

BUBREŽNA FUNKCIJA U BOLESNIKA S UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

JAKOB VRUS, NIKOLINA BAŠIĆ JUKIĆ

Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Pojavnost upalnih bolesti crijeva (UBC) posljednjih je nekoliko godina u stalnom porastu, pa tako raste i pojavnost njihovih ekstraintestinalnih očitovanja i sistemskih komplikacija. Bubrežna očitovanja UBC-a, iako rijetka, mogu dovesti do razvoja završnog stadija kronične bubrežne bolesti i posljedične potrebe za nadomještanjem bubrežne funkcije hemodijalizom i/ili transplantacijom bubrega. To su prije svega bubrežni kamenci čija je pojavnost i do pet puta češća nego u zdravih pojedinaca, ali i parenhimske bolesti poput IgA nefropatije, tubulointersticijskog nefritisa i sekundarne amiloidoze. S obzirom na nefrotoksičnost ciklosporina i mogućnost razvoja akutnog tubulointersticijskog nefritisa uz mesalazin, pri njihovoj uporabi preporučuje se redovita kontrola bubrežne funkcije. Uvode se i novi lijekovi radi sekundarne ili tercijarne prevencija oksalatnih kamenaca (probiotici s *Oxalobacter formigenes*) i glomerularnih IgA depozita (baminercept), kojima se nastoji očuvati bubrežna homeostaza. Dosadašnji rezultati pokazuju da infliksimab može usporiti napredovanje amiloidoze bubrega. Lijek se pokazao sigurnim u bolesnika na hemodijalizi, naročito ako je potrebno brzo djelovati na upalu crijeva. Ishodi liječenja i prognoza su bolji kod primatelja transplantiranog bubrega nego u iste skupine UBC bolesnika s transplantiranom jetrom. Smatra se kako je to posljedica snažnije imunosupresivne terapije u bubrežnih primatelja.

Ključne riječi: upalna bolest crijeva, ulcerozni kolitis, Crohnova bolest, bubrežne komplikacije, transplantacija bubrega, hemodijaliza

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Nikolina Bašić Jukić, dr. med.
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju,
dijalizu i transplantaciju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: nbasic@kbc-zagreb.hr

UVOD

Upalne bolesti crijeva (UBC) su grupa autoimunih bolesti nepoznate etiologije sastavljena od dva klinička entiteta: ulceroznog kolitisa (UK) i Crohnove bolesti (CB). Prevalencija UBC-a u razvijenim zemljama je visoka (>0,3%), s tendencijom brzog porasta incidencije (godišnji rast od +14,9%) (1). Godišnja stopa incidencije je dvostruko veća u zemljama zapadne Europe (CB: 6,3/100,000; UK: 9,8/100,000) u usporedbi sa zemljama istočne Europe (CB: 3,3/100,000; UK: 4,6/100,000), potvrđujući gradijent incidencije od istoka prema zapadu Europe. Izloženost okolišnim čimbenicima rizika u razdoblju prije postavljanja dijagnoze bolesti ne objašnjava ovaj fenomen (2). Globalne projekcije prevalencije bolesti do 2025. godine predviđaju zahvaćanje do 30 milijuna pojedinaca (3).

Svrha ovog pregleda literature je opisati patološka zbivanja u bolesnika s UBC-om, s naglaskom na bubrežne komplikacije, te prikazati potencijalne nove terapijske metode. Nadalje, sažeto su opisane nepoznanice i nedoumice u liječenju te skupine bolesnika. Za pregled literature korištena je tražilica PubMed s ključnim riječima: *inflammatory bowel diseases, renal insufficiency, chronic renal failure, renal transplantation, kidney transplantation, dialysis*.

UPALNE BOLESTI CRIJEVA – ULCEROZNI KOLITIS I CROHNOVA BOLEST

Ulcerozni kolitis patognomonično započinje erozijama i ulceracijama rektalne sluznice i submukoze koje se u kontinuitetu šire prema proksimalno, no relativno

rijetko zahvaćaju cijeli kolon (pankolutis). Tzv. „backwash ileitis“ je moguće širenje upale na ileum prouzročeno refluksom cecalnog sadržaja. Tipični simptomi bolesti su hematohezija, abdominalna bol, tenezmi i proljev. Klinički tijek bolesti je obilježen fazama remisije i relapsa. Najteže komplikacije su toksični megakolon, fulminantni kolitis, perforacija, krvarenje i kolorektalni karcinom. Oboljeli od ulceroznog kolitisa imaju 20 do 30 puta veći rizik od zdrave populacije za razvoj kolorektalnih zloćudnih tumora, koji nastaju na bazi intestinalne epitelne displazije i pseudopolipoze. Rizik je veći u osoba u kojih bolest traje dulje od 10 godina i zahvaća veće dijelove debelog crijeva (4-6).

Crohnova bolest je obilježena kroničnom granulomatoznom transmuralnom upalom koja se pojavljuje duž cijelog gastrointestinalnog trakta, ali najčešće je lokalizirana u terminalnom ileumu. Vodeći simptomi bolesti su kronični proljev, abdominalna bol i grčevi, vrućica, malaksalost, te gubitak tjelesne težine zbog malapsorpcije i maldigestije. Kao i u UK-u, tijek bolesti je relapsno-remitirajući, ali za razliku od njega lezije u Crohnovoj bolesti ne šire se kontinuirano, već preskaču pojedine segmente probavne cijevi. Također, upala se širi ekstraluminalno na peritonej, mezenterij sa pripadajućim limfnim čvorovima, i dalje, na druge šuplje organe abdomena i zdjelice stvarajući fistulozne kanale. Perianalna bolest u obliku perianalnih apscesa, fisura i fistula vrlo je indikativna za Crohnovu bolest i može poslužiti kao dijagnostička smjernica za razlikovanje od ulceroznog kolitisa. Ona je prisutna u preko 50 % bolesnika sa zahvaćenim kolonom. Striktore, apscesi i maligni tumori (čija je učestalost povećana u bolesnika sa CB-om, ali ipak osjetno manja nego u onih s UK-om) u težih su bolesnika uzrok mehaničke opstrukcije crijevnih pasaža i razvoja ileusa (7-9).

