

^{1,2,3}Odjel za nefrologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

²Odjel za nefrologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Merkur" ♦ Zajčeva 19 ♦ 10000 Zagreb

³Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

BUBREŽNE PROMJENE U BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM RENAL INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Krešimir Galešić¹ ♦ Ingrid Prkačin² ♦ Miroslav Tišljarić¹ ♦ Jadranka Morović Vergles³

*Rad je izrađen u sklopu projekata Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa RH:
"Prognostički čimbenici progresije bubrežne insuficijencije", br. projekta 198-0000000-0179,
"Patogeneza sustavnih poremećaja u reumatoidnom artritisu", br. projekta 198-1081874-0183.*

Sažetak

U bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA) često je zahvaćen bubreg. Klinički se bubrežna bolest očituje proteinurijom (često nefrotskog ranga) i mikrohematurijom uz razvoj bubrežne insuficijencije. Bubrežnu bolest u bolesnika s RA nazivamo reumatoidnom nefropatijom a posljedica je imunološke upale u glomerulu i nefrotoksičnog učinka lijekova koji se uobičajeno primjenjuju u liječenju RA (NSAR i DMARD). Najčešće u bolesnika s RA patohistološki u tkivu bubrega nalazimo amiloidozu, potom glomerulonefritis i intersticijski nefritis. U radu prikazujemo 15 bolesnika, od toga 10 žena i 5 muškaraca prosječne dobi 60,2 godine, s prosječnim trajanjem RA od

19,4 godine i razvijenim znakovima reumatoidne nefropatije. Svim bolesnicima učinjena je biopsija bubrega, te je u petero bolesnika patohistološki utvrđena amiloidoza, u troje IgA nefropatija i FSGS, dok je mezangio-proliferativni GN, bolest minimalnih promjena, pauci-imuni GN i bolest tankih membrana utvrđena u po jednog bolesnika. Svi bolesnici (osim bolesnice s bolesti tankih membrana) liječeni su glukokortikoidima u kombinaciji s ciklofosfamidom, ciklosporinom ili azatioprinom. Zaključno ističemo da je u svih bolesnika s RA potrebna i redovita kontrola bubrežne funkcije a u jasnim indikacijama kompletna nefrološka obrada uz biopsiju bubrega.

Ključne riječi

reumatoidni artritis, reumatska nefropatija, NSAR, DMARD

Summary

In rheumatoid arthritis (RA) kidney is commonly affected organ with clinical presentation characterised by proteinuria (often nephrotic range) and microhematuria followed by chronic renal failure. This condition is well recognized as a rheumatoid nephropathy (rheumatoid glomerulonephritis), which is mediated by an immunological inflammation and by nephrotoxic effects of numerous drugs usually used in rheumatoid arthritis treatment, such as NSAID, DMARD. In the patohistological examination various kinds of associated renal lesions could be seen. The most often are amyloidosis, glomerulonephritis, interstitial nephritis. In this study, we presented 15 patients, 10

women and 5 men, mean age of 60.2 with average rheumatoid arthritis duration of 19.4 years and signs of rheumatoid nephropathy. In all patients renal biopsy was performed with frequency of histopathological findings as follows: amyloidosis in 5 patients, IgA nephropathy in 3 patients, FSGS in 3 patients, mesangial proliferative glomerulonephritis in 3 patients, minimal change disease, pauci-immune glomerulonephritis and thin membrane disease in 1 patient. In all patients (except patient with thin membrane nephropathy) we started immunosuppressive therapy with glucocorticoids in combination with cyclophosphamide or cyclosporin or azathioprine. In conclusion, in

prof.dr.sc. Krešimir Galešić

Odjel za nefrologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti ♦ Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb
tel.: 2903491 ♦ fax: 2903481 ♦ e-mail: kresog@kbbd.hr

all patients with rheumatoid arthritis, parameters of renal function should be monitored and in the case of pathologic results, renal biopsy should be performed. In the treat-

ment of RA patients with related renal disorder, suspected causal drug should be removed from the treatment and specific immunosuppressive therapy initiated.

