

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## LUPUS NEFRITIS

### RENAL LUPUS

Dubravka Bosnić

#### Sažetak

---

U radu je prikazan lupusni nefritis.

#### Ključne riječi

---

sistemska lupus eritematosus, nefritis

#### Summary

---

The nephritis in systemic lupus erythematosus is presented.

#### Key words

---

systemic lupus erythematosus, nephritis

Sistemska lupus eritematosus (SLE) je multisistemska upalna bolest karakterizirana stvaranjem protutijela na različite stanične komponente. Lupus nefritis može biti jedina klinička manifestacija SLE ili što je češće, dio multiorganskih oštećenja. Težina lupus nefritisa može biti od vrlo blagih, subkliničkih oblika do difuznog proliferativnog lupus nefritisa (DPLN) sa slikom brzo progresivnog glomerulonefritisa

Etiopatogenetski, nukleosom je primarni i glavni autoantigen u SLE. Osim što mu je uloga imunogena u stvaranju patogenih limfocita Th, dovodi do razvoja lupus nefritisa omogućavajući vezivanje antinuklearnih antitijela za glomerulobazalnu membranu (GBM). Sastoji se od 146 bp segmenata DNA u dva superheliksa okružujući oktamerički kompleks koji se sastoji od četiri parahistonskih proteina H2A, H2B, H3A, H4A. Nukleosomi su epitopi za 50% svih patogeničnih Th stanica u životinjskom modelu lupusa. Te nukleosom specifične Th stanice proizvode ne samo antinukleosomska antitijela, već i anti DNA i antihistonska antitijela. DNA je sama po sebi slabo imunogena. Sve je jasnija spoznaja da apoptoza tj. proces programirane stanične smrti koji dovodi do intranukleosomalnog cijepanja kromatina poremećena u humanom lupusu. Fas receptor (APO-I, CD 95) na površini stanice preko kojeg se prenosi signal regulacije apoptoze je u humanom SLE normalan, ali je nađena povećana koncentracija topivog Fas-a koji povećava ekspresiju apoptotičkog inhibitora BCL<sub>2</sub> i povećava spontanu apoptozu in vitro limfocita SLE bolesnika. To dovodi do

prisutnosti autoreaktivnih T i B stanica, ali i kvantitativnih i kvalitativnih promjena u oslobađanju i sastavu nukleosoma. Može biti podržano i smanjenom fagocitozom apoptotičkih stanica, nalaženjem nenuklearnog materijala u cirkulaciji u vidu oligonukleosoma koji potječu od apoptotičkih stanica.

Osim taloženja DNA/anti DNA kompleksa za patogeničnost antinuklearnih antitijela u lupus nefritisu je važna i unakrsna reaktivnost s epitopima unutar glomerula. Opisano je mnogo direktnih veza anti DNA i drugih lupusnih autoantitijela s glomerularnim antigenima (endotelni i epitelni površinski antigeni, pojedine komponente bazalne membrane, konstituenti matriksa). Prije nekoliko godina se spoznalo da se monoklonalna i poliklonalna anti DNA antitijela vežu za heparan sulfat (HS-intrinzički konstituent GBM, jako negativno nabijen i bitan za permeabilnost zbog promjene naboja), ali se nedavno uvidjelo da se radi o vezi za nukleosomsku strukturu. Pozitivno nabijeni histoni u nukleosomu omogućavaju vezu sa negativno nabijenim HS u GBM. Aktivacija komplekta uslijedi tek nakon vezivanja. Ukoliko se HS eliminira heparitinazom vezivanje naglo pada. Heparin i nekoagulantni heparinoidi mogu inhibirati vezivanje nukleosomskog kompleksa sa autoantitijelom za HS. To je ujedno i mogućnost novih terapijskih zahvata.

Autoimunost ima 30-40 od najmanje 2000 potencijalno intracelularnih ciljeva. Međutim kroz intramolekularnu epitopsku spregu ili T staničnu degeneraciju receptora, autoantitijela se razvijaju na širokom polju epi-

