vendar ti do zdaj še niso bili sistematično ovrednoteni pri zdravljenju FSGS, zato za rutinsko uporabo še ni dovolj dokazov.

PONOVITEV BOLEZNI NA PRESAJENI LEDVICI

Primarna FSGS se lahko ponovi na presajeni ledvici, pogosto zgodaj po presaditvi. V literaturi je ponovitev opisana pri do 60 % bolnikov, zato je predtransplantacijsko svetovanje glede tveganja za ponovitev bolezni ključno. Pri bolnikih z genetsko FSGS je priporočljivo tudi predtransplantacijsko genetsko testiranje. Ob sumu na ponovitev (nenaden pojav masivne proteinurije) je potrebna takojšnja obravnava. Zdravljenje ni povsem standardizirano, običajno vključuje plazmaferezo oz. imunsko adsorpcijo v kombinaciji z optimizacijo odmerka CNI, pri izbranih bolnikih tudi rituksimab, ob obveznih podpornih ukrepih. Podrobnosti so obravnavane v poglavju Ponovitev glomerulnih bolezni na presajeni ledvici.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Rovin BH, Adler SC, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021; 100 (4): 753–79. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.015
- Altintas MM, Agarwal S, Sudhini Y, et al. Pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis and related disorders. *Annu Rev Pathol.* 2025; 20 (1): 329–53. doi: 10.1146/annurev-pathol-051220-092001
- Gauckler P, Matyjek A, Kapsia S, et al. Long-term outcomes of rituximab-treated adult patients with podocytopathies. *J Am Soc Nephrol.* 2025; 36 (4): 668–78. doi: 10.1681/ASN.0000000520

Andreja Aleš Rigler¹

Membranska nefropatija

OPOMNIKI

- Membranska nefropatija je najpogostejši razlog za nastanek nefrotskega sindroma pri odraslih.
- Vse bolnike z membransko nefropatijo je potrebno presejati za maligno bolezen.
- Velik napredek za obravnavo bolnikov z membransko nefropatijo je prineslo odkritje protiteles proti receptorju za fosfolipazo A2 v letu 2009.
- Z imunološkim zdravljenjem želimo doseči imunološko remisijo.
- Imunosupresivno zdravljenje začnemo pri bolnikih s srednjim, velikim in zelo velikim tveganjem za napredovanje primarne membranske nefropatije. Dodatno k pričetku imunološkega zdravljenja prispeva najdba visoke ravni protiteles proti receptorju za fosfolipazo A2 v serumu ali povečanje njihove ravni v serumu glede na izhodno stanje.
- Bolniki z zmerno do močno znižano ravni serumskega albumina potrebujejo preventivno zdravljenje z antikoagulantno terapijo, pri tem pa moramo upoštevati tudi tveganje za krvavitve.

¹ Doc. dr. Andreja Aleš Rigler, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; andreja.ales@kclj.si

DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA, ETIOPATOGENEZA

Membranska nefropatija (MN) je glomerulna bolezen z značilno zadebelitvijo stene glomerulnih kapilar, ki je posledica odlaganja imunskih depozitov IgG in komplementnih frakcij v subepitelijski prostor na zunanji strani glomerulne bazalne membrane. Ta sprememba je povezana s povečano prepustnostjo glomerulne filtracijske pregrade za beljakovine, predvsem za albumin, kar se večinoma klinično kaže kot nefrotski sindrom (NS).

MN je najpogostejši vzrok za nastanek NS pri odraslih. Pojavlja se pri približno 30 % odraslih bolnikov z NS, pri starejših pa je še pogostejša in predstavlja vzrok za NS pri približno polovici obolelih. Natančna prevalenca in incidenca boleznih nista poznani. V ZDA so ocenili incidenco na okrog osem na milijon ljudi. V zadnjem desetletju z ledvično biopsijo MN letno ugotovimo pri 35–50 bolnikih, ki so običajno med 40. in 60. letom starosti. Pogosteje se pojavlja pri moških, in sicer kar dvakrat pogosteje kot pri ženskah.

Pri dveh tretjinah bolnikov z MN ne najdemo nobenega jasnega vzroka za njen nastanek, zato jo poimenujemo tudi idiopatska ali primarna MN. Sekundarna MN je lahko vzročno povezana ali zgolj spremlja različna stanja (maligne, infekcijske avtoimunske bolezni, ob jemanju določenih zdravil) (tabela 1).

MN nastane kot posledica vezave avtoprotiteles na fiksne sestavine glomerulnih epitelnih celic (podocitov), zato bi jo lahko uvrstili med avtoimunske bolezni. Ne glede na sprožilni dejavnik poteka imunska reakcija po humoralni poti, kjer se v končni fazi v subepitelijski prostor odlagajo IgG in komplement. Povečana prepustnost glomerulne filtracijske pregrade je posledica vrivanja imunskih depozitov iz subepitelijskega prostora v glomerulno bazalno membrano

Tabela 1. Vzroki za membransko nefropatijo. MN – membranska nefropatija, anti-PLA2R – protitelj proti receptorju za fosfolipazo A2 (angl. *anti-phospholipase A2 receptor*), anti-THSD7A – protitelesa proti trombospodinu tipa 1 domena 7A (angl. *anti-thrombospondin type-1 domain-containing 7A*), GBM – glomerulna bazalna membrana, ANCA – protitelesa proti citoplazmi neutrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*).

Vrsta MN	Vzroki za MN
Primarna MN	<ul style="list-style-type: none"> povezana z anti-PLA2R povezana z anti-THSD7A povezana z drugimi protitelesi
Sekundarna MN	<ul style="list-style-type: none"> povezana z okužbo (virus hepatitisa B, virus hepatitisa C, HIV, paraziti, sifilis) povezana z malignimi (malignomi pljuč, prostate, debelega črevesa, dojke, hematološkimi malignimi boleznimi, kronično limfocitno levkemijo, mezoteliomi, melanomi, feokromocitomi) v sklopu avtoimunskih boleznih (sistemski lupus eritematozus, Sjögrenov sindrom, vaskulitis, povezan s protitelesi proti GBM, vaskulitis, povezan z ANCA, tiroiditis, IgG4 bolezen, bulozni dermatitis, Guillain-Barréjev sindrom) v povezavi z zdravili in toksini (nesteroidni antirevmatiki, d-penicilamin, kaptopril, živo srebro, litij) aloimunska MN (povezana z boleznijo presadka proti prejemniku, po presaditvi kostnega mozga)

(trnaste radialne izrastke glomerulne bazalne membrane vidimo okrog depozitov s svetlobnim mikroskopom pri prepojitvi bioptičnega materiala s srebrom), sublitčnih učinkov komponente kompleksa C5b-9 (angl. *complement complex C5b-9*), poškodbe podocita in glomerulne bazalne membrane zaradi delovanja drugih komponent kompleksa.

Velik napredek za obravnavo bolnikov z MN je prineslo odkritje protiteles proti receptorju za fosfolipazo A2 (angl. *phospholipase A2 receptor antibodies*, anti-PLA2R) v letu 2009. Anti-PLA2R so prisotna pri 70–80 % bolnikov z MN in so visoko specifična za to diagnozo (> 95 %). Protitelesa v serumu se pojavijo še pred nastankom proteinurije. Naraščanje njihove ravni napoveduje poslabšanje proteinurije in nastanek NS, znižanje njihove ravni pa napoveduje remisijo bolezni. Izginotje protiteles v serumu po zdravljenju oz. imunološka remisija se zgodi pred klinično remisijo bolezni. Visok titer protiteles napoveduje dolgotrajnejše zdravljenje in slabšo napoved izida bolezni.

Kasneje, leta 2014, so odkrili protitelesa še proti drugemu antigenu na podocitih, in sicer protitelesa proti trombospodinu tipa 1 domena 7A (angl. *anti-thrombospondin type 1 domain-containing 7A antibodies*, anti-THSD7A), ki so prisotna pri približno 2–5 % bolnikov z MN.

Z masno spektrometrijo so kasneje odkrili in še odkrivajo nova protitelesa, npr. protitelesa proti nevronskega epidermalnega rastnega faktorja podobnemu proteinu 1 (angl. *anti-neural epidermal growth factor-like 1-protein antibodies*, anti-NELL-1), proti ekostozinu 1 in 2 (angl. *exostosin 1/exostosin 2*, EXT1/EXT2) pri sistemskem lupusu eritematozusu ter proti semaforinu B (pri otrocih). Prisotnost protiteles ne izključuje vedno sekundarnih vzrokov za nastanek MN. Anti-PLA2R ponavadi odražajo primarno MN, anti-THSD7A in anti-NELL-1 pa so v večjem deležu prisotna pri bolnikih z malignomi.

Čeprav naj bi prisotnost protiteles v serumu napovedovala proteinurijo, v klinični praksi večkrat opazimo prisotnost protiteles v serumu le ob prvem pojavu bolezni. Po zdravljenju jih v serumu več ne zaznamo, vključno pri ponovitvah bolezni, kjer opazimo povečanje proteinurije, znižanje koncentracije serumskega albumina in povečanje ravni C5b-9 v urinu, kar kaže na aktivnost bolezni.

KLINIČNA SLIKA

Bolezen se začne neopazno in jo je v začetku mogoče zaznati le z laboratorijskim pregledom urina in dokazom glomerulne proteinurije. Proteinurija je sprva lahko selektivna, ob napredovanju bolezni pa postane neselektivna. Šele čez več tednov ali celo mesecev se pojavijo neboleče, simetrične oteklinae na spodnjih okončinah in tudi drugod po telesu ter nabiranje tekočine v telesnih votlinah.

Kar pri 80 % bolnikov z MN se razvije NS, pri ostalih 20 % bolnikov pa proteinurija ne doseže ravni, ki bi jo opredelili kot NS. Eritrociturijo ugotovimo pri okrog 50 % bolnikov. Arterijsko hipertenzijo ima do 30 % bolnikov.

Ledvično delovanje je ob odkritju pri večini bolnikov normalno ali le malo slabše. Napredovanje ledvične bolezni s postopnim slabšanjem ledvičnega delovanja

se lahko pojavi čez več let pri okrog 20 % posebej ogroženih bolnikov. Aktivnost komplementa v serumu je normalna, v urinu pa lahko izmerimo povečano izločanje C5b-9 in z njim ocenjujemo aktivnost bolezni.

Trombembolični zapleti, predvsem venska tromboza in pljučna embolija, so pri bolnikih z MN pogost zaplet. Pogostejši so pri bolnikih, ki imajo serumsko koncentracijo albumina manjšo kot 25 g/L. Trombozo ledvičnih ven so v prospektivnih raziskavah ugotovili pri 5–40 % bolnikov. Klinična slika tromboze ledvičnih ven je lahko povsem prikrita ali pa očitna in se kaže z enostransko ali obojestransko bolečino v ledjih, nenadnim povečanjem proteinurije in zmanjšanjem ledvičnega delovanja. Kar tretjina se jih zaplete s pljučno embolijo (glej uvodno poglavje o glomerulnih boleznih).

DIAGNOZA

Poleg osnovnih preiskav urina in seruma diagnozo primarne MN največkrat postavimo z določitvijo patogenetskih protiteles anti-PLA2R in anti-THSD7A v serumu, ki jih določajo v Laboratoriju za patologijo na Medicinski fakulteti v Ljubljani. Po zadnjih smernicah KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) ledvična biopsija ni več nujno potrebna za potrditev primarne MN, če potrdimo protitelesa v serumu bolnika in je tveganje za napredovanje bolezni majhno. Na Kliničnem oddelku za nefrologijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana, kljub temu napravimo ledvično biopsijo, saj nam poleg etiologije bolezni poda podatke glede stadija bolezni, prisotnosti skleroze in fibroze ledvičnega tkiva oz. glede napovedi izida bolezni. Ledvična biopsija je še vedno ključna pri bolnikih s sekundarno MN ali pri različici, ko so protitelesa vezana le na podocyte in niso prisotna v serumu bolnika. Biopsijo ledvice napravimo pred uvedbo imunosupresivne terapije.

S svetlobnim mikroskopiranjem lahko ugotovimo značilno odebelitev stene, ki pa je v zgodnjih stadijih bolezni komaj zaznavna in včasih neprepričljiva. Histokemično v vzorcu ledvičnega tkiva določamo tudi patogenetska protitelesa, ki so lahko prisotna le v tkivu, ne pa v serumu. Z imunofluorescenčno preiskavo ugotovimo difuzne ali zrnate depozite IgG in C3, redkeje IgM in IgA v steni kapilarnih zank. Pri primarni MN so pogostejši depoziti podrazreda IgG4, kar pripomore k ločevanju med primarno in sekundarno obliko bolezni. S pomočjo elektronske mikroskopije jasno prikažemo elektronsko goste subepitelne depozite v štirih razvojnih stadijih, ki pa niso jasno povezani z napovedjo izida bolezni.

Če ne najdemo primarnih patogenetskih protiteles, iščemo druge vzroke za MN: potencialno rakavo obolenje, sistemsko vezivnotkivno bolezen, motnje pri preiskavah komplementa, izključimo okužbe in anamnezo jemanja zdravil. Presejanje za maligne bolezni opravimo tudi pri bolnikih z dokazanimi patogenetskimi protitelesi (vključno pri bolnikih s prisotnostjo anti-PLA2R), še bolj intenzivno presejanje opravimo predvsem pri bolnikih z anti-THSD7A in anti-NELL-1, katerih najdba je bolj povezana z malignomi. Treba je preveriti blato za navzočnost krvi, napraviti endoskopske preiskave prebavil, RTG prsnih organov, UZ trebuha, mamografijo pri ženskah; diagnostiko stopnjujemo glede na klinično

sliko in glede na prisotnost dejavnikov tveganja za maligno bolezen. Pri visokem tveganju za maligne bolezni napravimo pozitronsko emisijsko tomografijo z računalniško tomografijo (angl. *positron emission tomography-computed tomography*, PET-CT). Ključno je, da izključimo sekundarne vzroke, preden uvedemo imunosupresivno terapijo.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje MN se je v zadnjih letih z odkritjem patogenetskih protiteles spremenilo. Ugotovili so namreč napovedni potencial patogenetskih protiteles – spremljanje njihove koncentracije v serumu napoveduje spontano remisijo ali napredovanje bolezni. V zadnjih letih so bile opravljene tudi prospektivne kontrolirane raziskave z različnimi imunosupresivnimi zdravili. V letu 2021 so bile izdane smernice KDIGO za zdravljenje MN.

Simptomatsko zdravljenje

Neimunološko zdravljenje začnemo pri vseh bolnikih. Zmanjšujemo proteinurijo in zdravimo arterijsko hipertenzijo, ključna je sprememba življenjskega stila ter uporaba zdravil za zaščito ledvic (glej ustrezno poglavje v priročniku).

Zaradi dokazano pospešene koronarne ateroskleroze tako pri dolgotrajnem NS kot tudi pri eksperimentalno dokazanem neugodnem vplivu hiperlipidemije na napredovanje ledvične bolezni je priporočljiva uporaba diete in zdravil za znižanje maščob v krvi, predvsem statinov.

Imunosupresivno zdravljenje

Imunosupresivno zdravljenje sprva ni potrebno pri bolnikih s proteinurijo $< 3,5$ g/dan, serumskim albuminom > 30 g/l ter glomerulno filtracijo > 60 ml/min/1,73 m². Takrat lahko bolnika zdravimo samo podporno, kot je našteto v prejšnjem odstavku, in čakamo na spontano remisijo. Ključno je sledenje bolnika na tri do šest mesecev in spremljanje serumske ravni protiteles, če so prisotna.

Imunosupresivno zdravljenje začnemo pri bolnikih s srednjim, velikim in zelo velikim tveganjem za napredovanje primarne MN. Dodatno k pričetku imunološkega zdravljenja prispeva najdba visoke ravni protiteles (anti-PLA2R) v serumu ali povečanje njihove ravni v serumu glede na izhodno stanje, saj v tem primeru ni pričakovati spontane remisije. Visoka serumska raven anti-PLA2R ob odkritju bolezni (več kot 150 RU/ml) pomeni slabšo napoved izida bolezni.

Imunosupresivno zdravljenje uvedemo za pol leta, nato je potrebna ocena imunološkega (določitev anti-PLA2R, če so bila prisotna ob odkritju bolezni) in kliničnega stanja.

V sklopu imunosupresivnega zdravljenja uporabljamo tri sheme:

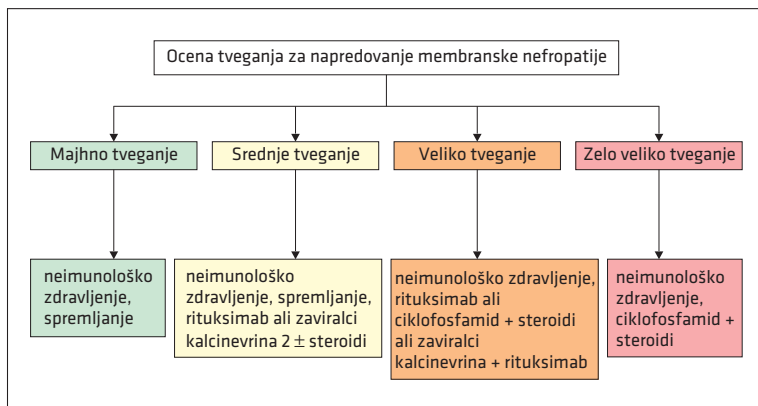
- zdravljenje z rituksimabom,
- zdravljenje z zaviralci kalcinevrina in glukokortikoidi v manjšem odmerku (kanadska Cattranova shema) in
- zdravljenje s ciklofosamidom in glukokortikoidi (italijanska prilagojena Ponticellijeva shema).

Cilj zdravljenja je imunološka remisija oz. izginotje patogenetskih protiteles iz seruma in klinična popolna (proteinurija < 0,3 g/dan) ali delna remisija (proteinurija manj kot 3,5 g/dan ali 50 % zmanjšanje proteinurije od izhodiščne vrednosti). Imunološka remisija predhodi klinični remisiji, vendar do slednje lahko pride šele več mesecev po izkoreninjenju bolezenskih protiteles v serumu.

V zadnjem četrletju zaradi udeležnosti B-celične imunosti v patogenezi membranske nefropatije uporabljamo rituksimab – monoklonsko protiteleso proti

Tabela 2. Tveganje za napredovanje membranske nefropatije. oGF – ocena glomerulne filtracije, ACE – angiotenzinska konvertaza (angl. *angiotensin-converting enzyme*), ARB – zaviralec receptorjev za angiotenzin (angl. *angiotensin II receptors blockers*), MN – membranska nefropatija, anti-PLA2R – protitelesa proti receptorju za fosfolipazo A2 (angl. *phospholipase A2 receptor antibodies*), NS – nefrotski sindrom.

Stopnja tveganja za napredovanje	Posledice
Majhno tveganje za napredovanje	<ul style="list-style-type: none"> • normalna oGF, proteinurija < 3,5 g/dan, s-albumin > 30 g/l • normalna oGF, proteinurija < 3,5 g/dan, zmanjšanje proteinurije za 50 % po šestmesečnem zdravljenju z zaviralci ACE/ARB
Srednje tveganje za napredovanje	<ul style="list-style-type: none"> • normalna oGF, proteinurija > 3,5 g/dan, brez znižanja proteinurije za 50 % po šestmesečnem zdravljenju z zaviralci ACE/ARB in brez kriterijev za veliko tveganje za napredovanje MN
Veliko tveganje za napredovanje	<ul style="list-style-type: none"> • oGF < 60 ml/min/1,73 m² in/ali šestmesečna proteinurija > 8 g/dan • normalna oGF, proteinurija > 3,5 g/dan, brez zmanjšanja proteinurije za 50 % po šestmesečnem zdravljenju z zaviralci ACE/ARB in vsaj ena trditve od naštetih: s-albumin < 25 g/l, anti-PLA2R > 50 RU/l, prisotnost neselektivne proteinurije in prisotnost tubulne proteinurije
Zelo veliko tveganje za napredovanje	<ul style="list-style-type: none"> • ogrožajoč NS • hitro slabšanje ledvičnega delovanja, ki ga ne pojasnimo z drugimi dejavniki

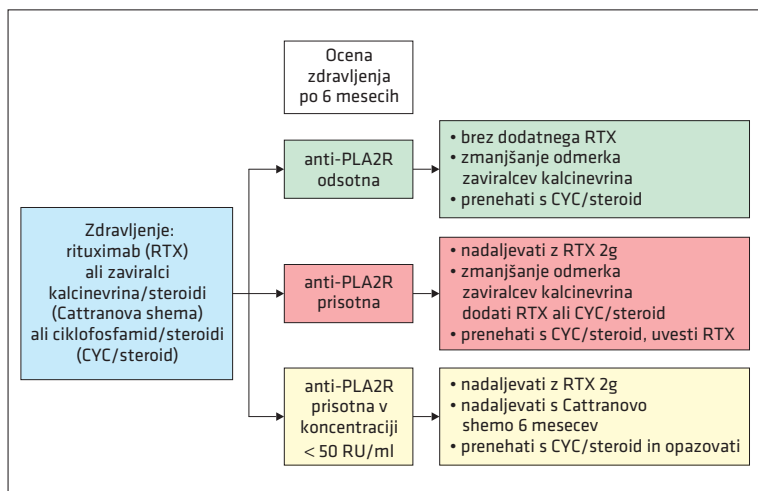


Slika 1. Zdravljenje membranske nefropatije. Povzeto po zadnjih smernicah KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

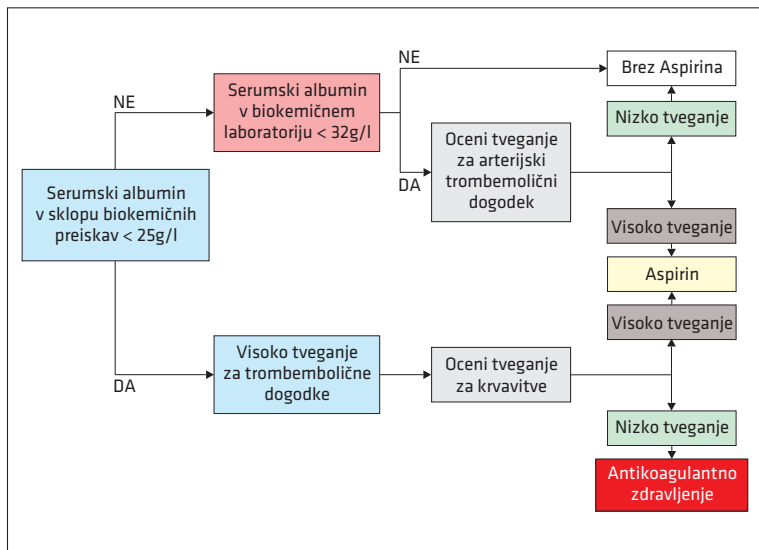
CD20 na limfocitih B. Po aplikaciji rituksimaba pride do remisije bolezni v približno 60 % primerov, čas do remisije pa je lahko dolg (včasih celo šele po dveh letih). Pri uporabi rituksimaba je shema zdravljenja še nejasna. Glede na raziskavo, ki smo jo opravili na našem Kliničnem oddelku za nefrologijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana, potrebujejo bolniki s hudo proteinurijo večje odmerjanje rituksimaba, saj se lahko nekaj tega izloči z urinom. Pri bolnikih z zelo velikim tveganjem za napredovanje ledvične bolezni, predvsem pri bolnikih s hudim NS z okrnjenim ledvičnim delovanjem, je zdravljenje prvega reda ciklofosamid z glukokortikoidi. Zaviralce kalcinevrina uvedemo, če je ledvična funkcija normalna in raven serumskih protiteles ni prevelika. Lahko jih uvedemo tudi sočasno s rituksimabom, predvsem pri bolnikih s klinično izraženim NS, saj se njihovo delovanje v nasprotju z delovanjem rituksimaba prične hitro. Zaviralci kalcinevrina se vežejo tudi na receptorje na podocitu in stabilizirajo citoskelet, s čimer lahko pojasnimo hiter pričetek delovanja. Zdravljenje z zaviralci kalcinevrina je dolgotrajno, v primeru prehitre ukinitve zdravljenja pa lahko pride do ponovitve bolezni.

Do 30 % bolnikov je odpornih na začetno imunosupresivno zdravljenje. V tem primeru prvotno zdravljenje zamenjamo in bolnike pogosto sledimo (vsaj na tri mesece).

V literaturi so opisani primeri in raziskave, ko so bolnike, ki so bili odporni na klasično zdravljenje, uspešno zdravili z novjšimi proti limfocitom B ali plazmatkam usmerjenimi zdravili, kot so obinutuzumab, ofatumumab, felzartamab, dara-tumumab ali bortezumib. Imunološko zdravljenje je povzeto na sliki 2.



Slika 2. Imunološko zdravljenje membranske nefropatije. Povzeto po zadnjih smernicah KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). RTX – rituksimab (angl. *rituximab*), CYC – ciklofosamid (angl. *cyclophosphamide*), anti-PLA2R – protitelesa proti receptorju fosfolipaza A2 receptorju (angl. *anti-phospholipase A2 receptor antibodies*).



Slika 3. Preventivna antikoagulantna in antiagregacijska terapija pri bolnikih z membransko nefropatijo z znižano serumsko ravniyo albumina. Povzeto po zadnjih smernicah KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

Bolniki z zmanjšano ravniyo serumskega albumina morajo zaradi povečanega tveganja za tromboembolične zaplete prejemati antiagregacijsko oz. antikoagulantno terapijo, če nimajo tveganja za krvavitve (slika 3).

Pri bolnikih, pri katerih remisija vzdrži več kot tri leta, je napoved izida bolezni odlična. Pri bolnikih s trajno nefrotsko proteinurijo bolezen sčasoma napreduje do končne ledvične odpovedi. Imunološko zdravljenje, ki temelji na spremljanju serumske ravni patogenetskih protiteles in katerega cilj je imunološka remisija, je napoved izida bolezni izboljšalo.

PONOVITEV NA PRESAJENI LEDVICI

Pri 10–45 % bolnikov se MN lahko ponovi na presajeni ledvici. Tveganje za ponovitev se poveča, če anti-PLA2R ostanejo v krvnem obtoku kljub odpovedi ledvic. Pri bolnikih z dokazanimi patogenetskimi protitelesi moramo redno spremljati raven teh protiteles ob čakanju na presaditev, med in po presaditvi ledvice. Bolnike z visokim titrom protiteles pred presaditvijo ledvice in sočasno velikim tveganjem za ponovitev bolezni ter bolnike z dokazano ponovljeno boleznijo na presajeni ledvici zdravimo z rituksimabom.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Couser WG. Primary membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12 (6): 983–97. doi: 10.2215/CJN.11761116. Erratum in: *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12 (9): 1528. doi: 10.2215/CJN.07190717
- De Vriese AS, Glassock RJ, Nath KA, et al. A proposal for a serology-based approach of membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28: 421–30. doi: 10.1681/ASN.2016070776.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guidelines for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021; 100 (4S): S1–S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021
- Sethi S, Fervenza FC. Membranous nephropathy—diagnosis and identification of target antigens. *Nephrol Dial Transplant* 2024; 39 (4): 600–6. doi: 10.1093/ndt/gfad227
- Trujillo H, Caravaca-Fontán F, Praga M. Ten tips on immunosuppression in primary membranous nephropathy. *Clin Kidney J*. 2024; 17 (6). doi: 10.1093/ckj/sfae129

GLOMERULONEFRITISI

Nataša Gašperšič¹

Glomerulonefritis pri sistemskem lupusu eritematozusu

OPOMNIKI

- Lupusni nefritis je pogosta in resna manifestacija sistema lupusa eritematozusa. Zanj je značilna proteinurija, mikroskopska hematurija in/ali povišan serumski kreatinin, ob prisotnosti specifičnih protiteles (protijedrna protitelesa, protitelesa proti dvojni vijačnici DNK) in znižanja komplementa (C3c, C4).
- Lupusni nefritis se pogosteje pojavlja pri mlajših (otroci in mlajši od 30 let) ali moških s sistemskim lupusom eritematozususom ter tistih z vztrajnimi serološkimi odkloni (hipokomplementemija in/ali pozitivna protitelesa proti dvojni vijačnici DNK).
- Bolezensko dogajanje pri lupusnem nefritisu ne prizadene le glomerulov, pač pa tudi ostale segmente ledvičnega tkiva (tubule, intersticij, žile zunaj glomerulov).
- Ledvična biopsija je ključna za postavitve diagnoze, opredelitev stopnje aktivnosti bolezni in izbiro ustreznega režima zdravljenja.
- Zgodnja kombinirana imunosupresivna terapija prepreči oz. zmanjša kronično ledvično okvaro.

¹ Dr. Nataša Gašperšič, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnišnica dr. Petra Držaja, Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana; natasa.gaspersic@kclj.si

DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA IN ETIOPATOGENEZA

Ledvična prizadetost, lupusni nefritis (LN), je ena od kliničnih manifestacij sistemskega lupusa eritematozusa (SLE). SLE je sistemska vezivnotkivna bolezen, pri kateri avtoprotitelesa in imunski kompleksi poškodujejo celice in tkiva kjerkoli v telesu. V ledvicah lahko bolezensko dogajanje zajame vse segmente, poleg glomerulov tudi tubule, intersticijsko tkivo in žilje. Ledvična prizadetost je ena od resnejših organskih manifestacij SLE in pomembno vpliva na dolgoročno obolevnost in umrljivost bolnikov s SLE.

SLE najpogosteje prizadene mlajše odrasle v reproduktivni dobi, pri čemer so ženske prizadete pogosteje kot moški (razmerje ženske : moški je 5–9 : 1), bolezen pa pri moških pogosteje poteka v težji obliki. LN se običajno razvije zgodaj v poteku SLE. Pojavi se pri 20–60 % bolnikov, odvisno od etnične in rasne pripadnosti, višja pojavnost je značilna za osebe afriškega, azijskega in hispanškega porekla. Pogosteje se pojavlja pri mlajših (otroci in mlajši od 30 let) ali moških s SLE ter tistih z vztrajnimi serološkimi odkloni (hipokomplementemija in/ali pozitivna protitelesa proti dvojni vijačnici DNK (ang. *anti-double stranded DNA*, anti-dsDNA)). Največkrat se pojavi v prvih petih letih po postavitvi diagnoze SLE. Kljub sodobnemu zdravljenju pride pri do 15 % bolnikov z LN do končne ledvične odpovedi, pri 40–60 % pa do kronične ledvične bolezni zaradi katere se pomembno poveča njihova kardiovaskularna ogroženost.

Etiopatogeneza LN je kompleksna in večvzročna. Razvoj bolezni je rezultat prepleta več dejavnikov: genetske dovzetnosti (povezano s humanimi levkocitnimi antigeni (HLA) in geni, ki uravnavajo imunski odziv), vpliva spolnih hormonov (večja je obolevnost žensk) in dejavnikov iz okolja (ultravijolični žarki B, onesnažen zrak, npr. izpostavljenost dušikovemu dioksidu ali finim delcem, ki nastajajo pri izgorevanju, virusne ali bakterijske okužbe, neravnovesje črevesnega mikrobioma).

Preplet teh dejavnikov pripelje do motenj v imunski regulaciji ter aktivacije specifičnih genov, s posledično aktivacijo nevtrofilcev ter povečanega izražanja genov za interferon in drugih proinflammatoryh mediatorjev v mieloidnih in drugih populacijah imunskih celic. Nevtrofilci in odmirajoči nevtrofilci sproščajo nevtrofilne zunajcelične pasti (angl. *neutrophil extracellular traps*, NETs), sestavljene iz kromatina, histonov in imunostimulacijskih beljakovin, ki postanejo vir jedrnih antigenov. Ob izpostavitvi jedrnih antigenov (pri bolnikih s SLE, še posebno tistih z LN, je razgradnja NETs zmanjšana) nastajajo proti njim usmerjena specifična avtoprotitelesa. Med najpomembnejšimi so anti-dsDNA, poleg njih pa tudi protitelesa proti kromatinu, komponenti komplementa C1q, lamininu, Sm, La, Ro, ubikvitinu in ribosomom. Hkrati se tvorijo tudi protitelesa proti strukturam glomerula, vključno z deli glomerulne bazalne membrane in mezanigija. Ob tem nastajajo imunski kompleksi, ki se odlagajo v različne dele glomerula, aktivirajo komplement (običajno po klasični poti), kar vodi v nastanek kemotaktičnih dejavnikov C3a in C5a. Če so imunski kompleksi prisotni v mezanigiju in subendotelnem prostoru, pride do vdora nevtrofilcev in mononuklearnih celic v ta območja. Vnetno dogajanje se klinično pokaže kot aktiven urinski

sediment (eritrociturija, levkociturija, prisotnost celičnih in granuliranih cilindrov), proteinurija in pogosto akutno poslabšanje ledvične funkcije (histološko imajo ti bolniki najpogosteje mezangijski, žariščni ali difuzni proliferacijski glomerulonefritis). Ob nastajanju imunskih kompleksov v subepitelnem prostoru pa do vdora vnetih celic ne pride, saj so kemotaktični dejavniki zaradi glomerulne bazalne membrane ločeni od krvnega obtoka. Poškodba je ob tem omejena na glomerulne epitelne celice, glavni klinični pojav pa je proteinurija, pogosto v nefrotskem območju (histološko imajo ti bolniki najpogosteje membransko nefropatijo).

V patogenezi imajo pomembno vlogo tudi procesi, ki niso neposredno povezani z odlaganjem imunskih kompleksov. Protitelesa lahko stimulirajo izražanje in aktivacijo adhezijskih molekul na endoteliju, kar vodi v rekrutacijo prosvetnih levkocitov in sprožitev avtoimunske okvare. Aktivirane mezangijske celice, infiltrirajoči makrofagi ter limfociti B in T lahko proizvajajo vnetne citokine (npr. interferon gama, transformirajoči rastni dejavnik β , idr.), kar prav tako lahko povzroča kronično vnetje in fibrozo, ki vodita v trajno strukturno okvaro ledvic.

KLINIČNA SLIKA

LN lahko poteka brez kliničnih znakov, lahko pa se kaže s pojavom perifernih edemov ali z na novo nastalo oz. poslabšano obstoječo arterijsko hipertenzijo. Na možnost pridruženega LN je treba pomisliti pri bolnikih, ki imajo še druge znake, značilne za SLE (zvišana telesna temperatura, utrujenost, izguba telesne teže, značilne kožne spremembe, prizadetost sklepov, lasišča, sluznic, seroznih mren) in vedno, če imajo že znan SLE.

LN običajno odkrijemo z nenormalnim izvidom urina, z ali brez porasta serumskega kreatinina. Najpogosteje opažene nepravilnosti v urinu so proteinurija, mikroskopska hematurija, z dizmorfizmom eritrocitov in/ali prisotnost eritrocitnih cilindrov, pogosto je prisotna tudi levkociturija.

DIAGNOZA

Diagnoza LN temelji na kombinaciji kliničnih, laboratorijskih in histopatoloških najdb. Ob osnovnih preiskavah urina in oceni ledvičnega delovanja so ob sumu na LN potrebne še imunoserološke preiskave. Osnovni imunoserološki kazalci bolezni so pozitivna protijedrna protitelesa (angl. *anti-nuclear antibodies*, ANA) in anti-dsDNA, skupaj z nizkimi koncentracijami sestavin komplemента C3c in C4. Prisotna so lahko tudi protitelesa proti komponenti komplemента C1q (anti-C1q) in protitelesa proti antigenu Sm (anti-Sm).

Ledvična biopsija je ključna diagnostična preiskava pri LN, saj omogoča neposredno oceno histopatoloških sprememb v ledvičnem tkivu, ki jih klinični in laboratorijski parametri pogosto ne odražajo z zadostno natančnostjo. Biopsija je priporočena, kadar ima bolnik proteinurijo $\geq 0,5$ g/dan, aktiven urinski sediment s hematurijo (≥ 5 eritrocitov; po izključitvi drugih vzrokov, kot je vaginalna kontaminacija ali okužba sečil) in/ali celičnimi cilindri in/ali naraščajoč serumski

kreatinin. Ledvična biopsija omogoča potrditev diagnoze LN, oceno njene aktivnosti in kroničnosti ter razvrstitev bolezni po razvrstitvi Mednarodnega združenja za nefrologijo (International Society of Nephrology, ISN) in Društva za ledvično patologijo (Renal Pathology Society, RPS).

Razvrstitev določa šest morfoloških razredov lupusnega glomerulonefritisa:

- Razred I (minimalni mezangijski LN): brez morfoloških sprememb, prisotni so le imunski depoziti v mezangiju. Urinski izvid je običajno normalen, ni proteinurije ali je ta minimalna.
- Razred II (mezangioproliferativni LN): mezangij je hipercelularen, ni pa prizadetosti kapilarnih zank. V urinskem izvidu je običajno blaga proteinurija in/ali hematurija.
- Razred III (fokalni proliferacijski LN): proliferativne spremembe so v < 50 % glomerulov, pogosto z endokapilarno hipercelularnostjo, nekrozo, polmeseči ali žilnimi trombi. V urinu sta običajno hematurija in proteinurija, bolniki imajo lahko arterijsko hipertenzijo, povišan serumski kreatinin in/ali nefrotski sindrom.
- Razred IV (difuzni proliferacijski LN): proliferativne spremembe so v \geq 50 % glomerulov, pogosto z izrazito vnetno infiltracijo, hipercelularnimi nekrotičnimi lezijami s tvorbo polmesecev in žilnimi trombi. V urinu sta prisotni hematurija in proteinurija, pogosto z nefrotskim sindromom, povišan je krvni tlak, običajno je prisotna tudi ledvična insuficienca.
- Razred V (membranski LN): prisotna je zadebelitev glomerulne bazalne membrane zaradi subepitelnih depozitov; ta oblika LN se lahko pojavi samostojno ali skupaj s proliferacijskimi razredi (III/IV). Izolirana oblika običajno poteka z znaki nefrotskega sindroma.
- Razred VI (napredovala sklerozirajoča oblika LN): > 90 % glomerulov je globalno sklerotičnih, ni znakov aktivnega vnetja. Kaže se s postopnim poraščanjem serumskega kreatinina ter proteinurijo, spremembe v sedimentu urina pa so blage. Predstavlja kronično, nepovratno okvaro.

Za razrede III in IV se ob morfološki razvrstitvi opredeli še indeksa aktivnosti (kvantifikacija vnetnih in potencialno reverzibilnih lezij) in kroničnosti (kvantifikacija kroničnih lezij, ki pomenijo že nepopravljivo poškodbo).

Bolezensko dogajanje na ledvicah v okviru SLE lahko poleg glomerulov prizadene tudi druge dele, tako je možen nastanek tubulointersticijskega nefritisa (gre za intersticijski infiltrat, z imunskimi depoziti ali brez njih, vzdolž tubulne bazalne membrane, kar lahko vodi v tubulno atrofijo in intersticijsko fibrozo), žilnih bolezni (odlaganje imunskih kompleksov pod endotelijem, nekrotizirajoč vaskulitis s fibrinoidno nekrozo, trombotična mikroangiopatija, ki vodi do sindroma, podobnega trombotični trombocitopenični purpuri, ateroskleroza), lupusne podocitopatije (gre za funkcionalno okvaro podocitov, specializiranih celic v glomerulih, odgovornih za filtracijo, brez odlaganja imunskih kompleksov, ki vodi v proteinurijo, lahko z nefrotskim sindromom). Ob histološkem pregledu bioptata ledvice je, poleg razvrstitve v razred glomerulonefritisa po razvrstitvi

ISN/RPS, potrebna tudi opredelitev prisotnosti in resnosti tubulointersticijske in žilne prizadetosti, saj te spremembe tudi vplivajo na izid bolezni in izbiro zdravljenja.

Ledvična biopsija je navadno v pomoč tudi pri izključitvi drugih vzrokov ledvične okvare, kot so druge glomerulne bolezni (npr. IgA nefropatija, membranska nefropatija, fokalna segmentna glomeruloskleroza, infekcijsko pogojeni glomerulonefritis, paraproteinemični glomerulonefritis ob multiplem mielomu ali glomerulonefritis v okviru drugih avtoimunskih bolezni, kot npr. pri vaskulitisu, povezanem s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev, krioglobulinemičnem vaskulitisu, Sjögrenovi bolezni idr.), druge žilne bolezni (trombotična mikroangiopatija v okviru antifosfolipidnega sindroma, trombotična trombocitopenična purpura, sklerodermalna renalna kriza v okviru sistemske skleroze, maligna hipertenzija), z zdravili povzročene okvare ledvic (npr. z zdravili inducirani lupus, intersticijski nefritis zaradi zdravil), diabetična nefropatija, amiloidoza.

ZDRAVLJENJE

Bolniki, pri katerih biopsija ledvic pokaže aktivno vnetno dogajanje, morajo prejemati imunosupresivno zdravljenje. Pomemben del zdravljenja pa predstavljajo še splošni ukrepi, ki vključujejo tudi podporno zdravljenje kronične ledvične bolezni.

Imunosupresivno zdravljenje

Je osnova zdravljenja in ima za cilj čim hitrejšo umiritev vnetnega dogajanja ter sledeče vzdrževanje umiritve, brez ponovnih zagonov bolezni, ob čim manjši toksičnosti zdravil. V poštevek prihaja pri proliferacijskih oblikah LN (razred III/IV ± V) in vključuje kombinirano zdravljenje z metilprednizolonom (sprva intravensko 250–1000 mg dnevno 1–3 dni, nato oralno 0,24–0,56 mg/kg/dan, do 4 tedne, s postopnim zmanjševanjem na ≤ 4 mg/dan v 4–6 mesecih in ukinitvijo v 12–24 mesecih), z:

- Mikofenolat mofetilom (MMF) (peroralno $2 \times 1\text{--}1,5$ g dnevno) ali nizko-odmernim intravenskim ciklofosfamidom (500 mg vsaka dva tedna, skupno šest odmerkov), skupaj z belimumabom (intravensko 10 mg/kg na dva tedna tri odmerke, nato na štiri tedne; možna je tudi podkožna aplikacija, ki pa zaenkrat v Sloveniji ni na voljo, 400 mg na teden štiri odmerke, nato 200 mg na teden) ali
- MMF skupaj z zaviralcem kalcinevrina (voklosporin – peroralno $2 \times 23,7$ mg dnevno / takrolimus – peroralno $2 \times 1\text{--}2$ mg dnevno, s titriranjem, do ravni takrolimusa v krvi 4–6 ng/ml / ciklosporin – peroralno 2×100 mg dnevno, s titriranjem, do ravni ciklosporina 75–100 ng/ml) – režim izbora ob proteinuriji ≥ 3 g/dan, a previdnost ob oceni glomerulne filtracije (oGF) ≤ 45 ml/min ali
- MMF z obinutuzumabom – režim izbora ob refraktarni bolezni.

Trojna terapija se uporablja ob slabih prognozičnih dejavnikih za razvoj kronične ledvične bolezni (kot so moški spol, že izhodiščno zmanjšan oGF ≤ 60 ml/min,

nefrotska proteinurija ali arterijska hipertenzija, že ponoven zagon bolezni, histološko poleg znakov aktivne bolezni tudi povišan indeks kroničnosti, vidni polmeseci ali izrazito tubulointersticijsko vnetje).

Pri bolnikih s hitro napredujočim glomerulonefritisom in/ali histološkimi znaki hude vnetne aktivnosti (npr. obsežni polmeseci, kapilarna nekroza), prihaja v poštev še intenzivnejše zdravljenje z visokim odmerkom ciklofosfamida intravensko (0,5–1 g/m² telesne površine mesečno, šest mesecev). Ob določenih kliničnih slikah z nefrotsko-nefritičnim sindromom prihaja v poštev tudi zdravljenje z membransko plazmaferezo (glej ustrezno poglavje).

Ob blažjih oblikah pa je alternativa tudi le dvojno imunosupresivno zdravljenje – glukokortikoidi z MMF/nizkoodmerni intravenski ciklofosfamid.

Na izbiro terapije LN vpliva tudi sočasna prisotnost zunajledvične izraženosti SLE. Ob sočasnih znakih artritisa ima prednost režim, ki vključuje belimumab. Režimi z intravenskim ciklofosfamidom pa se uporabljajo ob hudi prizadetosti drugih vitalnih organov (npr. vnetna bolezen osrednjega živčevja, huda difuzna alveolarna krvavitev in/ali miokarditis). Režimi z MMF so primernejši za mlajše bolnice zaradi možnosti neugodnega vpliva ciklofosfamida na plodnost, režimi s ciklofosfamidom pa za bolnike s slabo aderenza za zdravljenje s peroralnimi zdravili. V primeru izbire režima s ciklofosfamidom, bolnik po zaključku zdravljenja s tem zdravilom nadaljuje zdravljenje z MMF ali azatioprinom (slednjim redkeje, zaradi večjega tveganja za ponovitev bolezni, je pa ta primernejši za bolnice, ki želijo zanositi – peroralno 2 mg/kg dnevno, do največ 200 mg dnevno). Imunosupresivno zdravljenje je treba po doseženi umiritvi nadaljevati vsaj tri leta.

Pri bolnikih z izoliranim LN razreda V prihaja imunosupresivno zdravljenje v poštev v primeru nefrotskega sindroma, ob vztrajajoči proteinuriji > 1 g/dan, kljub podporni terapiji ali povečevanju vrednosti serumskega kreatinina. Izbirni režim je v teh primerih dvojno zdravljenje z glukokortikoidi in MMF ali trojno z glukokortikoidi, MMF ter zaviralcem kalcinevrina.

Bolnike s sočasno klinično pomembno trombotično mikroangiopatijo dodatno zdravimo z zaviralci komponente komplemента C5 – ekulizumabom ali ravulizumabom.

Simptomatsko zdravljenje

Vsi bolniki s SLE, ne glede na stopnjo in vrsto aktivnosti bolezni, morajo prejemati hidrosiklorokin, razen če je zdravljenje z njim kontraindicirano. Pomemben je nadzor krvnega tlaka (ciljna vrednost < 130/80 mmHg), zmanjšanje proteinurije z zaviranjem sistema renin-angiotenzin-aldosteron in zdravljenje hiperlipidemije. Koristno je tudi zdravljenje z zaviralci natrij-glukoznega prenašalca 2 (angl. *sodium-glucose linked transporter 2*, SGLT2), z odloženim začetkom zdravljenja (za vsaj 6–12 mesecev, do stabilizacije bolezni z imunosupresivnim zdravljenjem). Antikoagulacijsko zdravljenje je treba začasno uvesti pri bolnikih z nefrotskim sindromom in hudo hipoalbuminemijo (raven albumina < 2–2,5 g/dl).

Splošni ukrepi

Pomemben je zdrav življenjski slog z vzdrževanjem primerne telesne teže, izogibanje kajenju, zaščita pred UV-sevanjem ter omejitev vnosa soli. Priporočeno je cepljenje z neživimi cepivi proti gripi, koronavirusu hudega akutnega respiratornega sindroma tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2), *Streptococcus pneumoniae* in herpes zostru.

PONOVITEV LUPUSNEGA NEFRITISA PO PRESADITVI LEDVICE

Pri bolnikih s SLE s končno ledvično odpovedjo in vsaj šest mesecev klinično neaktivno zunajledvično boleznijo prihaja v poštev presaditev ledvice. LN se na presadku ponovi pri 2–11 % bolnikov in le redko vodi v njegovo izgubo. Presaditev ledvice je zato varna in priporočena možnost zdravljenja.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Roveta A, Parodi EL, Brezzi B, et al. Lupus Nephritis from pathogenesis to new therapies: An update. *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (16): 8981–9025. doi: 10.3390/ijms25168981
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Anders HJ, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with kidney involvement: 2025 update. *Ann Rheum Dis.* 2026; 85 (1): 75–90. doi: 10.1016/j.ard.2025.09.007
- Sammaritano LR, Askanase A, Bermas BL, et al. 2024 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2025; 77 (9): 1115–35. doi: 10.1002/art.43212
- Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: Clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int.* 2018; 93 (4): 789–96. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.023

Nataša Gašperšič¹

Bolezen glomerulov pri antifosfolipidnem sindromu

OPOMNIKI

- Na možnost prisotnosti z antifosfolipidnimi protitelesi povezane nefropatije je potrebno pomisliti pri bolniku z antifosfolipidnim sindromom, ki ima arterijsko hipertenzijo, hematurijo, proteinurijo in/ali akutno ali kronično ledvično okvaro, zlasti ob znakih trombotične mikroangiopatije.
- Za diagnozo je ključna ledvična biopsija, ki pokaže nevnetno trombotično vaskulopatijo.
- Temelj zdravljenja je dolgotrajna antikoagulantna terapija z varfarinom.

¹ Dr. Nataša Gašperšič, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnišnica dr. Petra Držaja, Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana; natasa.gaspersic@kclj.si

DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA, ETIOPATOGENEZA

Antifosfolipidni sindrom (angl. *antiphospholipid syndrome*, APS) je sistemska avtoimunska bolezen, za katero so značilne žilne tromboze in/ali zapleti med nosečnostjo, ob prisotnosti antifosfolipidnih protiteles (angl. *antiphospholipid antibodies*, aPL) v krvnem obtoku. Prizadene lahko žile v vseh organih, tudi v ledvicah. V okviru APS je lahko prisotna makrovaskularna prizadetost, s prizadetostjo ledvične arterije in vene, večjih intrarenalnih arterij do arkuatnih arterij. Lahko pa so prizadete tudi interlobularne arterije, arteriole, glomerulne in peritubulne kapilare (mikrovaskularna prizadetost). Slednja je, v zadnjih razvrstitvenih merilih za APS združenja ACR (American College of Rheumatology) in EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) iz leta 2023, opredeljena kot z antifosfolipidnimi protitelesi povezana nefropatija (angl. *antiphospholipid antibodies nephropathy*, aPL-N).

Prevalenca aPL-N je slabo opredeljena in podcenjena. Nemalokrat namreč bolezen ni prepoznana, saj se ledvična biopsija, ki je potrebna za diagnozo, zaradi tveganosti (ob možni spremljajoči trombocitopeniji, lahko tudi že potekajoči antikoagulantni terapiji) ne opravi. Ob eni zadnjih metaanaliz (Hoxha in sod., 2024) je bila prevalenca aPL-N pri preiskovancih s prisotnimi aPL ocenjena na 28,6 %.

V patogenezi aPL-N imajo aPL verjetno osrednjo vlogo. S svojo vezavo na antigene na površini endotelnih celic sprožijo njihovo aktivacijo, kar vodi v izražanje adhezijskih molekul in tkivnega faktorja na njihovih površinah, ter vzpostavitev prokoagulantnega stanja, hkrati pa se aktivira tudi komplement. Poleg tega vezava protiteles sproži aktivacijo znotrajceličnih signalnih poti, ki spodbujajo rast in proliferacijo endotelnih celic, kar vodi v fibrozno zadebelitev intimne in medialno hiperplazijo prizadetih arterij. To je značilnost kronične faze bolezenskega dogajanja. Ključni so torej trombotični in proliferativni procesi brez vnetja.

KLINIČNA SLIKA

aPL-N se klinično kaže s povišanim krvnim tlakom, v urinu sta prisotni hematurija in proteinurija, lahko tudi v nefrotskem območju, ob akutni ledvični okvari ali postopnem slabšanju ledvičnega delovanja.

Zlasti v akutnih fazah se lahko pojavijo znaki mikroangiopatske hemolitične anemije, v okviru potekajoče trombotične mikroangiopatije, s prisotnostjo fragmentiranih eritrocitov in trombocitopenije v periferni krvi ter laboratorijskih znakov hemolize.

DIAGNOZA

Za potrditev diagnoze aPL-N je, ob klinični sliki in potrditvi vztrajajoče prisotnih aPL (antikardiolipinskih protiteles izotipov IgG/IgM in/ali protiteles proti β 2-glikoproteinu I izotipov IgG/IgM in/ali lupusnih antikoagulantov), ključna ledvična biopsija. Ta potrdi vaskulopatijo malih žil z akutnimi in/ali kroničnimi lezijami brez vnetja.

Pri akutni obliki aPL-N je ključna histološka najdba trombotične mikroangiopatije, za katero so značilni fibrinski trombi s fragmentiranimi krvnimi celicami v majhnih žilah in glomerulih, brez vnetnih celic ali imunskih kompleksov. V kronični fazi bolezenskega dogajanja je histološko v ospredju intimalna hiperplazija (znatna miofibroblastna proliferacija v intimalni plasti, ki včasih kaže videz »čebulne lupine«), fibrozne in fibrocelularne arterijske ali arteriolarne okluzije (zamašitev lumnov z vlaknastim tkivom), organizirani arterijski ali arteriolni mikrotrombi, z rekanalizacijo (na mestih predhodnih zamašitev lahko nastanejo endotelizirani kanali) ali brez nje. Kot posledica dolgotrajnega zmanjšanega pretoka krvi se razvije fokalna kortikalna atrofija (v ledvični skorji pod kapsulo pride do vleknenja konture in retrakcije glomerulov) ter t. i. tubulna tiroidizacija (tubuli atrofirajo, ker vsebujejo eozinofilne valje in po videzu spominjajo na tkivo ščitnice). Pri nekaterih bolnikih z APS histološki pregled odkrije še drugačne glomerulne lezije, ki niso značilne za trombotično vaskulopatijo. Opisane so: membranska nefropatija, C3 mezangijska nefropatija, glomerulonefritis z minimalnimi glomerulnimi spremembami in tudi imunsko boren glomerulonefritis. Za zdaj še ni povsem jasno, ali obstaja patofiziološka povezava med temi oblikami glomerulne prizadetosti in aPL-N ali gre le za naključen in neodvisen pojav.

V diferencialni diagnozi aPL-N je v prvi vrsti treba izključiti bolezni, za katere je prav tako značilna trombotična mikroangiopatija (npr. trombotična trombocitopenična purpura, hemolitično uremični sindrom, sklerodermalna renalna kriza, maligni hipertenziji pridružena nefropatija, nefropatija zaradi zdravil, kot so npr. zaviralci kalcinevrina), lupusni nefritis (posebno ob dejstvu, da se APS pogosto pridruži sistemski lupus eritematosus), hipertenzivno nefrosklerozo (kronična poškodba ledvičnih žil zaradi dolgotrajne arterijske hipertenzije, z arteriosklerozo, glomerulno ishemijo in tubulointersticijsko fibrozo, a brez sistemskih trombotičnih dogodkov), holesterolno embolijo (akutna ali subakutna ledvična okvara po posegih na žilju, pogosto z značilnimi kožnimi spremembami in eozinofilijo).

ZDRAVLJENJE

Temelj zdravljenja aPL-N je antikoagulacijska terapija z varfarinom (ciljno mednarodno normalizirano razmerje (angl. *international normalized ratio*, INR) 2–3), lahko v kombinaciji z acetilsalicilno kislino (100 mg dnevno). Pri zdravljenju hudih oblik z akutno ledvično odpovedjo prihaja v poštev plazmafereza ter zdravljenje z metilprednizolonom (intravensko 250–1.000 mg dnevno 1–3 dni, nato oralno 0,8 mg/kg/dan, s postopnim zmanjševanjem) in intravenskimi imunoglobulini (400 mg/kg pet dni). Pri zdravljenju odpornih oblik in/ali ob večorganski prizadetosti (tudi zunajledvični, v okviru t. i. katastrofalnega APS) lahko koristi tarčna terapija z rituksimabom (deplecija limfocitov B) ali ekulizumabom (zaviralec komponente komplemента C5).

Podporno zdravljenje

Pomembna je terapija arterijske hipertenzije, ki je eden od kliničnih znakov bolezni. Zdravilo izbora so zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron, ki

imajo pomembno vlogo tudi pri zmanjševanju proteinurije, skupaj z drugimi antihipertenzivnimi zdravili (ciljna vrednost krvnega tlaka je < 130/80 mmHg). Ob znakih kronične ledvične bolezni prihajajo v poštev tudi ostali ukrepi podpornega zdravljenja slednje.

PONOVITEV NA PRESAJENI LEDVICI

Prisotnost aPL že sama po sebi poveča tveganje za trombotične zaplete po transplantaciji, najpogostejša je tromboza ledvične vene. Možna pa je tromboza v kateremkoli žilnem segmentu zunaj ali znotraj samega presadka, vključno s ponovitvijo aPL-N. Ocenjuje se, da je incidenca tromboze pri nosilcih aPL okoli 10 %. Povezana je z zgodnejšo izgubo presadka, ki je značilna za prejemnike, ki imajo aPL, v primerjavi s prejemniki, ki aPL nimajo.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Hoxha A, Del Prete D, Condonato I, et al. Perspective on renal involvement in antiphospholipid syndrome: Implications for diagnosis, pathogenesis, and treatment. *J Clin Med.* 2025; 14 (10): 3326–43. doi: 10.3390/jcm14103326
- Barbhuiya M, Zuily S, Naden R, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82 (10): 1258–70. doi: 10.1136/ard-2023-224609

Nuša Avguštin Rotar¹

Glomerulonefritis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev

OPOMNIKI

- Vaskulitis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev, je redek vaskulitis majhnih in srednjih žil, ki pogosto okvari ledvice in povzroči glomerulonefritis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev. Gre za sistemsko bolezen, ki poleg ledvic zelo pogosto okvari tudi pljuča ter druge organe.
- Patogena protitelesa proti citoplazmi nevtrofilcev, usmerjena proti proteinazi 3, so navadno prisotna ob sliki granulomatoze s poliangiitisom, sliko mikroskopskega poliangiitisa pa navadno spremljajo protitelesa proti citoplazmi nevtrofilcev, usmerjena proti mieloperoksidazi.
- Zdravljenje sestoji iz indukcijskega in vzdrževalnega zdravljenja.
- Potreben je reden nadzor in spremljanje bolnikov za preprečevanje in pravočasno zdravljenje morebitnih zagonov bolezni.
- Presaditev ledvice bolnikom z vaskulitisom, povezanim s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev, izboljša preživetje in kakovost življenja, verjetnost ponovitve bolezni v presadku pa je nizka.

¹ Nuša Avguštin Rotar, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; nusa.avgustin@kclj.si

DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA, ETIOPATOGENEZA

Vaskulitis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*, AAV), je vnetje majhnih in srednjih žil, povzročeno s krožečimi protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA), zaradi česar nastane poškodba organa, ki ga okvarjene žile prehranjujejo. Zadnja razvrstitev iz Chapel Hilla je opredelila tri klinične slike AAV: granulomatozo s poliangiitisom (GPA; starejši izraz: Wegenerjeva granulomatoza), mikroskopski poliangiitis (MPA) in eozinofilno granulomatozo s poliangiitisom (EGPA; starejši izraz: Churg-Strauss sindrom). Klinično pomembna so protitelesa proti citoplazmi nevtrofilcev, usmerjena proti proteinazi 3 (angl. *proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody*, PR3-ANCA) ali mieloperoksidazi (angl. *myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody*, MPO-ANCA), antigenoma v citoplazmi nevtrofilcev. Ledvična okvara je pri AAV pogosta predvsem pri GPA in MPA in je pomemben napovednik za umrljivost. Najpogostejši vzrok ledvične okvare pri AAV je glomerulonefritis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis*, ANCA-GN).

ANCA-GN predstavljajo 20 % z biopsijo dokazanih glomerulonefritisov (GN). GN je dokazan pri 50–70 % bolnikov z GPA in pri 70–95 % bolnikov z MPA. GN je najpomembnejši napovednik izhoda bolezni, saj ogroža organ ali celo življenje bolnika. Tisti, ki imajo ob postavitvi diagnoze ocena glomerulne filtracije (oGF) manjšo od 50 ml/min, imajo 50-% tveganje za smrt ali ledvično odpoved po petih letih. Tisti, ki imajo ob diagnozi kreatinin > 500 $\mu\text{mol/l}$, imajo visoko tveganje za končno ledvično odpoved (KLO) zgodaj po postavitvi diagnoze. Sicer KLO po petih in desetih letih doseže 17–22 % bolnikov z AAV. Pojavnost AAV v Evropi naj bi znašala 13–25/1.000.000 prebivalcev, in sicer 1,25–18/1.000.000 za MPA in 2,1–13/1.000.000 za GPA. Z MPA pogosteje zbolijo vsaj deset let starejši bolniki kot bolniki z GPA, med moškimi in ženskami ni večjih razlik, medtem ko z GPA zbolijo pogosteje moški, belci, stari okrog 60 let.

AAV je avtoimunska bolezen, pri kateri so ključni patogeni ANCA. Na površini nevtrofilcev se v okolju vnetnih snovi izpostavijo avto-antigeni iz citoplazme, proti katerim se pri dovzetnih osebah nato tvorijo in nanje vežejo protitelesa ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA). Ta protitelesa aktivirajo nevtrofilce, ki vzdržujejo vnetje, kar vodi v poškodbo žilnega endotelija in vnetje žilne stene (vaskulitis) ter nekrozo in ishemijo prizadetih organov. Aktiviran je tudi komplementni sistem. Provnetne molekule, kot je aktivacijski dejavnik limfocitov B (angl. *B-cell activating factor*, BAFF), pa aktivirajo tudi limfocite B, ki so pomembni pri nadaljnji tvorbi ANCA. Čeprav gre za bolezen, posredovano s protitelesi, so v patogenezi pomembne tudi celice T pomagalka 1 (angl. *T helper 1 cell*, Th1), ki vzdržujejo vnetje, pa tudi regulatorni limfociti T, ker zavirajo avtoaktivne limfocite T. Genetski dejavniki (npr. nosilstvo določenih alelelov humanih levkocitnih antigenov (HLA)), dejavniki okolja (npr. okužbe) in motnje v imunskem odzivu so ključni dejavniki, ki prispevajo k razvoju bolezni.

KLINIČNA SLIKA

AAV je sistemska bolezen, ki se kaže s splošnimi simptomi in znaki (utrujenostjo, vročino, bolečinami v mišicah, inapetenco, hujšanjem) ter simptomi in znaki, povezanimi z organi, ki jih bolezen okvari, nekoliko različno po fenotipu za GPA in MPA (tabela 1). Predvsem pri klinični sliki sočasne okvare ledvic in pljuč je vedno treba pomisliti na AAV. Zelo redko poteka tudi kot vaskulitis, omejen na ledvico (angl. *renal limited vaskulitis*, RLV). Pogosto se ledvična prizadetost kaže kot hitro napredujoči glomerulonefritis (angl. *rapidly progressive glomerulonephritis*, RPGN), kjer se hitro zmanjšuje oGF; proteinurija je pod nefrotskim pragom; prisotna je mikroskopska hematurija in arterijska hipertenzija, vse spremembe se pojavijo nekaj tednov ali mesecev, preden dokažemo AAV. Biopsija ledvice je nujna za potrditev bolezni in pokaže imunske borni fokalni nekrotizirajoči glomerulonefritis. Z MPO-ANCA povezana bolezen ima bolj kroničen potek, z okvaro ledvic, ki napreduje počasneje in traja pred postavitvijo diagnoze dlje časa ter ima histološko že znake nepopravljivih sprememb v smislu glomerulne skleroze ter intersticijske fibroze. V urinu navadno najdemo ne-nefrotsko proteinurijo in eritrociturijo, kar ustreza kroničnemu nefritičnemu sindromu. Zato je pričakovano, da pri bolnikih z MPO-ANCA ob prvem prikazu bolezni pogosto najdemo slabše ledvično delovanje. Predvsem si je treba zapomniti, da je pri sočasni najdbi eritrociturije, proteinurije in okrnjenega ledvičnega delovanja vedno treba določiti ANCA. Redko se GPA na sečilih pokaže kot granulomsko vnetje v obliki ledvične mase, stenoze sečevoda ali psevdotumorja mehurja.

DIAGNOZA

Diagnozo ledvične okvare v sklopu AAV postavimo na podlagi klinične slike, analize krvi (ocena ledvičnega delovanja s pomočjo kreatinina in enačbe za oGF, vnetni kazalci), urina (ocena proteinurije iz vzorca urina, hematurija, sterilna levkociturija, kasneje določanje beljakovin v 24-urnem urinu), serološkega dokaza ANCA v serumu in na koncu potrdimo z ledvično biopsijo (ali drugim histološkim vzorcem organa, ki je prizadet, npr. kože, nosne sluznice, mišice). ANCA se večinoma določajo s komercialnimi antigensko specifičnimi testi in mikroskopsko z indirektno imunofluorescenco (IIF). 90 % perinuklearnih ANCA je tipa MPO-ANCA, 90 % citoplazemskih ANCA pa je tipa PR3-ANCA. V primeru dvojne pozitivnosti protiteles ANCA (sočasne prisotnosti MPO- in PR3-ANCA) ali neskladnosti med IIF in tipom protiteles ANCA moramo pomisliti na z zdravili sprožen AAV, na kronično vnetno črevesno bolezen, vpliv pridružene maligne bolezni ali okužbe, še posebej kadar prisotnost ANCA ne spremlja za AAV tipična klinična slika. V 10 % AAV so ANCA odstotna. V pomoč nam je tudi analiza urina v terciarnem laboratoriju, kjer lahko pregled sedimenta urina odkrije glomerulno eritrociturijo (akantociti > 5 % in/ali > 40 % dizmorfnih eritrocitov), eritrocitne cilindre (za dokaz glomerulne bolezni je dovolj že en eritrocitni cilindri) in granularne cilindre ter nizko levkociturijo. Patohistološki pregled vzorca biopsije pod svetlobnim mikroskopom pokaže polmesečasti GN, ki je na IIF imunske borni. Pomembno je vedeti, da lahko najdemo tudi imunske

kompleksni GN, po nekaterih podatkih pri celo do 50 % biopsij ledvic, v tem primeru lahko pričakujemo višjo proteinurijo in več polmesecev. Redko lahko odkrijemo le intersticijsko okvaro zaradi vaskulitisa *vasa recta*, brez okvare glomerulov. Raziskujejo tudi naprednejše označevalce aktivnosti bolezni. Glede na znano vpletenost aktivacije komplemента lahko v aktivni fazi bolezni najdemo povišan C5b-9 v serumu in urinu, znižan C3 ter povišan odlomek Bb v urinu, ki lahko korelira s številom prizadetih glomerulov, stopnjo ledvične okvare in morda celo z zagonom bolezni.