Liječenje obje skupine bolesnika je u mnogočemu istovjetno i dijeli se na konzervativno i kirurško. Uvijek se započinje konzervativnim liječenjem (osim ako nije posrijedi hitno stanje akutnog abdomena nastalo zbog perforacije, hemoragije ili ileusa) čiji je primarni cilj indukcija remisije. Na raspolaganju su različite skupine lijekova: preparati 5-aminosalicilne kiseline (mesalazin i sulfasalazin), kortikosteroidi, imunosupresivi (metotreksat, tiopurini, ciklosporin), biološka terapija monoklonskim protutijelima (infliksimab, adalimumab) i antibiotici (ciprofloksacin, metronidazol). Elektivna kirurška terapija dolazi u obzir tek nakon smirivanja upalnog procesa kako ne bi nastale priraslice i striktore; restorativna proktokolektomija, resekcija crijevnog segmenta, strikturoplastika, drenaža apscesa ili intestinalna premosnica (7,9).

BUBREŽNA PATOLOGIJA BOLESNIKA S UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

Oba patološka entiteta upalnih bolesti crijeva obiluju ekstraintestinalnim manifestacijama čija prevalencija varira od 6 % do 46 % (10). Njihova je patogenezna nerazjašnjena kao i patogenezna samog UBC-a, no moguće je da su one istovjetne. Moguće je i da su ekstraintestinalne manifestacije sekundarna komplikacija UBC-a, ili su posljedica sklonosti pojedinca autoimunim bolestima. Bolesnici s UK-om često imaju artritis i ankilozirajući spondilitis koji nestaju nakon kolektomije. Još se javljaju i nodozni eritem, iridociklitis i primarni sklerozirajući kolangitis, manifestacije koje se ne poboljšavaju nakon kirurškog liječenja (9). Kod CB-a se na očima pojavljuju uveitis i sklerokonjunktivitis, kožne promjene su nodozni eritem i pioderma gangrenozum, a na zglobovima ankilozirajući spondilitis, sakroileitis i artritis perifernih zglobova (7). Bubrezi i donji dio genitourinarnog trakta zahvaćeni su u 4-23 % bolesnika s UBC-om. Nefrolitijaza, tubulointersticijski nefritis, amiloidoza i glomerulonefritis u značajnoj su korelaciji s težinom upalnog procesa u crijevu (11) (tablica 1).

Tablica 1.
Bubrežne manifestacije/komplikacije crijevnih upalnih bolesti (prilagođeno prema ref. 16)

Nefrolitijaza	
Glomerulonefritis	IgA nefropatija, IgM nefropatija, membranski glomerulonefritis, membranoproliferativni glomerulonefritis, fokalna segmentalna glomeruloskleroza, Goodpasturov sindrom
Tubulointersticijski nefritis	ovisan, neovisan o lijekovima
Renalna amiloidoza	

Manifestacije na koži i očima podjednako su zastupljene u obje forme UBC-a, dok su oralne lezije, žučni kamenci, pankreatitis, nefrolitijaza i amiloidoza češći u Crohnovoj bolesti (12). Čak i bez prisutnosti navedenih bolesti mikroalbuminurija kao znak minimalne bubrežne disfunkcije dobar je i pouzdan pokazatelj crijevne upale (13).

Nefrolitijaza je daleko najčešći patološki supstrat bubrežne bolesti bolesnika s UBC-om (12-28%) (11), posebno onih koji su bili podvrgnuti operativnim zahvatima poput totalne kolektomije, resekcije distalnog ileuma ili postavljanju intestinalne premosnice (14). Nadalje, opseg aktivnog procesa bitno utječe na pojavu bubrežnih kamenaca: ileokolična zahvaćenost je, za razliku od upale lokalizirane isključivo u ileumu, značajan čimbenik rizika (15). Bubrežni kamenci u tih su bolesnika građeni od mokraćne kiseline i kalcijevog oksalata. Predisponirajući čimbenici za prezasićenost urina mokraćnom kiselinom, što je glavni preduvjet

za kristalizaciju uratnih kamenaca, su niski pH (zbog gubitka bikarbonata stolicom), hipermetabolizam kritično bolesnih (koji je uzrok povećanog katabolizma i obrtaja organskih molekula, pa tako i purina) i smanjeni volumen mokraće (zbog resekcije kolona kojom je osujećena apsorpcija vode iz stolice). Terapija izbora u tom su slučaju rehidracija i alkalinizacija mokraće. Kamenci kalcijevog oksalata posljedica su hiperoksalurije koja nastaje zbog povećane crijevne apsorpcije oksalata (malapsorpcija masti dovodi do vezanja kalcija za slobodne masne kiseline čime se povećava udio slobodnih nevezanih oksalata), povećane propustljivosti crijevne sluznice te smanjenog crijevnog katabolizma oksalata (zbog dekolonizacije bakterijom *Oxalobacter formigenes*) (16). Probiotički pripravci *O. formigenes* obećavaju kao terapija hiperoksalurije i posljedično kamenaca kalcijevog oksalata (17, 18).

