

**Udruženje lječara za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju u Bosni i  
Hercegovini**

**Prva škola iz nefrologije i transplantacije  
Neum, 3.11.-5.11.2006.g.**

# **LUPUS NEFRITIS I TRETMANSKE OPCIJE**

**Doc.dr. Senija Rašić**

**Institut za nefrologiju  
Klinički centar Univerziteta Sarajevo**

# LUPUS NEPHRITIS

- Jedna od najozbiljnijih manifestacija sistemske bolesti SLE
- Prediktor lošeg ishoda
- Prevalenca renalne bolesti u 8 velikih kohortnih studija varira od 31-65%

Wallace DJ, Dubois 1996

# ETIOLOGIJA

- HORMONSKI UTICAJI
- GENETSKI FAKTORI
- PREDISPOZICIJA HLA HAPLOTIPOVA ZA AUTOIMUNITET
- IMUNODEFICIJENCIJE
- FAKTORI OKOLINE

# PATOGENEZA

## ■ ULOGA AUTOIMUNITETA

- Lupus nefritis je udržen sa produkcijom **nefritogenih antitijela**, kao što su:
  - **anti-ds DNA** antitijela direktno protiv ds DNA
  - **neka anti-ds DNA** antitijela **unakrsno reaguju** sa **GBM**
  - **katjonična autoantijela** imaju veći afinitet za **anjoničnu GBM**
  - autoantitijela jasnog izotipa spremno aktiviraju komplement

# PATOGENEZA

- Autoantitijela višeg afiniteta mogu formirati **intravaskularne imune komplekse**, koji se **odlažu u glomerulu**
- Autoantitijela mogu vezati antigen već lociran u GBM, **formirajući imune komplekse in situ**
- Imuni kompleksi **pokreću inflamatorni odgovor**
- **Histološki tip LN ovisi o brojnim faktorima**

# **KLINIČKI I LARORATORIJSKI PARAMETRI AKTIVNOSTI LN**

- Parametri glomerularnog oštećenja u aktivnom LN:
  - hematurija
  - granulirani cilindri
  - hijalini cilindri
  - eritrocitni cilindri
  - pad glomerularne filtracije i pojava proteinurije
  - hipoalbuminemija udržena sa signifikantnom proteinurijom
  
- Znaci tubulointersticijalno oštećenje u LN:
  - hiperurikemija
  - renalna tubularna acidozza
  - pad koncentracionog indeksa

# IMUNOLOŠKI PARAMETRI AKTIVNOSTI LN

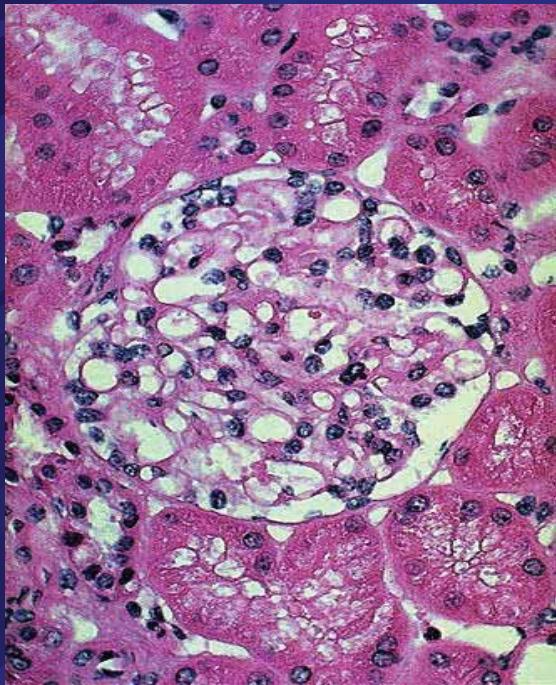
- Porast titra anti-ds DNA antitijela
- Visok titar ClC-a
- Nizak nivo komponenti komplementa C3 i C4 (osobito u fokalno proliferativnom i difuzno proliferativnom LN)
  
- Klinički relevantan LN udružen sa:
  - smanjenjem kreatinin klirensa za 30%
  - proteinurijom preko 1 g/d
  - nalaz renalne biopsije ukazuje na aktivni nefritis

# PATOHISTOLOŠKA DIJAGNOSTIKA

- Renalnu biopsiju bi trebalo uraditi u svakog pacijenta koji ima klinički evidentan aktivni lupus, posebno sa prvom epizodom nefritisa
- Rezultati **biopsije** su korisni u determiniranju prognoze i tretmana
- Nalazi kliničke i laboratorijske evaluacije mogu poslužiti kao prediktori histološkog tipa lupus nefritisa u 70-80% pacijenata
- WHO klasificira LN u VI kategorija

# Klasa I i Klasa II LN

■ Klasa I      Normalan nalaz



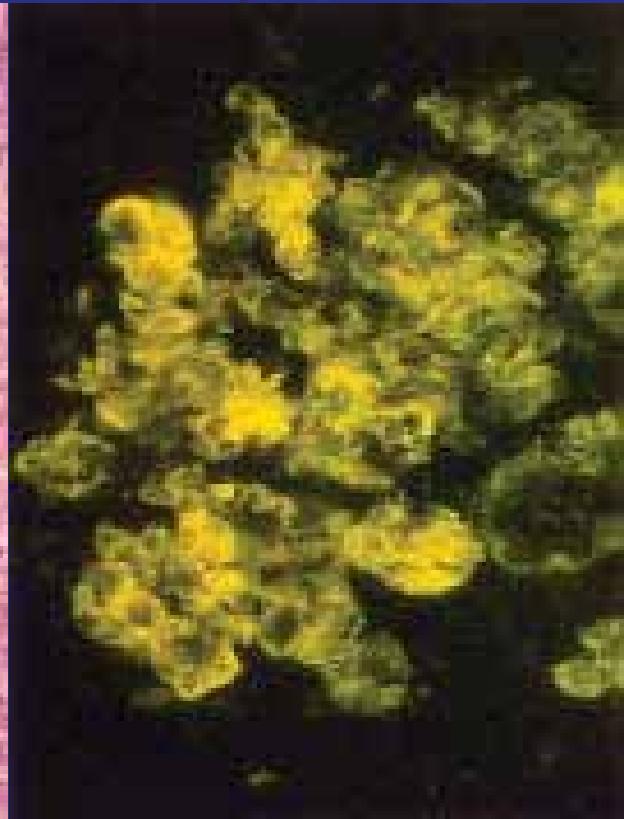
■ Klasa II-A      Nema  
mezangijalnih  
depozita ili su  
oskudni