topa. Produkcija autoantitijela može biti inducirana i utjecajem antigena okoliša (antigenična ili idiotipska unakrsna reaktivnost, kostimulacijski signali koji prekidaju toleranciju), autoantigenima (oslobođeni autoantigeni, promjene u prezentaciji autoantigena) i/ili poremećajem mehanizma tolerancije u eliminaciji autoreaktivnih stanica. Opisan je niz idiotipova na anti DNA, anti Sm, reumatoidni faktor i antikardiolipinska antitijela. U lupusu idiotipovi mogu stvoriti antiidiotipska antitijela koja mogu reagirati sa mnoštvom različitih vlastitih antigena i poremetiti period aktivnosti bolesti. Međutim supresija aktivnosti bolesti manipulacijom idiotipskom mrežom pokazala se razočaravajućom u razvoju rezistencije. Antitijela na nukleosome (vjerojatno porijeklo iz apoptotičkih stanica) prva se razvijaju u SLE, nakon toga slijede ih anti DNA i antihistonska antitijela. T stanice specifične za nukleosome povećavaju se u SLE. Autoantitijelo / nukleosomski kompleks prvo aktivira monocite, potencira unakrsnu reaktivnost i bolest. Anti DNA, anti U<sub>1</sub>RNP i antiribosomalna P antitijela su u mogućnosti prodrijeti u živu stanicu i ući u jezgu. Cirkulirajuća kationska anti DNA antitijela su djelomično patogenična. Vežu se za tip IV kolagena i heparan sulfat glikozaminoglikansku komponentu glomerulobazalne membrane u SLE.

Američko reumatološko društvo odredilo je kriterije (ARA kriteriji) 1997. godine za postavljenje dijagnoze SLE sa 98% specifičnosti i 87% osjetljivosti među kojima je bubrežno oštećenje (proteinurija >500 mg/dU ili +++ ili cilindri, hipertenzija, porast kreatinina). Gotovo svi bolesnici imaju promjene na bubrežnom parenhimu, ali 50% bolesnika ima kliničku sliku nefritisa (proteinurija >500 mg/24 h). U početku bolesti slika je asimptomatska, iako neki razvijaju edeme u sklopu nefrotskog sindroma. U analizi urina vidi se proteinurija, eritrociturija, cilindriurija. Bolesnici koji imaju difuzni proliferativni glomerulonefritis imaju oštećenu bubrežnu funkciju i ukoliko se ne liječe agresivnom imunosupresivnom terapijom razvijaju renalnu insuficijenciju (5-10%).

Od 1982. WHO je prihvatila klasifikaciju lupus nefritisa prema bioptičkom materijalu u 6 histoloških oblika: normalni nalaz ili minimalne promjene, mezangijski nefritis, 3A. fokalni segmentalni GN (aktivni nekrotizirajući i aktivni sklerozirajući), 3 B. fokalni s proliferativnim lezijama, a aktivnim nekrotizirajućim, aktivnim sklerozirajućim, sklerozirajućim lezijama), difuzni GN (bez segmentalnih lezija, s aktivnim nekrotizirajućim, aktivnim sklerozirajućim, sklerozirajućim lezijama), difuzni membranski GN (čisti, udružen sa grupom II, III, IV) progredirajući sklerozirajući GN.

Histološka procjena aktivnosti bolesti ne korelira uvijek sa kliničkom slikom aktivnosti bolesti. Prognoza je najbolja kod bolesnika sa tip I i tip II prema WHO klasifikaciji i blažom fokalnom segmentalnom proliferacijom sa niskim stupnjem aktivnosti. Difuzni proliferativ-

ni glomerulonefritis ili tip IV ima skromnu prognozu. Prema bioptičkom nalazu procjenjuje se agresivnost terapijskog pristupa, iako se mora uzeti u obzir klinički tijek, te porast kreatinina, utilizacija komplementa i koncentracija antitijela na dsDNA. Bolesnici sa tip V GN nefritičke proteinurije i dobre bubrežne funkcije imaju dobru prognozu. Ukoliko je pridružen nefrotski sindrom terapijski pristup je kontroverzan. Za procjenu glomerularnog oštećenja indeks aktivnosti uključuje veličinu proliferacije, nekrozu/karioreksu, broj hijalinih tromba, stvaranje staničnih polumjeseca, kumulaciju leukocita, a indeks kroniciteta sklerozu glomerula i stvaranje fibroznih polumjeseca. Kod tubulointersticijskih lezija indeksom aktivnosti određuje se mononuklearna stanična infiltracija, a indeksom kroniciteta tubularna atrofija i intersticijska fibroza. Prognostički je najteži indeks kroniciteta 3 koji je najčešće vezan uz mlade osobe, posebice muškarce, a praćen je porastom kreatinina. Samim bubrežnim testovima nismo u mogućnosti razlikovati reverzibilnu ili ireverzibilnu promjenu u bubregu.

Liječenje sistemskog lupusa vođeno je primarno konceptom "lupusne aktivnosti". Stupanj i težina kliničkih poremećaja određuje vrstu terapije. Većina kliničkih manifestacija promptno pokazuje dobar učinak na primjenu kortikosteroda, ali imunosupresivna terapija i to ciklofosfamid je izrazito korisna u bolesnika sa zahvaćenošću "važnih organa" kao što su lupus nefritis i lupus CNS-a. Aktivnost bolesti osim kliničkih obilježja prati se i koncentracijom anti DNA antitijela i potrošnjom komplementa. Postoje protokoli praćenja aktivnosti upale kao što su SLE-DAI index itd.

