

C1q nefropatie – co o ní víme?

Vizjak A, Ferluga D, Rožič M, Hvala A, Lindin J, Levart TK, Jurčič V, Jennette JC. Pathology, clinical presentation and outcomes of C1q nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2237–2244.

C1q nefropatii (C1qN) poprvé popsali Jennett a Hipp v roce 1985. Byla definována jako nefropatie s nápadnými dominujícími depozity C1q složky komplementu u nemocných, kteří nesplňovali kritéria pro systémový lupus erythematosus (LE). Od tohoto onemocnění se musí pečlivě odlišit také membranoproliferativní GN 1. typu, kde se depozita C1q též často vyskytují. Prevalence výskytu C1qN mezi bioptickými centry velmi kolísá (0,2–16 %), nepochybně častější je ale výskyt v dětském a adolescentním věku. Nejčastěji se C1qN manifestuje jako steroid-rezistentní nefrotický syndrom (NS) či asymptomatická proteinurie. Světelná mikroskopie vykazuje velmi různorodou škálu postižení, od normálního nálezu, přes rysy fokálně sklerotizující léze, až k proliferativní formě glomerulonefritidy. Klinická manifestace onemocnění do určité míry předvídá odpověď na imunosupresivní terapii. Nefrotický syndrom většinou velmi špatně odpovídá na léčbu, zatímco malé močové nálezy bývají spojeny s dobrou renální prognózou (Markowitz et al., 2003; Fukuma et al., 2006).

V komentovaném článku si skupina autorů ze slovinské Ljubljane dala za cíl vyhodnotit patologické nálezy u 72 nemocných s C1qN a posoudit vztah histologických změn s klinicko-laboratorními nálezy. Věkové rozložení bylo od 2 do 66 let, mužů bylo 68,1 %. Prevalence tohoto onemocnění byla 1,9 % mezi všemi renálními biopsiemi, které na tomto pracovišti byly provedeny v letech 1985–2005.

Pro imunofluorescenční (IF) vyšetření byla dominantní pozitivita C1q, která byla přítomna ve střední až silné intenzitě ve všech

případech. U 22 (30,6 %) pacientů byla zaznamenána současná pozitivita dalších složek komplementu (C3) a imunoglobulinů (full house), což bylo asociováno především s proliferativními formami nefritidy. U 66 % nemocných se kromě C1q vyskytovala i středně silná depozice IgG; současná depozita IgM a C3 byla také častá, ale převážně velmi slabé intenzity. Většina depozit C1q měla granulární strukturu a globální distribuci především v mesangiu, méně často pak byla lokalizována ve stěně kapilár či perihilózně.

Podle změn ve světelné mikroskopii (SM) byli nemocní s C1qN rozděleni do skupin s normálním nálezem, FSGS, proliferativní GN a ostatní. Ve skupině s normálním nálezem bylo 17 pacientů s NS, šest s asymptomatickou hematurií a/nebo proteinurií, jeden s akutním renálním selháním, jeden s chronickým renálním selháním a dva případy byly zachyceny jako biopsie dárce před transplantací ledviny (s negativním močovým nálezem!). Ve skupině s FSGS (občasné doprovázené mírnou mesangiální proliferací) se všech 11 nemocných prezentovalo nefrotickým syndromem. Skupina proliferativních GN zahrnovala 20 nemocných s variabilní klinickou manifestací, většinou šlo o nějakou formu chronického onemocnění ledvin s různými močovými nálezy. Histologicky zde kromě mesangiální hypercelularity byly často zachyceny také srpky a endokapilární proliferace. U dvou nemocných v této skupině se dokonce vyskytla i vaskulitida malých tepen a tubulitida. U zbývajících 14 nemocných s ostatními histologickými změnami byla zaznamenána TIN (n = 6), hypertenzní nefroskleróza (n = 2), syndrom tenkých bazálních membrán (n = 3), cystické změny či známky hantavirové nefropatie. Celkem 37,5 % nemocných prodělalo nějaké infekční onemocnění v časovém horizontu 2–6 týdnů před objevením se C1qN.

Elektronová mikroskopie (ELMI) byla provedena u 53 pacientů a potvrdila u většiny nemocných (90,6 %) depozita amorfních hmot především v mesangiu a u části z nich i ve stěně kapilár. Extenzivní fúze pedicel podocytů (ve > 50 % glomerulů) a kondenzace cytoskeletu podocytů byla asociována s přítomností NS, zatímco pouze segmentální výskyt těchto změn byl spojován s klinickým nálezem ne-nefrotické proteinurie či malé hematurie (p = 0,0005).