■ Klasa II-B      Difuzna  
mezangijalna  
hipercelularnost  
sa imunim depozitima  
u mezangiju

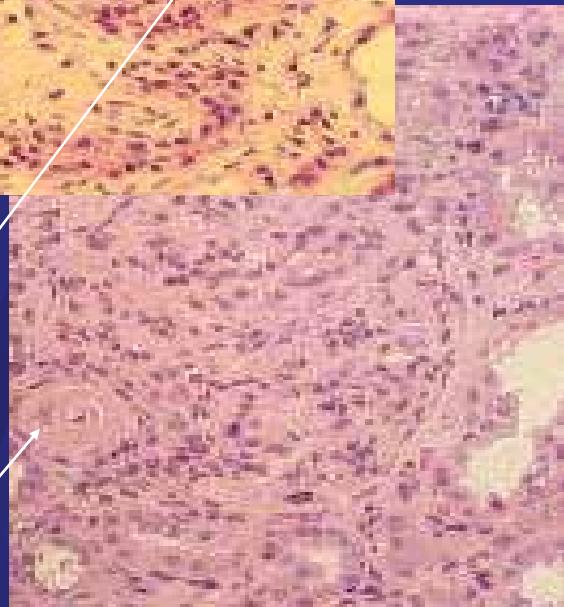
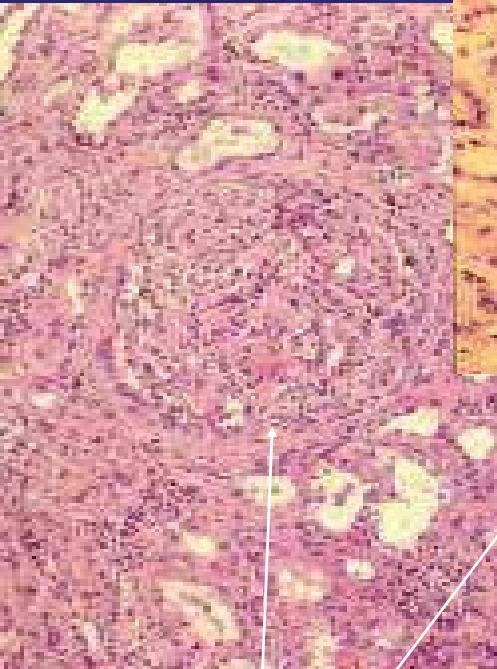
Klinički blaga renalna bolest  
(asimptomatska hematurija ili proteinurija)

# Klasa III-fokalni segmentalni proliferativni LN



- Na svjetlosnoj mikroskopiji:
  - proliferacija endotelnih i mezangijalnih ćelija, prisutnost nekroze i skleroze – segmentalno manje od 50% glomerula uključeno
- Na imunofluorescentnoj mikroskopiji: difuzni mezangijalni i iregularni imuni depoziti u kapilarnom zidu
- Na elektronskoj mikroskopiji: subendotelijalni i mezangijalni imuni depoziti

# Klasa IV – difuzni proliferativni LN



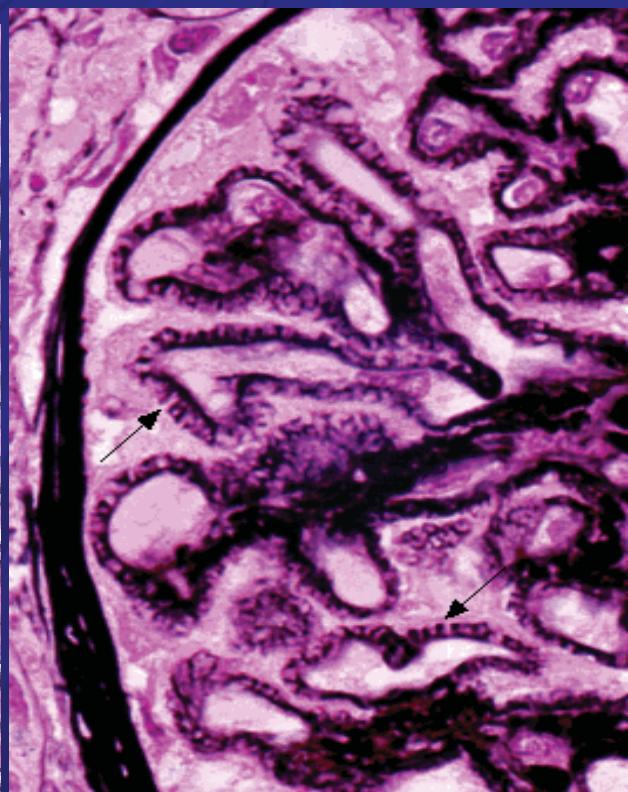
- **Svjetlosna mikroskopija:** proliferacija endotelnih ćelija (gubitak kapilarnog prostora); pojava leukocitnih infiltrata, varijabilne količine nekroze, krešćend formacije i skleroza. Hijalini depoziti prisutni u kapilarnom zidu ("wire loop") i krvnim sudovima (hijalini trombi) –  $\geq 50\%$  glomerula difuzno zahvaćeno

- **Imunofluorescentna mikroskopija:** iregularni imuni depoziti u mezangiju i kapilarnim zidovima

- **Elektronska mikroskopija:** veliki subendotelijalni i mezangijalni imuni depoziti, te povremeno subepitelijalni i intramembranozni depoziti

- **Kliničke manifestacije:** hipertenzija, edemi, nefrotski sindrom, aktivni urinarni sediment, pogoršanje renalne funkcije

# Klasa V – difuzni membranozni LN



- **Svjetlosna mikroskopija:** difuzno  
odebljane GBM bez inflazatornih  
infiltrata. Bojenjem sa srebrom i  
trihromom vide se subepitelijalni  
depoziti i "spikes" na GBM
- **Imunofluorescentna  
mikroskopija:** difuzni depoziti  
u kapilarnom zidu
- **Elektronska mikroskopija:**  
subepitelijalni i intramembranozni  
imuni depoziti
- **Kliničke manifestacije:**  
nefrotski sindrom

# Klasa VI – sklerozirajući LN



- **Svjetlosna mikroskopija:**  
Uznapredovala glomerularna skleroza, intersticijalna fibroza i tubularna atrofija – morfološke manifestacije irreverzibilnog bubrežnog oštećenja