PROGNOŠTIČNI TOČKOVNIK

Na podlagi kliničnih podatkov in histopatološke slike biopsije ledvic si lahko pri napovedi poteka bolezni pomagamo z dostopnimi točkovniki. Klasifikacija Bergen razdeli AAV na podlagi histopatološke slike na fokalni, polmesečasti, sklerotični in mešani. ARRS (ANCA Renal Risk Score) pa razdeli bolnike v tri razrede glede na delež normalnih glomerulov, tubulointersticijske fibroze in oGF ob ugotovljeni bolezni. Glede na razvrstitev na osnovi tega točkovnika lahko sklepamo o preživetju po 36 mesecih. Celokupna klinična aktivnost bolezni se pri AAV ocenjuje s točkovnikom BVAS (Birmingham vasculitis activity score).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje ANCA-GN delimo na indukcijsko in vzdrževalno. Dostopna so priporočila KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) iz leta 2024 ter revmatološka priporočila ACR (American College of Rheumatology) iz leta 2021 in EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) iz leta 2022. Neimunološko zdravljenje je opisano v drugem poglavju. Indukcijo remisije (indukcijsko zdravljenje) dosežemo:

- Z glukokortikoidi, in sicer apliciramo tri zaporedne dnevne pulze metilprednizolona 250–1.000 mg. Po klasični shemi nato preidemo na per oralni odmerek 0,8 mg/kg telesne teže za en mesec, nato pričnemo nižati za 4 mg na teden, do vzdrževalnega odmerka 0,08 mg/kg, kar dosežemo navadno prej kot v šestih mesecih. V zadnjih letih se v našem centru pogosteje poslužujemo sheme PEXIVAS (Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis), po kateri metilprednizolon hitro znižamo in ukinemo po 52 tednih. Podporno zdravljenje ob uvedbi visokih odmerkov glukokortikoidov sestoji iz ustnega gela za preprečevanje oralne kandidioze, zaviralca protonske črpalke, preprečevanja osteoporoze (vitamin D, kalcij, diferentna terapija z bisfosfonatom/denosumabom) in profilakso okužbe s *Pnevmocistis jirovecii* s trimetoprim/sulfametoksazolom. Pogosto se razvije steroidna sladkorna bolezen, ki potrebuje zdravljenje. Pred uvedbo imunosupresivne terapije vedno preverimo tudi prisotnost latentne tuberkuloze, ki jo je večinoma treba zdraviti, kar vodijo pulmologi na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik.

- Z rituksimabom, ki je himerno monoklonsko protitelo proti limfocitom B s CD20, lahko apliciramo po shemi dva odmerka na 14 dni po 1.000 mg ali v štirih odmerkih na en teden po 375 mg/m² (tabela 2). Zaradi možnosti alergijske ali infuzijske reakcije pred aplikacijo uporabljamo premedikacijo z 100 mg metilprednizolona, klemastinom 2 mg in paracetamolom 1.000 mg.
- S ciklofosfamidom, ki ga kot indukcijsko zdravilo v zadnjih letih v našem centru večinoma uporabljamo le v obliki kratkotrajnega zdravljenja v kombinaciji z rituksimabom, pri bolnikih, ki imajo ob postavitvi diagnoze AAV že slabše ledvično delovanje (npr. kreatinin višji od 350 µmol/l) ali se jim ledvično delovanje hitro slabša. Klasične sheme, kjer smo bolnike zdravili s šestimi zaporednimi intravenskimi (iv.) aplikacijami ciklofosfamida 10 mg/kg na dva do štiri tedne, se poslužujemo redkeje. Odmerek je treba prilagoditi bolnikovi teži, številu levkocitov in ledvičnemu delovanju (tabela 2). Paziti moramo, da celokupni odmerek ciklofosfamida ne preseže 25 g zaradi tveganja za razvoj malignih bolezni, že pri nižjih odmerkih pa lahko povzroča neplodnost.
- Z avacopanom, ki je peroralni zaviralec receptorja komplementa C5 in prepreči aktivacijo nevtrofilcev. Predpišemo ga v odmerku 30 mg/12 ur, lahko v kombinaciji z rituksimabom ali ciklofosfamidom namesto glukokortikoidov, ki jih hitro ukinemo. Pri nas zaenkrat še ni v rutinski klinični rabi. Uporabo omejuje visoka cena, poleg tega pa so zaenkrat tudi podatki o dolgotrajnem zdravljenju skopi.
- Z ostalo terapijo:
 - Z iv. imunoglobulini, ki jih lahko apliciramo bolniku z AAV in okužbo ali v primerih, ko bolnik druge imunosupresivne terapije ne more prejeti (0,4 g/kg pet dni) ali pa ima močno znižano vrednost IgG (pod 3 g/l), še posebno, kadar ima bolnik ob tem ponavljajoče se sinopulmonalne okužbe. Za membransko plazmaferezo se individualno odločimo pri bolnikih z AAV, ki imajo pljučne krvavitve ali slabo ledvično delovanje s kreatininom, višjim od 300 µmol/l, so dializno odvisni ali se jim hitro slabša ledvično delovanje.

Za vzdrževalno zdravljenje se odločimo, ko s pomočjo indukcijskega zdravljenja v od treh do šestih mesecih dosežemo remisijo bolezni. Vzdrževalno zdravljenje je potrebno, ker se bolezen pogosto ponovi.

Rituksimab lahko apliciramo v odmerku 500–1.000 mg vsakih šest mesecev v prvih 18–24 mesecih. Čeprav ni absolutnega pravila, lahko kasneje navadno interval med infuzijami rituksimaba postopoma podaljšamo, pri načrtovanju odmerjanja pa si pogosto pomagamo z določanjem limfocitov B s CD20 v periferni krvi in titra ANCA. Natančnih priporočil glede časovnega trajanja aplikacij rituksimaba po začetnih 24 mesecih ni. Podaljšanje vzdrževalnega zdravljenja priporočajo pri tveganih profilih bolnikov z AAV, torej pri tistih z več ponovitvami bolezni, s PR3-ANCA in pri tistih, kjer smo zgodaj ukinili glukokortikoide. Izmed ostalih zdravil za vzdrževanje remisije pri ANCA-GN najpogosteje uporabljamo azatioprin v začetnem odmerku 1,5–2 mg/kg, ki naj bi ga uporabljali dve do štiri leti, ter sočasno glukokortikoide do dveh let v vzdrževalnem

odmerku. Ko azatioprin ukinjamo, to delamo zelo počasi, in sicer za 25 mg na tri mesece.

Mikofenolat mofetil (MMF) uporabljamo zelo redko, saj je manj učinkovit za preprečevanje zagonov bolezni, lahko pa ga uvedemo, če azatioprin ne pride v poštev, in sicer v začetnem odmerku 1.000 mg/12 ur, kasneje lahko odmerke povišamo na 1.500 mg/12 ur.

Metotreksata pri ledvičnih bolnikih v te namene ne uporabljamo.

Spremljanje in preprečevanje zagonov bolezni

V ambulantni bolnike spremljamo od tri do šest mesecev in tam poleg osnovne analize urina in krvi določimo še vnetne kazalce, C-reaktivno beljakovino (angl. *C-reactive protein*, CRP), hemogram, diferencialno krvno sliko (DKS) in hitrost sedimentacije (angl. *sedimentation rate*, SR), ocenimo ledvično delovanje, izmerimo ali ocenimo beljakovine v 24-urnem urinu ter ANCA, IgG in CD20. Eritrociturija, ki se ponovno pojavi po tistem, ko je že izginila, z veliko verjetnostjo kaže na zagon bolezni. Ni pa vedno dober kazalec aktivnosti bolezni. Podatki kažejo, da do 60 % bolnikov z aktivno boleznijo na biopsiji ni imelo pomembne eritrociturije, po drugi strani pa je kar 59 % bolnikov z neaktivnimi histološkimi spremembami imelo določeno stopnjo eritrociturije, kar potrjuje pomen spremljanja trenda hematurije. Če proteinurija pri ANCA-GN, ki je pogosto subnefrotska in se zniža po uvedbi terapije, traja dlje od 26 tednov po pričetku zdravljenja, je treba pomisliti, da je posledica že nastalih kroničnih okvar in ne zagona bolezni. Zagon se pojavi pogosteje pri bolnikih z GPA, vztrajno pozitivnih PR3-ANCA, poraščajočih ANCA, pri ranljivih, starejših bolnikih, pri tistih, ki smo jim zgodaj ukinili glukokortikoide ali drugo imunosupresivno terapijo, pri tistih z indukcijo bolezni s ciklofosfamidom (predvsem v nižjih odmerkih) in ali z znano boleznijo, ki se ponavlja. Vzdrževalno zdravljenje po prehodu na hemodializo ukinemo, če niso prizadeti drugi organi v okviru vaskulitisa oz. ni tveganja za ponovitev bolezni na drugih organih.

PONOVITEV BOLEZNI NA PRESAJENI LEDVICI

Presaditev ledvice bolnikom z AAV, ki zaradi KLO potrebujejo nadomestno zdravljenje, nudi boljše preživetje in kakovost življenja v primerjavi s tistimi, zdravljenimi z dializo. Bolnikom z GPA se po presaditvi ledvice zmanjša kardiovaskularno tveganje in možnost zapletov ter zato zmanjša tveganje za smrt. Preden se odločimo za presaditev ledvice, morajo biti bolniki vsaj šest mesecev v popolni remisiji bolezni. Po presaditvi je tveganje za ponovitev AAV na presajeni ledvici okrog 5,4 %. Pojavnost ponovitve bolezni znaša 0,01–0,1 na bolnika/leto. Do ponovitve bolezni na presadku pride v povprečju med 22. in 31. mesecem po presaditvi. V literaturi so kot zaščitno imunosupresivno terapijo pri teh bolnikih opisali azatioprin in glukokortikoide, ciklosporin ni imel zaščitnega učinka, tudi podatki za MMF so bili neprepričljivi. Novejši podatki pa kažejo odlične rezultate pri uporabi sodobne sheme za bolnike z običajnim imunološkim tveganjem (takrolimus, basiliksimab, MMF, prehodno glukokortikoidi). Bolnike redno spremljamo v transplantacijski ambulanti na tri mesece.

Tabela 1. Pogostost prizadetosti organov pri vaskulitisu, povezanem s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*, AAV) (povzeto po KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis).

Organ	Granulomatoza s poliangiitizom [%]	Mikroskopski poliangiitis [%]
Ledvice (pogosto asimptomatsko)	70	90
Koža	40	40
Zgornja dihala	90	35
Pljuča	90	50
Nevrološki sistem	50	30
Mišično-skeletni sistem	60	60
Prebavila	50	50

Tabela 2. Indukcijsko zdravljenje vaskulitisa, povezanega s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*, AAV) (prilagojeno in povzeto po KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis). iv. – intravensko, MMF – mikofenolat mofetil, oGF – ocenjena hitrost glomerulne filtracije.

Ciklofosfamid iv.	Rituksimab	Rituksimab in ciklofosfamid	MMF	Avakopan
15 mg/kg v tednu 0, 2, 4, 7, 10, 13 (skupno šest aplikacij zdravila)	375 mg/m ² /teden 4 tedne ALI 1 g v tednu 0 in ponovno v tednu 2	Rituximab 375 mg/m ² /teden 4 tedne, sočasno iv. ciklofosfamid 15 mg/kg v tednu 0 in 2 ALI rituksimab 1 g v tednu 0 in tednu 2, sočasno iv. ciklofosfamid 500 mg/2 tedna (do šest aplikacij na 2–3 tedne)	dvakrat 1.000 mg (odmerek se lahko poveša do 3.000 mg/dan)	30 mg dvakrat dnevno (namesto glukokortikoidov, v kombinaciji s ciklofosfamidom ali rituksimabom)
Odmerek lahko znižamo:				
• 60 let, na 12,5 mg/kg/dan				
• 70 let, na 10 mg/kg/dan				
Znižati za 2,5 mg/kg/dan, če oGF < 30 ml/min/1,73 m ²				

PRIPOROČENA LITERATURA

- Aleš Rigler A, Avguštin Rotar N, Lindič J. Sistemski vaskulitis in ledvice. Bolezni ledvic. V: Lindič J, Kovač D, urednika. Bolezni ledvic. 2026. (v tisku).
- Geetha D, Jefferson JA. ANCA-associated vasculitis: Core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020; 75 (1): 124–37. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. KDIGO 2024 Clinical practice guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Kidney International*; 105 (3S): S71–116. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.008

Nuša Avguštin Rotar¹

Bolezen, povezana s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani (Goodpasturjeva bolezen)

OPOMNIKI

- Bolezen, povezana s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani, je redek vaskulitis malih žil, ki povzroči vnetje v pljučih in ledvicah.
- Je pomemben vzrok za polmesečasti glomerulonefritis in hitro slabšanje ledvičnega delovanja.
- Odvisnost od dialize ob odkritju bolezni najpogosteje pomeni končno odpoved ledvic, kljub zdravljenju.
- Na atipično bolezen, povezano s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani, običajno kaže značilno linearno odlaganje imunoglobulinov vzdolž glomerulne bazalne membrane ob odsotnosti krožečih protiteles IgG.
- Pri bolnikih z Alportovim sindromom se bolezen, povezana s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani, lahko pojavi po presaditvi ledvice in vodi do odpovedi presadka.

¹ Nuša Avguštin Rotar, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni Klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; nusa.avgustin@kclj.si

DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA IN ETIOPATOGENEZA

Bolezen, povezana s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani (angl. *anti-glomerular basement membrane antibodies*, anti-GBM), je vaskulitis malih žil, ki nastane zaradi tvorbe patogenih avtoprotiteles, usmerjenih proti nekolagenski domeni (angl. *noncollagenous-1 domain*, NC1) $\alpha 3$ -verige kolagena IV, antigena, ki ga najdemo v glomerulni bazalni membrani (GBM) ledvic in v alveolarni bazalni membrani pljuč. V zadnjih letih odkrivajo tudi nove avtoantigene (npr. laminin, peroksidasin, entaktin), ki povzročajo anti-GBM bolezen. Prizadene ledvice (glomerulonefritis) in pljuča (kapilaritis) skupaj ali pa vsak organ posamično. Raziskave kažejo, da imajo lahko tudi zdravi ljudje nizko afinitetna protitelesa proti enakim epitopom, vendar jih pred razvojem bolezenskih vezavnih protiteles ščitijo od humanega levkocitnega antigena (HLA) odvisni regulatorni limfociti T. Bolezen se torej pogosteje pokaže pri ljudeh z genetsko predispozicijo za predstavitev antigenov GBM limfocitom T.

Anti-GBM bolezen je zelo redka z letno pojavnostjo 1,5/1.000.000 prebivalcev. Pogostejša je pri moških. Ima dva starostna vrhova pojavnosti: 20–30 let in 60–70 let. Bolezen pri dovzetnih posameznikih lahko sproži kajenje, prehladno obolenje dihal, lahko tudi zdravila (tabela 1). Predstavlja manj kot 1 % bolnikov s končno odpovedjo ledvic na nadomestnem zdravljenju. Anti-GBM bolezen je vzrok polmesečastega glomerulonefritisa v 10–15 %.

KLINIČNA SLIKA

Bolezen se lahko kaže tipično ali pa po novejših podatkih tudi atipično. Značilnosti nekaterih atipičnih oblik anti-GBM boleznii prikazuje tudi tabela 1.

Tipična klinična slika

Tipična klinična slika se kaže s splošni simptomi in znaki, pulmorealnim sindromom s hitro napredujočim glomerulonefritsom, odvisnim od dialize ob ugotovitvi boleznii (včasih je bilo takšnih bolnikov 55–85 %, od leta 2006 beležijo upad odvisnosti od dialize ob prezentaciji, in sicer v manj kot 32 %), in pridruženimi pljučnimi alveolarnimi krvavitvami. V urinu sta običajno prisotni mikrohematurija (pri četrtini lahko tudi makrohaturija) in proteinurija (nizka ali pa tudi nefrotska). Ocenjena hitrost glomerulne filtracije lahko hitro (v dneh ali tednih) upade tudi do vrednosti, ki zahtevajo nadomestno zdravljenje, kar pogosto spremlja oligoanurija. Pljučna prizadetost je po zadnjih podatkih sočasna prisotna pri 20–40 % bolnikov, pogosteje pri kadilcih, in lahko vodi do dihalne odpovedi in hude anemije. Ob blažji pljučni prizadetosti je lahko prisoten le kašelj, pljučna krvavitev pa je vidna le pri bronhoalveolarni lavaži (makrofagi s hemosiderinom) oz. so prisotni le radiografski znaki pljučne prizadetosti. Pljučna okvara je navadno zgodnja in se pojavi pred ledvično okvaro, lahko sočasno, pozna pljučna krvavitev pa je pogosteje posledica hipervolemije in antikoagulacije po pričetku hemodialize pri teh bolnikih. Izpuščaji in bolečine v sklepah ali mišicah se pojavijo redkeje in opozarjajo na možnost pridruženega

vaskulitisa, povezanega s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*, AAV).

Atipična klinična slika

Izolirana pljučna prizadetost in protitelesa proti glomerulni bazalni membrani izotipa IgG4

Pogostejša je pri kadilkah. Ledvična bolezen je blaga (izolirane urinske spremembe) ali pa je ni, protitelesa anti-GBM pa so pogosteje podtipa IgG4 z atipično epitopsko specifičnostjo. Pogostejši so relapsi bolezni. Večina laboratorijev rutinsko določa samo anti-GBM IgG1, zato negativen izvid ne izključuje bolezni.

Bolezen, povezana s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani, s pridruženom membransko nefropatijo

Anti-GBM bolezen se lahko pojavi pri bolnikih z znano membransko nefropatijo (MN), pred njo ali po njej. Poškodba GBM zaradi MN lahko izpostavi epitope za razvoj nacepljene anti-GBM bolezni na ledvici, ki jo dokažemo z ledvično biopsijo. Pogosteje se v tem primeru kaže z nefrotskim sindromom ali nefrotsko proteinurijo. Cirkulirajočih protiteles proti receptorju za fosfolipazo A2 ni, prisotna pa so protitelesa anti-GBM.

Glomerulonefritis s pozitivnimi protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev in protitelesi proti glomerulni bazalni membrani

Delež bolnikov s prisotnimi dvojnimi protitelesi je 21–47 %. Lahko se razvijejo ena za drugim ali sočasno. Pogosteje so prisotna protitelesa proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA), usmerjena proti mieloperoksidazi (MPO) kot proti proteinazi 3 (PR3). Klinična slika je prekrivajoča s simptomi in znaki obeh bolezni z bolj kroničnim potekom. Pri 24 % dvojnjo pozitivnih bolnikov z MPO-ANCA je histološko lahko že prisotna glomeruloskleroza in tubulointersticijska fibroza, kar lahko kaže na slabšo odzivnost na zdravljenje in večjo možnost ponovitve bolezni s potrebo po vzdrževalnem zdravljenju.

DIAGNOZA

V primeru tipične klinične slike bolezen diagnosticiramo s serološko določitvijo cirkulirajočih protiteles anti-GBM (90 % bolnikov ima protitelesa tipa IgG). Negativen rezultat ne pomeni nujno odsotnosti protiteles, saj so lahko le-ta usmerjena proti atipičnemu antigenu, so drugega IgG podrazreda (npr. IgG4) ali celo druge Ig skupine (npr. IgA ali IgM). V bioptatu ledvice z imunofluorescenco (IF) dokažemo odložena protitelesa anti-GBM. Tipično je vidno linearno odlaganje vzdolž GBM. Razpolovni čas tkivno vezanih protiteles (mesece) je daljši od krožečih (tedni), kar je lahko razlog za prisotnost protiteles v tkivu in ne v serumu. Patohistološko so v 90–100 % prisotni polmeseci v večini glomerulov, ki so navadno nastali istočasno, kar se razlikuje od AAV, kjer so polmeseci lahko

različne starosti. Ob pljučni prizadetosti je bolnik pogosto dihalno zelo prizadet. Pljučno krvavitev lahko dokažemo s pregledom izmečka, značilno RTG-sliko alverolarne krvavitve in pojavom anemije, zato je invazivna pljučna diagnostika (bronhoalverolana lavaža ali histologija pljuč) potrebna zelo redko.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje vključuje glukokortikoide, plazmaferozo in ciklofosamid. Izjema sta odvisnost od dialize ob prezentaciji boleznin in ledvični biopiat z 100 % polmesecev ali več kot 50 % globalne glomeruloskleroze brez pljučnih krvavitev. Z zdravljenjem ne smemo odlašati. V primeru visokega suma z njim začnemo še preden bolezen potrdimo. Bolniki naj najprej prejmejo metilprednizolom tri dni intravensko (do 1.000 mg/dan), nato 0,8 mg/kg peroralno z nižanjem odmerka tako, da dosežemo 16 mg/dan do šestega tedna zdravljenja in ga ukinemo vsaj v šestih mesecih. Plazmaferozo izvajamo redno (dnevno) vsaj 14 dni oz. dokler so prisotna cirkulirajoča protitelesa (glej ustrezno poglavje). S ciklofosamidom zdravimo dva do tri mesece po enaki shemi kot za AAV. Vzdrževalno zdravljenje ni potrebno, razen v primeru dvojne pozitivnosti protiteles ANCA in protiteles anti-GBM. Presaditev ledvice je treba odložiti, dokler vsaj šest mesecev v serumu ni več protiteles anti-GBM (za ostalo glej KDIGO priporočila 2021).

Tabela 1. Pregled značilnosti nekaterih oblik atipične in drugih oblik boleznin, povezane s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani (angl. *anti-glomerular basement membrane antibodies*, anti-GBM). anti-GBM – protitelesa proti glomerulni bazalni membrani (angl. *anti-glomerular basement membrane antibodies*), MPO – mieloperoksidaza, TNF – dejavnik tumorske nekroze (angl. *tumor necrosis factor*), SARS-CoV-2 – koronavirus hudega akutnega respiratornega sindroma tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Atipična anti-GBM bolezen	<ul style="list-style-type: none"> • 5–10 % bolnikov nima prisotnih krožečih anti-GBM, • blažja klinična slika in prezentacija, • izključiti je treba IgG4-, IgA- in IgM-vezano anti-GBM bolezen s prilagojenimi imunskimi testi, • izključitev atipičnih protiteles IgG proti novim antigenom/epitopom z uporabo visokosenzitivnih testov.
Dvojna pozitivnost anti-GBM in anti-MPO	<ul style="list-style-type: none"> • 20–40 % vseh primerov boleznin anti-GBM, • starejši bolniki z več sistemskimi znaki in višjim tveganjem za ponovitev boleznin, • v začetku zdravimo kot klasično bolezen anti-GBM, kasneje je potrebno vzdrževalno zdravljenje za preprečevanje ponovitve boleznin.
Z zdravili povzročena anti-GBM bolezen	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-CD52 (alemtuzumab) je povezan s klasično obliko anti-GBM boleznin devet mesecev po pričetku zdravljenja, • zaviralci TNF (etanercept, adalimumab), • zaviralci imunskih kontrolnih točk in druga tarčna zdravila: nivolumab, pembrolizumab, tremelimumab, dabrafenib, trametinib, • cepivo proti SARS-CoV-2 (vse vrste cepiv), • anti-GBM bolezen po cepljenju je med vsemi glomerulonefritisin najredkejša.

PONOVITEV BOLEZNI NA PRESAJENI LEDVICI

Pri bolnikih z mutacijo genov *COL4A5/A4/A3* (tj. za GBM specifične verige kolagena IV; t. i. Alportov sindrom), ki so locirani na kromosomu 2 in X, lahko po presaditvi ledvice ob aloreaktivnosti pride do tvorbe in odlaganja anti-GBM v presajeni ledvici, kar lahko povzroči glomerulonefritis presadka ali pa je naključna najdba. Pojavlja se redko, in sicer pri manj kot 3 % primerov. Ob ponovitvi anti-GBM bolezni na presajeni ledvici, ki je povzročila odpoved presadka, pri bolnikih z odpovedjo lastnih ledvic zaradi Alportovega sindroma, je velika verjetnost tudi za odpoved naslednjih presadkov.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Joyita Bharati J, Jhaveri KD, Salama AD, et al. Anti-glomerular basement membrane disease: Recent updates. *Adv Kidney Dis Health.* 2024; 31 (3): 206–15. doi: 10.1053/j.akdh.2024.04.007
- McAdoo SP, Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12 (7): 1162–72. doi: 10.2215/CJN.01380217
- Segelmark M, Hellmark T. Anti-glomerular basement membrane disease: An update on subgroups, pathogenesis and therapies. *Nephrol Dial Transplant.* 2019; 34 (11): 1826–32. doi: 10.1093/ndt/gfy327
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021; 100 (4S): S1–S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021

Ana Dovč¹

IgA nefropatija in IgA vaskulitis pri odraslih

OPOMNIKI

- IgA nefropatija prizadene predvsem mlajše osebe, pri katerih vztrajajoča proteinurija > 0,5 g/dan pripelje do napredovanja ledvične okvare in sčasoma do ledvične odpovedi.
- Ob sumu na IgA nefropatijo se opravi ledvična biopsija, kadar je proteinurija vztrajno > 0,5 g/dan ter ni kontraindikacije za poseg.
- Cilj zdravljenja IgA nefropatije je zmanjšati proteinurijo < 0,5 g/dan.
- Zdravljenje IgA nefropatije je hkrati imunomodulatorno za zmanjšanje glomerulnega vnetja ter podporno za zmanjšanje glomerulne hiperfiltracije.
- Trenutno še ni na voljo bioznačevalcev ali drugih validiranih dejavnikov, ki bi predstavljali izbiro zdravljenja IgA nefropatije.
- Ker ni odobrenega zdravila, specifičnega za zdravljenje IgA vaskulitisa, posežemo po shemi metilprednizolona za zdravljenje IgA nefropatije, pri hitro napredujočem glomerulonefritisu pa enake sheme zdravljenja, kot se uporablja za zdravljenje vaskulitisa, povezanega s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev.

¹ Ana Dovč, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; ana.dovc@kclj.si

DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA, ETIOPATOGENEZA

IgA nefropatija (IgAN) je najpogostejša glomerulna bolezen s prevalenco približno 1/2.500–10.000 prebivalcev. V Sloveniji v zadnjih letih z ledvično biopsijo potrdimo povprečno 50–60 primerov letno. Bolezen se dvakrat pogosteje pojavlja pri moških, mediana starost ob postavitvi diagnoze je 40 let, pri približno 15 % bolnikov pa je diagnoza postavljena že v otroštvu. Epidemiološke raziskave kažejo, da v večini primerov poteka s počasi napredujočo ledvično okvaro, ki pri 20–40 % bolnikov v 10–20 letih od postavitve diagnoze privede do končne odpovedi ledvic.

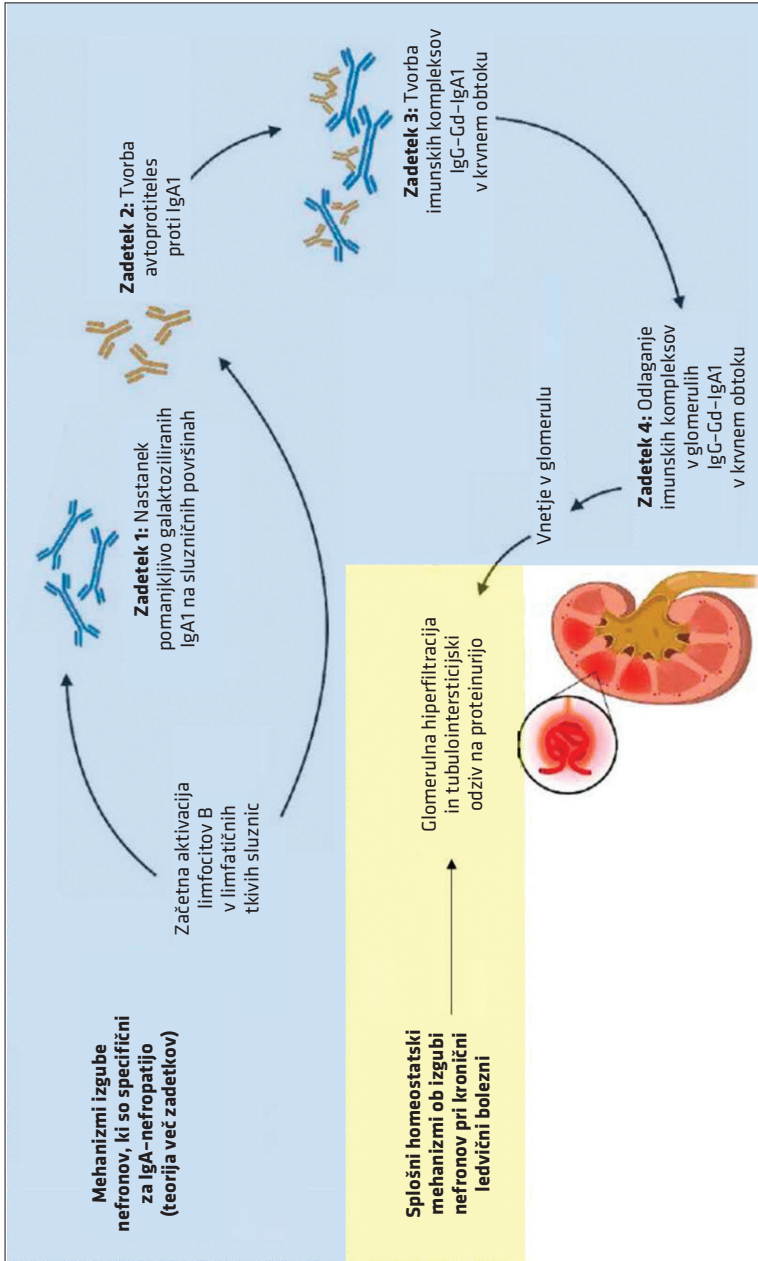
Trenutno razumevanje mehanizma boleznih temelji na hipotezi več zadetkov (slika 1):

- Prvi zadek: tvorba pomanjkljivo galaktoziliranih protiteles IgA (angl. *galactose-deficient IgA1*, Gd-IgA1) v črevesni sluznici pri posameznikih z genetsko predispozicijo.
- Drugi zadek: tvorba protiteles IgG proti Gd-IgA1.
- Tretji zadek: tvorba imunskih kompleksov IgG-Gd-IgA1 z odlaganjem v glomerulih.
- Četrti zadek: aktivacija komplemента zaradi odloženih imunskih kompleksov z razvojem vnetja in tkivne okvare.

Same odlage IgA, brez nastanka vnetja, ne zadostujejo za razvoj nefritičnega sindroma. Pri približno 20 % darovalcev ledvice (živih ali umrlih) lahko namreč na ničelni biopsiji ob presaditvi zaznamo odlage IgA, ki sčasoma izginejo.

Sekundarna IgAN se razvije kot posledica drugega bolezenskega procesa. Najpogosteje jo opažamo pri bolnikih z jetrno cirozo, kronično vnetno črevesno boleznijo, celiakijo ali ankilozirajočim spondilitisom, opisane pa so tudi povezave s številnimi drugimi obolenji. V takšnih primerih praviloma ne zdravimo glomerulne boleznih, temveč primarno bolezen.

IgA vaskulitis (IgAV) je najpogostejši vaskulitis pri otrocih z letno pojavnostjo 3–27/100.000 prebivalcev, desetkrat redkeje se pojavlja tudi pri odraslih. Pri otrocih je bolezen praviloma samoomejujoča, pri odraslih pa v tretjini primerov poteka v zagonih in v četrtini primerov napreduje do končne ledvične odpovedi. Vzrok za pojav boleznih ni povsem pojasnjen. Občasno lahko IgAV sprožijo okužbe, tako virusne (npr. hepatitis B, koronavirusna bolezen 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19)) kot bakterijske (npr. streptokokne, stafilokokne ter okužbe s *Helicobacter pylori*), zdravila ali maligna obolenja. Ob postavljeni diagnozi IgAV smernice priporočajo presejalne preiskave za odkrivanje rakave boleznih, prilagajene starosti in spolu, pri bolnikih z dejavniki tveganja za malignom pa tudi bolj specifične preiskave (npr. endoskopske preiskave, pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo (angl. *positron emission tomography-computed tomography*, PET-CT)).



KLINIČNA SLIKA

Klasična slika makrohematurije, ki se pojavi sočasno s simptomi okužbe zgornjih dihal, je prisotna le pri 10–15 % bolnikov in je povezana z boljšo prognozo. Najpogosteje IgAN poteka kot brezsimptomna proteinurija, ki redko preseže nefrotski prag, ter brezsimptomna mikrohematurija s počasno napredujočo ledvično okvaro.

Bolezen pogosto spremlja renoparenhimska arterijska hipertenzija, ki se lahko pojavi že pred zaznavnim upadom ocene glomerulne filtracije (oGF). V redkih primerih se IgAN kaže kot hitro napredujoči glomerulonefritis (angl. *rapidly progressive glomerulonephritis*, RPGN), opredeljen kot upad oGF za > 50 % v treh mesecih, ledvična biopsija pa razkrije polmesece v več kot polovici glomerulov. Še redkeje se prevladujoče odlage IgA pojavijo ob nefrotskem sindromu. IgAN se namreč lahko pojavi sočasno s primarno podocitopatijo ter se v teh primerih zdravi kot slednja.

IgAV lahko prizadene katerikoli organski sistem, praviloma pa je prizadeta koža v obliki tipne purpore, kožnih krvavitvev ali nekrotičnih ran. Pogosto so prizadeti tudi sklepi z artralgijo ali artritisom ter prebavila, kar se lahko izrazi kot bolečine v trebuhu ali krvava driska. Prizadetost ledvic se pojavi pri 40–80 % bolnikov in vključuje vse od brezsimptomnih sprememb v urinu do RPGN. Prizadetost pljuč je lahko intersticijska ali pa poteka z alveolarno krvavitvijo, ki je lahko življenje ogrožajoča.

DIAGNOZA

Diagnozo IgAN potrdimo z ledvično biopsijo, za katero se odločimo ob sumu na bolezen, perzistentni proteinuriji > 0,5 g/dan in odsotnosti kontraindikacij za poseg. Imunofluorescenčna preiskava običajno pokaže prevladujoče odlage IgA. Za opis ledvične biopsije je uveljavljena Oxfordska klasifikacija, ki jo po komponentah imenujemo tudi klasifikacija MEST-C in obsega:

- M – mezangijsko hiperceličnost,
- E – endokapilarno hiperceličnost,
- S – glomeruloskleroza,
- T – tubulno atrofijo in
- C – glomerulne polmesece (angl. *crescents*).

Posamezni polmeseци so na biopsiji vidni pri približno 30 % bolnikov, le izjemoma pa zajamejo > 50 % glomerulov, kar povezujemo s klinično sliko RPGN. Pogosto se v biopsiji pojavijo tudi elementi trombotične mikroangiopatije, ki so povezani z napredovalo boleznijo in slabšo prognozo.

Zaenkrat še ni podatkov o tem, kako lahko klasifikacija MEST-C ali druge značilnosti ledvične biopsije pomagajo pri odločitvi o zdravljenju. Kadar prevladujejo aktivne spremembe, predvsem endokapilarna hiperceličnost in polmeseци, je potreben razmislek o uvedbi imunomodulatorne terapije. Po drugi strani sta razsežna glomeruloskleroza in intersticijska fibroza skladni z izčrpano ledvično rezervo, kjer je pričakovana korist imunomodulatornega zdravljenja manjša, tveganje za zaplete zdravljenja pa povečano.

Za spremljanje uspešnosti zdravljenja in oceno prognoze je bistvena določitev stopnje proteinurije, ki vsaj v začetku bolezni nenatančno odraža stopnjo glomerulne prizadetosti. Stopnja eritrociturije in število celičnih cilindrov v urinskem sedimentu sta povezana z aktivnostjo glomerulnega vnetja. Preiskava celokupne koncentracije IgA v krvi ni dovolj občutljiva ali specifična za postavitev diagnoze, določitev Gd-IgA1 pa je trenutno mogoča le v raziskovalne namene. Kljub številnim raziskavam zaenkrat ni poznanih bioznačevalcev, ki bi bili dovolj zanesljivi za diagnostične ali prognostične namene.

Imunoseroološke preiskave so v pomoč predvsem pri izključitvi drugih vzrokov nefritičnega sindroma. Podobno kot pri IgAN lahko tudi pri C3 glomerulopatiji ugotovljamo makrohematurijo ob okužbi dihal. Pravilno diagnozo razkrije šele ledvična biopsija. Prisotnost protiteles proti regulatorjem aktivnosti komplementa, predvsem C3-nefritičnega faktorja, potrdi osnovno motnjo regulacije aktivnosti komplementa, medtem ko protitelesa anti-faktor H za diagnozo in obravnavo IgAN še nimajo jasno določenega pomena. Pri klinični sliki RPGN oz. najdbi polmesecev je potrebno pomisliti na možnost sočasno prisotnih protiteles proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA). Kot kronični nefritični sindrom poteka tudi Alportov sindrom, ki ga v odsotnosti družinske anamneze ali rezultatov genetskega testiranja od IgAN ločimo ob ugotovljeni tanki glomerulni bazalni membrani.

Blage spremembe v sklopu IgAN ob sočasni glomerulni okvari pogosto najdemo zaradi druge bolezni, npr. pri diabetični ledvični okvari ali nefropatiji, povezani z antikoagulantnim zdravljenjem. Redkeje sta vzrok tudi vaskulitis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*, AAV), ali primarna podocitopatija. V tovrstnih primerih zdravimo bolezen, ki je verjetno prispevala večji delež k okvari ledvičnega delovanja. Zaradi povsem različnega zdravljenja moramo od IgAN ločiti tudi obinfekcijski glomerulonefritis, povezan z odlagami IgA, ki nastane predvsem v povezavi s stafilokoknimi okužbami. Redko se odlage IgA pojavijo ob proliferativnem glomerulonefritisu z odlagami monoklonskih Ig. Kadar se v ledvični biopsiji pojavijo elementi trombotične mikroangiopatije, je treba posvetiti posebno pozornost aktivaciji različnih poti komplementa ter morebitni prisotnosti antifosfolipidnih protiteles in lupusnih antikoagulantov.

Pri bolnikih z IgAV je ledvična biopsija priporočljiva ob prisotnosti proteinurije > 0,5 g/dan, ki vztraja več kot štiri tedne, ob akutni ledvični okvari ali RPGN, če klinično stanje to dopušča. Glede na izgled ledvične biopsije IgAV ni mogoče ločiti od IgAN. Pri klinični sliki purpura z ledvično okvaro je treba diferencialno-diagnostično pomisliti na vaskulitise drobnih žil, predvsem AAV, in krioglobulinemični vaskulitis. IgAV se od slednjega razlikuje predvsem po porazdelitvi purpura, ki je pri IgAV na nižjih delih telesa in področjih, v stiku s podlago (zadnjica, zadnja stran stegen, stopala), medtem ko so pri krioglobulinemičnem vaskulitisu običajno prizadeti akri. Na enak način se lahko kaže tudi purpura iz katerega koli drugega razloga, ki je sočasna, vendar ni vzročno povezana z akutno ledvično okvaro, kot npr. pri meningokokni sepsi.

ZDRAVLJENJE

Podporno zdravljenje vključuje poleg zdravega življenjskega sloga in optimalno urejenega krvnega tlaka (cilj < 120 mmHg sistolno ob standardiziranih meritvah krvnega tlaka) še zdravljenje z zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron (angl. *renin-angiotensin-aldosterone system*, RAAS), ki pomembno upočasnijo napredovanje ledvične okvare. Kadar proteinurija presega 0,5 g/dan oz. kadar ocenjujemo, da ima bolezen veliko tveganje za napredovanje, razmislimo o uvedbi specifičnega (imunomodulatornega) zdravljenja. Epidemiološke raziskave namreč kažejo, da bodo praktično vsi bolniki z IgAN in vztrajajočo proteinurijo > 0,5 g/dan sčasoma potrebovali nadomestno zdravljenje, remisija boleznih z zmanjšanjem proteinurije < 0,3–0,5 g/dan (bodisi z optimalnim podpornim ali imunomodulatornim zdravljenjem) pa zmanjša tveganje za ledvično odpoved. Pri tem je potrebno poudariti, da so klinične raziskave novih zdravil za zdravljenje IgAN vključevale bolnike s proteinurijo > 1,0 g/dan oz. razmerjem med beljakovinami in kreatininom v urinu > 0,75 g/g.

Pred letom 2021, ko je bilo v ZDA prvič odobreno zdravilo specifično za zdravljenje IgAN, je bila večina bolnikov z visokim tveganjem za napredovanje boleznih zdravljenih z metilprednizolonom. Trenutne smernice priporočajo presojo o uvedbi metilprednizolona pri bolnikih z obsežnim glomerulnim vnetjem (na ledvični biopsiji) ali kadar druge oblike zdravljenja niso na voljo. Pri klinični sliki RPGN (naglo slabšanje ledvičnega delovanja, pri čemer praviloma na biopsiji ugotovimo

Tabela 1. Odmerjanje zdravil za zdravljenje IgA nefropatije in posebnosti pri zdravljenju. RAAS – sistem renin-angiotenzin-aldosteron (angl. *renin-angiotensin-aldosterone system*).

Zdravilo	Odmerjanje	Posebnosti
Metilprednizolon	peroralni vnos, 0,4 mg/kg/dan (največ 32 mg) prva dva meseca, nato zniževanje za 4 mg vsak teden, za skupno trajanje zdravljenja šest do devet mesecev	profilaksa proti pnevmocisti
Budezomid s prirejenim sproščanjem	peroralni vnos, 16 mg zjutraj devet mesecev	zaužitje vsaj eno uro pred zajtrkom; ob zaključku znižanje odmerka na 8 mg za dva tedna (in po presoji na 4 mg za dva tedna); tveganje za razvoj insuficience nadledvičnice
Iptakopan	peroralni vnos, 200 mg dvakrat dnevno	cepljenje proti bakterijam s kapsulo pred začetkom zdravljenja ali uporaba antibiotične profilakse
Sibeprenlimab	podkožna injekcija, 400 mg tedensko	zdravilo je (zaenkrat) odobreno le v ZDA
Atacicept	podkožna injekcija, 150 mg tedensko	zdravilo še ni odobreno za zdravljenje IgA nefropatije
Sparsentan	začetni odmerek 200 mg dnevno, povišanje na 400 mg dnevno po 14 dneh	dvojni zaviralec endotelinskih in angiotenzinskih receptorjev (sočasno zdravljenje z zaviralci RAAS ni potrebno)
Atrasentan	0,75 mg dnevno (enoten odmerek)	v kombinaciji z zaviralci RAAS

> 50 % polmesecev) smernice priporočajo zdravljenje s pulzi metilprednizolona in ciklofosfamidom po enaki shemi kot se uporablja za zdravljenje AAV.

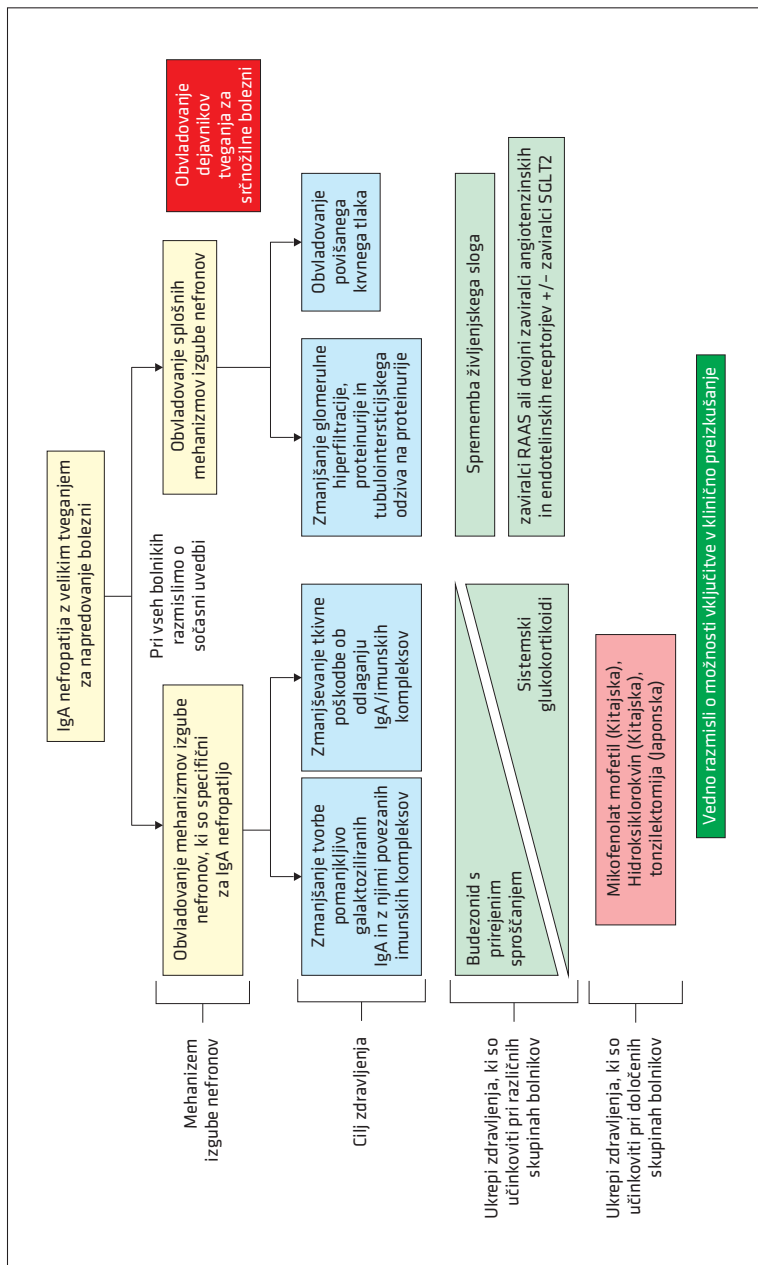
Napredek v razumevanju mehanizma nastanka bolezni in odobritev upada proteinurije po devetih mesecih kot nadomestnega primarnega izida za klinična preizkušanja sta omogočila pospešen razvoj zdravil za zdravljenje IgAN (tabela 1). Za to indikacijo je bil prvi odobren budezonid s prirejenim sproščanjem, ki zmanjšuje nastanek patogenetskih Gd-IgA1 v limfatičnih tkivih tankega črevesja, pri tem pa verjetno ne vpliva bistveno na glomerulno vnetje. V registracijski raziskavi NefiGard so bolniki, zdravljeni s tem zdravilom, v primerjavi s placebom, po devetih mesecih dosegli 27-% upad proteinurije in stabilizacijo ledvičnega delovanja. Vpliv na proteinurijo je nekaj mesecev po ukinitvi zdravila večinoma izzvenel. Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja so bili povezani z glukokortikoidnim učinkom zdravila, pojavili so se pri 10–15 % bolnikov vključenih v raziskavo. Trenutno poteka tudi raziskava faze 4, ki bo preučevala učinkovitost in varnost podaljšanega zdravljenja z budezonidom s prirejenim sproščanjem.

Med zdravila, ki so v času pisanja tega prispevka v fazi 3 kliničnega preizkušanja in so po devetih mesecih zdravljenja dosegla pomembno zmanjšanje proteinurije, sodijo tudi:

- Zaviralec faktorja B iptakopan, ki je v raziskavi APPLAUSE-IgAN v devetih mesecih v primerjavi s placebom zmanjšal proteinurijo za 38 % ter dosegel stabilizacijo ledvičnega delovanja brez resnih neželenih učinkov. Zdravilo je že odobreno v Evropski uniji za zdravljenje C3-glomerulopatije.
- Zaviralec APRIL (angl. *A proliferation-inducing ligand*) sibeprenlimab je v raziskavi VISIONARY v devetih mesecih v primerjavi s placebom zmanjšal proteinurijo za 50 %, rezultati vpliva na ledvično delovanje še niso na voljo.
- Zaviralec fuzijske beljakovine TACI (angl. *transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin-ligand interactor*) atacicept je v raziskavi ORIGIN v devetih mesecih v primerjavi s placebom zmanjšal proteinurijo za 46 %, rezultati vpliva na ledvično delovanje še niso na voljo.

V razvoju so tudi številna druga zdravila, usmerjena proti limfocitom B, vključno z anti-CD38, ter zdravila, ki vplivajo na razgradnjo že nastalih Gd-IgA1 v sistemskem obtoku in celo genetsko zdravljenje. Mikofenolat mofetil se sicer s pridom uporablja za zdravljenje drugih glomerulnih bolezni, vendar ga smernice za zdravljenje IgAN priporočajo predvsem za bolnike na Kitajskem, po presoji pa tudi kot alternativa zdravljenju z glukokortikoidi. Podobno smernice izključno za bolnike na Kitajskem priporočajo uporabo hidroksiklorokvina, ki je v manjših raziskavah zmanjšal proteinurijo brez bistvenih neželenih učinkov, zato ima morda vlogo kot dopolnilno zdravljenje. Trenutne smernice tonzilektomijo priporočajo pri zdravljenju bolnikov z IgAN na Japonskem, v drugih populacijah pa le, če je to klinično indicirano (slika 2).

Slika 2. Povzetek priporočil za zdravljenje IgA nefropatije (povzeto po Rovin, *Kidney Int*, 2025). RAAS – sistem renin-angiotenzin-aldosteron, SGLT2 – natrij-glukozni prenašalec 2 (angl. *sodium-glucose cotransporter 2*) ► (stran 176)



Sočasno z imunomodulatornim zdravljenjem pri večini bolnikov uvedemo tudi terapijo za zmanjšanje glomerulne hiperfiltracije. To je še posebej pomembno pri bolnikih z obsežnimi kroničnimi spremembami na biopsiji oz. pri tistih, ki imajo zaradi dolgotrajne bolezni že napredovalo ledvično okvaro. Poleg zaviralcev RAAS, ki so temelj podpornega zdravljenja, smernice priporočajo tudi uvedbo zaviralcev natrij-glukoze prenašalca 2 (angl. *sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT2), če za to ni kontraindikacij. Ob vztrajajoči proteinuriji > 1 g/dan razmislimo tudi o uvedbi zaviralcev endotelinskih receptorjev v kombinaciji z zaviralci RAAS. Podobno kot pri zaviralcih RAAS so tudi pri tej skupini zdravil možni neželeni učinki hipotenzija, hiperkalemija in porast kreatinina, dodatno pa tudi poslabšanje perifernih edemov. Zato zdravljenje z zaviralci endotelinskih receptorjev ni priporočljivo pri bolnikih s srčnim popuščanjem ali napredovalo ledvično okvaro ($\text{oGF} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Raziskave o morebitni vlogi nesterooidnih zaviralcev mineralokortikoidnih receptorjev oz. zaviralcev aldosteronske sintetaze za zdravljenje nediabetične kronične ledvične bolezni še potekajo.

Časovno zaporedje ter kombinacija zdravil, ki so že na voljo ali pa bodo v prihodnje na voljo za zdravljenje IgAN, sta odvisna od značilnosti posameznega bolnika. Trenutno še nimamo biooznačevalcev, ki bi usmerjali odločitev o uvedbi določene vrste imunomodulatornega zdravljenja. Prav tako ostaja nejasno, v kateri fazi bolezni je smiselno intenzivirati optimalno podporno zdravljenje in opustiti specifično zdravljenje. Cilj uporabe novih zdravil je doseči remisijo bolezni, torej upočasnitev upada glomerulne filtracije na stopnjo, ki jo pričakujemo pri zdravem staranju ($< 1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Za bolnike, ki imajo epizode makrohaturije ob okužbi dihal, specifično zdravljenje običajno ni potrebno. Ker številni eritrocitni čepi v takšnih primerih lahko povzročijo akutno tubulno okvaro, je priporočena obilna hidracija, po potrebi tudi parenteralna. Ledvično delovanje se praviloma normalizira v nekaj tednih.

Zaenkrat še ni zdravila odobrenega specifično za zdravljenje IgAV. Ti bolniki so praviloma tudi izključeni iz kliničnih preizkušanj zdravil za zdravljenje IgAN. Pri IgAV z ledvično prizadetostjo je prvi korak v zdravljenju uvedba zaviralcev RAAS, ki mu v primeru akutnega poslabšanja ledvičnega delovanja dodamo peroralni metilprednizolon. Pri hudi obliki bolezni oz. RPGN se poslužujemo enake sheme zdravljenja s pulzi metilprednizolona in ciklofosfamidom kot za zdravljenje AAV.

PONOVITEV BOLEZNI NA PRESAJENI LEDVICI

IgAN se na presajeni ledvici ponovi pri 30–40 % bolnikov, običajno šele po več letih. Ponovitev pogosto poteka subklinično (odlage IgA zaznamo na biopsiji presadka preden se bolezen klinično izrazi). Le 10–20 % bolnikov razvije odpoved delovanja presajene ledvice zaradi ponovitve IgAN, pri čemer je tveganje večje pri mlajših bolnikih, ki so imeli agresivnejši potek bolezni pred presaditvijo, ali pa so imeli več epizod zavrnitve presadka. Podobno velja tudi za bolnike, pri katerih je do končne odpovedi ledvic prišlo zaradi IgAV z ledvično prizadetostjo.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Barratt J, Mariani LH, Radhakrishnan J, et al. Defining disease modification in IgA nephropathy: Toward a paradigm shift in management. *Kidney Int Rep.* 2025; 10 (12): 4174–87. doi: 10.1016/j.ekir.2025.09.025
- Floege J, Barratt J, Cook HT, et al. Executive summary of the KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) and Immunoglobulin A Vasculitis (IgAV). *Kidney Int.* 2025; 108 (4): 548–54. doi: 10.1016/j.kint.2025.04.003
- Gholizadeh Gholzoujeh Z, Selvaskandan H, Wiegley N, et al. IgA nephropathy: An overview of the clinical trials. *Kidney Med.* 2025; 7 (10): 101078. doi: 10.1016/j.xkme.2025.101078
- Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, et al. Effect of oral methylprednisolone on decline in kidney function or kidney failure in patients with IgA nephropathy: The TESTING randomized clinical trial. *JAMA.* 2022; 327 (19): 1888–98. doi: 10.1001/jama.2022.5368

Andreja Aleš Rigler¹

C3 glomerulopatija in imunsko-kompleksni glomerulonefritis

OPOMNIKI

- C3 glomerulopatija in idiopatski imunsko-kompleksni glomerulonefritis sta redki, s komplementom posredovani glomerulni bolezni, ki nastaneta zaradi odlaganja pretežno C3 komplementa ali dodatno imunskih kompleksov v glomerul.
- C3 glomerulopatija in imunsko-kompleksni glomerulonefritis imata enak patogenetski mehanizem – prekomerno aktivacijo komplementa, predvsem alternativne poti. Imata podobno klinično sliko in prognozo, tako da ju klinične smernice in raziskave obravnavajo kot eno glomerulno bolezen.
- Pri bolnikih s C3 glomerulopatijo/imunsko-kompleksnim glomerulonefritsom je treba izključiti sekundarne vzroke zanj: maligne, vnetne, hematološke in avtoimunske bolezni.
- Bolnike z napredujočo obliko C3 glomerulopatije/imunsko-kompleksnega glomerulonefritisa poleg renoprotektivnega zdravljenja zdravimo z imunosupresivnimi zdravili. V zadnjih letih so se razvila nova antikomplementna zdravila, ki glede na izide raziskav zmanjšujejo proteinurijo in zmanjšujejo hiter upad glomerulne filtracije, a še niso vključena v smernice.
- C3 glomerulopatija in imunsko-kompleksni glomerulonefritis se zelo pogosto ponovita na presajeni ledvici.

¹ Doc. dr. Andreja Aleš Rigler, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; andreja.ales@kclj.si

DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA, ETIOPATOGENEZA

C3 glomerulopatija (C3G) in imunsko-kompleksni glomerulonefritis (IK-GN) se tradicionalno uvrščata v skupino membranoproliferativnega glomerulonefritisa (MPGN). MPGN je opisni izraz patohistološkega vzorca, za katerega so pri svetlobnem mikroskopiranju značilni razširitev mezangijskega matriksa, poudarjena lobulacija glomerulov in podvojitev glomerulne bazalne membrane (»dvojni obris«). Ta vzorec ni specifičen in se lahko pojavi pri različnih sekundarnih in primarnih oblikah glomerulonefritisa (glej uvodno poglavje o glomerulnih boleznih), pa tudi pri boleznih brez izrazitih imunskih odlaganj, kot je kronična trombotična mikroangiopatija (TMA). MPGN je vzorec, ki ga pod svetlobnim mikroskopom opazimo pri približno 7–10 % vseh z biopsijo potrjenih primerov glomerulonefritisa.

Klasifikacija MPGN se je uradno spremenila leta 2013. Do takrat so MPGN delili na tri podtipе glede na rezultate elektronske mikroskopije, pri čemer je razvrstitev temeljila na prisotnosti depozitov: depoziti samo subendotelno (tip I), prisotnost elektronsko gostih depozitov v glomerulni bazalni membrani (tip II, bolezen z gostimi intramembranskimi depoziti (angl. *dense deposit disease*, DDD)) ali prisotnost depozitov subendotelno in subepitelno (tip III).

Ker se je v začetku tega tisočletja izboljšalo poznavanje patofiziologije glomerulnih bolezni in ker so prepoznali vlogo komplementa pri MPGN, so pričeli prednostno uporabljati klasifikacijo na podlagi imunofluorescenčne preiskave ledvičnega tkiva ter tako razvrstili MPGN na C3G in IK-GN. C3G so glede na prisotnost vnetja in zgoraj opisano elektronsko mikroskopsko sliko nadalje razvrstili na C3 glomerulonefritis (C3GN) in DDD, ki se pogosteje pojavlja pri otrocih. V preteklosti so ugotavljali slabšo prognozo pri bolnikih z DDD, vendar glede na sedanje klinične raziskave in podatke glede ledvičnega preživetja pomembnih razlik med omenjenima podtipoma C3G ni.

Za C3G je značilno izključno ali prevladujoče odlaganje komplementa, ki je za dve stopnji večje kot odlaganje imunoglobulinov, nekateri zato C3G poimenujejo glomerulopatija z dominantnimi C3 depoziti (slika 1). Pri IK-GN je odlaganje imunoglobulinov in komplementa C3 enake stopnje. Velikokrat je IK-GN posledica odlaganja imunskih kompleksov v sklopu maligne, kronične vnetne, hematološke ali avtoimunske bolezni, pri 30 % primerov pa vzroka ne najdemo, tako da govorimo o idiopatskem IK-GN, o katerem bomo razpravljali v tem prispevku.

Prednost klasifikacije, ki temelji na imunofluorescenci, je tudi v ugotovitvi, da se le 50 % C3G/IK-GN kaže z membranoproliferacijskim patohistološkim vzorcem, v preostalih primerih pa z endoproliferacijskim, mezangioproliferacijskim in zunajkapilarnim patohistološkim vzorcem (glej poglavje Uvod v glomerulne bolezni). Včasih pomembnega vnetja v glomerulu niti ne ugotovimo.

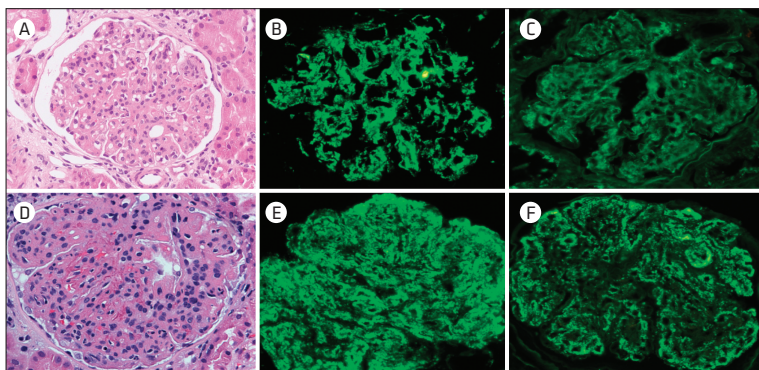
V zadnjem času ugotavljajo, da se tudi imunofluorescenčna slika C3G/IK-GN v različnih časovnih obdobjih spreminja. Tako lahko npr. ob prvi ledvični biopsiji najdemo odlaganje imunskih kompleksov in C3 v glomerulu, ob ponovljeni ledvični biopsiji pa samo odlaganje C3. Glede na spremenljivost glomerulnih

depozitov v poteku glomerulne bolezni pri posamezniku, ob dejstvu, da je verjetno prekomerna aktivacija alternativne poti (AP) komplementa pomembna pri obeh boleznih, in ne nazadnje na temelju podobne klinične slike in prognoze, se tako C3G in IK-GN v kliničnih smernicah in raziskavah obravnavata kot skupna glomerulna bolezen.

Pri C3G pride zaradi prekomerne aktivnosti AP komplementa do povečanega odlaganja odlomkov komplementa C3 v glomerul ali pa pride do prekomerne aktivnosti AP komplementa lokalno v glomerulnem mikrookolju, kar vodi v različne vzorce vnetja oziroma v okvaro glomerulne bazalne membrane. Pri C3G je AP v 50 % prekomerno aktivna zaradi avtoproteleze proti C3 ali C5 konvertazi komplementa, ki jih imenujemo nefritični faktorji (C3-nefritični faktor (C3Nef), C5-nefritični faktor (C5Nef)). Pri 20 % bolnikov so odkrili mutacije v beljakovinah komplementa oz. regulatorjih komplementa, kar povzroči preveliko aktivnost C3 konvertaze oz. AP komplementa. Pri preostalih bolnikih vzrok ni jasen.

Tudi pri nekaterih bolnikih z idiopatskim IK-GN ugotavljajo prisotnost nefritičnih faktorjev. Imunski kompleksi aktivirajo klasično pot komplementa, vendar sočasno povzročajo pomnožitev AP. Če AP ni dobro uravnavana, pride do njene prekomerne aktivnosti in dodatno povečanega odlaganja C3 v glomerul.

C3G in IK-GN spadata med redke bolezni in tudi med glomerulnimi boleznimi je njuna pojavnost redka. Incidenca C3G/IK-GN v Evropi je 0,2–1,0/1.000.000 prebivalcev. Ne glede na redko pojavnost pa sta to napredujoči glomerulni bolezni, ki pri 30–50 % bolnikov v 10 letih po odkritju privedeta do končne ledvične odpovedi. Glavni slabi prognostični dejavniki za napredovanje bolezni so zmanjšana glomerulna filtracija in stopnja proteinurije ob odkritju bolezni ter prisotnost intersticijske fibroze v ledvičnem tkivu ob ledvični biopsiji.



Slika 1. Membranoproliferativni glomerulonefritis kot patohistološki vzorec C3 glomerulonefritisa (C3GN) (A, B, C) in imunsko-kompleksnega glomerulonefritisa (IK-GN) (D, E, F). Pri C3 glomerulopatiji (C3G) z imunofluorescenčno preiskavo vidni samo depoziti C3 ali več kot dve stopnji intenzivnejši depoziti C3 (B) kot IgG (C). Pri IK-GN (D) sočasno odlaganje C3 (E) in IgG (F).

KLINIČNA SLIKA

Nekateri bolniki s C3G/IK-GN imajo stabilen potek bolezni, ki se kaže le z blago proteinurijo in eritrociturijo ter stabilno ledvično funkcijo, drugi imajo subakutno ali kronično napredujočo ledvično bolezen, ki se kaže z upadanjem glomerulne filtracije in napredovanjem proteinurije (nefrotsko-nefritični sindrom). 8 % bolnikov s C3G/IK-GN ima akutni ali hitro napredujoči glomerulonefritis. Posebej IK-GN se lahko kaže z nefrotskim sindromom. Večina bolnikov ima arterijsko hipertenzijo. Natančna razmerja v klinični sliki in poteku bolezni niso znana. Biooznačevalcev (biomarkerjev), ki bi nakazovali določeno klinično sliko, ne poznamo.

DIAGNOZA IN DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Diagnozo C3G/IK-GN postavimo z ledvično biopsijo. Pri vseh bolnikih opravimo preiskave komplementa, kar je opisano v nadaljevanju.

