

ně užitečnější než některé dříve používané postupy (např. tzv. clusterová analýza).

Zajímavé je, že identifikované diskriminační močové proteiny jsou bez výjimky plazmatické (nikoli tedy proteiny podocyární nebo tubulární). Navíc některé proteiny jsou součástí diskriminačního souboru ve více posttranslačních modifikacích. Není jasné, zda k těmto posttranslačním modifikacím dochází u jednotlivých chronických glomerulopatií během průchodu jednotlivých proteinů renálními tubuly, nebo zda jde o různé posttranslační modifikace existující již v plazmě. Zdá se, že různé zastoupení diskriminačních biomarkerů v moči pacientů s různými glomerulopatiemi je důsledkem různé permeabilitní poruchy glomerulární kapilární stěny, která zahrnuje i různou změnu selektivity dle náboje, a je zřejmě pro jednotlivé glomerulopatie do jisté míry specifická.

Autoři připouštějí, že diagnostická přesnost identifikovaného souboru diskriminačních biomarkerů je zatím pro klinickou praxi nedostatečná a jsou si vědomi nutnosti diagnostickou přesnost zvýšit. K tomuto cíli by mohla přispět nižší heterogenita v rámci jednotlivých skupin glomerulopatií (markery mohou být např. specifitější, pokud budou samostatně hodnoceni pacienti s proliferativní a membranózní lupusovou nefritidou nebo dokonce s jednotlivými histologickými typy lupusové nefritidy, nebo pokud budou samostatně hodnoceni pacienti s normální a sníženou renální funkcí apod.). Nutné bude zřejmě také doplnit standardní vyšetření močových proteinů o metody (např. specifické monoklonální protilátky), které budou schopny odlišit různé elektrický náboj (izoelektrický bod) jednotlivých bílkovin a jejich fragmentů.

Důležité bude také doplnění dalších skupin glomerulárních onemocnění. V praxi zpravidla není příliš obtížné diagnostikovat i bez renální biopsie diabetickou nefropatii či lupusovou nefritidu (renální biopsii provádíme spíše k určení typu lupusové nefritidy, aktivity a chronicity onemocnění). Praktický význam by spíše mělo odlišení fokálně segmentální glomerulosklerózy nejen od membranózní nefropatie, ale také od nefrotického syndromu s minimálními změnami glomerulů, nebo odlišení IgA nefropatie od hypertenzní nefrosklerózy.

Přes všechny zmíněné nedostatky a problémy se ale komentované studii podařilo dojít zatím nejdále na cestě od proteomického vyšetření moči k praktické aplikaci ve formě identifikace souboru markerů, které by mohly v budoucnu s poměrně vysokou mírou spolehlivosti odlišit různá glomerulární onemocnění, a tak do jisté míry nabrát (zpočátku zejména u rizikových pacientů) renální biopsii.

Literatura

- Almeida JS. Predictive non-linear modeling of complex data by artificial neural networks. *Curr Opin Biotechnol* 2002;13:72–76.
- Oates JC, Varghese S, Bland AM, et al. Prediction of urinary protein markers in lupus nephritis. *Kidney Int* 2005;68:2588–2592.
- Rovin BH, Song H, Birmingham DJ, et al. Urine chemokines as biomarkers of human systemic lupus erythematosus activity. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:467–473.
- Tesár V, Mašek Z, Rychlík I, et al. Cytokines and adhesion molecules in renal vasculitis and lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1662–1667.

Nové poznatky o nefrogenní systémové fibróze

Swaminathan S, Shab SV. New insights into nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2636–2643.

Nefrogenní systémová fibróza (NSF) je relativně nové onemocnění, které postihuje především nemocné s renální insuficiencí, kteří podstoupili vyšetření magnetickou rezonancí (MRI) s aplikací kontrastních látek na bázi gadolinia (GBCM). Poprvé byla popsána Cowperem jako akutní kožní léze charakteru sklero-

myxedému u pacienta s chronickým onemocněním ledvin a nazvána nefrogenní fibrotizující dermatopatie (Cowper, 2000). Klinická data a autopsie u některých postižených nemocných ukázala, že jde o generalizované/systémové onemocnění s fibrogenní reakcí nejen v kůži, ale i ve svalech, šlachách, bránici, varlatech, plicích, srdečních předsíních a dura mater. Tyto poznatky pak vedly k překlaskování názvu onemocnění na nefrogenní systémovou fibrózu.