- **Kliničke manifestacije:**  
signifikantna renalna insuficijencija i ne odgovaraju na medikamentoznu terapiju

# OPŠTI PRINCIPI TERAPIJE

- Osnovni cilj terapije:
  - **normalizirati renalnu funkciju ili**
  - **prevenirati dalju progresiju gubitka renalne funkcije**
- Terapija ovisi od:
  - patohistološkog nalaza i
  - indeksa aktiviteta i hroniciteta
- Tretirati ekstrarenalne manifestacije i druge varijable koje mogu pogodati bubrege

# Treatment options for Lupus Nephritis

## Controlled Studies

- Plasmapheresis
- Steroids
- Cyclophosphamide
- Azathioprine
- Mycophenolate mofetil

## Uncontrolled Studies

- Chlorambucil
- Nitrogen mustard
- Methotrexate
- Adenosine analogues
- Total lymphoid irradiation
- Monoclonal antibodies
- Cyclosporine A
- Thromboxane inhibitors
- Ancred venom
- IV gamma globulin
- Marrow ablation/reconstitution

## Long-term Preservation of Renal Function in 111 Patients with Lupus Nephritis

**Group 1 (n = 30) – Prednisone alone**

**Group 2 (n = 20) – Azathioprine + oral steroid**

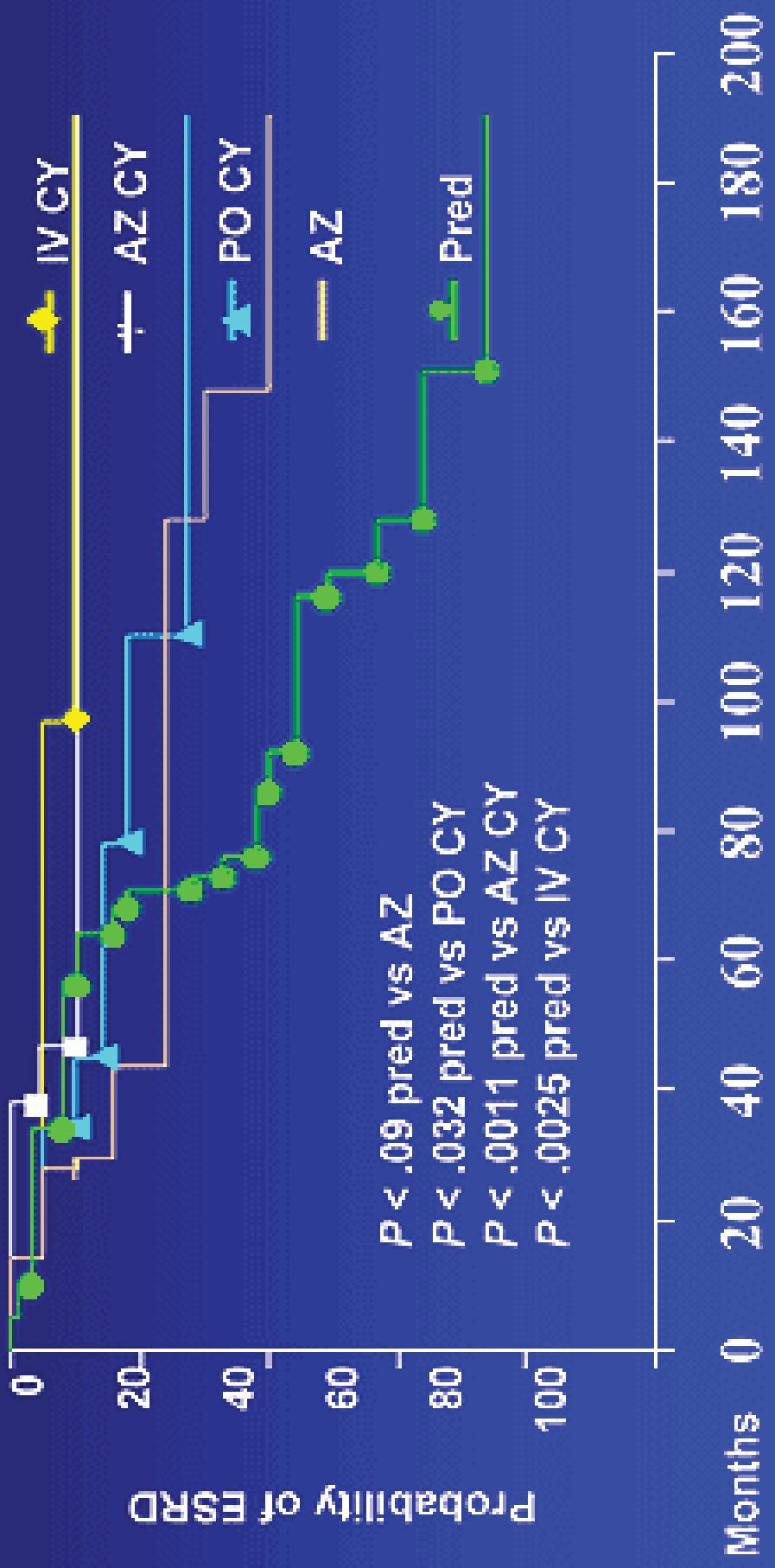
**Group 3 (n = 18) – Cyclophosphamide + oral steroid**

