

možlo vnést zejména prospektivní sledování kohorty dosud nedialyzovaných pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí (CKD IV) za současného monitorování dalších markerů kalciumfosfátového metabolismu a rozsahu vaskulárních kalcifikací.

Literatura

Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005;68:1815–1824.

Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentration in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003;361:827–833.

Mehrotra R, Westenfeld R, Christenson P, et al. Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcifications. *Kidney Int* 2005;67:1070–1077.

Osawa M, Tian W, Horiuchi H, et al. Association of alpha-2-HS glycoprotein (AHSG, fetuin-A) polymorphism with AHSG and phosphate serum levels. *Hum Genet* 2005;116:146–151.

Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int* 2005;67:2383–2392.

Wang AY, Woo J, Lam CW, et al. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and vascular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1676–1685.

Glomerulární objem u subklinických rejekcí

*Iberson M, Goma M, Moreso F, Falladova X, Hueso M, Cruzado JM, Torras J, Bestard O, Grinyo JM, Seron D. Subclinical rejection impairs glomerular adaptation after renal transplantation. *Kidney Int* 2006;70:557–561.*

Počty glomerulů kolísají u lidí od 0,2 do $1,8 \times 10^6$. Bylo prokázáno, že jejich objem má inverzní vztah k jejich počtu. Menší počet glomerulů a jejich větší objem byly pozorovány u nemocných s hypertenzí, glomerulosklerózou a při progresi renálních onemocnění. Protože zjištění skutečného počtu glomerulů není snadné, je odhadován z objemu glomerulů. V případě transplantací ledvin tak například bylo zjištěno, že velké glomeruly zjištěné v biopsii nulté hodiny, předpovídají horší osud štěpu.

Objem glomerulů stoupá s věkem, nejdříve jako adaptační mechanismus na stoupající potřebu a následně jako odpověď na ztrátu nefronů při stárnutí. Rovněž po nefrektomii dochází ke zvýšení objemu glomerulů, ale je známo, že tato schopnost je u starších lidí omezená. Po transplantaci u biopsií prováděných při zhoršení funkce štěpů koreluje objem glomerulů s glomerulosklerózou. Poznatky z protokolárních biopsií svědčí o tom, že objem glomerulů ve čtvrtém měsíci po transplantaci byl o 20 % vyšší než v biopsii nulté hodiny před transplantací a koreloval s renálními funkcemi. Je tak přijímána hypotéza, že zvětšení glomerulárního objemu po transplantaci je nezbytným předpokladem pro dobrou funkci štěpu. Schopnost zvýšení objemu glomerulu po transplantaci byla omezena v případě transplantace ledviny s větším objemem glomerulu v době transplantace a rovněž v případě přítomnosti chronické nefropatie čtvrtý měsíc po transplantaci (zjištěné v protokolární biopsii).

Cílem této komentované studie bylo charakterizovat adaptační schopnost glomerulů po čtvrtém měsíci po transplantaci ledviny a její vztah k subklinickým rejekcím a k chronické transplantální nefropatii. Autoři analyzovali bioptické vzorky od 61 nemocných, kteří podstoupili protokolární biopsie ve 4. a ve 12. měsíci. Většina nemocných byla léčena imunosupresí založenou na cyklosporinu A. Histologické vzorky byly analyzovány na základě Banffské klasifikace. Histomorfometrická analýza byla provedena tak, že vzorky nabarvené stříbrem byly analyzovány pomocí zobrazení na monitoru počítače a byly změřeny rozměry celého glomerulu a glomerulární objem byl spočítán pomocí Weibelova a Gomezova vzorce. Objem glomerulů byl pak korelován s klinickými daty.