Key words

rheumatoid arthritis, rheumatoid nephropathy, NSAID, DMARD

Uvod

Reumatoidni artritis (RA) je rasprostranjen u cijelom svijetu i zahvaća 1-2% stanovništva (1). S obzirom na proširenost bolesti, bubrežna patologija je relativno česta i klinički značajna s obzirom da utječe na tijek bolesti i mortalitet (2). Prevalencija bubrežne bolesti tijekom RA nije jasno utvrđena. Naime, podaci u literaturi se razlikuju jer potječu iz različitih studija kao primjerice, izvještaja o smrti bolesnika, obdukcijских izvještaja i kliničko-laboratorijskih pregleda koji svi imaju objektivna ograničenja (3). U izvještajima umrlih od bubrežnih bolesti udio bolesnika od RA je od 1,5 do 9%, a u izvještajima umrlih od bubrežne insuficijencije 3-12% čine bolesnici od RA (4). Na osnovu obdukcijских studija, zahvaćenost bubrega u RA nalazi se u 9-27% i prvenstveno se radi o amiloidozu, glomerulonefritisu (GN) i vaskulitisu (3,5,6). Kliničko-laboratorijski izvještaji zahvaćenosti bubrega amiloidozom u bolesnika od RA su mnogobrojni, a podaci o prevalenciji različiti. Tako rezultati studije Cantagrela (162 ispitanika) i Krel'a (498 ispitanika) upućuju na zahvaćenost bubrega u 26,5 odnosno 57% praćenih bolesnika s RA (7,8).

Mikroskopsku hematuriju i/ili proteinuriju, istraživači nalaze u različitom postotku u bolesnika od RA,

od 14,8-22% (9). Nasuprot tomu, prevalencija izolirane mikrohematurije u istraživanju Korpela i suradnika provedenom na 1018 bolesnika s RA nije bila značajno veća u odnosu na 457 zdravih ispitanika odgovarajuće dobi i spola (10). Niederstadt i suradnici izvjestili su o učestalosti proteinurije u 55% bolesnika (od ukupno 44) s RA u odnosu na 15% (od ukupno 46) bolesnika s generaliziranim osteoartritisom (11).

Povećanje broja bubrežnih biopsija u bolesnika s RA u zadnjem desetljeću nije doprinjelo i razjašnjenju prevalencije nefropatije. Razlog tomu je što se biopsija bubrega provodi u izabranoj populaciji bolesnika od RA koji imaju i kliničko-laboratorijske znakove zahvaćenosti bubrega. Međutim, podaci dobiveni pregledom bubrežnog biopata bolesnika s RA omogućili su bolje poznavanje tipa nefropatija koje nalazimo u bolesnika od RA. Tako u biopatum bubrega bolesnika s RA, patohistološki nalazimo glomerulonefritise u 60-65%, amiloidozu u 20-30%, a u 5-10% akutni i kronični intersticijski nefritis (3,12,13). U bolesnika s RA najčešći su mezangioproliferativni i membranski glomerulonefritis, dok su bolest minimalnih promjena, vaskulitis i brzo-progresivni glomerulonefritis rjeđi (3,14,15).

Bolesnici i metode

U ovom retrospektivnom radu, prikazani su bolesnici s reumatoidnim artritisom i histološki definiranom posljedičnom bubrežnom bolešću. Svi bolesnici ispunjavali su dijagnostičke kriterije Američkog reumatološkog društva (American College of Rheumatology) za sigurnu dijagnozu reumatoidnog artritisa. Proteinurija je definirana $\geq 0,3$ grama u 24 satnom urinu, a hematurija prisustvom 5 ili više eritrocita u sedimentu urina pregledavanim srednjim povećanjem mikroskopa (povećanje 400x). Bubrežna funkcija procjenjena je na osnovu serumskog kreatini-