Ambruzs i sur. (19) dokazali su da je najčešća histopatološka dijagnoza biopata bubrega bolesnika s UBC-om IgA nefropatija. To je općenito najčešći oblik glomerulonefritisa s obilježjima blažeg nefritičkog sindroma: makro- ili mikrohematurija, hipertenzija, pad glomerularne filtracije i nakupljanje tekućine. I proteinurija se može pojaviti, ali tipičnije kao značajka kasnije bolesti. Postupni gubitak bubrežne funkcije često vodi do završnog stadija kronične bubrežne bolesti (20). Povezanost IgA nefropatije s upalnim bolestima crijeva je sekundarne prirode jer se temelji na opsegu intestinalne upale. Poremećaj regulacije pomoćničkih limfocita T zaduženih za diferencijaciju i izotipsko prekapčanje plazma stanica limfatičkog tkiva gastrointestinalne sluznice ključna je komponenta koja dovodi do pojačane sekrecije IgA i IgA-polimera. U imunokompleksima IgA molekula antigeni su vrlo često bakterijskog ili dijetarnog podrijetla. Primjena LT β R-Ig (bamintercept), protutijela koje veže ligande LT β receptora (uključenog u razvoj crijevnog limfatičkog sustava, kemotaksiju plazma stanica i sekreciju IgA protutijela), značajno smanjuje količinu glomerularnih IgA depozita (21).

Tubulointersticijski nefritis još je jedna bolest bubrega koja se pojavljuje u bolesnika s UBC. U brojnim je slučajevima gotovo nemoguće razdvojiti radi li se o ekstraintestinalnoj manifestaciji primarne bolesti ili o komplikaciji nefrotoksične terapije. Kliničke manifestacije bolesti su tubularno oštećenje s elektrolitnim disbalansom, umjerena razina proteinurije te različiti stupanj bubrežne disfunkcije. Glomerularna funkcija može biti relativno očuvana, dapače, nerijetko uz pojavu poliurije i nikturije. Zato neoligurično akutno bubrežno oštećenje uvijek mora pobuditi sumnju na tubulointersticijski nefritis. To je bolest posredovana patološkim imunološkim odgovorom potaknutim uglavnom lijekovima, od kojih je u kontekstu upalnih bolesti crijeva najvažniji mesalazin (tablica 2).

Tablica 2.

Potencijalne nefrotoksične nuspojave lijekova korištenih u bolesnika s upalnom bolesti crijeva (prilagođeno prema (24))

Lijekovi	Glavni nefrotoksični učinak
5-aminosalicilati	Tubulointersticijski nefritis, glomerulonefritis
Ciklosporin A, takrolimus	Renalna vazokonstrikcija, intersticijska fibroza
TNF α inhibitori (infliksimab, adalimumab)	Glomerulonefritis
Tiopurini (azatioprin, 6-merkaptopurin)	Nema; izuzetno rijetko primarna kolabrujuća glomerulopatija, hematofagocitni sindrom uz tešku proteinuriju
Kortikosteroidi	Nema
Metotreksat	Nema u rasponu uobičajenih doza
Mikofenolat-mofetil	Nema
Antibiotici (ciprofloksacin, metronidazol)	Nema, izuzetno rijetki slučajevi tubulointersticijskih nefritisa povezanih s ciprofloksacinom
Totalna parenteralna prehrana	Nema

U slučaju nastavka terapije toksičnim lijekovima bolest poprima svoj kronični oblik. U nekih bolesnika s lijekovima induciranim akutnim tubulointersticijskim nefritisom postoje znakovi generalizirane reakcije preosjetljivosti: vrućica, svrbež i eozinofilija. Za potvrdu dijagnoze nužna je biopsija bubrega na kojoj se tipično vidi polimorfonuklearni upalni infiltrat, uključujući i eozinofile, pa i granulome ako je riječ o upalnoj reakciji na nefrotoksične lijekove (20). Granulomi na bubrežnim PHD nalazima očito mogu biti dvojne etiologije – ili su ekstraintestinalna manifestacija reakcije preosjetljivosti tipa IVa u sklopu Crohnove bolesti, ili nastaju kao ista reakcija preosjetljivosti, ali na 5-aminosalicilate. Herrlinger i sur. pokazali su da je koncentracija proteina koji su markeri tubularnog oštećenja (alfa-1-mikroglobulin, beta-2-mikroglobulin, N-acetil- β -D-glukozaminidaza, cistatin C) povišena u mokraći bolesnika s UBC-om neovisno o tome jesu li primali 5-aminosalicilate, i da je koncentracija proteina izlučenih mokraćom najprije odraz težine klinički aktivne bolesti (22). U 2004. godini jedna je britanska kohortna studija donijela zaključak da je stopa incidencije bubrežnog oštećenja bolesnika liječenih 5-aminosalicilatima niska i nepovezana s dozom lijeka (23). Gisbert i sur. su nakon pregleda literature ustanovili da je incidencija nefrotoksičnosti u bolesnika liječenih s 5-aminosalicilatima manja od 0.5 % te da će samo 10% bolesnika s 5-ASA induciranim tubulointersticijskim nefritisom razviti završni stadij kronične bubrežne bolesti. Oštećenje bubrega nastalo pri konzumaciji 5-ASA manifestacija je idiosinkratične reakcije na lijek (13). Ne postoji statistički značajna razlika između nefrotoksičnosti koju uzrokuju mesalazin i sulfasalazin (16). Na koji način salicilati uzrokuju

