

Vliv tonsilektomie na progresi mesangioproliferativní glomerulonefritidy

Piccoli A, Codognotto M, Tabbi M-G, Favaro E, Rossi B. Influence of tonsillectomy on the progression of mesangioproliferative glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 2010;25:2583–2589.

Primární mesangioproliferativní IgA glomerulonefritida (IgAN) patří celosvětově mezi nejrozšířenější formy glomerulonefritid (GN). Přesto nepanuje jednota ani v histologické klasifikaci, ani ve způsobech léčby této choroby ledvin. V minulém roce byla publikována práce (Cattran et al., 2009), ve které pracovní skupina složená ze zástupců International IgA Nephropathy Network a Renal Pathology Society navrhla novou histologickou klasifikaci IgAN s cílem předpovědět na základě histologického nálezu riziko progresu choroby nezávisle

na aktuálním klinickém nález. Přestože autoři vycházeli z histologických nálezů a klinického obrazu celkem u 256 pacientů (206 dospělých a 50 dětí z 8 zemí světa), je nutné vyčkat validace této nové klasifikace v rutinní klinické praxi a prospektivních dlouhodobých studiích.

Tonsilektomie (TE) patří po léta mezi diskutovaná témata v léčbě IgAN. V průběhu doby se názory na její význam měnily a měnila se i síla indikace k jejímu provedení. Přesto nelze říci, že by postavení TE v léčbě IgAN bylo definitivně vyřešeno a spekuluje se, že pro určitou skupinu pacientů si své opodstatnění stále udržuje. Z pohledu TE je zajímavé, že ji podstoupilo pouze 6 % pacientů z výše uvedené studie.

Autoři referované práce provedli retrospektivní kohortovou studii, jejímž cílem bylo zjistit, zda TE ovlivní klinický průběh IgAN v průběhu 20 let následujících po jejím bioptickém ověření. Srovnali histologické a klinické nálezy celkem u 61 pacientů s IgAN (15 z nich bylo po TE a 46 bez TE) s nálezy u 121 pacientů v kontrolní skupině (49 po TE a 72 bez TE), kteří měli mesangioproliferativní GN s negativním nálezem IgA depozit v imuno fluorescenčním vyšetření bioptického vzorku ledviny. Zaměřili se na hodnocení progresu z normální renální funkce (CKD 1) či lehké renální insuficience (CKD 2), resp. stavy definované hodnotou eGFR 60–220 ml/min/1,73 m² (1,0–3,5 ml/s) do fáze střední renální insuficience (definované stadiem CKD 3), která představovala sledovaný cílový parametr studie. Vstupní proteinurie byla buď negativní (u 17 % pacientů) či v rozsahu 0,2–3,5 g/24 h, perzistentní proteinurie byla definována jako trvající ≥ 1 rok. Všichni pacienti měli v době renální biopsie (RB) normotenzi (TK < 140/90 mm Hg). Jako vstup do studie byl určen moment provedení RB. Klinicko-laboratorní kontroly byly prováděny minimálně každých 6–12 měsíců v průběhu 25 let s provedením obvyklých nefrologických odběrů a do studie byli zahrnuti pouze pacienti s dobou sledování ≥ 12 měsíců.

Průměrná doba sledování v letech 1981–2006 v celé skupině 182 pacientů činila 250 měsíců (12–300 měs.). Epizody makrohémie se objevily v průběhu života u 40 % pacientů. Tonsilektomie byla provedena celkem u 64 pacientů (35 %) v době šesti měsíců před či po RB, ale i s nimi celkem 101 pacientů (55 %) mělo v anamnéze rekurentní tonsilitidu v době RB definovanou jako ≥ 6 epizod ročně. Medikace blokátory RAS byla sledována od roku 1987 a byla evidována u 26 % pacientů, žádný pacient nebyl léčen kortikosteroidy. Výše uvedené základní charakteristiky byly u obou skupin srovnatelné (bez signifikantního rozdílu).

Kumulativní přežívání pacientů bez progresu do CKD 3 činilo 88 % po 10 letech, 71 % po 20 letech a 53 % po 25 letech. Tonsilektomie nebyla statisticky významně sdružena s progresí CKD. Progrese do CKD 3 nebyla odlišná mezi skupinou IgAN oproti non-IgAN GN a je pozoruhodné, že po 20 letech sledování byla prakticky identická. Jako signifikantní prognostické faktory byly identifikovány věk ($p = 0,01$), vstupní stadium CKD ($p = 0,03$), tíže proteinurie ($p = 0,03$), přítomnost (perzistující) proteinurie ($p < 0,001$) a hodnota diastolického TK ($p = 0,01$). Při mnohorozměrné analýze (Coxův model) nebyl prokázán žádný významný vliv TE ani při adjustaci podle typu glomerulonefritidy, iniciační fáze CKD, perzistence proteinurie, hodnoty diastolického TK. Jako jediný faktor významně sdružený s progresí CKD byla identifikována perzistentní proteinurie (hazard ratio [HR] 6,2; 95% interval spolehlivosti [IS] 3,1–12,7; $p < 0,001$).