Výskyt akutních rejekcí byl ve čtyřměsíční protokolární biopsii poměrně vysoký, a to u 29 z 61 vzorků. V prvním roce byly akutní rejekce přítomny u 13 z 61 vzorků (opět včetně hraničních změn). V prvním roce byl objem glomerulů vyšší než ve čtvrtém měsíci po transplantaci. Porovnání banffského skóre mezi první a druhou biopsií svědčilo pro větší zastoupení akutních změn ve čtvrtém měsíci a pro větší zastoupení chronických změn (atrofie tubulů a intersticiální fibróza) v prvním roce po transplantaci. Zajímavé je, že hodnoty sérového kreatininu a clearance kreatininu i proteinurie/den zůstaly v době obou biopsií podobné. U nemocných s vyššími akutními změnami dle Banffské klasifikace nedošlo ve čtvrtém měsíci ani v prvním roce ke zvětšení glomerulů. U těchto nemocných rovněž došlo k nárůstu chronického skóre v prvním roce. U nemocných, u nichž nedošlo ke zvětšení glomerulů, byla pozorována i vyšší glomeruloskleróza. Regresní analýza potvrdila, že objem glomerulů ve čtvrtém měsíci a akutní index byly nezávislými prediktory pro zvětšení glomerulů v prvním roce. Klinické parametry (věk, BMI atd.) neměly v regresní analýze žádný větší vliv.

Série protokolárních biopsií je vhodným nástrojem ke studiu adaptační schopnosti glomerulů po transplantaci. Tato studie potvrdila, že alterace této schopnosti (tj. schopnosti glomerulu zvětšit svůj objem) souvisí s přítomností subklinických rejekcí a progresí glomerulosklerózy a chronické transplantální nefropatie.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Tato studie je dalším příspěvkem do diskuse o účelnosti protokolárních biopsií transplantované ledviny. I když cíle této studie byly výzkumné, praktický dopad protokolárních biopsií je zjevný. I když byla renální funkce normální, byl zachycen významný výskyt subklinických rejekcí. Tito nemocní pak mohli být adekvátně léčeni. Vysoký výskyt subklinických rejekcí (30 %) je možná překvapivý, ale je třeba si uvědomit, že nemocní byli většinou léčeni kombinací cyklosporinu A s azathioprinem nebo s mykofenolát mofetilem. Účinnější imunosuprese tacrolimem a mykofenolát mofetilem byla použita jen u pěti nemocných. Tato studie odpovídá do značné míry i na otázku, zda léčit

nemocné s braničními změnami v protokolární biopsii. Odpověď je ano, protože u nemocných v této komentované studii byl histologický akutní index zjevným prediktorem poškození adaptační schopnosti glomerulu vedoucí následně ke vzniku glomerulosklerózy či ke vzniku chronické transplantáční nefropatie. Recentně stejná skupina publikovala další data podporující tuto myšlenku (Moreso et al., 2006).

Pojem chronická transplantáční nefropatie (chronic allograft nephropathy, CAN) představuje pouze morfologickou konsekvenci řady pochodů, imunitních i neimunitních, a není žádnou nosologickou jednotkou. Jejím klasickým obrazem je intersticiální fibróza a tubulární atrofie. Termín CAN byl dlouhodobě v literatuře špatně používán a dosud je často zaměňován za chronickou rejekci. Ta je dnes definována i v Banffské klasifikaci, jedná se o chronickou humorální rejekci – C4d pozitivní. Celulární – akutní změny (hlavně tubulitida) vypovídají o chronické imunitní aktivitě, je-li nalezena později po transplantaci, hovoří se o pozdní rejekční epizodě. Termín CAN je v současnosti opouštěn a nová verze Banffské klasifikace s ním již nepracuje a bude nabízen pojem IF/TA – intersticiální fibróza a tubulární atrofie, což jsou již celkem jasné pojmy vznikající jako následek dalších chronických procesů (rejekce, nefrotoxicity, hypertenze atd.), které jsou jasné definovány a mají každá svou patogenezi.

Tato studie je vcelku jednoduchou fyziologickou studií, která doplňuje naše znalosti o procesech glomerulární adaptace v transplantované ledvině včetně následků, které její poškození má.

Literatura

Moreso F, Isern M, Goma M, et al. Subclinical rejection associated with chronic allograft nephropathy in protocol biopsies as a risk factor for late graft loss. Am J Transplant 2006;6:747–752.

Kombinovaná transplantace jater a ledviny: léčba primární hyperoxalurie typu 1

Nissel R, Latta K, Gagnadoux MF, Kelly D, Hulton S, Kemper MJ, Ruder H, Soderdahl G, Otte JB, Cochat P, Roquet O, Jamieson NV, Haffner D. Body growth after combined liver-kidney transplantation in children with primary hyperoxaluria type 1. Transplantation 2006;82:48–54.