**Group 4 (n = 20) – Intravenous cyclophosphamide pulses +  
oral steroid**

**Group 5 (n = 20) – Oral azathioprine + oral  
cyclophosphamide + oral steroid**

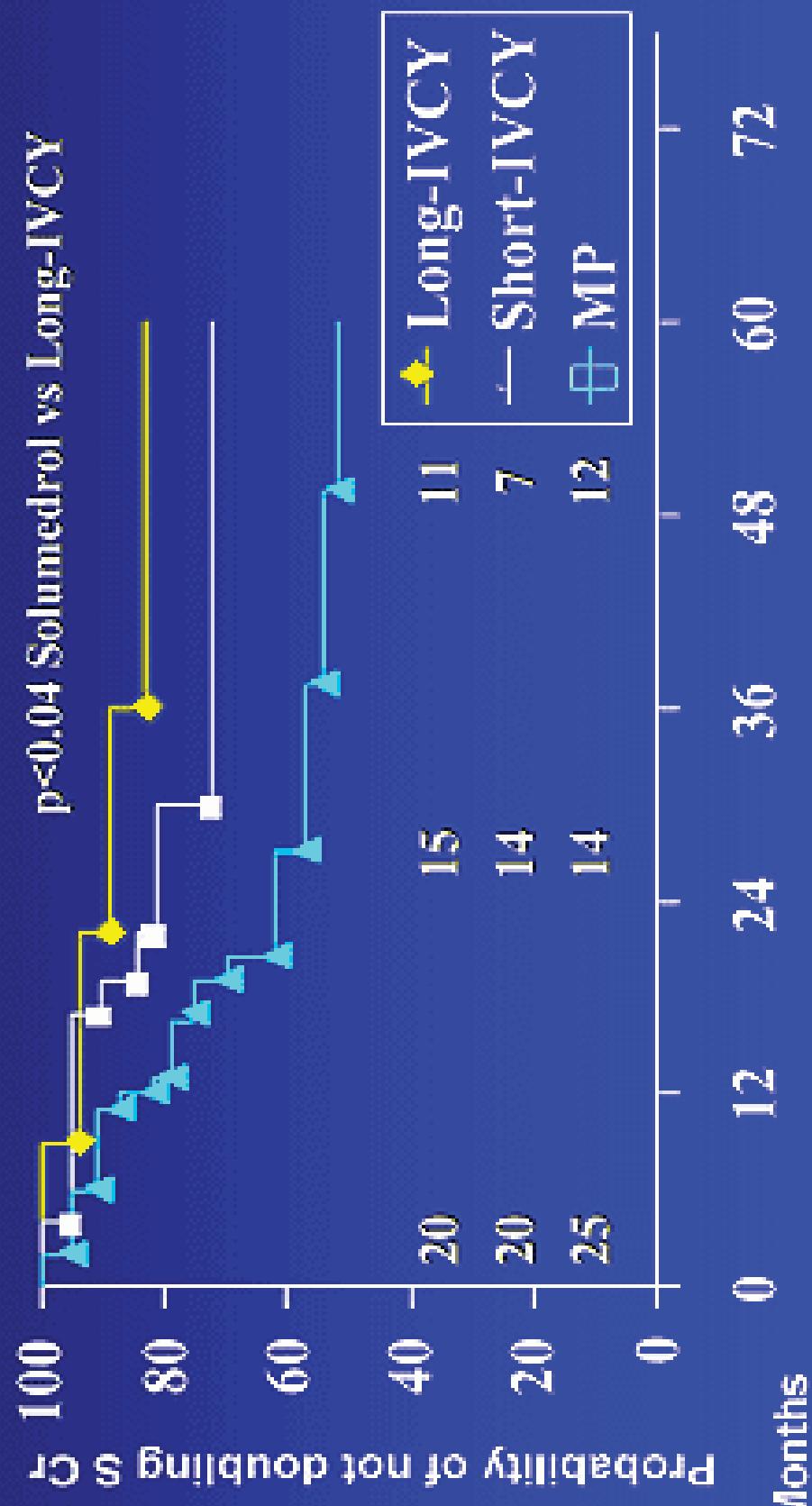
Steinberg and Steinberg. Arthritis Rheum. 1991;34:945.

## Long term preservation of renal function in 111 patients with Lupus Nephritis



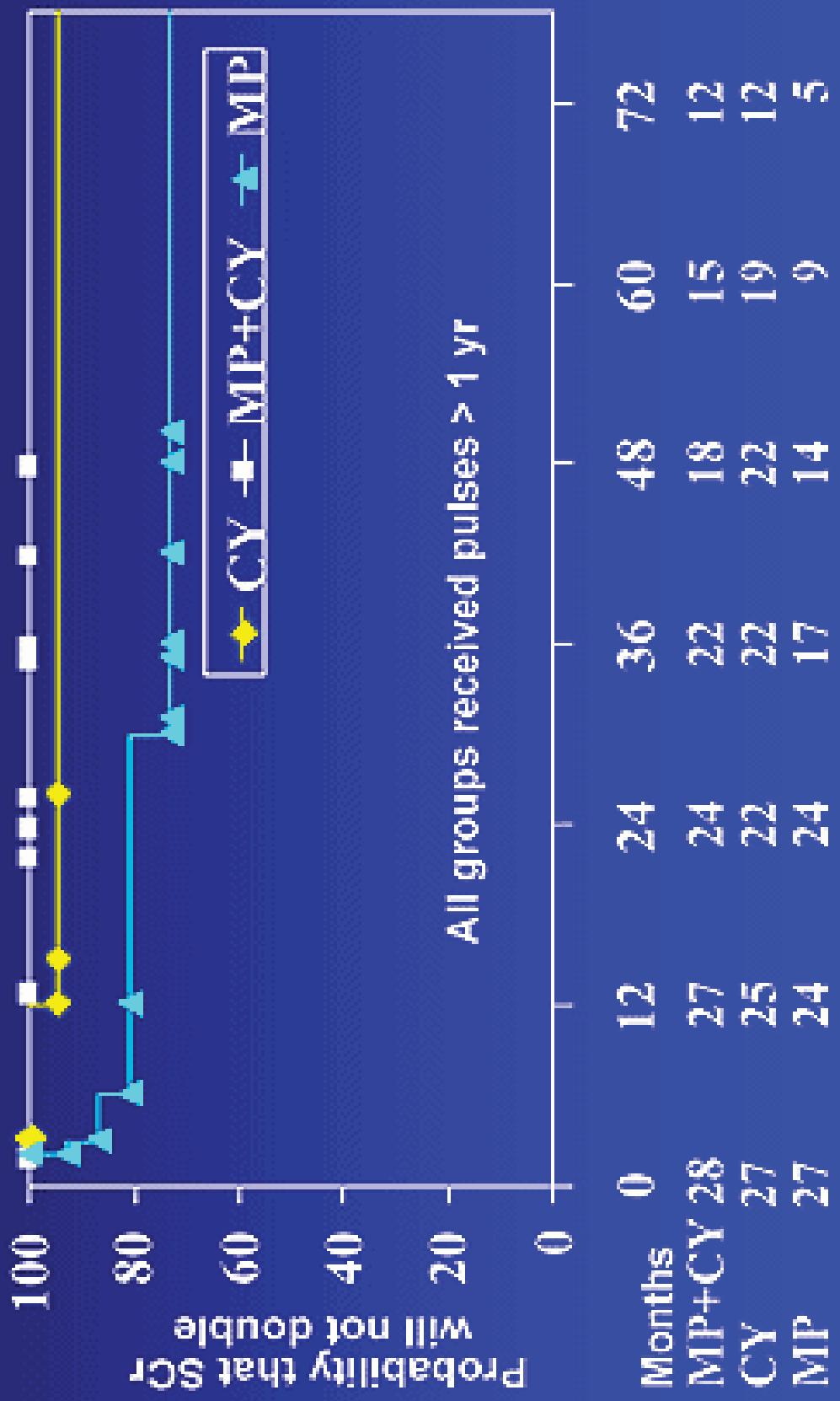
Steinberg and Steinberg. Arthritis Rheum. 1991;34:945.

