

BUBREŽNE PROMJENE U VASKULITISU: PRIKAZ BOLESNIKA

RENAL ABNORMALITIES IN VASCULITIS: CASE REPORT

KREŠIMIR GALEŠIĆ, JADRANKA MOROVIĆ-VERGLES, DANICA LJUBANOVIĆ*

Deskriptori: Vaskulitis – dijagnoza, komplikacije, imunologija, liječenje; Glomerulonefritis – etiologija, imunologija, patologija, liječenje; Antineutrofilna citoplazmatska protutijela – imunologija, u krvi

Sažetak. U radu je prikazano petnaestero bolesnika s vaskulitisom i bubrežnim promjenama: u šestoro bolesnika dijagnosticiran je mikroskopski poliangitis, u četvero Wegenerova granulomatoza, u dvoje mikroskopski poliangitis ograničen na bubrege, a u troje nodozni poliarteritis. U trinaestero bolesnika učinjena je biopsija bubrega, a nije u dvoje: u jedne bolesnice zbog uznapredovale bubrežne insuficijencije i smanjenih bubrega, a u drugog bolesnika jer je dijagnoza nodoznog poliarteritisa postavljena na osnovi drugih kliničkih i laboratorijskih nalaza. U jedanestero bolesnika biopsijom bubrega utvrđen je pauciimuni tip glomerulonefritisa. Zastupljenost polumjeseca u histološkim nalazima bila je 20–100%. Polumjeseci su bili celularni, odnosno fibrocelularni, rjeđe fibrozni. U četrnaestero bolesnika bubrežna insuficijencija (vrijednosti kreatinina 215–1224 $\mu\text{mol/L}$) bila je prisutna pri postavljanju dijagnoze, a samo je u jednog bolesnika koncentracija kreatinina u krvi tijekom dijagnostičkog postupka bila granična (115 $\mu\text{mol/L}$). Bolesnici s glomerulonefritisom liječeni su primjenom glukokortikoida i ciklofosfamida, a petero bolesnika s plućnim manifestacijama bolesti i/ili uznapredovalom bubrežnom insuficijencijom i plazmaferezom. Tijekom liječenja dijalizirano je osmero bolesnika. Godinu dana nakon početka liječenja kompletna ili parcijalna remisija postignuta je u devetero bolesnika, a petero bolesnika nastavilo je liječenje dijalizom zbog kronične bubrežne insuficijencije. Bolesnik s Wegenerovom granulomatozom u ulceroznim kolitism koji je operiran zbog toksičnog megakolona umro je sedmoga postoperativnog dana zbog sepse.

Descriptors: Vasculitis – diagnosis, complications, immunology, therapy; Glomerulonephritis – etiology, immunology, pathology, therapy; Antibodies, antineutrophil cytoplasmic – immunology, blood

Summary. Fifteen patients with vasculitis and renal manifestations have been analyzed. All patients had renal manifestation of vasculitis. Renal biopsy was performed in 13 patients: 6 patients had microscopic polyangiitis, 4 Wegener's granulomatosis, 2 microscopic polyangiitis limited to the kidneys and 3 polyarteritis nodosa. Renal biopsy was not performed in 2 patients. One patient had renal insufficiency and small kidneys and one patient had polyarteritis nodosa. The diagnosis of the polyarteritis nodosa in this last patient was made because of other clinical and laboratory data. Pauci-immune type of glomerulonephritis was found in 11 patients. The crescents, usually cellular, fibrocellular and rarely fibrotic, were present in 20–100% glomeruli. Renal insufficiency at baseline was present in 14 patients (creatinine 215–1224 $\mu\text{mol/L}$). Only one patient had borderline renal function when the diagnosis of vasculitis was made (creatinine 115 $\mu\text{mol/L}$). All patients with glomerulonephritis were treated with glucocorticosteroids and cyclophosphamide. Five patients with pulmonary manifestations of disease or advanced renal failure also were treated with plasmapheresis. Eight patients were treated by hemodialysis. The complete or partial remission in the first year of the follow-up was reached in 9 patients, and 5 patients were treated by chronic dialysis due to chronic renal failure. One patient with Wegener's granulomatosis died after he developed toxic megacolon and postoperative sepsis.

Liječ Vjesn 2009;131:4–9

Bubrezi su često zahvaćeni tijekom vaskulitisa. Glavna značajka vaskulitisa je upala stijenki krvnih žila. Stoga dijagnosticiranje vaskulitisa zahtijeva prepoznavanje znakova i simptoma upale krvnih žila. Klasifikacija Chapel Hill dijeli vaskulitise u tri skupine: vaskulitis velikih, srednje velikih i malih krvnih žila^{1–3} (tablica 1).

Bubrezi su češće zahvaćeni u sindromu vaskulitisa malih krvnih žila udruženih s ANCA-protutijelima nego u vaskulitisima srednje velikih krvnih žila, dok je bolest bubrežnog parenhima izuzetno rijetka u vaskulitisima velikih krvnih žila.^{4–7} Najčešća histološka promjena u bubrežima u bolesnika s ANCA-vaskulitisima je pauciimuni nekrotizirajući glomerulonefritis s polumjesecima. Ako se ne liječi, mortalitet je visok.