Primární hyperoxalurie typu 1 je vrozené autosomálně recesivní metabolické onemocnění, které se projevuje deficiencí enzymu alanin-glyoxalát aminotransferázy (AGT). Porucha funkce AGT má za následek akumulaci glyoxalátu a vyšší produkci oxalátu a glyoxalátu, která má za následek vznik hyperoxalurie a acidurie. Klinickým důsledkem této metabolické poruchy je progresivní nefrokalcinóza na podkladě tvorby kalcium-oxalátů. Ta vede v konečném důsledku k nezvratnému selhání funkce ledvin. Klesne-li glomerulární filtrace pod 20 ml/min, dochází k ukládání depozit kalcium oxalátu do řady tkání (kostí, chrupavek, svalů, sítnice, srdce, cév a nervů). Léčba hemodialýzou bohužel situaci neřeší, a to proto, že tato léčba neovlivní efektivní clearanci oxalátů.

Děti s tímto onemocněním mají často poruchy růstu. Její patogeneze je často multifaktoriální, určitě se na ní podílí urémie, ale také depozice oxalátů v kostech a chrupávkách vedou ke vzniku deformit dolních končetin a rovněž k poškození proliferace chondrocytů.

V posledním desetiletí se kombinovaná transplantace jater a ledvin stala standardním léčebným postupem v léčbě dětí i dospělých postižených primární hyperoxalurií typu 1. Samotná transplantace ledvin je u tohoto onemocnění neúspěšná, protože dochází velmi rychle ke ztrátě funkce štěpu z důvodů rychlého vzniku nefrokalcinózy. Dosud nejsou k dispozici údaje o tom, zda kombinovaná transplantace vede i k úpravě poruch růstu u dětí. Cílem této studie proto bylo sledovat růst u 24 dětí, kteří v posledních 15 letech v devíti evropských centrech podstoupily kombinovanou transplantaci.

Všechny děti v této retrospektivní studii podstoupily kombinovanou transplantaci do svého 16. roku věku, v jednom případě byla nejdříve transplantována játra a až následně ledvina od žijícího dárce. Nemocní byli sledováni průměrně po dobu pěti let a byli léčeni imunosupresí založenou na kalcineurinovém inhibitoru se steroidy, u 20 nemocných byl navíc použit mykofenolát mofetil nebo azathioprin. Dva nemocní podstoupili retransplantaci jater.

Autoři této studie zjistili, že vylučování oxalátů zůstalo v prvním roce po transplantaci u většiny nemocných zvýšené. V celé kohortě transplantovaných se výška od výkonu do poslední kontroly zvýšila o 0,31 SD (odpovídající růstu zdravých vrstevníků). Medián výšky přepočítané na dospělý věk byl u chlapců 167 cm a u dívek 158 cm. Ačkoli se průměrná výška zvýšila, pouze jeden nemocný dosáhl po transplantaci normální výšky podle věku a pohlaví. Mnohorozměrová analýza odhalila, že růst po transplantaci nebyl ovlivněn žádným z těchto faktorů: preemptivní transplantace, pohlaví, přítomnost jaterní dysfunkce, věk manifestace onemocnění, růst před transplantací, délka dialyzační léčby nebo věk, kdy byla dialýza zahájena a hladiny oxalátů po transplantaci.

Tato studie prokázala, že kombinovaná transplantace jater a ledviny nevede v pravém slova smyslu ke zlepšení růstu nemocných s primární hyperoxalurií typu 1. Je tedy třeba více využít možností směřujících ke zlepšení růstu těchto nemocných před transplantací i po ní, jakými jsou terapie rekombinantním růstovým hormonem, preemptivní transplantace nebo imunosupresivní protokol bez kortikoidů.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Primární hyperoxalurie typu 1 (PH1) je vzácné vrozené onemocnění způsobené nedostatečnou funkcí jaterního enzymu alanin-glyoxalát aminotransferázy (AGT, AGXT) v peroxisomech. Tento enzym se uplatňuje v detoxifikaci glyoxalátů. U lidí vede porucha tohoto enzymu ke zvýšené konverzi glyoxalátů na oxaláty, které jsou eliminovány z těla ledvinami. U nemocných s PH1 jsou vylučovány ledvinami oxaláty v nadměrném