

Postižení ledvin u primárního Sjögrenova syndromu

Maripuri S, Grande JP, Osborn TG, Fervenza FC, Matteson EL, Donadio JV, Hogan MC. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1423–1431.

Primární Sjögrenův syndrom (pSS) je onemocnění s tendencí k progresi, které postihuje exokrinní žlázy a typicky se projevuje keratokonjunktivitidou a xerostomií. Po stránce patofyziologické je charakteristická predominance lymfocytárního infiltrátu v okolí epiteliálních vývodů exokrinních žláz. Extraglandulární projevy pSS, které se dříve považovaly za vzácné, se vyskytují až u 25 % pacientů. Může se jednat o závažné intersticiální plicní onemocnění, kožní vaskulitidu, periferní neuropatii a hematologické komplikace, jako jsou lymfomy. U pacientů s pSS je také

zvýšené riziko vzniku celiakální sprue a komplikací v důsledku infekce vyvolané *Helicobacter pylori* (lymfomy asociované s mukózní tkání – MALT-lymfomy). Většina našich poznatků o renálních projevech pSS se opírá o kasuistická pozorování či malé retrospektivní klinické studie. Nejčastějším typem renálního postižení u pSS bývá tubulointersticiální nefritida (TIN) s predominantní celulární složkou skládající se z CD4/CD8 T-lymfocytů. Běžně je TIN provázána výskytem renální tubulární acidózy (RTA) postihující distální tubulus (typ I) a proximální tubulus (typ II). Glomerulární léze bývají považovány za velmi vzácné a pozdní komplikace pSS.

Cílem komentované práce bylo vyhodnotit spektrum renálních postižení při pSS, včetně klinického průběhu a poskytnuté léčby, u souboru nemocných z Mayo Clinic, u nichž byla provedena renální biopsie (RB) v letech 1967–2007. Diagnóza pSS byla stanovena na podkladě kritérií *American-European consensus classification* z roku 2002, pokud pacient splňoval čtyři z následujících kritérií: 1) oční příznaky (suché oči); 2) orální příznaky (pocit suché ústní sliznice); 3) oční znamení (pozitivní Schirmerův test či vyšší skóre při barvení bengálskou červení – rose bengal score); 4) pozitivní histopatologie ze slinné žlázy na podkladě bioptického vyšetření; 5) postižení slinné žlázy dokumentované různými testy a metodami; 6) přítomnost autoprotilátek proti antigenům Sjögrenova syndromu (SS-A a SS-B).

Diagnóza pSS byla stanovena revmatology před provedením renální biopsie (RB). Byly zaznamenány klinické projevy onemocnění, laboratorní projevy renálního postižení (RTA definovaná jako metabolická acidóza bez zvýšení anion gapu a s pH moči > 6,5, proteinurie definovaná jako > 300 mg/24 h, hypokalcémie, hypokalémie), komorbidita (diabetes mellitus, hypertenze) a funkce ledvin v době biopsie. Poskytnutá léčba a odpověď na léčbu byly do analýzy rovněž zahrnuty, pokud byly dostupné. Bioptické vzorky ledvinové tkáně byly opětovně posouzeny nezávislým patologem a byla provedena revize předchozích nálezů.

V období 1967–2007 podstoupilo na Mayo Clinic z celkového počtu 7 276 pacientů s potvrzenou diagnózou pSS renální biopsii 24 pacientů. Z těchto 24 pacientů bylo 21 (83 %) žen. Nejčastějším klinickým příznakem byl syndrom suchých očí (92 %) a suchých ústních sliznic (79 %). U všech pacientů byla pozitivní sérologie na SS-A, SS-B, revmatoidní faktor či hypergamaglobulinémie. U naprosté většiny pacientů (11/12, tj. 92 %) testovaných na oční znamení byly Schirmerův test či test s bengálskou červení pozitivní, v souladu s diagnózou keratoconjunctivitis sicca. Klinické projevy renálního onemocnění byly variabilní, nicméně proteinurie a RTA byly běžnými nálezy. Deset pacientů (42 %) mělo glomerulární filtraci (GF), stanovenou podle vzorce MDRD, nižší než 30 ml/min/1,73 m², přičemž jeden pacient byl pravidelně dialyzovaný. U sedmi pacientů (29 %) byla zaznamenána ataka akutního selhání ledvin. Medián věku v době RB byl 58 let (rozmezí 13–84 let). Nejčastějším nálezem byla TIN – u 17/24 (71 %) pacientů. U dalších dvou pacientů byla přítomna mírná TIN na pozadí primární glomerulonefritidy (GN). Nejběžnější formou TIN byla u 11/17 (65 %) chronická TIN, méně běžná byla u 6/17 pacientů (35 %) akutní TIN s aktivní tubulitidou. Ta byla provázána ve čtyřech případech RTA. U 7/24 pacientů (29 %) byla přítomna primární GN, přičemž nejčastějšími typy byla membranoproliferativní GN (n = 2) a globální glomeruloskleróza (n = 2). Dvacet pacientů (83 %) bylo po RB iniciálně léčeno kortikosteroidy – prednisonem (medián úvodní dávky 40 mg po dobu 30 týdnů), z toho osm bylo léčeno déle než rok. Tři zbylí pacienti nedostávali prednison z důvodu mírného průběhu nemoci a další jeden pacient byl léčen plazmaferézami pro kryoglobulinémii. Iniciální

lčba prednisonem byla u dvou pacientů s TIN doplněna cyklofosfamidem a u jednoho rituximabem. Rituximab byl podán ještě dvěma pacientům v dalším průběhu onemocnění (pro zhoršení sicca syndromu). Po renální biopsii bylo 16/24 pacientů sledováno déle než 12 měsíců (medián 76, rozmezí 17–192 měsíců), z nichž 14 mělo stabilizovanou funkci ledvin. U pacientů, kteří byli léčeni imunosupresivními látkami a sledováni déle než tři měsíce, došlo ke zřetelnému zlepšení GF a poklesu proteinurie. U čtyř (17 %) pacientů byl prokázán výskyt lymfomu během dalšího sledování.