na ili klirensa kreatinina. Biopati tkiva bubrega analizirani su svjetlosnom, imunofluorescentnom i elektronskom mikroskopijom. Tkivo za svjetlosnu mikroskopiju bojano je hematoksilinom i eozinom, kiselinom po Schiffu (PAS) te Congo crvenilom za dokazivanje amiloidoze. U analizi imunofluorescentnim mikroskopom primjenjeni su antiserumi za ljudske imunoglobuline (IgG, IgA, IgM), komponente komplementa (C3, C4, C1q) i fibrinogen, a za analizu bubrežnog tkiva elektronskim mikroskopom primjenjene su standardne procedure pripreme tkiva bubrega.

Rezultati

U radu je prikazana analiza 15 bolesnika (10 žena i 5 muškaraca, prosječne dobi 60,2 godine, raspona od 37 do 79 godina) s reumatoidnim artritisom i bubrežnom bolešću u kojih je učinjena biopsija bubrega. Trajanje RA do biopsije bubrega bilo je od pola do 43 godine s medijanom 19,4 godine. Arterijska hipertenzija dijagnosticirana je u 10 bolesnika. Najčešća indikacija za biopsiju bubrega bio je nefrotski sindrom uz prosječnu vrijednost 24 satne proteinurije od 9,4 grama (u 12 bo-

lesnika). U preostala 3 bolesnika biopsija bubrega učinjena je zbog proteinurije s hematurijom, proteinurije s azotemijom i izolirane hematurije (tablica 1). Prosječna vrijednost 24 satne proteinurije iznosila je 7,9 grama/24h, plazmatskog kreatinina 167 $\mu\text{mol/L}$ (10 od 15 bolesnika imalo je povišene plazmatske vrijednosti kreatinina) a klirensa kreatinina 63,1 mL/min. U dvoje je bolesnika utvrđena teška (preterminalna) bubrežna insuficijencija. Patološki sediment urina nađen je u 12 bolesnika,

Tablica 1. Kliničko-laboratorijski nalazi u bolesnika s reumatoidnim artritisom i pridruženom bubrežnom bolešću
Table 1. The clinical and laboratory findings in patients with RA and associated renal disorder

Bolesnik	Dob Spol	Trajanje RA do bubrežne biopsije	Waller-Rose titar	Latex (IU/mL)	Liječenje RA (do biopsije)	Arterijska hipertenzija	Indikacija za biopsiju bubrega	Histološki nalaz bubrega	Liječenje bubrežne bolesti
1	62 M	6 godina	-	27	NSAR	+	Nefrotski sindrom	IgA nephropathia	Metilprednisolon
2	66 M	36 godina	1:128	890	Auropan 14 godina Sulfasalazin Glukokortikoid Antimalarici	+	Nefrotski sindrom	Glomerulonephritis mesangioproliferativa	Metilprednisolon Azatioprin
3	56 Ž	33 godine	-	15	?	+	Nefrotski sindrom	Amiloidoza	Metilpredinsolon
4	59 Ž	2 godine	-	3,4	Salazopirin Metotrexat	+	Mikro- hematurija	Bolest tankih membrana	-
5	50 Ž	27 godina	1:32	668	Soli zlata Glukokortikoid NSAR	-	Nefrotski sindrom	Amiloidoza	Metilprednisolon Ciklofosamid
6	56 Ž	25 godina	-	300	NSAR Glukokortikoid Metotreksat	-	Nefrotski sindrom	Amiloidoza	Prednisolon Ciklosporin
7	79 M	4 godine	-	20	NSAR	+	Nefrotski sindrom	IgA nephropathia	Metilprednisolon
8	66 Ž	23 godine	-	270	NSAR	+	Nefrotski sindrom	FSGS	Prednisolon Ciklosporin
9	73 Ž	43 godine	-	543	NSAR	-	Azotemija i proteinurija	Pauci-imuni GN	Glukokortikoid Ciklofosamid Plazmafereza
10	54 Ž	1 godina	-	185	NSAR Glukokortikoid	+	Nefrotski sindrom	Bolest minimalnih promjena	Prednisolon
11	62 Z	10 godina	-	138	Glukokortikoid Ciklosporin Soli zlata NSAR	+	Nefrotski sindrom	FSGS	Metilprednisolon Ciklofosamid Ciklosporin
12	55 M	22 godine	-	171	NSAR Ciklosporin	+	Nefrotski sindrom	FSGS	Metilprednisolon Ciklofosamid Ciklosporin
13	37 Ž	0,5 godina	1:64	-	Glukokortikoid Metotreksat NSAR	-	Proteinurija i makro- hematurija	IgA nephropathia	Prednisolon Riblje ulje
14	63 Ž	28 godina	1:128	246	Glukokortikoid Soli zlata Metotreksat NSAR	+	Nefrotski sindrom	Amiloidoza	Metilprednisolon Ciklofosamid
15	66 Ž	31 godina	1:64	198	Glukokortikoid Soli zlata Sulfasalazin Metotreksat NSAR	-	Nefrotski sindrom	Amiloidoza	Metilprednisolon Ciklofosamid