U ANCA-vaskulitise ubrajamo: Wegenerovu granulomatozu, mikroskopski poliangitis, Churg-Straussov sindrom i

mikroskopski poliangitis ograničen na bubrege. Uključujemo ih u istu dijagnostičku kategoriju s vaskulitisom srednje velikih krvnih žila – nodoznim poliarteritisom jer su uz glomerule često zahvaćene i arterije⁴ (tablica 2). Pažljiva evaluacija histoloških i kliničkih značajki važna je u prepoznavanju određenog oblika vaskulitisa.

Wegenerova granulomatoza oblik je vaskulitisa malih krvnih žila obilježen granulomima u području gornjeg i donjeg dišnog sustava te bubrega. Klinički se najčešće očituje rino-

* **Odjel za nefrologiju** (prof. dr. sc. Krešimir Galešić, dr. med.), **Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti** (prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles, dr. med.), **Odjel za patologiju, KB »Dubrava«, Zagreb** (doc. dr. sc. Danica Ljubanović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. K. Galešić, KB Dubrava, Interna klinika, 10000 Zagreb, Av. G. Suška 6, e-mail: kresog@kdb.hr

Primljeno 21. studenoga 2007., prihvaćeno 29. kolovoza 2008.

Tablica 1. Klasifikacija vaskulitisa Chapel Hill
Table 1. Chapel Hill classification vasculitis

<i>Vaskulitis velikih krvnih žila/Large blood vessels vasculitis</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Takayasuov arteritis/Takayasu arteritis • Temporalni arteritis/Temporal arteritis
<i>Vaskulitis srednje velikih krvnih žila/Medium-sized blood vessels vasculitis</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Nodozni poliarteritis/Polyarteritis nodosa • Kawasakijska bolest/Kawasaki disease • Izolirani angitis središnjega živčanog sustava /Central nerve system isolated angiitis
<i>Vaskulitis malih krvnih žila/Small blood vessels vasculitis</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Purpura Henoch-Schönlein/Henoch-Schönlein purpura • Esencijalna krioglobulinemija/Essential cryoglobulinemia • Hipersenzitivni vaskulitis/Hypersensitivity vasculitis • Vaskulitis u sklopu autoimunih bolesti vezivnog tkiva /Connective tissue autoimmune disease vasculitis • Vaskulitis kao posljedica virusnih infekcija/Viral vasculitis • Vaskulitis udružen s ANCA-protutijelima – ANCA-vaskulitisi (Wegenerova granulomatoza, Churg-Straussov sindrom, mikroskopski poliangitis i mikroskopski poliangitis ograničen na bubrege) /ANCA antibodies associated vasculitis– ANCA associated vasculitides (Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis, microscopic polyangiitis limited to kidney)

Tablica 2. Bubrežne promjene u bolesnika s vaskulitisa
Table 2. The renal changes in patients with vasculitis

Vrsta vaskulitisa Vasculitis	% bolesnika s bubrežnim promjenama Patients with renal changes (%)	Glomerulonefritis Glomerulonephritis	Promjene krvnih žila Renal vessels lesions
Polyarteritis nodosa Polyarteritis nodosa	40–90	rijetko rare	mikroaneurizme microaneurysms
Mikroskopski poliangitis Microscopic polyangiitis	80–90	prisutan present	vaskulitis 15–35% vasculitis 15–35%
Wegenerova granulomatoza Wegener's granulomatosis	75–85	prisutan present	vaskulitis 8% vasculitis 8%
Churg-Straussov sindrom Churg-Strauss syndrome	25–40	prisutan present	vaskulitis rijetko vasculitis rare

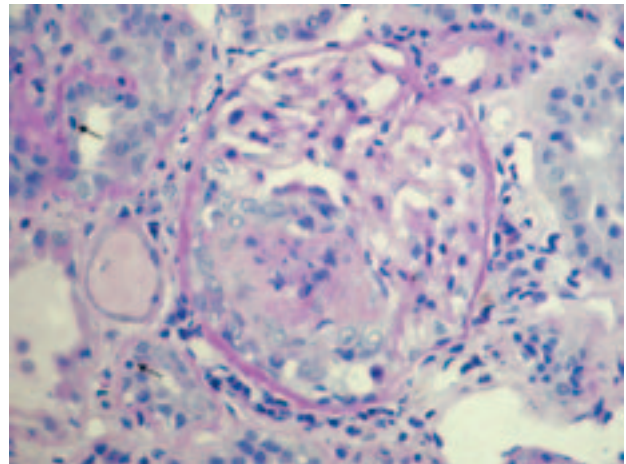
sinusitisima, plućnim krvarenjima, hematurijom i bubrežnom insuficijencijom.^{8–11}

Mikroskopski poliangitis oblik je sistemskog vaskulitisa koji se klinički očituje hematurijom, bubrežnom insuficijencijom i plućnim krvarenjima, ali za razliku od Wegenerove granulomatoze, gornji dišni sustav nije zahvaćen.