tubularno oštećenje i papilarnu nekrozu, nije poznato. U tubularni lumen dospijevaju glomerularnom filtracijom i aktivnom sekrecijom pomoću bazolateralnih transportera organskih aniona u proksimalnim tubulima. Pasivna reapsorpcija salicilata zbiva se duž cijelog nefrona povećavajući njihovu koncentraciju u meduli i korteksu. Dokazano je da salicilati inhibiraju sintezu prostaglandina koji u bubrežima imaju vazoaktivnu medijatorsku ulogu (naročito u bubrežima narušene funkcije), i dodatno, prekidaју oksidativne procese respiracijskog lanca u mitohondrijima. K tome još, visoke koncentracije salicilata inhibiraju put pentozna fosfata smanjujući sintezu glutaciona, što stanične makromolekule čini podložnijima oksidativnom stresu. Smatra se da je reperfuzijska ozljeda kojom se oslobađaju reaktivne kisikove vrste, a koja varira ovisno o plazmatskoj koncentraciji salicilata, dodatni čimbenik koji doprinosi kroničnom bubrežnom oštećenju, tubularnoj atrofiji i intersticijskoj fibrozi. Neophodno je praćenje bubrežne funkcije bolesnika liječenih 5-ASA, te pri pojavi pokazatelja njezinih poremećaja kao što su porast serumskih vrijednosti kreatinina, smanjenje glomerularne filtracije, proteinurija i/ili razvoj oligurije prekinuti terapiju 5-aminosalicilatima i intravenski primijeniti kortikosteroide radi suzbijanja toksične upalne reakcije (24, 25).

Ciklosporin je imunosupresiv koji inhibira kalcineurin, a koristi se jedino u refraktornom fulminantnom ulceroznom kolitisu (26) i intenzivno aktivnoj Crohnoj bolesti (27). Dva su pristupa u primjeni ciklosporina: niske doze (oralna doza od ≤ 5 mg/kg/dan) i visoke doze (oralna doza od ≥ 5 mg/kg/dan ili intravenska doza od ≥ 4 mg/kg/dan) time da visoke doze iskazuju nefrotoksičan učinak ovisan o dozi (28, 29). Ciklosporin uzrokuje akutnu renalnu disfunkciju zbog vazokonstrikcije aferentnih arteriola, koja rezultira smanjenim bubrežnim protokom krvi. Među mehanizme kojima nastaje vazokonstrikcija aferentnih arteriola spadaju inhibicija sinteze dušikovog monoksida, aktivacija simpatikusa, oslobađanje endotelina i tromboksana A₂ (11). Nije poznato na koji način nastaje kronična bubrežna disfunkcija u čijoj su podlozi nepovratne promjene na arteriolama i fibroza (30). S obzirom na značajnu nefrotoksičnost ciklosporina i slabog učinka niskih doza na liječenje bolesti, visoke je doze preporučljivo uzimati samo za refraktorne slučajeve, i to ne dulje od 6 mjeseci (31).

Inhibitori TNF α molekula su monoklonska protutijela himerične (infliksimab) i rekombinantne (adalimumab) strukture. Opravdali su svoje mjesto kao terapija upalnih bolesti crijeva zahvaljujući dobroj kontroli intestinalne i ekstraintestinalne bolesti, rjeđih nuspojava i solidne tolerancije bolesnika koji ih uzimaju (32). Pokazalo se da su učinkoviti u terapiji sekundarne amiloidoze bubrega povezane sa Crohnovom bolesti;

zaustavljaju proteinuriju i bubrežno oštećenje, no ne vraćaju parametre bubrežne funkcije na fiziološku razinu (33-35). Iako su podaci o bubrežnim nuspojavama TNF α inhibitora u bolesnika s UBC rijetki, postoje dokumentirani slučajevi njihove nefrotoksičnosti kod bolesnika s drugim autoimunim bolestima. Bubrežno oštećenje koje uzrokuju manifestira se glomerulonefritisom i lupusnim nefritisom (36-38). Nekoliko predložaka pokušava objasniti renalnu disfunkciju kao nuspojavu navedene grupe lijekova: anti-TNF α protutijela vežu se na TNF- α molekule usidrene na površini visceralnih epitelnih stanica glomerula inducirajući apoptozu (39); vezanje tih protutijela na stanične membrane limfocita izlaže imunogeni nukleosomni materijal antigen prezentirajućim stanicama čime je uvjetovana proizvodnja anti-nuklearnih protutijela, anti-ds DNA i ANCA protutijela, dakle autoagresivnih bjelančevina koje su u uskoj vezi s lupusnim nefritisom i ANCA-pozitivnim brzo progresivnim glomerulonefritisom (40, 41).