Diferencialno diagnostično moramo pri glomerulopatiji z dominantnimi C3 depoziti izključiti poinfekcijski glomerulonefritis (angl. *postinfectious glomerulonephritis*, PIGN), ki je dejansko oblika akutnega C3G, povezanega s prehodnim neuravnavanjem AP komplementa, ki je posledica prehodne prisotnosti C3Nef ali prehodne prisotnosti protiteles proti dejavniku B, ki so jih v raziskavi v ZDA odkrili pri 90 % bolnikov s PIGN. Pri bolnikih s PIGN moramo ob odsotnosti očitne iskati tudi prikrito okužbo, še posebej pri starejših bolnikih s sladkorno boleznijo (subakutni endokarditis, osteomielitis itd.). PIGN ostaja v večini primerov reverzibilna bolezen, ki se zdravi z antibiotično in podporno terapijo, občasno tudi previdno s kratkim režimom glukokortikoidov. Če se znaki aktivacije komplementa tri mesece po začetku zdravljenja PIGN ne umirijo, gre verjetno za C3G. Pri 60 % bolnikov s C3G/IK-GN, starih več kot 50 let, najdemo prisotnost monoklonskega zobca (angl. *monoclonal gammopathy of unknown significance*, MGUS), katerega patogenetska vloga ni čisto pojasnjena. Le nekateri bolniki se namreč odzovejo na hematološko zdravljenje, pri drugih pa do remisije pride po klasičnem imunosupresivnem zdravljenju. Zaradi opredelitve o zdravljenju je pomembno izključiti prisotnost maligne hematološke bolezni (plazmocitoma) z dodatnimi krvnimi preiskavami in preiskavami kostnega mozga. Sami depoziti monoklonskih imunoglobulinov ali prostih lahkih verig v glomerulu še ne pomenijo, da je prisotna monoklonska gamopatija.

Pri bolnikih z IK-GN je treba poleg morebitnega hematološkega obolenja izključiti tudi druge maligne bolezni, kronična vnetja, avtoimunske bolezni. V diagnostiki zastavimo obsežne presejalne preiskave, velikokrat opravimo pozitronsko emisijsko tomografijo z računalniško tomografijo (angl. *positron emission tomography-computed tomography*, PET-CT) celotnega telesa za izključitev sekundarnih vzrokov. Šele po izključitvi sekundarnih vzrokov lahko postavimo diagnozo idiopatski IK-GN.

Preiskave komplementa pri bolnikih s C3 glomerulopatijo ali imunsko-kompleksnim glomerulonefritisom

Ker je vzrok C3G/IK-GN prekomerna aktivacija komplementa, moramo pri vseh bolnikih s C3G/IK-GN opraviti funkcionalno analizo komplementnega sistema (funkcija AP, klasične poti in lektinske poti), kvantitativno določitev posameznih komponent komplementa, regulatorjev komplementa in aktivacijskih produktov (terminalnega litičnega kompleksa C5b-9 v serumu). Nizka raven C3 z normalno ravno C4 je znak aktivacije AP komplementa v krvnem obtoku, izolirano znižana raven C4 je znak aktivacije klasične poti komplementa, kadar pa sta znižani ravni obeh, gre za aktivacijo klasične in AP. Nizka raven C3 v serumu se pojavi pri 50 % bolnikov s C3G in pomeni povečano aktivnost C3 konvertaze. Ravni topnega C5b-9 (angl. *soluble C5b-9*, sC5b-9), ki posredno odražajo aktivacijo C5 konvertaze, so povečane pri 25 % in 50 % bolnikov z DDD oziroma C3GN. Ugotovili so, da je nesorazmerje med aktivnostjo C3 konvertaze in C5 konvertaze povezano z najslabšo prognozo C3G/IK-GN.

Drugi del preiskave komplementa se nanaša na odkrivanje avtoprotiteles, ki so usmerjena proti C3 konvertazi ali C5 konvertazi AP (nefritični faktorji), njihovim aktivatorjem ali regulatorjem.

Najbolj preučevan je C3Nef. Gre za heterogeno skupino IgG, ki se vežejo in neposredno stabilizirajo C3 konvertazo s tem, da preprečijo inhibitorne učinke komplementnega faktorja H. Tako podaljšajo razpolovno dobo C3 konvertaze z nekaj sekund na do 60 minut. C3Nef odkrijemo pri 80 % bolnikov z DDD in pri 40 %–50 % bolnikov s C3GN. 40 % bolnikov s prisotnim C3Nef ima normalne ravni C3, kar kaže na aktivacijo AP komplementa samo v glomerulnem mikrookolju.

V zadnjem času so odkrili protitelesa proti C5 konvertazi ter tudi protitelesa proti faktorju B, odlomku C3b in proti faktorju H, ki je pomemben inhibitor AP. Ta protitelesa so prisotna pri 15 % bolnikov s C3G/IK-GN.

Zadnji del preiskav komplementa je analiza genov za različne komponente komplementa, iščejo se patološke variante genov, ki se odražajo v zmanjšanju funkcije regulatorjev komplementa (faktorja H in I) in povečanju funkcije samih komponent komplementa (C3). Patogene različice v genih za faktor H, I in C3 ter genomske prerazporeditve pri faktorju H in beljakovinah, povezanih s faktorjem H, so bile najdene pri 20 % bolnikov s C3G/IK-GN. Ugotovili so tudi druge, manj patogene različice v genih za komplement, katerih pomen še ni čisto jasen.

Nazadnje je treba omeniti, da povsem normalno testiranje komplementa in normalna genetika komplementa ne izključita s komplementom posredovanega mehanizma. V bodoče bodo verjetno odkrite nove, patogenetsko pomembne mutacije v komponentah AP komplementa.

ZDRAVLJENJE

Pri bolnikih z napredujočo boleznijo si močno prizadevamo za upočasnitev upada ledvične okvare in preprečevanje končne ledvične odpovedi, posebej ker gre pretežno za mlade bolnike, kjer tudi zdravljenje s presaditvijo ledvice ne poteka brez zapletov, pri tem poleg klasičnih zapletov presaditve mislimo tudi na pogosto ponovitev C3G/IK-GN na presajeni ledvici.

Bolnike z blago klinično sliko zdravimo samo z renoprotektivnimi zdravili in zdravili za arterijsko hipertenzijo. Bolnike s pomembno proteinurijo, napredovanjem ledvične boleznii zdravimo sočasno z imunosupresivnimi in protivnetnimi zdravili. Do sedaj uveljavljeno zdravljenje, tudi v mednarodnih smernicah KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) in ki temelji na dveh retrospektivnih raziskavah, je zdravljenje C3G/IK-GN z glukokortikoidi in miko-fenolat mofetilom (MMF). Trajanje zdravljenja po dosegu delne ali popolne remisije ni dorečeno, vendar naj bi trajalo 12–24 mesecev. Po prekinitvi zdravljenja se C3G ponovi v 38–50 %, kar kaže na bolj protivnetno in ne vzročno delovanje tovrstnega zdravljenja. Učinek glukokortikoidov in MMF na odlaganje kompleksa v glomerulu ni bil raziskan. V dveh raziskavah je bil preizkušen tudi eku-lizumab, inhibitor komponente kompleksa C5, ki je bil predvsem učinkovit pri bolnikih s hitro napredujočim glomerulonefritisom (prisotnost polmesecev na ledvični biopsiji), ne pa pri bolnikih s kronično obliko C3G/IK-GN.

Ker gre pri C3G/IK-GN za disregulacijo AP kompleksa proksimalneje v komplementni kaskadi, so se v zadnjem desetletju razvila nova zdravila – inhibitor C3/C3b pegetacoplan in inhibitor faktorja B iptacopan. Obe zdravili sta dokazali varnost in učinkovitost v randomiziranih raziskavah faze 2 in faze 3 pri bolnikih s C3G na nativnih ledvicah ter pri bolnikih s ponovitvijo C3G na presajeni ledvici. Učinkovitost so merili z upadom proteinurije, stabilizacijo oziroma izboljšanjem ledvične funkcije, porastom C3 komponente kompleksa v serumu in zmanjšanjem C3 depozitov v ledvičnem tkivu.

Glede na bolj vzročno zdravljenje in glede na dobre izide zdravljenja z novimi antikomplementnimi zdravili v raziskavah so v nefrološki skupnosti težnje za čimprejšnjo spremembo smernic za zdravljenje C3G/IK-GN.

PONOVITEV BOLEZNI NA PRESAJENI LEDVICI

C3G/IK-GN se v 42–86 % ponovita na presajeni ledvici, pri bolnikih z DDD je ponovitev celo 100 %. Do ponovitve bolezni lahko pride zelo zgodaj po presaditvi, najzgodnejše oblike so bile opisane že devet dni po presaditvi, povprečno pa do ponovitve pride 14–15 mesecev po presaditvi. Vsem bolnikom s C3G/IK-GN je pred presaditvijo ledvice treba opraviti analizo komplementnega sistema in genetsko analizo kompleksa. Treba je določiti morebitno prisotnost avtoproteles proti komponentam kompleksa. Vse bolnike je treba zaradi potencialne uporabe antikomplementnih zdravil po presaditvi cepiti proti meningokoku (poleg klasičnih cepiv, ki jih rutinsko apliciramo pred presaditvijo ledvice).

PRIPOROČENA LITERATURA

- Smith RJH, Appel GB, Blom AM, et al. C3 glomerulopathy – Understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019; 15 (3): 129–43. doi: 10.1038/s41581-018-0107-2
- Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021; 100 (4S): S187–92. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021
- Fakhouri F, Le Quintrec M, Frémeaux-Bacchi V. Practical management of C3 glomerulopathy and Ig-mediated MPGN: Facts and uncertainties. *Kidney Int.* 2020; 98 (5): 1135–48. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.053
- Kojc N. Patologija glomerulopatije C3. In: Aleš Rigler A., Večerič-Haler Ž, eds. *Komplement in bolezni ledvic*. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta: Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center; 2023. p. 151–65.

Tjaša Herič¹

Krioglobulinemični glomerulonefritis

OPOMNIKI

- Krioglobulinemični vaskulitis je najpogosteje posledica mešane krioglobulinemije, povezane s kronično okužbo z virusom hepatitisa C ter Sjögrenovim sindromom. Redkejši vzrok predstavlja krioglobulinemija tipa I, ki nastane v sklopu limfoproliferativnih bolezni.
- Klinično se najpogosteje kaže s tipno purpuro, artralgijami in periferno nevropatijo; ledvična prizadetost je prisotna pri približno 30 % bolnikov.
- Na krioglobulinemični glomerulonefritis najpogosteje pomislimo pri bolnikih z akutnim nefritičnim sindromom ali hitro napredujočim glomerulonefritisom, pogosto tudi ob pojavu nefrotsko-nefritičnega ali nefrotskega sindroma.
- Glavne laboratorijske značilnosti so prisotnost serumskih krioglobulinov, znižane vrednosti komplementa C4 in pozitivna revmatoidna aktivnost pri mešani krioglobulinemiji ter monoklonski zobec pri krioglobulinemiji tipa I in II.
- Najpogostejši histološki vzorec ledvične prizadetosti je imunsko-kompleksni membranoproliferativni glomerulonefritis.
- Zdravljenje je usmerjeno v odpravo osnovnega vzroka; imunosupresijo uvajamo glede na klinično prizadetost.
- Pri hudih ali življenjsko ogrožajočih oblikah je potrebna kombinacija imunosupresivnega zdravljenja in membranske plazmafereze.

¹ Tjaša Herič, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; tjasa.heric@kclj.si

DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA, ETIOPATOGENEZA

Krioglobulinemija je patološko stanje, za katerega je značilna prisotnost krioglobulinov v serumu. Krioglobulini (iz gr. *kryos*, mraz) so imunoglobulini in imunski kompleksi, ki zaradi posebnih strukturnih in fizikalno-kemijskih lastnosti pri nižjih temperaturah postanejo slabše topni in reverzibilno precipitirajo pri temperaturah pod 37 °C. Glede na sestavo krioglobulinov ločimo tri tipe krioglobulinemije (tabela 1). Tip I predstavlja monoklonsko obliko, tipa II in III pa zaradi prisotnosti različnih razredov protiteles (IgM in IgG) uvrščamo med mešane krioglobulinemije.

Krioglobulinemija tipa I

Pri krioglobulinemiji tipa I so krioglobulini monoklonski IgM, IgG ali redkeje IgA. Nastajajo iz enega samega klona limfocita B ali plazmocitnega klona pri limfoproliferativnih boleznih (plazmocitomu, kronični limfocitni levkemiji, Waldenströmovi makroglobulinemiji in drugih) ali monoklonski imunoglobulinemiji neopredeljenega pomena, ki predstavlja predmaligno stanje. Krioglobulini se združujejo v agregate in precipitirajo v malih ter srednje velikih žilah, kjer z mehansko zaporo žilnega lumna povzročajo trombozo in ishemijo. Zaradi visoke koncentracije v serumu lahko povzročajo hiperviskoznost.

Mešana krioglobulinemija (krioglobulinemija tipa II in III)

Pri mešani krioglobulinemiji so krioglobulini imunski kompleksi, sestavljeni iz IgM z revmatoidno aktivnostjo (so t. i. revmatoidni faktorji, ki se vežejo na Fc-domeno IgG) ter poliklonskih IgG. Pri krioglobulinemiji tipa II je IgM monoklonski, pri tipu III pa poliklonski. Imunski kompleksi IgM-IgG se odlagajo v stenah malih in srednje velikih žil, kjer aktivirajo klasično pot komplementa in povzročajo vnetje ter tkivno okvaro – krioglobulinemični vaskulitis. Krioglobulinemični glomerulonefritis je imunsko-kompleksni glomerulonefritis, ki je ledvična manifestacija krioglobulinemičnega vaskulitisa.

Krioglobulini pri mešani krioglobulinemiji nastanejo kot posledica dolgotrajne antigenske stimulacije (npr. virusni/bakterijski antigeni pri kroničnih okužbah, avtoantigeni pri avtoimunskih boleznih) ter s tem povezane motene regulacije imunskega odziva. Med glavne povzročitelje mešane krioglobulinemije sodita kronična okužba z virusom hepatitisa C (HCV) ter avtoimunske bolezni (Sjögrenov sindrom, sistemski lupus eritematosus). Kadar vzroka ni mogoče opredeliti, govorimo o esencialni krioglobulinemiji.

Krioglobulinemija tipa III lahko ob prevladi enega klona limfocitov B preide v tip II, kar pogosto vidimo pri kronični okužbi s HCV. Klonska razrast se lahko stopnjuje in pri približno 10 % bolnikov s krioglobulinemijo tipa II povzroči B-celični limfom. Krioglobulinemični vaskulitis je pri bolnikih s kroničnim HCV daleč najpomembnejši dejavnik tveganja za razvoj B-celičnega malignoma.

Krioglobulinemija je redka bolezen s prevalenco približno 1/100.000 prebivalcev, incidenca krioglobulinemičnega vaskulitisa pa znaša okoli 10/1.000.000 prebivalcev. Le 10–30 % bolnikov razvije simptomatsko krioglobulinemijo

oziroma krioglobulinemični vaskulitis. Bolezen je pogostejša v populacijah z večjo prevalenco kronične okužbe s HCV. V preteklosti je bil HCV najpogostejši vzrok mešane krioglobulinemije (80–90 %), po uvedbi direktno delujočih protivirusnih zdravil pa se je etiološka struktura spremenila, tako da danes avtoimunske bolezni predstavljajo skoraj polovico primerov. Mešana krioglobulinemija se zaradi tega pogosteje pojavlja pri ženskah in v mlajši starostni skupini.

KLINIČNA SLIKA KRIOGLOBULINEMIČNEGA VASKULITISA

Bolniki s krioglobulinemijo tipa I so pogosto asimptomatski, medtem ko so pri krioglobulinemiji tipa III klinični znaki praviloma blažji kot pri tipu II. Mešana krioglobulinemija se najpogosteje kaže s prizadetostjo kože, značilno kot tipna, neboleča purpura na okončinah, predvsem nogah. Prisotni so lahko tudi livedo reticularis, podkožni noduli, bule, vezikli in hladna urtikarija. Pri krioglobulinemiji tipa I je kožna prizadetost izraziteje odvisna od zunanje temperature in se kaže predvsem z znaki akralne hipoperfuzije, kot so Raynaudov fenomen, akrocianoza, ulceracije ali akralna nekroza.

Tabela 1. Razvrstitev krioglobulinemij. HCV – virus hepatitisa C, HBV – virus hepatitisa B, EBV – Epstein-Barr Virus, CMV – virus citomegalije (angl. *cytomegalovirus*), GN – glomerulonefritis.

Tip	Pogostejše vzročne bolezni	Redkeje vzročne bolezni	Delež
I	<ul style="list-style-type: none"> • Multipli mielom, • Waldenströmova makroglobulinemija, • ne-Hodgkinovi B-celični limfomi, • monoklonska imunoglobulinemija neopredeljenega pomena. 	<ul style="list-style-type: none"> • Solitarni plazmocitom, • kronična limfocitna levkemija, • druge limfoproliferativne bolezni. 	10–15 %
II	<ul style="list-style-type: none"> • Kronična okužba s HCV, • kronična okužba s HBV, • Sjögrenov sindrom, • sistemski lupus eritematosus. 	<ul style="list-style-type: none"> • Virusne okužbe: HIV, EBV, CMV, • kronične bakterijske okužbe, • limfoproliferativne bolezni, • druge avtoimunske bolezni, • esencialna (idiopatska) oblika. 	50–60 %
III	<ul style="list-style-type: none"> • Kronična okužba s HCV, • kronična okužba s HBV, • kronična okužba s HIV, • Sjögrenov sindrom, • sistemski lupus eritematosus, • revmatoidni artritis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Virusne okužbe: EBV, CMV, • kronične bakterijske okužbe: infekcijski endokarditis, postreptokokni GN, gobavost, Lymska bolezen, sifilis, bruceloza, rikecioza, • parazitne okužbe (npr. shistosomijaza, • toksoplazmoza, malarija), • glivične okužbe (npr. koccidiodomikoza), • druge avtoimunske bolezni, • kronične jetrne bolezni, • limfoproliferativne bolezni, • esencialna (idiopatska) oblika. 	25–40 %

Pri večini bolnikov z mešano krioglobulinemijo so prisotne simetrične artralgije velikih sklepov, medtem ko je pravi artritis redek in je neeroziven. Pri tipu I je prizadetost sklepov manj pogosta; boleče otekanje prstov je pogosto posledica ishemije ali nevropatije in ne primarne sklepne bolezni.

Najpogostejša nevrološka manifestacija mešane krioglobulinemije je senzorično-motorična periferna nevropatija, ki prizadene predvsem stopala do kolen, redkeje roke do zapestij; senzorični simptomi se pojavijo več mesecev pred motoričnimi. Prizadetost osrednjega živčevja je redka. Pri tipu I so nevrološki simptomi pogosteje povezani z osnovno limfoproliferativno boleznijo ali hiper-viskoznim sindromom ter vključujejo motnje vida, glavobol, zmedenost, vrto-glavico, ataksijo ali redkeje možgansko kap.

Ledvična prizadetost se pojavi pri približno tretjini bolnikov s krioglobulinemijo. Pri skoraj polovici bolnikov je potek indolenten, z mikroskopsko hematurijo, eritrocitnimi cilindri, različno stopnjo proteinurije ter ledvične okvare; takšna klinična slika je značilna za zgodnje ali manj aktivne oblike bolezni. Najpogosteje pa krioglobulinemični glomerulonefritis odkrijemo, kadar se kaže z akutnim nefritičnim sindromom/hitro napredujočim glomerulonefritsom, nefrotsko-nefritičnim sindromom ali nefrotskim sindromom. Ledvična prizadetost se lahko pokaže tudi kot akutna ledvična okvara z oligurijo, arterijsko hipertenzijo ter bornim urinskim sedimentom zaradi izrazite preglomerulne žilne prizadetosti. Arterijska hipertenzija je pogosta in je lahko maligna. Končna ledvična odpoved je redka.

Splošni simptomi, kot sta utrujenost in intermitentna vročina, so pogosti, vendar običajno blagi in nespecifični. Prizadetost črevesja, pljuč, srca in mrežnice je redka.

DIAGNOZA IN DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Ob kliničnem sumu na krioglobulinemični vaskulitis si do dokončne diagnoze pomagamo z laboratorijskimi preiskavami ter biopsijo prizadetega organa (kože, perifernih živcev, ledvic), opredeliti pa je treba tudi osnovni vzrok bolezni.

Med glavnimi preiskavami je meritev krioglobulinov v serumu. Preiskava se izvaja v specializiranih laboratorijih pod posebnimi pogoji (pri temperaturi 37 °C, brez antikoagulant), pridobitev izvida pa lahko traja tudi do dveh tednov. Z imunofenotipizacijo določimo sestavo krioglobulinov (tip I, II, III), kar nam pomaga pri nadaljnji diagnostiki vzroka. Do 40 % bolnikov s krioglobulinemijo tipa II ima lahko lažno negativen izvid, občasno pa je le-ta lažno negativen tudi

Tabela 2. Laboratorijske značilnosti krioglobulinemij.

Tip krioglobulinemije	Monoklonski zobec	Revmatoidni faktor (= revmatoidna aktivnost)	Komplement C4
I	prisoten	negativen	normalna
II	prisoten	pozitiven	znižana
III	odsoten	pozitiven	znižana

pri krioglobulinemiji tipa III. Kadar je klinični sum velik, krožečih krioglobulinov pa ni mogoče dokazati, lahko na njihovo prisotnost posumimo ob poliklonski hipergamaglobulinemiji (nespecifična), prisotnosti monoklonskega zobca, porabi komplementa zaradi aktivacije klasične poti (znižane vrednosti komplementa C4 in CH50) ter prisotnosti revmatoidne aktivnosti (tabela 2).

Aktivno bolezen spremlja povišana vrednost C-reaktivne beljakovine (angl. *C-reactive protein*, CRP) ter sedimentacija eritrocitov, lahko tudi anemija kroničnega vnetja. Pri večini bolnikov so pozitivna protitjedna protitelesa (angl. *anti-nuclear antibodies*, ANA).

Med osnovne preiskave za etiološko opredelitev krioglobulinemičnega vaskulitisa sodijo virusni označevalci (serologija za virusa hepatitisa C in B ter HIV, po potrebi verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR)), elektroforeza serumskih proteinov z imunofiksacijo za dokaz monoklonskega imunoglobulina ter osnovne imunoserološke preiskave za avtoimunske bolezni, vključno z ANA, protitelesi proti topnim jedrnim antigenom (angl. *extractable nuclear antigen*, ENA) (anti-Ro/anti-La), protitelesi proti dvojni vijačnici DNK (angl. *anti-double stranded DNA antibodies*, anti-dsDNA), protitelesi proti cikličnemu citrulinanemu peptidu (angl. *anti-citrullinated peptide antibody*, anti-CCP), revmatoidnim faktorjem in določitvijo komplementa (C3, C4, CH50). V okviru diferencialne diagnostike določamo še antifosfolipidna protitelesa, IgA, protitelesa proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA) in protitelesa proti glomerulni bazalni membrani (angl. *anti-glomerular basement membrane antibodies*, anti-GBM).

Biopsija kože pri mešani krioglobulinemiji značilno pokaže levkocitoklastični vaskulitis, pogosto tudi intraluminalne hialine trombe, imunofluorescenčna preiskava pa prikaže prisotnost imunskih kompleksov z IgG, IgM in C3. Pri krioglobulinemiji tipa I so značilne nevtetne trombotične spremembe z zaporo žilnega lumna, infarktom in/ali krvavitvami.

Histološki vzorec difuznega membranoproliferativnega glomerulonefritisa (MPGN) je prisoten pri več kot 80 % primerov krioglobulinemičnega glomerulonefritisa. Imunski kompleksi se odlagajo predvsem subendotelno in v mezangiju, kar vodi v aktivacijo komplementa in razvoj imunsko-kompleksnega glomerulonefritisa. Histološko so značilni endokapilarna proliferacija, razširitev mezangija

Tabela 3. Diferencialna diagnoza krioglobulinemičnega vaskulitisa. ANCA – protitelesa proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*), HSP – Henoch-Schönleinova purpura, TTP – trombotična trombocitopenična purpura, HUS – hemolitično-uremični sindrom.

Vaskulitis malih in srednjih žil	Sistemske bolezni vezivnega tkiva	Trombotične motnje	Okužbe
<ul style="list-style-type: none"> • ANCA, • IgA/HSP, • nodozni poliarteritis, • povzročen z zdravili, • povezan z okužbo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sjögrenov sindrom, • sistemski lupus eritematosus, • revmatoidni artritis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Antifosfolipidni sindrom, • TTP/HUS, • atrijski miksom 	<ul style="list-style-type: none"> • Rikecizioz, • malarija, • babezioza, • bartoneloza.

ter zadebelitev glomerulne bazalne membrane z dvojno konturo, pogosto pa so prisotni tudi intrakapilarni hialini depoziti (psevdotrombi), ki vsebujejo krioglobuline in pomagajo pri razlikovanju od lupusnega nefritisa. Na imunofluorescenci so prisotni granularni depoziti IgM, IgG in C3, elektronska mikroskopija pa pokaže predvsem subendotelne depozite, včasih organizirane v obliki mikrotubulov ali drobnih fibril. Polmeseci in nekroza so redkejši. Pri krioglobulinemiji tipa I je ledvična prizadetost posledica depozicije monoklonskih imunoglobulinov v glomerulnih kapilarah ter mikrovaskularne okluzije, ne pa imunsko-kompleksnega vaskulitisa.

Diferencialna diagnoza krioglobulinemičnega vaskulitisa je obširna (tabela 3) in vključuje predvsem druge sistemske vaskulitise malih in srednjih žil. Diferencialna diagnoza krioglobulinemičnega glomerulonefritisa vključuje druge imunsko-kompleksne glomerulonefritise z membranoproliferativnim vzorcem, predvsem lupusni nefritis in z okužbo povezan glomerulonefritis.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje krioglobulinemije je odvisno od etiologije in klinične slike bolezni ter poteka v sodelovanju s hematologi, infektologi in revmatologi. Ker je bolezen redka in etiološko heterogena, enotnih smernic ni; priporočila temeljijo na dostopnih raziskavah in klinični praksi.

Pri bolnikih s krioglobulinemijo tipa I in indikacijo za sistemsko zdravljenje (najpogosteje zaradi kožnih razjed) je zdravljenje usmerjeno proti plazmocitnemu ali limfoplazmocitnemu klonu. Če ni indikacije za zdravljenje osnovne hematološke bolezni, se zdravljenje krioglobulinemičnega vaskulitisa določa glede na vrsto monoklonskega imunoglobulina (tabela 4). Pri vseh bolnikih predstavljata izogibanje mrazu in nošenje kompresijskih nogavic osnovni nefarmakološki ukrep. Hiperviskozni sindrom in najhujše klinične oblike zdravimo s plazmaferezo, pogosto pa uporabljamo tudi glukokortikoide.

Pristop k zdravljenju mešane krioglobulinemije je drugačen, saj je patogeneza najpogosteje povezana z okužbami ali avtoimunskimi boleznimi. Kronična okužba s HCV je bila v preteklosti vodilni vzrok mešane krioglobulinemije, zato priporočila za zdravljenje tudi drugih, ne-HCV krioglobulinemij, v veliki meri temeljijo na izkušnjah z njenim zdravljenjem.

Pri mešani krioglobulinemiji, povezani s kronično HCV-okužbo, je ključna eradikacija virusa. Dodatna terapija, predvsem zdravljenje z rituksimabom, je odvisna od stopnje klinične prizadetosti.

Pri blagi do zmerni klinični sliki je zdravljenje prve izbire protivirusno zdravljenje, ki je lahko tudi zadostno, medtem ko je pri težjih oblikah potrebno sočasno imunosupresivno zdravljenje. Najtežje, življenjsko ogrožajoče oblike zdravimo dodatno z membransko plazmaferezo (tabela 4).

Tabela 4. Farmakološko zdravljenje krioglobulinemičnega vaskulitisa. BTK – Brutonova tirozin kinaza, MPF – membranska plazmafereza, HCV – virus hepatitisa C, DAA – neposredno delujoča protivirusna zdravila (angl. *direct-acting antiviral drugs*), SLE – sistemski lupus eritematosus. ► (stran 193)

Krioglobulinemija tipa I		
IgM-klon	Rituksimab +/- alkilirajoči citostatik (bendamustin/ciklofosfamid), zaviralci BTK	MPF pri hiperviskoznem sindromu in drugih življenjsko ogrožajočih oblikah; pogosto dodatek glukokortikoidov
IgG/IgA-klon	Bortezomib, protitelesa proti CD-38 (daratumumab, izatuksimab), imunomodulatorna zdravila (lenalidomid, talidomid)	
Mešana krioglobulinemija		
Kronična okužba s HCV	Blaga do zmerna bolezen: • purpura, • artralgijske ali artritise, • mialgije, • splošni simptomi, • izolirana senzorična nevropatija, • glomerulonefritis brez ledvične okvare, brez nefrotskega sindroma.	DAA +/- kratkoročno zdravljenje s srednjimi odmerki metilprednizolona 0,4 mg/kg ob kontraindikaciji za DAA: + rituksimab 375 mg/m ² telesne površine na dneve 1, 8, 15 in 22
	Huda bolezen: • kožne razjede, • ishemija tkiv, • huda periferna nevropatija (motorična nevropatija, • multipla mononevropatija), • glomerulonefritis z ledvično okvaro ali nefrotskim sindromom, • prizadetost prebavil, • prizadetost srca.	DAA + rituksimab 375 mg/m ² telesne površine na dneve 1, 8, 15 in 22 +/- 3 pulzi metilprednizolona 0,5-1 g, nato peroralno 0,8 mg/kg +/- MPF
	Refraktarna blaga do zmerna bolezen	
	Življenje ogrožajoča bolezen: • hitro napredujoči glomerulonefritis, • prizadetost osrednjega živčevja, • intestinalna ishemija, • alveolarna krvavitev.	DAA + rituksimab 375 mg/m ² telesne površine na dneve 1, 8, 15 in 22 + 3 pulzi metilprednizolona 0,5-1 g, nato peroralno 0,8 mg/kg + MPF
Neinfekcijske mešane krioglobulinemije: • avtoimunske bolezni (Sjögrenov sindrom, SLE), • esencialna krioglobulinemija.	Blaga do zmerna bolezen	Zdravljenje osnovne bolezni + glukokortikoidi +/- metotreksat, kolhicin ^a
	Huda bolezen	Rituksimab 375 mg/m ² telesne površine na dneve 1, 8, 15 in 22
	Refraktarna blaga do zmerna bolezen	
	Refraktarna huda bolezen	Rituksimab 375 mg/m ² telesne površine na dneve 1, 8, 15 in 22 + ciklofosfamid
	Življenje ogrožajoča bolezen	Rituksimab 375 mg/m ² telesne površine na dneve 1, 8, 15 in 22 + 3 pulzi metilprednizolona 0,5-1 g, nato peroralni metilprednizolon 0,8 mg/kg + ciklofosfamid + MPF

^a monoterapija pri izolirani prizadetosti kože

Imunosupresivno zdravljenje zahteva previdnost pri bolnikih z latentno okužbo z virusom hepatitisa B (HBV) zaradi tveganja reaktivacije, ki lahko vodi v fulminantni hepatitis in odpoved jeter. Pred uvedbo je priporočena protivirusna profilaksa ter spremljanje vrednosti plaščnega antigena virusa hepatitisa B (angl. *hepatitis B virus surface antigen*, HBsAg) in HBV-DNK med zdravljenjem in po njem. Tudi pri drugih povzročiteljih velja, da se okužbo najprej zdravi z ustreznim antibiotikom, protivirusnim zdravilom ali antiparazitikom. Imunosupresiji se izogibamo, dokler okužba ni pod nadzorom. Izjema je življenjsko ogrožajoč vaskulitis, ko lahko ob hkratnem zdravljenju okužbe prehodno uvedemo glukokortikoide ali plazmaferezo.

Zdravljenje neinfekcijske mešane krioglobulinemije, ki je najpogosteje povezana z avtoimunskimi boleznimi (Sjögrenov sindrom, sistemski lupus eritematosus, revmatoidni artritis), temelji na zdravljenju osnovne bolezni. Pri blažjih oblikah vaskulitisa dodamo nizke odmerke glukokortikoidov in/ali metotreksat, pri izolirani kožni prizadetosti lahko zadošča že zdravljenje s kolhicinom. Pri hujših oblikah uvedemo dodatno imunosupresivno zdravljenje po enakih načelih kot pri HCV-krioglobulinemičnemu vaskulitisu (tabela 4).

Po aplikaciji rituksimaba se lahko v 5–15 % primerov pojavi specifičen neželeni učinek – z rituksimabom povezan zagon vaskulitisa (podoben serumski bolezni), ki je povezan z visoko smrtnostjo (> 50 %). Tveganje je večje pri visokih koncentracijah krioglobulinov, težji klinični sliki bolezni ter pri shemi z dvema odmerkoma po 1 g v razmaku dveh tednov. Rituksimab apliciramo ob standardni premedikaciji.

Zdravljenje z intravenskimi imunoglobulini (IVIG) je relativno kontraindicirano, saj lahko poslabša osnovno bolezen, povzroča tromboze in ishemijo vitalnih organov.

Neimunološki ukrepi zdravljenja krioglobulinemičnega glomerulonefritisa so enaki kot pri drugih oblikah glomerulonefritisa. Cilj sta zmanjšanje proteinurije z zaviralci angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE), zaviralci angiotenzinskih receptorjev (angl. *angiotensin II receptor blockers*, ARB) in zaviralci natrij-glukoze prenašalca 2 (angl. *sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT2) ter ustrezná ureditev krvnega tlaka.

PONOVITEV BOLEZNI NA PRESAJENI LEDVICI

Opisani so le posamezni primeri/serije primerov ponovitve bolezni na presajeni ledvici, ki je možna ob vztrajanju osnovnega vzroka (zlasti okužbe s HCV).

PRIPOROČENA LITERATURA

- Cacoub P, Vieira M, Saadoun D. Cryoglobulinemia - One name for two diseases. *N Engl J Med.* 2024; 391 (15): 1426–39. doi: 10.1056/NEJMra2400092
- Kidney Disease: Improving global outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022; 102 (6S): S129–205. doi: 10.1016/j.kint.2022.07.013
- Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, et al. The cryoglobulinaemias. *Lancet.* 2012; 379 (9813): 348–60. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60242-0
- Muchtar E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. *Blood.* 2017; 129 (3): 289–98. doi: 10.1182/blood-2016-09-719773

METABOLNE IN DEDNE GLOMERULNE BOLEZNI

Miodrag Janić¹

Diabetična ledvična bolezen

OPOMNIKI

- Zgodnje odkrivanje: priporoča se aktivno presejanje z določanjem razmerja albumin/kreatinin v urinu in ocenjevanjem hitrosti glomerulne filtracije vsaj enkrat letno pri vseh osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 (od diagnoze dalje) in tipa 1 (prvič po petih letih trajanja bolezni).
- Večfaktorski pristop: zdravljenje diabetične ledvične bolezni ne obsega le urejanja glikemije, temveč zahteva sočasno in intenzivno obvladovanje krvnega tlaka, lipidov, telesne teže in albuminurije.
- Štirje stebri zdravljenja: temelj nefroprotektivnega zdravljenja pri sladkorni bolezni tipa 2 predstavljajo zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralci angiotenzinske konvertaze ali zaviralci angiotenzinskih receptorjev), zaviralci natrij-glukoznega prenašalca 2, finerenon in agonisti receptorjev za glukagonu podoben peptid 1.
- Varnost bolnika: dosledno upoštevanje pravila SADMANS – začasna prekinitiv določenih zdravil (metformin, zaviralci natrij-glukoznega prenašalca, zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron, diuretiki) ob akutnih boleznih z možnostjo dehidracije preprečuje akutno ledvično okvaro ter laktacidozo ali ketoacidozo.
- Individualizacija: pri napredovali ledvični bolezni in starejših bolnikih je treba ciljne vrednosti (glikirani hemoglobin, krvni tlak) prilagoditi z namenom preprečevanja hipoglikemij in padcev.
- Napotitev k nefrologu: potrebna je ob atipičnem poteku (odsotnost retinopatije pri tipu 1, hematurija), hitrem upadu ocenjene hitrosti glomerulne filtracije ali ko se ocenjena hitrost glomerulne filtracije zmanjša pod 30 ml/min/1,73 m².

¹ Izr. prof. dr. Miodrag Janić, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; miodrag.janic@kclj.si

DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA, ETIOPATOGENEZA

Definicija

Diabetična ledvična bolezen (DLB) je kronični zaplet sladkorne bolezni. Označujeta jo vztrajna albuminurija in upad glomerulne filtracije ali kombinacija obojega ob predhodni izključitvi drugih primarnih ali sekundarnih ledvičnih bolezni pri osebi s sladkorno boleznijo. Diagnoza je klinična in temelji na prisotnosti strukturnih ali funkcionalnih nepravilnosti ledvic, ki trajajo več kot tri mesece.

DLB je heterogena bolezen z različnimi kliničnimi fenotipi in patofiziološkimi mehanizmi, ki se razlikujejo med osebami s sladkorno boleznijo tipa 1 in tipa 2. Izrazu »diabetična nefropatija« se v sodobni klinični praksi izogibamo, razen če je diagnoza histološko potrjena z biopsijo.

Etiopatogeneza

Razvoj DLB je posledica zapletenega medsebojnega delovanja genetskih in okoljskih dejavnikov. Hiperglikemija sproži tri ključne, medsebojno prepletene mehanizme: presnovne motnje in oksidativni stres, hemodinamske spremembe ter vnetje in fibrozo, kar s kliničnimi posledicami povzema tabela 1.

Presnovne motnje in oksidativni stres

Kronična znotrajcelična hiperglikemija aktivira škodljive biokoemijske poti, vključno s tvorbo končnih produktov napredovale glikacije (angl. *advanced glycation end-products*, AGE), poliolno potjo in aktivacijo protein-kinaze C. Kopičenje AGE in preobremenitev mitohondrijev vodita v oksidativni stres, psevdohipoksijo in kronično vnetje. Ti procesi neposredno poškodujejo podocyte in endotelij ter sprožijo sintezo zunajceličnega matriksa, kar okvari glomerulno filtracijsko pregrado.

Hemodinamske spremembe

V zgodnji fazi je ključna znotrajglomerulna hipertenzija. Povečana reabsorpcija natrija in glukoze prek natrij-glukoznih prenašalcev 2 (angl. *sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT2) v proksimalnem tubulu zmanjša dostavo natrija do makule dense, kar prek tubuloglomerulne povratne zanke povzroči vazodilatacijo aferentne arteriole. Sočasna aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron (angl. *renin-angiotensin-aldosteron system*, RAAS) povzroči vazokonstrikcijo eferentne arteriole. Povečan znotrajglomerulni tlak mehansko uničuje podocyte, kar vodi v njihov propad in glomeruloskleroza.

Vnetje in fibroza

Presnovni in hemodinamski stres ter aktivacija mineralokortikoidnih receptorjev sprožijo kaskado vnetnih citokinov in profibrotičnih dejavnikov, zlasti transformirajočega ravnega dejavnika β (angl. *transforming growth factor β* , TGF- β). To vodi do prekomernega odlaganja kolagena in fibronektina, zadebelitve bazalne membrane in nepovratne tubulointersticijske fibroze.

Tabela 1. Patofiziološki mehanizmi in klinične posledice pri naravnem poteku diabetične ledvične bolezni. SGLT2 – natrij-glukozni prenašalec 2 (angl. *sodium-glucose cotransporter 2*), RAAS – sistem renin-angiotenzin-aldosteron (angl. *renin-angiotensin-aldosterone system*), GF – glomerulna filtracija.

Patofiziološki mehanizem	Klinična posledica
Poškodba podocitov in glomerulne filtracijske pregrade	zmerno zvečana albuminurija (mikroalbuminurija) in kasneje močno zvečana albuminurija (makroalbuminurija, nefrotski sindrom)
Hiperfiltracija (aktivnost SGLT2, RAAS)	povečana GF v začetni fazi, ki ji sledi glomeruloskleroza
Tubulointersticijska fibroza	progressiven upad GF, renalna anemija (propad celic, ki tvorijo epoetin)
Zadrževanje natrija	arterijska hipertenzija, edemi, odpornost na diuretike
Kopičenje uremičnih toksinov	sistemski simptomi uremije (slabost, srbež, nevropatija)

Epidemiologija

DLB je vodilni vzrok za končno ledvično odpoved (KLO) in zajema 30–50 % vseh bolnikov na nadomestnem ledvičnem zdravljenju. Med osebami s sladkorno boleznijo je prevalenca DLB 20–40 %. Pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 1 se bolezen redko razvije v prvih petih letih, vrh incidence pa doseže med 15. in 20. letom trajanja bolezni. Odsotnost proteinurije po 25 letih pomembno zmanjša tveganje za njen kasnejši nastanek. Pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 je zaradi dolgotrajne asimptomatske hiperglikemije DLB lahko prisotna že ob postavitvi diagnoze sladkorne bolezni (pri približno 7 % bolnikov).

Prevalenca DLB narašča s staranjem populacije in incidenco debelosti. Pomembno je poudariti, da je DLB neodvisen dejavnik tveganja za srčno-žilno umrljivost. Verjetnost smrti zaradi srčno-žilnih dogodkov je pri teh bolnikih bistveno višja od verjetnosti napredovanja v KLO. To narekuje potrebo po celostnem, večfaktorskem zdravljenju, ki presega zgolj uravnavanje glikemije.

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika DLB se razvija počasi in postopoma.

Zgodnja (asimptomatska) faza

V začetnih fazah bolezen običajno ne povzroča težav, zato je ključno redno pre-sejanje. Prisotni so:

- zmerno zvečana albuminurija – prvi znak je pojav majhnih količin albumina v urinu (30–300 mg/dan), ki jih običajni testni lističi lahko še ne zaznajo,
- hiperfiltracija – ledvična funkcija (ocena glomerulne filtracije (oGF)) je lahko v tej fazi celo prekomerno povečana in
- arterijska hipertenzija – pogosto se pojavi zgodaj in pospešuje napredovanje bolezni.

Napredovala (simptomatska) faza

Z napredovanjem okvar se pojavijo znaki:

- proteinurija – izločanje beljakovin preseže 300 mg/dan; urin se lahko peni,
- edemi (oteklina) – zaradi izgube beljakovin telo zadržuje tekočino, kar vodi v otekanje gležnjev, nog ali obraza (zlasti zjutraj),
- zmanjšanje ledvične funkcije – oGF začne postopoma upadati,
- arterijska hipertenzija – krvni tlak postane težje obvladljiv (rezistentna hipertenzija).

Pozna faza (končna ledvična odpoved)

Ko se ledvična funkcija močno zmanjša (oGF < 15 ml/min/1,73 m²), se, če se pravočasno ne začne z nadomestnim zdravljenjem, razvijejo simptomi uremije:

- splošna utrujenost,
- izguba apetita,
- slabost in bruhanje,
- srbenje kože,
- značilna blede siva barva kože – anemija,
- težave s koncentracijo in
- zadihanost – kopičenje tekočine v pljučih.

DIAGNOZA

Diagnostika temelji na dveh označevalcih, ki odražata različne vidike ledvične okvare: albuminuriji (razmerje albumin/kreatinin v urinu (angl. *albumin-to-creatinine ratio*, ACR)), ki kaže na okvaro glomerulne filtracijske pregrade in endotelijsko disfunkcijo, in oGF, ki je kazalnik funkcijske okvare ledvic. Za postavitev diagnoze DLB morajo biti znaki ledvične okvare prisotni vsaj tri mesece.

Diagnoza vključuje enega ali oba naslednja kazalca:

- zvečana albuminurija: ACR ≥ 3 mg/mmol in/ali
- zmanjšana glomerulna filtracija: oGF < 60 ml/min/1,73 m².

Ker imajo osebe s sladkorno boleznijo lahko tudi druge bolezni ledvic, se diagnoza DLB postavi na podlagi verjetnosti. DLB je zelo verjetna, če je prisotna visoko zvečana albuminurija (makroalbuminurija) in/ali če je prisotna zmerno zvečana albuminurija (mikroalbuminurija) in hkrati diabetična retinopatija. Prisotnost retinopatije je ključna zlasti pri sladkorni bolezni tipa 1, kjer je povezava med spremembami na očesnem ozadju in ledvicah zelo močna.

Zaradi asimptomatskega poteka v zgodnjih fazah bolezni je aktivno presejanje edini način za pravočasno odkrivanje DLB. Različen naravni potek bolezni pri sladkorni bolezni tipa 1 in tipa 2 narekuje specifične časovne okvire: pri osebah s tipom 1 se presejanje začne pet let po diagnozi, pri osebah s tipom 2 pa takoj ob diagnozi.

Zlati standard za presejanje je določitev ACR v priložnostnem (naključnem) vzorcu urina. 24-urno zbiranje urina za presejanje ni več potrebno in se opušča zaradi nepraktičnosti in pogostih napak pri zbiranju. Pomembno je poudariti, da

ima izločanje albumina visoko biološko variabilnost. Na rezultat lahko vplivajo številni prehodni dejavniki, kot so intenzivna telesna vadba v zadnjih 24 urah, vročinska stanja, okužbe sečil, dekompenzirano srčno popuščanje, izrazita hiperglikemija ali menstruacija. Zato diagnoze ne smemo postaviti na podlagi enega samega patološkega izvida. Za potrditev trajne albuminurije sta potrebna vsaj dva patološka vzorca od treh, odvzetih v obdobju treh do šestih mesecev.

Za oGF se priporoča uporaba enačbe CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), ki temelji na serumski koncentraciji kreatinina. Če je ocena na podlagi kreatinina nezanesljiva (npr. pri bolnikih z amputacijami, izrazito mišično atrofijo ali kaheksijo, kjer je proizvodnja kreatinina zmanjšana), se priporoča uporaba enačbe, ki temelji na cistatinu C. To je beljakovina, ki jo tvorijo vse celice z jedrom in je manj odvisen od mišične mase.

Klasifikacija tveganja in pogostost spremljanja

Po potrditvi diagnoze se DLB klasificira na podlagi kombinacije oGF in ravnih ACR. Ta sistem, znan kot klasifikacija KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), napoveduje tveganje za napredovanje kronične ledvične bolezni (KLB), srčno-žilne zaplete in umrljivost. Za ustrezno oceno tveganja in določitev pogostosti spremljanja je treba opredeliti obe komponenti. Ledvično funkcijo razdelimo na šest stopenj glede na oGF (G1–G5), albuminurijo pa na tri stopnje glede na ACR (A1–A3). Pogostost spremljanja bolnika je odvisna od stopnje tveganja, ki jo določa presečišče teh kazalcev v t. i. KDIGO vročinskem zemljevidu (angl. *KDIGO heat map*), ki ga prikazuje slika 1:

- nizko tveganje (zelena): če ni drugih znakov ledvične bolezni, zadostuje pre-sejanje enkrat letno,
- zmerno tveganje (rumena): priporočeno je zdravljenje in spremljanje enkrat letno,
- visoko tveganje (oranžna): priporočeno je zdravljenje in spremljanje dvakrat letno in
- zelo visoko tveganje (rdeča in temno rdeča): priporočeno je zdravljenje in spremljanje trikrat do štirikrat (ali večkrat) letno, kar pomeni kontrole vsake 1–3 mesece, odvisno od potrebe po prilagajanju zdravljenja in spremljanju zapletov.

Pogostejše spremljanje je ključno za pravočasno odkrivanje napredovanja bolezni in uvedbo ali prilagoditev nefroprotektivnega zdravljenja.

Pomembno je poudariti, da klasifikacija KDIGO ne napoveduje le tveganja za napredovanje KLB, temveč neposredno odraža tudi tveganje za srčno-žilne zaplete in splošno umrljivost. Tveganje se stopnjuje skladno z barvno lestvico: od nizkega (zelena) do zelo visokega (temno rdeča). Pri tem ima albuminurija ključno vlogo, saj je povečano izločanje albumina (stopnji A2 in A3) močan neodvisen napovedni dejavnik srčno-žilne umrljivosti, tudi pri bolnikih z ohranjeno glomerulno filtracijo. Pri osebah z DLB je verjetnost smrti zaradi srčno-žilnih dogodkov večja od verjetnosti napredovanja v KLO.

			Kategorija albuminurije		
			A1	A2	A3
			normalna do blago zvečana	zmerno zvečana	visoko zvečana
			< 3 mg/mmol	3–29 mg/mmol	≥ 30 mg/mmol
oGF [ml/min/1,73 m ²]	G1	≥ 90	presejanje 1	zdravljenje 1	zdravljenje in napotitev 2
	G2	60–89			
	G3a	45–59	zdravljenje 1	zdravljenje 2	zdravljenje in napotitev 3
	G3b	30–44	zdravljenje 2	zdravljenje in napotitev 3	
	G4	15–29	zdravljenje in napotitev 3	zdravljenje in napotitev 4 +	zdravljenje in napotitev 4 +
	G5	< 15	zdravljenje in napotitev 4 +		

Slika 1. Klasifikacija kronične ledvične bolezni (KLB) in opredelitev tveganja glede na oceno hitrosti glomerulne filtracije in albuminurije. Številke v barvnih poljih označujejo priporočeno minimalno število kontrolnih pregledov spremljanja delovanja ledvic na leto. oGF – ocena glomerulne filtracije.

Indikacije za napotitev k nefrologu

- Napredovala DLB, kar opredeljuje že klasifikacija KDIGO:
 - bolniki z oGF < 30 ml/min/1,73 m² (G4, G5) zaradi priprave na nadomestno ledvično zdravljenje (dializa ali presaditev),
 - bolniki z zmerno zvečano albuminurijo (A2) in oGF < 45 ml/min/1,73 m² (G3b–G5) ter
 - bolniki z visoko zvečano albuminurijo (A3).
- Zapleti DLB; težave pri obvladovanju zapletov, kot so:
 - anemija,
 - sekundarni hiperparatiroidizem,
 - mineralna in kostna bolezen ali
 - elektrolitske motnje (npr. hiperkaliemija).
- Hitro napredovanje DLB: poleg hitrega zmanjšanja oGF tudi vztrajno naraščanje albuminurije kljub urejenemu krvnemu tlaku in urejeni glikemiji.

Pri osebi s sladkorno boleznijo in KLB je treba tudi opredeliti, ali je slednja neposredna posledica sladkorne bolezni. Napačna diagnoza DLB lahko bolnika prikrajša za specifično zdravljenje primarne ledvične bolezni (npr. imunosupresivno zdravljenje pri glomerulonefritisu). Verjetnost za nediabetično ledvično bolezen je večja ob prisotnosti atipičnih znakov. Kazalniki atipičnega poteka, ki zahtevajo napotitev k nefrologu, so:

- Odsotnost diabetične retinopatije: pri osebi s sladkorno boleznijo tipa 1 obstaja močna povezava med retinopatijo in nefropatijo. Če ima oseba s sladkorno boleznijo tipa 1 visoko zvečano albuminurijo, a nima znakov retinopatije, je verjetnost DLB majhna.
 - Pri osebi s sladkorno boleznijo tipa 2 ta povezava ni tako izrazita, vendar odsotnost retinopatije vseeno povečuje sum na drugo etiologijo.
- Hiter upad ledvičnega delovanja: zmanjšanje oGF za več kot 5 ml/min/1,73 m² na leto je hitrejši od pričakovanega pri običajni DLB in lahko kaže na ishemično ledvično bolezen ali hitro napredujoči nefritis.
- Nenaden pojav velike proteinurije: razvoj nefrotskega sindroma (proteinurija > 3,5 g/dan) v kratkem času ni značilen za klasični potek DLB.
- Aktivni urinski sediment: prisotnost eritrocitov (hematurija), zlasti dismorfnih eritrocitov ali eritrocitnih cilindrov, kaže na proliferativni glomerulonefritis. Levkocitni cilindri lahko kažejo na intersticijski nefritis.
- Refraktarna arterijska hipertenzija: arterijska hipertenzija, ki je ni mogoče nadzorovati s tremi ali več antihipertenzivi, lahko kaže na renovaskularno bolezen (npr. stenozo ledvične arterije).
- Kratek čas trajanja sladkorne bolezni tipa 1: pojav znakov KLB v manj kot petih letih po diagnozi sladkorne bolezni tipa 1 močno nakazuje na drugo bolezen.
- Sistemski znaki druge bolezni: prisotnost povišane telesne temperature, izpuščaje, bolečin v sklepih ali drugih znakov vaskulitisa.

V teh primerih je pogosto indicirana biopsija ledvice, ki edina lahko dokončno opredeli vrsto ledvične bolezni.

ZDRAVLJENJE

Obravnavanje DLB zahteva celosten pristop, ki presega zgolj urejanje glikemije. Temelji na večfaktorskem zdravljenju, ki vključuje spremembo življenjskega sloga, urejanje krvnega tlaka in dislipidemije ter uporabo zdravil z dokazanim nefroprotektivnim učinkom.

Splošna priporočila

Nefarmakološki ukrepi

Nefarmakološki ukrepi oz. prilagoditev življenjskega sloga so neločljiva dopolnitev farmakološkega zdravljenja KLB. Pri bolnikih s stopnjo ledvične okvare G3–G5 je ključna omejitev vnosa beljakovin na 0,8 g/kg/dan ob hkratnem preprečevanju malnutricije, saj vnos nad 1,3 g/kg/dan povečuje znotrajglomerularni tlak in pospešuje propad nefronov. Nasprotno pa bolniki na nadomestnem ledvičnem

zdravljenju (hemo- ali peritonealna dializa) zaradi dializnih izgub in katabolnih procesov potrebujejo višji vnos beljakovin (1,0–1,2 g/kg/dan). Naraščajoče število dokazov potrjuje prednost rastlinskih beljakovin, ki zaradi nižje acidogenosti in manjše biološke dostopnosti fosforja olajšajo obvladovanje metabolične acidoze in hiperfosfatemije. Poleg sestave diete je potreben nadzor vnosa natrija (< 2 g/dan, kar ustreza < 5 g soli), saj visok vnos soli neposredno izniči antiproteinurični učinek zaviralcev RAAS. Celostno obravnavo dopolnjujeta še opustitev kajenja in priporočilo za vsaj 150 minut zmerne do intenzivne telesne dejavnosti tedensko, ki poleg optimizacije glikemičnega nadzora neposredno zmanjšuje srčno-žilno tveganje.

Urnvananje glikemije

Urnvananje glikemije je temeljni terapevtski cilj v zgodnjih fazah KLB, saj učinkovito preprečuje razvoj albuminurije. V napredovalih stadijih bolnikov varnostni profil prevlada nad intenzivnostjo vodenja bolezni. Ciljne vrednosti glikiranega hemoglobina (HbA1c) določamo individualno v razponu med < 6,5 % in < 8,0 %. Nižje vrednosti (od < 6,5 % do 7,0 %) so priporočljive pri mlajših bolnikih z začetnimi stopnjami bolezni (G1–G2) z dolgo pričakovano življenjsko dobo. Višji cilji (< 8,0 %) pa so sprejemljivi pri napredovali KLB (G4–G5), anamnezi hudih hipoglikemij ali ob prisotnosti zapletenih pridruženih bolezni. Z uveljavitvijo sistemov za neprekinjeno merjenje glukoze v medceličnici (angl. *continuous glucose monitoring*, CGM) postaja kazalnik čas v ciljnem območju (angl. *time in range*, TIR) klinični standard. Cilj je doseči > 70 % časa v intervalu glukoze 3,9–10,0 mmol/l, ob hkratnem omejevanju hipoglikemij na < 4 % časa pod 3,9 mmol/l oz. < 1 % časa pod 3,0 mmol/l. Temelj antihiperглиkemičnega zdravljenja pri osebi s sladkorno boleznijo tipa 2 in KLB predstavljata metformin in zaviralec SGLT2. Tabela 2 prikazuje prilagoditve v Sloveniji dostopnih antihiperглиkemičnih zdravil glede na stopnjo KLB.

Zdravljenje arterijske hipertenzije

Arterijska hipertenzija je s KLB v recipročnem odnosu, saj se pojavlja tako kot njen primarni vzrok kot tudi njena posledica. Antihipertenziv prve izbire je zaviralec angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE) ali zaviralec angiotenzinskih receptorjev (angl. *angiotensin II receptor blocker*, ARB). Medtem ko je standardni ciljni krvni tlak < 130/80 mmHg, smernice Ameriškega diabetološkega združenja (American Diabetes Association, ADA) 2026 na podlagi raziskave BPROAD (Blood Pressure Control Target in Diabetes) spodbujajo še strožji nadzor sistoličnega krvnega tlaka na < 120 mmHg, če ga bolnik varno prenaša, ob skrbnem spremljanju morebitnih neželenih učinkov (vrtoglavica, zmanjšanje oGF). Takšen pristop dokazano dodatno zmanjša tveganje za možgansko kap, srčno popuščanje in srčno-žilno umrljivost, čeprav ne vpliva bistveno na zmanjšanje ledvične funkcije. Pri tem je nujno prilagajanje zdravljenja posamezniku, zlasti pri starejših s tveganjem za ortostatsko hipotenzijo, kjer se zaradi preprečevanja padcev in morebitne akutne ledvične okvare priporoča manj strog pristop k zniževanju krvnega tlaka.

Tabela 2. Prilaganje antihiperlipidemičnih zdravil glede na stopnjo kronične ledvične bolezni (KLB). oGF – ocena glomerulne filtracije, KLO – končna ledvična odpoved, SGLT2 – natrij-glukozni prenašalec 2 (angl. *sodium-glucose cotransporter 2*), GLP-1 – glukagonu podoben peptid 1 (angl. *glucagon-like peptide-1*), GIP – od glukoze odvisni inzulinotropni polipeptid (angl. *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), DPP-4 – dipeptidil peptidaza 4, KLB – kronična ledvična bolezen.

Skupina / učinkovina	oGF > 45 ml/min/1,73 m ²	oGF 30–45 ml/min/1,73 m ²	oGF < 30 ml/min/1,73 m ²	KLO (dializa)
Metformin	2.000–3.000 mg/dan	zmanjšati odmerek na 50 % (največ 1.000 mg/dan); ne uvajati na novo	kontraindiciran (nevarnost laktacidoze)	kontraindiciran
Zaviralci SGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin)	priporočeni (upočasnitev napredovanja ledvične bolezni in zmanjšanje tveganja za srčno popuščanje)	priporočeni (antihiperlipidemična učinkovitost se zmanjša, ostaja zaščitno delovanje na srce in ledvice)	uvajanje varno in priporočeno, če oGF ≥ 20 ml/min/1,73 m ² ; nadaljevanje do dialize; če se oGF zmanjša pod 20 ml/min/1,73 m ² , se lahko varno nadaljuje	ne rutinsko, nadaljevanje do nastopa dialize ali presaditve ledvice; varnost pri dializi se še preučuje
Agonisti receptorjev za GLP-1 (semaglutid, dulaglutid)	priporočeni (upočasnitev napredovanja ledvične bolezni in zmanjšanje srčno-žilnega tveganja)		varni; dokazana korist tudi pri napredovali bolezni	varni; lahko se uvede ali nadaljuje pri bolnikih na dializi za zmanjšanje srčno-žilnega tveganja in umrljivosti
Agonist receptorjev za GIP/GLP-1 (tirzepatid)	brez prilagoditev		omejeni podatki; raziskave kažejo zmanjšanje albuminurije brez zmanjšanja oGF	ni podatkov; previdnost
Zaviralci DPP-4				
Sitagliptin	100 mg	50 mg		25 mg
Linagliptin	5 mg			
Sulfonilsečnine				
Gliklazid	brez prilagoditev	previdnost (povečano tveganje za hipoglikemijo)	odsvetovan (oz. z veliko previdnostjo in nizkimi odmerki)	kontraindiciran
Glikvidon	brez prilagoditev (95-% izločanje z žolcem); zdravilo izbora v skupini sulfonilsečnih pri napredovali KLB			
Repaglinid	brez prilagoditev		začetni odmerek 0,5 mg, previdno titriranje	varen (s prilagoditvijo odmerka)
Inzulini	brez prilagoditev	potrebno zmanjšanje odmerka; zmanjšan ledvični očistek insulina poveča tveganje za hipoglikemijo	potrebno znatno zmanjšanje odmerka (tudi do 50 %)	potrebno prilaganje posamezniku, nevarnost za hipoglikemijo

Zdravljenje dislipidemije

Dislipidemija pri bolnikih s KLB zahteva intenzivno obravnavo, saj se ti bolniki skladno s smernicami Evropskega kardiološkega združenja (European Society of Cardiology, ESC) večinoma uvrščajo v skupino z zelo velikim srčno-žilnim tveganjem, zlasti ob oGF < 45 ml/min/1,73 m² ali prisotni albuminuriji. Ciljna vrednost holesterola lipoproteinov nizke gostote (angl. *low-density lipoprotein*, LDL) je < 1,4 mmol/l, hkrati pa je cilj še vsaj 50-% znižanje glede na izhodišče. Zdravljenje s statini v najvišjih preverjenih odmerkih je priporočljivo za vse bolnike, ki še niso na nadomestnem zdravljenju s hemodializo. Pri tistih, ki se zdravijo z dializo, statinov ne uvajamo na novo, že uvedeno zdravljenje pa ohranimo. Če ciljne vrednosti po štirih do šestih tednih niso dosežene, uvedemo ezetimib, pri čemer najnovejša priporočila spodbujajo čim zgodnejšo uporabo kombiniranega zdravljenja, v primeru neuspeha pa so pri bolnikih z zelo velikim tveganjem po odobritvi konzilija indicirani zaviralci proprotein konvertaze subtilizin/keksin tipa 9 (angl. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*, PCSK9). Pri hipertrigliceridemiji ostajajo prva izbira statini, medtem ko se fibrati zaradi pomanjkanja dokazov o zmanjševanju srčno-žilnega tveganja uporabljajo predvsem za preprečevanje pankreatitisa pri vrednostih > 10 mmol/l, v sekundarni preventivi ob rezidualni hipertrigliceridemiji pa se svetuje razmislek o uporabi ikozapent etila.

Usmerjeno farmakološko zdravljenje

Pri osebah s KLB in albuminurijo > 30 mg/mmol je terapevtski cilj vsaj 30-% zmanjšanje albuminurije, kar upočasni slabšanje ledvične funkcije.

Sodobno zdravljenje DLB pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 je usmerjeno v neposredno zaščito organov (ledvic in srčno-žilnega sistema). Priporočena je uporaba štirih stebrov zdravljenja, ki delujejo aditivno. Takšen pristop predstavlja najboljšo možnost za preprečevanje KLO in srčno-žilne umrljivosti, saj naslavlja vse opisane patofiziološke mehanizme bolezni.

Prvi steber

Zaviralci RAAS (zaviralci ACE ali ARB) predstavljajo temelj farmakološkega zdravljenja bolnikov z DLB ob prisotnosti albuminurije in/ali arterijske hipertenzije. Njihov ključni mehanizem delovanja je zmanjšanje znotrajglomerulnega tlaka z vazodilatacijo eferentne arteriole, sočasno pa učinkovito znižujejo sistemski krvni tlak. Zaradi povečanega tveganja za akutno ledvično okvaro in hiperkaliemijo je sočasna uporaba zaviralcev ACE in ARB kontraindicirana. Ob uvedbi zdravljenja ali titraciji odmerka je pričakovan prehodni porast serumskega kreatinina (do 30 % glede na izhodiščno vrednost). Ta pojav ni znak nefrotoksičnosti, temveč klinični pokazatelj hemodinamske učinkovitosti zdravila (zmanjšanje oGF), zato zdravljenja ne prekinjamo, razen če porast kreatinina preseže 30 %.

Drugi steber

Zaviralci SGLT2 so zdravila izbora za vse osebe s sladkorno boleznijo tipa 2 in KLB, neodvisno od potrebe po dodatnem uravnavanju glikemije. Uvedba zdravila

je indicirana pri oGF ≥ 20 ml/min/1,73 m². Njihov mehanizem delovanja temelji na ponovni vzpostavitvi tubuloglomerulne povratne zanke (povečan dovod natrija do makule dense), kar vodi v vazokonstrikcijo aferentne arteriole. To zmanjša znotrajglomerulni tlak in hiperfiltracijo. Dokazano upočasnijo napredovanje KLB v KLO in zmanjšajo tveganje za hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja. Če oGF med zdravljenjem pade pod 20 ml/min/1,73 m², zdravljenja ne ukinjamo, temveč z njim nadaljujemo do začetka nadomestnega ledvičnega zdravljenja.