Churg-Straussov sindrom alergijski je granulomatozni angitis koji se očituje astmom, bubrežnom insuficijencijom i nalazom eozinofilije. Bubrežne promjene su rjeđe nego u ostala dva tipa ANCA-vaskulitisa.

Mikroskopski poliangitis ograničen na bubrege oblik je ANCA-vaskulitisa ograničenog na bubrege, tj. bez zahvaćenosti drugih organa.

Nodozni poliarteritis je nekrotizirajući vaskulitis malih i srednje velikih arterija sa zahvaćanjem više organskih sustava. Bubrežne promjene u ovom tipu vaskulitisa su rijetke i nikad ne zahvaćaju glomerule. Zahvaćenost bubrega najčešće se klinički očituje makrohaturijom ili mikrohematurijom, umjerenom proteinurijom, sporoprogredirajućom bubrežnom insuficijencijom i hipertenzijom. Čest je razvoj aneurizmi bubrežnih arterija.



Slika 1. Nekrotizirajući ANCA-glomerulonefritis (Wegenerova granulomatoza). Vidljiva je segmentalna nekroza sa sitnim celularnim polumjesecom. Ostatak glomerula je uredne morfologije. U intersticiju je prisutna upalna infiltracija uz tubulitis (strelice, PAS, ×400).

Figure 1. Necrotizing ANCA glomerulonephritis (Wegener's granulomatosis). A glomerulus shows segmental necrosis with small cellular crescent formation. The non-necrotic segments are histologically unremarkable. There is interstitial inflammation, including tubulitis (arrows, PAS, ×400).

U skupini ANCA-vaskulitisa histološke promjene u bregu ponajprije su po tipu paucimunoga nekrotizirajućega glomerulonefritisa s polumjesecima (slika 1). Po učestalosti to je najčešći oblik brzo-progresivnog glomerulonefritisa.^{12,13} Postotak glomerula zahvaćenih nekrozom i polumjesecima različit je od bolesnika do bolesnika, no u više od 50% bolesnika zahvaćeno je više od 50% glomerula. Često je upalni infiltrat prisutan u intersticiju bubrega, a u Wegenerovoj granulomatozi i Churg-Straussov sindromu ponekad se nađu i granulomi u intersticiju. Arteriolititis, arteritis ili medularni angitis prisutni su u 10–20% bolesnika. Najčešće su zahvaćene interlobularne arterije.^{14,15}

Većina bolesnika s paucimunim tipom glomerulonefritisa ima prisutna ANCA-protutijela u krvi¹⁶ (tablica 3). ANCA-protutijela su specifična protutijela na antigene u citoplazmatskim granulama neutrofilnih granulocita i lizosomima monocita. S pomoću indirektno imunofluorescentne mikroskopije mogu se razlučiti dva oblika ANCA-protutijela: citoplazmatska ANCA (c-ANCA) i perinuklearna ANCA (p-ANCA). Citoplazmatsko c-ANCA je protutijelo na proteinazu 3, a p-ANCA protutijelo na mijeloperoksidazu.¹⁷ Titar ANCA-protutijela ne korelira uvijek s aktiv-

Tablica 3. Prevalencija ANCA-protutijela u vaskulitisu malih krvnih žila
Table 3. The prevalence of ANCA-antibodies in small vessels vasculitis

Tip vaskulitisa Vasculitis	c-ANCA %	p-ANCA %
Wegenerova granulomatoza Wegener's granulomatosis	85	10
Mikroskopski poliangitis Microscopic polyangiitis	14–45	45–80
Churg-Straussov sindrom Churg-Strauss syndrome	25	65
Mikroskopski poliangitis ograničen na bubrege Microscopic polyangiitis limited to kidney	10	60
Polyarteritis nodosa Polyarteritis nodosa	5	15

nosti bolesti. Oko 10% bolesnika s mikroskopskim poliangitisom i Wegenerovom granulomatozom nema prisutna ANCA-protutijela u cirkulaciji. Ti bolesnici obično su mlađe životne dobi, češće s nefrotskim sindromom i lošijom prognozom od bolesnika s prisutnim ANCA-protutijelima.¹⁸

Klinički se bubrežni vaskulitis najčešće očituje mikroskopskom hematurijom i/ili proteinurijom. U ranoj fazi vaskulitisa bubrežna funkcija može biti uredna, ali česta su nagla pogoršanja bubrežne funkcije te je stoga pravodobna dijagnoza vaskulitisa uz započeto liječenje izuzetno važna.

U radu su prikazani bolesnici s vaskulitisima i bubrežnim promjenama koji su liječeni na Odjelu nefrologije KB Dubrava. Prikazani su najvažniji klinički i histološki nalazi kod pojedinih tipova vaskulitisa te utjecaj tih nalaza na uspjeh liječenja i prognoze bolesti.