Nedvojbeno je da sve bubrežne bolesti navedene u tablici 1. mogu doprinijeti ili same dovesti do kronične bubrežne bolesti (KBB). Iako su rijetka istraživanja kategorički fokusirana na KBB u bolesnika s UBC-om, slučaj-kontrola studija iz 2013. je na uzorku od 775 bolesnika s UBC-om pronašla 11 bolesnika s KBB-om (1,99 %), od kojih su svi bili bolesnici sa Crohnovom bolesti, a niti jedan s ulceroznim kolitisom. Samo je dvoje bolesnika zahtijevalo hemodijalizu (42). Ekstrapolacijom tih podataka dobiva se brojka godišnje prevalencije 1,63/100,000, što je 3,4 puta veći broj od godišnje prevalencije u Austriji iz 2007. godine. Procijenjeno je da su opseg crijevne resekcije i povratna urolitijaza dva glavna čimbenika rizika za razvoj KBB-a. Lewis i sur. u svojoj su studiji istražili pojavnost bubrežnog oštećenja (kroničnog i akutnog) na uzorku od 251 bolesnika, koja je bila 15,9 % (43). Statistička analiza je pokazala da su starija dob i dulji period trajanja bolesti u pozitivnoj korelaciji s rizikom pojave bubrežnog oštećenja. Park i sur. proveli su retrospektivno kohortno istraživanje u Južnoj Koreji na 38,812 bolesnika s UBC-om (44). Međutim, oni su oboljele podijelili na prevalentne i incidentne slučajeve (tijekom praćenja od 4,9 godina) i uparili ih s kontrolama istog spola i dobi u omjeru 1:3 (iako su oni istraživanje opisali kao kohortno, vidljivo je da je to ipak bilo tzv. „case-control“ istraživanje). Došli su do rezultata da je rizik za pojavu KBB-a 6,3 puta veći kod bolesnika sa CB-om (95%CI: 2,75-14,56; P < 0,001), a otprilike podjednak za bolesnike s UK-om i kontrolu (95%CI: 0,90-4,51; P = 0,089); no izgleda da rezultati za UK i kontrolu nisu statistički značajni. U članku oni raspravljaju kako je to posljedica opsežne transmuralne upale u odnosu na slabije izraženu upalu lokaliziranu u sluznici, te posljedično, povećane koncentracije cirkulirajućih citokina (interleukin 6) (45, 46) i pro-

teina akutne faze (CRP) (47). Kao razloge još navode učestale resekcije crijeva, dehidraciju i elektrolitni disbalans koji u rekurentnoj maniri akutno oštećuju bubrege i vode u kronično zatajivanje (48). I konačno, bubrežni kamenci su i do 5 puta češći u bolesnika sa CB-om nego u općoj populaciji, što se objašnjava kao manifestacija enterične hiperoksalurije (49).

MOGUĆNOSTI DIJALIZE I TRANSPLANTACIJE BUBREGA U BOLESNIKA S UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

Budući da su bubrežne manifestacije UBC-a rijetke, a kronično zatajivanje renalne funkcije s potrebom za dijalizom u tih pacijenata još i rjeđe, u literaturi na PubMed-u dostupni su jedino prikazi bolesnika. Sva 4 prikaza potječu iz Japana, gdje je Crohnova bolest u 3 slučaja dovela do KBB-a i nadomještanja bubrežne funkcije hemodijalizom, a u jednom je slučaju KBB prethodila razvoju CB-a. U slučajevima koji su se inicijalno prezentirali sa Crohnovom bolesti liječenje je bilo započeto konvencionalnom terapijom, a zatim zbog težine kliničke slike zamijenjeno infliksimabom (50-52). U bolesnika s KBB-om i novonastalom Crohnovom bolesti odmah je započeto liječenje infliksimabom zbog bojazni od razvoja osteoporoze (kao komplikacije kortikosteroidne terapije) (53). U svim je slučajevima nastupila remisija akutne crijevne upale. Teže nuspojave nisu zabilježene. Farmakokinetika TNF α inhibitora u bolesnika na hemodijalizi nije poznata, no međutim, jedna je od spomenutih skupina istraživača izmjerila serumske koncentracije lijeka prije i nakon hemodijalize, te ustanovila da su one ostale nepromijenjene (52). Iako su potrebne daljnje studije na većim uzorcima, ti su slučajevi pokazali da upotreba infliksimaba u bolesnika na hemodijalizi može biti sigurna i opravdana.

Nema literaturnih podataka o uporabi peritonejske dijalize u bolesnika s upalnim bolestima crijeva, što je i očekivano s obzirom na visoki rizik infekcije u toj skupini bolesnika.

Većina transplantacija solidnih organa u bolesnika s UBC-om odnosi se na bolesnike s ulceroznim kolitisom. Primarni sklerozirajući kolangitis je standardnom medikamentnom terapijom neizlječiva ekstraintestinalna komplikacija UK-a i zato je jedina kurativna opcija transplantacija jetre (54). Samo su dvije retrospektivne studije analizirale ishode transplantacije bubrega u bolesnika s UBC-om. To su bile monocentrične studije s kohortama od 6 (5 CB, 1 UK) (55) i 12 (7 CB, 5 UK) (56) bolesnika. U prvoj kohorti (55) nije zabilježen niti jedan smrtni ishod, a samo je jedan presadak odbačen, dok je u drugoj kohorti (56)

umrlo troje bolesnika, a odbacivanje bubrega se statistički moglo povezati s tipom darovatelja (živiči naspram moždano-mrtvog; omjer rizika = 1,27, 95 %CI 1,09–1,836, $P = 0,034$). Petogodišnje preživljenje bolesnika druge kohorte u usporedbi s kontrolama bilo je 80,8 %, naprema 96,8 % ($P = 0,001$). Na tragu toga, rizik od smrti bio je povećan kod bolesnika s funkcionirajućim presatkom ako su imali UBC (omjer rizika = 1,441, 95 %CI 1,05–1,631, $P = 0,048$) i bili starije dobi (omjer rizika = 1,109, 95 % CI 1,032–1,192, $P = 0,05$). Rizik za kasniju rehospitalizaciju (3 mjeseca nakon operacije) također je bio povišen u bolesnika s UBC-om (83,3 % > 49,1 %, $P = 0,032$), kao i rizik od hospitalizacije zbog infekcija (omjer rizika = 1,42, 95 % CI 1,19–1,96, $P = 0,037$). Autori studije slabije rezultate u usporedbi sa prvom kohortom objašnjavaju starijom dobi njihovih ispitanika, jer sve su smrti bile u pacijenata starijih od 65 godina. I status uhranjenosti bolesnika je od velike važnosti s obzirom na rezultate istraživanja koji pokazuju da je 65-75 % bolesnika sa Crohnovom bolesti i 18-62 % bolesnika s ulceroznim kolitisom zahvaćeno malnutricijom, čak i u fazama remisije (57, 58). Ispitanici iz druge kohorte imali su niži BMI od kontrola, te smanjenu koncentraciju albumina i hemoglobina, što su sve čimbenici koji oslikavaju uhranjenost bolesnika i otpornost na infekciju.