Tretji steber

Finerenon je selektivni nesteroidni antagonist mineralokortikoidnih receptorjev. Deluje na vnetne in fibrotične poti v ledvicah in srcu, ki jih obstoječi terapevtski stebri ne zajamejo v celoti. Indiciran je pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 in KLB, pri katerih kljub optimiziranemu zdravljenju z zaviralci ACE ali ARB ter zaviralci SGLT2 vztraja albuminurija (ACR ≥ 3 mg/mmol). Standardni odmerek znaša 10 mg ali 20 mg enkrat dnevno; prilagajamo ga glede na oGF in raven serumskega kalija. Uvedba zdravila je varna le, če je raven kalija v serumu nižja od 4,8 mmol/l. Potrebno je redno spremljanje elektrolitov, čeprav je tveganje za hiperkaliemijo manjše kot pri steroidnih mineralokortikoidnih antagonistih (npr. spironolaktonu). Novejši podatki podpirajo sočasno uvedbo zaviralca SGLT2 in finerenona pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 in albuminurijo (ACR ≥ 11 mg/mmol). Raziskava CONFIDENCE (Combination Effect of Finerenone and Empagliflozin in Participants with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Using a Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio Endpoint) je pokazala, da kombinirano zdravljenje zmanjša albuminurijo bistveno bolj učinkovito kot vsako zdravilo posebej, kar dolgoročno izboljša prognozo DLB.

Četrty steber

Agonisti receptorjev za GLP-1 (predvsem semaglutid) so se na podlagi prelomnih ugotovitev raziskave FLOW (Evaluate Renal Function with Semaglutide Once Weekly) uveljavili kot četrti steber nefroprotektivnega zdravljenja. Kot dodatno zdravljenje so indicirani pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 in KLB, ki kljub uporabi prvih treh stebrov zdravljenja ne dosežejo terapevtskih ciljev zaradi vztrajne albuminurije ali visokega srčno-žilnega tveganja. Njihova uporaba je ključna tudi pri bolnikih z napredovalim zmanjšanjem oGF < 20 ml/min/1,73 m², kjer uvedba zaviralcev SGLT2 ni več indicirana. Poleg agonistov GLP-1 se uveljavlja tudi dvojni agonist receptorjev za od glukoze odvisni inzulintropni polipeptid (angl. *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*, GIP)/GLP-1 (tirzepatid), ki je v raziskavah pokazal sposobnost zmanjšanja albuminurije brez neugodnega vpliva na oGF. Pomembna novost je tudi uporaba agonistov receptorjev za GLP-1 pri bolnikih s KLO na dializi. Smernice potrjujejo, da se lahko agonisti receptorjev za GLP-1 varno uvedejo ali nadaljujejo pri dializnih bolnikih z namenom zmanjšanja srčno-žilne umrljivosti in obvladovanja telesne mase.

Farmakološko obvladovanje DLB pri sladkorni bolezni tipa 1 temelji na intenziviranem inzulinskem zdravljenju in zaviranju RAAS. Pri vodenju zdravljenja

z inzulinom je potrebna previdnost, saj napredovanje ledvične bolezni zmanjša očistek inzulina, kar povečuje tveganje za hipoglikemije in narekuje proaktivno prilagajanje odmerkov. Ključno nefroprotektivno vlogo imajo zaviralci RAAS, ki so priporočeni pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo in zmerno zvečano albuminurijo, pri visoko zvečani albuminuriji pa so indicirani neodvisno od krvnega tlaka. Možnosti dodatnega zdravljenja so omejene; zaviralci SGLT2 se uporabljajo zunaj odobrenih indikacij in le pri skrbno izbranih bolnikih zaradi tveganja za evglikemično diabetično ketoacidozo, medtem ko so agonisti receptorjev GLP-1 namenjeni predvsem zmanjševanju srčno-žilnega tveganja in uravnavanju telesne mase pri sočasni debelosti ali aterosklerozi.

Posebna navodila/opozorila, poučevanje bolnika

Bolnike, ki jemljejo določena zdravila, je treba aktivno poučiti o prehodni prekinitvi zdravljenja ob akutnih boleznih, ki povzročajo dehidracijo (bruhanje, driska, visoka telesna temperatura), zaradi preprečevanja akutne ledvične okvare. Potrebna je prekinitve naslednjih skupin zdravil, ki so združena v akronim **SADMANS**:

- **S**: sulfonilsečnine (tveganje hipoglikemije ob neješčnosti ali kopičenja),
- **A**: zaviralci ACE (zaradi zmanjšanja perfuzijskega tlaka v ledvicah),
- **D**: diuretiki (zaradi zmanjšanja perfuzijskega tlaka v ledvicah),
- **M**: metformin (tveganje laktacidoze zaradi kopičenja),
- **A**: zaviralci ARB (zaradi zmanjšanja perfuzijskega tlaka v ledvicah),
- **N**: nesteroidni antirevmatiki (zaradi vazokonstrikcije aferentne arteriole),
- **S**: zaviralci SGLT2 (tveganje za pojav evglikemične diabetične ketoacidoze).

Zdravila se ponovno uvedejo, ko bolnik normalno uživa hrano in tekočino (običajno po 24–48 urah).

Varnost zdravil v času zanositve in nosečnosti

Večina nefroprotektivnih zdravil je v nosečnosti strogo kontraindicirana. Zaviralci ACE, ARB, zaviralci SGLT2 in finerenon lahko povzročijo resne okvare ploda. Ženske v rodni dobi morajo ob jemanju teh zdravil uporabljati zanesljivo kontracepcijo. V primeru načrtovanja nosečnosti je treba ta zdravila ukiniti in jih zamenjati z varnimi alternativami (npr. metildopa, labetalol, nifedipin) še pred spočetjem.

Kontrastna sredstva

Bolniki z napredovalo DLB imajo povečano tveganje za kontrastno nefropatijo. Jemanje metformina je treba na dan preiskave z jodnim kontrastnim sredstvom prekiniti ter ga ponovno uvesti po 48 urah, ob pogoju, da je ledvično delovanje stabilno. Zaviralcev SGLT2 in RAAS ob zagotovitvi ustrezne hidracije običajno ni treba prekinjati, razen pri visokem tveganju za akutno ledvično okvaro.

Nega nog

Bolniki z DLB imajo pogosto sočasno periferno arterijsko bolezen in nevropatijo, kar poveča tveganje za razjedo diabetične noge. Nujno je redno pregledovanje

stopal in poučevanje o negi. Ob pojavu razjede je potrebna takojšnja napotitev v ustrezno ambulanto za obravnavo diabetične noge.

DIABETIČNA LEDVIČNA BOLEZEN NA PRESAJENI LEDVICI

Presaditev ledvice je metoda izbora za zdravljenje KLO pri bolnikih z DLB, saj nudi boljše preživetje in kakovost življenja kot dializa. Diabetična nefropatija se lahko na presajeni ledvici ponovi. Histološki znaki ponovitve so pogosti. Če bi opravili biopsijo, bi histološke znake (npr. zadebelitev bazalne membrane) opazili pri skoraj 100 % bolnikov v 5–10 letih po presaditvi. Kljub histološkim spremembam je klinična odpoved presadka zaradi sladkorne bolezni redka, in sicer se pojavi pri manj kot 5 % bolnikov v prvih 10 letih.

Posttransplantacijska sladkorna bolezen (angl. *posttransplant diabetes mellitus*, PTDM) se pojavi pri bolnikih, ki pred presaditvijo niso imeli sladkorne bolezni. Razvije se pri 10–30 % bolnikov po presaditvi organov. Tveganje je največje v prvih šestih mesecih po posegu, ko so odmerki diabetogenih imunosupresivov (zlasti glukokortikoidov in takrolimusa) najvišji. Pri uporabi takrolimusa je tveganje za PTDM bistveno višje kot pri ciklosporinu. Dolgoročno PTDM vodi do enakih zapletov kot primarna sladkorna bolezen, vključno z novonastalo diabetično nefropatijo presadka. Zdravljenje sladkorne bolezni pri bolnikih s presajeno ledvico temelji na podobnih načelih kot pri splošni populaciji; stroga glikemična urejenost je ključna za preprečevanje histoloških poškodb presadka.

Sočasna presaditev ledvice in trebušne slinavke ostaja najučinkovitejša metoda zdravljenja bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 in KLO. Poseg omogoča presnovni nadzor in neodvisnost od inzulina. Vendar pa zaradi tveganj za zgodnje pooperativne zaplete in potrebe po ponovni oceni dolgoročnih koristi preživetja zahteva zelo skrbno izbiro primernih kandidatov. Ob stabilnem sistemu donorske medicine bo prihodnji razvoj temeljil na učinkovitem odkrivanju darovalcev, morebitni širitvi meril za izbor določenih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 ter tesnem sodelovanju strokovnjakov različnih področij.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Pongrac Barlovič D, Zaletel J, Hojs R. Diabetična ledvična bolezen. In: Pongrac Barlovič D, eds. Smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2. Ljubljana: Diabetološko združenje Slovenije; 2022. p. 178–190.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2022; 102 (5S): S1–127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic kidney disease and risk management: Standards of care in diabetes 2026. *Diabetes Care*. 2026; 49 (Suppl 1): S246–60. doi: 10.2337/dc26-S011
- Alicic RZ, Neumiller JJ, Tuttle KR. Diabetic kidney disease. In: Nachman PH, Rheault MN, Lerma EV, eds. *Handbook of glomerulonephritis*. 1st ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2023: 170–198.

Željka Večerić-Haler¹

Alportov sindrom in bolezen tanke glomerulne bazalne membrane

OPOMNIKI

- Alportov sindrom in bolezen tanke glomerulne bazalne membrane se tipično kaže z (mikro)hematurijo, pogosto prisotno že od otroštva.
- Kronična ledvična bolezen pri Alportovem sindromu praviloma napreduje do končne ledvične odpovedi, bolezen tanke glomerulne bazalne membrane pa v večini primerov ne napreduje v pomembno kronično ledvično bolezen. Pri Alportovem sindromu so pogoste tudi okvare sluha in očesne spremembe, česar pri bolezni tanke glomerulne bazalne membrane praviloma ni.
- Genetska diagnostika (gen za kolagen tipa IV, alfa 3 veriga; gen za kolagen tipa IV, alfa 4 veriga; gen za kolagen tipa IV, alfa 5 veriga) je ključna za potrditev, prognozo in genetsko svetovanje.
- Diagnozo lahko potrdimo z ledvično biopsijo z obvezno elektronsko mikroskopijo in/ali imunohistokemijo (odsotnost $\alpha 3$ – $\alpha 5$ -verig kolagena IV). Pri X-vezanem Alportovem sindromu je diagnostična tudi kožna biopsija (odsotnost $\alpha 5$ -verige). Biopsijo izvajamo predvsem pri nejasnih genetskih izvidih ali odprti diferencialni diagnostiki.
- Specifičnega zdravljenja ni, podporno zdravljenje z zaviralci sistema renin–angiotenzin–aldosteron in drugimi renoprotektivnimi ukrepi je smiselno uvesti zgodaj z namenom zmanjšanja proteinurije in zaščite ledvične funkcije.
- Bolezen se po presaditvi ledvice ne ponovi, lahko pa pri bolnikih z Alportovim sindromom redko po transplantaciji nastane glomerulonefritis, povezan s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani.
- Heterozigotni nosilci patogene različice gena za kolagen tipa IV, alfa 3–5 veriga praviloma niso primerni živi darovalci ledvice.
- Priporoča se vseživljenjska večdisciplinarna obravnava (nefrološka, genetska, otorinolaringološka/avdiološka, oftalmološka, dietetska, po potrebi psihosocialna podpora).

¹ Izr. prof. dr. Željka Večerić-Haler, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; zeljka.vecerichaler@kclj.si

DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA, ETIOPATOGENEZA

Alportov sindrom in bolezen tanke glomerulne bazalne membrane (TGBM) sodita v spekter dednih boleznih kolagena tipa IV, pri katerih je prisotna primarna okvara zgradbe glomerulne bazalne membrane (GBM). Klinično se obe bolezni najpogosteje kažejo s hematurijo, vendar se razlikujeta v prisotnosti sistemske prizadetosti in tveganju za napredovanje kronične ledvične bolezni (KLB).

Alportov sindrom je posledica mutacij v genih za kolagen tipa IV, alfa 3 veriga (angl. *Collagen Type IV Alpha 3 Chain, COL4A3*), genu za kolagen tipa IV, alfa 4 veriga (angl. *Collagen Type IV Alpha 4 Chain, COL4A4*) in genu za kolagen tipa IV, alfa 5 veriga (angl. *Collagen Type IV Alpha 5 Chain, COL4A5*), ki kodirajo $\alpha 3$ -verigo, $\alpha 4$ -verigo in $\alpha 5$ -verigo kolagena tipa IV. Okvarjeno sestavljanje kolagenskega trojnega heliksa povzroči nestabilnost bazalnih membran v glomerulih, notranjem ušesu in očesu. Pri napredovanju ledvične bolezni imajo pomembno vlogo tudi biomehanski stres, sekundarno vnetje in fibroza. Točna prevalenca Alportovega sindroma ni znana, ocenjena je na približno 1/50.000 živorojenih otrok. Po nekaterih podatkih je Alportov sindrom vzrok končne ledvične odpovedi pri 3 % otrok in 0,2 % odraslih bolnikov. Glede na način dedovanja ločimo na X-vezani Alportov sindrom (angl. *X-linked alport syndrome, XLAS*), avtosomno recesivni Alportov sindrom (angl. *autosomal recessive Alport syndrome, ARAS*), avtosomno dominantni Alportov sindrom (angl. *autosomal dominant Alport syndrome, ADAS*) in digenske oblike dedovanja (tabela 1). XLAS predstavlja okoli 85 % primerov Alportovega sindroma. Fenotip je variabilen in je pri XLAS ter ARAS obliki praviloma hujši.

Tabela 1. Klasifikacija Alportovega sindroma. Prevzeto po predlogu delovne skupine za klasifikacijo Alportovega sindroma. XLAS – X-vezani Alportov sindrom (angl. *X-linked Alport syndrome*), KLO – končna ledvična odpoved, ARAS – avtosomno recesivni Alportov sindrom (angl. *autosomal recessive Alport syndrome*), KLB – kronična ledvična bolezen, ADAS – avtosomno dominantni Alportov sindrom (angl. *autosomal dominant Alport syndrome*), AS – Alportov sindrom.

Oblika	Gen(i)	Dedovanje	Genetski status	Klinične značilnosti	Tveganje za KLO
XLAS	<i>COL4A5</i>	X-vezano	moški: homozigot; ženske: heterozigot	progressivna nefropatija, naglušnost, očesne spremembe	pri moških 100-%, KLO nastopi pred 40. letom; ženske variabilno (do 25-%)
ARAS	<i>COL4A3</i> ali <i>COL4A4</i>	avtosomno ali recesivno	homozigot/ heterozigot	zgodnja proteinurija, hitro napredovanje KLB; sistemska prizadetost pogosta	100-%, neodvisno od spola, KLO pred 30. letom
ADAS	<i>COL4A3</i> ali <i>COL4A4</i>	avtosomno dominantno	heterozigot	variabilen fenotip; od izolirane hematurije do KLB	1–20-%, klinična slika je običajno blažja
Digenski AS	<i>COL4A3–5</i> (kombi- nacije)	nemendelsko mutacije	kombinirane od kombinacije	fenotip odvisen variabilna klinična variant	20–100-%, slika

TGBM je izraz, ki se v klinični praksi pogosto uporablja pri bolnikih z izolirano hematurijo in elektronskomikroskopsko potrjeno difuzno stanjšano GBM. Genetsko se pri delu bolnikov s TGBM dokaže heterozigotna patogena različica COL4A3 ali COL4A4 (avtosomno dominantno dedovanje). Zaradi prekrivanja z blagimi oblikami Alportovega sindroma del stroke obravnava TGBM kot fenotipski del spektra bolezni kolagena tipa IV (terminološka poenotenost še ni povsem dosežena). V preteklosti je bil zaradi ugodne napovedi za izid bolezni TGBM v veljavi tudi izraz benigna družinska hematurija. Natančna prevalenca bolezni ni poznana (po nekaterih izračunih prizadene 1–10 % populacije), kar pomeni, da gre za najpogostejši vzrok trajne hematurije.

KLINIČNA SLIKA

Pri Alportovem sindromu gre tipično za trajno mikrohematurijo že od otroštva. Makrohematurija se lahko pojavlja epizodično, pogosto v nekajdnevem zamiku po okužbi zgornjih dihal ali po fizičnem naporu. Proteinurija se pojavi s časom in se s starostjo pogosto stopnjuje ter lahko preide v nefrotski sindrom. Arterijska hipertenzija je značilna v kasnejšem obdobju, ko so razviti tudi drugi znaki KLB. Načeloma so vsi opisani klinični znaki v večji meri izraženi pri moškem spolu, ko gre za dedovanje preko kromosoma X, ter enakomerno med spoloma, ko gre za druge oblike dedovanja.

Sistemska prizadetost vključuje sensorinevralno naglušnost (najprej prizadetost sluha v območju visokih frekvenc) ter očesne spremembe (anteriorni lentikonus, makulopatijo, posteriorno subkapsularno sivo mreno). Naglušnost se pojavi šele v poznem otroštvu, nekoliko kasneje in v blažji obliki pri ženskah. Napredovanje izgube sluha običajno sledi napredovanju ledvične bolezni. Pri nekaterih redkih genetskih oblikah se pojavljajo tudi leiomiomatoza in hematološke posebnosti (makrotrombocitopenija). Otroci z Alportovim sindromom imajo običajno normalen psihomotorični razvoj.

Prognoza je odvisna od genetske oblike in tipa mutacije. Pri moških z XLAS in pri ARAS je tveganje za zgodnjo končno ledvično odpoved visoko. Pri ženskah z XLAS ter pri ADAS je potek pogosto blažji, vendar tveganje za napredovanje ni zanemarljivo, zlasti ob razvoju proteinurije in hipertenzije.

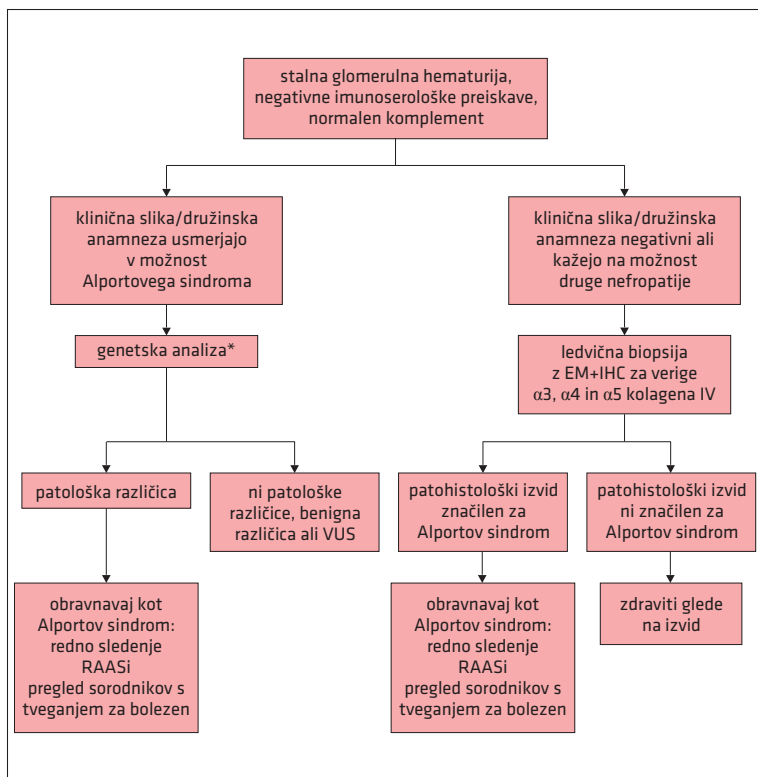
Bolezen TGBM se najpogosteje kaže kot izolirana trajna mikrohematurija (včasih intermitentna). Bolezen običajno prvič zaznamo že v otroštvu. Epizode makrohematurije so možne, zlasti ob okužbah. Izvenledvične prizadetosti praviloma ni. Proteinurija in hipertenzija sta neobičajni, ob njuni prisotnosti sta potrebni previdnost in širša diferencialna diagnostika. Ni opaznih razlik v klinični sliki glede na spol.

DIAGNOZA IN DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Osnovno izhodišče je prepoznavanje glomerulne hematurije (dismorfni eritrocitov, cilindrov) in izključitev uroloških vzrokov.

Klinični sum na Alportov sindrom povečajo: pozitivna družinska anamneza hematurije ali KLB, sensorinevralna naglušnost, značilne očesne spremembe, napredovanje KLB ali dializna odvisnost pri sorodnikih in zgodnji začetek hematurije.

Genetska analiza predstavlja ključni diagnostični korak pri sumu na Alportov sindrom. Ob močnem kliničnem sumu je smiselno usmerjeno genetsko testiranje genov *COL4A3*, *COL4A4* in *COL4A5*, praviloma z uporabo sekvenciranja naslednje generacije (angl. *next-generation sequencing*, NGS). Pri nejasni klinični sliki ali kadar usmerjeno testiranje ne potrdi diagnoze, je smiselna širša genetska analiza, na primer razširjen nefrološki genski panel ali sekvenciranje celotnega eksoma. Rezultat je ključen za opredelitev načina dedovanja in prognoze, omogoča ustrezno genetsko svetovanje ter pomaga pri presoji primernosti sorodnikov za živo darovanje ledvice.



Slika 1. Predlagan diagnostični algoritem pri trajni glomerulni hematuriji. * Obseg genetske analize se lahko razlikuje glede na verjetnost Alportovega sindroma. Ob velikem sumu je smiselno usmerjeno testiranje genov *COL4A3*, *COL4A4* in *COL4A5* z uporabo sekvenciranja naslednje generacije (angl. *next generation sequencing*, NGS), medtem ko je pri majhnem ali zmernem sumu primernejša širša genetska analiza (npr. sekvenciranje celotnega eksoma). RAASi – zaviralec sistema renin-angiotenzin-aldosteron (angl. *renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor*), VUS – genetska različica neznanega pomena (angl. *variant of uncertain significance*), IHC – imunohistokemija (angl. *immunohistochemistry*), EM – elektronska mikroskopija.

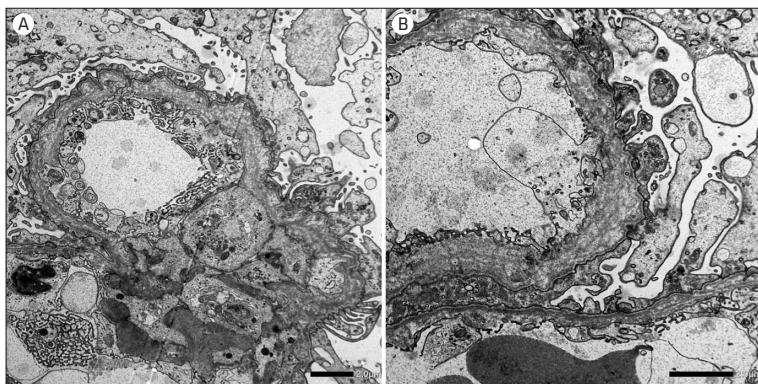
Ledvična biopsija je indicirana, kadar genetska diagnostika ni dostopna ali je izvid nejasen (npr. odkritje genetske različice neznanega pomena) ali kadar klinična slika nakazuje možnost druge glomerulopatije. Elektronska mikroskopija predstavlja ključno diagnostično metodo. Pri Alportovem sindromu so značilni segmenti zadebeljene, razslojene GBM z lamelacijo lamine dense (t. i. videz pletene košare), pogosto z izmenjujočimi se stanjšanimi segmenti (slika 1). Pri delu bolnikov je lahko prisotno le difuzno stanjšanje GBM. Imunohistokemija za $\alpha 3$ - $\alpha 5$ -verige kolagena tipa IV je v pomoč pri potrditvi in opredelitvi vzorca. Pomembna razlika pri bolezni TGBM je normalna razporeditev α -verig kolagena tipa IV v ledvicah. GBM je stanjšana in takšna tudi ostane, zadebelitve GBM in multilamelacije ne vidimo.

Diferencialna diagnoza vključuje zlasti IgA nefropatijo, druge dedne nefropatije (npr. Fabryjevo bolezen), dedne oblike fokalne segmentne glomeruloskleroze ter sekundarne vzroke hematurije. Ob pomembni proteinuriji, hitro napredujoči ledvični okvari ali pozitivnih seroloških izvidih je potreben razširjeni diagnostični pristop (slika 2).

ZDRAVLJENJE

Specifičnega oziroma genskega zdravljenja zaenkrat ni. Imunosupresivno zdravljenje pri Alportovem sindromu in TGBM ni indicirano, razen če je sočasno dokazana druga imunsko pogojena glomerulopatija.

Temelj zdravljenja je simptomatski, renoprotektivni pristop. Zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron (angl. *renin-angiotensin-aldosteron system*, RAAS) so prva izbira zdravljenja in jih je priporočljivo uvesti čim prej – idealno ob začetku proteinurije, pri bolnikih z visokim tveganjem pa tudi pred njenim razvojem (pri moških z XLAS in pri ARAS ob postavitvi diagnoze; pri ženskah



Slika 2. Elektronsko mikroskopski prikaz spremenjene glomerulne bazalne membrane pri bolniku z Alportovim sindromom. Značilna je zadebeljena in multilamelirana glomerulna bazalna membrana z videzom, ki spominja na ročaj pletene košare. Vir: Jerica Pleško, univ. dipl. mikrobiol, Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani.

z XLAS in pri ADAS ob pojavu mikroalbuminurije). Cilj zdravljenja je zmanjšanje proteinurije in optimalni nadzor krvnega tlaka. Pri bolnikih s KLB in proteinurijo se lahko, če ni kontraindikacij, po splošnih načelih obravnave razmisli o vključitvi zaviralcev natrij-glukoze prenašalca 2 (angl. *sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT2) in zaviralcev mineralokortikoidnih receptorjev. Med novjšimi terapevtskimi možnostmi sta doslej najobetavnejše rezultate v kliničnih raziskavah pokazala sparsentan (dvojni zaviralec receptorja za angiotenzin I in receptorja za endotelin tipa A) in atrasentan (zaviralec receptorja za endotelin tipa A). Ostali pristopi (npr. bardoxolon, lademirsén, ciklosporin, različni eksperimentalni zaviralci/chaperoni ter matične celice) ostajajo večinoma v predklinični ali zgodnji fazi kliničnega raziskovanja.

Posebna navodila/opozorila in poučevanje bolnika

Pri boleznih Alportovega spektra je ključno redno nefrološko spremljanje ledvičnega delovanja, proteinurije in krvnega tlaka. Bolnika poučimo o pomenu zgodnje in dosledne renoprotektivne terapije (zaviralcev RAAS s titracijo do maksimalno toleriranih odmerkov). Priporočeni so redni otorinolaringološki (avdiometrija) in oftalmološki pregledi (ocena očesnih sprememb). Svetujemo izogibanje nefrotoksičnim zdravilom, posebej nesteroidnim antirevmatikom, previdnost pri kontrastnih sredstvih in skrb za ustrezno hidracijo ob interkurentnih obolenjih. Pomemben je zdrav življenjski slog z omejitvijo soli, nekadilstvom, redno telesno dejavnostjo in vzdrževanjem primerne telesne mase. Genetsko svetovanje je priporočeno zaradi ocene tveganja prenosa, kaskadnega testiranja sorodnikov in reproduktivnih možnosti, hkrati pa je nujno tudi za presojo primernosti živega darovalca, ki je praviloma odsvetovan pri nosilcih patogene genetske različice oziroma ob hematuriji ali proteinuriji.

PONOVITEV NA PRESAJENI LEDVICI

Alportov sindrom se na presajeni ledvici ne ponovi kot rekurenca bolezni. Po presaditvi je redko možen glomerulonefritis, povezan s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani. (okvirno pri 2–5 %), običajno v prvih mesecih po transplantaciji, pogosto z izgubo presadka. Protitelesa so lahko usmerjena proti $\alpha 5$ -verigi kolagena tipa IV, zato serološki testi (protitelesa proti GBM) niso zanesljivi. Diagnozo potrdi biopsija.

TGBM se na presadku ne ponovi. Heterozigotni nosilci patogene različice COL4A3–5 praviloma niso primerni živi darovalci ledvice, razen kot zadnja možnost.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Kashtan CE, Ding J, Garosi G, et al. Alport syndrome: A unified classification of genetic disorders of collagen IV α 345: A position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int.* 2018; 93 (5): 1045–51. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.018
- Savige J, Ariani F, Mari F, et al. Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2019; 34 (7): 1175–89. doi: 10.1007/s00467-018-3985-4
- Torra R, Lipska-Zietkiewicz B, Acke F, et al. Diagnosis, management and treatment of the Alport syndrome - 2024 guideline on behalf of ERKNet, ERA and ESPN. *Nephrol Dial Transplant.* 2025; 40 (6): 1091–106. doi: 10.1093/ndt/gfae265
- Gregorio V, Caparali EB, Shojaei A, et al. Alport syndrome: Clinical spectrum and therapeutic advances. *Kidney Med.* 2023; 5 (5): 100631. doi: 10.1016/j.xkme.2023.100631

Bojan Vujkovic¹

Fabryjeva bolezen

OPOMNIKI

- Fabryjeva bolezen se pojavi ob genetski spremembi gena *GLA* za encim α -galaktozidazo A na X-kromosomu, zaradi česar se v lizosomih kopičijo glikosfingolipidi, kar vodi v prizadetost več organov v telesu, najhujše ledvic in srca.
- Zgodnja diagnoza in zdravljenje Fabryjeve bolezni sta ključni za uspešno zdravljenje in preprečevanje nepopravljivih poškodb organov.
- Pri moških je diagnostični test merjenje aktivnosti encima α -galaktozidaze A, pri ženskah pa genska analiza.
- Specifično zdravljenje je v obliki infuzij nadomestnega encima ali v peroralni obliki (migalastat), ki pa je možno le pri nekaterih genetskih različicah.
- Ledvična bolezen poteka kot proteinurična ledvična okvara in lahko napreduje do končne ledvične odpovedi.
- Presaditev ledvice je varna in bolezen se na presadku ne ponovi.
- Izobraževanje bolnika in genetsko svetovanje sta nujna pri vsakem bolniku, še posebej pa pri načrtovanju družine.

¹ Prim. Bojan Vujkovic, dr. med., Fabry center, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec; bojan.vujkovic@sb-sg.si

DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA, ETIOPATOGENEZA

Fabryjeva bolezen (FB) je redka, na X-kromosom vezana lizosomska bolezen kopičenja, ki nastane zaradi izražanja bolezenskih različnih gena *GLA* (angl. *galactosidase alpha*), ki zapisuje encim α -galaktozidazo A (angl. *a-galactosidase A*, AGAL). Pri tem se aktivnost encima AGAL, ki razgrajuje glikosfingolipide, zmanjša ali pa postane popolnoma odsotna, zato se v lizosomih različnih organov začeta kopičiti predvsem globotriaozilceramid (Gb3) in njegov metabolit globotriaozilsfingozin (ang. *globotriaosylsphingosine*, lyso-Gb3). To povzroči počasi napredujočo prizadetost več organov v telesu. Mehanizem bolezn je zelo kompleksen, saj začetno kopičenje sproži kronično vnetje, ki vodi v fibrozo in povzroča okvaro tarčnih organov (srca, ledvic, centralnega in perifernega živčnega sistema).

V ledvicah je za razvoj bolezn ključno kopičenje glikosfingolipidov v podocitih, kar vodi v njihovo prizadetost in izgubo v urinu (podociturijo), ki se pojavlja celo pred albuminurijo. Izguba podocitov pripelje do sprememb v glomerulni bazalni membrani in zato do fokalne segmentne glomeruloskleroze.

Bolezen prizadene oba spola in vse etnične skupine, po svetu pa se pojavi pri 1/40.000–117.000 prebivalcev, kar je gotovo podcenjena ocena, saj so rezultati presejalnega testiranja novorojenčkov pokazale, da je bolezen precej pogostejša, genske spremembe so bile namreč prisotne pri vsakem 3.100. novorojenčku. V Sloveniji smo pri diagnosticiranju bolnikov med najuspešnejšimi državami, saj smo do danes diagnosticirali že 75 bolnikov s FB, danes pa jih je živih 60.

KLINIČNA SLIKA

FB delimo na klasično in atipično ali pozno obliko bolezn. Bolniki s klasično obliko imajo odsotno ali močno zmanjšano aktivnost encima AGAL (< 5 %), klinični znaki pa se običajno pojavijo že v zgodnjem otroštvu. Prvi in najpogostejši simptomi so nevrološki v obliki hudih nevropatskih bolečin ali pekočin v mišicah in sklepih okončin (akroparestezije), z zmanjšanim ali odsotnim potenjem in s prebavnimi težavami (napenjanjem, drisko). Po koži okoli popka in v ingvinalnem področju se pojavijo značilne kožne spremembe oz. angiokeratomi (slika 1). Zgodaj se tudi pokažejo spremembe roženice (lat. *cornea verticillata*), ki pa ne vplivajo na ostrino vida. Pri najstnikih in mlajših odraslih se pojavi albuminurija,

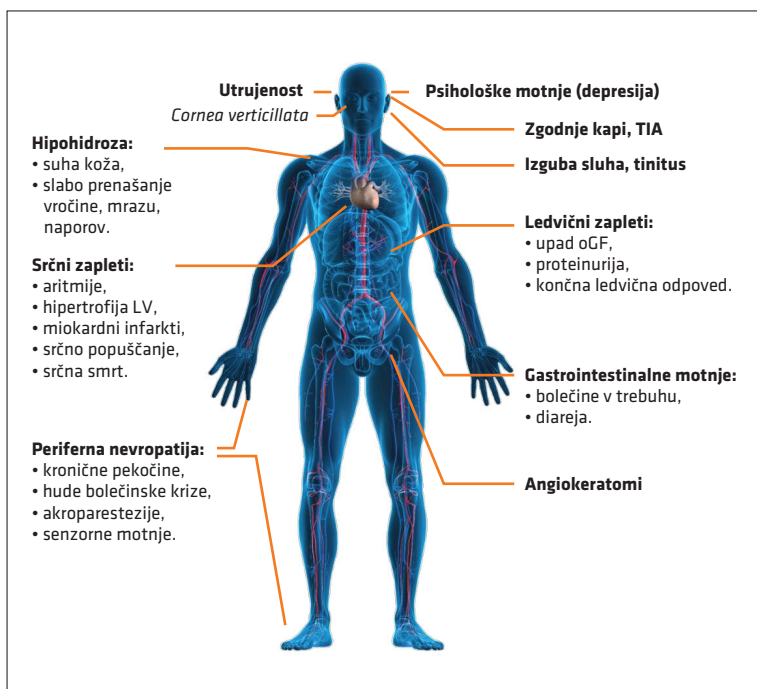


Slika 1. Značilne kožne spremembe – angiokeratomi pri bolniku s FB. Vir: arhiv Fabry center Slovenj Gradec.

ki je prvi znak ledvične okvare. Ko bolezen počasi napreduje, se razvija protei-
nuriya in kronična ledvična bolezen, slednja pa pri približno 50 % nezdravljenih
bolnikov napreduje do odpovedi ledvic. Istočasno se razvijejo tudi znaki prizadetosti
ostalih organov, kot so hipertrofična kardiomiopatija, srčne aritmije, težave
s suho kožo, naglušnost, slabo prenašanje vročine, mrazu in naporov, psihološke
motnje ter utrujenost bolnikov, lahko pa vodi tudi do zgodnje možganske kapi
(slika 2). Pri nezdravljenih je tudi slabše preživetje, saj moški običajno umirajo
okoli 55. leta, ženske pa približno 20 let kasneje.

Pri atipičnem ali poznem tipu bolezni je encimska aktivnost AGAL višja
(5–20 %), bolezen je blažja in se tudi kasneje razvije. Zgodnji značilni klinični
znaki (akroparestezije, angiokeratomi in *cornea verticillata*) so običajno odsotni,
bolezen pa je največkrat omejena na prizadetost srca, ki pa je lahko huda in
podobna kot pri klasični obliki.

Moški imajo pogosteje težjo obliko bolezni kot ženske zaradi okvare gena
GLA na edinem X-kromosomu, pri ženskah pa je klinična slika spremenljivejša.
Fenotipska raznolikost med moškimi in ženskami je namreč posledica naključne



Slika 2. Prizadetost več organov pri FB. Povzeto po Germain, 2010. LV – levi prekat (angl. *left ventricle*), TIA – tranzitorna ishemična ataka, oGF – ocena glomerulne filtracije.

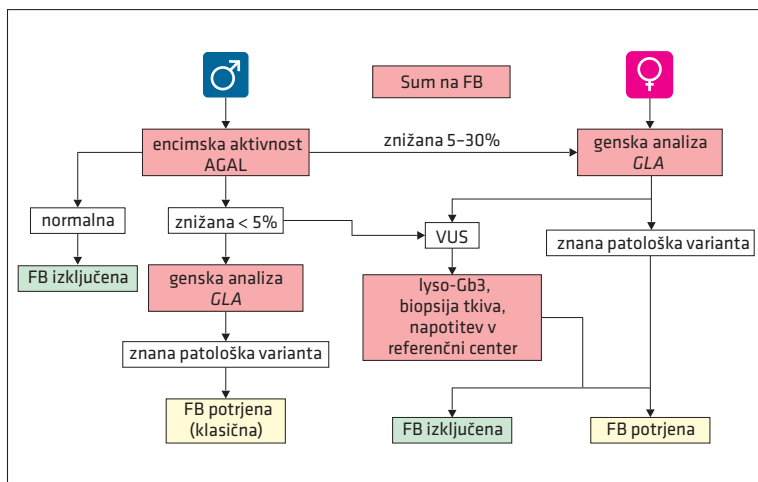
inaktivacije X-kromosoma (t. i. lionizacije). Tako so bolnice lahko popolnoma brez simptomov ali pa imajo težko obliko bolezni, podobno kot moški. V večini primerov poteka bolezen pri ženskah v blažji obliki, simptomi se pojavijo kasneje, bolezen pa napreduje počasneje kot pri moških. Pri moških gre za težjo prizadetost več organov, še posebej so prizadeti srce in ledvice. Pri ženskah je med organi najbolj prizadeto srce (čeprav praviloma še vedno manj pogosto kot pri moških); ledvice pa so prizadete v precej manjši meri, kot so pri moških. Ledvična bolezen tako pri ženskah napreduje zelo počasi in le redko privede do končne ledvične odpovedi (v okoli 3 %).

DIAGNOZA

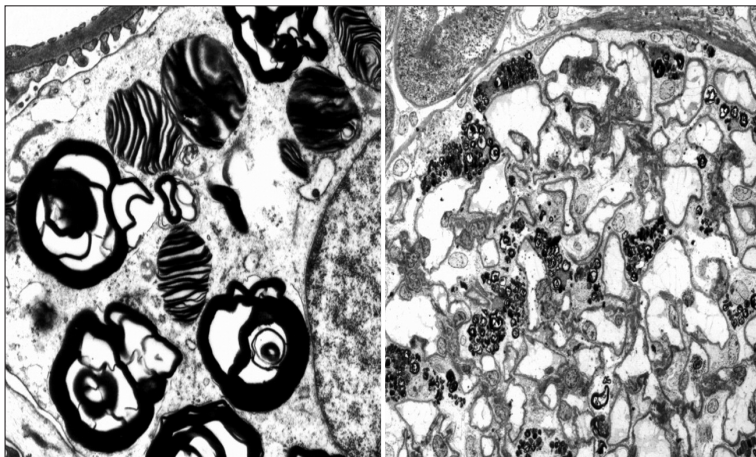
Postavitev diagnoze FB mora biti celovita in mora upoštevati različne dejavnike. Ker gre za dedno bolezen, je družinska anamneza in klinična slika pri sorodnikih izjemno pomembna, saj so spontane mutacije zelo redke (okoli 5 %).

Pri moških diagnostika poteka stopenjsko: najprej določimo aktivnost encima AGAL in, če je ta znižana, sledi genska analiza *GLA*. Pri ženskah takoj opravimo gensko analizo, saj je encimska aktivnost lahko normalna pri približno eni tretjini bolnic zaradi naključnih inaktivacij X-kromosoma. V zadnjih letih je na voljo tudi specifični bioznačevalec lyso-Gb3, ki pomaga pri potrditvi FB, hkrati pa ima pomembno prognostično vrednost (slika 3).

V mejnih primerih – najpogosteje pri genetskih različicah neznanega pomena (angl. *variant of uncertain significance*, VUS) ali mejnih encimskih vrednostih –



Slika 3. Diagnostični algoritem pri moških in ženskah pri sumu na FB. Povzeto po Vardali in sod., 2020. FB – Fabryjeva bolezen, AGAL – α -galaktozidaza A (angl. *α -galactosidase A*), VUS – genetska različica neznanega pomena (angl. *variant of uncertain significance*), lyso-Gb3 – globotriaosyls핑ozin (ang. *globotriaosyls핑osine*).



Slika 4. Značilni celični vključki v ledvičnih celicah (temna obarvanja v celicah).

Je za dokončno potrditev potrebna biopsija tkiva. Najpogosteje izvedemo ledvično biopsijo, kjer elektronska mikroskopija pokaže značilne celične vključke (mieloidna telesa) v skoraj vseh ledvičnih celicah, zlasti v podocitih (slika 4).

Po potrditvi diagnoze je treba sestaviti družinsko drevo in testirati sorodnike. Družinsko presejanje je namreč najučinkovitejši način za odkrivanje novih bolnikov. Testiranje se priporoča tudi pri rizičnih skupinah: bolnikih s proteinurično ledvično okvaro neznanega vzroka, hipertrofično kardiomiopatijo ali nepojasnjenimi možganskimi kapi pri mladih.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje FB delimo na specifično in podporno. Zlati standard specifičnega zdravljenja je encimska nadomestna terapija (angl. *enzyme replacement therapy*) z encimom AGAL, ki je na voljo že več kot 20 let. Trenutno so na voljo tri zdravila z rekombinantno obliko encima AGAL, in sicer agalzidazo α , agalzidazo β in pegunigalzidazo α , ki se dajejo v obliki intravenske infuzije vsaka dva tedna. Določene genetske različice je mogoče zdraviti tudi s šaperoni v obliki tablet (z migalastatom, ena tableta vsak drugi dan).

Specifično zdravljenje se je izkazalo za uspešno, saj lahko pomembno upočasni napredovanje bolezni, a le če z njim začnemo, preden se razvijejo nepopravljive okvare tarčnih organov. Pri moških bolnikih se pogosto razvijejo protitelesa proti zdravilu, ki lahko povzročijo infuzijske reakcije ali inhibirajo njegovo delovanje.

Podporno zdravljenje je usmerjeno v obvladovanje zapletov FB. Ključno vlogo imajo analgetiki za hude in pogoste nevropatske bolečine – najučinkovitejši so antiepileptiki (pregabalin ali karbamazepin), pri hudih bolečinskih krizah pa kombinacija več analgetikov. Zaradi srčnih zapletov pogosto potrebujemo antiaritmike, antikoagulate, statine in druga zdravila. Ker je proteinurija pogost in

tudi eden najpomembnejših dejavnikov poslabšanja bolezni, so pomembna tudi zdravila za zmanjševanje proteinurije, kot so zaviralci angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE) in zaviralci natrij-glukoze prenosa 2 (angl. *sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT2). Pri napredovanju kronične ledvične bolezni imamo enak pristop kot pri drugih boleznih ledvic.

Posebna navodila/opozorila, poučevanje bolnika

Pri redkih boleznih je ključna celovita obravnava bolnikov v referenčnih centrih. V Sloveniji že več kot 20 let deluje Fabry center v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec. Poleg diagnostike in zdravljenja je izobraževanje ena najpomembnejših dejavnosti centra. Ker gre za dedno bolezen, je pri vsakem bolniku potrebno poučevanje, da prepoznajo znake in zaplete bolezni. Pred družinskim presejanjem in po njem je pri vsakem posamezniku treba izvesti ustrezno genetsko izobraževanje. Še posebej pomembno je genetsko svetovanje pri načrtovanju družine, saj lahko pacienti le tako sprejmejo zase najboljše rešitve.

PNOVITEV BOLEZNI NA PRESAJENI LEDVICI

Pri končni ledvični odpovedi pri FB ledvico presadimo. Izkušnje kažejo na odlično preživetje bolnika in presajenega organa, in sicer petletno preživetje presega 90 %, bolezen pa se na presajeni ledvici ne ponovi. Za zaščito preostalih organov je treba specifično zdravljenje nadaljevati tudi po presaditvi.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5 (30). doi: 10.1186/1750-1172-5-30
- Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018; 123 (4): 416–27. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.02.014
- Tuttolmondo A, Chimenti C, Cianci V, et al. Females with Fabry disease: An expert opinion on diagnosis, clinical management, current challenges and unmet needs. *Front Cardiovasc Med*. 2025; 12: 1536114. doi: 10.3389/fcvm.2025.1536114
- Vardali I, Rischpler C, Hermann K, et al. Diagnosis and screening of patients with Fabry disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2020; 16: 551–8. doi: 10.2147/TCRM.S247814
- Lenders M, Menke ER, Brand E. Progress and challenges in the treatment of Fabry disease. *BioDrugs*. 2025; 39 (4): 517–35. doi: 10.1007/s40259-025-00723-3

**MONOKLONSKE GAMOPATIJE
Z LEDVIČNIM POMENOM**

Andrej Škoberne¹, Matevž Škerget²

Ledvične bolezni zaradi delovanja monoklonskih imunoglobulinov

OPOMNIKI

- Monoklonska imunoglobulinemija pomeni prisotnost monoklonskega imunoglobulina v krvi, kar je lahko odraz malignega hematološkega obolenja, ali pa je posledica delovanja klona plazmatk oz. limfocitov B, ki pa ne dosega kriterijev maligne bolezni.
- Pri malignih in nemalighnih oblikah monoklonske imunoglobulinemije lahko pride do okvare ledvic, ki je večinoma povezana z odlaganjem monoklonskih imunoglobulinov v ledvičnem tkivu.
- Kadar nemaligna oblika monoklonske imunoglobulinemije privede do ledvične bolezni, to stanje imenujemo monoklonska imunoglobulinemija z ledvičnim pomenom. Možnih je več različnih oblik monoklonske imunoglobulinemije z ledvičnim pomenom.
- Ledvično prizadetost v sklopu monoklonske imunoglobulinemije potrdimo z ledvično biopsijo, ki tudi natančno opredeli obliko ledvične bolezni.
- Zdravljenje malignih hematoloških obolenj se izvaja v skladu z aktualnimi hematološkimi smernicami. Zdravljenje monoklonske imunoglobulinemije z ledvičnim pomenom je odvisno od tega, ali je klon celic, ki povzroča bolezen, plazmatka ali limfocit B. V prvem primeru je zdravljenje podobno zdravljenju diseminiranega plazmocitoma, v drugem primeru pa najpogosteje uporabljamo kombinacijo rituksimaba in glukokortikoidov.

¹ Doc. dr. Andrej Škoberne, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; andrej.skoberne@kclj.si

² Doc. dr. Matevž Škerget, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; matevz.skerget@kclj.si

DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA IN ETIOPATOGENEZA

Monoklonska imunoglobulinemija (MI) pomeni prisotnost monoklonskega imunoglobulina v krvi, bodisi celotnega imunoglobulina bodisi le posameznega dela (lahke ali težke verige). MI je lahko posledica malignega hematološkega obolenja, najpogosteje diseminiranega plazmocitoma, bistveno redkeje limfoplazmocitnega limfoma, kronične limfatične levkemije in drugih limfatičnih novotvorb. Lahko pa je posledica prisotnosti klona plazmatk oz. limfocitov B, ki po svojih značilnostih še ne dosega kriterijev malignosti. Za slednje stanje se je uveljavil izraz monoklonska imunoglobulinemija neopredeljenega pomena (MINP), vsebinsko gledano pa bi morda bolje ustrezal izraz nemaligna MI. Kadar nemaligna MI povzroči ledvično bolezen, to poimenujemo z izrazom monoklonska imunoglobulinemija z ledvičnim pomenom (MILP).

Razlikovanje med maligno in nemaligno MI je pomembno predvsem pri izbiri in cilju zdravljenja. Maligne MI zdravimo po uveljavljenih indikacijah in protokolih za posamezno maligno hematološko obolenje. Glavni cilj zdravljenja malignih MI je remisija maligne bolezni in s tem podaljševanje ter izboljšanje kakovosti življenja. Sočasno z morebitno remisijo malignega obolenja se praviloma popravi tudi ledvična prizadetost, kadar je le-ta posledica malignoma. Pri MILP je izbira specifičnega zdravljenja manj jasna, saj gre za zelo redka obolenja, podatki o najuspešnejših pristopih pa so skopi. Poleg tega glavni cilj zdravljenja ni podaljševanje ter izboljšanje kakovosti življenja, temveč remisija ledvične bolezni, kar je sicer pomemben cilj, vendarle pa je treba to upoštevati pri agresivnosti zdravljenja.

Ledvična bolezen nastane zaradi podobnih etiopatogenetskih procesov, ne glede na vzrok nastanka MI, in je praviloma posledica odlaganja imunoglobulinov ali njihovih posameznih delov v ledvičnem tkivu, kar privede do poškodbe tkiva.

Tabela 1. Aktualna klasifikacija ledvičnih bolezni, povzročenih z monoklonskim imunoglobulinom. POEMS – polinevropatija, organomegalija, endokrinopatija, monoklonski imunoglobulin, kožne spremembe (angl. *skin changes*).

Ledvične bolezni z monoklonskimi imunskimi depoziti		Ledvične bolezni brez monoklonskih imunskih depozitov:
Organizirani depoziti:	Neorganizirani depoziti:	
<ul style="list-style-type: none"> • amiloidna lahkoverižna amiloidoza, • imunotaktoidni glomerulonefritis, • monoklonski fibrilarni glomerulonefritis, • krioglobulinemični glomerulonefritis tip I in II, • proksimalna tubulopatija, • kriokristaloglobulinemični glomerulonefritis. 	<ul style="list-style-type: none"> • čepna nefropatija, • bolezen odlaganja lahkih, lahkih in težkih ali težkih verig, • proliferacijski glomerulonefritis z monoklonskimi imunskimi depoziti. 	<ul style="list-style-type: none"> • C3 glomerulonefritis, • trombotična mikroangiopatija, • sindrom POEMS.

Depoziti na biopsiji so lahko organizirani ali neorganizirani. Na stopnjo ledvičnega delovanja pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom lahko vplivajo tudi visoke serumske vrednosti kalcija ali urata. V redkih primerih MI deluje kot krioglobulin ali pa aktivira alternativno pot komplementnega sistema. Različne vrste ledvičnih bolezni, ki so posledica MI so predstavljene v tabeli 1. Včasih je veljalo, da je pri določenem bolniku lahko prisotna samo ena od opisanih oblik, danes pa vemo, da ima isti bolnik lahko sočasno več različnih prezentacij MILP.

Incidenca difuznega plazmocitoma v Sloveniji je približno 150–200 novih bolnikov letno, od katerih ima približno petina do tretjina znake ledvične okvare. Incidenca MILP v Sloveniji znaša po naših podatkih približno 5–10 novih bolnikov letno.

KLINIČNA SLIKA

V večini primerov so ledvične bolezni zaradi MI asimptomatske. Izjema je amiloidoza, ki tipično povzroča nefrotski sindrom. Bolnike z MILP nemalokrat prepoznamo naključno zaradi ugotovljenega oslabiljenega ledvičnega delovanja in sovpadajoče proteinurije, ki je največkrat pod nefrotskim pragom. Pogosto je prisotna arterijska hipertenzija. Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom ali drugimi malignimi vzroki za nastanek MI je klinična slika vezana na simptome posameznih malignih bolezni. Pri difuznem plazmocitomu imajo bolniki lahko kostne bolečine, simptome in znake anemije, kot so utrujenost, bledica, dispneja ob naporu in omotica ter simptome zaradi hiperkalcemije, kot so žeja, poliurija in konstipacija ali pogostejše okužbe zaradi okvare imunskega sistema. Pri limfomih tipično najdemo povečane bezgavke ali povečano vranico, bolniki pa imajo lahko nepojasnjena febrilna stanja, intenzivno nočno potenje in nenamerno hujšanje. Pri določenih oblikah MILP lahko prepoznamo tudi ekstrarenalne manifestacije bolezni. Pri amiloidozi je pogosto prisotna prizadetost srca, perifernega živčevja in jeter. Pri boleznih odlaganja lahkih, lahkih in težkih ali težkih verig lahko prav tako najdemo prizadetost srca, jeter in pljuč. Za krioglobulinemijo tipa 1 so značilne kožne spremembe (purpura, Raynoudov fenomen, razjede ali nekroze), sklepne bolečine in periferna nevropatija. Posebni obliki sta tudi sindrom POEMS (polinevropatija, organomegalija, endokrinopatija, monoklonski imunoglobulin, kožne spremembe (angl. *skin changes*)) in Schnitzlerjev sindrom s svojo značilno simptomatiko in klinično sliko.

DIAGNOZA

Ob ambulantnem delu moramo pri bolnikih, ki imajo proteinurijo z ali brez oslabiljenega ledvičnega delovanja, vedno izključiti MI kot možen razlog ledvične bolezni. Najbolj zanesljivo to naredimo tako, da določimo proteinogram seruma, lahke verige κ in λ v serumu ter imunofiksacijo seruma in urina. Smotrno je napraviti vse štiri preiskave, saj je pri bolnikih z MILP lahko včasih pozitivna samo ena od preiskav. Možno je celo, da so vse preiskave negativne. Dokončno diagnozo vedno pridobimo z ledvično biopsijo, ki tudi natančno opredeli obliko

ledvične bolezni. Ob pregledu preparata z imunofluorescenco tipično odkrijemo odlaganje zgolj ene vrste imunoglobulinov in ene vrste lahkih verig, na primer samo IgG1, samo IgG3 ali samo IgM ter samo κ - ali λ -verigo. Ob tem je treba opozoriti, da na ta način potrdimo zgolj odlaganje monotipičnih imunoglobulinov, torej imunoglobulinov enega tipa, kar ni nujno sinonim za monoklonske imunoglobuline. Da bi dokazali slednje, bi morali potrditi, da so variabilni predeli vseh odloženih imunoglobulinov popolnoma enaki. Takšne analize rutinsko ne moremo napraviti in se opravljajo zgolj v specializiranih laboratorijih v raziskovalne namene. Ob identifikaciji monotipičnih imunoglobulinov zato smatramo, da so monoklonski, kar v večini primerov drži.

Poleg nefrološke diagnostike je pomembna tudi hematološka diagnostika, katere glavni namen je identifikacija morebitnega malignega hematološkega obolenja. V ta namen se praviloma napravi punkcija in biopsija kostnega mozga, s katero se potrdi ali ovrže prisotnost difuznega plazmocitoma. V primerih, ko sumimo, da je v ozadju bolezni klon limfocita B, izvedemo tovrstno diagnostiko, na primer biopsijo patoloških bezgavk.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje lahko ločimo na podporno zdravljenje kronične ledvične bolezni (KLB) in na specifično zdravljenje, usmerjeno v zmanjševanje patološkega klona plazmatk oz. limfocitov.

Podporno zdravljenje KLB pri bolnikih z ledvičnimi boleznimi zaradi MI se ne razlikuje bistveno od zdravljenja KLB zaradi drugih vzrokov in temelji na uvedbi nefroprotektivnih zdravil, dobrem urejanju krvnega tlaka in zdravljenju zapletov KLB.

Specifično zdravljenje malignih hematoloških bolezni poteka po smernicah za posamezno obolenje. Specifično zdravljenje MILP je odvisno od tega, ali je klon celic, ki povzroča bolezen, plazmatka ali limfocit B. Pogosto uporabljamo zdravila, s katerimi imamo izkušnje pri zdravljenju malignih krvnih bolezni in pri katerih dobro poznamo varnost ter prenašanje. Cilj je zmanjšati populacijo klona, ki producira MI, zaradi katerega je nastala ledvična bolezen. Kadar menimo, da je klon celic, ki povzroča bolezen, plazmatka, uporabljamo zdravila, ki se sicer uporabljajo pri diseminiranem plazmocitomu. Pogosto prvo zdravljenje je kombinacija bortezomiba, ciklofosfamida in deksametazona, ki jim lahko pridružimo tudi daratumumab. V tujini nekatere izbrane bolnike zdravijo tudi z avtologno presaditvijo kostnega mozga, predvsem kadar so kandidati za presaditev ledvice.

Pri klonu zrelih limfocitov, zlasti kadar je prisoten MI vrste IgM, pa uporabljamo tarčna zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju indolentnih limfomov. Pogosto se odločimo za rituksimab, lahko tudi v kombinaciji s prehodnim zdravljenjem z glukokortikoidi. Hematološki uspeh zdravljenja ocenjujemo s stopnjo zmanjšanja MI v krvi. V tistih primerih, ko MI v krvi ne moremo dokazati, je nemogoče ocenjevati odgovor na zdravljenje s hematološkimi kriteriji. Nefrološki odgovor na zdravljenje ocenjujemo s standardnimi kriteriji, kot so ustrezen padec

proteinurije (vsaj 50 %) in stabilizacija ali izboljšanje ledvičnega delovanja. Po podatkih iz literature in tudi po naših izkušnjah lahko s specifičnim zdravljenjem dosežemo izboljšanje bolezni pri večini bolnikov. Težava pa so pogoste ponovitve bolezni po prenehanju zdravljenja, saj z dosedanjim zdravljenjem klona celic ne moremo v celoti izkoreniniti.

PNOVITEV BOLEZNI NA PRESAJENI LEDVICI

Pri vprašanju ponovitve bolezni na presajeni ledvici moramo razlikovati med malignimi in nemalignimi vzroki za nastanek ledvične bolezni. Diseminirani plazmocitom je neozdravljiva bolezen, pri kateri lahko ob vsaki ponovitvi pride do ponovnega poslabšanja ledvičnega delovanja. Kljub temu so podatki o dolgoročnem delovanju presajene ledvice pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so se dobro odzvali na hematološko zdravljenje in so kandidati za presaditev ledvice, dokaj ugodni. Glede na podatke iz večje kohorte bolnikov, pet let po presaditvi še vedno deluje približno 50–60 % presadkov, kar je vsekakor slabše kot pri presaditvah ob drugih ledvičnih boleznih, vendar pa še vedno izjemnega pomena za uspešno presajene bolnike.

Pri različnih oblikah MILP, ko v ozadju ni maligne bolezni, se ledvična bolezen ponovi pri veliki večini bolnikov (približno 70–90 %), največkrat že znotraj prvih let po presaditvi. Tudi v teh primerih ponovitev bolezni znatno skrajša delovanje presadka. Po nekaterih podatkih je pri polovici bolnikov s ponovitvijo bolezni prišlo do odpovedi presadka v približno petih letih, razpon pa je bil širok in je segal od približno enega do desetih let. Enako kot pri malignih boleznih, tudi v tem primeru velja, da je izid po presaditvi ledvice znatno boljši, če je hematološko zdravljenje privedlo do dobrega zmanjšanja klona.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Pinney J, Roufousse C, Kousios A, et al. Diagnosis and management of monoclonal gammopathy of renal significance: A British Society for Haematology good practice paper. *Br J Haematol.* 2025; 206: 447–63. doi: 10.1111/bjh.19956
- Bridoux F, Nasr SH, Arnulf B, et al. Renal manifestations of MGUS. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2024; 2024: 489–98. doi: 10.1182/hematology.2024000573
- Nasr SH, Royal V, Best Rocha A, et al. Renal Pathology Society/International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group consensus on pathologic definitions and terminology of monoclonal gammopathy-associated kidney lesions. *Kidney Int.* 2025; 108: 184–93. doi: 10.1016/j.kint.2025.04.007

Rok Tilia¹

Glomerulonefritisi z organiziranimi depoziti: imunotaktoidni glomerulonefritis

OPOMNIKI

- Imunotaktoidni glomerulonefritis je bolezen, za katero je značilno glomerulno odlaganje organiziranih, vzporednih, kongo rdeče negativnih, mikrotubularnih depozitov.
- Bolezen se največkrat pojavlja v sklopu hematoloških bolezni, predvsem B-celične linije.
- Najpogosteje se imunotaktoidni glomerulonefritis izrazi kot nefrotski sindrom, redkeje kot nefritični sindrom.
- Terapija obsega zdravljenje osnovne hematološke bolezni ter optimalno podporno zdravljenje.
- Uspešno zdravljenje osnovnega hematološkega obolenja je ključno povezano z ugodno ledvično prognozo.

¹ Rok Tilia, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; rok.tilia@kclj.si

DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA, ETIOPATOGENEZA

Imunotaktoidni glomerulonefritis (GN) je redka glomerulna bolezen, ki jo opredeljuje odlaganje kongo rdeče negativnih, organiziranih mikrotubularnih struktur, ki se imunofluorescenčno pozitivno barvajo na imunoglobuline (najpogosteje IgG). Za razlikovanje imunotaktoidnega GN od ostalih bolezni z organiziranimi depoziti je potrebna elektronska mikroskopija.

Imunotaktoidni GN je izjemno redka bolezen, navzoča v le 0,06 % nativnih biopsij ledvic, s čimer je 10-krat redkejša od fibrilarnega glomerulonefritisa FGN. Pojavlja se predvsem v odrasli dobi, nekoliko pogosteje pri ženskah.

Bolezen se največkrat pojavlja v povezavi s hematološkimi obolenji, predvsem limfoproliferativnimi boleznimi (npr. kronično limfocitno levkemijo, limfomom) in monoklonskimi gamopatijami, vključno z difuznim plazmocitomom. Depoziti so največkrat monoklonalni, vendar obstajajo tudi primeri s poliklonalnimi depoziti.

KLINIČNA SLIKA

Najpogosteje se kaže s proteinurijo, največkrat v nefrotskem območju, ob tem je v večini primerov prisoten tudi nefrotski sindrom. Pogosto je pridružena tudi eritrociturija, hipertenzija in okvarjeno ledvično delovanje. Pogosteje kot pri fibrilarnem glomerulonefritisu so prisotne motnje v komplementu, največkrat gre za znižani komponenti komplementa C3 in C4.

DIAGNOZA IN DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Za postavitev diagnoze je potrebna ledvična biopsija. Svetlobna mikroskopija pokaže membranoproliferativni, endokapilarni glomerulonefritis z zadebelitvijo kapilarnih sten in mezangija, pridružena je lahko tudi hipercelularnost, redko tudi nevtrofilna infiltracija.

Imunofluorescenca pokaže dominantne IgG-depozite, ki so večinoma monoklonski. Pogosto na imunofluorescenci ugotavljamo tudi pozitivno barvanje na komponento komplementa C3, kar kaže na imunsko-kompleksno etiologijo bolezni.

Za definitivno diagnozo je potrebna elektronska mikroskopija, kjer so vidni organizirani, mikrotubularni depoziti premera 14–60 nm v glomerulih, ki so običajno razporejeni vzporedno. Depoziti se večinoma nahajajo v mezangiju in vzdolž glomerulnih kapilar, vendar izven glomerulne bazalne membrane.

Možne diferencialne diagnoze so fibrilarni GN, kjer so depoziti razporejeni naključno in niso organizirani v mikrotubule, amiloidoza, kjer so depoziti manjši in kongo rdeče pozitivni, in krioglobulinemični glomerulonefritisi.

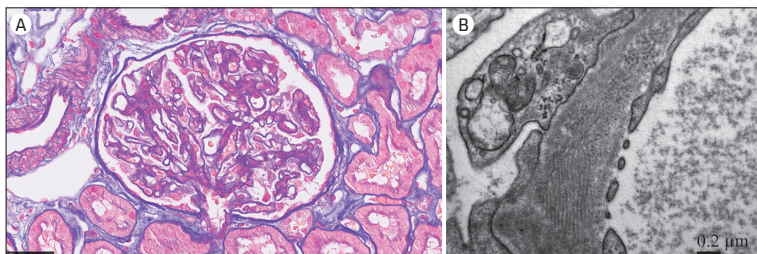
ZDRAVLJENJE

Standardnega zdravljenja za imunotaktoidni GN ni. Pomembno je zdravljenje osnovne hematološke bolezni, kar lahko vodi v remisijo imunotaktoidnega GN in boljšo napoved izida bolezni. V primeru monoklonskih depozitov se uporabljajo rituksimab, bortezomib in ciklofosamid, lahko tudi njihove kombinacije. V primeru nefrotskega sindroma ali hitrega slabšanja ledvičnega delovanja se

poslužujemo tudi zdravljenja s kortikosteroidi. V primeru nefrotskega sindroma uporabljamo glukokortikoide v visokih peroralnih odmerkih (0,8 mg/kg). Pomembno je tudi optimalno podporno zdravljenje za urejanje krvnega tlaka z uvedbo zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron.

PONOVITEV BOLEZNI NA PRESAJENI LEDVICI

Rekurenca imunotaktoidnega GN na presajeni ledvici je pogosta in presega 50 %. Kljub temu smernice KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) ne priporočajo izključitve bolnikov z imunotaktoidnim GN iz programa presaditve ledvice. Zaradi omejenega števila razpoložljivih podatkov ostajajo dolgoročni izidi presaditve ledvice pri bolnikih z imunotaktoidnim GN nejasni.



Slika 1. Svetlobnomikroskopska preiskava: Glomerul z mezangijsko proliferacijo in zadebeljeno steno glomerulnih kapilar. V mezangiju in v steni glomerulnih kapilar so prisotni depoziti (A). Elektronskomikroskopska preiskava: V steni glomerulne kapilare so organizirani depoziti – mikrotubuli premera 30 nm. Merilo je na sliki (B).