## Controlled Trial of Pulse Methylprednisolone (MP) vs 2 Regimens of Pulse Cyclophosphamide (CY) in Patients with Severe Lupus Nephritis

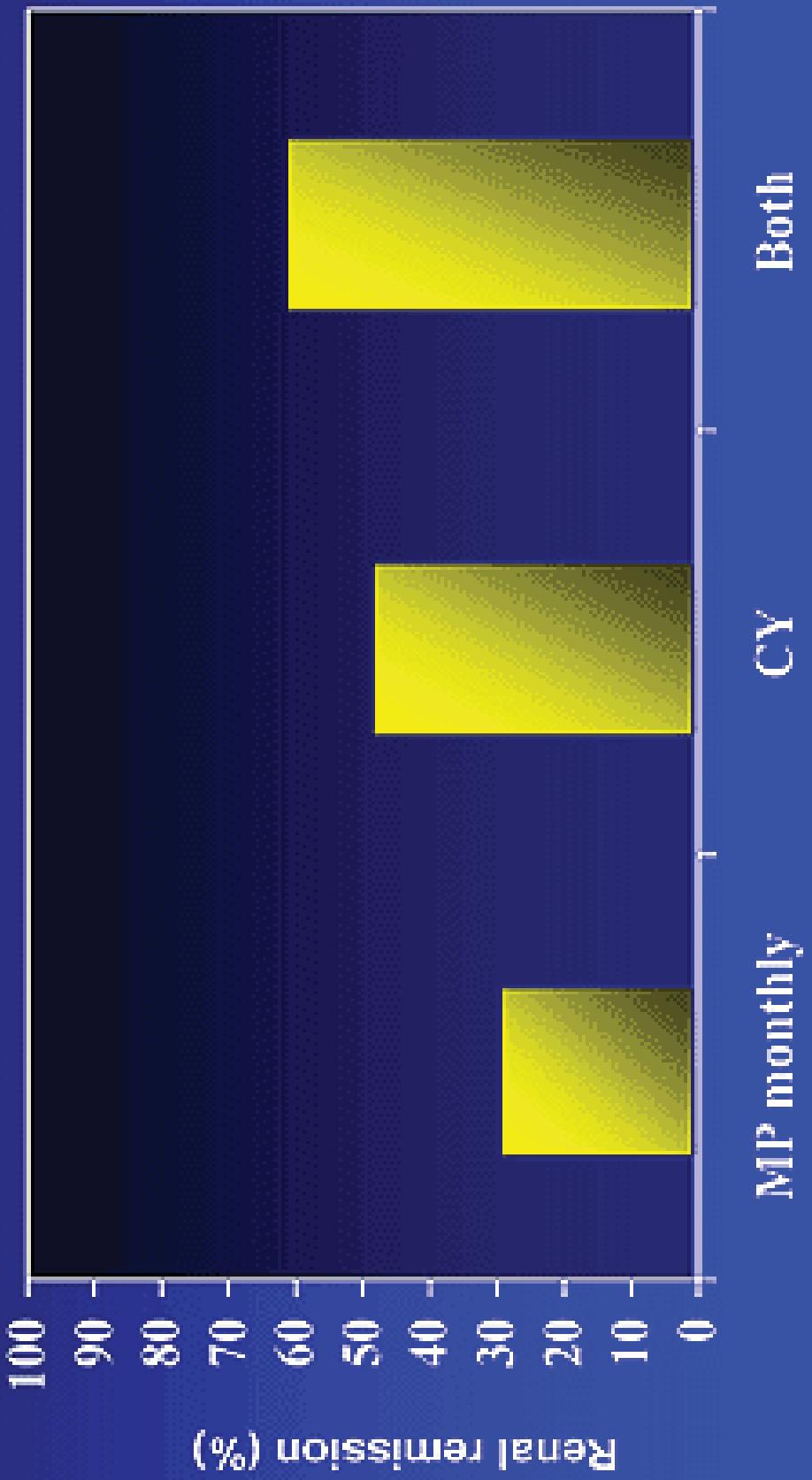


Boumpas et al. Lancet. 1992;340:741.

## Methylprednisolone (MP) and Cyclophosphamide (CY), Alone or in Combination, in Lupus Nephritis



# Response to IV Methylprednisolone (MP), IV Cyclophosphamide (CY) or a Combination of Both



# Side Effects

Side effect	MP	CY	MP+CY
Amenorrhea	10	52	57
Cervical dysplasia	0	11	7
Avascular necrosis	22	11	18
Herpes zoster	4	15	21
Infections (all)	7	26	32
Death	0	7	4

Side effects reported as percentages.

# IZBOR IMUNOSUPRESIVA

Ciklofosfamid je generalno prihvacen kao standardni tretman teškog LN i drugih životno-ugrožavajućih manifestacija SLE-a

# NEDOSTACI CIKLOFOSFAMIDA

- Signifikantan dio pacijenata ne uspijeva postići remisiju sa ciklofosfamidom (15%)
- Razvija relaps aktivnog nefritisa tokom terapije održavanja
- 30-50% SLE pacijenata ulazi u terminalnu renalnu insuficijenciju
- Kratkotrajna i dugotrajna toksičnost ciklofosfamida:
  - mijelotoksičnost
  - rizik od infekcije
  - rizik od prematurne gonadalne insuficijencije
  - rizik od limfoproliferativnih bolesti

# **NOVI IMUNOSUPRESIVI U TERAPIJI LUPUS NEPHRITIS-a**

# Mycophenolate mofetil

- **Mycophenolate mofetil (MMF) je uveden kao novi imunosupresivni lijek u tretmanu SLE, prvenstveno u pacijenata intolerantnih ili rezistentnih na konvencionalni imunosupresivni režim**

