

## Rekurence ANCA pozitivní vaskulitidy po transplantaci ledviny

*Gera M, Griffin MD, Specks U, Leung N, Stegall MD, Fervenza FC. Recurrence of ANCA-associated vasculitis following renal transplantation in the modern era of immunosuppression. Kidney Inter 2007;71:1296–1301.*

**P**auciimunitní glomerulonefritidy představují nejčastější příčinu rychle progredujících glomerulonefritid a většina z nich je asociována s pozitivitou ANCA protilátek a přítomností nekróz a srpků v renální biopsii. Nejčastějšími reprezentanty ANCA asociovaných vaskulitid (AAV) jsou Wegenerova granulomatóza (WG) a mikroskopická polyangiitida (MPA). Za standardní léčbu se v dnešní době stále považuje kombinace kortikosteroidů (KS) a cyklofosfamidu (CFA), která je schopna navodit remisi u více než 90 % nemocných. Tato léčba je ale doprovázena řadou nežádoucích účinků, které do značné míry závisí na senzitivitě daného jedince a na celkové kumulativní dávce podaného CFA.

I přes včasnou terapii může až 20 % AAV progredovat do terminálního renálního selhání s nutností zahájit dialyzační léčbu. I této skupině nemocných můžeme při selhání ledvin nabídnout možnost transplantace ledviny (TxL) za předpokladu, že základní onemocnění je v remisi. Doposud se tradovalo, že riziko relapsu AAV po transplantaci ledviny je u této skupiny nemocných vysoké (podle některých pozorování až u 50 % nemocných) a zřejmě závisí i na typu použité imunosupresivní léčby po TxL.

Autoři komentovaného článku se zaměřili na retrospektivní analýzu dat u nemocných s ANCA asociovanou vaskulitidou podstupivších TxL v závislosti na použitém typu imunosuprese. Transplantaci ledviny podstoupilo celkem 35 nemocných (18 mužů) s AAV a terminálním selháním renální funkce. V 15 případech se jednalo o Wegenerovu granulomatózu, ve zbylých 20 o mikroskopickou polyangiitidu. Průměrný věk v době transplantace ledviny byl  $44 \pm 20$  let a šest z nich mělo již jednu TxL v minulosti za sebou. Patnáct nemocných (43 %) mělo v době provádění TxL pozitivní protilátky ANCA. Zajímavý je jistě fakt, že v 88 % šlo o TxL od živých dárců a ve 37 % se TxL prováděla preemptivně (ještě před zahájením dialyzačního léčení). Poslední známky aktivity onemocnění byly v průměru detekovány šest měsíců (4–120) před transplantací. Imunosuprese podávaná bezprostředně před TxL zahrnovala ve 45 % monoterapii kortikosteroidy, ve 20 % kombinaci KS + mykofenolát mofetil, ve 3 % samotný mykofenolát či azathioprin a devět nemocných (26 %) nebylo léčeno vůbec.

Všichni nemocní dostali bezprostředně po transplantaci ledviny pulsy methylprednisolonu v sestupné dávce po dobu čtyř dnů a 28 z nich kromě standardní potransplantační terapie ještě indukci některou z protilátek: 22 nemocných (63 %) antithymocytární globulin, pět nemocných (14 %) anti-CD25 protilátku (basiliximab) a jeden nemocný anti-CD-52 protilátku (alemtuzumab). Standardní imunosupresivní léčba po TxL zahrnovala u všech nemocných prednison v dávce 60 mg/den s rychlou redukcí na 5–10 mg/den během tří měsíců. Kromě toho mělo 22 nemocných kombinaci tacrolimus + mykofenolát (63 %), sedm cyklosporin A + mykofenolát (20 %), po dvou nemocných (5 %) mělo kombinaci cyklosporin A + sirolimus či sirolimus + mykofenolát a u jednoho nemocného (3 %) byla použita kombinace tacrolimus + sirolimus či tacrolimus + azathioprin. Průměrná doba sledování byla 4,4 roku a důvodem ukončení sledování byla smrt či selhání funkce štěpu s nutností návratu do dialyzačního léčení. BK (polyomavirová) infekce byla zaznamenána u tří nemocných (6 %). Průměrná hodnota glomerulární filtrace byla v prvním roce sledování 57 ml/min (0,95 ml/s) a rejekce byla zaznamenána u šesti nemocných (23 %) – u jednoho nemocného šlo o nedodržování léčebného režimu a v pěti případech šlo o chronickou transplantační nefropatii. Pětileté přežívání štěpů bylo 94 %.

Pokud jde o výskyt klinického relapsu základního onemocnění, byl zaznamenán celkem u tří nemocných (8,6 %) – u dvou s WG a u jednoho s MPA. Dva z relabujících nemocných měli pozitivní ANCA protilátky v době provádění transplantace. Všechny relapsy byly nerenální a šlo především o postižení plic. Relapsy byly doprovázeny vzestupem titru ANCA protilátek. Pokud jde o léčbu u těchto tří nemocných, byli dva (celkem z devíti, tj. 22 %) léčeni režimem s CyA a jeden (celkem z 24, tj. 4 %) léčen režimem s tacrolimem.

Během sledování zemřeli celkem čtyři nemocní mezi 2.–6. rokem sledování. Kromě ztráty štěpu z důvodu úmrtí došlo k selhání funkce štěpu ještě u dvou nemocných v 6. a 8. roce sledování. Jako příčina úmrtí byla ve dvou případech stanoveno nádorové one-

mocnění, u jednoho nemocného došlo k intrakraniálnímu krvácení a u posledního nemocného šlo o náhlou smrt bez objasnění příčiny.

## ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**

*ANCA asociované vaskulitidy (AAV) jsou relativně vzácná onemocnění, ale 20–30 % těchto nemocných progreduje do terminálního selhání ledvin. V závislosti na věku, komorbiditách, ale především na aktivitě základního onemocnění je jisté na místě řešení terminálního selhání ledvin transplantací. Autoři komentovaného článku zjišťovali, jak často se AAV vyskytuje jako příčina selhání ledvin v jejich registru transplantovaných. Zjistili, že z celkového počtu 2 452 transplantovaných (ve sledovaném období 10 let) byla AAV jako příčina selhání ledvin identifikována v 35 případech (1,4 %).*

*Celkové přežívání nemocných s AAV se v posledních deseti letech výrazně prodloužilo, stejně tak i v případě transplantací ledvin. Allen a spol. u svého souboru 22 transplantovaných s diagnózou AAV zaznamenali celkové jednoleté a pětileté přežívání 100 %, resp. 85 %, přežívání štěpů ve stejném období bylo 86 %, resp. 69 % (Allen et al, 1998).*

*Překvapivým se v komentované práci jeví velmi malý výskyt relapsů (jen v 8,6 %) a všechny tři byly nerenální. Nachman a spol. ve své práci mapující výskyt relapsů AAV po TxL u skupiny 101 švédských nemocných a 26 nemocných z Kalifornie zaznamenali relaps u 22 pacientů (17,3 %), přičemž renální relaps byl zaznamenán u 12 z nich (55 %) (Nachman et al, 1999). Čtyři z těchto 12 nemocných pak měli výrazně zhoršenou renální funkci či došlo k selhání funkce štěpu. Cyklosporinem A bylo léčeno 17 (celkem z 85) nemocných s relapsem, tj. 20 %. Vysvětlením pro malý počet relapsů v komentované práci by mohla být mnohem účinnější imunosupresivní terapie po TxL spolu s monoklonálními protilátkami v tomto souboru nemocných. Na druhou stranu podobné výsledky jako autoři komentované práce co do celkového přežívání i počtu relapsů zaznamenali i Schmitt a spol. (Schmitt et al, 2007).*

*V tomto centru bylo mezi lety 1985–2000 transplantováno celkem 378 nemocných s diagnózou Wegenerova granulomatóza, ke zpracování ale byla kompletní data jen od 132 z nich. Desetileté přežívání nemocných bylo 80 % (což bylo lepší než např. ve skupině transplantovaných s diagnózou polycystické choroby ledvin). Desetileté přežívání štěpů bylo ve skupině s WG 65,4 % (pro srovnání u nemocných s IgA nefropatií to bylo 63,3 % a u polycystózy 72,4 %). Relaps po TxL ledviny byl zaznamenán jen u 9,5 % nemocných (zatímco 33 % z nich mělo alespoň jeden relaps před TxL). Častěji než v komentované práci ale zaznamenali zhoršení funkce ledviny v době relapsu (u 40 % pacientů) a nemocní s renálním relapsem měli také horší přežívání štěpů. Vznik relapsu byl častěji zaznamenán u těch nemocných, kteří měli relaps již před TxL ( $p < 0,001$ ), ale nebyl závislý na titru ANCA protilátek v době provádění transplantace. Nemocní, kteří byli po TxL ledviny léčeni mykofenolátem, měli větší pravděpodobnost relapsu než ti, kteří dostávali azathioprin ( $p < 0,05$ ). Obecně lze mezi faktory, které predikují relaps, počítat vyšší věk, pozitivitu c-ANCA a granulomatózní typ postižení (v porovnání s vaskulitickým). Naopak nemocní s těžší renální insuficiencí v době stanovení diagnózy mají menší pravděpodobnost relapsu (Deseilligny et al, 2007).*

*Ačkoli se dlouhodobě tradovalo, že jedno z nejlepších přežívání štěpů po transplantaci ledvin mají nemocní s lupusovou nefritidou, ukazuje se, že i nemocní s Wegenerovou granulomatózou jsou na tom velmi dobře, ne-li lépe. Koenig a spol. ve svém přehledu ukazují, že v jejich souboru sledovaném v průběhu deseti let došlo k selhání funkce štěpu ve skupině s WG jen u 15 % nemocných, zatímco ve skupině se SLE*

*to bylo v plných 29 % ( $p < 0,0001$ ) (Koenig et al, 2007). Relaps základního onemocnění jako příčina selhání funkce štěpu byl ale u obou skupin podobně častý (4,3 % u WG a 4,8 % u SLE).*

*Závěrem lze tedy konstatovat, že bychom se neměli bát indikovat naše nemocné s ANCA asociovanou vaskulitidou k transplantaci ledvin, jelikož data ukazují, že jejich celkové přežívání i přežívání štěpů, je velmi dobré, resp. srovnatelné s jinými nefropatiemi.*

### **Literatura**

Allen A, Pusey C, Gaskin G. Outcome of renal replacement therapy in antineutrophil cytoplasmic antipody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1258–1263.

Nachman PH, Segelmark M, Westman K, et al. ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation: a pooled analysis. *Kidney Int* 1999; 56:1544–1550.

Schmitt WH, Opelz G, van der Woude FJ. Clinical course of Wegener granulomatosis (WG) following renal transplantation: new data from the collaborative transplant study. *Rheumatology* 2007;25(Suppl 44):S116.

Deseilligny CP, Pouchot J, Pagnoux C, et al. Predictors of relapse in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2007;25(Suppl 44):S115.

Koenig CL, Langford CA, Kirchner HL, Hoffman GS. Renal graft survival in Wegener's granulomatosis (WG): comparison to systemic lupus erythematosus (SLE) from a national database. *Rheumatology* 2007;25(Suppl 44):S107.