PRIPOROČENA LITERATURA

- Nasr SH, Kudose SS, Said SM, et al. Immunotactoid glomerulopathy is a rare entity with monoclonal and polyclonal variants. *Kidney Int.* 2021; 99 (2): 410–20. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.037
- Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: Distinct entities with different clinical and pathologic features. *Kidney Int.* 2003; 63 (4): 1450–61. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00853.x

Rok Tilia¹

Glomerulonefritisi z organiziranimi depoziti: fibrilarni glomerulonefritis

OPOMNIKI

- Fibrilarni glomerulonefritis je histopatološka diagnoza, za katero je značilno glomerulno odlaganje naključno usmerjenih, nerazvevanih, kongo rdeče negativnih fibril.
- DnaJ iz poddružine B, član 9, je visoko specifičen in občutljiv bioznačevalec za fibrilarni glomerulonefritis.
- Bolezen je lahko idiopatska, lahko pa se pojavlja v sklopu drugih bolezni (predvsem avtoimunskih, malignih in hematoloških bolezni).
- Klinična slika je raznolika in obsega vse od asimptomatskih sprememb urina do nefrotskega sindroma in hitro napredujočega glomerulonefritisa.
- Terapija obsega optimalno podporno in imunosupresivno zdravljenje, prvenstveno z glukokortikoidi in rituksimabom.

¹ Rok Tilia, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; rok.tilia@kclj.si

DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA, ETIOPATOGENEZA

Fibrilarni glomerulonefritis (GN) je redka glomerulna bolezen, ki jo opredeljuje odlaganje kongo rdeče negativnih, neamiloidnih, naključno usmerjenih fibril v glomerulih, s pozitivnim tkivnim barvanjem beljakovine DnaJ iz poddružine B, član 9 (angl. *DnaJ subfamily B, member 9, DNAJB9*).

Fibrilarni GN odkrijemo pri približno 0,5–1 % nativnih ledvičnih biopsij. Mediana starost ob postavljeni diagnozi je 53–61 let, nekoliko pogosteje se pojavlja pri ženskah. Bolezen je pogosto idiopatska, lahko pa se pojavlja v sklopu sistemskih vnetnih bolezni (kot sta sistemski lupus eritematozus in Crohnova bolezen), malignih bolezni (predvsem solidnih tumorjev), hepatitisa C in paraproteinemij.

KLINIČNA SLIKA

Bolezen ima lahko raznoliko klinično sliko. Najpogosteje se kaže z asimptomatsko proteinurijo in ohranjenim ledvičnim delovanjem ali s proteinurijo z že okrnjenim ledvičnim delovanjem v sklopu kronične ledvične bolezni (KLB). Lahko se izraža tudi kot nefrotski ali nefritični sindrom. Bolezen se redko izraža s sliko hitro napredujočega glomerulonefritisa. Poleg raznolike prezentacije je raznolik tudi potek, ki obsega vse od počasi napredujoče KLB do hitro napredujočega glomerulonefritisa s končno ledvično odpovedjo (KLO), v mesecih od diagnoze. Približno polovica pacientov napreduje do KLO v nekaj letih od diagnoze.

DIAGNOZA IN DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Klinično je bolezen zaenkrat nemogoče razlikovati od ostalih glomerulnih bolezni, zato je za postavitve diagnoze nujno potrebna ledvična biopsija. Imunoserološki testi so ponavadi negativni, prav tako so neznaki ostali izvidi. Občasno so prisotne motnje v komplementu (npr. povišana komponenta komplementa C5b–9 v serumu, prisotna protitelesa proti faktorju H ali protitelesa proti komponenti komplementa C1q), redko je prisotna hipogamaglobulinemija, lahko je prisotna monoklonska gamopatija.

Histološko gre za imunsko-kompleksni glomerulonefritis. Na svetlobni mikroskopiji se fibrilarni GN običajno kaže s šestimi različnimi histološkimi vzorci, ki korelirajo s klinično sliko in prognozo. Najpogosteje se kaže kot mezangioproliferativni glomerulonefritis, ki je povezan z boljšo ledvično funkcijo ob prezentaciji. Lahko se kaže tudi kot membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN), ki je povezan s slabšo prognozo. Svetlobna mikroskopija lahko pokaže tudi endokapilarno hiperplazijo ali difuzno sklerozo. Relativno pogosto so prisotni tudi polmeseci, vendar je klinična slika hitro napredujočega (polmesečastega) glomerulonefritisa precej redkejša.

Leta 2018 je bil odkrit prvi visoko občutljivi in specifični diagnostični bioznačevalec za fibrilarni GN, DNAJB9, ki se nahaja v glomerulnih depozitih v mezangiju in vzdolž glomerulnih kapilar. Imunofluorescenca poleg tega ponavadi pokaže poliklonalne IgG-depozite (predominantno IgG4 in IgG1).

Elektronska mikroskopija pokaže karakteristične, nerazvejane, naključno usmerjene fibrile premera 10–30 nm, ki se nalagajo v mezangiju in v glomerulni bazalni membrani.

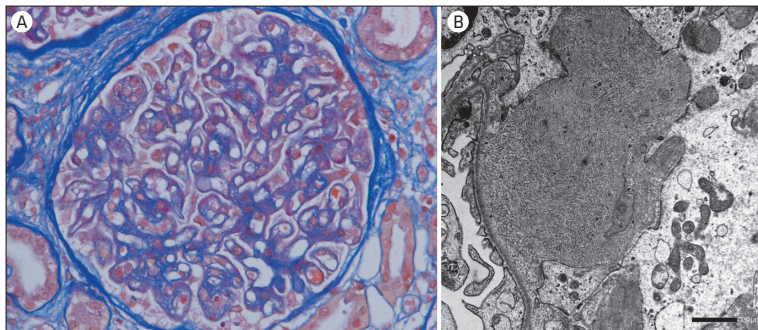
Možne diferencialne diagnoze so amiloidoza, kjer so na ledvični biopsiji naložene fibrile manjše in kongo rdeče pozitivne, imunotaktoidni glomerulonefritis, kjer so prisotni večji, mikrotubularni depoziti in glomerulopatije, povezane z monoklonsko gamopatijo.

ZDRAVLJENJE

Zaenkrat še ni standardnega zdravljenja za fibrilarni GN. Pomembno je optimalno podporno zdravljenje z namenom znižanja proteinurije in ureditve krvnega tlaka, s čimer upočasnimo napredovanje ledvične okvare. V prvi vrsti se poslužujemo zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Pomembno je zdravljenje osnovne bolezni, če je ta vzrok za nastanek fibrilarnega GN (zdravljenje avtoimunskih, malignih oz. hematoloških bolezni ali hepatitisa C).

Imunosupresivno zdravljenje obsega zdravljenje z glukokortikoidi, rituksimabom, ciklofosfamidom in mikofenolat mofetilom, bodisi v kombinacijah ali samostojno. Dosedanje raziskave različnih imunosupresivnih zdravil so pokazale variabilne in nekonsistentne rezultate. V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana se najpogosteje poslužujemo terapije z glukokortikoidi in rituksimabom, ki je v manjši pilotni raziskavi znižal proteinurijo in dosegel delno remisijo bolezni.

Glukokortikoidno zdravljenje obsega bodisi pulzno parenteralno zdravljenje ali peroralno zdravljenje. V primeru nefrotskega sindroma pričnemo zdravljenje z metilprednizolonom v visokem peroralnem odmerku (0,8 mg/kg). Indukcijsko zdravljenje z rituksimabom ponavadi obsega dva odmerka po 1 gram v dvotedenskem razmaku ter vzdrževalno zdravljenje z odmerkom 500 mg vsakih šest mesecev, katerega trajanje je individualno prilagojeno.



Slika 1. Svetlobnomikroskopska preiskava: Glomerul z mezangijsko proliferacijo in zadebeljeno steno glomerulnih kapilar. V mezangiju in v steni glomerulnih kapilar so prisotni depoziti. Trikrom Masson, 400 × (A). Elektronskomikroskopska preiskava: V razširjenem mezangiju so organizirani depoziti – fibrile premera 15 nm. Merilo je na sliki (B).

PONOVITEV BOLEZNI NA PRESAJENI LEDVICI

Bolezen se ponovi na presajeni ledvici v približno 20–50 % primerov.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Dovč A, Večerić-Haler Ž, Kojc N, et al. Fibrillary glomerulonephritis: A retrospective analysis of a case series from a tertiary center. *Clin Nephrol.* 2025; 104 (Suppl 1): S66–72. doi: 10.5414/CNP104S10
- Nasr SH, Fogo AB. New developments in the diagnosis of fibrillary glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2019; 96 (3): 581–92. doi: 10.1016/j.kint.2019.03.021
- Poulli T, Liaveri P, Liapis G, et al. Therapeutic challenges and new era in fibrillary glomerulonephritis with the introduction of DNAJB9: Experience from a tertiary nephrology center. *J Clin Med.* 2025; 14 (11): 3709. doi: 10.3390/jcm14113709

Andrej Škoberne^{1*}, Matevž Škerget^{2*}

Amiloidoza

OPOMNIKI

- Amiloidoze so bolezni, pri katerih se v organih nalaga amiloid, ki ga sestavljajo patološke konformacije beljakovin in je izjemno odporen na razgradnjo.
- Obstaja 42 trenutno znanih amiloidogenih beljakovin, od katerih jih lahko 14 povzroča ledvično bolezen. Najpogostejši tovrstni beljakovini sta lahki verigi κ ali λ , ki povzročata AL amiloidozo, in serumski amiloid A, ki povzroča AA amiloidozo.
- Diagnozo amiloidoze praviloma vedno postavimo na podlagi histološke potrditve v biopsičnem vzorcu.
- Ledvice so najpogosteje prizadeti organ pri amiloidozah. Tipična klinična slika je nefrotski sindrom s sočasno poslabšanim ledvičnim delovanjem, lahko tudi proteinurija brez nefrotskega sindroma, v redkih primerih pa oslABLjeno ledvično delovanje ob normalni ali skorajda normalni proteinuriji.
- Specifično zdravljenje AL amiloidoze vodijo hematologi in je podobno zdravljenju diseminiranega plazmocitoma. Trenutna prva izbira zdravljenja je kombinacija daratumumaba, bortezomiba, ciklofosfamida in deksametazona. Pri izbranih bolnikih pride v poštev tudi avtologna presaditev kostnega mozga.
- S sodobno terapijo se je prognoza AL amiloidoze bistveno popravila. Pri bolnikih, ki so kandidati za zdravljenje s kombinacijo daratumumaba, bortezomiba, ciklofosfamida in deksametazona, lahko pričakujemo preživetje, daljše od petih let.

¹ Doc. dr. Andrej Škoberne, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; andrej.skoberne@kclj.si

² Doc. dr. Matevž Škerget, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; matevz.skerget@kclj.si

* Avtorja si delita mesto prvega avtorja.

DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA, ETIOPATOGENEZA

Amiloidoza je ime za skupino bolezni z enako patogenetsko osnovo, ki temeljijo na odlaganju patoloških beljakovin v tkivu v urejeni obliki. Pod mikroskopom jih prepoznamo kot homogene mase, ki se obarvajo z barvilom kongo rdeče in jih imenujemo amiloid. Na elektronskem mikroskopu je struktura amiloida vidna kot organizirane fibrile premera 7–12 nm. Amiloid povzroča poškodbo lokalnega tkiva in je zelo odporen na razgradnjo, zato ga različni telesni mehanizmi praviloma ne morejo odstraniti iz tkiva. Amiloidoze klasificiramo glede na vrsto beljakovine, ki se odlaga v tkivu. Po zadnjih podatkih je znanih 42 različnih amiloidogenih beljakovin. V večini primerov gre za patološke oblike sicer normalno prisotnih beljakovin, ki se odlagajo v obliki amiloida zaradi spremembe v strukturi in obliki. Pri genetskih oblikah je patološka oblika beljakovine posledica prirojene mutacije v genu za beljakovino, pri pridobljenih oblikah pa je sprememba v konformaciji beljakovine pridobljena, mnogokrat po ne povsem pojasnjenih mehanizmi. Pri nekaterih amiloidozah poznamo tako genetsko kot pridobljeno obliko iste vrste amiloidoze. Poznamo pa tudi zelo redke iatrogene oblike amiloidoze, pri katerih se v tkivu odlaga zdravilna učinkovina. Najbolj znani so opisani primeri bolezni po zdravljenju z anakinro.

Amiloid se lahko odlaga v različnih telesnih tkivih. Vsaka oblika amiloidoze ima svoje karakteristike glede značilnosti odlaganja in glede organov, v katerih se amiloid največkrat nalaga. Amiloid se lahko odlaga le v eni vrsti tkiva ali pa v različnih organih, kar imenujemo sistemska amiloidoza. Od 42 znanih amiloidogenih beljakovin jih 19 povzroča sistemska amiloidoza. Ledvice so organ, ki je najpogosteje prizadet pri različnih oblikah amiloidoz.

Trenutno je znanih 14 beljakovin, ki povzročajo amiloidozo ledvic. V današnjem času je daleč najpogostejša AL amiloidoza, pri kateri se odlagajo lahke verige imunoglobulinov, največkrat veriga λ . AL amiloidoza je v 10–20 % posledica diseminiranega plazmocitoma, večinoma pa je posledica klona plazmatk, redko limfocitov B, ki po svojih značilnostih in agresivnosti še ne dosega kriterijev maligne bolezni. Druga najpogostejša amiloidoza ledvic je AA amiloidoza, pri kateri se odlaga serumski amiloid A. Serumski amiloid A je beljakovina akutne faze vnetja in nastaja v sklopu sistemskega vnetja. V preteklosti so AA amiloidozo najpogosteje povzročale kronične okužbe, kot so tuberkuloza, osteomielitis ali okužbe bronhiektazij. Danes so pogostejši vzroki slabo obvladane avtoimunske bolezni, kot so revmatoidni artritis, juvenilni idiopatski artritis, ankilozirajoči spondilitis in Crohnova bolezen, ali pa nekateri avtoinflamatorni sindromi, kot je familiarna mediteranska vročica. Od ostalih redkih oblik amiloidoz ledvic velja omeniti še dedno transtiretinsko amiloidozo ter AFib amiloidozo, pri kateri je amiloidogena beljakovina prirojeno spremenjena oblika α -verige fibrinogena A in praviloma poteka agresivno s hitro odpovedjo ledvic po potrditvi diagnoze.

Incidenca AL amiloidoze znaša približno 6–14/1.000.000 letno, incidenca AA amiloidoze pa približno 1–2/1.000.000.

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika amiloidoze ni toliko odvisna od vrste amiloidogene beljakovine, temveč bolj od prizadetosti organa, v katerem se amiloid odlaga.

Pri AL amiloidozi je najpogosteje prizadeta ledvica, pri AA amiloidozi pa je ledvica prizadeta skorajda vedno. Ledvična prizadetost se tipično kaže kot nefrotski sindrom, z vsemi značilnimi elementi (nefrotsko proteinurijo, nizkim serumskim albuminom, visokim holesterolom, otekanjem). Ob tem praviloma ugotovimo vsaj blago, pogosto pa zmerno ali hudo oslABLJENO ledvično delovanje. Bolniki so večinoma starejši od 50 let, bolezen je nekoliko pogostejša pri moških. Možna je tudi proteinurija brez nefrotskega sindroma. V redkih primerih, ko se večina amiloida odloži v ledvičnih žilah in ne v glomerulih, je proteinurija lahko celo minimalna ali odsotna, ob tem pa je običajno ledvično delovanje vsaj zmerno oslABLJENO, zato moramo tudi v teh primerih pomisliti na možnost amiloidoze. Za razliko od drugih kroničnih ledvičnih bolezni (KLB) je arterijska hipertenzija pri AL amiloidozi redko prisotna, bolniki pa so lahko celo hipotenzivni ali imajo ortostatsko hipotenzijo. Razlog je v pogosti prizadetosti perifernega živčevja pri AL amiloidozi, predvsem avtonomnega, kar vpliva na urejanje krvnega tlaka. Pri AA amiloidozi je prizadetost perifernega živčevja bistveno redkejša, zato imajo bolniki s to boleznijo pogosto povišan krvni tlak.

Pri 50–70 % bolnikov z AL amiloidozo je prisotna tudi prizadetost srca s srčnim popuščanjem, ki je posledica restriktivne kardiomiopatije zaradi odlaganja amiloida v srčni mišici. Pogoste so tudi motnje srčnega ritma. Prizadetost srca pomembno vpliva na prognozo bolezni in na izbiro zdravljenja. Poleg omenjenega je možna tudi prizadetost jeter in prebavil (gastropareza, zaprtost, driska), prizadetost mehkih tkiv (makroglosija, kožne spremembe, sindrom karpalnega kanala) in nagnjenost h krvavitvam.

Pri AA amiloidozi je relativno pogosta prizadetost jeter, ki lahko privede tudi do jetrne odpovedi, v klinični sliki pa lahko opazimo tudi simptome ter znake osnovne bolezni, ki je privedla do AA amiloidoze.

DIAGNOZA

Diagnostika amiloidoz je zapletena. Razdelimo jo lahko na krvne in urinske preiskave, biopsije tkiv in sovpadajoče analize ter na diagnostiko obolenj, ki so sprožila bolezen (npr. hematološka obolenja, vnetne in genetske bolezni).

V osnovi diagnozo vedno potrdimo z biopsijo tkiva in histološko potrditvijo prisotnosti amiloida s svetlobnomikroskopskim pregledom, barvanjem z barvilom kongo rdeče in elektronsko mikroskopijo. Sledi prepoznavna vrste amiloida.

Za potrditev AL amiloidoze se najpogosteje poslužujemo imunofluorescence, s katero dokažemo intenzivno odlaganje zgolj ene lahke verige, κ ali λ . Preiskava ni povsem zanesljiva, saj so možni lažno negativni in celo lažno pozitivni rezultati. Za določanje amiloida A v tkivu je na voljo specifično imunohistokemično barvanje tkiva. V dvomljivih in nejasnih primerih lahko dokončni odgovor pridobimo z lasersko mikrodisekcijo tkiva in masno spektrometrijo, kar pa je na

voljo zgolj v specializiranih centrih. Prizadetost ledvic dokažemo z ledvično biopsijo, prizadetost srca pa z biopsijo srca. Kadar je biopsija tarčnega organa tvegana, lahko opravimo biopsijo podkožnega maščevja trebušne stene ali sluznice rektuma. Pri AL amiloidozi je občutljivost približno 90-%, medtem ko je pri ostalih oblikah amiloidoze bistveno nižja.

Krvne in urinske preiskave, ki jih pogosto uporabljamo v diagnostiki amiloidoz in v zamejitvi obsega bolezni, navajamo v tabeli 1.

Ob potrditvi AL amiloidoze je pomembna tudi hematološka diagnostika, katere glavni namen je identifikacija morebitnega malignega hematološkega obolenja. V ta namen se praviloma naredita punkcija in biopsija kostnega mozga, s katerima se potrdi ali ovrže prisotnost diseminiranega plazmocitoma.

Pri AA amiloidozi je seveda pomembno z diagnostičnimi preiskavami identificirati osnovni vzrok za nastanek kroničnega vnetja.

Tabela 1. Krvne in urinske preiskave, ki jih pogosto uporabljamo v diagnostiki amiloidoz in v zamejitvi obsega bolezni. oGF – ocena glomerulne filtracije, NT-proBNP – N-terminalni fragment prohormona natriuretičnega peptida tipa b (angl. *N-terminal fragment of proB-type natriuretic peptide*), ALT – alanin aminotransferaza, AST – aspartat aminotransferaza, GGT – γ -glutamil transferaza, AF – alkalna fosfataza.

Prizadetost ledvic	Preiskave krvi: <ul style="list-style-type: none"> • kreatinin in oGF, • albumin^a, • lipidogram^a. Preiskave urina: <ul style="list-style-type: none"> • osnovni pregled urina, • razmerje beljakovine/kreatinin v vzorcu urina^b, • kvantifikacija proteinurije v vzorcu 24-urnega urina^c.
Prizadetost srca	Krvne preiskave: <ul style="list-style-type: none"> • troponin I, • NT-proBNP.
Prizadetost jeter	Krvne preiskave: <ul style="list-style-type: none"> • hepatogram (ALT, AST, GGT in AF).
Identifikacija monoklonskih imunoglobulinov	Krvne preiskave: <ul style="list-style-type: none"> • proteinogram seruma (elektroforeza seruma), • proste lahke verige κ in λ, • monoklonski imunoglobulini v serumu (imunofiksacija seruma). Preiskave urina: <ul style="list-style-type: none"> • monoklonski imunoglobulini v urinu (imunofiksacija urina).
Preiskave pri AA amiloidozi	Krvne preiskave: <ul style="list-style-type: none"> • serumski amiloid A (SAA).

^a Preiskavi sta pomembni za prepoznavo nefrotskega sindroma.

^b V osnovni diagnostiki se priporoča opraviti vsaj eno od preiskav, ki natančno kvantificira proteinurijo.

^c Preiskavo izvajajo v Laboratoriju za imunologijo revmatizma na Kliničnem oddelku za revmatologijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje lahko ločimo na podporno zdravljenje KLB in na specifično zdravljenje osnovne bolezni, ki je privedla do amiloidoze.

Podporno zdravljenje KLB pri bolnikih z ledvično prizadetostjo zaradi amiloidoze se bistveno ne razlikuje od zdravljenja KLB zaradi drugih vzrokov in temelji na uvedbi nefroprotektivnih zdravil, dobrem urejanju krvnega tlaka in zdravljenju zapletov KLB.

Specifično zdravljenje AL amiloidoze je podobno zdravljenju diseminiranega plazmocitoma, tudi v primerih, ko ta bolezen ni v ozadju. Cilj je zmanjšati populacijo klonov, ki producira MI, zaradi katerega je nastala amiloidoza. Trenutni standard zdravljenja je kombinacija daratumumaba, bortezomiba, ciklofosfamida in deksametazona (Dara-VCD). Hematološki uspeh zdravljenja ocenjujemo s padcem MI v krvi. Poznamo popolno remisijo (odsotnost MI po zdravljenju), zelo dober delni odgovor (zmanjšanje razlike koncentracije med prizadeto in neprizadeto lahko verigo na < 40 mg/l), delni odgovor (znižanje koncentracije lahke verige za > 50 %) in brez odgovora (spremembe, ki ne ustrezajo predhodnim kriterijem). Nefrološki odgovor na zdravljenje ocenjujemo s standardnimi kriteriji, kot so remisija nefrotskega sindroma, ustrezen padec proteinurije (vsaj 50 %) in stabilizacija ali izboljšanje ledvičnega delovanja. Prognoza bolezni je odvisna predvsem od stopnje prizadetosti srca in od hematološkega odgovora na zdravljenje. Mediana preživetja pred uvedbo Dara-VCD v smernice je bila okoli štiri leta, ob zdravljenju z Dara-VCD pa je v glavni randomizirani raziskavi približno 75 % bolnikov preživel pet let spremljanja. Žal bolniki z napredujočim srčnim popuščanjem niso sposobni za takšno zdravljenje in so bili iz klinične raziskave tudi izvzeti. Pri teh bolnikih je mediano preživetje nizko in znaša manj kot eno leto. Razlog smrti je srčna odpoved.

Specifično zdravljenje AA amiloidoze temelji na zdravljenju kroničnega vnetja, ki je povzročilo nastanek te bolezni.

PONOVITEV NA PRESAJENI LEDVICI

Pri AL amiloidozi je presaditev ledvice možna metoda zdravljenja za bolnike s končno ledvično odpovedjo, pri katerih je hematološko zdravljenje privedlo do dobrega odziva in stabilne bolezni. Večje serije bolnikov so pokazale, da je do hematološkega relapsa, torej ponovnega pojava klonov, prišlo pri 30 % bolnikov, mediani čas do relapsa pa je bil 6,6 leta. V isti kohorti so prikazali, da je bilo mediano preživetje bolnikov po presaditvi ledvice 8,6 leta, mediano preživetje presadka pa 7,8 leta, kar je sicer znatno krajše kot po presaditvah zaradi drugih ledvičnih bolezni, vsekakor pa ni zanemarljivo ali brez pomena. Rezultat presaditve ledvice je bil bistveno boljši pri bolnikih, ki so pred presaditvijo ledvice dosegli popolno remisijo ali zelo dober odgovor na hematološko zdravljenje, v primerjavi z bolniki z dobrim odgovorom.

Pri AA amiloidozi bolniki večinoma niso dobri kandidati za presaditev ledvice, zato nimamo na voljo dobrih podatkov o morebitnih izidih.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Leung N, Nasr SH. 2024 Update on classification, etiology, and typing of renal amyloidosis: A review. *Am J Kidney Dis.* 2024; 84: 361–73. doi: 10.1053/j.ajkd.2024.01.530
- Buxbaum JN, Eisenberg DS, Fändrich M, et al. Amyloid nomenclature 2024: Update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid.* 2024; 31: 249–56. doi: 10.1080/13506129.2024.2405948
- Mirioglu S, Uludag O, Hurdogan O, et al. AA amyloidosis: A contemporary view. *Curr Rheumatol Rep.* 2024; 26: 248–59. doi: 10.1007/s11926-024-01147-8

TROMBOTIČNA MIKROANGIOPATIJA

Željka Večerić-Haler¹, Špela Borštnar²

Trombotična mikroangiopatija: hemolitično uremični sindrom in trombotična trombocitopenična purpura

OPOMNIKI

- Trombotična mikroangiopatija je klinično-patološki sindrom, za katerega je značilna triada: mikroangiopatična hemolitična anemija, trombocitopenija in ishemična okvara kateregakoli organa. Gre za urgentno stanje z visoko umrljivostjo brez hitrega zdravljenja.
- Klinično uporabna razdelitev trombotične mikroangiopatije:
 - trombotična trombocitopenična purpura – podedovano ali pridobljeno hudo pomanjkanje ADAMTS13,
 - hemolitično-uremični sindrom – okužba z bakterijo, ki izloča toksin Shiga,
 - atipični hemolitično-uremični sindrom – vključuje primarne (komplementne) oblike in številne sekundarne oblike, pri delu bolnikov z izrazito aktivacijo komplementa, praviloma normalna ADAMTS13.
- Na trombotično trombocitopenično purpuro pomislimo ob mikroangiopatični hemolitični anemiji s pridruženno trombocitopenijo, potrdimo jo z močno znižano aktivnostjo ADAMTS13. Zdravljenje s plazmaferezo začnemo takoj ob kliničnem sumu in ne čakamo na izvid, ker je potek lahko hitro smrten.
- Pri primarnem atipičnem hemolitično-uremičnem sindromu je v ospredju nenadzorovana aktivacija alternativne poti komplementa zaradi genetskih okvar regulatorjev in/ali avtoprotiteles (npr. proti faktorju H).
- Sekundarni atipični hemolitično-uremični sindrom/trombotična mikroangiopatija je povezan s sprožilnimi stanji (npr. z nosečnostjo, malignimi boleznimi, transplantacijo, zdravili, okužbami), pogosto na podlagi predispozicije za moteno regulacijo komplementa.
- Pri bolnikih z atipičnim hemolitično-uremičnim sindromom, povezanim s čezmerno aktivnostjo komplementa, je zgodnja uvedba zaviralcev komplementa ključna za boljše preživetje in ohranitev ledvičnega delovanja.

¹ Izr. prof. dr. Željka Večerić-Haler, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; zeljka.vecerichaler@kclj.si

² Asist. dr. Špela Borštnar, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; spela.borstnar@kclj.si

DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA, ETIOPATOGENEZA

Hemolitično-uremični sindrom (HUS) in trombotična trombocitopenična purpura (TTP) sta redki boleznii, za kateri je značilno bolezensko stanje, imenovano trombotična mikroangiopatija (TMA). TMA nastane zaradi hude endotelne poškodbe in se kaže s triado: trombocitopenija, mikroangiopatična hemolitična anemija (MAHA) in ishemična poškodba organov. TMA je sistemska bolezen, najpogosteje prizadeti pa so možgani in ledvice. MAHA je posledica razpada (fragmentacije) eritrocitov v majhnih žilah, trombocitopenija je posledica porabe zaradi nastajanja trombov, okvara organov pa je posledica motene prekrvavitve zaradi mikrotromboz. Razumevanje patofiziološkega mehanizma TMA se nenehno razvija in nadgrajuje, zaradi česar je v zadnjih letih nastalo več klasifikacij, ki se mestoma razlikujejo.

Večina avtorjev deli TMA na naslednje tri oblike:

- TTP,
- tipični HUS, ki ga povzroča *Escherichia coli* ali *Shigella* spp., ki izločata toksin Shiga,
- vse druge oblike TMA, ki so združene pod skupnim izrazom atipični hemolitično-uremični sindrom (aHUS).

TTP je redka sistemska oblika TMA (3 % vseh TMA), njena incidenca znaša 6/1.000.000 prebivalcev. Je posledica podedovanega ali pridobljenega pomanjkanja ADAMTS13 (angl. *a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs* 13). Gre za encim, ki cepi von Willebrandov faktor (vWF). Njegovo pomanjkanje povzroči nastanek ultravelikih multimerov vWF na endoteliju, kar v pogojih povečanega stresa privede do nastanka mikrovaskularnih trombov. Ločimo pridobljeno trombotično trombocitopenično purpuro (angl. *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP) in prirojeno trombotično trombocitopenično purpuro (angl. *congenital thrombotic thrombocytopenic purpura*, cTTP). aTTP je pogosta oblika TTP pri odraslih in se pojavi kot posledica nastanka avtoprotiteles proti ADAMTS13. cTTP je najpogostejša oblika TTP pri otrocih, pojavi se zaradi recisivnih mutacij v genu za ADAMTS13. Funkcionalno pomanjkanje ADAMTS13 je sicer bistveno za diagnozo TTP, ni pa zadostno za povzročitev bolezni. Med pogostejšimi sprožilci bolezni so nosečnost in okužbe ter tudi nekatera zdravila.

Tipični HUS (predstavlja 6 % vseh oblik TMA) je največkrat povezan z okužbo z enterohemoragično *Escherichia coli*, ki proizvaja Shiga toksin (angl. *Shiga toxin-producing Escherichia coli*, STEC), govorimo o STEC-HUS. Incidenca bolezni znaša 0,5–3/100.000 prebivalcev letno. Glavne poti prenosa so preko premalo kuhanega mesa, nepasteriziranih mlečnih izdelkov in neposrednega stika z živalmi. STEC se pritrdi na črevesni epitelij, kjer proizvaja Shiga toksin, ki se absorbira v krvni obtok, potuje po krvnem obtoku in ob stiku z globotriaoisilceramidnimi (Gb3) receptorji, ki so prisotni v ledvicah, možganih in črevesju, vstopi v celice prek endocitoze. Ko vstopi v celico, z zavoro sinteze beljakovin in delovanja ribosomov povzroči celično smrt. Domnevajo, da je večji pojav pri otrocih posledica prevalence protiteles proti Shiga sevom pri odraslih in/ali povečanega glomerulnega izražanja receptorja Gb3 pri otrocih. 10–15 % bolnikov, okuženih s tovrstno

bakterijo, razvije HUS. Obstaja tudi tipični HUS, povezan z okužbo s *Shigella dysenteriae* tipa 1 in njenim toksinom Shiga.

aHUS zajema vse primere HUS, ki ga ne povzročajo bakterije, ki proizvajajo toksin Shiga. Incidenca znaša 0,3–3/1.000.000 prebivalcev. Ločimo primarni in sekundarni aHUS.

Tabela 1. Pogostejše bolezni in stanja, povezana s sekundarnim atipičnim hemolitično-uremičnim sindromom (aHUS). TMA – trombotična mikroangiopatija, CMV – virus citomegalije (angl. *cytomegalovirus*), EBV – Epstein-Barr virus, BKV – človeški poliomavirus (virus BK), VZV – *Varicella Zoster virus*, SARS-Co-V2 – koronavirus hudega akutnega respiratornega sindroma tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), VEGF – žilni endotelijski rastni dejavnik (angl. *vascular endothelial growth factor*), aHUS – atipični hemolitično-uremični sindrom, HELLP – sindrom s hemolizo, zvišanimi jetrnimi encimi in trombocitopenijo (angl. *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*), SLE – sistemski lupus eritematozus, APS – antifosfolipidni sindrom (angl. *antiphospholipid syndrome*), G6PD – glukoza-6-fosfat dehidrogenaza, GVHD – reakcija presadka proti gostitelju (angl. *graft-versus-host disease*), AAV – vaskulitis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*), FSGS – fokalna segmentna glomeruloscleroza.

<p>TMA, povezana z okužbo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • virusne okužbe: CMV, BKV, EBV, VZV, parvovirus B19, HIV, gripa, SARS-Co-V2, denga, virus zahodnega Nila, • bakterijske okužbe: <i>Bordetella pertussis</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, ehrlizioza, • praživali: <i>Toxoplasma gondii</i>, • ostalo: ugriz kače (strup) itd. 	<p>TMA, povezana z zdravili:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaviralci kalcinevrina/sirolimus/everolimus, • kinin, • estrogen/progesteron, • interferon, • gemcitabin/mitomicin, • zaviralci VEGF, • kokain.
<p>TMA, povezana z nosečnostjo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aHUS, • preeklampsija, • eklampsija, • sindrom HELLP. 	<p>TMA, povezana s presaditvijo parenhimskega organa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdravila, • ishemično-reperfuzijska okvara, • okužbe, • s protitelesi posredovana zavrnitev.
<p>Sistemske avtoimunske bolezni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SLE, • APS, • sistemska skleroza, • monoklonske gamopatije, • IgA vaskulitis, • krioglobulinemija. 	<p>Metabolne oblike TMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • genetska okvara presnove kobalamina C/ metilmalonična acidurija in homocistinurija (mutacija <i>MMACHC</i>), • mutacija <i>DGKE</i>, • pomanjkanje vitamina B12, • pomanjkanje G6PD.
<p>TMA, povezana z malignomi</p>	<p>TMA, povezana z maligno hipertenzijo</p>
<p>TMA po presaditvi kostnega mozga:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GVHD, • zdravila, • okužbe. 	<p>TMA, povezana z glomerulonefritisom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IgA vaskulitis, • AAV, • membranska nefropatija, • FSGS, • C3 glomerulonefritis.

Primarni aHUS predstavlja 3 % vseh oblik TMA in je posledica nenadzorovane aktivacije alternativne poti komplementa zaradi mutacij v genih sestavin komplementa ali avtoprotiteles, ki zavirajo regulatorne beljakovine komplementa. Komplement je bistveni del naravne imunosti in predstavlja prvo obrambno linijo proti infektivnim in neinfektivnim agensom, pomaga pri odstranjevanju imunskih kompleksov, poškodovanih, nekrotičnih in apoptotičnih celic, povezuje humoralno in celično imunost. Za normalno delovanje komplementa skrbijo zaviralci v plazmi in na celičnih membranah, ki omejujejo aktivacijo komplementa in tako ščitijo lastne celice, najpomembnejši je faktor H. Komponente komplementa se aktivirajo po treh aktivacijskih poteh – klasični, alternativni in lektinski poti. Vse poti se združijo v nastanku litičnega membranskega kompleksa C5b-9, ki tvori poro v celični steni, kar v celicah brez jeder (v bakterijskih celicah in eritrocitih) povzroči lizo, celice z jedri (npr. endotelne celice) pa le poškoduje.

V skupino sekundarnega aHUS, ki predstavlja 90 % vseh oblik TMA, uvrščamo vse ostale oblike TMA, povezane z različnimi boleznimi oz. stanji (z nosečnostjo, presaditvijo solidnega organa, avtoimunskimi boleznimi, malignomi, glomerulnimi boleznimi, maligno hipertenzijo in drugimi; prikazano v tabeli 1). Vsa ta različna bolezenska stanja imajo skupno značilnost, da lahko povzročijo neposredno poškodbo celic, spodbujajo sistemsko aktivacijo komplementa ali povečajo aktivacijo komplementa na lastnih celicah. Pri mnogih izmed sekundarnih oblik aHUS so bile ugotovljene patogene mutacije v sistemu komplementa, a sama bolezen oz. stanje je delovalo kot sprožilec aHUS. Obratno pri nekaterih stanjih, razvrščenih med sekundarne oblike aHUS nenormalnosti komplementa, niso bile ugotovljene oz. so bile te enako prevalentne kot v splošni populaciji.

Razvrstitev na primarno in sekundarno obliko aHUS ni absolutna, saj so primarne oblike sprožene s sprožilnim dejavnikom, sekundarni aHUS pa lahko ima genetsko ozadje. Za sekundarni aHUS, pri katerem je ugotovljena motena regulacija sistema komplementa, sedaj uporabljamo kratico C-HUS (s komplementom povezan hemolitično-uremični sindrom (angl. *complement-mediated hemolytic uremic syndrome*, C-HUS)) oz. izraz TMA, povezana s komplementom (C-TMA). Med sekundarne oblike aHUS/TMA, ki so zelo verjetno povezane z moteno regulacijo komplementa, spadajo TMA, povezane z nosečnostjo, maligno hipertenzijo ter presaditvijo parenhimskega organa. Izraz aHUS nekateri avtorji že opuščajo, namesto aHUS govorijo o C-TMA, TMA, povezani z okužbami, TMA, povezani z zdravili, TMA po presaditvi, TMA v nosečnosti.

KLINIČNA SLIKA, DIAGNOZA IN DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Za vse tri bolezni (TTP, HUS in aHUS) je značilna TMA s klasično triado (trombocitopenijo, MAHA in prizadetostjo organov). Ob MAHA lahko v razmazu periferne krvi najdemo fragmentirane eritrocite (shizocite), ki jih je v perifernem krvnem razmazu nad 1 %, povprečno okrog 8 %. Laktat dehidrogenaza (LDH) se poviša zaradi tkivne ishemije in celičnega razpada, povišane so vrednosti indirektnega bilirubina ter zmanjšana serumska koncentracija haptoglobina. Bolnik ima normalne teste hemostaze in negativni Coombsov test. Se pa posamezne

oblike nekoliko razlikujejo med seboj v klinični sliki in nekaterih laboratorijskih kazalcih, kar nam pomaga postaviti končno diagnozo.

Pri TTP je pogosto prizadeto osrednje živčevje, zaradi česar so prisotni nevrološki simptomi in znaki, kot so glavobol, zmedenost, epileptični napadi ali celo možganska kap. Pogosti sta tudi srčna in mezenterialna ishemija. V nasprotju z drugimi oblikami TMA je ledvična prizadetost manj pogosta in manj izrazita. V laboratorijskih izvidih najdemo znake MAHA in trombocitopenijo, ki je pogosto zelo huda (vrednosti trombocitov so pogosto $< 30 \times 10^9/l$ trombocitov). Kardiološki in nevrološki simptomi so znak težje oblike bolezni. Med akutnimi zagoni bolezni je treba zaradi pogoste ishemije miokarda preveriti serumski troponin. Aktivnost ADAMTS13 pod 10 % je diagnostična za TTP. Določamo tudi zaviralna avtoprotitelesa, ki preprečujejo proteolitično aktivnost ADAMTS13. Ker je na izvid ADAMTS13 običajno treba čakati tudi več kot 24 ur, si lahko pri razločevanju med TTP in HUS pri začetnih odločitvah o zdravljenju pomagamo z oceno verjetnosti hudega pomanjkanja ADAMTS13 s pomočjo orodij, kot je točkovnik PLASMIC (tabela 2).

Tabela 2. Točkovnik PLASMIC. Točkovnik, namenjen opredelitvi tveganja za pomanjkanje ADAMTS13 (angl. *a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13*). 6-7 točk - veliko tveganje, 5 točk - zmerno tveganje, 0-4 točke - majhno tveganje, MCV - srednja prostornina eritrocita (angl. *mean corpuscular volume*), INR - mednarodno normalizirano razmerje (angl. *international normalized ratio*).

1	Število trombocitov $< 30 \times 10^9/l$.	1 točka
2	MCV < 90 fl.	1 točka
3	Serumska koncentracija kreatinina $< 177 \mu\text{mol/l}$.	1 točka
4	INR $< 1,5$.	1 točka
5	Znaki hemolize (vsaj 1 kriterij): <ul style="list-style-type: none"> • retikulociti $> 2,5\%$, • indirektni bilirubin $> 2 \text{ mg/dl}$ ($> 34 \mu\text{mol/l}$), • znižan ali nemerljiv haptoglobin. 	1 točka
6	Bolnik brez aktivne maligne bolezni.	1 točka
7	Bolnik ni po presaditvi kostnega mozga ali solidnega organa.	1 točka

Pri tipičnem HUS oz. STEC-HUS bolniki nekaj dni po izpostavitvi razvijejo krvavo drisko, bolečine v trebuhu in bruhanje. Pri večini otrok je bolezen samo-omejujoča, vendar jih 10-15 % razvije HUS. Občasno je na začetku samo na podlagi klinične slike težko razlikovati STEC-HUS od C-HUS. Skoraj tretjina bolnikov s C-HUS ima sočasno drisko, približno 5 % tistih s STEC-HUS pa nima prodromalne driske. Pri vseh bolnikih s sumom na STEC-HUS moramo napraviti koprokulturo in verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) za odkrivanje seva O157:H7 *Escherichie coli* oz. toksina Shiga. Pozitivna koprokultura in PCR potrdita končno diagnozo. Pri približno 30 % bolnikov se po prebolelem STEC-HUS razvijejo ledvični zapleti, in sicer: proteinurija (15-30 %),

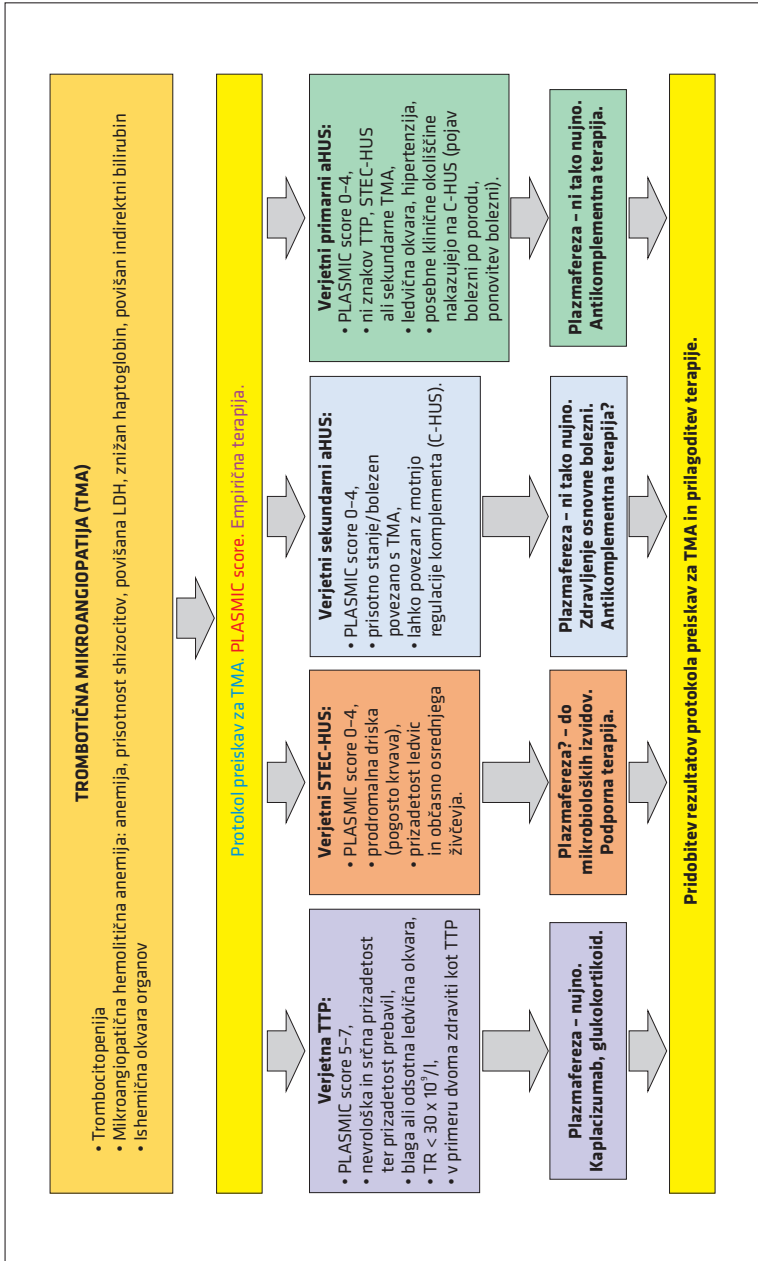
kronična ledvična bolezen (9–18 %), arterijska hipertenzija (5–15 %) in končna ledvična odpoved (3 %).

aHUS se lahko prične nenadno ali se ponavlja in postane kroničen. Povezan je z visoko stopnjo napredovanja v končno ledvično odpoved in z visoko smrtnostjo. Lahko se pojavi v katerikoli starosti, neredko v prvih mesecih življenja, slaba polovica vseh primerov pa v zgodnjem odraslem obdobju. Bolezen praviloma sproži okužba, npr. dihal ali prebavil, zato so zvišana telesna temperatura, driska in simptomi s strani dihal pogosti prodromalni simptomi. Nato se pojavijo hipertenzija, hemolitična anemija, trombocitopenija, ki ni tako huda kot pri TTP, in akutna ledvična odpoved, ki se kaže s proteinurijo, hematurijo, nemalokrat so bolniki dializno odvisni. Možno je tudi, da aHUS poteka brez značilnih sistemskih znakov TMA ali samo z minimalnimi značilnimi znaki. Zunajledvična prizadetost se pojavi pri 20–70 % bolnikov, najpogosteje gre za prizadetost prebavil s krvavo drisko, osrednjega živčevja z glavobolom, zmedenostjo, epileptičnimi napadi ali možgansko kapjo; prizadetost dihal s hemoptizo, dispnejo ali pljučno krvavitvijo, prizadetost srca in žilja z miokarditisom, motnjami ritma in zelo visokim krvnim tlakom, prizadetost oči s krvavitvijo v mrežnico ali trombozo retinalne arterije ter prizadetost kože s purpuro in nekrozami, bledico in pikčastimi krvavitvami po koži in sluznici. Sum postavimo na osnovi laboratorijske diagnostike. Diagnozo postavimo z izključitvijo TTP in tipičnega HUS. Bistvene so komplementne preiskave in genetska analiza, ki so v primeru patoloških izvidov pomoč pri postavitvi diagnoze. Četudi so izvidi normalni, ne izključujejo vedno motenj v sistemu komplementa. Mutacije v genih, ki vključujejo sistem komplementa in koagulacije, imata le dobri dve tretjini bolnikov z aHUS. Kljub temu je genetska analiza v pomoč pri potrditvi diagnoze, razjasnitvi osnovne patofiziologije, pri odločanju o zdravljenju, napovedovanju prognoze in odločanju o režimu pri presaditvi ledvice.

Pri vsakemu bolniku s TMA je treba odvzeti kri za številne preiskave (mikrobiološke, imunoserološke, teste hemostaze, Coombsov test, analize komplementa itd.) pred morebitno uvedbo zdravljenja z membransko plazmaferezo. Treba je poudariti, da je nemogoče postaviti diagnozo v nekaj urah, saj je treba na rezultate nekaterih preiskav, ki so bistvene (npr. preiskave aktivnosti ADAMTS13, komplementne, mikrobiološke ali genetske preiskave) čakati nekaj dni, bolnika pa je treba čim prej pričeti zdraviti. Diferencialno diagnostični algoritem obravnave TMA in uvedbe empirične terapije je prikazan na sliki 1.

V primeru ledvične prizadetosti pri sumu na aHUS opravimo ledvično biopsijo, ko je to mogoče (v obzir je treba vzeti morebiten porast vrednosti trombocitov, urejenost hemostaze in krvnega tlaka ter klinično sposobnost bolnika za biopsijo).

Slika 1. Diferencialno diagnostični algoritem obravnave trombotične mikroangiopatije. LDH – laktat dehidrogenaza, TMA – trombotična mikroangiopatija, TPP – trombotična trombocitopenična purpura, Tr – trombociti, STEC-HUS – hemolitično-uremični sindrom, povzročen z *Escherichia coli*, ki proizvaja toksin Shiga (angl. *shiga toxin-producing Escherichia coli hemolytic uremic syndrome*), aHUS – atipični hemolitično-uremični sindrom, C-HUS – s komplementom povezan hemolitično-uremični sindrom (angl. *complement-mediated hemolytic uremic syndrome*). ► (stran 257)

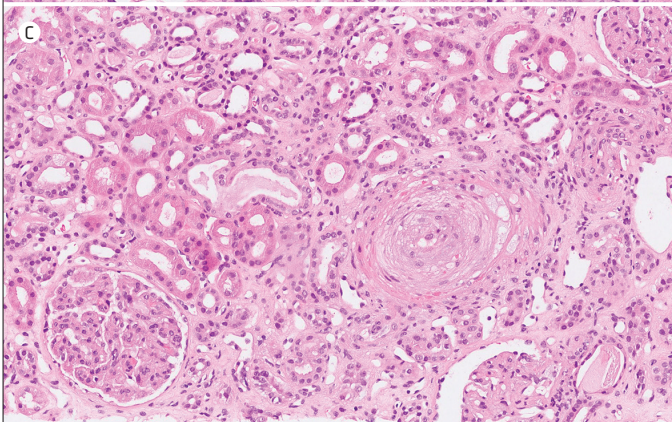
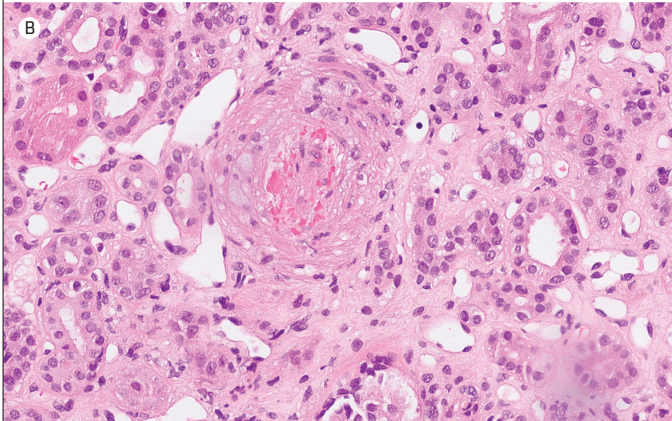
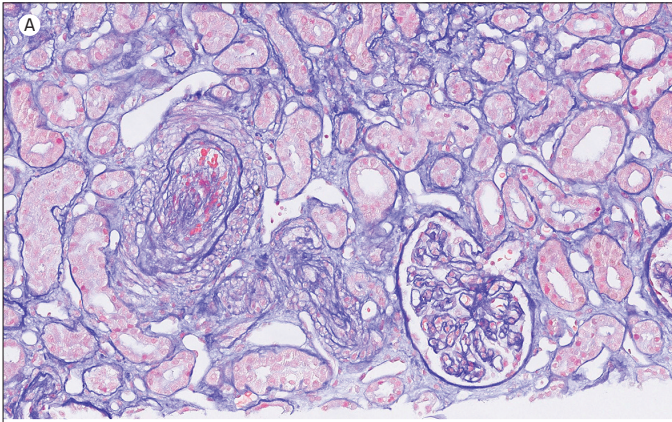


Ledvično biopsijo lahko napravimo tudi pri bolniku s TTP, vendar je ledvična prizadetost manj izrazita in po uvedbi zdravljenja hitreje izzveni, zato običajno ni potrebna. Z ledvično biopsijo potrdimo histološke slike TMA, ki so podobne pri vseh oblikah TMA, ne glede na vzrok, zato je za opredelitev vzroka potrebna korelacija s klinično sliko in laboratorijskimi izvidi. Pod svetlobnim mikroskopom vidimo v nekaterih primerih bolj prizadete žile (npr. maligna hipertenzija, sklerodermalna renalna kriza, TMA zaradi motenj komplementa) s posledičnimi sekundarnimi spremembami v preostalih delih nefrona (npr. ishemični kolaps glomerulov, znaki tubulne okvare zaradi ishemije), v nekaterih primerih pa so lahko vodične spremembe v glomerulih (slika 2). Histomorfološke spremembe so odvisne od stopnje resnosti poteka bolezni, izražene so lahko le žariščno, lahko pa difuzno. TMA delimo na akutno/aktivno in kronično obliko. Obe obliki sta lahko prisotni istočasno v isti biopsiji. Akutno/aktivno glomerulno TMA definirajo prisotnost trombov, nabrekanje endotelija in mezangioloza – edem, ujeti shizociti v mezangliju in subendotelno, svetlin kapilarnih zank ni videti, zato ima prizadet glomerul brezkrven videz. Pri kronični glomerulni TMA so vidne segmentne ali globalne dvojne konture glomerulne bazalne membrane, koncentrična laminacija intimalne fibroze (t. i. *onion-skin* izgled) in hialinoza arteriol ter intimalna fibroza v arterijah. Tubulointersticijske spremembe so nespecifične. Tudi imunofluorescenčni izvid je nespecifičen.

ZDRAVLJENJE

TMA ima visoko stopnjo smrtnosti. Hitra diagnoza in čimprejšnji pričetek zdravljenja sta zato ključna za preživetje in kakovost življenja bolnikov. Zdraviti pričnemo po diferencialno diagnostičnem algoritmu (slika 1). V splošnem zdravljenje temelji na plazmaferezi, imunosupresivnem zdravljenju ter zdravljenju osnovnega vzroka. Osnovo empiričnega zdravljenja TMA predstavlja plazmafereza z nadomeščanjem sveže zmrznjene plazme (SZP), ki je v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana vedno na voljo, z njo lahko pričnemo zdraviti vse oblike TMA do izvidov preiskav (kot je razvidno na sliki 1). S plazmaferezo nadomeščamo odsotne ali nefunkcionalne beljakovine s funkcionalnimi in odstranjujemo avtoprotitelesa (npr. protitelesa proti ADAMTS13, protitelesa proti faktorju H itd.).

Slika 2. Patohistološka slika trombotične mikroangiopatije: A) Arterija interlobularnega tipa kaže popolnoma zaprto svetlino zaradi miksoidnega intimalnega edema, v katerem so ujeti eritrociti in nekaj fibrina. Glomerul desno je kolabiran. B) Manjša arterija kaže popolnoma zaprto svetlino zaradi miksoidnega intimalnega edema, v katerem so ujeti eritrociti. C) Arterija interlobularnega tipa kaže skoraj popolnoma zaprto svetlino zaradi nabreklega endotelija in miksoidnega intimalnega edema, v katerem so ujeti posamezni eritrociti. Glomeruli so kolabirani. Vidni so znaki tubulne okvare. Uporabljeno barvanje z barvilom Acid Fuchsin Orange G (A: 100-kratna povečava) in s hematoksilinom in eozinom (B, C; 200-kratna in 100-kratna povečava). Vir: Maja Frelj, Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani. ► (stran 259)



Zdravljenje trombotične trombocitopenične purpore

Primarno zdravljenje aTTP je takojšnja plazmafereza z nadomeščanjem z uporabo SZP. Začetek v štirih do osmih urah po prepoznavi je ključen. Namen je odstranitev avtoprotiteles in nadomeščanje ADAMTS13. Plazmaferezo izvajamo vsak dan (pri hudi klinični sliki tudi dvakrat na dan) do kliničnega odziva. Čim prej po potrditvi diagnoze uvedemo kaplacizumab, ki zavira vezavo trombocitov na vWF. Zaradi tveganja krvavitve ga ne uvedemo oz. ukinemo ob pomembni krvavitvi ali pred elektivnim posegom. Sočasno je potrebno imunosupresivno zdravljenje z glukokortikoidi (peroralno ali v pulzih intravensko (iv.)), rituksimab pa pri neodzivnih primerih in/ali za zmanjšanje tveganja ponovitve.

Če po petih dneh ni odziva ali pride do poslabšanja po začetnem izboljšanju, gre za na zdravljenje neodzivno TTP; takrat ponovno ocenimo vzrok TMA in sprožilce (npr. okužbo) ter razmislimo o dodatnih možnostih (npr. vinkristinu, bortezomibu, azatioprinu, splenektomiji). Zaradi povečanega tveganja tromboz je pri trombocitih $> 50 \times 10^9/l$ brez zadržkov priporočljiva trombotična profilaksa z nizkomolekularnim heparinom. Transfuzija trombocitov je praviloma kontraindicirana, razen ob življenjsko ogrožajoči krvavitvi. Po zaključenem zdravljenju bolnike redno spremljamo; pri nekaterih je potrebno vzdrževalno zdravljenje (pogosto rituksimab).

Pri cTTP je zdravljenje usmerjeno v nadomeščanje ADAMTS13 z rednimi infuzijami SZP; v razvoju so pristopi z rekombinantnim ADAMTS13 in drugimi naprednimi terapevtskimi strategijami (npr. mRNA ali gensko terapijo).

Zdravljenje hemolitično-uremičnega sindroma, povzročene z *Escherichia coli*, ki proizvaja toksin Shiga

Specifičnega zdravljenja STEC-HUS ni, bolnike zdravimo podporno (z nadomeščanjem tekočin, elektrolitov, hemodializo, antibiotičnim zdravljenjem). Do mikrobioloških izvidov (ko še nimamo potrjene diagnoze) lahko zdravimo tudi s plazmaferezo. Čeprav med STEC-HUS opazimo aktivacijo komplementa, se o vlogi zaviralcev komplementa pri zdravljenju še vedno razpravlja, vsekakor pa je treba tovrstno zdravljenje uvesti pri hudi klinični sliki z možgansko prizadetostjo in pri vztrajanju ledvične okvare.

Zdravljenje primarnega in sekundarnega atipičnega hemolitično-uremičnega sindroma

V klinični praksi pri sumu na aHUS večinoma še vedno pričnemo zdravljenje z urgentno plazmaferezo s SZP in jo izvajamo, dokler ne izključimo TTP, pridobimo analizo komplementa oz. dokler niso na voljo antikomplementna zdravila.

Plazmafereza lahko prehodno izboljša hematološke kazalnike TMA, ker odstranjuje patološke regulatorje komplementa, presežne komponente alternativne poti in C5b-9 ter učinkovito odstrani protitelesa proti faktorju H; hkrati SZP nadomešča zaščitne regulatorne beljakovine. Uvedemo jo takoj in izvajamo dnevno do normalizacije trombocitov in LDH, nato interval postopno podaljšamo na dva do tri dni in prekinemo ob stabilni normalizaciji ali ob uvedbi anti-

komplementne terapije. Kljub temu ledvična okvara pogosto napreduje, zato je ključna čimprejšnja uvedba ekulizumaba ali ravulizumaba (anti-C5), ki učinkoviteje zadržita ledvično prizadetost in zmanjšata tveganje za končno ledvično odpoved.

Ekulizumab se daje iv. tedensko v indukciji (štirje odmerki), nato na 14 dni; ravulizumab iv. na 14 dni v začetku (dva odmerka), nato na osem tednov. Trajanje zdravljenja ni enotno in je odvisno od vrste komplementne motnje ter sprožilcev. Ker anti-C5 protitelo poveča tveganje za okužbe, predvsem meningokokno sepsa/meningitis (tudi druge enkapsulirane bakterije), bolnike cepimo proti meningokoku, hemofilusu in pnevmokoku; če zdravljenja ne moremo odložiti, cepljenje izvedemo čim prej in uvedemo antibiotično profilakso do vsaj štiri tedne po drugem odmerku meningokoknega cepljenja, bolniki pa prejmejo opozorilno kartico in navodila glede okužb.

Pri sekundarnem aHUS pogosto prav tako začnemo s plazmaferezo, nato pa primarno zdravimo sprožilno stanje; antikomplementno terapijo uvedemo ob hudi klinični sliki in znakih prekomerne aktivacije komplementa. Kot že poudarjeno, je občasno težko ločiti med primarno in sekundarno obliko, saj se pogosto prepletata.

Nova zdravila za zdravljenje atipičnega hemolitično-uremičnega sindroma

V zadnjih letih se poleg uveljavljenih zaviralcev C5 (ekulizumab, ravulizumab) razvijajo tudi nova tarčna zdravila, ki lahko v prihodnje razširijo zdravljenje primarnega in sekundarnega aHUS. Med novejšimi zaviralci C5 je krovalimab, ki omogoča subkutano odmerjanje in je v kliničnih raziskavah faze III pri aHUS. Pomemben napredek predstavljajo t. i. proksimalni zaviralci alternativne poti: iptakopan je peroralni zaviralec faktorja B, ki zavre nastanek C3-konvertaze in se pri aHUS preučuje v pivotalni fazi III (raziskava APPELHUS (Alternative Pathway Phase III to Evaluate LNP023 in aHUS)). Zaviralci na ravni C3 (npr. pegcetakoplan) ter faktorja D za komplementno posredovane TMA za zdaj ostajajo predvsem v raziskovalni rabi oz. v izbranih kliničnih okoliščinah (npr. pri TMA, povezani s transplantacijo), zato še niso standard zdravljenja aHUS.

TROMBOTIČNA MIKROANGIOPATIJA NA PRESAJENI LEDVICI

TMA je resen zaplet po presaditvi ledvice, ki se lahko pojavi *de novo* ali kot ponovitev osnovne bolezni; opisana pojavnost je pri približno 1–15 % prejemnikov in pogosto ogroža preživetje presadka. To tematiko obravnava tudi ločeno poglavje priročnika.

TTP na presadku je v literaturi opisana redko (tudi *de novo*). Potek je podoben kot pri nativnih ledvicah, možen je celo prenos iz darovalca na prejemnika. Ker TTP le redko vodi v končno ledvično odpoved, je ponovitev na presadku izjemna. Pri cTTP je ponovitev sicer možna, vendar so primeri po presaditvi redki.

aHUS se po presaditvi lahko razvije *de novo*, pogosto kot sekundarni aHUS; sprožilci so zlasti ishemično-reperfuzijska okvara, zaviralci kalcinevrina, s protitelesi posredovana zavrnitev, pa tudi sistemske okužbe (npr. okužba z virusom

citomegalije (angl. *cytomegalovirus*, CMV), koronavirusom hudega akutnega respiratornega sindroma tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2), parvovirusom B19) in druga stanja kot pri nativnih oblikah. V ozadju je lahko neprepoznana motnja komplementa. Ponovitev po tipičnem HUS je redka, pri aHUS pa pogosta (okvirno 4–90 %, odvisno od etiologije in genetike), navadno v prvem letu, pogosto že v prvem mesecu po presaditvi, pogosto ob sprožilcu, ki aktivira komplement. Zato je pred presaditvijo priporočena ocena morebitnih patogenih genetskih okvar komplementnega sistema pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo zaradi aHUS.

Preprečevanje in zdravljenje TMA po presaditvi vključuje odpravo sprožilca, plazmaferezo z nadomeščanjem plazme, izjemoma kombinirano presaditev jeter in ledvice, najpogosteje pa zaviralce komplementa (ekulizumab ali ravulizumab), ki zmanjšajo tveganje ponovitve in odpovedi presadka. Trajanje terapije po presaditvi ni dokončno opredeljeno. Pri bolnikih brez dokazanih patogenih mutacij je možna prekinitev z uvedbo ob ponovitvi, pri patogenih mutacijah pa je pogosto potrebna dolgotrajna terapija.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Aleš Rigler A, Večerić-Haler Ž. Komplement in bolezni ledvic. 1. izdaja, Ljubljana: Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; Univerzitetni klinični center Ljubljana. 2023.
- Chaturvedi S. Diagnostic approach to suspected TTP, HUS, or other thrombotic microangiopathy (TMA) [internet]. 2025 [citirano 2026 Mar 9]. Dosegljivo na: [https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-suspected-ttp-hus-or-other-thrombotic-microangiopathy-tma?search=Diagnostic%20approach%20to%20suspected%20TTP%2C%20HUS%2C%20or%20other%20thrombotic%20microangiopathy%20\(TMA\).%20&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-suspected-ttp-hus-or-other-thrombotic-microangiopathy-tma?search=Diagnostic%20approach%20to%20suspected%20TTP%2C%20HUS%2C%20or%20other%20thrombotic%20microangiopathy%20(TMA).%20&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1)
- Java A, Brennan DC. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation [internet]. 2026 [citirano 2026 Mar 9]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/thrombotic-microangiopathy-after-kidney-transplantation?search=Thrombotic%20microangiopathy%20after%20kidney%20transplantation&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1

GLOMERULNE BOLEZNI V NOSEČNOSTI

Andreja Marn Pernat¹

Nosečnica z glomerulno boleznijo

OPOMNIKI

- Najboljši izid je pri načrtovani nosečnosti, ko je ledvična bolezen v remisiji (\geq šest mesecev), z dobro urejenim krvnim tlakom, nizko proteinurijo in stabilno ledvično funkcijo.
- Aktivna bolezen ob zanositvi je najpomembnejši napovedni dejavnik slabega izida za mater in plod.
- Klinično ključno je razlikovanje med relapsom glomerulne bolezni in preklampsijo ali trombotično mikroangiopatijo, saj je terapevtski pristop popolnoma različen.
- Zdravljenje je treba prilagoditi nosečnosti: teratogena zdravila pravočasno ukiniti, varne imunosupresive in antihipertenzive pa individualno prilagoditi.
- Poporodno obdobje je visoko tvegano, zato sta potrebna skrbno spremljanje in zgodnja ponovna uvedba nefroprotektivne terapije.
- Vodenje nosečnosti zahteva tesno sodelovanje multidisciplinarnega tima (nefrologa, ginekologa porodničarja, po potrebi revmatologa in drugih specialistov).