Bolesnici i metode

Retrospektivno su analizirani podatci petnaestero bolesnika s vaskulitisom i bubrežnom bolešću liječenih na Odjelu za nefrologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava. Prosječna dob bolesnika bila je 56,6 godina. Bolesnici s vaskulitisom klasificirani su prema klasifikaciji vaskulitisa Chapel Hill. Glomerulonefritis s polumjesecima definiran je prisutnošću polumjeseca u više od 50% glomerula u bioptatu bubrežnog tkiva.

Klinička obilježja i laboratorijski nalazi zabilježeni su pri dijagnosticiranju bolesti i tijekom praćenja bolesnika.

O zahvaćenosti gornjeg dijela dišnog sustava radilo se ako je klinički ili radiološki dijagnosticiran sinusitis, otitis media, nazalna kongestija i rinitis, dok se zahvaćenost donjega dišnog sustava očitovala: hemoptizom, plućnim krvarenjem, respiracijskom insuficijencijom i/ili radiološkim promjenama na plućima (infiltratima, nalazom nodusa ili kavitacija bez znakova infekcije). Protokol liječenja bio je ovakav: pulsovi glukokortikoida (maksimalno 1 gram/dan) tijekom tri uzastopna dana, potom metilprednisolonom u dozi 1 mg/kg tjelesne težine/dan peroralno uz postupno sniženje doze. Uz glukokortikoide primjenjivan je i ciklofosfamid u dozi 1,5–2 mg/kg tjelesne težine/dan. Bolesnici su liječeni navedenim imunosupresivima tijekom jedne godine, dok je manji dio pacijenata i nakon prve godine zbog aktivnosti bolesti liječen niskim dozama glukokortikoida. Nakon poboljšanja kliničkog stanja bolesnika i poboljšanja laboratorijskih nalaza postepeno je snižavana doza glukokortikoida. Plazmafereza je primijenjena u bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom, u bolesnika koji su dijalizirani i u bolesnika s plućnim krvarenjima. U dvoje bolesnika s nodoznim poliarteritisom učinjena je angiografija zbog sumnje na aneurizme bubrežnih arterija i visceralnih organa.

Za određivanje ANCA-protutijela u svih bolesnika primijenjena je metoda indirektno imunofluorescencije i ELISA. Aktivnost bolesti ocijenjena je visinom titra ANCA, nije određivana razina specifičnog antigena PR3, MPO-ANCA.

Statistička obrada podataka učinjena je Studentovim t-testom. Rezultati istraživanja izraženi su kao aritmetičke sredine (\bar{x}) \pm standardne devijacije (SD). Razlika među skupinama smatrana je statistički značajnom na razini od 95% ($p < 0,05$).

Rezultati

Od petnaestero bolesnika s vaskulitisom, u šestoro je dijagnosticiran mikroskopski poliangitis, u četvero Wegenerova granulomatoza, u troje nodozni poliarteritis, a u dvoje

mikroskopski poliangitis ograničen na bubrege. Bolesnici, sedam muškaraca i osam žena, bili su u dobi od 36 do 77 godina, prosječne dobi 56,6 godina. Biopsija bubrega učinjena je u trinaestero bolesnika, a nije u dvoje bolesnika: jednog s nodoznim poliarteritisom i u bolesnice s mikroskopskim poliangitisom ograničenim na bubrege zbog kronične renalne insuficijencije i skvrčenih (smanjenih) bubrega (tablica 4).

Simptomi ili patološki nalazi od strane dišnog sustava bili su prisutni u devet od petnaest bolesnika. Zahvaćenost donjeg dijela dišnog sustava očitovale se najčešće hemoptizama. Gastrointestinalni simptomi su, također, bili česti (9 bolesnika), najčešće: abdominalna bol, proljevi, mučnine, a u jednog bolesnika dijagnosticiran je ulcerozni kolitis. Artritis/artralgijske nađeni su u sedmero bolesnika. U troje bolesnika zabilježene su vaskulitične promjene na koži. Od ostalih simptoma bili su prisutni vrućica, gubitak tjelesne težine i neuropatija (u svo troje bolesnika s nodoznim poliarteritisom).

Od dvanaest bolesnika s pozitivnim ANCA-protutijelima, u petoro su nađena c-ANCA, a u osmero p-ANCA. U jedne bolesnice s mikroskopskim poliangitisom bila su pozitivna i c-ANCA i p-ANCA, ali je titar p-ANCA bio značajno viši. ANCA su bila negativna u troje bolesnika, od kojih je u dvoje dijagnosticiran nodozni poliarteritis a u jednoga Wegenerova granulomatoza. Hematurija (češće mikrohematurija) bila je prisutna u svih bolesnika, a proteinurija u 14 bolesnika (raspon 1–8,8 grama/dan). Bubrežna insuficijencija je kod dijagnosticiranja bolesti bila prisutna u četrnaest bolesnika (vrijednosti kreatinina 215–1224 $\mu\text{mol/L}$), a samo u jednog bolesnika koncentracija kreatinina u krvi je kod postavljanja dijagnoze vaskulitisa bila granična (kreatinin 115 $\mu\text{mol/L}$).