Opaženo je da je post-transplantacijski tijek povoljniji u bolesnika s UBC-om kojima je transplantiran bubreg u odnosu na one kojima je transplantirana jetra. Trećina bolesnika sa transplantiranom jetrom doživjet će egzacerbaciju bolesti, trećini će se zdravstveno stanje poboljšati, a trećina neće iskusiti značajnije promjene (54). Moguće objašnjenje je intenzivnija imunosupresija u primatelja bubrega koja uključuje mikofenolat-mofetil, prednizon i takrolimus u većine bolesnika. Budući da mikofenolat-mofetil može izazvati „*UBC-slični*“ kolitis (59) čini se kao kontroverzan izbor za tu skupinu bolesnika. Učinak MMF-a *ad hoc* indukcije remisije UBC-a je upitan; čini se da najbolje djeluje kod bolesnika rezistentnih na azatioprin, tj. kao druga linija imunosupresiva (60). Ipak, njegova uloga u UBC bolesnika kojima je transplantiran bubreg nije inducirati remisiju crijevne upale, nego spriječiti odbacivanje presatka. Imajući to na umu, ni bolesnici sa transplantiranim bubregom nisu u postoperativnom tijeku uvijek pošteđeni egzacerbacije primarne bolesti (61, 62). Posebnu zagonetku predstavlja *de novo* pojava upalnih bolesti crijeva koja je učestalija u jetrenih primatelja. Riley i sur. identificirali su 14 *de novo* slučajeva UBC-a u 6800 primatelja jetre i bubrega: 12 u primatelja jetre i 2 u primatelja bubrega. Izračunali su da je stopa incidencije za *de novo* UBC u primatelja solidnih organa u odnosu na opću populaciju 206 > 20 slučajeva na 100,000 godina/osoba (63).

ZAKLJUČAK

Etiologija bubrežnog oštećenja u bolesnika s upalnim bolestima crijeva je raznolika. Kao glavni rizični čimbenici navode se resekcije crijeva (broj i opsežnost), dehidracija, kronična proizvodnja proupalnih citokina, maldigestija i malapsorpcija. Uratni i oksalatni urinarni kamenci najzastupljeniji su nusprodukt takvih rizičnih čimbenika. Dok formiranje uratnih kamenaca sprječava alkalizacija urina i povećanje njegovog volumena, oralna probiotička terapija bakterijom *Oxalobacter formigenes*, komenzalom koji je prirodni katabolizator oksalata u debelom crijevu, pokazala je značajan uspjeh u redukciji hiperoksalurije i kristalizaciji oksalatnih kamenaca. IgA nefropatija je najčešći patohistološki nalaz bubrega u tih bolesnika, a povezana je s gubitkom sluznične barijere, patološkom kolonizacijom bakterijama crijevnog flore, otpuštanjem endotoksina u cirkulaciju i disregulacijom lokalnog imunološkog odgovora. Hipersekrecija IgA molekula neposredno dovodi do nakupljanja depozita u glomerulima. Primjena baminercepta, protutijela (LT β R-Ig) koje zaustavlja daljnju proliferaciju plazma stanica GALT-a (od engl. *Gut-Associated Lymphoid Tissue*), dokazano smanjuje količinu IgA depozita u glomerulima. Slična je i patofiziologija nastanka sekundarne amiloidoze bubrega, čija se progresija može zaustaviti primjenom infliksimaba. Uz to, postoje pozitivna iskustva s upotrebom infliksimaba kod bolesnika na hemodijalizi radi supresije intestinalnog upalnog procesa koji je u podlozi UBC-a. U svakom slučaju, nužna je brižljiva opservacija bubrežne funkcije bolesnika s UBC-om. Lijekovi za UBC, u prvom redu 5-aminosalicilati i ciklosporin mogu utjecati na bubrežnu funkciju. Neželjene nefrotoksične reakcije 5-aminosalicilata po svojem su mehanizmu najvjerojatnije idiosinkrazije. Poslijetransplantacijski rezultati, iako rijetki, neobično su ohrabrujući za bolesnike s UBC-om kojima je transplantiran bubreg, ali ne i za one kojima je transplantirana jetra. U potonjih je zabilježena veća učestalost komplikacija i češća pojava *de novo* post-transplantacijskog UBC-a. Vjerojatno je snažnija imunosupresivna terapija u primatelja bubrega najzaslužniji čimbenik za bolje ishode liječenja u odnosu na primatelje jetre.

L I T E R A T U R A

1. Ng SC, Shi HY, Hamidi N i sur. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2018; 390(10114): 2769-78.
2. Burisch J. Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dan Med J* [Internet] 2014. [pristupljeno 2020 Oct 3]. https://ugeskriftet.dk/files/scientific_article_files/2018-11/b4778.pdf