¹ Izr. prof. dr. Andreja Marn Pernat, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; andreja.marnpernat@mf.uni-lj.si

UVOD

Nosečnost pri bolnicah z glomerulnimi boleznimi predstavlja eno najzahtevnejših področij nefrologije in perinatologije, saj lahko prisotnost glomerulne bolezni poveča tveganje za zaplete pri materi in plodu, sočasno pa tudi nosečnost vpliva na potek ledvične bolezni. Nosečnost sama po sebi povzroči pomembne hemodinamske, hormonske in imunološke spremembe, ki vplivajo na ledvično funkcijo, urinski izvid in krvni tlak. Najpogostejši klinični problemi so poslabšanje protei-nurije, arterijska hipertenzija, akutna ali kronična ledvična okvara, preeklampsija ter prezgodnji porod in intrauterini zastoj rasti (angl. *intrauterine growth restriction*, IUGR). Ključno vprašanje v klinični praksi je razlikovanje med bistveno različuje.

FIZIOLOŠKE SPREMEMBE LEDVIC V NOSEČNOSTI IN VPLIV NOSEČNOSTI NA NAPREDOVANJE GLOMERULNE BOLEZNI

Že v prvem trimestru nosečnosti se povečata ledvični pretok in glomerulna filtracija za 40–50 %, zniža se serumski kreatinin (pogosto < 70 $\mu\text{mol/l}$), pojavijo se blaga fiziološka proteinurija (do približno 300 mg/dan) ter zadrževanje natrija in vode. Normalne vrednosti kreatinina v nosečnosti ne izključujejo ledvične bolezni, kreatinin v zgornjem delu referenčnega območja za nenoseče ženske pa lahko kaže na pomembno okvaro ledvičnega delovanja. Zato sta pri nosečnici naraščanje kreatinina in hitro povečanje proteinurije še pomembnejši kot njuni absolutni vrednosti.

Tradicionalno je veljalo, da nosečnost pospeši napredovanje ledvične bolezni, zlasti pri bolnicah s proteinurijo, hipertenzijo ali zmanjšano ledvično funkcijo. Vendar sodobne kohortne raziskave kažejo, da nosečnost sama po sebi ne predstavlja nujno pospeševalnega dejavnika za dolgoročno napoved izida ledvične bolezni pri bolnicah z glomerulnimi boleznimi, če je bolezen stabilna in ustrezno vodena. Nosečnost razkrije omejeno ledvično rezervo, vendar sama po sebi ne vodi nujno v nepovratno poslabšanje ledvične funkcije. Izhodiščni prognostični dejavniki pred nosečnostjo so stopnja ledvične funkcije, prisotnost hipertenzije in proteinurije ter aktivnost osnovne glomerulne bolezni. Nosečnost ima pri stabilni glomerulni bolezni bistveno boljše izide kot nosečnost ob aktivni bolezni. Pri bolnici z glomerulno boleznijo je povečano tveganje za zaplete v nosečnosti, kot so preeklampsija, prezgodnji porod in IUGR. Morebitni kratkoročni zapleti v nosečnosti pa ne pomenijo nujno pospešenega dolgoročnega napredovanja glomerulne bolezni. Nosečnost danes ni absolutna kontraindikacija, temveč stanje, ki zahteva natančno izbiro bolnic, stabilno bolezen in skrbno spremljanje. Tesno sodelovanje nefrologa in perinatologa, svetovanje, ki temelji na dokazih, individualizirano spremljanje in prilagoditev terapije bolnici z glomerulno boleznijo omogočajo sprejemljive izide za mater in plod brez pomembnega negativnega vpliva na dolgoročno ledvično prognozo.

NOSEČNICA Z GLOMERULNO BOLEZNIJO PRED ZANOSITVIJO ALI NA NOVO MED NOSEČNOSTJO

Pri ženski, ki zanosi, je lahko kronična glomerulopatija že znana, lahko se ugotovi prvič med nosečnostjo, ko se bolj izrazi zaradi hemodinamskih in imunoloških

sprememb, ali pa se pojavi primarni glomerulonefritis (GN) ali sekundarna glomerulopatija (vaskulitis, lupus) na novo med nosečnostjo.

Če pri nosečnici ugotovimo hematurijo ali hematurijo in proteinurijo, pomislimo na IgA nefropatijo, ki je najpogostejši primarni GN. Če se pojavi pred 20. tednom nosečnosti, jo lahko ločimo od preeklampsije. Prognoza je odvisna od bazalne ledvične funkcije in proteinurije. Kadar je proteinurija $< 0,5\text{--}1$ g/dan, krvni tlak urejen in ledvična funkcija normalna ali skoraj normalna in stabilna, je potek nosečnosti večinoma ugoden. Pri znani IgA nefropatiji je zato priporočeno načrtovanje nosečnosti v remisiji. Med nosečnostjo se proteinurija lahko poveča, vendar trajno poslabšanje ni pogosto, prav tako je dolgoročna prognoza ledvične bolezni večinoma dobra. Pri $\text{oGF} < 60$ ml/min/1,73 m² pred nosečnostjo, proteinuriji > 1 g dnevno ali celo nefrotski proteinuriji, aktivnem urinskem sedimentu, hipertenziji ali že znani anamnezi preeklampsije je veliko večje tveganje za preeklampsijo, prezgodnji porod, IUGR in poslabšanje ledvične funkcije.

Pri nosečnici z nefrotskim sindromom je pogost vzrok glomerulne bolezni fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS). Nefrotska proteinurija, hipoalbuminemija in otekanje predstavljajo večje tveganje za preeklampsijo, prezgodnji porod in zastoj rasti ter za tromboembolične zaplete in poslabšanje ledvične funkcije. Tromboza je pri nefrotskem sindromu zaradi FSGS pogostejša kot pri nefrotskem sindromu zaradi IgA nefropatije. Če je FSGS stabilna z $\text{oGF} > 60$ ml/min in proteinurijo < 1 g/dan, je nosečnost običajno varna. Proteinurija se v nosečnosti lahko pomembno poveča. V tem primeru moramo ločiti med relapsom FSGS (pred 20. tednom, pojav hipoalbuminemije, aktivni urinski sediment), preeklampsijo (čas nastopa med 20. in 28. tednom) in trombotično mikroangiopatijo (TMA) (trombocitopenija, anemija, patološki jetrni testi).

Pri nefrotskem sindromu v nosečnosti pomislimo tudi na membranski GN, ki je lahko primaren z visokimi protitelesi proti receptorju za fosfolipazo A2 (angl. *anti-phospholipase A2 receptor antibodies*, PLA2R) ali sekundaren, v povezavi z lupusom, hepatitisom B ali zdravili. Urinski sediment ni izrazito aktiven, tudi komplement je normalen. Visoka protitelesa PLA2R predstavljajo večje tveganje za relaps, ni pa dokazov, da bi povzročala malformacije ploda. Tveganje za trombotične zaplete pri nosečnici je še večje kot pri nefrotskem sindromu zaradi FSGS.

Hitro in masivno proteinurijo v prvem trimestru nosečnosti lahko povzroči glomerulopatijo z minimalnimi spremembami (angl. *minimal change disease*, MCD), ki je sicer v nosečnosti redkejša. Nefrotski sindrom se razvije naglo. Običajno ni hematurije in hipertenzije, komplement je normalen. Značilen je hiter in dober odziv na glukokortikoide, s čimer dosežemo remisijo v nekaj tednih. Če je ledvična funkcija normalna, je prognoza dobra in ne povzroči trajne okvare ledvic. Največji tveganji sta tromboza in prezgodnji porod.

Lupusni nefritis (LN) je klinično zelo pomembna glomerulna bolezen v nosečnosti, saj prizadene ravno ženske v rodni dobi in je ponavadi del sistemskega lupusa eritematozusa (SLE) ter je povezan s povečanim tveganjem za mater in plod. Potek nosečnosti in tveganje za preeklampsijo, prezgodnji porod, IUGR, nizko porodno težo in intrauterino smrt, sta tesno povezana z aktivnostjo bolezni ob zanositvi, s stopnjo ledvične okvare in prisotnostjo antifosfolipidnih protiteles,

zato naj bo nosečnost načrtovana in ne prej kot po šestih mesecih remisije. Med nosečnostjo lahko pride do poslabšanja ali novega zagona bolezni (angl. *flare*), lahko z akutnim poslabšanjem ledvične funkcije, ter vpliva na materino ledvično funkcijo dolgoročno oz. na napredovanje kronične ledvične bolezni (KLB). Nevarni so trombembolični zapleti ob antifosfolipidnih protitelesih. Največja težava v praksi je razlikovanje med relapsom LN in preeklampsijo, zlasti kadar poraste proteinurija po 20. tednu (tabela 1). Pomagajo nam laboratorijski kazalniki, predvsem protitelesa proti dvojni vijačnici DNK (angl. *anti-double stranded DNA antibodies*, anti-dsDNA), sediment urina in komplementne preiskave.

Vaskulitisi, povezani s protitelesi proti mieloperoksidazi (MPO), med katere spadajo granulomatoza s poliangiitisom, mikroskopski poliangiitis in eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom, so redki, a potencialno hudi sistemski vaskulitisi majhnih žil. Nosečnost sama po sebi ne sproži bolezni, vendar je relaps možen, predvsem pri bolnicah z nezadostno remisijo ob zanositvi. Če je bolezen aktivna v času zanositve, je tveganje za zaplete pri materi in plodu visoko. Zagon bolezni je klinično lahko podoben preeklampsiji ali drugim TMA, zlasti ob trombocitopeniji, proteinuriji in hipertenziji. V pomoč so aktivni urinski sediment, protitelesa proti MPO ali protitelesa proti proteinazi 3 (PR3), sistemski znaki (sinuzitis, pljučni infiltrati, kožne spremembe) in histološka potrditev, če je varno izvedljiva.

BOLEZNI S PRIZADETOSTJO GLOMERULOV, SPECIFIČNE ZA NOSEČNOST

Praviloma se pojavijo kasneje v nosečnosti in ne v prvih tednih. Preeklampsija je najpogostejši vzrok proteinurije po 20. tednu, ki jo skoraj vedno spremlja hipertenzija, lahko tudi znaki organske prizadetosti, predvsem otekanje, glavobol in motnje vida. Nastane zaradi sistemske endotelijske disfunkcije, sproščanja antiangiogenih dejavnikov (topne fms-podobne tirozin kinaze 1 (angl. *soluble fms-like tyrosine kinase-1*, sFlt-1)) in zmanjšanja signalizacije žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), ki je ključen za normalno delovanje glomerulnega endotelija. To povzroči značilno histološko spremembo – glomerulno endoteliozo z edemom endotelijskih celic, zoženjem ali skoraj zaprtjem lumnov kapilar in zmanjšanim pretokom krvi skozi glomerul.

Tabela 1. Razlikovanje med lupusnim nefritisom in preeklampsijo. Anti-dsDNA – protitelesa proti dvojni vijačnici DNK (angl. *anti-double stranded DNA antibodies*).

Značilnost	Zagon lupusnega nefritisa	Preeklampsija
Čas nastopa	kadarkoli	po 20. tednu
Komplement	znižan	normalen
Anti-dsDNA	povišan	normalen
Aktivni sediment	da	običajno ne
Trombociti	lahko znižan	lahko znižan
Jetrni encimi	običajno normalni	lahko povišan

Preeklampsija po porodu običajno izzveni, saj ni pravega vnetja ali imunskih depozitov. To je tipična preeklampsija, ki je reverzibilna in ledvične biopsije običajno ne izvedemo.

Proteinurija in pogosto hipertenzija sta lahko tudi del sindroma s hemolizo, zvišanimi jetrnimi encimi in trombocitopenijo (angl. *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*, HELLP), ki je posebna huda oblika TMA v nosečnosti s prizadetostjo jeter. Najpogosteje se pojavi v tretjem trimestru ali takoj po porodu. Placentarna disfunkcija, sistemska endotelijska poškodba, aktivacija koagulacije in nastanek trombov v majhnih žilah povzročijo bolečino pod desnim rebrih lokom, slabost, bruhanje in laboratorijske kazalnike mikroangiopatske hemolize, trombocitopenijo in zvišane jetrne encime ter lahko vodijo v akutno ledvično odpoved. Zapleti so življenjsko ogrožajoči, predvsem diseminirana intravaskularna koagulacija, ruptura jeter, možganska krvavitev in smrt matere. Dokončno zdravljenje sindroma HELLP je porod, laboratorijski parametri se izboljšajo v 48–72 urah.

Nosečnost je lahko tudi sprožilec prave TMA, kot sta trombotična trombocitopenična purpura (TTP) zaradi hudega pomanjkanja aktivnosti ADAMTS13 (angl. *a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin repeats 13*) in atipični hemolitično-uremični sindrom (aHUS) zaradi nenadzorovane aktivacije komplementa.

aHUS se lahko prvič pojavi v nosečnosti, najpogosteje v tretjem trimestru ali zgodaj po porodu v prvih šestih tednih, pri ženskah z genetsko motnjo regulacije alternativne poti komplementa. Med sprožitvene dejavnike spadajo zapleti, kot so preeklampsija, HELLP, carski rez, krvavitev in okužba. Prekomerna aktivnost komplementa vodi v endotelijsko poškodbo in nastanek mikrotrombov v malih žilah, zlasti v ledvicah. Ugotovimo hitro napredujočo ledvično odpoved in hudo hipertenzijo, ki vztraja po porodu. Pogosta je potreba po akutni dializi in brez takojšnjega zdravljenja z ekulizumabom visoko tveganje za trajno ledvično odpoved. Možno je tudi, da se v naslednjih nosečnostih aHUS ponovi.

Pomembna je hitra prepoznava aHUS in razlikovanje od poporodne preeklampsije in predvsem sindroma HELLP. Pri sindromu HELLP je nujna takojšnja poroditev. Če pa se po porodu TMA ne izboljša ali se celo poslabša ali če vztraja huda ledvična odpoved, je lahko začetna diagnoza sindroma HELLP napačna in gre za aHUS oz. se prekrivata HELLP in komplementna TMA. Takrat je tudi indiciran ekulizumab.

Vedno moramo izključiti TTP, ki je tudi TMA s hudo trombocitopenijo, vendar je ledvična prizadetost manj huda. Za slednjo je značilna zelo nizka aktivnost ADAMTS13 (< 10 %). V drugem do tretjem trimestru je fiziološko znižanje aktivnosti ADAMTS13 na 50–70 % normalne vrednosti. Če ima nosečnica prirojeno pomanjkanje ADAMTS13 zaradi mutacij v *ADAMTS13*, se prva epizoda prirojene TTP pogosto pojavi prav med nosečnostjo. Tako kot aHUS tudi TTP porod ne zdravi, zato je nujna takojšnja plazmafereza s svežo zamrznjeno plazmo, brez katere je smrtnost 90-%.

RAZLIKOVANJE MED PREEKLAMPSIJO IN AKTIVNO GLOMERULNO BOLEZNIJO

Pri nosečnici z novonastalo proteinurijo moramo razlikovati med kronično glomerulno boleznijo, novonastalo glomerulopatijo in preeklampsijo. Razlikovanje je pogosto klinično zelo zahtevno. Diferencialna diagnoza akutne ledvične okvare v nosečnosti vključuje sindrom HELLP, na novo nastali GN, npr. IgA nefropatijo in membranski GN, LN, vaskulitis, povezan s protitelesi proti MPO, TMA ter okužbe.

V prid glomerulni bolezni so proteinurija pred 20. tednom nosečnosti, aktivni urinski sediment s prisotnostjo eritrocitnih cilindrov, anamneza hematurije, hitro poslabšanje ledvične funkcije, hipokomplementemija, zvišana protitelesa anti-dsDNA, zvišana protitelesa PLA2R, morebitna prisotnost sistemskih znakov, npr. kožnih izpuščajev, bolečin v sklepih.

Značilnosti preeklampsije so pojav proteinurije po 20. tednu nosečnosti, hitro naraščajoč krvni tlak, jetrna prizadetost, trombocitopenija in znaki prizadetosti ploda. V pomoč so lahko angiogeni bioznačevalci (sFlt-1/PlGF), vendar ne nadomeščajo klinične presoje.

V diagnostičnem pristopu nosečnice s proteinurijo in s hipertenzijo ali brez nje je pomembna anamneza ledvične bolezni. Ocenimo gestacijsko starost in opravimo laboratorijske preiskave. Med osnovne preiskave spadajo pogoste meritve krvnega tlaka, laboratorijske preiskave, predvsem kreatinina, serumskega albumina, krvne slike, LDH, jetrne teste, imunološke teste, komplementne preiskave ter urinski sediment, razmerje albumin/kreatinin v urinu (angl. *albumin-to-creatinine ratio*, ACR), razmerje beljakovin/kreatinin v urinu (angl. *protein-to-creatinine ratio*, PCR) in določanje beljakovin v 24-urnem urinu ter UZ-preiskava trebuha.

LEDVIČNA BIOPSIJA V NOSEČNOSTI

Ledvično biopsijo v nosečnosti izvedemo le, kadar histološki izvid neposredno vpliva na zdravljenje, npr. na uvedbo ali stopnjevanje imunosupresivnega zdravljenja. Stopnja večjih zapletov je višja kot izven nosečnosti in znaša približno 5–7 %. Najvarnejše obdobje za izvedbo biopsije je drugi trimeser (14.–24. teden). V tretjem trimestru je tveganje zapletov večje zaradi tehnične zahtevnosti posega (povečana maternica, pogostejša debelost, večja prekrvavitev ledvic). Absolutne kontraindikacije so nenadzorovana hipertenzija, huda trombocitopenija in koagulopatija. Pri nosečnosti po 32. tednu se prej odločimo za porod, ledvično biopsijo pa opravimo po porodu. Če je ledvična funkcija stabilna, klinična slika jasna in je nosečnost že v pozni fazi, biopsije med nosečnostjo običajno ne izvajamo. Kadar pa se ledvična funkcija slabša, nosečnost je še v drugem trimestru in odločitev o zdravljenju (zlasti o imunosupresiji) ni mogoča brez histologije, je biopsija smiselna. Odločitev je vedno individualna in rezultat tehtanja koristi in tveganj. O ledvični biopsiji razmislimo v naslednjih primerih:

- na novo nastali nefrotski sindrom v nosečnosti,
- proteinurija > 3–3,5 g/dan brez jasnih znakov preeklampsije in ob normalnem ali le blago zvišanem krvnem tlaku,

- sum na MCD, FSGS, membransko nefropatijo,
- sum na aktivni LN (porast kreatinina, aktivni urinski sediment, znižan komplement, zvišana titer anti-dsDNA), kadar odločitev o imunosupresiji ni mogoča brez histologije,
- hitro progresivna ledvična odpoved (porast kreatinina > 30 %), sum na vaskulitis in hitro napredujoči GN.

ZDRAVLJENJE GLOMERULNIH BOLEZNI V NOSEČNOSTI IN SPREMLJANJE NOSEČNOSTI

Nosečnico z glomerulno boleznijo obravnava in vodi dobro sodelujoči multidisciplinarni tim (nefrolog, perinatolog oz. ginekolog). Potrebne so pogoste kontrole krvnega tlaka, laboratorijskih krvnih preiskav in urina, UZ-spremljanje rasti ploda in pravočasno prepoznavanje poslabšanja.

Cilji zdravljenja so nadzor hipertenzije, imunosupresivna terapija in spremljanje nosečnice in ploda. Nizek odmerek acetilsalicilne kisline je priporočljiv pri večini bolnic z glomerulno boleznijo zaradi tveganja za preeklampsijo. Pri stabilni bolezni redno spremljamo krvni tlak, kreatinin, elektrolite, proteinurijo, urinski sediment in znake preeklampsije na štiri tedne do 28. tedna, nato na dva do tri tedne do poroda. Pri KLB 3. stopnje ali dnevni proteinuriji nad 1 g spremljamo na dva do štiri tedne do 28. tedna, nato na en do dva tedna do poroda, pri čemer smo pozorni tudi na telesno težo in morebitno otekanje. Pri KLB 4. in 5. stopnje ali pri aktivni ledvični bolezni, nefrotskem sindromu in lupusu spremljamo na en do dva tedna poleg kreatinina, hemograma, albumina in proteinurije tudi jetrne teste, komplement in anti-dsDNA. Nujna obravnava nosečnice je potrebna pri porastu kreatinina nad 20–30 %, nenadnem zvišanju proteinurije, novonastali hipertenziji, trombocitopeniji, glavobolu, motnjah vida ali bolečini v epigastriju.

Zdravljenje hipertenzije

Nadzor krvnega tlaka je v nosečnosti izjemno pomemben, vendar pri nosečnicah ne uporabljamo enakih ciljnih vrednosti kot pri KLB izven nosečnosti. Upoštevam fiziološko znižanje krvnega tlaka, predvsem diastoličnega, v prvem trimestrju zaradi zmanjšanega sistemskega žilnega upora na približno 120–135/70–85 mmHg. Najnižji fiziološki tlak je v drugem trimestrju okoli 20.–24. tedna. V tretjem trimestrju, po 28. tednu, se proti terminu vrne na prednosečnostne vrednosti in je tveganje za preeklampsijo povečano. Pri nosečnicah s kronično ali gestacijsko hipertenzijo je v tem obdobju priporočen ciljni krvni tlak 135–140/85–90 mmHg. Sistoličnega tlaka nikoli ne znižujemo pod 120 mmHg, ker lahko prenizek krvni tlak zmanjša uteroplacentarno perfuzijo in ogrozi plod. Pri bolnicah z IgA nefropatijo, LN ali diabetično nefropatijo stremimo k nekoliko nižjim, vendar še varnim vrednostim, približno 130–140/80–90 mmHg. V primeru hude hipertenzije (> 160/110) znižujemo krvni tlak urgentno pod 150/100 mmHg, vendar ga ne normaliziramo takoj.

Ob potrditvi nosečnosti takoj ukinemo zaviralce angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotenzinconverting enzyme*, ACE), zaviralce angiotenzinskih receptorjev

(sartane) ter zaviralce natrij-glukoznega prenašalca 2 (angl. *sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT2). V nosečnosti sta med varnimi antihipertenzivi metildopa in nifedipin. Med zaviralci β -adrenergičnih receptorjev je za akutno znižanje krvnega tlaka zdravilo prve izbire intravenski labetalol. Kadar je potreben peroralni zaviralec β -adrenergičnih receptorjev, se zaradi več razpoložljivih podatkov o varnosti pogosteje odločimo za metoprolol kot bisoprolol.

Imunosupresivna terapija

Med varna zdravila v nosečnosti sodijo glukokortikoidi (zlasti v nizkih odmerkih), azatioprin, zaviralci kalcinevrina (ciklosporin in takrolimus) in hidroksiklorokin (pri LN). Mikofenolat mofetil in metotreksat je treba pravočasno ukiniti zaradi teratogenosti. Ciklofosfamid je rezerviran za življenjsko ogrožajoča stanja po končanem prvem trimesstru. Rituksimab je monoklonsko protitelo IgG proti CD20 in v prvem trimesstru še ne prehaja pomembno skozi placento, zato je priporočljivo, da je zadnji odmerek apliciran več kot šest mesecev pred zanositvijo. V drugem in tretjem trimesstru prehaja skozi placento ter lahko pri novorojenčku povzroči prehodno zmanjšanje limfocitov B, limfopenijo in povečano tveganje za okužbe. Med nosečnostjo ga zato uporabimo le pri življenjsko ogrožajočih

Tabela 2. Imunosupresivna terapija v nosečnosti. MMF – mikofenolat mofetil, FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza, SLE – sistemski lupus eritematosus, ANCA – protitelesa proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*).

Zdravilo	Nosečnost	Glavne indikacije v nefrologiji	Ključne opombe	Dojenje
Azatioprin	varno	lupusni nefritis, vaskulitisi	<ul style="list-style-type: none"> največ 2 mg/kg/dan ni teratogen dober nadomestek za MMF 	dovoljeno
Ciklosporin	možno	FSGS, steroidno odvisne glomerulopatije	<ul style="list-style-type: none"> lahko hipertenzija in zvišan kreatinin potrebno spremljanje koncentracije 	možno (majhne količine)
Takrolimus	možno	SLE, refraktarna proteinurija	<ul style="list-style-type: none"> lahko povzroča gestacijsko sladkorno bolezen potrebno spremljanje koncentracije 	možno (spremljanje)
Rituksimab	selektivno	hud SLE, vaskulitis, povezan z ANCA, refraktarna FSGS	<ul style="list-style-type: none"> prehaja placento v drugem do tretjem trimesstru; neonatalno zmanjšanje števila limfocitov B 	individualno
MMF	kontra-indiciran	SLE	<ul style="list-style-type: none"> visoko teratogen ukiniti ≥ 6 tednov pred zanositvijo 	ne

stanjih, npr. pri vaskulitisu, povezanem s protitelesi proti MPO, hudem LN in refraktarni FSGS. Imunosupresivna terapija v nosečnosti je prikazana v tabeli 2.

Antikomplementno zdravilo ekulizumab (zaviralec C5) je bilo v nosečnosti že uporabljeno za zdravljenje aHUS in drugih TMA ter ni povezano s teratogenostjo. Za ravulizumab je podatkov manj, čeprav ima podoben mehanizem delovanja. O novejših zaviralcih C3 v nosečnosti trenutno ni dovolj podatkov, zato se njihovi uporabi izogibamo. V nosečnosti je ob nujnih indikacijah varno urgentno zdravljenje s plazmaferezo, zlasti pri TTP, vaskulitisu, hudi obliki sistemskega lupusa in bolezni, povezane s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani (angl. *anti-glomerular basement membrane antibodies*, anti-GBM). Na podlagi posameznih uspešnih primerov so TTP v nosečnosti zdravili tudi s kaplacizumabom, nanotelesom proti von Willebrandovemu faktorju. Ker gre za manjšo molekulo kot klasična protitelesa IgG, lahko prehaja skozi placento in teoretično predstavlja tveganje za krvavitve pri plodu.

Pri nefrotskem sindromu s serumskimi albumini < 25 g/L je tveganje za trombozo povečano, zato preventivno uporabljamo podkožne injekcije nizkomolekularnega heparina. Diuretike, kot je furosemid, uporabljamo previdno, ter ob tem skrbno spremljamo telesno težo in edeme.

POROD IN POPORODNO OBDOBJE

Način in čas poroda se določita individualno glede na materino bolezen in njeno aktivnost ter stanje ploda. Poporodno obdobje je pri bolnicah z glomerulno boleznijo hemodinamsko in imunološko nestabilno, zato je skrbno spremljanje ključnega pomena. V prvih 72 urah po porodu nadzorujemo krvni tlak (vsaj dvakrat dnevno), diurezo, telesno težo, serumski kreatinin, proteinurijo ter število trombocitov. Posebno pozornost namenimo možnosti poporodne preeklampsije, sindroma HELLP in zagona SLE. Čeprav je porod dokončno zdravljenje preeklampsije, se lahko v prvih 48–72 urah po porodu še naprej sproščajo antiangiogeni dejavniki iz placente, pride do zadrževanja intersticijske tekočine ter poslabšanja hipertenzije. To stanje imenujemo poporodna preeklampsija, ki se lahko zaplete z eklampsijo (krči). Pri bolnicah s KLB, glomerulno boleznijo ali lupusom je neposredno po porodu tveganje za poporodno preeklampsijo še posebej povečano. Ta se lahko pojavi tudi na novo, pri bolnicah, ki med nosečnostjo niso imele hipertenzije. Pozorni moramo biti na glavobol, motnje vida, epigastrično bolečino, porast krvnega tlaka ter spremljamo trombocite in jetrne encime.

Nadaljnjo kontrolo opravimo en teden do dva po porodu, ko preverimo kreatinin, proteinurijo, urinski sediment in krvni tlak. Približno šest tednov po porodu ponovno ocenimo ledvično funkcijo, trend zmanjševanja proteinurije ter ustrezno prilagodimo terapijo. Po porodu čim prej ponovno uvedemo nefroprotektivno terapijo. Potrebna je prilagoditev zdravil glede na dojenje, npr. enalapril za zavoro sistema renin-angiotenzin. Zaviralca SGLT2 med dojenjem ne priporočamo. V poporodnem obdobju pride do povečane diureze zaradi mobilizacije tekočine iz intersticija, zato sta možni hipotenzija in dehidracija. Temu ustrezno zmanjšamo antihipertenzijska zdravila in po zaključku dojenja lahko

ponovno uvedemo zaviralec SGLT2, ko sta krvni tlak in serumski kreatinin stabilna. Če proteinurija vztraja več kot tri mesece po porodu, gre verjetneje za osnovno glomerulno bolezen kot za preeklampsijo. Pri LN je tveganje za zagon bolezni največje od treh do šest mesecev po porodu, zato zdravljenja s hidroklorokinom ne prekinjamo ter redno spremljamo koncentracije komplementa in protiteles anti-dsDNA.

ZAKLJUČEK

Nosečnost pri bolnici z glomerulno boleznijo zahteva visoko stopnjo klinične pozornosti, natančno diagnostiko in individualiziran terapevtski pristop. Najpomembnejša dejavnika za ugoden izid za mater in plod sta načrtovanje nosečnosti v obdobju stabilne remisije ledvične bolezni ter skrbna izbira zdravil, ki so varna za uporabo v nosečnosti. Ključno je redno spremljanje bolnice, pravočasno prepoznavanje zapletov ter individualizirana obravnava v tesnem sodelovanju nefrologa, ginekologa oz. porodničarja in po potrebi tudi drugih specialistov.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Wiles K, Chappell L, Clark K, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrol.* 2019; 20 (1): 401. doi: 10.1186/s12882-019-1560-2
- Fakhouri F, Schwotzer N, Cabiddu G, et al. Glomerular diseases in pregnancy: Pragmatic recommendations for clinical management. *Kidney International.* 2023; 103 (2): 264–81. doi: 10.1016/j.kint.2022.10.029
- Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. *Kidney Int.* 2024; 105 (S1): S1–S69. doi: 10.1016/j.kint.2023.09.002

**GLOMERULNE BOLEZNI
IN DIALIZA**

Blaž Slonjšak¹, Jernej Pajek²

Bolnik z glomerulno boleznijo na dializi

OPOMNIKI

- Prehod bolnika z glomerulno boleznijo na dializo ne pomeni nujno dokončne izgube ledvične funkcije, niti samodejne ukinitve imunosupresivnega zdravljenja.
- Tudi po pričetku nadomestnega zdravljenja z dializo lahko pri sistemskih boleznih vztraja, ali se ponovno pojavi klinično pomembna aktivnost bolezni izven ledvic.
- Učinkovitost zdravljenja arterijske hipertenzije pri dializnih bolnikih je tesno povezana z ustreznim uravnavanjem volumskega stanja.
- Izbira in čas vzpostavitve dializnega pristopa sta odvisna od poteka osnovne bolezni, verjetnosti okrevanja ledvičnega delovanja in tveganja za zaplete zdravljenja.
- Režidualna ledvična funkcija pomembno vpliva na volumski nadzor, uspešnost dializnega zdravljenja in dolgoročni izid bolnika.

¹ Blaž Slonjšak, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; blaz.slonsjak@kclj.si

² Prof. dr. Jernej Pajek, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jernej.pajek@kclj.si

UVOD

Bolniki z glomerulnimi boleznimi, ki potrebujejo dializno zdravljenje, predstavljajo specifično in klinično zahtevno populacijo. Pri delu bolnikov je potreba po nadomestnem zdravljenju posledica nepovratne končne okvare ledvic, pri drugih pa gre za potencialno prehodno stanje ob aktivnem glomerulonefritisu, pri katerem ostaja možnost delne ali celo velike povrnitve ledvične funkcije. V tem poglavju so obravnavani ključni klinični vidiki, s katerimi se zdravniki srečujemo v vsakodnevni praksi pri obravnavni tovrstnih bolnikov: prilagajanje imunosupresivnega zdravljenja, obvladovanje renoparenhimske hipertenzije, varna vzpostavitev dializnih pristopov ter pomen rezidualne ledvične funkcije.

PRILAGAJANJE IMUNOSUPRESIVNIH ZDRAVIL PRI DIALIZI

Prehod bolnika z glomerulno boleznijo na hemodializo (HD) ali peritonealno dializo (PD) ne pomeni samodejne ukinitve imunosupresivnega zdravljenja. Odločanje o nadaljevanju le-tega je v tej fazi praviloma kompleksnejše, saj je treba tehtati med vztrajajočo aktivnostjo osnovne bolezni, tveganjem za zaplete okužb, škodljivostjo imunosupresivnih zdravil in drugimi zapleti, značilnimi za dializne bolnike. Odločitev mora temeljiti na treh ključnih vprašanjih:

- Ali je avtoimunska bolezen še sistemsko aktivna, zlasti v organskih sistemih izven ledvic?
- Ali obstaja možnost povrnitve ledvične funkcije?
- Ali pričakovane koristi nadaljevanja imunosupresije presegajo s tem povezana tveganja?

Imunoserološko spremljanje po uvedbi dialize je smiselno predvsem pri glomerulonefritisih (GN), povezanih s sistemskimi avtoimunskimi boleznimi. Pri vaskulitisu, povezanem s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*, AAV), tveganje za izvenledvične ponovitve bolezni vztraja tudi po začetku HD ali PD, zlasti v prvem letu. Priporočljivo je spremljanje titrov protiteles proti citoplazmi nevtrofilcev, usmerjenih proti proteinazi 3 ali protiteles proti citoplazmi nevtrofilcev, usmerjenih proti mieloperoksidazi, v 3–6-mesečnih intervalih ob sočasni klinični oceni in kontroli laboratorijskih izvidov. Če bolnik po 6–12 mesecih ostaja brez sistemskih znakov aktivnosti bolezni in je trajno dializno odvisen, je smiselno razmišljati o postopnem zmanjševanju imunosupresije.

Pri lupusnem nefritisu (LN) se po uvedbi dialize pogosto zmanjša serološka aktivnost bolezni, kar pa ne izključuje možnosti izvenledvičnih zagonov. Smiselno je spremljanje protiteles proti dvovijačni DNA in komplementa (C3, C4), zlasti v prvem letu po začetku nadomestnega zdravljenja. Izolirana serološka aktivnost brez kliničnega izražanja praviloma ne zahteva stopnjevanja terapije, zdravljenje mora biti usmerjeno v klinično izraženo bolezen. Pri bolezni vezave protiteles na antigene glomerulne bazalne membrane dolgoročno rutinsko spremljanje navadno ni potrebno, razen v okviru priprave na presaditev, kjer je pomembna potrjena serološka negativnost pred transplantacijo. Pri vseh sistemskih avtoi-

munskih boleznih moramo bolnika slediti in ocenjevati morebitno ponovitev bolezni izven ledvic.

Pri primarnih glomerulopatijah, omejenih izključno na ledvico, je pristop drugačen. Pri fokalni segmentni glomerulosklerozi, glomerulonefritisu z minimalnimi spremembami, membranski nefropatiji (MN) in IgA nefropatiji je imunosupresivno zdravljenje usmerjeno predvsem v ohranitev ali izboljšanje ledvične funkcije. Če je ledvična odpoved dokončna in bolnik postane trajno dializno odvisen, nadaljevanje imunosupresije v večini primerov ni utemeljeno, saj bolezen praviloma nima klinično pomembne izvenledvične aktivnosti. V zgodnjem obdobju po uvedbi dialize (praviloma v prvih 3–6 mesecih) je pri izbranih bolnikih z akutnim potekom ali potencialno reverzibilno okvaro še smiselno vzdrževati zdravljenje v prilagojenih odmerkih, dokler ni jasno, da do okrevanja ledvične funkcije ne bo prišlo. Po jasni trajni odpovedi ledvic je priporočljiva ukinitve terapije. Ta naj bo pri glukokortikoidih postopna, pri drugih imunosupresivnih zdravilih pa je lahko hitra, saj ni nevarnosti izvenledvičnega izražanja bolezni. Rutinsko imunoserološko spremljanje pri teh boleznih po začetku dialize praviloma ni potrebno, razen v okviru priprave na presaditev. V tem primeru je smiselno določanje protiteles proti receptorju za fosfolipazo A2 pri MN, zaradi ocene tveganja ponovitve po presaditvi.

Farmakokinetika imunosupresivnih zdravil je pri dializnih bolnikih spremenjena zaradi zmanjšane ledvične izločanja, spremenjene vezave na plazemske beljakovine in vpliva dializnega postopka na odstranjevanje učinkovin. Med HD in PD glede odmerjanja večine imunosupresivov praviloma ni bistvenih razlik.

Glukokortikoidi se z dializo klinično pomembno ne odstranjujejo, zato prilagoditev odmerka ni potrebna, priporočljiva pa je uporaba najnižjega učinkovitega vzdrževalnega odmerka za zmanjšanje tveganja okužb in presnovnih zapletov. V praksi opažamo, da je bolnik s hujšo ledvično okvaro na dializi bolj dovzeten za zaplete, predvsem okužbe, zato odmerke glukokortikoida prilagodimo. Največji dnevni odmerek metilprednizolona, ki sicer znaša 0,8 mg/kg/dan, je pri bolniku na dializi praviloma znižan na približno 0,4–0,6 mg/kg/dan, odvisno od biološke starosti in ocenjene krhkosti bolnika.

Ciklofosamid se pri dializnih bolnikih uporablja v zmanjšanem odmerku, praviloma približno 50 % standardnega, pri čemer se aplicira po HD. Pri pulznem intravenskem (iv.) zdravljenju je smiselna uporaba spodnjega dela odmernega razpona, na primer 7,5–10 mg/kg, ob rednem nadzoru hemograma, ki ga je pri bolnikih na dializi praviloma mogoče izvajati brez težav.

Azatioprin se z dializo bistveno ne odstranjuje, vendar se njegovi presnovki lahko kopičijo, zato je priporočljivo začeti z znižanim odmerkom, približno 50–75 % standardnega, običajno 1–1,5 mg/kg/dan, ob rednem spremljanju hemograma.

Mikofenolat mofetil se s HD ali PD klinično pomembno ne odstranjuje, vendar se njegov presnovek lahko kopiči, kar poveča tveganje za citopenije in gastrointestinalne zaplete, zato pogosto zadoščajo nižji odmerki; 500 mg dvakrat dnevno oziroma 500–1.000 mg na dan.

Zaviralca kalcinevrina, takrolimus in ciklosporin, se z HD ali PD klinično pomembno ne odstranjujeta, zato prilagoditev odmerka zaradi dialize praviloma ni potrebna. Uporaba zaviralcev kalcinevrina je utemeljena le, kadar nadaljevanje imunosupresije prinaša klinično korist. Omenjeno velja pri aktivnih sistemskih avtoimunskih boleznih z izvenledvičnimi manifestacijami, v zgodnjem obdobju dializne odvisnosti pri primarnih glomerulopatijah, odzivnih na zaviralce kalcinevrina, z verjetno možnostjo povrnitve ledvične funkcije ter v kontekstu presaditve ledvic. Odmerjanje mora temeljiti na terapevtskem spremljanju koncentracij; pri takrolimusu so običajne ciljne vrednosti 4–7 ng/mL, pri ciklosporinu 75–150 ng/mL, pri čemer se pri dializnih bolnikih praviloma držimo spodnjega terapevtskega območja.

Rituksimab in druga monoklonska protitelesa se z HD ali PD klinično pomembno ne odstranjujejo, zato prilagoditev odmerka zaradi dialize ni potrebna in se uporabljajo v standardnih shemah. Pri dolgotrajnem zdravljenju z rituksimabom je priporočljivo spremljanje serumskih imunoglobulinov, predvsem IgG, zaradi tveganja za hipogamaglobulinemijo in ponavljajoče se okužbe. Ekulizumab (Soliris™) in ravulizumab (Ultomiris™) sta indicirana pri bolnikih z aktivno komplementno posredovano trombotično mikroangiopatijo tudi v obdobju dializne odvisnosti, zlasti kadar obstaja možnost povrnitve ledvične funkcije ali so prisotne izvenledvične manifestacije. Pri trajni nepovratni ledvični odpovedi brez sistemske aktivnosti bolezni nadaljevanje terapije praviloma ni utemeljeno.

Metotreksat pri bolnikih na dializi praviloma ni primeren zaradi visokega tveganja za kumulativno škodljiv vpliv na kostni mozeg in drugih zapletov, zato se njegova uporaba v tej populaciji odsvetuje.

Klinična priporočila

- Pri vseh sistemskih avtoimunskih boleznih moramo bolnika po začetku dializnega zdravljenja spremljati in ocenjevati morebiten relaps bolezni v organskih sistemih izven ledvic.
- Imunosupresivno zdravljenje po uvedbi dialize prilagajamo klinični (ne zgolj serološki) aktivnosti bolezni.
- V zgodnjem obdobju dializne odvisnosti ohranimo zdravljenje le, če je verjetna možnost okrevanja funkcije ali sistemska aktivnost.
- Pri trajni dializni odvisnosti brez sistemske aktivnosti praviloma zmanjšujemo in postopno ukinemo imunosupresijo.
- Odmerjanje prilagodimo toksičnosti: redno spremljamo hemogram, pojavnost okužb in (kjer je potrebno) koncentracije zdravil.
- Metotreksat pri dializnih bolnikih praviloma odsvetujemo.

OBVLADOVANJE RENOPARENHIMSKE HIPERTENZIJE NA DIALIZI

Arterijska hipertenzija je prisotna pri 59–83 % dializnih bolnikov in predstavlja pomemben dejavnik srčno-žilnega tveganja. Nastane zaradi kombinacije volumske preobremenitve, aktivacije sistema renin-angiotenzin-aldosteron (angl.

renin-angiotensin-aldosteron system, RAAS) in simpatičnega živčnega sistema, povečane arterijske togosti ter pri delu bolnikov tudi zaradi vztrajajoče ali ponovno aktivirane sistemske bolezni. Za bolnike na vzdrževalni dializi ni enotno sprejetih in z dokazi podprtih ciljnih vrednosti krvnega tlaka. Pristop je zato individualiziran glede na starost, pridružene bolezni, toleranco in tveganje za hipotenzijo. Pri večini bolnikov je pragmatično stremeti k vrednostim pod prb. 140/90 mmHg. Domače meritve krvnega tlaka so za prilagajanje terapije praviloma bolj uporabne kot meritve v dializnem centru.

Temelj zdravljenja ostaja optimizacija volumske obremenitve. Pri HD je treba redno ocenjevati suho težo in interdializni prirast. Prirast nad približno 2,5–3 kg pogosto kaže na prekomeren vnos tekočine ali upad rezidualne diureze. Izogibati se je treba visokim ultrafiltracijskim stopnjam (> 10 ml/kg/h), saj je ponavljajoča se intradializna hipotenzija povezana s pospešeno izgubo rezidualne ledvične funkcije, zaradi ponavljajoče se hipoperfuzije in ishemične okvare preostalega parenhima. Hkrati vodi v sistemske organske hipoperfuzije z miokardno ishemijo, možgansko prizadetostjo ter slabšo skupno napovedjo izida bolezni dializnih bolnikov.

Pri PD je hemodinamika praviloma stabilnejša, vendar je pogostejša kronična (in pogosto klinično manj očitna) hipervolemija, zato je ključna redna ocena ultrafiltracijske bilance in ohranjenosti rezidualne diureze. Ne glede na modaliteto dializnega zdravljenja velja, da brez ustrezne korekcije volumna praviloma ni mogoče doseči stabilne urejenosti krvnega tlaka. Tudi ob uporabi večjega števila antihipertenzivov v praksi pogosto opažamo odpornost hipertenzije, dokler volumsko stanje ni urejeno.

Farmakološko zdravljenje se uvede po optimizaciji volumna, pogosto pa že hkrati z uvajanjem dializnega in drugega zdravljenja, in se prilagodi fenotipu hipertenzije. Osnovo pri bolnikih na HD pogosto predstavlja zaviralec β -adrenergičnih receptorjev, nato ciljno dodajanje zaviralca RAAS in/ali dihidropiridinskega (DHP) zaviralca kalcijevih kanalov, pri rezistentni hipertenziji pa še zaviralec α -adrenergičnih receptorjev in centralni simpatični antagonist. Mineralokortikoidni antagonisti na podlagi najnovejših randomiziranih podatkov nimajo rutinske vloge. Tudi zaviralci natrij-glukoznega prenašalca 2 in finerenon trenutno niso indicirani pri bolnikih na dializi.

Pri izolirani sistolični hipertenziji, ki je pogosta pri starejših bolnikih z izrazito arterijsko togostjo, so najprimernejši DHP zaviralci kalcijevih kanalov. Amlodipin v odmerku 5–10 mg dnevno učinkovito znižuje periferni upor in se z dializo klinično pomembno ne odstranjuje, alternativa je lerkanidipin 10–20 mg dnevno. Zaviralec β -adrenergičnih receptorjev v tej skupini ni antihipertenziv izbora, razen ob tahikardiji ali ishemični bolezni srca.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem z zmanjšanim iztisnim deležem je zdravljenje usmerjeno v izboljšanje prognoze. Temelj predstavlja zaviralec β -adrenergičnih receptorjev (najpogosteje bisoprolol 1,25 mg s titracijo do 5–10 mg dnevno, alternativno karvedilol 3,125 mg dvakrat dnevno s postopnim zviševanjem do 12,5–25 mg dvakrat dnevno in tudi metoprolol s podaljšanim sproščanjem 25–200 mg dnevno). Zdravljenje se pri HD praviloma aplicira po dializi zaradi

delnega izločanja z dializo, v kombinaciji z zaviralcem RAAS. Najpogosteje uporabljena sta perindopril (2–8 mg dnevno) in ramipril (1,25–5 mg dnevno), med zaviralci angiotenzinskega receptorja oz. angiotenzinske konvertaze pa losartan (25–100 mg), telmisartan (20–80 mg) ali kandesartan (4–16 mg dnevno). Pri bolnikih z ohranjeno diurezo, zlasti na PD, lahko zaviralci angiotenzinskega receptorja oz. angiotenzinske konvertaze upočasnijo upad rezidualne ledvične funkcije. Ob zdravljenju z omenjeno skupino zdravil je potrebno redno spremljanje serumskega kalija, zlasti pri bolnikih z ohranjeno diurezo, pri katerih je tveganje za hiperkalemijo večje.

Pri srčnem popuščanju z ohranjenim iztisnim deležem je pristop predvsem volumsko usmerjen; smiselna je kombinacija zaviralca RAAS in amlodipina, zaviralec β -adrenergičnih receptorjev (bisoprolol ali nebivolol 1,25–5 mg dnevno) pa se doda ob atrijski fibrilaciji ali tahikardiji. Nebivolol se z dializo klinično pomembno ne odstranjuje in je lahko primerna alternativa pri bolnikih, ki slabše prenašajo druge zaviralce β -adrenergičnih receptorjev, ali pri katerih želimo manj izrazit hemodinamski učinek med HD.

Rezistentna hipertenzija zahteva ponovno oceno vseh potencialno reverzibilnih dejavnikov. Pred stopnjevanjem terapije je treba preveriti ustreznost suhe teže, upoštevanje navodil zdravljenja bolnika in dejavnike, povezane z dializnim postopkom (zlasti koncentracijo natrija v dializni raztopini in odmerek zdravil za spodbujanje eritropoeze). Upoštevati je treba tudi možnost ponovne aktivnosti osnovne glomerulne bolezni, predvsem če gre za trombotično mikroangiopatijo. Če ni odpravljenih vzrokov in je bolnik že na kombinaciji zaviralca β -adrenergičnih receptorjev, zaviralca RAAS in DHP zaviralca kalcijevih kanalov, je naslednji korak dodatek selektivnega zaviralca α_1 -adrenergičnih receptorjev (npr. doksazosin ali terazosin). Zdravljenje se začne z nizkim odmerkom, praviloma zvečer, zaradi povečanega tveganja za ortostatsko hipotenzijo. Če krvni tlak kljub temu ostaja neurejen, sledi uvedba moksonidina v odmerku 0,2–0,4 mg/dan (prav tako praviloma zvečer). Minoksidil v odmerku 2,5–10 mg dvakrat dnevno ostaja rezervna možnost pri izrazito rezistentnih oblikah.

Pri HD je treba upoštevati odstranjevanje zdravil s samim postopkom dialize. Zdravila z nizko vezavo na beljakovine in majhnim volumnom porazdelitve (npr. metoprolol, atenolol, lizinopril) se lahko delno odstranijo med dializo, zato je pogosto smiselno odmerjanje po postopku. Nasprotno se amlodipin, karvedilol in nebivolol klinično pomembno ne odstranjujejo in časovna uskladitev ni potrebna. Pri bolnikih z intradializno hipotenzijo je posebej pomembno, da se dolgo delujočih vazodilatatorjev ne predpisuje tik pred dializo.

Klinična priporočila

- Pri urejanju krvnega tlaka na dializi najprej dosežemo normovolemijo; brez tega je prilagajanje farmakološkega zdravljenja pogosto neučinkovito.
- Pri HD omejujemo visoke ultrafiltracijske stopnje; raje podaljšamo dializo kot povečamo agresivnost ultrafiltracije.

- Cilje krvnega tlaka individualiziramo; domače meritve imajo prednost pred meritvami, ki spremljajo dializno proceduro.
- Pri rezistentni hipertenziji sistematično izključimo reverzibilne vzroke (hipervolemija, premajhno odstranjevanje natrija, zdravila, ki zvišujejo krvni tlak, pomanjkljivo upoštevanje navodil zdravljenja bolnika in aktivnost bolezni, ki povzroča renoparenhimsko hipertenzijo).
- Pri intradializni hipotenziji časovno prilagodimo antihipertenzive (izogibamo se odmerjanju tik pred dializo).

NEVARNOSTI IN POSEBNOSTI PRI VZPOSTAVITVI DIALIZNEGA PRISTOPA

Vzpostavitev dializnega pristopa pri bolniku z glomerulno boleznijo na imunosupresivnem zdravljenju je zahtevna klinična odločitev, ki presega zgolj tehnično izbiro vrste pristopa. Ključno je uravnotežiti:

- nujnost uvedbe nadomestnega zdravljenja,
- verjetnost okrevanja ledvične funkcije,
- aktivnost osnovne bolezni in
- perioperativno tveganje zaradi imunosupresije in uremične imunske disfunkcije.

Prezgodnja vzpostavitev trajnega dializnega pristopa pri potencialno reverzibilni okvari lahko pomeni nepotreben poseg, medtem ko odlašanje pri dokončni odpovedi ledvic povečuje tveganje zapletov, povezanih z uporabo začasnega katetra.

Pri bolnikih z napredujočo glomerulno boleznijo, pri katerih je predviden začetek dializnega zdravljenja, je cilj pravočasna vzpostavitev trajnega dializnega pristopa in s tem izogibanje začetku zdravljenja preko začasnega centralnega venskega katetra. Izbira med HD in PD temelji predvsem na kliničnih značilnostih bolnika, njegovih preferencah, funkcionalnem statusu in tehnični izvedljivosti vzpostavitve posameznega dializnega pristopa. Osnovna glomerulna bolezen in imunosupresivno zdravljenje praviloma ne predstavljata absolutne kontraindikacije za posamezno modaliteto, lahko pa pomembno vplivata na individualno oceno tveganja.

Med stopnjami perioperativnega tveganja konstrukcije nativne arteriovenske fistule, arteriovenskega grafta ali vstavitve peritonealnega katetra ni bistvene razlike, saj je pri vseh posegih povečano tveganje za moteno celjenje ran, krvavitve in okužbe. Tveganje je izrazitejše ob višjih odmerkih glukokortikoidov, zdravljenju z zaviralci kinaze sesalske tarče rapamicina in ob izraziti levkopeniji ali trombocitopeniji zaradi citotoksičnih zdravil. Kadar klinično stanje to dopušča, je priporočljivo vzpostavitev trajnega dializnega pristopa načrtovati v fazi umirjenosti osnovne bolezni in ob najnižjem učinkovitem vzdrževalnem odmerku imunosupresije. Uremija sama dodatno prispeva k motnjam celične in humoralne imunosti, zato je skupno tveganje zapletov večje kot pri drugih bolnikih.

Pri vzpostavitvi dializnega pristopa se praviloma uporablja perioperativna antibiotična profilaksa. Ob vstavitvi peritonealnega katetra je enkratni iv. odmerek antibiotika pred posegom del standardnih priporočil, saj zmanjšuje tveganje za zgodnji peritonitis in okužbe izstopišča. V Centru za kronično hemodializo in peritonealno dializo – Leonišče Kliničnega oddelka za nefrologijo Interne klinike v Ljubljani rutinsko apliciramo cefazolin 1 g iv. 30–60 minut pred posegom. Pri konstrukciji nativne arteriovenske fistule profilaksa praviloma ni rutinska in je pri večini bolnikov ne uporabljamo, pri imunsko zavrtih bolnikih pa je smiselna. Pri vstavitvi arteriovenskega grafta umetni material poveča tveganje za okužbo, zato je perioperativna antibiotična zaščita priporočljiva. Tudi v teh primerih v Centru za peritonealno dializo – Leonišče uporabljamo enkratni odmerek cefazolina 1–2 g iv. pred posegom.

Posebna klinična situacija je akutni začetek dializnega zdravljenja pri hitro napredujočih GN, AAV ali aktivnem LN. Bolniki so pogosto v fazi intenzivne imunosupresije, izboljšanje ledvične funkcije pa je sprva negotovo. V takih primerih je začasni centralni venski dializni pristop utemeljena premostitvena rešitev. Tunelizirani katetri imajo pri tem manjše tveganje za zaplete okužb, kot začasni netunelizirani. Ko razjasni klinični potek in je mogoče opredeliti, če gre za trajno odpoved ledvic, je treba načrtovati vzpostavitev trajnejšega dializnega pristopa z namenom zmanjšanja tveganja za okužbe.

Zgodnje pooperativno obdobje zahteva natančno spremljanje. Redno je treba ocenjevati operativno rano glede rdečine, izcedka, bolečine, edema in znakov dehiscence. Pri žilnem dializnem pristopu je obvezna inspekcija, palpacija in avskultacija z oceno kakovosti brnenja, pulzatilnosti in morebitnega visokofrekvenčnega šuma. Oslabljeno ali izginulo brnenje, izrazita pulzatilnost, hematoma ali krvavenje lahko nakazujejo zgodnjo trombozo ali hemodinamsko pomembno zožitev. Pri začasnih katetrah je treba spremljati prehodnost lumnov in znake lokalne ali sistemske okužbe; ob vročini ali mrzlici je nujen odvzem hemokultur pred uvedbo antibiotičnega zdravljenja. Pri peritonealnem dializnem katetru, kjer v prvih tednih redna dializa še praviloma ni uvedena, je klinična ocena usmerjena v izstopišče in podkožni tunel z oceno rdečine, bolečine, izcedka ali zatrdlin. Pozorni smo tudi na pojav novonastalih bolečin v trebuhu ali subfebrilnosti. Morebitno motnost izpirka peritoneja je treba interpretirati previdno in ob sumu na peritonitis opraviti ustrezno laboratorijsko analizo.

Med dodatnimi diagnostičnimi metodami ima osrednjo vlogo UZ-preiskava arteriovenske fistule oz. sintetične, Gore-Tex®, arteriovenske fistule z dopplersko oceno pretoka, ki omogoča zgodnje odkrivanje zožitev, tromboze ali nezadostnega pretoka. Med slikovnimi metodami pri zgodnjih zapletih po vstavitvi katetra za PD ima pomembno vlogo UZ-preiskava trebušne stene in podkožnega tunela, ki omogoča oceno hematoma, seroma, kolekcij tekočine ali znakov okužbe. Ob sumu na nepravilno lego katetra, mehansko disfunkcijo ali zatekanje dializata je smiselna slikovna ocena položaja katetra v trebušni votlini (UZ, po potrebi RTG ali CT-peritoneografija).

Klinična priporočila:

- Trajni dializni pristop je treba načrtovati pravočasno in, kadar je mogoče, v fazi stabilne bolezni ob najnižjem učinkovitem odmerku imunosupresije.
- Pri peritonealnem katetru in arteriovenskem graftu je priporočljiva enkratna perioperativna antibiotska profilaksa, pri nativni arteriovenski fistuli pa takrat, ko je bolnik na imunosupresijskem zdravljenju.
- Ob akutnem začetku dialize je začasni centralni venski kateter ustrezna premostitvena rešitev do razjasnitve prognoze. Če uporabljamo netunelizirane katetre na vratni veni vedno izberemo pred-ukrivljene zavite katetre.
- V zgodnjem pooperativnem obdobju je nujno redno sledenje dializnega pristopa.
- V primeru zapletov je potrebno hitro in usmerjeno ukrepanje z namenom ohranitve dializnega pristopa.

POMEN REZIDUALNE LEDVIČNE FUNKCIJE TER NJEN VPLIV NA BOLNIKA NA PERITONEALNI DIALIZI IN HEMODIALIZI

Rezidualna ledvična funkcija (RLF) predstavlja preostalo delovanje nativnih ledvic pri bolnikih na nadomestnem zdravljenju in je eden najpomembnejših neodvisnih napovednih dejavnikov preživetja, srčno-žilnih izidov ter kakovosti življenja. Skupna ledvična funkcija pri dializnem bolniku je vsota dializnega očistka in preostalega delovanja lastnih ledvic. Ker dializa učinkovito odstranjuje predvsem nizkomolekularne uremične strupe, medtem ko je očistek srednjemolekularnih in na proteine vezanih snovi omejen, že majhen delež ohranjene RLF pomembno prispeva k dodatnemu odstranjevanju strupov, boljšemu nadzoru volumna in ugodnejšim dolgoročnim izidom.

Merjenje RLF mora biti sistematično in standardizirano. Najbolj uveljavljen pristop je 24-urno zbiranje urina z določitvijo očistka sečnine in kreatinina ter izračunom njunega aritmetičnega povprečja, standardiziranega na telesno površino. Kadar to ni izvedljivo, ima že spremljanje volumna urina pomembno prognostično vrednost. Pri PD se RLF redno vključuje v oceno celotnega očistka sečnine, pri HD pa jo je smiselno ocenjevati ob začetku zdravljenja in nato vsaj obdobjo, dokler bolnik ohranja merljivo diurezo.

Hitrost upadanja RLF je heterogena in odvisna od dializnih dejavnikov, osnovne bolezni in farmakološkega zdravljenja. Hitrejši upad je povezan z več hospitalizacijami, pogostejšimi srčno-žilnimi dogodki in slabšim preživetjem, neodvisno od začetne ravni RLF. Med pomembne napovedne dejavnike sodijo višji diastolični krvni tlak, izrazitejša proteinurija, intradializna hipotenzija pri HD in epizode dehidracije pri PD. Proteinurija je eden najmočnejših kazalcev pospešene izgube RLF, saj odraža tako hemodinamsko obremenitev kot aktivnost osnovne glomerulne bolezni. Pri primarnih GN in sistemskih vnetnih boleznih lahko vztrajajoča imunološka aktivnost ali ponovitve bolezni pospešijo izgubo funkcije, medtem ko ustrezno vodena imunosupresija njen upad lahko upočasni. Hkrati imajo nekatera imunosupresivna zdravila potencialno škodljive učinke: zaviralci kalcinevrina povzročajo intrarenalno vazokonstrikcijo in kronične

fibrozne spremembe, glukokortikoidi prispevajo k presnovnim motnjam, intenzivna imunosupresija pa poveča tveganje za okužbe, sepsa in hemodinamsko nestabilnost, kar lahko sekundarno pospeši izgubo RLF.

Pri bolniku na HD izguba RLF pomeni večje interdializne priraste telesne teže na račun hipervolemije, potrebo po višjih ultrafiltracijskih volumnih in večjo hemodinamsko obremenitev med postopkom. To povečuje tveganje za intradializno hipotenzijo, miokardno ishemijo ter ponavljajočo se ledvično hipoperfuzijo, kar lahko dodatno pospeši preostali upad funkcije. Posledično je za ohranjanje ustreznega skupnega očistka pogosto potrebna prilagoditev režima z daljšimi ali pogostejšimi dializnimi postopki. Pri PD je vpliv izgube RLF še izrazitejši, saj predstavlja pomemben del ciljnega celotnega očistka sečnine. Upad diureze vodi v potrebo po večjem številu izmenjav ali uporabi hipertoničnih glukoznih raztopin, kar povečuje presovno obremenitev in lahko pospeši strukturne ter funkcionalne spremembe peritonealne membrane. S tem se poveča tveganje za neučinkovitost PD in potrebo po prehodu na HD.

Ohranjanje RLF mora biti aktiven terapevtski cilj od začetka dialize. Ključnega pomena je preprečevanje hemodinamske nestabilnosti. Pri HD je ključnega pomena individualizirano določanje suhe teže, omejevanje ultrafiltracijskih stopenj (zlasti > 10 mL/kg/h), podaljšanje trajanja dialize namesto agresivne ultrafiltracije ter dosledno preprečevanje intradializne hipotenzije. Pri PD je priporočljiva uporaba biokompatibilnih raztopin ter skrbno načrtovanje režima z omejevanjem prekomerne izpostavljenosti peritoneja glukoznim raztopinam. Uporaba ikodekstrina pri daljših izmenjavah omogoča zmanjšanje potrebe po visokokonzentriranih glukoznih raztopinah ter s tem omejuje presovno in peritonealno obremenitev. Farmakološki ukrepi vključujejo uporabo zaviralcev RAAS pri bolnikih z ohranjeno diurezo ob skrbnem spremljanju serumskih koncentracij kalija in hemodinamike. Diuretiki zanke lahko pomagajo vzdrževati diurezo in izboljšajo volumski nadzor, vendar je treba preprečiti hipovolemijo in epizode hipotenzije. Enako pomembno je sistematično izogibanje zdravilom, škodljivim za ledvice (nesteroidni antirevmatiki, aminoglikozidi) ter racionalna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev. Pri imunoloških boleznih je nujno optimalno uravnoteženje zadostne imunosupresije za nadzor aktivnosti bolezni, vendar brez nepotrebne škodljivosti za ledvice in zapletov ob okužbi, ki bi lahko sekundarno pospešili izgubo RLF. Dodatno strategijo predstavlja postopni pristop k dializi: pri skrbno izbranih bolnikih z zadostno rezidualno funkcijo lahko manj intenziven začetni režim HD ali prilagojen režim PD zmanjša hemodinamsko in osmotsko obremenitev ter je povezan s počasnejšim upadom RLF, ob pogoju rednega spremljanja in zagotavljanja ustreznega skupnega očistka.

Klinična priporočila:

- RLF spremljamo načrtno (24-urni urin za očistek sečnine/kreatinina ali vsaj trend diureze).
- Hitrost upadanja RLF obravnavamo kot prognostični znak, ki zahteva zgodnjo prilagoditev dializnega režima.

- Pri hemodializi zmanjšujemo hemodinamski stres (omejitev ultrafiltracijskih stopenj, preprečevanje intradializne hipotenzije, po potrebi daljše/pogostejše dialize).
- Uporabljamo nefroprotektivne pristope, kadar so varni (zaviralci RAAS ob nadzoru kalija; diuretiki zanke ob izogibanju hipovolemiji).
- Pri imunoloških boleznih uravnotežimo imunosupresijo: dovolj za nadzor aktivnosti, ne pa na račun okužb in hemodinamskih zapletov.

LITERATURA

- Johnson RJ, Floege J, Tonelli M. *Comprehensive clinical nephrology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases: Executive summary. *Kidney Int.* 2021; 100 (4): 753–79. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021
- Agarwal R, Georgianos PI. Resistant hypertension in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2024; 35 (4): 505–14. doi: 10.1681/ASN.0000000000000315
- Lok CE, Huber TS, Lee T, et al. KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update. *Am J Kidney Dis.* 2020; 75 (4 Suppl 2): S1–S164. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.12.001
- Okazaki M, Obi Y, Shafi T, et al. Residual kidney function and mortality among patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int Rep.* 2023; 8 (10): 1989–2000. doi: 10.1016/j.ekir.2023.07.020

**GLOMERULNE BOLEZNI
IN PRESADITEV LEDVICE**

Gregor Mlinšek¹

Priprava bolnika z glomerulno boleznijo na presaditev ledvice

OPOMNIKI

- Glomerulne bolezni se po presaditvi razlikujejo po pogostosti ponovitve in vplivu na preživetje presadka.
- Natančna etiološka opredelitev glomerulne bolezni je ključna, saj neposredno določa tveganje za ponovitev bolezni in vpliva tudi na izbiro darovalca.
- Presaditev je pri sistemskih boleznih varna le ob stabilni klinični remisiji; izolirana serološka aktivnost običajno ni kontraindikacija, razen če odraža aktivno bolezen (npr. bolezen, povezana s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani).
- Po presaditvi je potrebno redno spremljanje ledvičnega delovanja, proteinurije, urinskega sedimenta in seroloških kazalcev, pomemben je nizek prag za biopsijo presadka.
- Pri razmisleku o živem, zlasti sorodnem darovalcu, ima varnost darovalca prednost, zato je potrebna skrbna ocena genetskih in družinskih dejavnikov tveganja.

