

min a dalších 5,6 % Američanů mělo perzistentní albuminurii s normální nebo mírně sníženou glomerulární filtrací. Zastoupení osob s onemocněním ledvin v americké populaci (9,4 %) je tedy cca 50krát vyšší než zastoupení osob s terminálním selháním ledvin (0,2 %). Značná část nemocných s chronickým onemocněním ledvin se tedy terminálního selhání nedožije, buď v důsledku malé (nebo žádné) progresie renálního onemocnění a/nebo v důsledku zvýšené kardiovaskulární mortality této populace.

Přestože v 90. letech 20. století v USA dramaticky vzrostla prevalence (i incidence) terminálního selhání ledvin, vzestup prevalence chronického onemocnění ledvin byl sice významný, ale daleko méně výrazný. Zvyšující se prevalence terminálního selhání ledvin je tedy pravděpodobně způsobena kombinací vyšší dostupnosti léčby, nižší mortality pacientů s chronickým selháním ledvin, event. i rychlejší progresí chronického onemocnění ledvin (např. vzhledem k vyššímu zastoupení starších osob a diabetiků s mikroalbuminurií v populaci). Podíl jednotlivých faktorů na vzrůstu prevalence terminálního selhání ledvin je t.č. nejistý.

Komentovaná studie má nepochybně i určité nedostatky. Vedle možných problémů s odhadem glomerulární filtrace na základě sérové koncentrace kreatininu je hlavním omezením nedostatek informací o rizikových faktorech a malý počet pacientů se středním (a zejména těžkým) snížením renální funkce, které výrazně snižují možnosti detailnější analýzy těchto podskupin. Přesto jde o velmi zajímavá epidemiologická data, cenná zejména proto, že podobná data z Evropy ani z ČR nejsou k dispozici.

Z amerických dat lze extrapolovat, že i v Evropě (a ČR) má pravděpodobně téměř 10 % populace chronické onemocnění ledvin, které (podobně jako hypertenze či diabetes mellitus) významně zvyšuje kardiovaskulární riziko těchto osob. Zvýšená kardiovaskulární mortalita a morbidita představuje pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin výrazně vyšší riziko než event. progresse do terminálního selhání ledvin. Většina pacientů s chronickým onemocněním ledvin o svém onemocnění neví. Časná identifikace této skupiny by měla vyústit v zavedení léčebných opatření, která by mohla kardiovaskulární riziko snížit, např. zavedení antihypertenzní léčby se snahou dosáhnout nižší cílové hodnoty krevního tlaku než v běžné populaci či léčby hypolipidemické. Epidemiologické studie, které by umožnily posoudit prevalenci chronického onemocnění ledvin v České republice by tedy byly velmi potřebné.

Literatura

Coresh J, Wei GL, McQuillan G, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: Findings from the third National Health and Examination Survey (1988–1994). *Arch Intern Med* 2001;161:1207–1216.

Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137–147.

U.S. Renal Data System: USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2003.

Hemolyticko-uremický syndrom

Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1035–1050.

Hemolyticko-uremický syndrom (HUS) je onemocnění sestávající z anémie hemolytického neimunitního (Coombsův test negativní) původu, sníženého počtu trombocytů a ledvinného poškození. Anémie bývá závažná, charakterizovaná mikroangiopatickým poškozením, změnami struktury erytrocytů (přítomnost schistocytů), zvýšenými sérovými koncentracemi laktátdehydrogenázy (LDH), přítomností cirkulujícího volného hemoglobinu a retikulocytů. U dětí je vznik HUS vyvolán přítomností kmeny *Escherichia coli* vytvářejícími Shiga-like toxin (tzv. Stx-*E. coli*), které se projevují průjmy, nežídka krvavými. Akutní selhání ledvin se vyvíjí asi u 55–70 % případů a bývá reverzibilní. Nemocní s hemolyticko-uremickým syndromem, u nichž nebyl toxin prokázán (tzv. non-Stx-HUS) tvoří heterogenní skupinu, která může mít podobu sporadických případů či případů s familiálním výskytem a která má špatnou prognózu. Až polovina nemocných dospěje do stadia chronického selhání ledvin či má ireverzibilní poškození mozku a čtvrtina nemocných umírá v akutní fázi nemoci. U familiálních forem a také u sporadických případů této skupiny byly prokázány vrozené abnormality řídících proteinů systému komplementu. Mikrovaskulární změny v rámci hemolyticko-uremického syndromu (u Stx-HUS především glomerulus) zahrnují především ztlustění cévních stěn s edematózním prosáknutím endotelu a hromaděním bílkovin a buněčného detritu v subendoteliální vrstvě.

Hemolyticko-uremický syndrom s průkazem Shiga-like toxinu

Epidemiologie. Ve vyspělých zemích je 70 % případů Stx-HUS vázáno na infekci *E. coli* sérotypu 0157:H7. Jeho biochemickou zvláštností je neschopnost fermentace sorbitolu. Stx-HUS však vzniká i působením dalších sérotypů *E. coli*; v rozvojových zemích se uplatňuje infekce *Shigella dysenteriae* (sérotyp 1). Po expozici Stx-*E. coli* se u 38–61 % nemocných objevují průjmy a u 3–9 % v případě sporadických případů či 20 % v případě epidemiických forem se vyvíjí hemolyticko-uremický syndrom. Incidence Stx-HUS se odhaduje na 2,1 případu/100 000 osob/rok s převažujícím výskytem v dětském věku do pěti let. K infekčnímu poškození lidí může dojít prostřednictvím kontaminovaného masa, mléka, vody, kontaktem s postiženým zvířetem a dalšími méně běžnými cestami.