U 11 bolesnika biopsijom bubrega dijagnosticiran je pauciimuni tip glomerulonefritisa s 20–100 polumjeseca. Polumjeseci su bili celularni, fibrocelularni a rjeđe fibrozni. U dvoje bolesnice s nodoznim poliarteritisom u bioptatu bubrega nisu nađene histološke promjene u glomerulima, ali su u intersticiju nađeni obilni mononuklearni infiltrati i fibrinoidna nekroza stijenke kapilara.

Bolesnici su liječeni inicijalno pulsovima glukokortikoida uz peroralnu primjenu ciklofosfamida. U petoro bolesnika učinjena je i plazmafereza, a osmero je u samom početku liječeno i dijalizom. U prosjeku je plazmafereza primjenjivana 5 do 8 puta, samo u jednog bolesnika s teškom kliničkom slikom Wegenerove bolesti, plazmafereza je primijenjena dva puta, budući da je pacijent brzo umro zbog toksičnog megakolona.

Bolesnici su dijalizirani 3–6 puta tijekom akutne faze bolesti, te je sedmero bolesnika nakon tri mjeseca do 3 godine završilo na kroničnom programu hemodijalize. U prvoj godini praćenja kompletna ili parcijalna remisija bolesti postignuta je u devetero bolesnika, a petoro bolesnika je na programu dijalize zbog razvoja kronične bubrežne insuficijencije. Jedan bolesnik s Wegenerovom granulomatozom i ulceroznim kolitisom u kojeg se razvio toksični megakolon, zbog čega je bio operiran, umro je od sepse.

Rasprava

U radu su prikazani kliničko-patološki i laboratorijski nalazi petnaestero bolesnika s vaskulitisom i promjenama na bubrežima. Od petnaest bolesnika u jedanaestero je dijagnosticiran ANCA-pozitivan vaskulitis, u troje nodozni poliarteritis i u jednog bolesnika Wegenerova granulomatoza bez pozitivnih ANCA-protutijela.

Tablica 4. Klinička i laboratorijska obilježja bolesnika s ANCA-vaskulitisom
Table 4. The clinical laboratory findings in patients with ANCA-vasculitis

Pacijent Patient	Dob godine Age	Diagnoza Diagnosis	c-ANCA-titar c-ANCA-titer	p-ANCA-titar p-ANCA-titer	Dišni sustav Respiratory organs	Zglobovi Joints	Gastroint. sustav Digestive tract	Koža Skin lesions	Kreatinin (μmol/l) bazalno Creatinine baseline level (μmol/l)	Kreatinin (μmol/l) nakon mjesec dana Creatinine level after one month (μmol/l)	Polumjeseci (% glomerula) Crescents (% of affected glomeruli)	Plazmafereza Plasmapheresis	Dijaliza Dialysis
1	66	Mikroskopski poliangitis Microscopic polyangiitis	+	+ 1:160	hemoptize hemoptysis	-	+	-	396	198	30	-	-
2	58	Poliarteritis nodoza Polyarteritis nodosa	-	-	-	+	+	-	215	95	biopsija nije učinjena biopsy was not performed	-	-
3	64	Mikroskopski poliangitis ograničen na bubrege Microscopic polyangiitis limited to kidney	-	+ 1:640	-	-	-	-	790	392	60	+	+
4	42	Mikroskopski poliangitis Microscopic polyangiitis	-	+ 1:640	hemoptize hemoptysis	-	+	-	815	455	80	+	+
5	67	Wegenerova granulomatoza Wegener's granulomatosis	+	- 1:512	hemoptize hemoptysis	+	+	-	398	250	70	-	-
6	64	Mikroskopski poliangitis ograničen na bubrege Microscopic polyangiitis limited to kidney	-	+ 1:2560	-	-	-	-	377	200	biopsija nije učinjena biopsy was not performed	-	-
7	45	Mikroskopski poliangitis Microscopic polyangiitis	+	- 1:160	-	-	-	-	115	110	35	-	-
8	64	Poliarteritis nodoza Polyarteritis nodosa	-	+ 1:2048	-	-	-	+	518	302	0	-	-
9	77	Mikroskopski poliangitis Microscopic polyangiitis	-	+ 1:160	hemoptiza hemoptysis	+	+	-	657	387	50	+	+
10	48	Wegenerova granulomatoza Wegener's granulomatosis	+	- 1:1280	hemoptiza hemoptysis	+	+	+	239	130	50	-	-
11	68	Mikroskopski poliangitis Microscopic polyangiitis	-	+ 1:256	pleuralni izljev pleural effusion	-	-	-	1224	503	100	-	+
12	36	Wegenerova granulomatoza Wegener's granulomatosis	-	-	rinitis rhinitis	+	-	-	600	300	80	-	+
13	51	Poliarteritis nodoza Polyarteritis nodosa	-	-	-	+	+	-	802	374	0	-	+
14	51	Mikroskopski poliangitis Microscopic polyangiitis	-	+ 1:160	infiltrat pluća lung infiltrate	-	+	-	968	400	20	+	+
15	48	Wegenerova granulomatoza Wegener's granulomatosis	+	- 1:280	plućni granulomi lung granuloma	+	+	+	900	378	100	+	+
									Srednja vrijednost 600,9 Arithmetic mean 600.9 SD 315,5	Srednja vrijednost 298,3 Arithmetic mean 298.3 SD 128,9			
												P<0,001	