¹ Doc. dr. Gregor Mlinšek, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; gregor.mlinsek@kclj.si

NAMEN IN CILJI PRIPRAVE BOLNIKA Z GLOMERULNO BOLEZNIJO NA PRESADITEV LEDVICE

Namen priprave je zagotoviti varno izvedbo posega in hkrati zmanjšati tveganje ponovitve osnovne bolezni v presadku. Priprava mora omogočiti pravočasno prepoznavo bolnikov s povečanim tveganjem za zaplete ali recidiv ter zagotoviti ustrezno informirano odločanje o presaditvi. Pomemben cilj je tudi vzpostavitev jasnega in individualiziranega načrta spremljanja po presaditvi, usmerjenega v zgodnje odkrivanje ponovitve glomerulne bolezni, predvsem z rednim spremljanjem ledvičnega delovanja, proteinurije, urinskega sedimenta in izbranih seroloških označevalcev. Prag za biopsijo presadka mora biti nizek.

SPLOŠNA OCENA KANDIDATA ZA PRESADITEV LEDVICE

Splošna ocena kandidata za presaditev ledvice pri bolnikih z glomerulnimi boleznimi poteka v skladu z uveljavljenimi transplantacijskimi protokoli in mednarodnimi smernicami, zlasti priporočili KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) za oceno in obravnavo kandidatov za presaditev. V našem transplantacijskem centru priprava poteka po enotnem standardiziranem protokolu za vse kandidate, pri bolnikih z glomerulnimi boleznimi pa so v njegovem okviru posebej poudarjeni in individualno prilagojeni tisti vidiki ocene, ki so značilni za posamezno osnovno bolezen.

DEL PRIPRAVE NA PRESADITEV LEDVICE, SPECIFIČEN ZA GLOMERULONEFRITIS

Cilj tega dela priprave je natančna opredelitev etiologije končne ledvične odpovedi, ocena aktivnosti bolezni, ocena tveganja ponovitve, posebni perioperativni ukrepi in načrt spremljanja po presaditvi.

Potrditev etiologije končne odpovedi ledvic

Prvi in nujni korak je zanesljiva opredelitev osnovne glomerulne bolezni, ki je privedla do odpovedi nativnih ledvic. S transplantacijskega vidika je nepopolna ali zgolj domnevna diagnoza nezadostna. V primeru nejasnosti je treba ponovno pregledati izvide ledvične biopsije, vključno z imunofluorescenčnimi in elektronsko-mikroskopskimi podatki. V vmesnem obdobju med izvedbo biopsije in pripravo na presaditev je lahko prišlo do sprememb v interpretaciji histoloških vzorcev oziroma klasifikaciji ledvičnih bolezni. Primer tega je membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN), ki danes ne velja več za samostojno bolezen, temveč za morfološki vzorec okvare, ki ga lahko povzročajo različni patogenetski mehanizmi.

Če biopsija ni bila opravljena ali ni bila diagnostična, je potrebna razširjena serološka in imunološka diagnostika, vključno z opredelitvijo komplementnega sistema, ter po potrebi genetska diagnostika. Posebej pomembno je razlikovanje med primarnimi in sekundarnimi oblikami bolezni (npr. pri fokalni segmentni glomerulosklerozi (FSGS)), saj se tveganje za ponovitev bolezni po presaditvi in pristop k izbiri darovalca med tema skupinama bistveno razlikujeta.

Takšen pristop omogoča tudi presojo potrebe po dodatnem zdravljenju pred presaditvijo in hkrati oceno tveganja za ponovitev bolezni v presajenem organu.

Ocena aktivnosti bolezni in zahteva po remisiji

Pri določenih glomerulnih boleznih je aktivnost bolezni v času presaditve ključni prognozični dejavnik. To velja predvsem za sistemske avtoimunske bolezni, kot so vaskulitis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*, AAV), lupusni nefritis (LN) in antifosfolipidni sindrom (angl. *antiphospholipid syndrome*, APS). Splošno sprejeto načelo je, da mora biti vsaka od teh bolezni pred uvrstitvijo ali aktivacijo na čakalni listi v stabilni klinični remisiji. Aktivna sistemska bolezen ob presaditvi je namreč povezana z večjim tveganjem ponovitve in slabšim izidom presadka. Pomembno je poudariti, da remisija pomeni odsotnost klinične aktivnosti in ne nujno normalizacije vseh seroloških označevalcev; npr. vztrajajoča serološka pozitivnost protiteles proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA) brez kliničnih znakov aktivnosti sama po sebi ne predstavlja kontraindikacije za presaditev (tabela 1).

Ocena tveganja ponovitve in informirano svetovanje

Ocena tveganja ponovitve glomerulne bolezni po presaditvi je temeljni del priprave, specifične za glomerulonefritis (GN). Tveganje med posameznimi glomerulnimi boleznimi se močno razlikuje in ima pomembne posledice za dolgoročno preživetje presadka. Pri nekaterih boleznih (npr. IgA nefropatija) je ponovitev relativno pogosta, a pogosto klinično blaga, medtem ko je pri primarni FSGS ali C3 glomerulopatiji (C3G) tveganje za zgodnjo in klinično agresivno ponovitev zelo visoko (tabela 2). Vse bolnike z glomerulno boleznijo, ki je posredovana s komplementom ali ima ta pri njenem napredovanju pomembno vlogo, poleg standardnega cepljenja dodatno cepimo proti meningokoku in hemofilusu, saj so potencialni kandidati za antikomplementno zdravljenje po presaditvi v primeru ponovitve primarne bolezni.

Posebni perioperativni ukrepi

Pri določenih boleznih so potrebni specifični perioperativni ukrepi, npr. individualizirana antitrombotična strategija pri APS ali izrazitem nefrotskem poteku pri bolnikih s ponovitvijo FSGS po presaditvi. Pri bolnikih s komplementno posredovanimi boleznimi ali trombotično mikroangiopatijo (TMA) je potrebna pripravljenost na zgodnjo uvedbo zdravljenja z zaviralci komplementa. Pri visoko tveganjih oblikah FSGS lahko pride v poštev perioperativna plazmafereza ali druga imunomodulatorna terapija. Poleg tega ima pri genetskih oblikah GN ali sumu nanje izbira darovalca poseben pomen, saj je pri živem sorodnem darovanju treba oceniti tveganje prenosa bolezni ali subklinične prizadetosti darovalca.

Načrt spremljanja po presaditvi

Za GN specifična priprava se zaključuje z jasno opredeljenim načrtom spremljanja po presaditvi. Ta mora vključevati redno spremljanje ledvičnega delovanja,

proteinurije, urinskega sedimenta in po potrebi seroloških označevalcev ter nizke prag za biopsijo presadka ob sumu na ponovitev bolezni. Zgodnje prepoznavanje recidiva omogoča pravočasno ukrepanje in lahko bistveno izboljša dolgoročni izid presadka (tabela 3).

Tabela 1. Ocena aktivnosti bolezni in pogoji za uvrstitev na transplantacijsko listo. oGF – ocena glomerulne filtracije, KLO – končna ledvična odpoved, MN – membranska nefropatija, anti-PLA2R – protitelesa proti receptorju za fosfolipazo A2 (angl. *anti-phospholipase A2 receptor antibodies*), THSD7A – trombospodin-tip-1 domena 7A (angl. *thrombospondin type 1 domain containing 7A*), FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza, MCD – glomerulopatija z minimalnimi spremembami (angl. *minimal change disease*), C3G – C3 glomerulopatija, C3Nef – C3-nefritični faktor, IC-MPGN – imunsko-kompleksni membranoproliferativni glomerulonefritis (angl. *immune complex membranoproliferative glomerulonephritis*), anti-dsDNA – protitelesa proti dvojni vijačnici DNK (angl. *anti-double stranded DNA antibodies*), LA – lupusni antikoagulant, aCL – protitelesa proti kardioliolinu (angl. *anti-cardiolipin antibodies*), anti-2GPI – protitelesa proti 2-glikoproteinu I (angl. *anti-2 glycoprotein I antibodies*), anti-PS/PT – protitelesa proti kompleksu fosfatidilserin/protrombin (angl. *antibodies against phosphatidylserine/prothrombin complex*), SLE – sistemski lupus eritematozus, ANCA-GN – glomerulonefritis, povezan s protitelesi proti citoplazmi neutrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis*), PR3 – proteinaza 3, ANCA – protitelesa proti citoplazmi neutrofilcev (angl. *antineutrophil cytoplasmic antibody*), MPO – mieloperoksidaza, anti-GBM – protitelesa proti glomerulni bazalni membrani (angl. *anti-glomerular basement membrane antibodies*), TGBM – tanka glomerulna bazalna membrana, APS – antifosfolipidni sindrom (angl. *antiphospholipid syndrome*), AL – amiloid L, AA – amiloid A, ATTR – amiloidni transtiretin, GN – glomerulonefritis, HCV – virus hepatitisa C, HBV – virus hepatitisa B, RF – revmatoidni faktor, MGRS – monoklonska glomerulopatija (angl. *monoclonal gammopathy of renal significance*), EM – elektronska mikroskopija, TMA – trombotična mikroangiopatija, aHUS – atipični hemolitično-uremični sindrom, LDH – laktat dehidrogenaza, PIGN – poinfekcijski glomerulonefritis.

Glomerulna bolezen	Kazalci za spremljanje aktivnosti	Zahteve glede aktivnosti pred presaditvijo
IgA nefropatija	proteinurija, hematurija, oGF	remisija ni zahtevana; presaditev v fazi KLO; obvezno svetovanje o možnem recidivu
IgA vaskulitis	proteinurija, hematurija, oGF, klinični znaki vaskulitisa (koža, prebavila, sklepi), urin	klinična umirjenost ekstrarenalnih manifestacij (≥ 6 mesecev)
Primarna MN	proteinurija, serumski albumin, anti-PLA2R (\pm THSD7A če indicirano), višji titri predstavljajo večje tveganje oz. zgodnejši recidiv	zaželeno serološka remisija (ni absolutno zahtevana)
FSGS – primarna (idiopatska)	proteinurija (nefrotski razpon), serumski albumin, potek bolezni	remisija ni pogoj; ključna je ocena tveganja recidiva
FSGS – genetska	genetska potrditev ali fenotip, skladen s podocitopatijo (zgodnji začetek, družinska pojavnost, steroidna rezistenca)	remisija ni relevantna; nizko tveganje recidiva
MCD	proteinurija (nefrotski razpon), serumski albumin, klinični znaki nefrotskega sindroma; potrditev diagnoze in izključitev FSGS pri atipični ali steroidno rezistentni obliki	remisija ni zahtevana; nizko tveganje recidiva; ključna je pravilna opredelitev FSGS

Glomerulna bolezen	Kazalci za spremljanje aktivnosti	Zahteve glede aktivnosti pred presaditvijo
C3G	C3, C4, regulatorji komplementa (anti faktor H, C3Nef), proteinurija, po potrebi genetika	remisija ni dosegljiva; odločanje individualno
IC-MPGN	komplement, avtoimunost, paraprotein/monoklonska gamapatija, kronične okužbe, proteinurija	osnovni vzrok mora biti zdravljen, stanje stabilno
Lupusni nefritis	proteinurija, urin, anti-dsDNA, C3 in C4; LA, aCL, anti- ^o 2GPI in anti-PS/PT zaradi trombotičnega tveganja, klinična aktivnost SLE	stabilna klinična remisija \geq 6-12 mesecev, zunajledvična aktivnost minimalna
ANCA-GN	klinični znaki vaskulitisa, urin, oGF, PR3-ANCA in MPO-ANCA	klinična remisija \geq 6-12 mesecev od zadnjega zagona; izključiti aktivno sistemsko bolezen; vztrajajoča serološka pozitivnost ANCA sama praviloma ni zadržek za presaditev
Anti-GBM bolezen	protitelesa anti-GBM, urin, funkcija ledvic	trajno negativna protitelesa anti-GBM (\geq 6-12 mesecev); izključiti aktivno bolezen
Dedne kolagen IV glomerulopatije (Alportov sindrom, bolezen TGBM)	genetska diagnostika, hematurija, proteinurija	remisija ni relevantna; ključna genetska opredelitev
APS	klinični znaki APS (livedo, valvularne spremembe), trombotični dogodki; LA, aCL, anti-2GPI in anti-PS/PT; trombociti	brez tromboz \geq 6-12 mesecev, stabilna antikoagulacija in nadzorovani dejavniki tveganja; izključiti katastrofalni APS in aktivno trombozo
Amiloidoza	opredelitev tipa (AL, AA, ATTR), aktivnost osnovne bolezni, srčna prizadetost, proste lahke verige (AL), kazalci vnetja (AA), sistemska prizadetost	AL: hematološka remisija ali stabilna bolezen. AA: učinkovita kontrola vnetja. ATTR: stabilna bolezen brez napredovale srčne prizadetosti in ob specifičnem zdravljenju
Krioglobulinemični GN	virusni označevalci (HCV, HBV), krioglobulini, RF, C3, C4, proteinurija, hematurija, sistemski znaki (purpura, nevropatija)	osnovna bolezen zdravljena in stabilna; virološki odziv pri HCV
MGRS	elektroforeza seruma in urina, proste lahke verige, imunofiksacija, proteinurija, ocena klona	hematološka remisija ali stabilen klon (angl. <i>treat the clone</i>)
Fibrilarni GN / imunotaktoidna glomerulopatija	proteinurija, oGF, paraprotein, avtoimunski označevalci, histološka potrditev z EM	ni standardizirane remisije; stabilna osnovna bolezen
Komplementno posredovana TMA (aHUS)	C3, C4, regulatorji komplementa, genetsko testiranje, trombociti, LDH, hemoliza	bolezen pod nadzorom; individualni preventivni načrt (npr. zaviralci komplementa)
PIGN	dokaz okužbe, C3, urin, proteinurija, hematurija	okužba eradicirana; normalen komplement

INFORMIRANO SVETOVANJE IN EDUKACIJA BOLNIKA

Bolnikova edukacija je eden ključnih delov priprave na presaditev ledvice pri glomerulnih boleznih in mora potekati kot postopek skupnega odločanja med bolnikom in zdravstvenim timom. Bolnika je treba jasno seznaniti s pričakovanim potekom po presaditvi ter z zgodnjimi znaki morebitne ponovitve, predvsem s pojavom ali porastom proteinurije, hematurije in poslabšanjem ledvične funkcije ter z drugimi specifičnimi kazalci posameznih bolezni. Bolnik mora razumeti pomen ponovitve, postavitev diagnoze (klinično, laboratorijsko in po potrebi ledvična biopsija) ter možnosti zdravljenja recidiva, hkrati pa imeti realistična pričakovanja glede dolgoročnega izida presadka, še posebej pri boleznih z visokim tveganjem ponovitve, kjer je treba odkrito razpravljati o možnosti hitrejšega poslabšanja ali izgube presadka.

PREEMPTIVNA PRIPRAVA NA PRESADITEV

Preemptivna presaditev ledvice je pri številnih glomerularnih boleznih možna in smiselna, saj izboljša preživetje bolnikov in presadka ter zmanjšuje izpostavljenost dializnemu zdravljenju. Priprava na presaditev se lahko začne že v fazi

Tabela 2. Recidiv glomerulnih bolezni po presaditvi ledvice. MN – membranska nefropatija, FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza, MCD – glomerulopatija z minimalnimi spremembami (angl. *minimal change disease*), Tx – transplantacija, C3G – C3 glomerulopatija, IC-MPGN – imunsko-kompleksni membranoproliferativni glomerulonefritis (angl. *immune complex membranoproliferative glomerulonephritis*), ANCA-GN – glomerulonefritis, povezan s protitelesi proti citoplazmi neutrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis*), anti-GBM – protitelesa proti glomerulni bazalni membrani (angl. *anti-glomerular basement membrane antibodies*), TGBM – tanka glomerulna bazalna membrana, APS – antifosfolipidni sindrom (angl. *antiphospholipid syndrome*), TMA – trombotična mikroangiopatija, AL – amiloid L, AA – amiloid A, ATTR – amiloidni transtiretin, GN – glomerulonefritis, HCV – virus hepatitisa C, MGRS – monoklonska glomerulopatija (angl. *monoclonal gammopathy of renal significance*), aHUS – atipični hemolitično-uremični sindrom, PIGN – poinfekcijski glomerulonefritis.

Glomerulna bolezen	Verjetnost ponovitve	Mediani čas do ponovitve	Verjetnost odpovedi presadka	Reference
IgA nefropatija	~ 23 % v 15 letih spremljanja	~ 3,4 leta	~ 44 % pri recidivu	CKJ. 2024, vol. 17, no. 12, sfae320
IgA vaskulitis	2,5–11,5 %	19–96 mesecev	2,5–7,5 %	Transplantation Proceedings. 2005, 37, 9, 3705–9
Primarna MN	~ 31 % v 10 letih spremljanja	~ 18 mesecev	~ 21,6 %	Biomedicines. 2024, 12, 739
FSGS – primarna	~ 30–40 %	~ 1–2 meseca	~ 39 % pri recidivu	CJASN. 2020; 15 (2): 247–56
FSGS – genetska/sekundarna	genetska: recidiv redek sekundarna: ni recidiva, lahko kasneje adaptivna okvara	ni opredeljeno (ni ponovitev)	zelo nizko	CJASN. 2020; 15(2): 247–56

Glomerulna bolezen	Verjetnost ponovitve	Mediani čas do ponovitve	Verjetnost odpovedi presadka	Reference
MCD	redka (< 5–10 %)	zgodaj po Tx (mesece)	izjemno redka	Kidney Int. 2021. 100 (4S): S1–276
C3G	~ 60–70 %	~ 28 mesecev	~ 50 % pri recidivu	JASN. 2014; 25 (5): 1110–7
IC-MPGN	~ 20–30 %	~ 16 mesecev	~ 40–50 %	KI Reports. 2026, 11, 103682
Lupusni nefritis	~ 2–11 % (klinično pomemben recidiv)	~ 4 leta	nizko (višje pri aktivnem recidivu)	KI Reports. 2025, 10, 1829–42
ANCA-GN	~ 10–12 %	~ 30 mesecev	redko	Kidney Int. Vol. 56 (1999), pp. 1544–50
Anti-GBM bolezen	~ 1–5 %	~ 5 let	visoko pri recidivu	KI Reports. 2021, 6, 1888–94
Dedne kolagen IV glomerulopatije (Alportov sindrom, bolezen TGBM)	praviloma se ne ponovijo; redke <i>de novo</i> anti-GBM pri Alportovem sindromu	ponovitev praviloma ni pričakovana	zanemarljivo; visoko pri <i>de novo</i> anti-GBM	AJKD. 2002, 39, 4, p769–75. KI.2021, 100, 4S
APS	trombotični zapleti presadka ~10–30 %	zgodaj po presaditvi (dnevi–mesece)	visoko ob trombozi presadka ali TMA	Transplantation. 2020; 104 (4S1 Suppl 1): S11–103
Amiloidoza	AL: visoko brez remisije; nizko v remisiji. AA: nizko ob kontroli vnetja. ATTR: počasno, variabilno	običajno leta po presaditvi (AL lahko prej ob aktivni bolezni)	variabilno; višje pri aktivni AL amiloidozi	AJT. 2013; 13: 433–41. AJT, 2025; 25, 6, 1354–1358.
Krioglobulinemični GN	20–50 % (odvisno od kontrole osnovne bolezni)	mesece–leta	zmerno; večje ob vztrajni HCV ali sistemski bolezni	KI. 2022 102 (Suppl 6S), S129–205
MGRS	visoko brez hematološke remisije (> 50 %)	običajno prvo leto po Tx	visoko ob vztrajanju klona	NEJM. 2021; 384: 1931–41
Fibrilarni GN / imunotaktoidna glomerulopatija	30–40 %	leta	zmerno do visoko	CJASN. 2011; 6 (4): 775–84
Komplementno posredovana TMA (aHUS)	60–80 % brez profilakse	zgodaj po Tx (dnevi–tedni)	zelo visoko brez zdravljenja	Nat Rev Nephrol. 2012; 8 (11): 643–57
PIGN	pravi recidiv redke; pogosteje <i>de novo</i> ob okužbi	variabilno, povezano z okužbo	nizko (ob pravočasnem zdravljenju okužbe)	Transplantation. 2006; 82 (9): 1224–8

Tabela 3. Posttransplantacijsko spremljanje pri glomerulnih boleznih. oGF – ocena glomerulne filtracije, LB – ledvična biopsija, MN – membranska nefropatija, anti-PLA2R – protitelesa proti receptorju za fosfolipazo A2 (angl. *anti-phospholipase A2 receptor antibodies*), FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza, Tx – transplantacija, MCD – glomerulopatija z minimalnimi spremembami (angl. *minimal change disease*), C3G – C3 glomerulopatija, IC-MPGN – imunsko-kompleksni membranoproliferativni glomerulonefritis (angl. *immune complex membranoproliferative glomerulonephritis*), anti-dsDNA – protitelesa proti dvojni vijačnici DNK (angl. *anti-double stranded DNA antibodies*), SLE – sistemski lupus eritematozus, ANCA-GN – glomerulonefritis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis*), ANCA – protitelesa proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *antineutrophil cytoplasmic antibody*), anti-GBM – protitelesa proti glomerulni bazalni membrani (angl. *anti-glomerular basement membrane antibodies*), TGBM – tanka glomerulna bazalna membrana, APS – antifosfolipidni sindrom (angl. *antiphospholipid syndrome*), LA – lupusni antikoagulant, anti-2GPI – protitelesa proti 2-glikoproteinu I (angl. *anti-2 glycoprotein I antibodies*), aCL – protitelesa proti kardioliipinu (angl. *anti-cardiolipin antibodies*), anti-PS/PT – protitelesa proti kompleksu fosfatidilserin/protrombin (angl. *antibodies against phosphatidylserine/prothrombin complex*), AL – amiloid L, AA – amiloid A, CRP – C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*), GN – glomerulonefritis, HCV – virus hepatitis C, MGRS – monoklonska glomerulopatija (angl. *monoclonal gammopathy of renal significance*), SPEP – elektroforeza serumskih beljakovin (angl. *serum protein electrophoresis*), UPEP – elektroforeza urinskih beljakovin (angl. *urine protein electrophoresis*), TMA – trombotična mikroangiopatija, aHUS – atipični hemolitično-uremični sindrom, LDH – laktat dehidrogenaza, PIGN – poinfekcijski glomerulonefritis.

Glomerulna bolezen	Načrt posttransplantacijskega spremljanja (na kaj smo posebej pozorni)
IgA nefropatija	Standardno spremljanje (hematurija, proteinurija, serumski kreatinin, oGF); povišan kreatinin / znižana oGF; porast hematurije in/ali proteinurije – navedeni kazalci so indikacija za LB.
IgA vaskulitis	Kot pri IgA nefropatiji; dodatno spremljanje sistemskih znakov vaskulitisa (purpura, artralgije, simptomi prebavil).
Primarna MN	Mesečna kvantifikacija proteinurije vsaj 6–12 mesecev; pri anti-PLA2R-pozitivni bolezni tudi anti-PLA2R. Znižana raven serumskega albumina ob porastu proteinurije ali rastočih titrih anti-PLA2R je indikacija za LB.
Primarna FSGS	Zelo zgodnja možnost recidiva (ure, dnevi, tedni po Tx), zato pogosto določanje proteinurije; spremljamo tudi serumski albumin, edeme, serumski kreatinin/oGF (poslabšanje funkcije). LB zlasti ob hitro naraščajoči proteinuriji.
FSGS – genetska/sekundarna	Tveganje recidiva nizko, zato standardno spremljanje presadka, serumskega albumina in edemov; LB zlasti ob naraščajoči proteinuriji.
MCD	Pozornost na hitro nastalo nefrotsko proteinurijo, edeme in hipoalbuminemijo; pogosto spremljanje v prvih mesecih.
C3G	Proteinurija, hematurija in spremembe komplementa: znižana raven C3 ob normalni ravni C4 (aktivacija alternativne poti), povišana raven serumskega kreatinina/znižana oGF. LB zlasti pri znižani ravni komplementa z urinskimi spremembami.
IC-MPGN	Proteinurija, hematurija in spremembe komplementa: znižana raven C3 ± znižana raven C4 (aktivacija klasične ali alternativne poti komplementa), povišana raven serumskega kreatinina/znižana oGF; ob navedenih spremembah LB; iskanje paraproteina in okužb.
Lupusni nefritis	Standardno: serumski kreatinin, oGF, proteinurija, hematurija; za lupus specifično: anti-dsDNA, C3, C4: indikacija za LB: aktivni urinski sediment (hematurija z dismorfnimi eritrociti), naraščajoča proteinurija in/ali porast serumskega kreatinina, porast anti-dsDNA, upad ravni C3 in C4.

Glomerulna bolezen	Načrt posttransplantacijskega spremljanja (na kaj smo posebej pozorni)
ANCA-GN	Standardno spremljanje (hematurija, proteinurija, serumski kreatinin, oGF): ob poslabšanju je indicirana LB; ANCA titri niso zanesljiv označevalec aktivnosti, interpretacija glede na klinično sliko.
Anti-GBM bolezen	Standardno spremljanje; ob hematuriji, proteinuriji ali hitrem slabšanju funkcije določiti protitelesa anti-GBM in opraviti LB.
Dedne glomerulopatije (Alportov sindrom, bolezen TGBM, idr.)	Standardno spremljanje; pri Alportovem sindromu pozornost na redke <i>de novo</i> anti-GBM nefritis po presaditvi; hematurija pri bolezni TGBM po Tx ledvice ni pričakovana, ker ima presajena ledvica normalno glomerulno bazalno membrano (brez okvare kolagena IV).
APS	Pozornost na trombotične zaplete; spremljanje antifosfolipidnih protiteles (LA, anti-2GPI, aCL) in anti-PS/PT protiteles; spremljanje antikoagulacije in dejavnikov tveganja za trombozo.
Amiloidoza	Spremljanje proteinurije in funkcije presadka; pri AL amiloidozi proste lahke verige, pri AA amiloidozi kazalci vnetja (npr. CRP, serumski amiloid A), pozornost na sistemske znake.
Krioglobulinemični GN	Spremljanje proteinurije in funkcije presadka; spremljanje krioglobulinov, C3, C4 in virusnih označevalcev (zlasti HCV); pozornost na sistemske znake (purpura, nevropatija) in ponovitev okužbe.
MGRS	Spremljanje proteinurije, funkcije presadka in hematoloških kazalcev (SPEP/UPEP, proste lahke verige, imunofiksacija); pozornost na ponoven pojav monoklonskega proteina ali progresijo klona.
Fibrilarni GN / imunotaktoidna glomerulopatija	Spremljanje proteinurije in funkcije presadka; ob ponovni proteinuriji ali upadu oGF nizek prag za LB; po potrebi spremljanje paraproteina in sistemskih bolezni.
Komplementno posredovana TMA (aHUS)	Spremljanje trombocitov, LDH, haptoglobina, znakov hemolize, C3 ter funkcije presadka, ob sumu na TMA takojšnja obravnava; spremljanje odziva na zaviralce komplementa.
PIGN	Pozornost na hematurijo, proteinurijo in znake okužbe, ob sumu na okužbo mikrobiološka diagnostika; spremljanje C3 in funkcije presadka.

napredujoče kronične ledvične bolezni (KLB), ko je jasno, da bo bolezen vodila v končno odpoved ledvic. Bolnika je smiselno napotiti v transplantacijsko obravnavo ob vztrajnem upadu ocene glomerulne filtracije (oGF) pod približno 20 ml/min/1,73 m² ali ob hitrem napredovanju bolezni.

Preemptivna presaditev je varna pri boleznih z nizkim tveganjem ponovitve, kot so genetska FSGS, dedne kolagen IV glomerulopatije (Alportov sindrom in bolezen tanke glomerulne bazalne membrane (TGBM)), glomerulopatija z minimalnimi spremembami (angl. *minimal change disease*, MCD), poinfekcijski glomerulonefritis (PIGN), ter IgA nefropatija, čeprav se ta lahko ponovi. V teh primerih čas presaditve ne vpliva na tveganje recidiva, zato je preemptivna transplantacija smiselna.

Preemptivna presaditev je možna tudi pri boleznih, ki zahtevajo stabilno remisijo ali nadzor aktivnosti, kot so lupusni nefritis, glomerulonefritis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis*, ANCA-GN), krioglobulinemični GN, primarna membranska nefropatija (MN) ob nizki serološki aktivnosti ter APS v stabilni fazi.

Tveganje za ponovitev bolezni v presadku je povezano predvsem s patogenezo in aktivnostjo osnovne bolezni ob transplantaciji, ne pa s časom presaditve glede na začetek dialize. Presaditev zato izvedemo v obdobju stabilne bolezni ali remisije; pri imunsko pogojenih glomerulnih boleznih jo praviloma načrtujemo v stadiju KLB 5, pri čemer ni treba čakati na dializno odvisnost, če je bolezen mirna.

Preemptivno presaditev je najlažje načrtovati z ledvico živega darovalca, vendar je pri bolnikih z glomerulnimi boleznimi tak pristop lahko omejen zaradi tveganja prenosa bolezni ali genetske prizadetosti darovalca, zato je potrebna skrbna individualna presoja.

ŽIVI DAROVALEC PRI GLOMERULNIH BOLEZNIH

Pri bolnikih z glomerulnimi boleznimi odločanje o živem darovanju zahteva previdnost, zlasti kadar gre za sorodnega darovalca. Ključna vprašanja so povezana tako s tveganjem ponovitve bolezni v presadku kot tudi z dolgoročno varnostjo darovalca (tabela 4).

Tabela 4: Primernost živih darovalcev ledvice pri bolnikih z glomerulnimi boleznimi. MN – membranska nefropatija, anti-PLA2R – protitelesa proti receptorju za fosfolipazo A2 (angl. *anti-phospholipase A2 receptor antibodies*), FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza, MCD – glomerulopatija z minimalnimi spremembami (angl. *minimal change disease*), IC-MPGN – imunsko-kompleksni membranoproliferativni glomerulonefritis (angl. *immune complex membranoproliferative glomerulonephritis*), C3G – C3 glomerulopatija, SLE – sistemski lupus eritematozus, ANCA-GN – glomerulonefritis, povezan s protitelesi proti citoplazmi neutrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis*), anti-GBM – protitelesa proti glomerulni bazalni membrani (angl. *anti-glomerular basement membrane antibodies*), TGBM – tanka glomerulna bazalna membrana, APS – antifosfolipidni sindrom (angl. *antiphospholipid syndrome*), AL – amiloid L, AA – amiloid A, ATTR – amiloidni transtiretin, GN – glomerulonefritis, HCV – virus hepatitisa C, HBV – virus hepatitisa B, MGRS – monoklonska glomerulopatija (angl. *monoclonal gammopathy of renal significance*), TMA – trombotična mikroangiopatija, aHUS – atipični hemolitično-uremični sindrom, PIGN – poinfekcijski glomerulonefritis.

Glomerulna bolezen	Sorodniški živi darovalec – posebnosti in primernost	Nesorodniški živi darovalec – posebnosti in primernost
IgA nefropatija / IgA vaskulitis	potrebna previdnost; opisana je družinska agregacija; natančna ocena urina in krvnega tlaka, darovanje možno ob normalni oceni	praviloma primeren; recidiv možen, pogosto klinično blag
Primarna MN	običajno ni kontraindicirano; odločilno je tveganje za recidiv, povezano z anti-PLA2R in aktivnostjo bolezni, ne sorodnost	primeren; odločitev temelji na serološki aktivnosti MN
FSGS – primarna (idiopatska)	zelo visoko tveganje za zgodnji recidiv; sorodno živo darovanje praviloma ni priporočljivo	previdnost; visoko tveganje zgodnje izgube presadka
FSGS – genetska / sekundarna	nepripraven; tveganje za subklinično ali progresivno ledvično bolezen darovalca	primeren ob potrjeni genetski etiologiji pri prejemniku (verjetnost ponovitve bolezni nizka)
MCD	praviloma primeren, MCD ni dedna bolezen; družinska agregacija je redka; potrebna je osnovna ocena urina in krvnega tlaka darovalca	primeren; tveganje ponovitve bolezni v presadku nizko, izid presadka praviloma dober

Glomerulna bolezen	Sorodniški živi darovalec – posebnosti in primernost	Nesorodniški živi darovalec – posebnosti in primernost
IC-MPGN	odvisno od etiologije; potrebna temeljita razjasnitev osnovnega vzroka	pogosto primeren po ustreznem zdravljenju osnovnega vzroka
C3G	praviloma odsvetovan; pogosta genetska ali komplementna podlaga	previdnost; zelo visoko tveganje recidiva
Lupusni nefritis	možen, a previdnost zaradi genetske predispozicije za SLE pri sorodnikih; ob odsotnosti družinske ledvične bolezni ter stabilni klinični in serološki remisiji SLE	primeren ob stabilni remisiji bolezni
ANCA-GN	primeren ob stabilni klinični remisiji; ni dokazov o povečani družinski ogroženosti	primeren; ključno je stanje bolezni, ne tip darovalca
Anti-GBM bolezen	možen šele po trajni negativizaciji protiteles anti-GBM	primeren ob ustreznem časovnem odmiku
Dedne glomerulopatije (Alportov sindrom, bolezen TGBM)	praviloma neprimeren zaradi tveganja za darovalca	primeren; genetska diagnostika je ključna
APS	načeloma odsvetovan ob dedni trombofiliji ali družinski obremenjenosti s trombozami; potrebna temeljita ocena koagulacijskega tveganja pri darovalcu in prejemniku	lahko primeren ob stabilni bolezni prejemnika in urejeni antikoagulaciji; potrebno individualno ocenjevanje trombotičnega tveganja
Amiloidoza	AL: praviloma neprimeren zaradi možne subklinične plazmocelične diskrazije v družini. AA: možen, če ni družinske vnetne bolezni. ATTR (dedna): živi sorodniški darovalec ni priporočljiv brez genetske izključitve TTR mutacije pri darovalcu	primeren ob stabilni bolezni prejemnika (remisija AL, kontrola AA, stabilna ATTR) in odsotnosti sistemske prizadetosti, ki bi vplivala na izid presaditve
Krioglobulinemični GN	možen, če ni aktivne okužbe ali sistemske bolezni; potrebna izključitev HCV/HBV in krioglobulinemije pri darovalcu	primeren ob ozdravljeni osnovni bolezni prejemnika; tveganje recidiva povezano z aktivnostjo bolezni, ne z darovalcem
MGRS	možen; potrebna izključitev monoklonske gamopatije pri darovalcu	primeren ob stabilni hematološki remisiji prejemnika; tveganje recidiva odvisno od klonske aktivnosti
Fibrilarni GN / imunotaktoidna glomerulopatija	možen ob izključeni monoklonski gamopatiji ali sistemski bolezni pri darovalcu; potrebna previdnost	primeren; tveganje ponovitve ni povezano z darovalcem, temveč z osnovno boleznijo
Komplementno posredovana TMA (aHUS)	načeloma odsvetovan pri potrjeni genetski motnji komplementa v družini; potrebna genetska ocena darovalca	možen ob ustrezni profilaksi (zaviralci komplementa) in individualni oceni tveganja
PIGN	primeren, če darovalec nima aktivne ali kronične okužbe; tveganje recidiva ni povezano z darovalcem	primeren; ključna je eradikacija okužbe pri prejemniku pred transplantacijo

Pri določenih glomerulnih boleznih je tveganje ponovitve v presadku visoko in lahko vodi do zgodnje ali progresivne okvare presadka. To velja predvsem za primarno FSGS in C3G, pri katerih so recidivi pogosto zgodnji in klinično agresivni. V takšnih primerih uporaba živega darovalca, zlasti sorodnega, odpira pomembna klinična in etična vprašanja. Obstaja namreč možnost, da bo sicer zdrav darovalec po darovanju ostal z eno samo ledvico, medtem ko lahko presajena ledvica pri prejemniku kljub optimalni presaditvi odpove v razmeroma kratkem času. Zato mora biti odločitev o živem darovanju v teh okoliščinah posebej skrbno pretehtana in individualizirana.

Posebno težavo predstavlja sorodno živo darovanje. Pri sorodnikih obstaja možnost skupnih genetskih ali družinsko pogojenih dejavnikov tveganja za ledvično bolezen, tudi kadar osnovna bolezen pri prejemniku sprva ni prepoznana kot dedna. Darovalec, ki po darovanju ostane z eno ledvico, je lahko dolgoročno izpostavljen večjemu tveganju za razvoj KLB ali celo končne ledvične odpovedi, če nosi subklinično ali genetsko pogojeno nagnjenost k ledvični okvari. To tveganje je posebej pomembno pri dednih kolagen IV glomerulopatijah (npr. Alportov sindrom in sorodne entitete, npr. TGBM) ter pri nekaterih oblikah FSGS, kjer je genetska komponenta pogostejša, kot se je domnevalo v preteklosti.

Zato je pri bolnikih z glomerulnimi boleznimi pred razmislekom o sorodnem živem darovalcu nujna natančna etiološka opredelitev osnovne bolezni, vključno z genetsko diagnostiko, kadar je klinično indicirana. Odločanje mora vključevati tako prejemnika kot darovalca, pri čemer ima varnost darovalca vedno prednost. V izbranih primerih je lahko presaditev ledvice umrlega darovalca ali druga oblika nadomestnega zdravljenja dolgoročno primernejša možnost.

OBRAVNAVA NAJPOGOSTEJŠIH GLOMERULNIH BOLEZNI

Podocitopatije

Podocitopatije so skupina glomerularnih boleznih, pri katerih je primarno prizadet podocit. Pogosto povzročajo nefrotski sindrom. Podocitopatije imajo različno tveganje za ponovitev po presaditvi ledvice (recidiv je odvisen od patogeneze), kar je ključno pri načrtovanju zdravljenja. V okviru priprave na presaditev ledvice je zato pomembna natančna opredelitev osnovne bolezni in ocena tveganja za recidiv.

Fokalna segmentna glomeruloskleroza

FSGS predstavlja heterogeno skupino boleznih, pri kateri je tveganje za ponovitev po presaditvi ledvice odvisno od osnovnega patogenetskega mehanizma. Ključno je razlikovanje med primarno (idiopatsko), genetsko in sekundarno obliko, saj se tveganje zgodnjega recidiva, dolgoročni izidi presadka in pristop k izbiri darovalca med njimi bistveno razlikujejo.

Primarna (idiopatska) FSGS je povezana z visokim tveganjem zgodnje ponovitve po presaditvi, pogosto že v prvih dneh ali tednih. Recidiv se navadno kaže z nenadnim pojavom nefrotske proteinurije in lahko hitro vodi v pomembno okvaro ali izgubo presadka. Zaradi velike verjetnosti zgodnje izgube presadka

in etičnih pomislekov je uporaba živega sorodnega darovalca odsvetovana, medtem ko je živi nesorodni darovalec možen le ob skrbni individualni presoji in ustreznem informiranem soglasju. Priprava kandidata vključuje temeljito fenotipsko oceno (starost ob začetku bolezni, hitrost napredovanja, odziv na imunosupresijo), izključitev sekundarnih vzrokov in razmislek o genetskem testiranju, zlasti pri mlajših bolnikih, ob družinski anamnezi ali steroidno rezistentnem poteku.

Pri genetskih oblikah FSGS je tveganje ponovitve praviloma nizko, saj presajena ledvica nima intrinzične podocitne okvare, ki bi bila posledica genetske motnje prejemnika, zato so izidi presaditve praviloma dobri. Živi nesorodni darovalec je primeren, medtem ko je živi sorodni darovalec pogojno primeren in zahteva genetsko testiranje zaradi možnosti nosilstva patogene variante ali subklinične prizadetosti. Genetska diagnoza tako pomembno vpliva na oceno tveganja za darovalca in na varno načrtovanje presaditve.

Pri sekundarni FSGS klasičnega recidiva ne pričakujemo. Tveganje za recidiv je nizko, živi sorodni in nesorodni darovalci pa so praviloma primerni. Ključno je dosledno obvladovanje dejavnikov tveganja po presaditvi, zlasti nadzor telesne mase, krvnega tlaka in hiperfiltracije.

Glomerulopatija z minimalnimi spremembami

MCD je podocitopatija, ki redko vodi do končne ledvične odpovedi (le v primeru steroidno rezistentne bolezni). Tveganje za ponovitev bolezni po presaditvi ledvice je majhno. V redkih primerih lahko pride do ponovitve, verjetno zaradi sistemskih imunskih dejavnikov ali cirkulirajočih permeabilnostnih faktorjev. Navadno se kaže z nenadnim razvojem nefrotskega sindroma zgodaj po presaditvi z izrazito proteinurijo, hipoalbuminemijo in edemi, brez pomembne hematurije ali aktivnega urinskega sedimenta. Ponovitev je bistveno redkejša kot pri primarni FSGS in ima praviloma ugoden potek, saj se večina bolnikov dobro odzove na povečanje imunosupresije ali uvedbo glukokortikoidov, izguba presadka zaradi recidiva pa je izjemno redka.

V okviru priprave kandidata na presaditev je pomembno razlikovanje MCD od FSGS zlasti pri steroidno rezistentnem poteku ali ob atipičnih kliničnih značilnostih, kot so trajna subnephrotska proteinurija, pomembna arterijska hipertenzija, zmanjšana ledvična funkcija ob postavitvi diagnoze ali prisotnost segmentnih sklerotičnih lezij v biopsiji. Takšne značilnosti povečujejo verjetnost, da gre za primarno FSGS, ki ima bistveno večje tveganje ponovitve po presaditvi, ali za sekundarno FSGS, pri kateri ne pričakujemo pravega recidiva.

Imunsko-kompleksne glomerulopatije

Imunsko-kompleksne glomerulopatije so heterogena skupina bolezni, za katere je značilno odlaganje imunskih kompleksov v glomerulih. Imunsko-kompleksne glomerulopatije imajo različno verjetnost ponovitve po presaditvi ledvice. V okviru priprave na presaditev ledvice je zato pomembna opredelitev tipa bolezni in ocena tveganja za recidiv.

IgA nefropatija

IgA nefropatija ne predstavlja zadržka za presaditev ledvice. Presaditev se izvaja v fazi končne ledvične odpovedi, zato pri IgA nefropatiji ni zahtevana predtransplantacijska remisija bolezni v smislu aktivnega zdravljenja ali čakanja na umiritev aktivnosti, kot to velja za sistemske vaskulitise. Ključni vidik priprave je informiranje bolnika o možnosti ponovitve bolezni v presadku, ki je relativno pogosta, vendar večinoma poteka subklinično ali z blago klinično sliko in le pri manjšem deležu bolnikov pomembno vpliva na dolgoročni izid presadka.

Priprava kandidata z IgA nefropatijo je zato osredotočena na standardni transplantacijski protokol ter na vnaprej opredeljen načrt spremljanja po presaditvi. V primeru novo nastale ali naraščajoče proteinurije, hematurije ali nepojasnjene poslabšanja ledvičnega delovanja, je indicirana ledvična biopsija.

IgA vaskulitis

Pri IgA vaskulitisu je pristop glede tveganja ponovitve v presadku podoben, vendar je zaradi sistemske narave bolezni pred uvrstitvijo ali aktivacijo na čakalni listi potrebna dokumentirana klinična umirjenost zunajledvične aktivnosti bolezni (kožne, gastrointestinalne ali sklepne manifestacije). Po presaditvi je priporočeno enako spremljanje urinskih sprememb in delovanja presadka kot pri IgA nefropatiji.

Primarna membranska nefropatija

Primarna MN je glomerulna bolezen z razmeroma visokim in klinično pomembnim tveganjem ponovitve po presaditvi ledvice. V zadnjem desetletju je razumevanje tveganja bistveno izboljšala identifikacija protiteles proti receptorju za fosfolipazo A2 (angl. *anti-phospholipase A2 receptor antibodies*, anti-PLA2R), ki imajo osrednjo vlogo v patogenezi in napovedovanju izida po presaditvi. Prisotnost protiteles anti-PLA2R pred presaditvijo, zlasti njihovi višji titri, je povezana z večjo verjetnostjo in zgodnejšim pojavom ponovitve.

Klinično se ponovitev najpogosteje kaže z razvojem ali porastom proteinurije, pogosto v nefrotskem območju, in lahko pomembno vpliva na dolgoročno preživetje presadka, zato je zgodnje prepoznavanje ključnega pomena.

Pri kandidatih s primarno MN je pred presaditvijo smiselna sistematična ocena serološke in klinične aktivnosti bolezni, vključno z določitvijo anti-PLA2R ter oceno proteinurije in serumskega albumina kot kazalcev aktivnega nefrotskega sindroma. Kadar je mogoče, se presaditev načrtuje v obdobju nizke ali odsotne serološke aktivnosti, saj to zmanjšuje tveganje zgodnje ponovitve.

Po presaditvi mora spremljanje bolnikov z MN temeljiti na zgodnjem odkrivanju ponovitve. Ključno je redno spremljanje proteinurije in delovanja presadka, ob novi ali naraščajoči proteinuriji pa je potreben nizek prag za biopsijo. Določanje anti-PLA2R je potrebno predvsem pri bolnikih s predhodno pozitivnimi protitelesi, saj pomaga razlikovati ponovitev bolezni od drugih vzrokov proteinurije.

Imunsko-kompleksni membranoproliferativni glomerulonefritis

Imunokompleksni glomerulonefritisi se lahko kažejo z različnimi morfološkimi vzorci; membranoproliferativni vzorec predstavlja le enega izmed njih.

Imunsko-kompleksni membranoproliferativni glomerulonefritisi (angl. *immune complex membranoproliferative glomerulonephritis*, IC-MPGN) predstavljajo heterogeno skupino glomerulnih bolezni, ki nastanejo zaradi odlaganja imunskih kompleksov v glomerul. Tveganje za ponovitev po presaditvi ledvice je odvisno predvsem od osnovnega etiološkega mehanizma.

Ponovitev po presaditvi je razmeroma pogosta in klinično variabilna; pojavi se lahko zgodaj ali več let po presaditvi. Najpogosteje se kaže s proteinurijo, aktivnim urinskim sedimentom in postopnim slabšanjem delovanja presadka. Pri delu bolnikov IC-MPGN pomembno vpliva na dolgoročno preživetje presadka, zlasti kadar osnovni vzrok pred presaditvijo ni bil prepoznan ali zdravljen.

Priprava kandidata mora vključevati celovito etiološko diagnostiko, zlasti iskanje kroničnih okužb, avtoimunskih bolezni ter paraproteinemij oziroma monoklonskih gamopatij, saj ti dejavniki neposredno vplivajo na tveganje ponovitve in izbiro terapije. Presaditev brez ustrezne obravnave osnovnega vzroka je povezana z večjim tveganjem recidiva in slabšim izidom.

Zaradi heterogenosti bolezni mora predtransplantacijsko svetovanje vključevati oceno tveganja glede na etiologijo (npr. hepatitis C, bakterijski endokarditis, sistemski lupus eritematozus (SLE), Sjögrenov sindrom, monoklonske gamopatije ali limfoproliferativne motnje). Kadar vzroka ni mogoče odpraviti, je treba tveganje jasno vključiti v odločanje o presaditvi, zlasti pri razmisleku o živem darovalcu.

Krioglobulinemični glomerulonefritis

Krioglobulinemični GN je imunsko-kompleksna bolezen, ki je najpogosteje povezana s kroničnim hepatitisom C, redkeje z virusom hepatitisa B (HBV), avtoimunskimi ali limfoproliferativnimi boleznimi, lahko pa gre za idiopatsko obliko. Ključna vidika priprave na presaditev sta prepoznavna in zdravljenje osnovnega vzroka pred presaditvijo, saj to pomembno zmanjša tveganje ponovitve v presadku. Recidiv se lahko kaže s proteinurijo, hematurijo, poslabšanjem delovanja presadka in sistemskimi znaki (purpura, nevropatija). Pred presaditvijo je priporočena ciljna diagnostika (virusni označevalci, krioglobulini, revmatoidni faktor, komplement) ter ocena morebitne limfoproliferativne ali monoklonske bolezni. Po presaditvi je ob poslabšanju delovanja presadka ali pojavu urinskih sprememb potreben nizek prag za ledvično biopsijo.

Poinfekcijski glomerulonefritis

PIGN je imunsko-kompleksni GN, ki nastane po bakterijskih, virusnih ali drugih okužbah. PIGN lahko vodi do končne ledvične odpovedi, predvsem pri starejših bolnikih s prikrito okužbo in pridruženimi boleznimi, ki okvarjajo ledvice.

Po presaditvi ledvice je pravi recidiv redek, pomembnejša je možnost *de novo* PIGN ob novi okužbi. Ključni vidik obravnave je pravočasno prepoznavanje in zdravljenje okužbe ter razlikovanje od zavrnitve presadka ali drugih glomerulopatij.

Ob pojavu hematurije, proteinurije ali nepojasnjenelega upada oGF je indicirana zgodnja diagnostika, vključno z mikrobiološko obravnavo in po potrebi biopsijo presadka.

Komplementno posredovane bolezni

Komplementno posredovane bolezni so skupina glomerulopatij, pri katerih ima ključno vlogo motena regulacija komplementnega sistema. Komplementno posredovane bolezni (pomembne zaradi visokega tveganja recidiva) pogosto ponovno nastopijo po presaditvi ledvice. V okviru priprave na presaditev ledvice je zato nujna natančna diagnostika in ocena tveganja za ponovitev bolezni.

C3 glomerulopatija

C3G predstavlja eno največjih tveganj za ponovitev bolezni po presaditvi ledvice ter sodi med glomerulne bolezni z najbolj neugodnim razmerjem med pogostnostjo recidiva in vplivom na dolgoročni izid presadka. Visoko tveganje je posledica temeljne motnje regulacije alternativne poti komplementa, ki praviloma vztraja tudi po presaditvi in ni omejena na bolnikovo lastno ledvico.

Ponovitev je zelo pogosta, velikokrat zgodnja in klinično agresivna. Pojavi se lahko že v prvih mesecih po presaditvi ter je povezana s hitrim napredovanjem glomerulnih sprememb, z razvojem proteinurije in postopnim ali pospešenim poslabševanjem delovanja presadka. Posebej neugoden prognostični dejavnik je predhodna izguba presadka zaradi ponovitve C3G, saj je tveganje ponovnega recidiva ob retransplantaciji izjemno visoko.

Priprava kandidata mora vključevati natančno etiološko in patogenetsko opredelitev bolezni. Pred presaditvijo je smiselna razširjena komplementna diagnostika, vključno z določanjem C3 in C4, oceno regulatorjev alternativne poti ter iskanjem avtoprotiteles ali genetskih motenj sistema komplementa. Namen obravnave je potrditev diagnoze, realistična ocena tveganja ponovitve in opredelitev morebitnih terapevtskih možnosti po presaditvi.

Zaradi izrazitega tveganja recidiva mora biti bolnik že pred presaditvijo seznanjen z možnostjo ponovitve ter njenim vplivom na preživetje presadka. Odločitev o presaditvi, zlasti o živem darovalcu, mora temeljiti na individualizirani presoji in skupnem odločanju. Uporaba živega sorodnega darovalca je praviloma odsvetovana zaradi možnosti skupne genetske ali komplementne disregulacije in velike verjetnosti ponovitve bolezni. Živi nesorodni darovalec je lahko sprejemljiva možnost ob skrbni individualni oceni tveganja in ustreznem informiranem soglasju.

Komplementno posredovana trombotična mikroangiopatija

Komplementno posredovana TMA oz. atipični hemolitično-uremični sindrom (aHUS) ni klasični GN, vendar je z vidika transplantacije izjemno pomembna entiteta zaradi visokega tveganja ponovitve in hitre izgube presadka. Pred presaditvijo je ključna opredelitev motnje komplementa (C3, C4, regulatorji, genetsko testiranje) ter ločevanje od sekundarnih vzrokov TMA. Pri bolnikih z visokim tveganjem je potrebna individualizirana strategija preprečevanja in zgodnjega

zdravljenja, pogosto z zaviralci komplementa. Po presaditvi spremljamo trombocite, znake hemolize, ledvično delovanje in urin; ob sumu na TMA je indicirana takojšnja obravnava in pogosto biopsija presadka.

Sistemske avtoimunske bolezni

Sistemske avtoimunske bolezni so skupina obolenj, ki lahko prizadenejo tudi ledvice in povzročijo sekundarne glomerulopatije. Sistemske avtoimunske bolezni zahtevajo stabilno in dobro nadzorovano bolezen pred presaditvijo ledvice. V okviru priprave na presaditev ledvice je zato ključna dosežena remisija, saj se s tem zmanjša tveganje za zaplete in ponovitev bolezni po transplantaciji.

Lupusni nefritis

Presaditev ledvice pri bolnikih z lupusnim nefritisom je praviloma varna in povezana z dobrimi dolgoročnimi izidi, če je bolezen v stabilni klinični remisiji. Ključni pogoj za presaditev je dokumentirana umirjenost sistemske bolezni, zlasti odsotnost aktivnih zunajledvičnih manifestacij, kot so artritis, serozitis ali hematološka aktivnost. Poudariti je potrebno, da se odločitev za presaditev opira na klinično stabilnost bolezni in ne zgolj na serološke označevalce, saj izolirane laboratorijske nepravilnosti brez kliničnih znakov aktivnosti praviloma ne predstavljajo kontraindikacije za presaditev ledvice.

Pred presaditvijo je treba posebno pozornost nameniti oceni prisotnosti antifosfolipidnih protiteles in morebitnega sekundarnega APS, saj ta pomembno povečata tveganje za trombozo presadka in perioperativne zaplete. Čeprav je histološka ponovitev lupusnega nefritisa v presadku razmeroma pogosta, je klinično pomemben recidiv manj pogost in le redko vodi v izgubo presadka. Po presaditvi je zato potrebno redno spremljanje urinskih sprememb in delovanja presadka z nizkim pragom za biopsijo ob sumu na aktivno glomerulno bolezen.

Glomerulonefritis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev

Pri bolnikih z ANCA-GN je presaditev ledvice varna, če je bolezen v stabilni klinični remisiji. Priporočljivo je, da med zadnjim zagonom bolezni in presaditvijo mine ustrezno obdobje klinične stabilnosti (vsaj 6–12 mesecev), saj aktivna vaskulitična bolezen predstavlja jasno kontraindikacijo za presaditev. Vztrajajoča serološka pozitivnost ANCA brez kliničnih znakov aktivnosti sama po sebi ne predstavlja zadržka za presaditev. Čeprav je vaskulitis, povezan z ANCA, usmerjenimi proti proteinazi 3 (PR3), v splošni populaciji povezan z večjim tveganjem relapsov, tip ANCA (PR3-ANCA ali ANCA, usmerjena proti mieloperoksidazi (MPO)) po presaditvi nima zanesljive napovedne vrednosti za ponovitev bolezni in sam po sebi ne vpliva na odločitev o presaditvi.

Pred presaditvijo je potrebna jasna dokumentacija remisije bolezni ter izključitev aktivnih zunajledvičnih manifestacij, zlasti prizadetosti pljuč ali zgornjih dihal. Pogostost recidiva je razmeroma nizka, vendar lahko njegov pojav pomembno skrajša preživetje presadka. Zato je potrebno redno spremljanje urinskega sedimenta in delovanja presadka, pomemben je nizek prag za biopsijo ob pojavu aktivnega sedimenta ali ob nepojasnjem poslabšanju ledvičnega delovanja.

Bolezen, povezana s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani

Bolezen, povezana s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani (angl. *anti-glomerular basement membrane antibodies*, anti-GBM), predstavlja posebno entiteto v transplantacijski nefrologiji zaradi možnosti agresivne ponovitve v presadku, če je presaditev izvedena v neustreznem časovnem okviru. Ključno načelo priprave kandidata je, da se presaditev izvede šele po trajni negativizaciji protiteles anti-GBM, saj njihova prisotnost pomembno poveča tveganje za zgodnji in pogosto destruktiven recidiv. Večina priporočil svetuje, da negativnost protiteles vztraja vsaj 6–12 mesecev pred presaditvijo.

Anti-GBM bolezen je praviloma monofazna, vendar lahko v majhnem deležu bolnikov (2–4 %) zaradi vztrajanja ali ponovnega pojava cirkulirajočih protiteles pride do rekurence bolezni v presadku, zlasti ob imunoloških sprožilcih. Patogenetska protitelesa prepoznajo nekolagensko domeno (angl. *noncollagenous domain 1*, NC1) $\alpha 3$ -verige kolagena IV v glomerulni bazalni membrani. Ta tarčna struktura je normalno prisotna tudi v darovalčevi ledvici, zato lahko ob prisotnih protitelesih presajeni organ postane tarča imunskega napada in pride do ponovitve bolezni.

Po presaditvi je nujna visoka stopnja klinične pozornosti. Ob pojavu hematurije, proteinurije ali hitrega poslabšanja funkcije presadka je indicirana takojšnja biopsija za izključitev ponovitve bolezni.

Antifosfolipidni sindrom

Pri bolnikih z APS je pred uvrstitvijo na transplantacijsko listo ključna ocena aktivnosti bolezni, zlasti glede nedavnih trombotičnih dogodkov. Visoko aktivna bolezen vključuje tromboze v zadnjih 6–12 mesecih, ponavljajoče tromboze kljub ustrezni antikoagulaciji ter katastrofalni APS, ki predstavlja absolutno kontraindikacijo za transplantacijo. Stabilna bolezen pomeni daljše obdobje brez tromboz ob dobro vodenem antikoagulacijskem zdravljenju.

Laboratorijsko tveganje določamo z antifosfolipidnimi protitelesi (lupusni antikoagulant, protitelesa proti kardiolipinu in protitelesa proti $\beta 2$ -glikoproteinu I); trojna pozitivnost pomeni zelo visoko tveganje za ponovne tromboze in zaplete presadka. Dodatni dejavniki tveganja so trombocitopenija, livedo reticularis, valvularne srčne spremembe in predhodna tromboza presadka.

Protitelesa proti kompleksu fosfatidilserin/protrombin (angl. *antibodies against phosphatidylserine/prothrombin complex*, anti-PS/PT) so pomemben dodatni kazalec, povezan z lupusnim antikoagulantom in povečanim tveganjem za arterijske in venske tromboze, mikrovaskularno prizadetost ter APS-nefropatijo. Posebej so uporabna pri visoki klinični sumljivosti za APS ob negativnih ali variabilnih standardnih protitelesih. Pri kandidatih za transplantacijo omogočajo natančnejšo stratifikacijo tveganja; poleg bolnikov s trojno pozitivnostjo sodijo v zelo visoko rizično skupino tudi bolniki z lupusnim antikoagulantom in anti-PS/PT. Prisotnost teh protiteles ni absolutna kontraindikacija, zahteva pa strožje perioperativno vodenje in intenzivnejšo antikoagulacijsko zaščito.

Absolutne kontraindikacije za uvrstitev na listo so aktivni katastrofalni APS, nedavna neobvladana tromboza in neadherenca k antikoagulacijskemu zdravljenju. Relativne kontraindikacije vključujejo trojno pozitivnost s hudimi trombozami,

ponavljajočo trombozo presadka in hudo trombocitopenijo; potrebna je individualna multidisciplinarna presoja. Bolnik je lahko aktivno uvrščen na listo, če ≥ 6 –12 mesecev nima tromboz, ima stabilno antikoagulacijsko terapijo, nadzorovane dejavnike tveganja in izdelan perioperativni načrt antikoagulacije.

Transplantacija pri APS nosi povečano tveganje za trombozo žil presadka in TMA. V zgodnjem perioperativnem obdobju je priporočena antikoagulacija z nefrakcioniranim heparinom zaradi njegove reverzibilnosti in varne uporabe ob negotovi funkciji presadka. Po stabilizaciji funkcije presadka sledi čim prejšnji prehod na peroralno antikoagulacijo z varfarinom ob individualni prilagoditvi ciljnega protrombinskega časa (pč)/mednarodnega normaliziranega razmerja (angl. *international normalised ratio*, INR).

Po transplantaciji je potrebno dolgotrajno antikoagulacijsko zdravljenje, redno spremljanje funkcije presadka in hitro ukrepanje ob trombotičnih zapletih.

Monoklonske in depositne bolezni

Monoklonske in depositne bolezni so povezane z nastajanjem patoloških imunoglobulinov, ki se odlagajo v ledvičnem tkivu in povzročajo okvaro. Monoklonske in depositne bolezni zahtevajo natančno opredelitev in zdravljenje osnovne hematološke motnje. V okviru priprave na presaditev ledvice je zato ključna dobra hematološka kontrola, saj zmanjšuje tveganje za ponovitev bolezni po transplantaciji.

Amiloidoza

Amiloidoza je skupina bolezni, za katere je značilno zunajcelično odlaganje nepravilno zvitih beljakovin v tkivih, kar vodi v progresivno okvaro organov, tudi ledvic. Pri bolnikih z ledvično odpovedjo so najpomembnejše AL amiloidoza, povezana s plazmocelično diskrazijo, AA amiloidoza kot posledica kroničnega vnetja, ter transtiretinska (ATTR) amiloidoza, dedna ali starostna oblika z odlaganjem patološke oblike transtiretina. Pri odločanju o transplantaciji je ključna opredelitev tipa amiloidoze, ocena aktivnosti osnovne bolezni ter prizadetosti drugih organov, zlasti srca.

Pri AL amiloidozi je pogoj za uvrstitev na transplantacijsko listo hematološka remisija ali stabilna bolezen, saj aktivna produkcija lahkih verig vodi v hitro ponovitev depositov v presadku. Srčna prizadetost pomembno poveča perioperativno tveganje in lahko predstavlja kontraindikacijo, zato je po transplantaciji potrebno redno spremljanje zaradi možnosti ponovitve.

Pri AA amiloidozi je transplantacija primerna le ob učinkoviti kontroli osnovne vnetne bolezni in odsotnosti napredovale srčne prizadetosti.

Pri ATTR amiloidozi ni hematološke aktivnosti; ključna je ocena sistemske prizadetosti, predvsem srčne in nevrološke. Restriktivna kardiomiopatija pomembno poveča perioperativno tveganje in lahko predstavlja kontraindikacijo za transplantacijo ledvice. Bolnika lahko uvrstimo na transplantacijsko listo, če je bolezen stabilna ob specifičnem zdravljenju in je pričakovana dobra dolgoročna

prognoza. Sodobno zdravljenje ATTR vključuje stabilizatorje transtiretina ter terapije za utišanje gena *TTR*, ki upočasnijo napredovanje bolezni in so postale temelj obravnave.

Absolutne kontraindikacije za transplantacijo vključujejo aktivno AL amiloidozo brez remisije, napredovalo srčno amiloidozo s srčnim popuščanjem ter nenadzorovano osnovno bolezen pri AA amiloidozi. Tveganje ponovitve je največje pri AL amiloidozi, medtem ko je pri ATTR običajno počasnejše.

Monoklonska glomerulopatija

Monoklonska glomerulopatija (angl. *monoclonal gammopathy of renal significance*, MGRS) oz. monoklonski imunoglobulin ledvičnega pomena (MILP) zajema bolezni, pri katerih monoklonski imunoglobulin povzroča ledvično okvaro tudi brez izpolnjevanja kriterijev za multipli mielom. Pri MGRS monoklonski imunoglobulin povzroča ledvično okvaro z odlaganjem ali toksičnim učinkom v glomerulih, v nasprotju s C3G, kjer monoklonski imunoglobulin deluje predvsem prek aktivacije alternativne poti komplementa. Tveganje ponovitve po presaditvi je pomembno, če patološki klon vztraja, zato je temeljno načelo *treat the clone*, kar pomeni usmerjeno zdravljenje patološkega plazmoceličnega klona ali klona limfocitov B, ki proizvaja nefrotoksični monoklonski imunoglobulin. Namen je doseči hematološko remisijo in zmanjšati tveganje ponovitve bolezni v presadku. Pred presaditvijo je potrebna natančna hematološka opredelitev (elektroforeza seruma in urina, proste lahke verige, določitev monoklonskega imunoglobulina, po potrebi biopsija kostnega mozga) ter ocena odziva na zdravljenje. Presaditev brez stabilne hematološke remisije je povezana z večjim tveganjem recidiva in slabšim izidom presadka. Po presaditvi spremljamo proteinurijo, delovanje presadka in hematološke kazalce; ob sumu na ponovitev je indicirana zgodnja ledvična biopsija.

Fibrilarni glomerulonefritis in imunotaktoidna glomerulopatija

Fibrilarni GN in imunotaktoidna glomerulopatija sta redki depozitni bolezni, ki lahko napredujeta v končno ledvično odpoved in se po presaditvi ponovita. Pogosto sta povezani z monoklonskimi gamopatijami ali drugimi sistemskimi stanji, zato je pred presaditvijo pomembna etiološka obdelava (paraprotein, avtoimunost, okužbe) ter jasna histološka opredelitev z elektronsko mikroskopijo. Recidiv se po presaditvi običajno kaže s proteinurijo in postopnim slabšanjem delovanja presadka, zato sta nujna redno spremljanje urina in proteinurije ter nizek prag za biopsijo ob novonastali proteinuriji ali nepojasnenem upadu oGF.