a u četvero bolesnika je bio uredan (tablica 2). Waaler-Rose titar s prosječnom vrijednošću od 1:83 određen je

u petero bolesnika, a u 14 bolesnika reumatoidni faktor (Latex test) je bio prosječne vrijednosti 262,4 IU/mL

Tablica 2. Laboratorijski bubrežni nalazi
Table 2. Laboratory renal findings

Bolesnik	Kreatinin	Klirens kreatinina	Sediment urina	Proteinurija
1	320 µmol/L	34,5 mL/min	eritrociturija	3,2 g/24h
2	250 µmol/L	24,8 mL/min	eritrociturija	14,4 g/24h
3	49 µmol/L	125,0 mL/min	uredan	10,0 g/24h
4	76 µmol/L	76,4 mL/min	eritrociturija	0,2 g/24h
5	232 µmol/L	24,6 mL/min	eritrociturija	15,0 g/24h
6	88 µmol/L	78,0 mL/min	eritrociturija	15,4 g/24h
7	157 µmol/L	102,0 mL/min	eritrociturija	9,5 g/24h
8	205 µmol/L	40,0 mL/min	uredan	4,6 g/24h
9	246 µmol/L	18,0 mL/min	eritrociturija	1,7 g/24h
10	327 µmol/L	14,0 mL/min	eritrociturija	3,8 g/24h
11	105 µmol/L	102,0 mL/min	leukociturija, cilindrija	18,4 g/24h
12	139 µmol/L	66,0 mL/min	uredan	7,5 g/24h
13	75 µmol/L	90,0 mL/min	eritrociturija	0,8 g/24h
14	128 µmol/L	70,0 mL/min	uredan	8,8 g/24h
15	110 µmol/L	82,0 mL/min	leukociturija	5,8 g/24h

(normalan nalaz je < 14 IU/mL). Prosječne vrijednosti sedimentacije eritrocita i C-reaktivnog proteina u naših bolesnika iznosile su 82,1 mm/h odnosno 28,6 mg/L. Prosječna vrijednost ukupnih serumskih proteina iznosila je 56,2 g/L (normalan nalaz je > 65 g/L) a albumina 25,9 g/L (normalan nalaz je > 45 g/L). Patohistološkom

analizom bioptata tkiva bubrega utvrđena je amiloidoza (AA) u petero bolesnika, IgA nefropatija u troje, fokalna segmentalna glomeruloskleroza u troje, a mezangioproliferativni glomerulonefritis, bolest minimalnih promjena, pauci-imuni glomerulonefritis te bolest tankih membrana u po jednog bolesnika (tablica 1).

