

nemocné s braničnými zmenami v protokolárnej biopsii. Odpoveď je ano, pretože u nemocných v této komentovanej studii byl histologický akutní index zjevným prediktorem poškodení adaptační schopnosti glomerulu vedoucí následně ke vzniku glomerulosklerózy či ke vzniku chronické transplantacioní nefropatie. Recentně stejná skupina publikovala další data podporující tuto myšlenku (Moreso et al., 2006).

Pojem chronická transplantacioní 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 nahrazen pojmem 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, Iberon 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, Cochot 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.

**P**rimární 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 chrupavkách 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*

množství, a proto dochází k progresivnímu renálnímu selhání z důvodů depozic kalcium oxalátů v parenchymu a kalichopánvičkovém systému. Poté, co je kapacita ledvin k ukládání kalcium oxalátů vyčerpána, dochází k jejich depozici v dalších tkáních, což nakonec vede k invalidizaci a smrti nemocných. PH1 je ve svých klinických projevech velmi heterogenní onemocnění. Je to proto, že existuje více typů mutací genu pro AGT. Například u třetiny nemocných je lokalizován AGT v mitochondriích místo v peroxisomech. Čtyři mutace jsou častější a podílejí se na polovině případů. Některé mutace jsou typické pro jednotlivá etnika, jiná jsou zase přítomna v různých populacích (Coulter-Mackie, 2005). V poslední době je prováděn intenzivní výzkum genetických variant nemocných s PH1. Bylo tak zjištěno, že homozygoté by v genetické variantě I244T mohli profitovat z léčby betainem, který má určitou enzymatickou aktivitu (Santana et al., 2003). Zatím ale jedinou účinnou léčbou je kombinovaná transplantace jater a ledviny. Ukazuje se, že čím dříve je transplantace provedena, tím jsou vyhlídky nemocných lepší. Na druhou stranu jde o mladé nemocné a dlouhodobé přežívání transplantovaných jater i ledviny není neobvyklé.

Často jsou nemocní indikováni ke kombinované transplantaci až za situace, kdy jsou léčeni hemodialýzou a mají další, převážně kostní a kloubní depozita, která je dále invalidizují. Je tomu tak asi proto, že tito nemocní mají zcela normální jaterní funkce a jejich jedinou potíží je nefrokalcinóza. Nábrada jater, které jsou deficiентní pouze v jednom jediném enzymu, tak představuje jisté dilema. Na druhou stranu, čím dříve se kombinovaná transplantace provede, tím jsou vyhlídky nemocných, včetně růstu, lepší.

Protože jde o onemocnění, které může mít rozličné projevy, je třeba na ně myslet především u mladých nemocných, kteří trpí od dětství nefrolitiázou. V našem centru před dvěma měsíci

podstoupil transplantaci právě takový nemocný. I když bylo na toto PH1 pomýšleno, nebyla ani po specializovaném vyšetření zjištěna tato diagnóza. Pro průkaz PH1 je totiž nutné vyšetřit přítomnost mutací genu pro AGT, a to je možné zatím provést v zahraničí. Uvedený nemocný, kterému je 19 let, neměl žádnou extrarenální manifestaci onemocnění. Po transplantaci u něj došlo k rozvoji diurézy, ale funkce štěpu nikdy nenastoupila. Opakované biopsie prokázaly vždy jen akutní tubulární nekrózu. V rebiopsiích byly ale přítomny stále četnější nápadné krystaly, což je obraz nevysvětlitelný žádným imunologickým dějem. Pravděpodobně šlo o PH1, ale definitivní průkaz poskytne až vyšetření mutací genu pro AGT. V tomto roce podstoupil kombinovanou transplantaci jater a ledviny v našem centru nemocná s PH1, která byla zjištěna na Klinice nefrologie VFN. Kromě selhání ledvin již trpěl významnými deformitami kostí a kloubů a jediným řešením byly denní dialýzy. Po kombinované transplantaci se funkce obou štěpů rozvinula okamžitě. Ještě týden nemocný podstupoval hemodiafiltrace s cílem zmírnit možnou tvorbu kalcium oxalátových krystalů. Dosavadní průběh je po kombinované transplantaci příznivý.

I když je PH1 vzácné onemocnění, smyslem tohoto komentáře bylo upozornit na jeho možný výskyt u dětí nebo mladých nemocných s nefrolitiázou nebo nefrokalcinózou. Izolovaná transplantace ledviny je u nich přímo kontraindikována a situaci dosud řeší včasná kombinovaná transplantace jater a ledviny. Podávání deficitního enzymu je bohužel zatím léčbou (snad nedaleké) budoucnosti.

#### Literatura

- Coulter-Mackie MB. Preliminary evidence for ethnic differences in primary hyperoxaluria type 1 genotype. *Am J Nephrol* 2005;25:264–268.
- Santana A, Salido E, Torres A, Shapiro LJ. Primary hyperoxaluria type 1 in the Canary Islands: a conformational disease due to I244T mutation in the P11L-containing alanine:glyoxylate aminotransferase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:7277–7282.