Hipertenzija je čest nalaz u vaskulitisu.^{4,5,7} U dvanaestero naših bolesnika utvrđena je arterijska hipertenzija, a samo troje bilo je normotenzivno. S obzirom na različita klinička očitovanja bolesti, ali s dominantnom zahvaćenosti bubrega koja se klinički očitovala mikrohematurijom i/ili proteinurijom odnosno bubrežnom insuficijencijom u trinaestero bolesnika učinjena je biopsija bubrega a u dvoje renalna angiografija.

Bubrežne promjene su česte i obično teškog stupnja u ANCA-vaskulitisa, a histološki se najčešće radi o paucimunom tipu brzoprogresivnog glomerulonefritisa.^{5-7,12-15}

Nedostatak ili oskudni depoziti na imunofluorescenciji ili u nalazu elektronske mikroskopije govore u prilog paucimunom tipu glomerulonefritisa. U jedanaestero naših bolesnika s ANCA-pozitivnim vaskulitisom dijagnosticiran je paucimuni tip glomerulonefritisa. Histološki, bili su u biopatu bubrega tih jedanaestero bolesnika prisutni polumjeseci (zahvaćenost glomerula polumjesecima bila je 20–100%), pretežito celularni odnosno fibrocelularni a rjeđe fibrozni. Klinički se zahvaćenost bubrega u ovih bolesnika očitovala brzoprogresivnim glomerulonefritisom. Hauer i suradnici su u 173 bolesnika na osnovu biopata bubrega utvrdili prisutnost celularnih polumjeseca u 45%, a fibroznih u 23% glomerula.¹³ Postotak polumjeseca u naših bolesnika uključivši i fibrozne polumjesece iznosio je 85%, što upućuje na veću aktivnost bolesti u naših bolesnika.

U dvoje naših bolesnika u kojih nisu nađeni polumjeseci u glomerulima u histološkom nalazu bubrežnog biopata dijagnosticiran je nodozni poliarteritis.

U histološkim nalazima biopata bubrega svih naših bolesnika bile su prisutne promjene u intersticiju: umjerena do obilna infiltracija mononukleara, edem intersticija, umjerena do difuzna fibroza intersticija te tubularna atrofija, a u bolesnika s vrlo aktivnom Wegenerovom bolešću i krvarenje u intersticiju.

Sukladno našim nalazima i Hauer sa suradnicima opisuje slične promjene intersticija u bolesnika s ANCA-vaskulitisom i bubrežnim promjenama. Naime, oni navode infiltrate u intersticiju u 92% svojih bolesnika, pretežito infiltrate mononukleara uz prisutnost fibroze intersticija različitog stupnja u većine bolesnika.¹³

Važno je naglasiti da ne postoji patognomoničan histološki nalaz bubrega za bilo koji tip ANCA-vaskulitisa. U literaturi se nalaze podatci o češćem nalazu glomeruloskleroze, intersticijske fibroze i tubularne atrofije u mikroskopskom polianguitisu i mikroskopskom polianguitisu ograničenom na bubrežni u usporedbi s Wegenerovom bolešću.¹² Moguće objašnjenje tomu je u kašnjenju s dijagnozom mikroskopskog polianguitisa budući da bolesnici s Wegenerovom granulomatozom zbog simptoma od strane dišnog sustava ranije zatraže liječničku pomoć.

Vaskulitis malih krvnih žila udruženih s ANCA najčešći je oblik vaskulitisa u odraslih osoba, dok je Henoch-Schönleinova purpura najčešći oblik vaskulitisa malih krvnih žila u djece. Nalaz ANCA-protutijela u vaskulitisa upućuju na moguću ulogu ovih protutijela u patogenezi bolesti.^{16,17} ANCA-protutijela su heterogena skupina cirkulirajućih protutijela usmjerenih primarno protiv antigena u granulama neutrofila i lizosoma monocita. c-ANCA-protutijela usmjerena su protiv neutralne serinske proteinaze i javljaju se obično u Wegenerovoj granulomatozi, rjeđe se javljaju u Churg-Strausovoj bolesti i mikroskopskom polianguitisu. P-ANCA-protutijela su usmjerena ponajprije na mijeloperoxidazu (a mogu biti i na druge antigene, primjerice elastazu, lizozime, laktoferin, katepsin G i dr.) i obično su po-

zitivna u bolesnika s mikroskopskim polianguitisom (tablica 3). I neki lijekovi (propiltiouracil, hidralazin i D-penicilamin) mogu inducirati pojavu p-ANCA.¹⁹

Patofiziološka uloga ANCA-protutijela u vaskulitisa nije do kraja razjašnjena. Najvjerojatnije, ANCA-protutijela aktiviraju neutrofile, nakon čega slijedi oslobađanje kisikovih radikala, degranulacija i oslobađanje lizosomskih enzima kao što su elastaze, metaloproteinaze uključivši i antigene koji aktiviraju ANCA.¹⁷ Oslobođeni produkti iz neutrofila su toksični za endotel. ANCA također povećavaju stvaranje citokina u neutrofilima, najviše interleukina-1 β koji stimulira lokalni upalni proces. Odgovor neutrofila je pojačan i s pomoću TNF- α koji interferira između ANCA-protutijela i neutrofila.