Dedne in strukturne bolezni

Dedne in strukturne bolezni so posledica genetskih ali razvojnih nepravilnosti, ki prizadenejo strukturo ledvic. Dedne in strukturne bolezni praviloma ne potekajo z aktivnimi fazami bolezni, zato doseganje remisije ni smiselno merilo. V okviru priprave na presaditev ledvice je poudarek na opredelitvi osnovne bolezni in oceni tveganja za ponovitev, ne pa na doseganju remisije.

Dedne kolagen IV glomerulopatije

Dedne kolagen IV glomerulopatije, predvsem Alportov sindrom in TGBM, so posledica mutacij genov *COL4A3*–*COL4A5* in prizadenejo strukturo glomerulne bazalne membrane. TGBM in Alportov sindrom predstavljata fenotipski spekter iste bolezni in se razlikujeta predvsem v klinični resnosti. Ker gre za strukturno genetsko motnjo in ne za imunsko ali vnetno aktivno bolezen, koncept remisije ni relevanten. Potek bolezni je določen z genetsko okvaro in stopnjo kronične okvare ledvic, ne pa z aktivnostjo bolezni.

Po presaditvi ledvice se te glomerulopatije praviloma ne ponovijo, saj presajena ledvica vsebuje normalno bazalno membrano. To jih razlikuje od anti-GBM bolezni, pri kateri protitelesa prepoznajo NC1 α 3-verige kolagena IV v glomerulni bazalni membrani in lahko napadejo tudi presajeno ledvico, če protitelesa vztrajajo.

Pri Alportovem sindromu protitelesa proti kolagenu IV pred presaditvijo praviloma niso prisotna, zato presadek ni tarča imunskega napada. Redko pa se lahko po presaditvi razvije *de novo* anti-GBM bolezen, ker imunski sistem prvič pride v stik z normalnim kolagenom IV α 3 α 5 v presadku, ki ga bolnik zaradi genetske okvare prej ni izražal, kar lahko sproži nastanek protiteles.

Tveganje za zaplete je odvisno od genetske oblike Alportovega sindroma. X-vezana oblika je najpogostejša in zahteva posebno previdnost pri izbiri sorodnih darovalcev; ženskih nosilk mutacije *COL4A5* praviloma ne sprejemamo kot darovalk zaradi povečanega tveganja za kasnejši razvoj KLB. Nasprotno pa oče bolnika z X-vezanim Alportovim sindromom ne more biti nosilec mutacije in je lahko primeren darovalec ob normalni ledvični funkciji. Avtosomno recesivna oblika je povezana s težjim potekom bolezni, vendar presadek ni ogrožen zaradi recidiva. Avtosomno dominantna oblika in TGBM imata praviloma blag potek, vendar TGBM ni vedno benigna varianta; sorodnik z diagnozo TGBM lahko nosi patogeno mutacijo *COL4*, darovanje ledvice pa zanj lahko pomeni povečano tveganje za razvoj KLB. Zato je genetska opredelitev ključna za oceno varnosti darovalcev; podrobna presoja primernosti sorodnikov za darovanje presega obseg tega poglavja.

Ključni transplantacijski vidik je zaščita darovalca in pravilna etiološka opredelitev bolezni. Po presaditvi je priporočeno rutinsko spremljanje funkcije presadka, hematurije in proteinurije; ob novonastali hematuriji ali hitrem poslabšanju funkcije je treba pomisliti na redko *de novo* anti-GBM bolezen, določiti protitelesa anti-GBM ter opraviti biopsijo presadka.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2020; 104 (4S1 Suppl 1): S11-103. doi: 10.1097/TP.0000000000003136
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021; 100 (4S): S1-276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021

Tanja Belčič Mikič¹, Miha Arnol²

Ponovitev glomerulnih bolezni na presajeni ledvici

OPOMNIKI

Ponovitev glomerulne bolezni po presaditvi je pomemben vzrok za odpoved delovanja presadka po presaditvi. Zaenkrat učinkovitega preprečevanja za ponovitev glomerulnih bolezni po presaditvi ne poznamo.

Pri bolnikih z glomerulno boleznijo, ki so kandidati za presaditev ledvice, priporočamo naslednje ukrepe:

- Natančno opredelitev osnovne ledvične bolezni, ki je privedla do odpovedi lastnih ledvic.
- Edukacijo bolnikov o tveganju za ponovitev bolezni po presaditvi.
- Opredelitev tveganja ponovitve glede na znane napovedne označevalce.
- Individualen načrt spremljanja bolnikov po presaditvi z namenom zgodnjega odkrivanja ponovitve (odvisno od glomerulne bolezni, npr. redno spremljanje proteinurije ali specifičnih avtoprotiteles).
- Ob ponovitvi bolezni je potreben individualen pristop k zdravljenju s tehtanjem koristi ali škodljivosti dodatne imunosupresivne terapije, po potrebi prilagoditev vzdrževalne imunosupresije po presaditvi ali vključitev v morebitne klinične raziskave oziroma registre redkih bolezni.

¹ Asist. dr. Tanja Belčič Mikič, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; tanja.belcic.mikic@kclj.si

² Prof. dr. Miha Arnol, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; miha.arnol@kclj.si

UVOD

Presaditev ledvice je najboljša oblika nadomestnega zdravljenja končne ledvične odpovedi (KLO), tako v smislu preživetja kot tudi kakovosti življenja bolnikov. Za presaditev ledvice so najprimernejši kandidati mlajši bolniki, pri katerih do odpovedi lastnih ledvic pogosto pride zaradi primarne glomerulne bolezni. Po podatkih evropskih in ameriških registrov je primarna glomerulna bolezen vzrok za KLO pri skoraj tretjini bolnikov s presajeno ledvico.

Ponovitev (rekurenc) primarne glomerulne bolezni, ki privede do odpovedi lastnih ledvic, uvrščamo med najpogostejše vzroke odpovedi delovanja presadka v prvem desetletju po presaditvi. V skoraj polovici primerov ponovitev glomerulne bolezni privede do odpovedi delovanja presadka v petih letih od diagnoze. Najslabšo prognozo imajo bolniki s ponovitvijo primarne fokalne segmentne glomeruloskleroze (FSGS) in membranoproliferativnega glomerulonefritisa.

Kljub napredkom v poznavanju etiopatogeneze glomerulnih bolezni zaenkrat ni znano, kako preprečiti in v primeru ponovitve uspešno zdraviti primarno glomerulno bolezen na presajeni ledvici.

V tem prispevku bomo opisali pristop k obravnavi najpogostejših primarnih glomerulnih bolezni, ki se lahko ponovijo na presajeni ledvici. Druge redkejše bolezni, ki v tem prispevku niso omenjene (lupusni nefritis, glomerulonefritis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA), in glomerulonefritis, povezan s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani), so natančneje opisane v drugih prispevkih in priporočeni literaturi.

PRIMARNA FOKALNA SEGMENTNA GLOMERULOSKLEROZA

Opredelelitev, epidemiologija, patogeneza

Incidenca primarne FSGS narašča in trenutno v svetu znaša približno 10/1.000.000 prebivalcev. Za FSGS je značilen nespecifičen histološki vzorec, ki opredeljuje podocitopatije različne etiologije. Ustrezno razlikovanje med temi oblikami je ključno za obravnavo po presaditvi, saj ima primarna FSGS visoko stopnjo ponovitve na presadku, medtem ko se druge oblike ponovijo bistveno redkeje, vključno z genetskimi oblikami FSGS.

Nedavna mednarodna epidemiološka raziskava TANGO je ugotavljala, da v skoraj tretjini primerov bolnikov, ki so imeli z biopsijo potrjeno FSGS na lastnih ledvicah, pride do ponovitve bolezni v medianem času 1,5 meseca po presaditvi. V 39 % primerov je po ponovitvi FSGS v medianem obdobju petih let prišlo do izgube presadka.

Klinična slika in histopatološki izvid

Po presaditvi se v večini primerov ponovitev bolezni pojavi zgodaj (nekaj ur do tednov po presaditvi), kar podpira vlogo krožečih dejavnikov, ki povzročajo okvaro podocitov. Bolniki z zgodnjo ponovitvijo FSGS imajo običajno visoko proteinurijo, medtem ko je za pozno ponovitev značilen postopen razvoj nefrotskega sindroma v obdobju nekaj mesecev ali let.

Pri zgodnjih ponovitvah histološka diagnoza temelji na dokazovanju difuznega zlitja nožic podocitov z elektronsko mikroskopijo (EM). Histološki podtip ponavljajoče se primarne FSGS se lahko razlikuje od tistega, ki ga opazimo v nativnih ledvicah. V napredovalih fazah bolezni je lahko težko razlikovati ponovitev primarne FSGS od sekundarnih oblik FSGS, ki so posledica toksičnosti zaviralcev kalcinevrina, debelosti ali arterijske hipertenzije.

Dejavniki tveganja in prognoza

Dejavniki, povezani s ponovitvijo primarne FSGS, izhajajo predvsem iz manjših retrospektivnih raziskav in podatkov registrov, opisani so v tabeli 1.

Po presaditvi je potrebno vsakodnevno spremljanje proteinurije, kar omogoči zgodnjo prepoznavo bolezni in čimprejšnje zdravljenje. Najbolj ogroženi za ponovitev bolezni so bolniki, ki so že izgubili presadek zaradi primarne FSGS.

Glavni negativni prognostični dejavnik je neodzivnost na zdravljenje. Tudi v raziskavi TANGO je bila izguba presadka povezana z odsotnostjo remisije bolezni.

Preprečevanje in zdravljenje

Zaenkrat ni jasnih dokazov, da katerakoli oblika preventivnega zdravljenja pripomore k zmanjšanju incidence ponovitve FSGS na presadku.

Ciljanega zdravljenja v primeru ponovitve zaenkrat ne poznamo.

Najpogostejša načina zdravljenja sta plazmafereza ter rituksimab. Namen plazmafereze je odstranitev krožečih dejavnikov, ki okvarjajo podocite, namen rituksimaba pa je deplecija limfocitov B ter neposredni učinek na podocite. Nekateri centri dajejo prednost imunski adsorpciji pred plazmaferezo zaradi bolj selektivne odstranitve imunoglobulinov, ohranjanja koagulacijskih dejavnikov in odsotnosti uporabe nadomestne tekočine. Delno ali popolno remisijo bolezni ob zastavljenem zdravljenju dosežemo pri največ 60 % bolnikov, kar je povezano z boljšim preživetjem presadka.

V Centru za transplantacijo ledvic na Kliničnem oddelku za nefrologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana uporabljamo vse trenutno dostopne načine zdravljenja ponovitve primarne FSGS na presajeni ledvici. Poleg plazmafereze, imunske adsorpcije in rituksimaba smo nedavno za zdravljenje ponovitve FSGS uporabili tudi monoklonsko protitelo proti CD38 daratumumab,

Tabela 1: Dejavniki tveganja za ponovitev FSGS na presajeni ledvici. FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza.

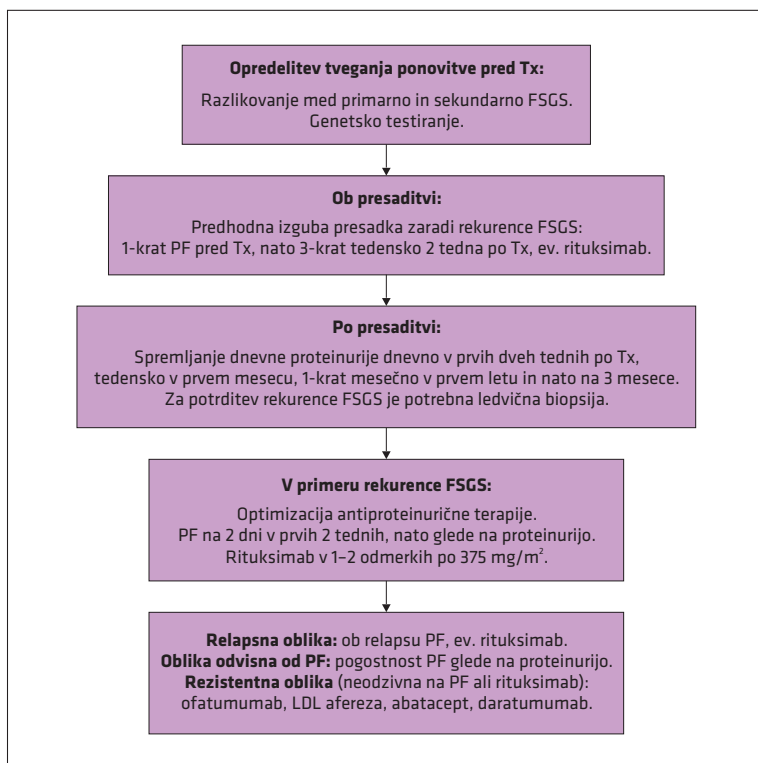
Nefrotski sindrom ob diagnozi.
Predhodna izguba presadka zaradi ponovitve primarne FSGS.
Hitro napredovanje bolezni na lastnih ledvicah.
Nižja starost ob nastopu bolezni.
Prisotnost protiteles proti nefrinu pred presaditvijo.
Živosorodniška presaditev ledvice.

ki deluje na plazmatke ter naravne celice ubijalke, z odličnimi kratkoročnimi rezultati. Obravnavo bolnikov s FSGS pred presaditvijo ledvice in po njej prikazuje slika 1.

IGA GLOMERULONEFRITIS

Opredelevitev, epidemiologija, patogeneza

Za razliko od FSGS je ponovitev IgA glomerulonefritisa odvisna od časa po presaditvi in je redko zaznana pred tretjim letom po presaditvi. IgA glomerulonefritis je poligenetska, imunsko posredovana glomerulna bolezen. Incidenca ponovitve je 10–30 % pri indikacijskih biopsijah ter 25–53 % pri nadzornih biopsijah presadka. Ponovitev bolezni kratkoročno verjetno ne vpliva na preživetje presadka, vendar je v raziskavah z daljšim spremljanjem povezana z večjim tveganjem za odpoved presadka.



Slika 1. Algoritem obravnave bolnikov s FSGS, ki so kandidati za zdravljenje s presaditvijo ledvice. Tx – transplantacija, PF – plazmaferaza, FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza, ev. – eventuelno, LDL – lipoproteini nizke gostote (angl. *low-density lipoprotein*).

Klinična slika in histopatološki izvid

Ponovitev IgA glomerulonefritisa se kaže s podobno klinično sliko kot v nativnih ledvicah, čeprav je mikroskopska hematurija lahko odsotna pri največ četrtini bolnikov.

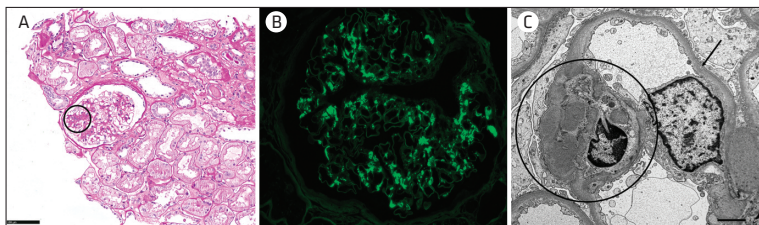
Pomembno je razlikovati med klinično in histološko ponovitvijo IgA glomerulonefritisa. Prisotnost mezangijskih depozitov IgA v odsotnosti klinične slike bolezni je opazna pri največ 33 % bolnikov z IgA glomerulonefritisom dve leti po presaditvi ledvice. Depoziti IgA lahko kasneje izginejo. Nekatere raziskave so pokazale, da lahko zgolj histološka oblika IgA glomerulonefritisa izvira tudi iz navidezno zdravih darovalcev, ki imajo latentne depozite IgA v ledvicah. Histološka slika rekurence IgA glomerulonefritisa je prikazana na sliki 2.

Dejavniki tveganja in prognoza

Dejavniki, povezani z večjim tveganjem za ponovitev IgA glomerulonefritisa, so hitro napredujoč potek bolezni v nativnih ledvicah, prisotnost polmesecev v biopsiji native ledvice, moški spol, nižja starost ob presaditvi, zgodnja ukinitvev glukokortikoidov, živosorodniška presaditev ter manjše neskladje v humanih levkocitnih antigenih (HLA) med darovalcem in prejemnikom. Slednja dva dejavnika nakazujeta, da je s tveganjem za ponovitev bolezni povezana večja genetska podobnost med darovalcem in prejemnikom. Proteinurija ob ponovitvi bolezni predstavlja najmanj ugoden prognostični dejavnik.

Preprečevanje in zdravljenje

Opazovalne raziskave podpirajo zaščitni učinek vzdrževalnega zdravljenja z glukokortikoidi pri preprečevanju ponovitve IgA glomerulonefritisa, medtem ko ostaja vloga drugih specifičnih indukcijskih in vzdrževalnih imunosupresivnih zdravil zaenkrat nejasna.



Slika 2. Zmerna proliferacija mezangijskih celic v segmentno razširjenem mezangijskem matriksu vitalnega glomerula (obkroženo). Ni znakov za zavrnitvene reakcije (A – barvanje s periodičnim kislinskim Schiffovim reagentom (angl. *periodic acid-Schiff*, PAS), 20-kratna). Granularni mezangijski imunski depoziti s prevlado IgA na imunofluorescenčni preiskavi (anti-IgA, 40-kratna). Elektronoskopsko optično gosti nestrukturirani depoziti v mezangijskem matriksu, zlasti paramezangijsko (obkroženo). Nespecifični granularni vključki glomerulne bazalne membrane (puščica), pogosti pri IgA nefropatiji. Ni ultrastrukturnih značilnosti tleče/kronične humoralne zavrnitvene reakcije (ultratanka rezina, 4000-kratna). Vir: asist. dr. Matic Bošnjak, Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani.

V klinični praksi se zaradi možne povezave s povečanim tveganjem za ponovitev IgA glomerulonefritisa izogibamo ukinitvi glukokortikoidov v prvem letu po presaditvi, nadaljnje odločanje o nadaljevanju zdravljenja z glukokortikoidi pa je odvisno od izvida nadzorne biopsije leto dni po presaditvi, tudi zaradi številnih neželenih učinkov dolgoročnega zdravljenja z glukokortikoidi.

Uradnih smernic za zdravljenje ponovitve IgA glomerulonefritisa na presajeni ledvici ni, saj so bili bolniki s presajeno ledvico v randomiziranih raziskavah, ki so preučevale učinkovitost novih tarčnih zdravil za IgA glomerulonefritis, večinoma izvzeti. V praksi so ukrepi pri ponovitvi IgA glomerulonefritisa po presaditvi podobni kot pri zdravljenju bolezní na nativnih ledvicah.

V prvi vrsti se odločamo za neimunološko zdravljenje z namenom zmanjšanja proteinurije, kamor uvrščamo uporabo zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (angl. *renin-angiotensin-aldosteron system*, RAAS) ter zaviralce natrij-glukoznega prenašalca 2 (angl. *sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT2). Pri slednjih je potrebna previdnost pri krhkih in podhranjenih bolnikih zaradi možnega vpliva na dodatno znižanje telesne mase, prav tako niso primerna izbira za bolnike s sladkorno boleznijo tipa 1. Povečano tveganje za pojav okužb v populaciji bolnikov po presaditvi ledvice v nedavni metaanalizi Lee in sod. ni bilo dokazano.

Kar zadeva protivnetno zdravljenje, se v klinični praksi v zadnjem času namesto klasičnih glukokortikoidov uporablja budezonid v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem, čeprav njegova uporaba v tej populaciji ni podprta z dokazi. Med novimi zdravili za IgA glomerulonefritis so tudi iptakopan, sparsentan ter atacicept, vendar brez jasnih podatkov o varnosti in učinkovitosti v populaciji bolnikov s presajeno ledvico. Če gre za hitro napredujoč polmesečast IgA glomerulonefritis na presajeni ledvici, so možnosti zdravljenja visoki odmerki glukokortikoidov, ciklofosamid, rituksimab ter protikomplementna zdravila.

MEMBRANSKA NEFROPATIJA

Opredelitev, epidemiologija, patogeneza

Membranska nefropatija (MN) je eden najpogostejših vzrokov nefrotskega sindroma pri odraslih. Približno 20 % primerov je sekundarnih, preostali primeri pa sodijo med primarno MN, ki je v 50–80 % primerov posredovana s protitelesi proti receptorju za fosfolipazo A2 (angl. *anti-phospholipase A2 receptor antibodies*, anti-PLA2R), v preostalih primerih pa s protitelesi proti drugim, novejšim antigenom (npr. trombospodin-tip-1 domena 7A (angl. *thrombospondin type-1 domain-containing 7A*, THSD7A), nevronskega epidermalnega rastnega faktorja podobnemu proteinu 1 (angl. *neural epidermal growth factor-like 1*, NELL-1) in semaforinu 3B).

Stopnja ponovitve primarne MN po presaditvi ledvice znaša 10–45 %, pri čemer so v največ 70 % primerov prisotna anti-PLA2R. Histološka ponovitev se najpogosteje pojavi v prvem letu po presaditvi. Imunosupresija po presaditvi lahko povzroči zmanjšanje in izginotje avtoproteles, ki se lahko ponovno pojavijo več let po presaditvi, verjetno zaradi postopnega zmanjševanja imuno-

supresije. V primeru ponovitve MN gre za progresivno bolezen z visokim tveganjem za napredovanje, tudi ob prisotnosti blage proteinurije. Povprečen čas do ponovitve bolezni je več kot šest let po presaditvi.

Klinična slika in histopatološki izvid

Ponovitev primarne MN je mogoče zaznati že v zgodnji fazi v nadzorni biopsiji presajene ledvice. Prvi klinični znak ponovitve MN je pojav proteinurije ali poslabšanje že obstoječe proteinurije. Histološke ugotovitve pri ponovitvi primarne MN se ne razlikujejo bistveno od tistih pri nativnih oblikah bolezni. Zlasti v zgodnjih primerih so subepitelni depoziti in izrastki bazalne membrane vidni le z EM. Podobno kot pri nativni primarni MN je mogoče anti-PLA2R dokazati v ledvični biopsiji z imunskim barvanjem.

Dejavniki tveganja in prognoza

Najpomembnejši dejavniki tveganja za ponovitev primarne MN so prisotnost anti-PLA2R, visoka stopnja proteinurije ter predhodna izguba presadka zaradi ponovitve MN. Dejavnika tveganja sta tudi ženski spol in nižja starost. Pomembno vlogo imajo tudi določeni aleli HLA prejemnika ter darovalca.

Negativni napovedni dejavnik slabšega preživetja presadka je slabše delovanje presadka po zdravljenju ponovitve bolezni na presajeni ledvici.

Preprečevanje in zdravljenje

Prisotnost anti-PLA2R pred presaditvijo je povezana z večjim tveganjem za ponovitev bolezni. Ob visokem tveganju za ponovitev bolezni je priporočljiva uporaba rituksimaba v indukcijski imunosupresiji ob presaditvi z namenom negativizacije anti-PLA2R. Načrt spremljanja anti-PLA2R po presaditvi je predstavljen v tabeli 2.

Neimunološko zdravljenje predstavlja uporaba zaviralcev RAAS ter zaviralcev SGLT2 z namenom zniževanja proteinurije.

Osnova imunološkega zdravljenja ob ponovitvi bolezni je rituksimab, ki vodi do popolne ali delne remisije v 70–100 % primerov. Optimalni odmerek ni znan, v večini primerov se odločamo za odmerek 1 g prvi dan in 1 g petnajsti dan. Deplecija limfocitov B je po presaditvi pogosto izrazitejša in traja dlje kot pri

Tabela 2. Spremljanje protiteles proti receptorju za fosfolipazo A2 (angl. *anti-phospholipase A2 receptor antibodies*, anti-PLA2R) po presaditvi pri bolnikih z odpovedjo lastnih ledvic zaradi primarne anti-PLA2R pozitivne membranske nefropatije. Anti-PLA2R – protitelesa proti receptorju za fosfolipazo A2 (angl. *anti-phospholipase A2 receptor antibodies*).

Redne kontrole	Izredne kontrole
V prvem letu po presaditvi na 1–3 mesece (odvisno od koncentracije protiteles anti-PLA2R pred presaditvijo).	Ob porastu proteinurije.
Po prvem letu od presaditve na 6–12 mesecev ob rutinskih kontrolnih pregledih.	Ob zmanjševanju imunosupresije.

nativnih ledvicah, verjetno zaradi dodatnega učinka vzdrževalne imunosupresije po presaditvi. Pogosto je za doseglo klinične remisije bolezni treba počakati več kot eno leto.

Ob ponovitvi primarne MN, ki je rezistentna na rituksimab, je v literaturi opisana uporaba daratumumaba, bortezomiba, obinutuzumaba ter ofatumumaba.

Kar se tiče vzdrževalnega imunosupresivnega zdravljenja, je spontana remisija bolezni povezana z večjo izpostavljenostjo takrolimusu. Tveganje za pojav ponovitve bolezni je nasprotno povezano z zmanjševanjem imunosupresije.

Ker ima ponovitev primarne MN pri približno polovici bolnikov progresiven potek, je priporočljivo izvajanje nadzorne biopsije presajene ledvice v različnih časovnih obdobjih po presaditvi, da bi ponovitev bolezni zaznali in zdravili že v zgodnji fazi. Priporočljiva je nadzorna biopsija leto dni po presaditvi, kar rutinsko izvajamo tudi v Centru za transplantacijo ledvic Kliničnega oddelka za nefrologijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana. Indikacijska biopsija je potrebna v primeru naraščanja proteinurije ali pojava protiteles anti-PLA2R v periferni krvi.

IMUNSKO-KOMPLEKSNI IN S KOMPLEMENTOM POSREDOVAN MEMBRANOPROLIFERACIJSKI GLOMERULONEFRITIS

Opredeelitev, epidemiologija, patogeneza

Membranoproliferacijski glomerulonefritis (MPGN) opredeljuje histološki vzorec, za katerega so svetlobnomikroskopsko značilni mezangijska hipercelularnost, endokapilarna proliferacija ter podvojitve glomerulne bazalne membrane. Razdelimo ga na imunsko-kompleksni membranoproliferativni glomerulonefritis (angl. *immune complex membranoproliferative glomerulonephritis*, IC-MPGN) ali glomerulonefritis, posredovan s komplementom, ki ga imenujemo tudi C3 glomerulonefritis (C3GN) in nastane zaradi motene regulacije alternativne poti komplementa.

MPGN se po presaditvi ponovi v 20–45 % primerov, pogosteje pri bolnikih s C3GN ali pri bolnikih z IC-MPGN, ki je povezan z monoklonskimi gamopatijami. Bolezen gostih depozitov, ki je podtip C3GN, se ponovi skoraj v 100 % primerov. C3GN se lahko ponovi zelo zgodaj po presaditvi, najzgodnejše oblike so bile opisane že devet dni po presaditvi, mediani čas do ponovitve pa je 14–15 mesecev po presaditvi.

Ponovitev IC-MPGN/C3GN nastane zaradi motnje v regulaciji komplementa, kar vodi v čezmerno aktivacijo alternativne poti komplementa. Motnja v delovanju komplementa je lahko prirojena (zaradi prisotnosti nekaterih mutacij, npr. mutacije gena sorodnega proteina faktorja H komplementa 5 (angl. *complement factor H-related protein 5*, CFHR5) ali mutacije gena sorodnega proteina faktorja H komplementa 1-3 (angl. *complement factor H-related protein 1-3*, CFHR1-3)) ali pa pridobljena (zaradi prisotnosti protiteles, kot je C3-nefritični faktor, protiteles proti faktorju H komplementa ali monoklonskih imunoglobulinov, ki zavirajo regulatorne proteine komplementa). Alternativno pot komplementa lahko aktivirajo tudi ishemično-reperfuzijska okvara po presaditvi ali različne okužbe.

Klinična slika in histopatološki izvid

Ponovitev MPGN ima lahko raznoliko klinično sliko, kaže se lahko le z urinskimi spremembami (mikroskopska hematurija in/ali subnephrotska proteinurija) ali nefrotskim sindromom oziroma hitro napredujočo ledvično okvaro. Pogosto se ponovitev bolezni na presajeni ledvici odkrije že ob pojavu začetnih urinskih sprememb zaradi natančnejšega spremljanja po presaditvi.

Histološka slika zgodnje ponovitve bolezni se lahko kaže le z mezangijsko hipercelularnostjo, medtem ko je napredovali MPGN treba razlikovati od transplantacijske glomerulopatije v sklopu humoralne zavrnitve.

Dejavniki tveganja in prognoza

Glavni dejavniki, povezani s ponovitvijo IC-MPGN, so prisotnost monoklonske gamopatije, predhodna izguba presadka zaradi ponovitve IC-MPGN in prisotnost polmesecev na biopsiji nativnih ledvic.

Glavni dejavniki tveganja, povezani s ponovitvijo C3GN, so nižja starost ob pojavu bolezni, moški spol, visoka proteinurija, predhodna izguba presadka zaradi ponovitve C3GN, presaditev ledvice pred pričetkom dializnega zdravljenja ter zakasnelo delovanje presadka po presaditvi.

Ponovitev MPGN, posebno C3GN, ima slabo prognozo, pri več kot polovici bolnikov pride do izgube presadka. Najslabšo prognozo ima bolezen gostih depozitov.

Preprečevanje in zdravljenje

Pri IC-MPGN je pomembno, da pred presaditvijo izključimo infekcijske in avtoimunske vzroke ter paraproteinemije in s tem poskušamo opredeliti tveganje ponovitve bolezni na presajeni ledvici. Pri C3GN je treba izključiti genetske in pridobljene vzroke za moteno regulacijo alternativne poti komplementa.

Neimunološka terapija je podobna kot pri zdravljenju ponovitev drugih glomerulonefritisov.

Med novejšo imunološko terapijo za zdravljenje IC-MPGN ter C3GN sodita pegcetakoplan in iptakopan.

Pegcetakoplan je zaviralec komponent komplementa C3 in C3b in preprečuje odlaganje C3 v glomerulih in zato tudi prepreči vnetno poškodbo ledvic. V nedavni raziskavi je uporaba pegcetakoplana pomembno znižala proteinurijo pri bolnikih s C3GN in IC-MPGN v primerjavi s placebom. V raziskavo so bili vključeni tudi bolniki s ponovitvijo bolezni po presaditvi.

Iptakopan je selektivni oralni zaviralec faktorja B, ki zavira delovanje alternativne poti komplementa, tako da zavira C3 konvertazno aktivnost. V raziskavah je pomembno znižal proteinurijo in prispeval k stabilizaciji ledvičnega delovanja. Med neželenimi učinki so se pojavljale predvsem virusne okužbe in nazofarngitis.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Koirala A, Singh A, Geetha D. Recurrence of glomerular diseases (GN) after kidney transplantation: A narrative review. *J Clin Med*. 2025; 14 (18): 6686. doi: 10.3390/jcm14186686
- Rodrigo E, Belmar L, Pérez-Canga JL. Recurrence of glomerular diseases after kidney transplantation: What do we know new? *Nephron*. 2025: 1–12. doi: 10.1159/000543268
- Regalia A, Abinti M, Alfieri CM, et al. Post-transplant glomerular diseases: Update on pathophysiology, risk factors and management strategies. *Clin Kidney J*. 2024; 17 (12): sfae320. doi: 10.1093/ckj/sfae320
- Uffing A, Pérez-Sáez MJ, La Manna G, et al. A large, international study on post-transplant glomerular diseases: The TANGO project. *BMC Nephrol*. 2018; 19 (1): 229. doi: 10.1186/s12882-018-1025-z
- Ruiz-Cabello JE, Trujillo H, Cavero T, et al. Recurrence of C3 glomerulopathy and immune complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation: Challenges and opportunities. *Kidney Int Rep*. 2025; 11 (2): 103682. doi: 10.1016/j.ekir.2025.11.008
- Lee SA, Verhoeff R, Hullekes F, et al. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2026; 110 (1): e217–28. doi: 10.1097/TP.0000000000005496

SEZNAM KRATIC

- AAV – vaskulitis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*)
- ACE – angiotenzinska konvertaza (angl. *angiotensin-converting enzyme*)
- ACEi – zaviralci angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*)
- ACR – (American College of Rheumatology)
- ACR – razmerje albumin/kreatinin v urinu (angl. *albumin-to-creatinine ratio*)
- ACTH – adrenokortikotropni hormon (angl. *adrenocorticotropic hormone*)
- ADA – Ameriško diabetološko združenje (American Diabetes Association)
- ADAMTS13 – (angl. *a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13*)
- ADAS – avtosomno dominantni Alportov sindrom (angl. *autosomal dominant Alport syndrome*)
- AGE – končni produkti napredovale glikacije (angl. *advanced glycation end-products*)
- aHUS – atipični hemolitično-uremični sindrom
- ALT – alanin aminotransferaza
- ANCA-GN – glomerulonefritis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis*)
- aPL-N – z antifosfolipidnimi protitelesi povezana nefropatija (angl. *antiphospholipid antibodies nephropathy*)
- APPELHUS – (Alternative Pathway Phase III to Evaluate LNPO23 in aHUS)
- APRIL – (angl. *a proliferation-inducing ligand*)
- APS – antifosfolipidni sindrom (angl. *antiphospholipid syndrome*)
- aPTČ – aktivirani parcialni tromboplastinski čas
- ARAS – avtosomno recesivni Alportov sindrom (angl. *autosomal recessive Alport syndrome*)
- ARB – zaviralci angiotenzinskih receptorjev (angl. *angiotensin II receptor blockers*)
- ARRS – (ANCA Renal Risk Score)
- ASFA – Ameriško združenje za aferezo (American Society for Apheresis)
- AST – aspartat aminotransferaza
- AT1 – receptor angiotenzina II tipa 1
- aTTP – pridobljena trombotična trombocitopenična purpura (angl. *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*)
- AUC – površina pod koncentracijsko krivuljo (angl. *area under the curve*)
- BAFF – aktivacijski dejavnik limfocitov B (angl. *B-cell activating factor*)
- BKV – človeški poliomavirus (BK virus)
- BPROAD – (Blood Pressure Control Target in Diabetes)
- BTK – Brutonova tirozin kinaza
- BVAS – (Birmingham vasculitis activity score)

- C-HUS – s komplementom povezan hemolitično-uremični sindrom
(angl. *complement-mediated hemolytic uremic syndrome*)
- C3G – C3 glomerulopatija
- C3GN – C3 glomerulonefritis
- C3Nef – C3-nefritični faktor
- C5Nef – C5-nefritični faktor
- CAPS – katastrofalni antifosfolipidni sindrom (angl. *catastrophic antiphospholipid syndrome*)
- CFHR1-3 – sorodni protein faktorja H komplementa 1-3 (angl. *complement factor H-related protein 1-3*)
- CFHR5 – sorodni protein faktorja H komplementa 5 (angl. *complement factor H-related protein 5*)
- CGM – neprekinjeno merjenje glukoze v medceličnini (angl. *continuous glucose monitoring*)
- CKD-EPI – (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
- CMV – virus citomegalije (angl. *cytomegalovirus*)
- CNI – zaviralec kalcinevrina (angl. *calcineurin inhibitor*)
- CONFIDENCE – (Combination Effect of Finerenone and Empagliflozin in Participants with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Using a Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio Endpoint)
- COVID-19 – koronavirusna bolezen 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*)
- CRP – C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*)
- cTTP – prirojena trombotična trombocitopenična purpura (angl. *congenital thrombotic thrombocytopenic purpura*)
- CVI – cerebrovaskularni insult
- CYC – ciklofosamid (angl. *cyclophosphamide*)
- DAA – neposredno delujoča protivirusna zdravila (angl. *direct-acting antiviral drugs*)
- Dara-VCD – daratumumab, bortezomib, ciklofosamid in deksametazon
- DDD – bolezen z gostimi intramembranskimi depoziti (angl. *dense deposit disease*)
- DFPF – afereza z dvojno filtracijo (angl. *double-filtration plasmapheresis*)
- DGKE – diacilglicerolkinaza ϵ
- DHP – dihidropiridinski
- DKS – diferencialna krvna slika
- DLB – diabetična ledvična bolezen
- DNAJB9 – DnaJ iz poddružine B, član 9 (angl. *DnaJ subfamily B, member 9*)
- DPP-4 – dipeptidil peptidaza 4
- dUP – izmerjena dnevna proteinurija iz zbranega 24-urnega urina
- EBV – Epstein-Barr virus
- ECC – ocenjen očistek kreatinina (angl. *estimated creatinine clearance*)

- EGPA – eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom
- ENA – topni jedrni antigen (angl. *extractable nuclear antigen*)
- ESC – Evropsko kardiološko združenje (European Society of Cardiology)
- ET_A – receptor za endotelin A
- EULAR – (European Alliance of Associations for Rheumatology)
- EXT1 – ekstostozin 1 (angl. *exostosin 1*)
- EXT2 – ekstostozin 2 (angl. *exostosin 2*, EXT2)
- FB – Fabryjeva bolezen
- FLOW – (Evaluate Renal Function with Semaglutide Once Weekly)
- FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza
- FSGS-UC – fokalna segmentna glomeruloskleroza zaradi neopredeljenega vzroka (angl. *focal segmental glomerulosclerosis of undetermined cause*, FSGS-UC)
- G6PD – glukoza-6-fosfat dehidrogenaza
- Gb3 – globotriaozilceramid
- GBM – glomerulna bazalna membrana
- GF – glomerulna filtracija
- GGT – γ -glutamil transferaza
- GIP – od glukoze odvisni inzulinotropni polipeptid (angl. *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*)
- GLP-1 – glukagonu podoben peptid 1 (angl. *glucagon-like peptide-1*)
- GN – glomerulonefritis
- GPA – granulomatoza s poliangiitisom
- GS – glomeruloskleroza
- GVHD – reakcija presadka proti gostitelju (angl. *graft-versus-host disease*)
- HbA1c – glikirani hemoglobin
- HBsAg – plaščni antigen virusa hepatitisa B (angl. *hepatitis B virus surface antigen*)
- HBV – virus hepatitisa B
- HCV – virus hepatitisa C
- HELLP – sindrom s hemolizo, zvišanimi jetrnimi encimi in trombocitopenijo (angl. *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*)
- HEp-2 test – test na celični liniji humanega epitelijskega tipa 2 (angl. *human epithelial type 2 cells test*)
- Hib – *Haemophilus influenzae* tip b
- HIF-PHI – zaviralec s hipoksijo inducirajočega dejavnika prolil hidroksoilaze (angl. *hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor*)
- HLA – humani levkocitni antigeni
- HUS – hemolitično-uremični sindrom
- IF/TA – intersticijska fibroza/tubulna atrofija
- IgAN – IgA nefropatija

- IgAV – IgA vaskulitis
- IHC – imunohistokemija (angl. *immunohistochemistry*)
- IIF – indirektna imunofluorescenca
- IK-GN/IC-MPGN – imunsko-kompleksni glomerulonefritis/imunsko-kompleksni membranoproliferativni glomerulonefritis (angl. *immune complex membranoproliferative glomerulonephritis*)
- INR – mednarodno normalizirano razmerje (angl. *international normalized ratio*)
- ISN – Mednarodno združenje za nefrologijo (International Society of Nephrology)
- ITM – indeks telesne mase
- IU – mednarodne enote (angl. *international units*)
- IUGR – intrauterini zastoj rasti (angl. *intrauterine growth restriction*)
- iv. – intravensko
- IVIG – intravenski imunoglobulini
- KDIGO – (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)
- KLB – kronična ledvična bolezen
- KLO – končna ledvična odpoved
- LA – lupusni antikoagulant
- LDH – laktat dehidrogenaza
- LDL – lipoproteini nizke gostote (angl. *low-density lipoprotein*)
- LV – levi prekat (angl. *left ventricle*)
- lyso-Gb3 – globotriaosilsfingozin (angl. *globotriaosylsphingosine*)
- MAHA – mikroangiopatična hemolitična anemija
- MCD – glomerulopatija z minimalnimi spremembami (angl. *minimal change disease*)
- MCV – srednja prostornina eritrocita (angl. *mean corpuscular volume*)
- MEST-C – mezangijska hiperceličnost, endokapilarna hiperceličnost, glomeruloskleroza, tubulna atrofija in glomerulni polmeseci (angl. *crests*)
- MGUS – monoklonski zobec (angl. *monoclonal gammopathy of unknown significance*)
- MI – monoklonska imunoglobulinemija
- MILP – monoklonska imunoglobulinemija z ledvičnim pomenom
- MINP – monoklonska imunoglobulinemija neopredeljenega pomena
- MMF – mikofenolat mofetil
- MN – membranska nefropatija
- MPA – mikroskopski poliangiitis
- MPF – membranska plazmafereza
- MPGN – membranoproliferativni glomerulonefritis

- MPO – mieloperoksidaza
- MPO – mieloperoksidaza
- MRA – antagonist mineralokortikoidnih receptorjev (angl. *mineralocorticoid receptor antagonist*)
- mTOR – tarča rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*)
- NC1 – nekolagenska domena (angl. *noncollagenous-1 domain*)
- NELL-1 – nevronskeemu epidermalnemu rastnemu faktorju podoben protein 1 (angl. *neural epidermal growth factor-like protein 1*)
- NETs – nevtrofilne zunajcelične pasti (angl. *neutrophil extracellular traps*)
- NFAT – jedrni dejavnik aktiviranih celic T (angl. *nuclear factor of activated T-cells*)
- NGS – sekvenciranje naslednje generacije (angl. *next-generation sequencing*)
- NIH – Nacionalni inštitut za zdravje (National Institutes of Health)
- NIJZ – Nacionalni inštitut za javno zdravje
- NK-celice – naravne celice ubijalke (angl. *natural killer cells*)
- NMH – nizkomolekularni heparin
- NOS – brez drugih oznak (angl. *not otherwise specified*)
- NS – nefrotski sindrom
- NSAR – nesteroidni antirevmatiki
- NT-proBNP – N-terminalni fragment prohormona natriuretičnega peptida tipa b (angl. *N-terminal fragment of proB-type natriuretic peptide*)
- oGF – ocena glomerulne filtracije
- PAS – periodični kislinski Schiffov reagent (angl. *periodic acid-Schiff, PAS*)
- PČ – protrombinski čas
- PCP – pnevmocistična pljučnica (angl. *Pneumocystis pneumonia*)
- PCR – razmerje beljakovin/kreatinin v urinu (angl. *protein-to-creatinine ratio*)
- PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*)
- PCSK9 – proprotein konvertaza subtilizin/keksin tip 9 (angl. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*)
- PD – peritonealna dializa
- PD-L1 – ligand programirane celične smrti 1 (angl. *programmed cell death ligand 1*)
- PET-CT – pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo (angl. *positron emission tomography-computed tomography*)
- PEXIVAS – (Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis)
- PF – plazmafereza
- PIGN – poinfekcijski glomerulonefritis
- PIGF – placentarni rastni faktor (angl. *placental growth factor*)

- POEMS – polinevropatija, organomegalija, endokrinopatija, monoklonski imunoglobulin, kožne spremembe (angl. *skin changes*)
- PR-3 – proteinaza 3
- PR3 – proteinaza 3
- PSA – za prostato specifični antigen
- RAAS – sistem renin-angiotenzin-aldosteron (angl. *renin-angiotensin-aldosterone system*)
- RAASi – zaviralec sistema renin-angiotenzin-aldosteron (angl. *renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor*)
- RF – revmatoidni faktor
- RLF – rezidualna ledvična funkcija
- RLV – vaskulitis, omejen na ledvico (angl. *renal limited vasculitis*)
- RPGN – hitro napredujoči glomerulonefritis (angl. *rapidly progressive glomerulonephritis*)
- RPS – Društvo za ledvično patologijo – (Renal Pathology Society)
- RTX – rituximab (angl. *rituximab*)
- SADMANS – sulfonilsečnine, zaviralci angiotenzinske konvertaze, diuretiki, metformin, zaviralci angiotenzinskih receptorjev, nesteroidni antirevmatiki, zaviralci natrij-glukoznega prenašalca 2
- SARS-CoV-2 – koronavirus hudega akutnega respiratornega sindroma tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).
- sC5b-9 – topni C5b-9 (angl. *soluble C5b-9*)
- sFlt-1 – topna fms-podobna tirozin kinaza 1 (angl. *soluble fms-like tyrosine kinase-1*)
- SGLT2 – natrij-glukozni prenašalec 2 (angl. *sodium-glucose cotransporter 2*)
- SGLT2i – zaviralec natrij-glukoznega prenašalca 2 (angl. *sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor*)
- SLE – sistemski lupus eritematozus
- SR – hitrost sedimentacije (angl. *sedimentation rate*)
- STEC – *Escherichia coli*, ki proizvaja toksin Shiga (angl. *Shiga toxin-producing Escherichia coli*)
- STEC-HUS – hemolitično-uremični sindrom, povzroččen z *Escherichia coli*, ki proizvaja toksin Shiga (angl. *shiga toxin-producing Escherichia coli hemolytic uremic syndrome*)
- suPAR – topni receptor za urokinazni aktivator plazminogena (angl. *soluble urokinase plasminogen activator receptor*)
- SZP – sveža zmrznjena plazma
- TAC1 – (angl. *transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin-ligand interactor*)
- TAC1 (angl. *transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin-ligand interactor*)

- TDM – terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila (angl. *therapeutic drug*)
- TGBM – tanka glomerulna bazalna membrana
- TGF- β – transformirajoči rastni dejavnik β (angl. *transforming growth factor β*)
- Th1 – celica T pomagalka 1 (angl. *T-helper cell 1*)
- THSD7A – trombospodin-tip-1 domena 7A (angl. *thrombospondin type-1 domain-containing 7A*)
- TIA – tranzitorna ishemična ataka
- TMA – trombotična mikroangiopatija
- TMP/SMX – trimetoprim/sulfametoksazol (angl. *trimethoprim/sulfamethoxazole*)
- TNF – dejavnik tumorske nekroze (angl. *tumor necrosing factor*)
- TNF- α – dejavnik tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α*)
- TPMT – tiopurin S-metiltransferaza
- Tr – trombociti
- TSAT – saturacija transferina (angl. *transferin saturation*)
- TTP – trombotična trombocitopenična purpura
- Tx – transplantacija
- VEGF – žilni endotelijski rastni dejavnik (angl. *vascular endothelial growth factor*)
- VUS – genetska različica neznanega pomena (angl. *variant of uncertain significance*)
- vWF – von Willebrandov faktor
- VZV – *Varicella Zoster virus*
- XLAS – X-vezani Alportov sindrom (angl. *X-linked Alport syndrome*)
- ZIKT – zaviralci imunskih kontrolnih točk

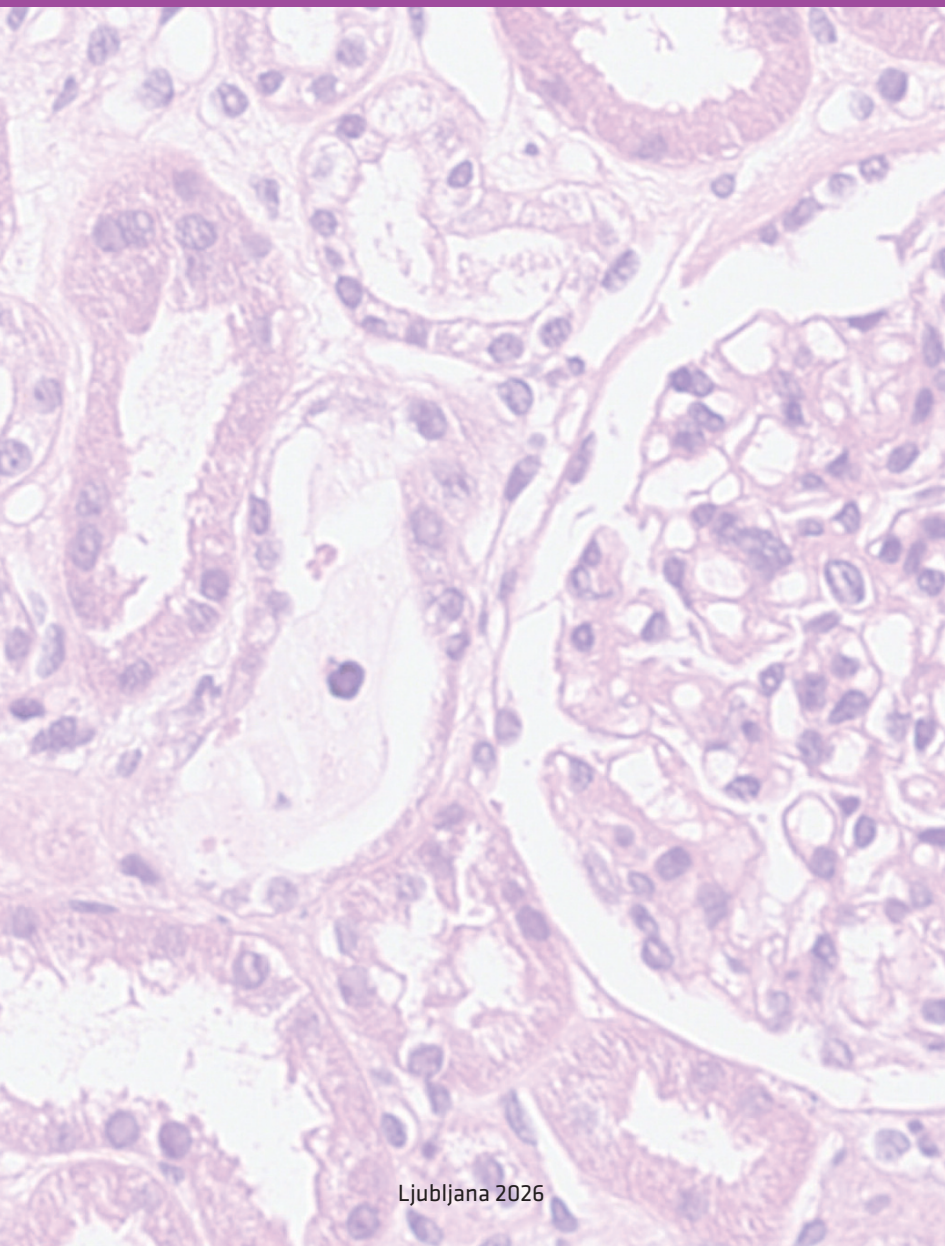
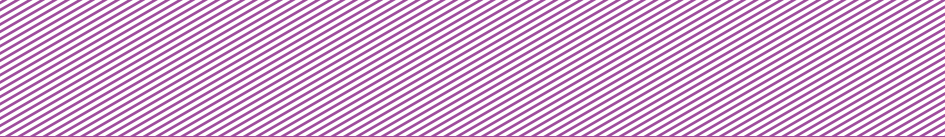
STVARNO KAZALO

- AAV (glej vaskulitis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev)
- adherenca 75, 76, 83, 148
- afereza 85–90, 94–101, 127, 316
- akantocit 17, 23, 27, 157
- amiloidoza 16, 48, 54, 55, 72, 115, 147, 230, 231, 236, 241, 243–247, 295, 297, 299, 301, 309, 310
- ANCA (glej protitelesa proti citoplazmi nevtrofilcev)
- ANCA-GN (glej glomerulonefritis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev)
- anemija 59, 60, 69, 70, 90, 91, 95, 99, 116, 123, 152, 164, 166, 191, 201, 202, 204, 231, 251, 252, 256, 257, 267
- renalna 59, 60, 201
- mikroangiopatična hemolitična 95, 251, 252, 257
- srpastocelična 123
- anti-GBM bolezen (glej bolezen, povezana s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani)
- APS (glej antifosfolipidni sindrom)
- arterijska hipertenzija 13, 14, 17–21, 62, 67, 78, 79, 114, 122, 123, 125, 133, 135, 145, 146, 148, 151, 153, 157, 172, 182, 184, 190, 201, 202, 205, 206, 208, 210, 215, 231, 245, 256, 266, 277, 280, 303, 315
- arteriovenska fistula 33, 36, 39–41, 87, 283–285
- artralgija 66, 68, 172, 187, 190, 193, 298
- ateroskleroza 118, 135, 146, 210
- atrofija 75, 78, 83, 146, 153, 172, 203
- bolezen tanke glomerulne bazalne membrane 18, 46, 213, 214, 216, 299
- bolezen z gostimi intramembranskimi depoziti 46, 52, 180, 183, 184
- bolezen, povezana s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani 28, 71, 73, 82, 85, 87, 88, 99, 163–167, 273, 291, 295, 297, 299, 308, 311
- Bowmanova kapsula 9, 11, 12, 47, 48, 124
- C-reaktivna beljakovina 16, 86, 160, 191, 298, 299
- C3G (glej C3 glomerulopatija)
- cilinder 17, 23, 27, 145, 157, 173, 190, 205, 215, 270
- eritrocitni 17, 23, 27, 145, 157, 190, 205
- levkocitni 205
- z ledvičnimi tubulnimi celicami 27
- cistatin C 24, 25, 203
- CMV 123, 189, 253, 262
- Crohnova bolezen 240, 244
- CRP (glej C-reaktivna beljakovina)
- DDD (glej bolezen z gostimi intramembranskimi depoziti)
- dializa 18, 20, 34, 64, 101, 160, 163, 164, 166, 204, 206–209, 211, 260, 269, 277–287, 300
- hemo- 18, 20, 160, 164, 206, 208, 260, 278–286
- peritonealna 206, 278–286
- EBV 123, 189, 253
- epoetin 69, 70, 201
- eritrociturija 7, 11, 13, 14, 17–20, 23, 27, 40, 74, 114, 116, 133, 145, 157, 160, 173, 182, 236
- Fabryjeva bolezen 217, 221–226
- FB (glej Fabryjeva bolezen)
- fibroza 21, 48, 59, 60, 61, 64, 75, 78, 83, 134, 145, 146, 153, 157, 158, 165, 172, 182, 200, 201, 204, 222, 258
- tubulointersticijska 21, 60, 153, 158, 165, 200, 201
- FSGS (glej fokalna segmentna glomeruloskleroza)

- ginekomastija 66
- glikokaliks 9
- glomerulonefritis 7, 8, 10–12, 14, 16–21, 27–29, 44–46, 48–54, 72, 73, 85, 88–90, 95, 96, 98, 99, 113, 123, 143, 145–148, 153, 155–157, 163–167, 169, 172, 173, 179, 180, 182, 183, 184, 187–194, 205, 213, 218, 230, 235, 236, 239–241, 253, 267, 278, 279, 292–294, 296, 298–300, 305, 307, 310, 314, 316–318, 320, 321
- ekstrakapilarni 11, 16, 19
 - endoproliferativni 11
 - fibrilarni 49, 52, 230, 236, 239, 240, 295, 297, 299, 301, 310
 - hitro napredujoči 8, 11, 18–21, 44, 73, 85, 88, 89, 95, 98, 148, 157, 164, 169, 172–174, 177, 182, 184, 187, 190, 193, 239, 240, 271, 284, 318
 - IgA 316–318
 - imunotaktoidni 52, 230, 235–237, 241
 - imunsko-kompleksni 179, 180, 183, 187, 188, 191, 192, 240, 320
 - krioglobulinemični 16, 19, 28, 46, 52, 83, 187, 188, 190–192, 194, 230, 236, 295, 297, 299, 301, 305
 - kronični 8, 44, 53
 - lupusni 19, 48, 50, 146
 - membranoproliferativni 12, 16, 49, 72, 180, 187, 191, 236, 240, 292, 294, 296, 298, 300, 305, 314, 320, 321
 - mezangioproliferacijski 10, 11, 19
 - poinfekcijski 72, 182, 294–301, 305
 - postreptokokni (glej *poststreptokokni glomerulonefritis*)
 - poststreptokokni 18–20, 28, 45, 189
 - povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev 18, 19, 27, 28, 46, 51, 72, 155, 156, 158–160, 294–301, 307, 314
 - glomerulopatija 7, 8, 12, 14–16, 28, 29, 38, 46, 49, 52, 60, 72, 85, 95, 99, 100, 111–115, 126, 173, 179, 180–183, 217, 241, 266, 267, 270, 272, 279, 280, 293–303, 305–307, 310, 311, 321
 - C3 28, 29, 46, 49, 52, 72, 99, 100, 173, 179–184, 293–298, 300–302, 306, 310
 - z minimalnimi spremembami 15, 16, 52, 60, 72, 111, 113–116, 118, 126, 267, 271, 294, 296–300, 303
 - glomeruloskleroza 10, 11, 13, 16, 19, 21, 46, 48, 50, 52–54, 61, 71, 72, 75, 78, 80, 81, 83, 85, 88, 96, 97, 112, 114–116, 118, 121–129, 147, 165, 166, 172, 200, 201, 217, 222, 253, 267, 271–273, 279, 292–294, 296, 298–300, 302, 303, 314–316
 - diabetična 46, 48, 50, 54
 - fokalna segmentna 10, 11, 13, 16, 21, 46, 48, 52, 53, 54, 71, 72, 78, 80, 81, 85, 96, 97, 112, 114–116, 118, 121–129, 147, 217, 222, 253, 267, 271–273, 279, 292–294, 296, 298–300, 302, 303, 314–316
 - nodulna 48, 50
 - HD (glej *hemodializa*)
 - hemoliza 69, 93, 152, 253, 255, 269, 295, 299, 307
 - hialinoza 60, 124, 258
 - hiperfosfatemija 59, 60, 69, 206
 - hiperholesterolemija 14, 68, 125
 - hiperkaliemija 59, 60, 62, 65, 66, 68, 69, 204, 208, 209, 282
 - hiperparatiroidizem 69, 204
 - hipoalbuminemija 14, 15, 66, 76, 80, 114, 123–125, 148, 267, 298, 303
 - hipokalciemija 66, 67
 - hipokaliemija 66, 67
 - IgAN (glej *IgA nefropatija*)
 - IgAV (glej *IgA vaskulitis*)

- IK-GN (glej *imunsko-kompleksni glomerulonefritis*)
- KDIGO 62, 88, 90, 94, 97, 127, 134–138, 158, 161, 166, 184, 203, 204, 237, 292
- ketoacidoza 64, 66, 199, 210
- KLB (glej *kronična ledvična bolezen*)
- KLO (glej *končna ledvična odpoved*)
- končna ledvična odpoved 7, 8, 10, 21, 60, 89, 95, 100, 118, 124, 138, 144, 149, 156, 170, 182, 184, 190, 201–203, 207, 208, 211, 213–215, 221, 223, 226, 240, 247, 256, 261, 262, 292, 294, 302–305, 310, 314
- krioglobulinemija 85, 94, 97, 98, 187–194, 231, 253, 301
- kronična ledvična bolezen 8, 11, 13, 16, 19, 24, 35, 44, 60–62, 64, 65, 67–69, 122, 125, 126, 143, 144, 147, 151, 154, 171, 177, 203–209, 213–215, 218, 223, 226, 232, 240, 245, 247, 256, 266, 268, 271, 273, 299, 300, 302, 311
- laktacidoza 199, 207, 210
- levkociturija 11, 13, 17, 145, 157
- lipidurija 14, 124
- LN (glej *lupusni nefritis*)
- makrohematurnija 14, 17, 19, 33, 39, 40, 164, 172, 173, 177, 215
- malnutricija 205
- MCD (glej *glomerulopatija z minimalnimi spremembami*)
- mikrohematurnija 17, 27, 116, 164, 172, 215
- MN (glej *membranska nefropatija*)
- monoklonski zobec 16, 182, 187, 190, 191
- MPGN (glej *membranoproliferativni glomerulonefritis*)
- nefrektomija 40
- nefropatija 10, 13, 15–21, 23, 24, 26–28, 30, 38, 44, 46, 48–55, 60, 68, 71, 72, 78, 94–96, 99, 113–116, 123, 131, 132, 136–138, 145, 147, 151–153, 165, 169–171, 173–176, 200, 205, 210, 211, 214, 216, 217, 230, 253, 267, 270, 271, 279, 293, 294, 298–300, 304, 308, 317–319
- diabetična 16, 60, 72, 115, 147, 200, 211, 271
- IgA 10, 13, 17–19, 21, 24, 26, 28, 44, 46, 48–50, 54, 55, 71, 72, 95, 96, 99, 123, 147, 169, 170, 171, 174–176, 217, 267, 270, 271, 279, 293, 294, 296, 298–300, 304, 317
- membranska 10, 13, 15, 16, 23, 30, 38, 46, 48, 49, 51, 54, 60, 68, 72, 99, 113–115, 131, 132, 136–138, 145, 147, 153, 165, 253, 271, 279, 294, 296, 298, 299, 304, 318, 319
- nevropatija 98, 187, 190, 193, 201, 210, 223, 230, 231, 295, 299, 305
- ototoksičnost 66, 67
- PD (glej *peritonealna dializa*)
- PET-CT 135, 170, 183
- PIGN (glej *poinfekcijski glomerulonefritis*)
- Pneumocystis jirovecii* 77, 158
- podocit 7–13, 16, 21, 44, 48, 52, 60, 61, 72, 80, 81, 96, 112, 114, 115, 116, 121–124, 128, 132–134, 137, 146, 200, 201, 222, 225, 302, 303, 314, 315
- podocitopatija 14, 21, 26, 30, 52, 99, 112, 122, 146, 172, 173, 294, 302, 303, 314, 315
- preeklampsija 93, 94, 253, 265–271, 273, 274
- protitelesa proti citoplazmi
- nevtrofilcev 11, 18, 19, 23, 27–30, 46, 50, 51, 54, 71–73, 77, 80, 85, 88–90, 99, 132, 147, 155–161, 165, 166, 169, 173, 191, 253, 272, 278, 293–301, 307, 314

- purpura 85–87, 90–96, 99, 146, 147, 153, 172, 173, 187, 189, 191, 193, 231, 251, 252, 254–258, 260, 261, 269, 295, 298, 299, 305
 trombotična trombocitopenična 85–87, 90–94, 99, 146, 147, 153, 251, 252, 254–258, 260, 261, 273, 298
 rabdomioliza 24, 66, 68
 retinopatija 199, 202, 205
 revmatoidni artritis 189, 191, 194, 244
 RPGN (glej *hitro napredujoči glomerulonefritis*)
 sepsa 91, 173, 261, 286
 sindrom 7, 8, 10–21, 26–28, 44, 46, 51, 53, 55, 66, 67, 72, 73, 80, 81, 85, 90–94, 96–99, 101, 108, 111–116, 118, 121–127, 131–133, 136, 146–149, 151–153, 156, 157, 164–166, 170, 172, 173, 182, 187–192, 194, 201, 205, 213–218, 230, 231, 235–237, 239–241, 244–247, 251–256, 260–262, 267, 269, 270, 271, 273, 293–306, 308, 311, 314, 215, 318, 321
 Alportov 10, 13, 19, 46, 53, 72, 163, 167, 173, 213–218, 295, 297, 299, 301, 302, 311
 antifosfolipidni 85, 93, 94, 147, 151, 152, 191, 293, 294, 296, 298, 300, 308
 Churg-Strauss 51, 156
 Goodpasturejev 46
 hemolitično-uremični 72, 90–92, 153, 191, 251–256, 260, 261, 269, 294, 296, 298, 300, 306
 nefritični 7, 8, 11, 12, 14, 17–19, 28, 44, 55, 157, 170, 173, 187, 190, 235, 240
 nefrotski 7, 8, 10, 12–17, 20, 21, 26–28, 34, 44, 46, 55, 66, 67, 73, 80, 96, 111, 112, 114–116, 118, 121–127, 131–133, 136, 146, 148, 165, 172, 182, 187, 190, 201, 205, 231, 235–237, 239–241, 243, 245–247, 267, 270, 271, 273, 294, 302–304, 314, 315, 318, 321
 pulmorenalni 18, 164
 Schnitzlerjev 231
 Sjögrenov 29, 132, 187–189, 191, 194, 305
 sistemski lupus eritematozus 30, 44, 46, 77, 85, 93, 113, 132, 133, 143, 144–146, 148, 153, 188, 189, 191, 192, 194, 240, 253, 267, 272, 294, 298, 300, 305
 SLE (glej *sistemski lupus eritematozus*)
 terapevtski indeks 76
 TMA (glej *trombotična mikroangiopatija*)
 trombotična mikroangiopatija 91–95, 146, 147, 153, 180, 230, 251–258, 260–262, 294, 296, 298, 300, 306
 TTP (glej *trombotična trombocitopenična purpura*)
 uremija 201, 202, 283
 urografija 34
 UZ-Doppler 35–39, 41
 vaskulitis 18–20, 28–30, 51, 71, 73, 74, 77, 82, 85, 87–89, 94–97, 99, 123, 132, 146, 147, 155–161, 163–166, 169–173, 175, 177, 187–192, 194, 205, 253, 267, 268, 270–273, 278, 284, 293, 294–296, 298, 300, 304, 307
 IgA 19, 28, 71, 85, 95, 96, 169–173, 177, 253, 294, 296, 298, 300, 304
 krioglobulinemični 147, 173, 187–192, 194
 povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev 29, 30, 51, 71, 73, 74, 82, 85, 89, 132, 147, 155–161, 165, 166, 173, 175, 253, 272, 278, 284, 293, 307
 vaskulopatija 151–153



Ljubljana 2026