Na úrovni USA bylo dosud FDA nahlášeno kolem 200 případů NSF a na universitě v Yale vznikl za účelem sledování výskytu NSF jeho registr. Incidence onemocnění ale bude pravděpodobně podstatně vyšší, než je vedeno v registru, zejména proto, že onemocnění zatím nevešlo do všeobecného povědomí lékařské veřejnosti a lehčí případy, omezující se na postižení kůže, nejsou do registru hlášeny.

Klinika a laboratorní nálezy. NSF je onemocnění s vysokou morbiditou a mortalitou a velmi často může vést k výraznému snížení pracovní schopnosti postižených jedinců a imobilitě. Nejčastější klinicko-laboratorní rysy onemocnění jsou uvedeny v tabulce 1. Akutní fáze se vyskytuje bezprostředně (hodiny) po podání GBCM a je charakterizována projevy akutní zánětlivé odpovědi, chronická fáze může vznikat během týdnů až měsíců po aplikaci GBCM a jsou pro ni typické rysy progresivní fibrózy se zarudlými okrsky prkenně tvrdě indurované kůže, které se vyskytují zejména na dolních končetinách a v sakrální oblasti či na místech s vysokou vaskularizací (např. v okolí AV fistulí). Postižení kůže obličej je vzácné, ale může se objevit alopecie a její nažloutlý vzhled. Kožní léze jsou bolestivé a často mají až charakter nodulů. Častěji se u jedinců s NSF vyskytuje i pankreatitida, žilní trombózy a infekce. Potvrzení diagnózy je histologické z hluboké kožní biopsie postižených oblastí, kde lze detekovat vřetenovitou proliferaci dermálních fibroblastů (CD34+) s jejich infiltrací do podkoží, zvýšenou přítomnost mucinu a CD68+ makrofágů a současně uzlíky kolagenní tkáně s fragmenty elastinu. Chybí zánětlivá reakce v okolí změn, což je neobvyklé a pro diagnózu NSF typické. NSF lze detekovat i pomocí Tc-scintigrafie, kde postižené úseky tkání zvýšeně akumulují izotop, nebo pomocí MRI, kde nacházíme ztlusnění kůže s otoky měkkých tkání.

Rizikové faktory vývoje NSF. Mezi nejčastější rizikové faktory vzniku NSF patří expozice GBCM při současném chronickém onemocnění ledvin. Pokud se vyskytne ještě další přídatný faktor, jako například léčba vysokými dávkami erytropoetinu (EPO), hyperparathyreóza, hypothyreóza, antifosfolipidový syndrom, systémová infekce či jiné vaskulární onemocnění, je pravděpodobnost vývoje NSF vysoká. Pacienti s chronickým onemocněním ledvin stadia ≥ 3 (tedy s $GF < 0,5$ ml/s) spolu s nemocnými léčenými jakoukoli formou náhrady funkce ledvin jsou vystaveni největšímu riziku vzniku NSF. Vzácně byla NSF popsána i u nemocných s vyšší GF v případech přítomnosti více rizikových faktorů.