Rasprava

Bubrežne promjene u reumatoidnom artritisu su česte. Nesteroidni antireumatici i neki temeljni lijekovi (soli zlata, ciklosporin, penicilamin i drugi) mogu uzrokovati intersticijski nefritis koji se klinički očituje akutnim nefritičkim sindromom s mogućnošću zatajivanja bubrežne funkcije, a rijeđe nefrotskim sindromom u čijoj podlozi je najčešće bolest minimalnih promjena (18,19). U bolesnika s RA koji dulji niz godina uzimaju NSAR i jednostavne analgetike može se razviti kronični intersticijski nefritis (analgetska nefropatija) koji može dovesti do kroničnog zatajenja bubrežne funkcije (17,18,19). Incidencija glomerulonefritisa u reumatoidnom artritisu nije poznata. Podatci koji su dostupni u literaturi upućuju na znatno višu incidenciju glomerulonefritisa u reumatoidnom artritisu u usporedbi s općom populacijom (15,20). Glomerulonefritis u reumatoidnom artritisu najčešće su posljedica primjene nekih temeljnih lijekova (DMARD). Primjerice, membranski glomerulonefritis povezuje se s dugotrajnom primjenom soli zlata i penicilamina, a i s primjenom nesteroidnih antireumatika (21-23). I brzo-progresivni glomerulonefritis kao i p-ANCA nekrotizirajući glomerulonefritis opisani su u bolesnika s RA liječenih penicilaminom (24,25). Opisana su i oštećenja bubrega u bolesnika s RA liječenih metotreksatom kao posljedica precipitacije metotreksata i njegovih metabolita u bubrežnim tubulima, koja se mogu prevenirati dobrom hidracijom bolesnika i alkali-

zacijom urina (26). U novije vrijeme, opisane su i patološke promjene na bubrezima: proliferativni lupus nefritis, pauci-imuni tip glomerulonefritisa, brzo-progresivni glomerulonefritis i membranski glomerulonefritis u bolesnika koji se liječe inhibitorima TNF-alfa (27).

Svi naši bolesnici liječeni su nesteroidnim anti-reumaticima i/ili glukokortikoidima, a većina je primala DMARD prije biopsije bubrega (tablica 1). Prikazani bolesnici bili su mlađe životne dobi u odnosu na bolesnike u drugim istraživanjima i imali su više prosječne vrijednosti proteinurije. Niske prosječne vrijednosti ukupnih serumskih proteina i albumina u naših bolesnika ukazuju na dominantnu prevalenciju nefrotskog sindroma u kliničkoj prezentaciji bolesti. Visoki udio od 80% bolesnika s nefrotskim sindromom značajno je veći u odnosu na podatke iz usporednih studija (14). Prosječna vrijednost klirensa kreatinina i trajanje RA odgovara podacima japanskih i drugih autora (15). Brzina sedimentacije eritrocita u naših bolesnika, bila je viša od vrijednosti zabilježenih u drugim studijama što upućuje na aktivniju (nedovoljno liječenu) bolest. Gotovo svi prikazani bolesnici imali su eritrocituriju a većina i ne-reguliranu arterijsku hipertenziju za razliku od bolesnika prikazanih u drugim studijama. Navedeni rezultati laboratorijskih pretraga ukazuju da je u naših bolesnika RA bio u aktivnoj fazi, te da su nedovoljno liječeni i kontrolirani s obzirom na arterijsku hipertenziju.

Tablica 3. Usporedba učestalosti odgovarajućih PHD u bolesnika s RA i bubrežnom bolesti u nekoliko studija
 Table 3. Comparison of the incidence of various patohistological renal lesions in patients with RA and renal disorder in several studies

Bubrežna bolest	Istraživači			
	Okayama	Njigata	Tampere	Naša studija
Membranski GN	31,0 %	31,0 %	18,0 %	0,0 %
Mezangioproliferativni GN	21,0 %	19,0 %	36,0 %	20,0 %
IgA nefropatija	9,0 %	20,0 %	7,0 %	20,0 %
Bolest minimalnih promjena	17,0 %	13,0 %	8,0 %	5,0 %
Amiloidoza	11,0 %	15,0 %	30,0 %	30,0 %
GN s polumjescima	2,0 %	0,6 %	0,0 %	5,0 %
Intersticijski nefritis	9,0 %	1,4 %	1,0 %	0,0 %
FSGS	0,0 %	0,0 %	0,0 %	20,0 %