Závěrem autoři konstatují, že výsledky studie podporují předchozí pozorování svědčící pro to, že pSS bývá provázen významným postižením ledvin velmi různé povahy. Kromě chronické TIN, která zůstává klasickým typem postižení při pSS, lze pozorovat i případy významného glomerulárního postižení. Poměrně příznivá odpověď renálního postižení na imunosupresivní léčbu (s kortikosteroidy v první linii léčby) naznačuje, že včasná diagnóza ledvinového postižení při pSS prostřednictvím RB může významně přispět k lepším výsledkům léčby.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Prevalence a závažnost renálního postižení u pSS nejsou dobře známy. V jedné průřezové studii zabývající se touto problematikou, byly zjištěny patologické laboratorní nálezy u 16 z 60 osob (27 %) s pSS, naznačující tubulární či glomerulární postižení ledvin (Bossini et al., 2001). Renální biopsie byla provedena u devíti pacientů, z nichž u šesti byl nález TIN a u tří glomerulonefritida. U dvou pacientů předcházelo renální postižení vzniku sicca syndromu. V jiné práci, která byla retrospektivní, byl hodnocen výskyt renálního postižení u 471 pacientů s pSS s desetiletou průměrnou dobou sledování (Goules et al., 2000). Celkem u 20 pacientů (4,2 %) se vyvinulo manifestní postižení ledvin, které bylo diagnostikováno biopsií u 18 z nich. U 10/18 byla zjištěna TIN a u 8/18 glomerulonefritida (mesangioproliferativní a membranoproliferativní GN). V další práci čínských autorů byl zjištěn vysoký výskyt renálních lézí v souboru 130 pacientů s diagnózou pSS (Ren et al., 2008). Z celkového počtu 41 pacientů, kteří prodělali RB, byla u 80,5 % z nich zjištěna TIN. U většiny pacientů (95/130, tj. 73,1 %) byla zjištěna RTA (obvykle distálního typu), z toho s průvodní hypokalemickou paralýzou u devíti pacientů. Je dosti pravděpodobné, že poměrně nízký počet pacientů, kteří podstoupili RB z celého souboru pacientů s pSS (24/7276, tj. 0,3 %) v komentované studii, je odrazem převažujícího povědomí, že primární typ renálního postižení u pSS je TIN, kterou lze léčit empiricky, bez nutné znalosti histopatologického obrazu. Poměrně vysoký výskyt izolovaných glomerulárních lézí či glomerulárních lézí v kombinaci s tubulointersticiálním postižením, prokázaný RB v této i dalších studiích, nasvědčuje tomu, že GN je ve spektru renálních lézí u pSS patrně zastoupena častěji, než se původně předpokládalo. V této souvislosti je zajímavou skutečností, že ze sedmi pacientů sledovaných pod obrazem akutního renálního poškození byly prakticky rovným dílem zastoupeny změny glomerulární (3/7) i tubulointersticiální (4/7). Komentovaná studie přinesla některé zajímavé informace vztahující se ke klinickému průběhu pacientů s renálním postižením při pSS a k léčbě. U 83 % pacientů byly pro iniciační léčbu použity kortikosteroidy. Přitom u velké většiny pacientů (14/16), sledovaných déle než rok, bylo možno pozorovat zlepšení či stabilizaci renálních funkcí. Výsledky studie tedy svědčí ve prospěch názoru, že několikaměsíční kúra kortikosteroidy by u pacientů s pSS a s postižením ledvin měla představovat první linii léčby. Na druhé straně je

nepochybné, že na podkladě znalosti klinických, laboratorních a histopatologických nálezů je třeba u některých pacientů tuto léčbu upravit či doplnit. Třem pacientům v komentované studii byl podán rituximab a ve všech případech bylo podání tohoto léku spojeno s příznivým účinkem, spočívajícím ve stabilizaci či zlepšení GF. Podání rituximabu, tedy látky, jejíž účinek je podmíněn dosažením suprese subpopulace B-lymfocytů, představuje nový trend v léčbě pSS. Výsledky prvních prospektivních klinických studií, hodnotících užití rituximabu u pSS, vyzněly nadějně (Pijpe et al., 2005), ačkoli pro definitivní zhodnocení účinnosti rituximabu u pSS, včetně renálního postižení, není dosud k dispozici dostatečné množství objektivních dokladů (Isaksen et al., 2008).

Zatímco hlavním kladem komentované studie je zdůraznění přínosu RB při diagnostice renálních lézí u pSS, zůstává jejím hlavním nedostatkem její retrospektivní charakter a nekonzistentní údaje ze sledování pacientů s pSS po provedení RB.

Literatura

- Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, et al. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2328–2336.
- Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, et al. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:241–249.
- Isaksen K, Jonsson R, Omdal R. Anti-CD20 treatment in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2008;68:554–564.
- Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: An open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 2005;52:2740–2750.
- Ren H, Wang WM, Chen XN, et al. Renal involvement and follow-up of 130 patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2008;35:278–284.