3. Kaplan GG. The global burden of UBC: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12(12): 720-7.
4. Tomić S, Jakić-Razumović J, Kuzmić-Prusac I, Glavina-Durdov M, Forempoher G. Bolesti probavnoga sustava. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, ur. *Patologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2018, 448-51.
5. Kulaylat MN, Dayton MT. Ulcerative colitis and cancer. *J Surg Oncol* 2010; 101(8): 706-12.
6. Kunovszki P, Milassin Á, Gimesi-Országh J i sur. Epidemiology, mortality and prevalence of colorectal cancer in ulcerative colitis patients between 2010-2016 in Hungary - a population-based study. *PLoS One* [Internet] 2020. [pristupljeno 2020 Oct 3]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0233238>
7. Stipančić I. Kirurgija tankoga crijeva. U: Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I, ur. *Kirurgija*. Zagreb: Naklada Ljevak, 2007, 473-7.
8. Porter RJ, Kalla R, Ho GT. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *F1000Res* [Internet] 2020;294. [pristupljeno 2020 Oct 3]. <https://f1000research.com/articles/9-294/v1>
9. Košuta D, Anić T. Kirurške bolesti kolona i rektuma. U: Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I, ur. *Kirurgija*. Zagreb: Naklada Ljevak 2007, 508-12.
10. Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease - epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13(4): 307-17.
11. Oikonomou K, Kapsoritakis A, Eleftheriadis T, Stefanidis I, Potamianos S. Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(4): 1034-45.
12. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 12(30): 4819-31.
13. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(5): 629-38.
14. Parks JH, Worcester EM, O'Connor RC, Coe FL. Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney Int* 2003; 63(1): 255-65.
15. Cury DB, Moss AC, Schor N. Nephrolithiasis in patients with inflammatory bowel disease in the community. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2013; 6: 139-42.
16. Corica D, Romano C. Renal Involvement in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis* 2016; 10(2): 226-35.
17. Sidhu H, Allison MJ, Chow JM, Clark A, Peck AB. Rapid reversal of hyperoxaluria in a rat model after probiotic administration of *Oxalobacter formigenes*. *J Urol* 2001; 166(4): 1487-91.
18. Duncan SH, Richardson AJ, Kaul P i sur. *Oxalobacter formigenes* and its potential role in human health. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68(8): 3841-7.

19. Ambruzs JM, Walker PD, Larsen CP. The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(2): 265-70.
20. Conway B, Phelan PJ, Stewart GD. Nephrology and urology. U: Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP, ur. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. Edinburgh: Elsevier, 2018, 401-3.
21. Wang J, Anders RA, Wu Q i sur. Dysregulated LIGHT expression on T cells mediates intestinal inflammation and contributes to IgA nephropathy. *J Clin Invest* 2004; 113(6): 826-35.
22. Herrlinger KR, Noftz MK, Fellermann K, Schmidt K, Steinhoff J. Minimal renal dysfunction in inflammatory bowel disease is related to disease activity but not to 5-ASA use. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(3): 363-9.
23. Van Staa TP, Travis S, Leufkens HG, Logan RF. 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiologic study. *Gastroenterology* 2004; 126(7): 1733-9.
24. Oikonomou KA, Kapsoritakis AN, Stefanidis I, Potamianos SP. Drug-induced nephrotoxicity in inflammatory bowel disease. *Nephron Clin Pract* 2011; 119(2): 89-94.
25. Corrigan G, Stevens PE. Review article: interstitial nephritis associated with the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(1): 1-6.
26. Laharie D, Bourreille A, Branche J i sur: Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9857): 1909-15.
27. Stange EF, Modigliani R, Peña AS i sur. European trial of cyclosporine in Crohnic active Crohn's disease: a 12-month study. The European Study Group. *Gastroenterology* 1995; 109(3): 774-82.
28. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Lawson GM. Clinical response does not correlate with intestinal or blood cyclosporine concentrations in patients with Crohn's disease treated with high-dose oral cyclosporine. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(1): 37-43.
29. Bennett WM. Mechanisms of acute and Crohnic nephrotoxicity from immunosuppressive drugs. *Ren Fail* 1996; 18(3): 453-60.
30. Burdman EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003; 23(5): 465-76.
31. Sandborn WJ. Cyclosporine therapy for inflammatory bowel disease: definitive answers and remaining questions. *Gastroenterology* 1995; 109(3): 1001-3.
32. Aardoom MA, Veereman G, de Ridder L. A Review on the Use of Anti-TNF in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20(10): 2529.
33. Cabezu JB, Egea JP, Ramos F i sur. Infliximab in the treatment of amyloidosis secondary to Crohn's disease. *Nefrologia* 2012; 32(3): 385-8.
34. Boscá MM, Pérez-Baylachs CM, Solís MA i sur. Secondary amyloidosis in Crohn's disease: treatment with tumour necrosis factor inhibitor. *Gut* 2006; 55(2): 294-5.
35. Iizuka M, Konno S, Horie Y i sur. Infliximab as a treatment for systemic amyloidosis associated with Crohn's disease. *Gut* 2006; 55(5): 744-5.
36. Stokes MB, Foster K, Markowitz GS i sur. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(7): 1400-6.
37. Chin G, Luxton G, Harvey JM. Infliximab and nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(12): 2824-6.
38. Haake H, Köneke J, Amann K, vom Dahl J, Janssen U. Development of systemic lupus erythematosus with focal proliferative lupus nephritis during anti-TNF-alpha therapy for psoriatic arthritis. *Med Klin (Munich)* 2007; 102(10): 852-7.
39. den Broeder AA, Assmann KJ, van Riel PL, Wetzels JF. Nephrotic syndrome as a complication of anti-TNFalpha in a patient with rheumatoid arthritis. *Neth J Med* 2003; 61(4): 137-41.
40. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000; 43(11): 2383-90.
41. Ziolkowska M, Maslinski W. Laboratory changes on anti-tumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15(3): 267-73.
42. Primas C, Novacek G, Schweiger K i sur. Renal insufficiency in UBC--prevalence and possible pathogenetic aspects. *J Crohns Colitis* 2013; 7(12): 630-4.
43. Lewis B, Mukewar S, Lopez R i sur. Frequency and risk factors of renal insufficiency in inflammatory bowel disease in patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(9): 1846-51.
44. Park S, Chun J, Han KD i sur. Increased end-stage renal disease risk in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide population-based study. *World J Gastroenterol* 2018; 24(42): 4798-808.
45. Cioffi M, Rosa AD, Serao R, Picone I, Vietri MT. Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015; 6(1): 13-22.
46. Gross V, Andus T, Caesar I, Roth M, Schölmerich J. Evidence for continuous stimulation of interleukin-6 production in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1992; 102(2): 514-9.
47. Saverymattu SH, Hodgson HJ, Chadwick VS, Pepys MB. Differing acute phase responses in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 1986; 27(7): 809-13.
48. Demir ME, Ercan Z, Karakas EY, Ulas T, Buyukhatipoglu H. Crohnic kidney disease: recurrent acute kidney failure in a patient with Crohn's disease. *N Am J Med Sci* 2014; 6(12): 648-9.
49. Nazzal L, Puri S, Goldfarb DS. Enteric hyperoxaluria: an important cause of end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(3): 375-82.
50. Morita H. Infliximab treatment of a patient on hemodialysis with fistulating Crohn's disease: the Japanese experience. *Shinyaku To Rinsho* (in Japanese, abstract in English). *J New Rem Clin* 2007; 56: 675-80.