Indikacija za specifičnu terapiju u lupus nefritis je: 1. klinička prezentacija (nefritički i nefrotski sindrom), 2. bubrežna biopsija (klasa IV, klasa III uz visoki stupanj aktivnost, klasa V sa nefrotskim sindromom), 3. klinički recidiv bolesti i to nefritički (porast kreatinina, porast proteinurije), proteinurički (porast proteinurije > 2g/d).

U lupus nefritisu WHO III i IV primjenjuje se kombinirana imunosupresivna terapija prema priloženoj shemi i to u vidu: 1.) prednison ili metilprednisonolom 1 mg/kg bar 6 tjedna ili u kombinaciji sa ciklofosfamidom 2-3 mg/kg peroralno ili 2.) u vidu pulsne terapije 1 g metilprednisonolona i.v. tri puta (svaki drugi dan) i potom 1 mg/kg/d 6 tj. i ciklofosfamid 750 do 1000 mg u infuziji 1x mjesečno bar 6 mjeseci, a potom u tromjesečnim intervalima bar tri godine. Kortikosteroidi se reduciraju prema kliničkom odgovoru i laboratorijskim nalazima specifičnih protutijela.

Mofetil mikofenolat za sada se upotrebljava kao mogući lijek kod bolesnika rezistentnih na standardnu terapiju i.v. CY i i.v. MP. Nije prvi izbor terapije.

Još jedna strateška mogućnost u liječenju teškim oblika lupus nefritisa javila u vidu liječenja kombinaci-

jom rituximaba (anti CD20 kimeričkih protutijela) i i.v. Cy. Neki centri pokušali su tip IV lupus nefritisa i liječiti visokim imunoablativnim dozama Cy (HDIC).

Intravenozna primjena imunoglobulina ostala je kao terapija imunotrombocitopenije u kombinaciji sa lupus nefritisom. Ukoliko postoje kontraindikacije za primjenu visokih doza kortikosteroida (dijabetes melitus, teška osteoporoza, psihoza, izraziti hiperkorticismam) pokušava se etablirati ciklosporin A kao imunomodulator u dozi od 2-4 mg/kg/d. Postoji niz lijekova koji su se pokazali od koristi djelujući svaki u svom segmentu patofiziološkog poremećaja u nastanku SLE, a to su: antikoagulantna terapija, antilipemici, AC inhibitori, hormoni (dehidroepiandrosteron), bromkriptin i potencijalna terapija SLE, a to su biološki agensi. Smisao te terapije je da specifično intereferira sa imunološkim procesom i

zaobilazi nespecifičnu imunosupresiju. Sastoji se u aktivaciji T stanica /T-B staničnoj kolaboraciji (monoklonska protutijela na CD40 ligand, CTLA-41G, monoklonska protutijela na B7,B20,B22) stvaranju anti dsDNA antitijela (IV imunoglobulini, LJP 394 A), obaranju anti dsDNA kompleksa (rekombinantna humana DNA-za, aktivaciji komplementa i vezivanju (monoklonska antiC5 protutijela), aktivaciji citokina i modulaciji (monoklonska IL10 protutijela, genska terapija). Terapija budućnosti je transplantacija koštane srži.

Netom su publicirane velike multicentrične studije liječenja proliferativnog lupus nefritisa i.v. ciklofosfamidom u kombinaciji sa kortikosteroidima i u nastavku mikofenolat mofetilom ili azotioprinom i pokazalo se da je učinkovitije i sigurnije nego dugotrajna terapija samim i.v. ciklofosfamidom

### Literatura

1. Chambers SA, Isenberg D. Anti B cell therapy in the treatment of autoimmune diseases. *Lupus* 2005;14: 210-214.
2. Looney RJ, Anolik J. and Sanz I. B cells as therapeutic targets for rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:180-185.
3. Davidson A, Diamond B, Wofsy D and Daikh D. Block and tackle: CTLA4Ig takes on lupus. *Lupus* 2005; 14:197-203.
4. Boumpas DT, Furie R, Manzi S. et al. For the BG 9588 Lupus Nephritis Trial Group. A short course of BG9588 (anti CD40 ligand antibody) improved serologic activity and decreased hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:719-727.
5. Fra GP, Avanzi GC, Bartoli E. Remission of refractory lupus nephritis.
6. Ingelfinger J, Schwartz R. Immunosuppression - The promise of Specificity. *N Engl J Med* 2005;353:836-838.