Tab. 1 Klinické a laboratorní rysy NSF

Akutní fáze NSF	Chronické projevy NSF
Teplota	Otoky s rysy fibrózy
Hypotenze	Indurace tkání s „dřevěnou“ tuhostí
Akutní renální selhání	Sklerózní plaky na kůži
Zvýšení D-dimerů	
Zvýšení sérové lipázy	
Anémie, trombocytopenie (výjimečně ale trombocytóza), monocytóza	
Obraz leukoerytroblastické léze	
Vysoký ferritin a nízká vazebná kapacita pro Fe	
Vysoký CRP	

Toxicita gadolinia. Největšímu riziku NSF byli vystaveni nemocní s opakovanou expozicí gadolinia. Některé práce ukázaly přímou akumulaci gadolinia v kůži, takže jeho podíl v patogenezi NSF je vysoce pravděpodobný. Dlouho se hledala odpověď na to, jaké faktory usnadňují akumulaci gadolinia v organismu. GBCM se podávají ve formě chelátů s navázaným gadolinem. Při vzniku NSF je gadolinium z vazby na cheláty uvolňováno a solubilní forma gadolinia je prostřednictvím transmetalace ve tkáních přeměněna na nesolubilní gadolinium. V tomto procesu hraje důležitou roli termostabilita a farmakokinetika konkrétního typu GBCM. Významnou roli zde zřejmě hraje i zvýšení sérové koncentrace volného železa (pozorované po podání GBCM), které usnadňuje transmetalaci gadolinia a indukuje oxidační stres prostřednictvím Fentonovy reakce.

Role EPO, zánětu a cévního poškození u NSF. Pacienti léčení EPO a ti, kteří měli vysokou endogenní syntézu EPO z důvodů rezistence na něj (většinou při chronickém zánětlivém onemocnění), měli větší pravděpodobnost vzniku NSF. EPO totiž svým pleiotropním působením ovlivňuje řadu procesů v organismu, z nichž některé mohou usnadňovat vznik NSF: EPO ovlivňuje endoteliální dysfunkci a stimuluje růst hladkých svalových buněk a trombocytů, indukuje uvolňování vazoaktivních faktorů jako MCP-1 (monocyte chemoattractant protein), endotelinu 1, tromboxanu a selektinů. EPO také stimuluje proliferaci endotelových a progenitorových buněk. Všechny tyto vlastnosti EPO, potencionálním prostředím chronického zánětu, mohou přispívat k fibrogenezi u NSF.

Léčba. V současné době prakticky neexistuje účinná léčba NSF, takže nejdůležitější je její prevence. V prevenci by se měla uplatnit následující pravidla: stanovit GF u všech rizikových skupin (věk > 50 let, děti, diabetici, hypertenici, nemocní s jaterním postižením a kriticky nemocní pacienti) a pokud je GF < 0,66 ml/s, pak GBCM nepodávat; podávat co nejmenší množství GBCM (0,1 mmol/kg); nepodávat GBCM u nemocných léčených peritoneální dialýzou (velmi špatné vylučování GBCM); u dialyzovaných nemocných podávat jen tehdy, pokud zisk z vyšetření převyší potenciální rizika a pak bezprostředně po vyšetření a tři následující dny provádět hemodialýzu; nepodávat infuze s železem nejméně 24 hodin před a po provedení vyšetření s GBCM.

Pokud již NSF vznikne, pak je léčba symptomatická: tlumení bolesti, promazávání kožních lézí protizánětlivými mastmi, masáže a hydroterapie. Je třeba snížit aplikaci EPO a Fe, zlepšit kontrolu hyperparathyreózy. Důsledná léčba infekce je vhodná se snahou o zamezení rizika bakteriémie. U těžších forem se zkouší léčba antimalariky (hydroxychlorochin), steroidy, fotoferéza či aplikace UV záření. Neexistují žádná data o případném pozitivním účinku podávání chelátů. Určitého zlepšení lze dosáhnout transplantací ledviny, po které lze pozorovat ústup onemocnění. Nelze vyloučit, že zde určitý vliv na snížení fibrogeneze může mít i podávaná imunosuprese (cyklosporin A, tacrolimus).