Gaubitz M et al. Lupus 1999;8:731-736

Dooley MA et al. J Am Soc Nephrol 1999;10:833-839

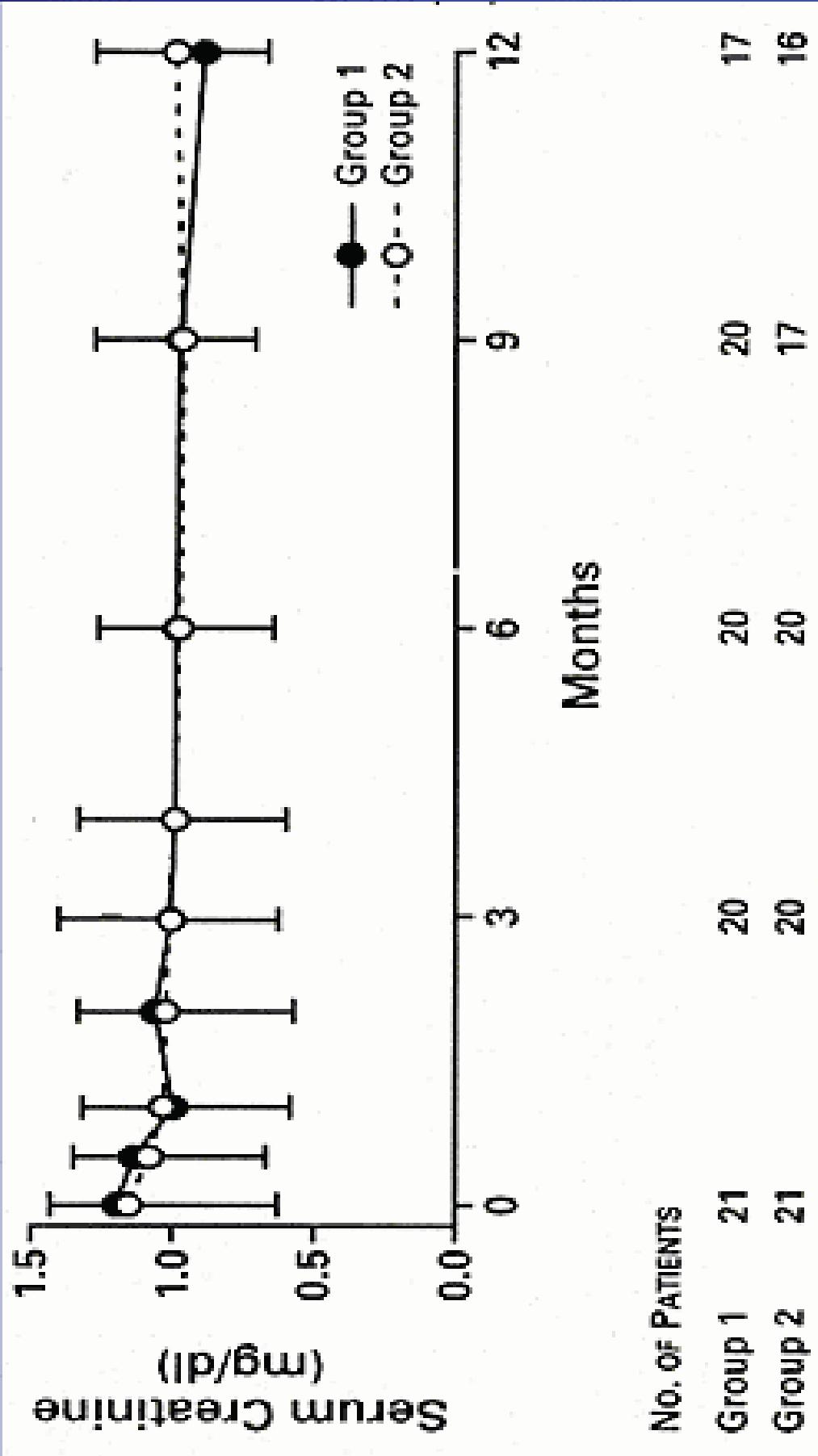
- **MMF funkcionira kao relativno selektivni antimetabolit**

# KLINIČKA EFIKASNOST MMF U LN U INDUKCIJONOM REŽIMU

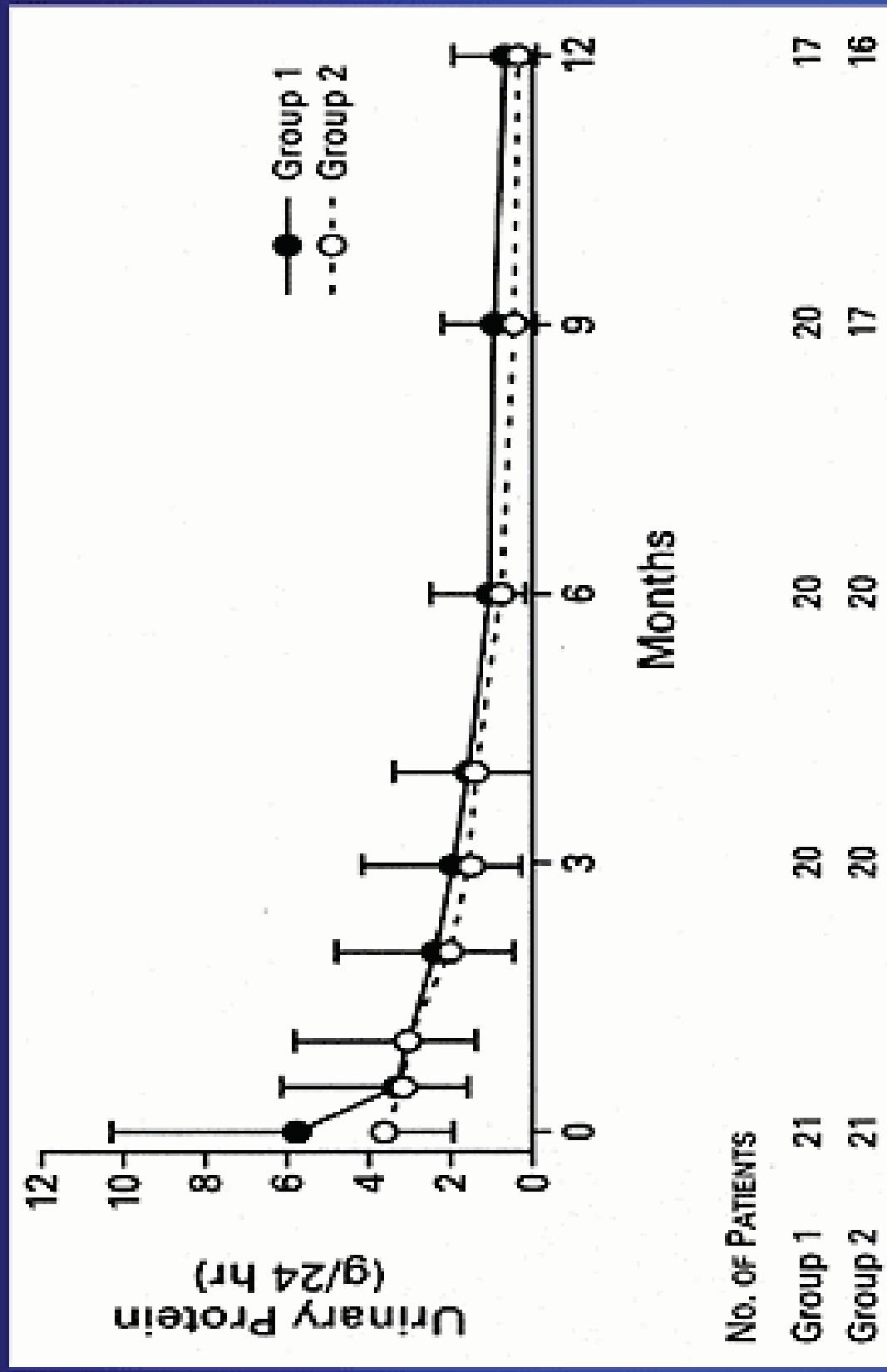
■ Dokaza u brojnim studijama na pacijentima sa relapsirajućim ili perzistentnim nefritisom PTH kategorije IV ili V, u dozi od 0,5-2 g/d