U histološkim nalazima bubrežnih bioptata u naših bolesnika dominirala je amiloidoza i IgA nefropatija. Udio amiloidoze od 30% u skladu je s opisanom prevalencijom sekundarne amiloidoze u bolesnika od RA 20-30% (15,28). S obzirom na opisanu prevalenciju histoloških dijagnoza bubrežnih bioptata u bolesnika od RA, u naših bolesnika utvrđen je visok udio nalaza fokalne segmentalne glomeruloskleroze (FSGS) od 20% (tablica 3). Ovako visok udio FSGS-a u bolesnika s RA do sada nije opisan. Tako, u radu Sellarsa i suradnika samo dvoje od 30 bolesnika s RA i nefropatijom su imali histološki dokazanu FSGS, dok Heikki i suradnici u 110 bolesnika ne opisuju niti jednu FSGS (15,29). Nađena razlika u učestalosti fokalne segmentalne glomeruloskleroze teško je objašnjiva, a možda je razlog u ma-

lom broju studija i bolesnika (u našem radu samo 15). Za razliku od rezultata istraživanja provedenih na više od 100 bolesnika s RA i bubrežnom bolesti, u naših bolesnika nije histološki utvrđena membranska nefropatija (tablica 1). Od petnaestero bolesnika, u jedne bolesnice utvrđena je bolest tankih membrana (klinički se očitovala izoliranom mikrohematurijom) i vjerojatno se radi o dva entiteta: RA i bolesti tankih membrana. U liječenju bubrežne bolesti u 13 naših bolesnika (osim bolesnice s tankim membranama), primjenjeni su glukokortikoidi (metilprednisolon ili prednisolon) i ciklofosamid ili ciklosporin, a u jednog bolesnika uz glukokortikoide primjenjen je azatioprin. U bolesnika s pauci-imunim glomerulonefritisom s polumjesecima uz gore navedeno liječenje provedeno je i liječenje plazmaferezom.

Zaključak

Zaključno treba istaći da je bubreg često zahvaćeni organ u bolesnika s RA čemu uz narav bolesti pridonose i lijekovi koji se primjenjuju u liječenju RA i suzbijanju boli. Stoga u svih bolesnika koji se liječe zbog RA treba redovito pratiti i bubrežnu funkciju s određivanjem klirensa kreatinina, pregledom sedimenta urina i 24 satne proteinurije. U slučaju patoloških vrijednosti

bubrežnih funkcionalnih testova, patološkog nalaza sedimenta urina i/ili odgovarajuće kliničke slike (posebice nefrotskog sindroma), potrebna je nefrološka obrada uz biopsiju bubrega kada je indicirana. Pravovremena histološka dijagnoza bubrežne bolesti sa slijedstvenim liječenjem omogućuje izlječenje odnosno zaustavljanje progresije bubrežnog oštećenja.

Literatura

1. Goronzy JJ, Weyand CM. Epidemiology, pathology pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Klippel JH, Weyand CM, Wortman RL, eds. *Primer on rheumatic diseases*. 11th ed. Atlanta: Arthritis Foundation. 1997:214-22.
2. Vandenbroucke JP, Hazevoet HM, Casta A. Survival and cause of death in rheumatoid arthritis: a 25-year prospective follow-up. *J Rheumatol* 1984;11:158-161.
3. Icardi A, Araghi M, Ciabattini U. Kidney involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatismo* 2003;55:76-85.
4. Emery P, Adu D. The patient with rheumatoid arthritis, mixed connective tissue disease, or polymyositis. In: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford Medical Publications. 1998:2:975-85.
5. Ramirez G, Lambert L, Bloomer HA. Renal pathology in patients with rheumatoid patients. *Nephron* 1981;29:124-6.
6. Boers M. i sur. Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects of 132 necropsies. *Ann Rheum Dis* 1987;46:658-63.
7. Krel' OV. i sur. Kidney involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Ter Arkh* 1990;62:104-13.
8. Cantagrel A. i sur. Renal microscopic hematuria in rheumatoid polyarthritis. *Rev Med Interne* 1991;12:31-2.
9. Nakano M. i sur. Renal disorders in rheumatoid arthritis. *Nippon Rinsho* 1992;50:576-80.
10. Korpela M, Mustonen J, Teppo AM, Helin H, Pasternack A. Isolated microscopic hematuria in pa-