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Gadolinium patří mezi lantanoidy a je obdařeno neobyčejnou schopností konduktivity a feromagnetismu, čehož se využívá nejen v medicíně, ale také například při výrobě barevných televizorů. Volné gadolinium není možné užívat v klinické praxi, jelikož v organismu precipituje a usazuje se zde na velmi dlouhou dobu. Proto se v humánní medicíně používá ve vazbě na makrocyclické či lineární cheláty, spolu s nimiž je pak z organismu eliminováno. Soli gadolinia využívají v organismu Ca^{2+} dependentní transportní pochody a váží se na buněč-

né struktury prostřednictvím Ca^{2+} receptorů. Gadolinium chlorid může například tvořit minerálové emboly, které se usazují v kapilární stěně a spolu s fosfátovými ionty infiltrují tkáň. Volné gadolinium blokuje funkci makrofágů a způsobuje buněčnou smrt (Grobner a Prichl, 2007).

Podle doporučení EMEA (European Medicines Agency) a některých výrobců GBCM je v současné době podávání gadolinia kontraindikováno u nemocných s $\text{GF} < 0,5 \text{ ml/s}$ a u pacientů po transplantaci jater. U zdravých dobrovolníků je biologický poločas GBCM v plazmě kolem 1,3 h, zatímco u nemocných s renálním selháním je to 30–120 hodin. Během hemodialýzy se GBCM odstraňuje poměrně dobře, takže je vhodné v krátké době po vyšetření provést hemodialýzu. Peritoneální dialýzou se neodstraňuje prakticky vůbec, proto by takto léčení nemocní neměli být k vyšetření MRI s použitím GBCM indikováni. Nejčastěji je vznik NSF hlášen po gadodiamidu (Omniscan®). Je to nejvíce užívaná GBCM v Evropě, která má relativně malou stabilitu a přebytek chelátů (jako prevence tvorby precipitátů gadoliniových solí). Navíc je plně vylučován ledvinami, takže se u nemocných s chronickým onemocněním může v organismu kumulovat (Broome et al, 2007).

Kromě toho, že GBCM mohou vyvolat vznik NSF, se ukazuje, že nejsou příliš bezpečné ani s ohledem na případnou nefrotoxicitu. Objevují se již důkazy o tom, že GBCM podávané u nemocných s chronickým onemocněním ledvin stadia 3–4 mají po provedení MRA s použitím GBCM vysokou incidenci akutního renálního selhání (ARS) – až 12,1 % (Ergün et al, 2006). Diabetická nefropatie a nižší GF byly detekovány jako nezávislé proměnné ovlivňující vznik ARS při hodnocení regresní analýzou.

Zdá se tedy, že v otázce bezpečnosti GBCM je stále velmi nejasného a že je třeba indikovat tato vyšetření velmi uvážlivě s vědomím případného rizika. V každém případě je vhodné zavést preventivní opatření, která by vznik akutního renálního selhání či nefrogenní systémové fibrózy omezovala.

Literatura

Broome DR, Girguis MS, Baron PW, et al. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *Am J Radiol* 2007;188:1–7.
Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, et al. Scleromyxedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000;356:1000–1001.
Ergün I, Keven K, Uruc I, et al. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:697–700.
Grobner T and Prichl FC. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis. *Kidney Int* 2007;72:260–264.

Akutní renální selhání vyžadující léčbu náhradou funkce ledvin

Prescott GJ, Metcalfe W, Baharani J, Khan IH, Simpson K, Smith WCS, MacLeod AM. A prospective national study of acute renal failure treated with RRT: incidence, aetiology and outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:2513–2519.

Akutní renální selhání (ARF) lze chápat jako náhlý pokles glomerulární filtrace (GF), který je často doprovázen urémií a poklesem diurézy. Nejčastěji se objevuje jako komplikace hospitalizovaných nemocných, kteří se ocitnou v nemocnici pro jiné závažné onemocnění, například infekci, trauma, operační výkon a krvácení, či jsou vystaveni nefrotoxickému účinku antibiotik a radiokontrastních látek. Akutní renální selhání je v těchto případech spojeno s vysokou mortalitou, a to zejména u nemocných ve věku nad 70 let. V řadě případů lze situaci vyřešit dočasnou náhradou funkce ledvin (RRT) ve formě hemodialýzy, často jde ale o inzult nasedající na již preexistující renální onemocnění a za této situace pak může být potřeba RRT trvalá. Incidenci akutního sel-