Dooley MA et al. J Am Soc Nephrol 1999;10:833-839  
Chan TM et al. N Engl J Med 2000; 346(16):1156-62  
Kingdom EJ et al. Lupus 2001; 10(9):606-611  
Hu W et al. Chin Med J 2002; 115(5):705-709  
Ginzler EM et al. Arthritis Rheum 2003; 48:S586  
Kapitsinou PP et al. Rheumatology 2004;43:377-380

## Efficacy of Mycophenolate Mofetil in Diffuse Proliferative Lupus Nephritis



## Efficacy of Mycophenolate Mofetil in Diffuse Proliferative Lupus Nephritis



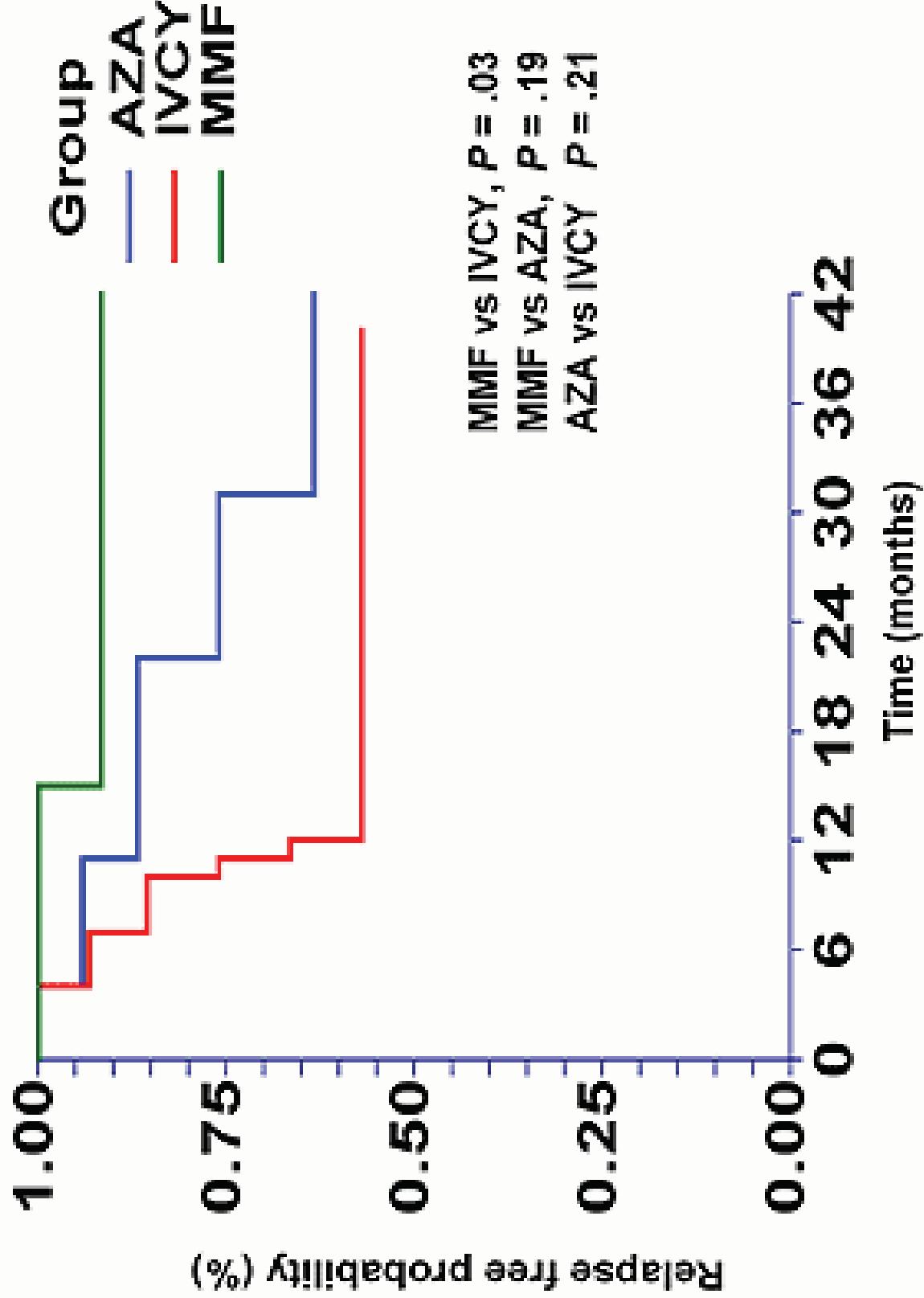
# KLINIČKA EFIKASNOST MMF U TERAPIJI ODRŽAVANJA