U jedne naše bolesnice koja je godinama liječena propiltiouracilom dijagnosticirana je bubrežna bolest s već razvijenom bubrežnom insuficijencijom i visokim titrom p-ANCA pa smo pretpostavili da je bubrežni vaskulitis uzrokovan vjerojatno uzimanjem tog lijeka. Biopsija bubrega nije učinjena jer su bubrezi bili smanjeni. Klinički se zahvaćenost bubrega očitovala nefrotskim sindromom, mikrohematurijom i azotemijom uz već spomenuti visoki titar p-ANCA. Izostavljen je propiltiouracil i započeto liječenje glukokortikoidima i ciklofosfamidom.

Opisani su bolesnici i s ANCA-negativnim vaskulitisima.¹⁸ Bolesnici s ANCA-negativnim vaskulitisima imaju manje izvanbubrežnih simptoma uključivši plućne, očne, ušne i nazalne simptome, i uglavnom su mlađe životne dobi. U troje naših bolesnika ANCA-protutijela bila su negativna: u dvoje bolesnika s poliarteritis nodosa i jednog bolesnika s Wegenerovom bolešću.

Uvriježeni način liječenja sistemskih vaskulitisa udruženih s ANCA jest primjena pulseva glukokortikoida s nastavkom uzimanja glukokortikoida peroralno i primjena ciklofosfamida najmanje dvije godine, odnosno barem godinu dana nakon postizanja remisije.¹⁶

Svi naši bolesnici liječeni su glukokortikoidima i ciklofosfamidom, a plazmafereza je primijenjena u petero naših bolesnika. U samom početku bolesti osmero bolesnika liječeno je i dijalizom zbog bubrežne insuficijencije.

Plazmafereza je učinkovita u liječenju bolesnika s paucimunim tipom glomerulonefritisa (mikroskopski polianguitis, Wegenerova granulomatoza) budući da se tom metodom uklanjaju ANCA-protutijela i upalni medijatori iz plazme bolesnika.^{9-11,16} Plazmafereza se prema rezultatima studija pokazala korisnom u liječenju vaskulitisa osobito kada je prisutno plućno krvarenje (hemoptiza) i uznapredovala bubrežna insuficijencija.

Nakon prve godine liječenja kompletna ili parcijalna remisija bolesti je postignuta u devetero bolesnika (60% bolesnika), a petero bolesnika nastavilo je liječenje dijalizom zbog razvoja kronične bubrežne insuficijencije. Slične rezultate dobili su Alexopoulos i sur. koji su pratili 34 bolesnika s ANCA-vaskulitisom i bubrežnim promjenama u prosjeku 20 mjeseci, što je nešto kraći period od našeg, a postotak remisija u navedenih autora iznosio je 70%.⁶

Rezistencija na liječenje najčešća je u bolesnika koji su prilikom dijagnoze bolesti imali visok serumski kreatinin, visok stupanj kroniciteta intersticija i glomeruloskleroze.^{5-7,14,20} Novi pristupi u liječenju ANCA-vaskulitisa su primjena metotreksata, mikofenolata, etanercepta (anti-TNF-lijek) te rituksimaba (protutijela na CD20). Rituksimab je i adjuvantna terapija u liječenju Wegenerove granulomatoze uz dobre rezultate.^{16,21-24}

Od 2007. godine u našoj Klinici, na Odjelu nefrologije i u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju aktivnost vaskulitisa procjenjujemo na osnovi BVAS-bodovanja (skora), što nismo sustavno radili prije pa u ovoj retrospektivnoj studiji nismo naveli ovaj danas općeprihvaćeni sustav bodovanja aktivnosti bolesti.²⁵