Celkem 53 nemocných bylo dlouhodoběji sledováno (průměrně 5,3 roku; 4 měsíce až 21 let). U jednoho z dárců ledviny s normální SM byla po 15 letech sledování normální renální funkce. Většina nemocných s normální nálezem v SM a s hematurií nebo ne-nefrotickou proteinurií měla po celou dobu sledování normální či stabilní renální funkci i bez imunosupresivní terapie. Kompletní remise po imunosupresivní léčbě (většinou jen KS) dosáhlo 76,9 % nemocných s NS a normálním nálezem ve SM, zatímco stejná odpověď byla zaznamenána jen u 33,3 % nemocných s FSGS ve SM a současně s NS. V této skupině došlo navzdory kombinované imunosupresivní terapii (KS + cyklofosfamid/cyklosporin A/mykofenolát mofetil/tacrolimus) u 33,3 % nemocných k selhání ledvin (2,5–9 let po stanovení diagnózy). Ostatní histologické změny (vyjma FSGS) byly spojeny s poměrně příznivou renální prognózou i bez imunosupresivní terapie.

Závěrem tedy lze konstatovat, že C1qN je onemocnění s dominantní IF depozicí C1q a může být asociováno s celou škálou histologických změn ve SM, z nichž především léze charakteru FSGS má nepříznivou prognózu (dle očekávání).

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

C1q je první složkou, která se aktivuje při klasické cestě aktivace komplementu. Spolu s C1r a C1s formuje dohromady komplex C1. C1q je glykoprotein patřící do skupiny kolektinů a jeho molekulová

hmotnost je kolem 410–462 kDa. Hlavní úlohou C1q je odstraňovat z organismu imunitní komplexy a materiál, který podlehl apoptóze (Potluková a Králíková, 2008). Pokud tento „očisťovací“ proces selže, může dojít ke vzniku autoimunitního onemocnění, např. SLE.

Prevalence C1qN se v různých publikacích liší, od 0,2–2,5 % do 16,5 % v souborech pediatrických nemocných s NS. Rozdíly mezi jednotlivými studii mohou být dány rozdílným přístupem v indikacích RB u pediatrických nemocných, ale i u dospělých nemocných s malými močovými nálezy. Odlišný přístup lze nalézt nejen mezi zeměmi, ale i mezi pracovišti. V dané práci byli všichni nemocní bělošského původu, na rozdíl od prací jiných autorů, kteří zaznamenali velký výskyt C1qN u černochů (až 82% podíl v některých souborech; Markowitz et al., 2003), což je dáno etnickým složením populace ve Slovinsku.

U části nemocných s C1qN se kromě depozit C1q vyskytují středně až silně pozitivní depozita i dalších složek komplementu či imunoglobulinů. Ve SM jsou tyto léze většinou spojeny s proliferativními formami GN a tyto nemocné je v průběhu dlouhodobého sledování nezbytně opakovaně vyšetřovat na možný výskyt SLE. V komentované práci nebyl u této podskupiny pacientů během sledování (v průměru 5,1 let) žádný výskyt SLE zaznamenán.

Někteří autoři částečně zpochybňují existenci C1qN jako samostatné nosologické jednotky a přiřazují ji spíše do širší variety MCN či FSGS (Markowitz et al., 2003). Proti tomuto názoru ale stojí fakt, že u nemocných s C1qN bylo ve SM zaznamenáno celé spektrum dalších změn (srpky, vaskulitida, tubulitida), které nejsou typické ani pro jednu výše zmíněnou jednotku.

Podle názoru jiných se C1qN spíše podobá IgA nefropatii (a to jak histologickým spektrem změn, tak klinickým průběhem), u které je místo IgA depozit dominantní depozice C1q (Emancipator, 1996). Nejasné zůstává, jakou roli hrají depozita C1q v patogenezi vzniku onemocnění. Tím, že byla tato depozita nalezena i v ledvinách „zdravých“ jedinců, kteří byli dárce ledviny pro transplantaci, se zdá, že jejich přítomnost v renálním parenchymu nemusí být nutně spojena s negativní prognózou nemocných. Co ale nepochybně ovlivňuje renální prognózu nemocných, jsou histologické změny ve SM, kde především změny charakteru FSGS predikují horší odpověď na léčbu a rychlejší úbytek renální funkce.