Autoři uzavírají práci s tím, že u pacientů s normální renální funkcí a asymptomatickým močovým nálezem neovlivňuje provedení TE progresi nefropatie po 20 letech sledování.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

IgAN patří mezi glomerulopatie, které jsou z hlediska progresu choroby považovány za onemocnění s významným rizikem rozvoje renální insuficience. Patogeneze choroby není zcela jednoznačně objasněna, a proto nepřekvapí, že v léčbě této nemoci byla či je používána řada léčebných postupů a režimů, mezi něž se řadí TE, steroidy, různé imunosupresivní léky či jejich kombinace, blokátory RAS, antikoagulantia, rybí olej a další (Appel et al., 2006). Řada retrospektivních studií analyzovala roli TE v léčbě IgAN, a to jak v době relativně dávné – v 80. letech 20. století (Masuda et al., 1988), tak i velmi recentní (Miura et al., 2009). Většina studií však zahrnovala menší množství pacientů, anebo šlo o studie nerandomizované a/nebo nekontrolované a jejich závěry byly značně kontroverzní. Například ve studii Rashe a spol. (1999) autoři neprokázali žádný význam TE na progresi choroby v období deseti let po RB. Podobně i Chen a spol. (2007), kteří hodnotili klinickou remisi choroby a rozvoj do renálního selhání ve sledovaném intervalu přes 130 měsíců, neprokázali při mnohorozměrné analýze žádný význam provedené TE. Naproti tomu v jiné studii Hotta a spol. (2007) zjistili, že TE provedená současně s léčbou kortikosteroidy či jinými imunosupresivy je nezávislým faktorem predikujícím klinickou remisi choroby a pomalejší progresi renální insuficience. V další retrospektivní studii (Xie et al., 2003), která se zabývala dlouhodobým sledováním pacientů (přes 20 let) s provedenou TE, byla zjištěna pomalejší progresu choroby (zachovalá renální funkce po 240 měsících) u 90 % pacientů vůči 64 % v kontrolní skupině bez TE, což potvrdila i mnohorozměrná analýza.

Nejlépe prozkoumanou oblastí léčby IgAN z pohledu TE je skupina pacientů, kteří byli současně léčeni kortikosteroidy. Kromě výše uvedené Hottovy studie se tomuto tématu věnovali japonští autoři. Miura et al. (2009) recentně publikovali výsledky studie, kde ve skupině pacientů s TE a pulsní léčbou steroidy byla jeden rok po léčbě zjištěna klinická remise choroby (definovaná jako negativní proteinurie a erytrocyturie) u 50 % pacientů. Podobně i v další studii (Komatsu et al., 2008) japonští autoři porovnali účinek pulsní léčby steroidy samotné (20 pacientů) oproti TE se současnou pulsní léčbou steroidy (35 pacientů) a v 54 měsících trvajícím sledování zjistili, že u žádného pacienta ve skupině s TE nedošlo k dvojnásobnému zvýšení vstupního sérové koncentrace kreatininu, zatímco u jednoho pacienta s monoterapií došlo k rozvoji renálního selhání. Mnohorozměrná analýza navíc prokázala asi šestkrát vyšší efektivitu kombinované léčby oproti monoterapii na úplnou remisi (vymizení) proteinurie.

Pokud bychom na základě výše uvedených prací měli nějak zhodnotit roli TE v léčbě IgAN, lze konstatovat, že v současné době nejsou k dispozici žádná jednoznačná doporučení stran provedení TE u pacientů s IgAN (Cattran et al., 2009). Je pravděpodobné, že největší prospěch lze očekávat u pacientů s recidivujícími atakami akutních tonsilitid či s následnou chronickou obstrukcí horních dýchacích cest (Appel et al., 2006) a nejspíše jen z pohledu dlouhodobé perspektivy. Autoři podporující TE se většinou shodují, že jsou k ní indikováni pacienti s nepokročilou IgAN, kdy proteinurie je nižší než 1,0 g/24 h a globální skleróza glomerulů nepřekračuje 25 %. Pokud byly tyto parametry překročeny nebo byla zastižena přítomnost srpků u více než 25 % glomerulů, nemá provedení TE z pohledu rozvoje selhání renální funkce význam.

Navzdory výše uvedeným poněkud kontroverzním informacím je však pravdou, že frekvence TE má v poslední době zvyšující se tendenci (Komatsu et al., 2008). Konečně je nutno i konstatovat, že u pacientů s IgAN je k dispozici jen minimum informací o mož-

ných nežádoucích účincích provedené TE, zejména dlouhodobých, či o operačních komplikacích TE.

Literatura

Appel GB, Waldman M. The IgA nephropathy treatment dilemma. *Kidney Int* 2006; 69:1939–1944.

Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al., Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009;76:534–545.

Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, et al. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38:736–743.

Chen Y, Tang Z, Wang Q. Long term efficacy of tonsillectomy in Chinese patients with IgA nephropathy. *Am J Nephrol* 2007;27:170–175.

Komatsu H, Fujimoto S, Hara S, et al. Effect of tonsillectomy plus steroid pulse therapy on clinical remission of IgA nephropathy: a controlled study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1301–1307.

Masuda Y, Terazawa K, Kawakami S, et al. Clinical and immunological study of IgA nephropathy before and after tonsillectomy. *Acta Otolaryngol Suppl* 1988;454:248–255.

Miura N, Imai H, Kikuchi S, Hayashi S. Tonsillectomy and steroid pulse (TSP) therapy for patients with IgA nephropathy: a nationwide survey of TSP therapy in Japan and an analysis of the predictive factors for resistance to TSP therapy. *Clin Exp Nephrol* 2009;13:460–466.

Rasche FM, Schwarz A, Keller F. Tonsillectomy does not prevent a progressive course in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1999;51:147–152.

Xie Y, Nishi S, Ueno M, et al. The efficacy of tonsillectomy on longterm renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2003;63:1861–1867.