## ■ Potvrđena efikasnost u terapiji održavanja

Contreras G et al. N Eng J Med 2004; 350:971-980

- Otvorena randomizirana kontrolirana studija jednog centra od avgusta 1996. - maja 2003.
- 59 pacijenata sa **proliferativnim LN** (histološki: 9 klasa III, 44 klasa IV, 1 klasa Vb)
- Pacijenti primili indukcionu terapiju koja se sastojala od max. 7 mjesecnih bolusa i.v. ciklofosfamida (0,5-1 g/m<sup>2</sup> tj. površine) + kortikosteroidi
- Remisija nefritisa tokom indukcione terapije u 49 pacijenta
- Potom randomizirani u tri terapije održavanja:
  - i.v. ciklofosfamid, oralni azatioprin (1-3 mg/kg tj.t.) ili MMF (500-3000 mg/d)

## Results: Relapse During the Maintenance Phase



## Results: Amenorrhea During the Maintenance Phase

Maintenance Group	Amenorrhea Rate (% patient at risk)	P value
IV CY	32	
AZA	7.5	< .032 *
MMF	6.1	< .035 **

\* AZA vs IV CY      \*\* MMF vs IV CY

## Results: Infection During the Maintenance Phase

Maintenance Group	All Infections (% patients at risk)	Minor infections (% patients at risk)	Major infections (% patients at risk)	Herpesvirus infections (% patients at risk)
IV CY	68	56	12	16
AZA	28 *	25	3	0
MMF	21 **	18 **	3	6

**Minor infections**= upper respiratory infection, urinary tract infection, candida infection (other than blood stream infection), and herpes.

**Major infections**= pneumonia, meningitis, and sepsis.

\* p < 0.025 AZA vs. IVCY groups. \*\* p<0.025 MMF vs. IVCY groups.

# CIKLOSPORIN U TERAPIJI LN

- Inhibitor kalcineurina
- Nekontrolirane studije, manje serije ili prilazi slučajeva
- Preporučen za tretman refraktornih formi LN
  - Petrovic R et al, Srp Arh Celok Lek 2002;130 Suppl 3:13-18
- Jednako efikasan u terapiji održavanja difuzno proliferativnog LN kao i azatioprin
  - Moroni G et al, Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:925-932
- Efikasan u kontroli membranskog LN

# TACROLIMUS U TERAPIJI LN

- Novi inhibitor kalcineurina
- Prikaz tretmana manjeg broja pacijenata ili prikaz slučajeva
- Efikasan u terapiji membranoznog LN sa izčezavanjem proteinurije i signifikantnim poboljšanjem titra komplementa
- Maruyama M et al., Clin Nephrol 2006;65(4):276-279
- Efikasna opcija za indukcionu tretmanu difuzno proliferativnog LN sa visokim postotkom kompletnog i parcijalnog renalnog odgovora
- Mok CC et al, Kidney Int 2005; 68(2):813-817

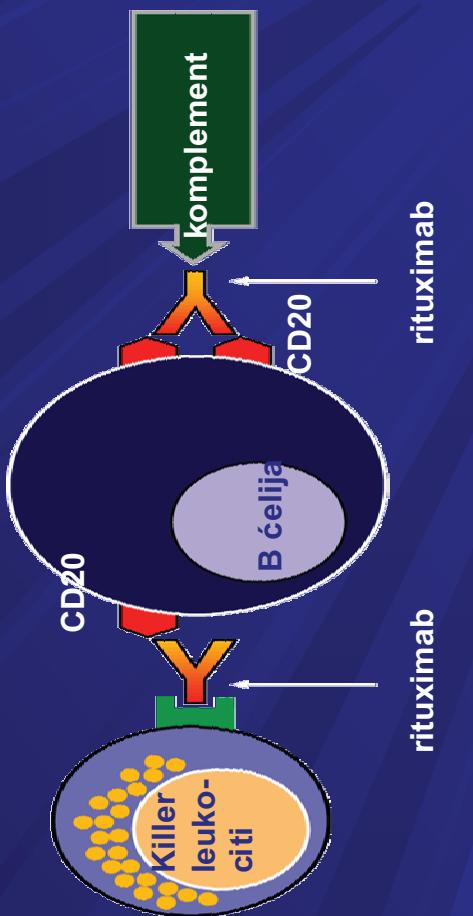
# MJESTO PLAZMAFEREZE U TRETMANU LN

- U pojedinačnim slučajevima i u nekontroliranim serijama slučajeva ukazana je korist od primjene plazmafereze u tretmanu teškog LN
  - Međutim, rezultati multiplih prospektivnih randomiziranih kontroliranih studija ne podržavaju ulogu plazmafereze u tretmanu LN
- Lewis EJ et al. N Engl J Med 1992;326(21):1373-1379  
Wallace DJ et al. J Clin Apheresis 1998;13:163-166
- Postoje eksperimentalni i klinički dokaz da plazmafereza uzrokuje brzo uklanjanje C1C-a i anti-dsDNA antitijela, ali da ne utiče na renalnu funkciju, remisiju ili mortalitet

# TERAPIJA BUDUĆNOSTI – IMUNA TERAPIJA

- **Monoklonsko antitijelo za CD20+ ćelije**
  - dugotrajna remisija u teškog terapijski rezistentnog membranskog LN sa rituximab-om

Jacobson S et al. Nephrol Dial Transplant 2006;21:1742-1743



- LJP-394 (abetimus sodium)
- Inhibitor TNF
- mAb anti-IL-6R
- mAb anti-IL-10
- mAb anti-CD40L
- CTLA-4 Ig

# ALGORITAM TRETMANA LN DANAS

- Lezije klase I
  - Ne zahtijevaju spec. terapiju
- Lezije klase II A
  - Bez spec. th; blokatori RAS
- Lezije klase II B
  - Pronizon u maloj do umjerenoj dozi
- Klasa III lezija
  - Blagi oblik: th kao u klasi II
  - Umjerno teški: Kortikosteroidi ± MMF
  - Teški oblik: tretman kao za klasu IV
- Klasa IV lezija
  - Pacijenti imaju visok rizik progresije u terminalnu renalnu insuficijenciju, zahtijevaju u terapiji:
    - ▶ Indukciju (6 mj.): i.v. CYC ili MMF
    - ▶ Th održavanja: MMF ili AZA ili tromgječečne boluse i.v. CYC
- Klasa V:
  - Kortikosteroidi ± (Ciklosporin, MMF, AZA, CYC, Tacrolimus)
- Klasa VI:
  - Nema specifične terapije

Hvala na pažnji!