51. Kanai H, NogUKhi T, Koyanagi H i sur. Infliximab treatment in a hemodialysis patient with relapse of Crohn's disease after a 40-year interval. Nihon Tohseki Igakukai Zashi (in Japanese, abstract in English). J Jpn Soc Dial Ther 2009; 42: 905-11.

52. Kume K, Yamasaki M, Yoshikawa I i sur. Infliximab treatment in a patient with Crohn's disease on haemodialysis. Colorectal Dis 2011; 13: 341.

53. Chiba M, Tsuda S, Tsuji T i sur. Crohn's disease unsuccessfully treated with infliximab in a patient receiving hemodialysis: case report and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2014; 93(7): 54.

54. Singh S, Loftus EV Jr, Talwalkar JA. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2013; 108(9): 1417-25.

55. Schnitzler F, Friedrich M, Stallhofer J i sur. Solid Organ Transplantation in Patients with Inflammatory Bowel Diseases (UBC): Analysis of Transplantation Outcome and UBC Activity in a Large Single Center Cohort. PLoS One [Internet] 2015. [pristupljeno 2020 Oct 24]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0135807>

56. Grupper A, Schwartz D, Baruch R i sur. Kidney transplantation in patients with inflammatory bowel diseases (UBC): analysis of transplantation outcome and UBC activity. Transpl Int 2019; 32(7): 730-8.

57. Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Lopetuso R i sur. Nutrition and UBC: malnutrition and/or Sarcopenia? A practical guide. Gastroenterol Res Pract [Internet] 2017. [pristupljeno 2020 Oct 24]. <https://www.hindawi.com/journals/grp/2017/8646495/>

58. Capristo E, Mingrone G, Addolorato G, Greco AV, Gabbarrini G. Metabolic features of inflammatory bowel disease in a remission phase of the disease activity. J Intern Med 1998; 243: 339-47.

59. Liapis G, Boletis J, Skalioti C i sur. Histological spectrum of mycophenolate mofetil-related colitis: association with apoptosis. Histopathology 2013; 63(5): 649-58.

60. Smith MR, Cooper SC. Mycophenolate mofetil therapy in the management of inflammatory bowel disease--a retrospective case series and review. J Crohns Colitis 2014; 8(8): 890-7.

61. Gheith O, Al-Otaibi T, Tawab KA i sur. Erythema nodosum in renal transplant recipients: multiple cases and review of literature. Transpl Infect Dis 2010; 12: 164-8.

62. Parameswaran S, Singh K, Nada R i sur. Ulcerative colitis after renal transplantation: a case report and review of literature. Indian J Nephrol 2011; 21: 120-2.

63. Riley TR, Schoen RE, Lee RG, Rakela J. A case series of transplant recipients who despite immunosuppression developed inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1997; 92: 279-82.

SUMMARY

RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

J. VRUS, N. BAŠIĆ JUKIĆ

University of Zagreb, School of Medicine, Department of Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation, Zagreb University Hospital Centre, Zagreb, Croatia

The incidence of inflammatory bowel diseases (IBD) has rapidly increased over the last few years, as have increased their extraintestinal manifestations and systemic complications. Renal manifestations of IBD, although rare, can lead to chronic renal failure and the need for renal replacement therapy with either dialysis or renal transplantation. Renal manifestations are primarily renal calculi, which have a tendency of appearing up to five times more frequently in IBD patients than in the general population, but also parenchymal diseases as IgA nephropathy, tubulointerstitial nephritis and secondary amyloidosis. Due to nephrotoxicity of cyclosporine and possible development of acute tubulointerstitial nephritis as a consequence of mesalazine treatment, regular renal function monitoring is mandatory. New therapeutic options are being introduced for secondary and tertiary prevention of oxalate stones (probiotics featuring *Oxalobacter formigenes*) and glomerular IgA deposits (baminercept), with the intent of preserving renal homeostasis. Infliximab can prevent further renal deterioration in kidneys affected by amyloidosis. Furthermore, its use in patients on hemodialysis has been proven to be safe and necessary if rapid suppression of intestinal inflammation is required. Patients with IBD having undergone renal transplantation end to have better outcomes compared to liver transplant recipients. This is postulated to be the effect of more intensive immunosuppressive therapy in kidney recipients.

Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, renal complications, kidney transplantation, hemodialysis