Podobné výsledky s léčbou steroidy jako v komentované práci zaznamenali i jiní autoři (Robert et al., 2008). V této studii byla kompletní remise po léčbě steroidy zaznamenána v 54,5 % případů. U steroid-rezistentních či dependentních nemocných pak podávali kombinaci s mykofenolát mofetilem či tacrolimem, při které všichni nemocní odpověděli buď kompletní, či parciální remisí. Problémem byla ale vysoká incidence relapsů po vysazení léčby (kolem 30 %). Podobné zkušenosti s frekvencí relapsů měli i japonští autoři, kteří zaznamenali časné relapsy (do tří měsíců od skončení léčby) u 13 z 25 nemocných, kteří měli C1qN s NS (Hisano et al., 2008). K renálnímu selhání došlo v tomto souboru nemocných také jen u pacientů s FSGS, a to v průběhu 8–15 let od stanovení diagnózy. Na druhou stranu zde byly pozorovány i spontánní remise onemocnění a u tří z osmi nemocných depozita v opakované RB dokonce vymizela. U nemocných s C1qN rezistentních na kombinovanou terapii se objevují i kasuistická sdělení o podávání rituximabu (anti-CD20 protilátka), který by mohl vést k omezení potřeby podávat dlouhodoběji vyšší dávky kombinované imunosupresivní terapie (Bitzan et al., 2008). Účinek léčby byl ale jen parciální a přechodný, jelikož v opakované biopsii se ukázalo, že došlo k vymizení intersticiálního infiltrátu způsobeného B lymfocyty, ale infiltrát T lymfocytů zde zůstal a potencoval TIN postižení, které nakonec hraje klíčovou roli v progresi renálního postižení.

Literatura

- Bitzan M, Ouahed JD, Krishnamoorthy P, Bernard C. Rituximab treatment of collapsing C1q glomerulopathy: clinical and histopathological evolution. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1355–1361.
- Emancipator SN. Benign essential hematuria, IgA nephropathy and Alport syndrome. In: Silva FG, D'Agati VD, Nadasy T (eds). *Renal biopsy interpretation*. New York: Churchill Livingstone, 1996;147–180.
- Fukuma Y, Hisano S, Segawa Y, et al. Clinicopathologic correlation of C1q nephropathy in children. *J Kidney Dis* 2006;47:412–418.
- Hisano S, Fukuma Y, Segawa Y, et al. Clinicopathologic correlation and outcome of C1q nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1637–1643.
- Jennette JC, Hippi CG. C1q nephropathy: a distinct entity usually causing nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1985;6:103–110.
- Markowitz GS, Schwimmer JA, Stokes MB, et al. C1q nephropathy: A variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2003;64:1232–1240.
- Potluková E, Králíková P. Complement component C1q and anti-C1q antibodies in theory and in clinical practice. *Scand J Immunol* 2008;67:423–430.
- Roberti I, Baqi N, Vyas S, Kim DU. A single-center study of C1q nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2008; v tisku.

Použití hemodialýzy a hemoperfuze u otrav

Holubek WJ, Hoffman RS, Goldfarb DS, Nelson LS. Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. *Kidney Int* 2008;74:1327–1334.

Extrakorporální eliminační metody, jako hemodialýza (HD), hemoperfuze přes aktivní uhlí (HP) a v menší míře peritoneální dialýza (PD), se účinně uplatňují při odstraňování některých toxinů. V minulosti byly tyto metody doporučovány pro léčbu závažného předávkování u vybraného počtu toxinů, zahrnujících salicyláty, lithium, etylenglykol, methanol a teofylin. V posledních letech se indikace pro použití extrakorporálních metod změnila s tím, jak byly zavedeny některé nové léky, a naopak jiné se staly obsoletními. Indikace pro použití eliminačních metod při odstranění toxinů byly rovněž významně ovlivněny dalšími faktory: výrazným vzestupem kvality podpůrné péče, změnami v dekontaminačních gastrointestinálních taktikách a zavedením účinných antidot, např. fomezopilu. Americká asociace středisek pro kontrolu otrav zavedla národní databázový systém, který shromažďuje údaje o toxických látkách, s nimiž se pracovníci jednotlivých středisek setkávají pod názvem Toxic Exposure Surveillance System (TESS). Databáze TESS obsahuje informace o všech zaznamenaných toxických látkách. Tyto informace jsou zařazeny v následujících kategoriích: demografie expozice toxické látky, cesta expozice toxické látky, klinické účinky, léčba a následky expozice toxické látky. Shromažďované údaje umožňují poskytnout relevantní a komplexní data v konkrétních případech intoxikace. Cílem této studie bylo vyhodnotit trendy v použití jednotlivých hemo-eliminačních metod (HD, HP a PD) při léčbě intoxikací v USA za období 21 let trvání TESS.

Byly zpracovány údaje z databází TESS za období 1985–2005. Detailně byly analyzovány případy intoxikací, kde byly použity hemo-eliminační metody. Hodnoceny byly látky, u nichž je v případě předávkování použití hemo-eliminačních metod obecně přijímanou léčebnou indikací. Metodika byla ověřena na souboru intoxikovaných pacientů léčených hemo-eliminačními metodami, jejichž údaje byly vedeny v New York City Poison Control Center.