tients with rheumatoid arthritis compared with age and sex matched controls. A population based study. *J Rheumatol* 1995;22:427-31.

11. Niederstadt C, Happ T, Tatsis E. Glomerular and tubular proteinuria as markers of nephropathy in rheumatoid glomerulonephritis. *Rheumatology* 1999;38:28-33.

12. Yoshida A, Morozumi K, Suganuma T. Clinicopathological study of nephropathy in patients with rheumatoid arthritis. *Ryumachi* 1991;31:14-21.

13. Nakano M, Ueno M, Nishi S. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 1998;50:154-60.

14. Heikki J. i sur. Renal biosy findings and clinicopathological correlations in rheumatoid arthritis. *Arth and Rheum* 1995;38:242-7.

15. Makino H. i sur. Renal involvment in rheumatoid arthritis: analysis of renal biopsy specimens from 100 patients. *Mod Rheumatol* 2002;12:148-154.

16. Galešić K, Morović-Vergles J, Jelaković B. Nesteroidni antireumatici i bubreg. *Reumatizam* 2005; 52:61-6.

17. Schiff MH, Whelton A. Renal Toxicity Associated With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Used for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30:196-208.

18. Whelton A, Hamilton CV. Non steroidal anti-inflammatory drugs: eeffects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991;31:588-98.

19. Henrich WL. Nephrotoxicity of nonsteroidal antiinflammatory agents. In: Schrier RW. i sur, eds. *Disease of the kidney*. Boston: Little, Brown and Co. 1993:1203-13.

20. Korstila K, Korpela M, Silvonen S, Mustone J. Prognosis of clinical renal disease and incidence of new renal findings in patients with rheumatoid arthritis: follow-up of a population-based study. *Clin Rheumatol* 2007;26:2089-2095.

21. Samuel B, Lee JC, Engleman EP, Hopper J. Membranous nephropathy in patients with rheumatoid arthritis: relationship to gold therapy. *Medicine* 1977;57: 319-27.

22. Miyoshi A. i sur. D-penicillamine nephropathy. *J Clin Electron Microsc* 1980;13:55-62.

23. Sennesael K, Houte VD, Verbeelen. Reversible membranous glomerulonephritis associated with ketoprofen. *Clin Nephrol* 1986;26:213-5.

24. Galesic K, Ljubanovic D, Bulimbasic S, Racic I. Minimal change disease and acute tubular necrosis caused by diclofenac. *Nephrology* 2008;13:87-8.

25. Nanke Y, Akama H, Terai C, Kamatani Y. Rapidly Progressive Glomerulonephritis with D-Penicillamine. *Am J Med Sci* 2000;320:398-402.

26. Jean G, Oueis E, Chazot C, Charra B Nephrotic syndrome following initiation of metotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 1998; 50:198.

27. Stokes MB, Foster K, Markowitz GS. Development of glomerulonephritis during anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1400-1406.

28. Obana M. i sur. Clinical studies on amyloidosis complicated with rheumatoid arthritis, with particular reference to nephropathy. *Jpn J Med* 1990;29:274-82.

29. Sellars L. i sur. Renal biopsy appearances in rheumatoid disease. *Clin Nephrol* 1983;20:114-20.