L I T E R A T U R A

- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K i sur. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187–92.
- Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel Vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337:1512–23.
- Mansi A, Opran A, Bosner P. ANCA-associated small-vessels vasculitis. *Am J Physician* 2002;60:1615–20.
- Samarkos M, Loizou S, Vaiopoulos G, Davies KD. The clinical spectrum of primary vasculitis. *Sem Arthr Rheum* 2005;35:95–111.
- Kaplan-Pavlović, Cerk K, Kvered R, Lindić J, Vizjak A. Clinical prognostic factors of renal outcome in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated glomerulonephritis in elderly patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:v5–v7.
- Alexopoulos E, Gionanlis L, Papayianni E, Kokolina E, Leontini M, Memmos D. Predictors of outcome in idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis (IRPGN). *BMC Nephrology* 2006;7:16.
- Hauer HA, Bajema IM, Hagen CH i sur. Long-term renal injury in ANCA-associated vasculitis: an analysis of 31 patients with follow-up biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:587–96.
- Aasard K, Bostad L, Hammerstrom J, Jorstad S, Iversen BM. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:953–60.
- Sugimoto T, Deji N, Kume S i sur. Pulmonary-renal syndrome, diffuse pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis, associated with Wegener's granulomatosis effectively treated with early plasma exchange therapy. (DOI : 10.2169/internalmedicine.46.6070).
- Klemmer PJ, Chalemskulrat W, Michael S i sur. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1149–53.
- Nguyen T, Martin MK, Indrikovs J. Plasmapheresis for diffuse alveolar hemorrhage in a patient with Wegener's granulomatosis: case report and review of the literature. *J Clin Apheresis* 2005;20:230–4.
- Hauer A, Bajema IM, van Houwelingen HC. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: Differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int* 2002;61:80–89.
- Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC i sur. Long-term renal injury in ANCA-associated vasculitis: an analysis of 31 patients with follow-up biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:587–96.
- Bajema IM, Hagen EC, Hermans J. Kidney biopsy as a predictor for renal outcome in ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999;56:1751–8.
- Bajema IM, Hagen EC, Hansen BE. The renal histopathology in systemic vasculitis: an international survey study of inter-and intra-observer agreement. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1989–95.
- Belmont HM. Treatment of ANCA-associated systemic vasculitis. *Bull NYU Hosp Joint Dis* 2006;64:60–6.
- Passen P, Tervaert JWC, Hering P. Mechanisms of vasculitis: How pauci-immune is ANCA-associated renal vasculitis. *Nephron Exp Nephron* 2007;105:e10–e16.
- Chen M, Yu F, Wang SX. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:599–605.
- Wiik A. Clinical and laboratory characteristics of drug-induced vasculitic syndromes. *Arth Res Ther* 2005;7:191–2.
- Hogan SL, Falk R, Chin H i sur. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005;143:621–31.
- Ricciardi V, Valesini G. Terapia della granulomatosi Wegener. *Reumatismo* 2004;56:69–76.
- Joy MS, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ, Nachman PH. A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transpl* 2005;20:2725–32.
- Ferrero AJ, Day CJ, Drayson MT, Savage CO. Effective therapeutic use of rituximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transpl* 2005;20:622–5.
- Puechal X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Joint Bone Spine* 2007;XX:1–9.
- Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ i sur. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994;87:671–8.

UČESTALOST PRIJELOMA KUKA U HRVATSKOJ U PACIJENATA U DOBI OD 65 I VIŠE GODINA

HIP FRACTURE INCIDENCE IN CROATIA IN PATIENTS AGED 65 YEARS AND MORE

TANJA POTOČKI KARAČIĆ, BRANKO KOPJAR*

Deskriptori: Prijelomi kuka – epidemiologija; Hrvatska – epidemiologija

Sažetak. Uvod: Učestalost prijeloma kuka u Hrvatskoj nije dovoljno poznata, kao ni varijacije među regijama. Cilj našeg istraživanja bio je 1) procijeniti učestalost prijeloma kuka u Hrvatskoj i 2) analizirati razlike učestalosti između priobalne i kontinentalne Hrvatske. Metode: Slučajevi prijeloma kuka u 2003. godini u dobnoj skupini od 65 godina i više identificirani su iz nacionalne baze podataka bolničkih računa. Podaci o promatranoj populaciji dobiveni su iz popisa stanovništva Republike Hrvatske. Stopa učestalosti između priobalne i kontinentalne Hrvatske uspoređivana je metodom direktne standardizacije za dob i spol. Rezultati: Ustanovljen je 3.261 slučaj prijeloma kuka u 2003. godini, ili 4,70 slučaja na 1.000 stanovnika (95% CI 4,54–4,87 na 1.000). Dobno i spolno standardizirana stopa učestalosti statistički je značajno veća (<0,05) u kontinentalnoj (5,01 na 1.000, 95% CI 4,81–5,21 na 1.000) nego u priobalnoj Hrvatskoj (4,04 na 1.000, 95% CI 3,78–4,31 na 1.000). Zaključak: Učestalost prijeloma kuka u Hrvatskoj slična je onima u drugim europskim zemljama, ali niža nego na Skandinaviji. U priobalnoj Hrvatskoj učestalost je 20% niža u odnosu na kontinentalni dio. Uzroci ovih razlika zahtijevaju daljnje istraživanje.

* Opća bolnica Sveti Duh, Zagreb (Tanja Potočki Karačić, dr. med.), University of Washington, Seattle, SAD (prof. dr. sc. Branko Kopjar, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. T. Potočki Karačić, Josipa Mirovića 6, 10090 Zagreb, e-mail: tanja.potocki-karacic@zg.t-com.hr
Primljeno 3. siječnja 2008., prihvaćeno 3. srpnja 2008.