Od roku 1985 do roku 2005 byla doporučena jedna z hemo-eliminačních metod (HD, HP či PD) u 21 341 případů intoxikací, přičemž u 19 351 případů byla některá z těchto metod použita. V 13 995 případech se jednalo o expozici jednomu toxinu, z čehož HD byla použita u 12 706 případů, HP u 1 261 případů a PD u 28 případů. U 3 577 pacientů šlo o intoxikaci v rámci expozice dvěma toxinům, z čehož 3 531 pacientů bylo léčeno HD, 351 HP a šest

prostřednictvím PD. Multitoxických expozicí bylo 2 027, z čehož 1 779 pacientů bylo léčeno HD a 89 HP; PD nebyla v této indikaci použita.

Pokud byly výše uvedené údaje normalizovány na počet referovaných případů v jednom roce (na jeden milion telefonických dotazů), docházelo k trvalému nárůstu počtu HD – z počtu 231 v roce 1985 na 707 v roce 2005. Normalizovaný počet HP v roce 1985 byl 53, přičemž došlo k výraznému nárůstu na 132 v roce 1987 a tento počet rychle poklesl pod 29 počínaje rokem 1995 a dále. Normalizovaný počet případů pacientů léčených PD byl v roce 1985 2,2 s tím, že tento počet stoupl na 5,5 v roce 1986 a následně poklesl na 1,6 v roce 1991. K nejčastějším toxinům odstraňovaných HD patřily trvale lithium a etylenglykol. Až do roku 2000 se na prvních pěti místech umísťovaly ještě salicyláty, metanol a teofylin. V období 2001–2005 výrazně stoupl počet případů intoxikací kyselinou valproovou a paracetamolem, které vytěsnil metanol a teofylin. K látkám nejčastěji eliminovaným HP patřil v období 1985–2000 teofylin, který však v následujícím období vymizel ze statistik. Trvale významné místo v intoxikacích léčených HP si udržoval od roku 1985 carbamazepin, který se stal nejčastějším toxinem eliminovaným HP v období 2001–2005. Při stanovení počtu případů intoxikací konkrétní látkou, normalizovaném na jeden milion telefonických dotazů, bylo možno odvodit trendy v průběhu sledovaného období. U teofylinu tvořil normalizovaný počet intoxikací léčených HD v roce 1994 28 a tento počet klesl na 4,5 v roce 2005, obdobný trend bylo možno pozorovat při eliminaci teofylinu HP (v r. 1994 21,3 a v r. 2003 poklesl na 1,3). U etylenglykolu došlo k výraznému navýšení intoxikací léčených HD (ze 74,2 v r. 1993 vzestup na 171,2 v r. 2005), a podobně u metanolu – byť v méně dramatické míře (vzestup z 25,1 případů v roce 1993 na 40,4 v roce 2005). Zřejmý trend k nárůstu počtu intoxikací bylo možno pozorovat u lithia (vzestup z 81,1 případů v r. 1993 na 141,5 v r. 2005) a také u salicylátů (vzestup z 30,3 případů léčených HD/HP v r. 1993 na 89,1 v r. 2005).

Závěrem autoři konstatovali, že za sledované období 21 let sběru údajů o intoxikacích došlo ke znatelnému vzestupu užití HD a poklesu užití HP. Na tomto trendu se patrně uplatnila především zvýšená účinnost, dostupnost, bezpečnost a snášenlivost HD, umožňující nahradit v některých případech HP (např. při intoxikaci teofylinem), či léčit případy intoxikací látek, které by v minulosti byly léčeny konzervativně (např. kyselina valproová). Nižší účinnost PD vedla k tomu, že intoxikace přestaly být po roce 1993 touto metodou léčeny. Mění se profil intoxikací (např. vzestup počtu intoxikací paracetamolem či kyselinou valproovou) si zasluhuje detailnější rozbor.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Uvedená studie představuje první komplexní epidemiologickou analýzu údajů TESS vztahující se k hemo-eliminačním metodám. Z hlediska použitých metod studie prokázala jednoznačný trend k nárůstu intoxikací řešených pomocí HD – a to jak v absolutních číslech, tak relativně, a naopak výrazný pokles či úplný útlum dalších metod (HP, resp. PF). Autoři studie v diskusi předkládají pravděpodobné příčiny tohoto stavu. Lze souhlasit s úvahou, že důvodem zřetelné preference HD při léčbě intoxikací je patrně především výrazný technický pokrok, který tato metoda prodělala. Moderní syntetické dialyzační membrány (např. polysulfonové) předčí starší membrány (celulózo-acetátové či cuprofanové) účinností a jejich vysoká propustnost (high-flux) umožňuje odstraňovat i látky o relativně vysoké hmotnosti (např. vankomycin, methotrexat