Klinický obraz. V typickém případě je infekce *E. coli* následována prodromálními průjmy a poté vznikem akutního selhání ledvin. K diagnostice přispívá průkaz Stx-*E. coli* ve stolici, případně v séru. Až 70 % nemocných vyžaduje podání krevních transfuzí, 50 % dialyzační léčbu a 25 % prodělá neurologické poškození; z dlouhodo-

bého hlediska až 12 % dospěje do chronického selhání ledvin či zemře.

Shiga toxin či toxiny? Toxiny Stx-*E. coli* se označují čísly. Stx-1 je téměř identický s toxinem produkovaným *S. dysenteriae* 1, a přestože vykazuje 50% homologii s Stx-2, jsou klinické projevy obou toxinů značně odlišné (vyšší tendence ke vzniku HUS u Stx-2). Toxin o velikosti 32 kD se skládá z jedné A-podjednotky a pěti B-podjednotek (které zprostředkovávají vazbu). Afinity receptorů na polymorfonukleárech, na které se toxin navazuje v cirkulaci, je stokrát slabší než afinita receptorů na glomerulech. Výrazně pevnější než vazba Stx-1 je vazba Stx-2. Vulnerabilní jsou především mikrovaskulární struktury. Kromě narušení adhezivních vlastností a metabolismu endoteliálních buněk se v působení Stx uplatňuje také zánětlivé poškození endotelu zprostředkované leukocyty. To se pak projevuje v mikrovaskulární trombotizaci. Z koagulačních abnormalit dominuje nárůst koncentrací protrombinových fragmentů.



Je léčba pro Stx-HUS účinná? Prokazatelně účinná léčba Stx-HUS nebyla stanovena a nebyl prokázán efekt řady léčebných postupů (antibiotika, kortikosteroidy, podání plazmy aj.). Důležitá je léčba podpurná. Transplantace je vhodnou metodou, s rekurencí 0–10 %.

Hemolyticko-uremický syndrom bez průkazu Shiga-like toxinu (non-Stx-HUS)

Epidemiologie. Tato forma je vzácnější, odpovídá za 5 až 10 % všech případů hemolyticko-uremického syndromu. Je častější u dospělých. Vyskytuje se sporadicky či familiálně.

Sporadický non-Stx-HUS může být vyvolán celou řadou spouštěcích mechanismů (infekce – zvl. *Streptococcus pneumoniae*, protinádorové léky – např. mitomycin, cisplatina, imunosupresivní léky – kalcineurinové inhibitory, léky s protisrážlivým účinkem – např. ticlopidin a clopidogrel, transplantace-de novo či její rekurence, těhotenství – vazba na preeklampsii a tzv. syndrom HELLP). Asi v 50 % zůstává spouštěcí mechanismus sporadických forem neobjasněn.

Familiální non-Stx-HUS je prokázán asi u 3 % případů hemolyticko-uremického syndromu. Pozorován byl jak autosomálně dominantní, tak recesivní typ přenosu. Prognóza je velmi špatná, s vysokou mortalitou a rekurencí nemoci. Genetickým podkladem jsou mutace genů kódujících regulační proteiny komplementového systému (především faktoru H-HF1 a monocytního che-

moattractant proteinu), které se významně uplatňují při aktivaci alternativní cesty komplementu. Z hlediska diagnostického mohou pro non-Stx-HUS (či pro predispozici k této nemoci) nasvědčovat snížené koncentrace C3 komplementu či HF1.

Je účinná léčba pro non-Stx-HUS? Poté, co bylo do léčby této formy HUS zavedeno podání plazmy, došlo k významnému zlepšení jinak velmi špatné prognózy (pokles mortality z 50 na 25 %). Za určitých okolností, zvláště pokud je podání vyšších objemů plazmy limitováno oběhovou situací pacienta, může být vhodnou alternativou provedení plasmferézy. Léčbu je třeba zahájit neprodleně po vzniku příznaků. U případů pacientů refrakterních na konvenční léčbu, často s projevy nezvladatelné hypertenze, může být mezním léčebným opatřením nefrektomie. Nejméně u poloviny nemocných dochází k vývoji chronického selhání léčby. Transplantace u non-Stx-HUS je spojena s vysokou (50%) rekurencí nemoci. Pokud byl vznik non-Stx-HUS vázán na užití kalcineurinovým inhibitorů, je vhodné je v dalším období nahradit jinými léky (sirolimus).

Budoucnost. U Stx-HUS je snaha nalézt prostředky snižující expozici vůči Shiga-like toxinu. Nadějnou látkou je také inhibitor Stx STARFISH, oligobivalentní ligand, který se může navázat na toxické B-podjednotky toxinu. U non-Stx-HUS se vkládají naděje jednak do dalšího rozvoje našich znalostí o molekulárně biologické podstatě nemoci, jednak do výzkumu látek, které jsou zaměřeny na inhibici komplementu (Kirschfink, 2001).

KOMENTÁŘ Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Tématem rubriky „Nemoc měsíce“ ve čtvrtém dubnovém čísle časopisu JASN byl přehledový článek italských autorů o hemolyticko-uremickém syndromu. HUS si nepochybně zaslouhuje pozornost, protože je poměrně častou příčinou akutního selhání ledvin, přičemž prognóza onemocnění může být velmi závažná (Bláhová, 2004). Nové poznatky o patogenezi HUS jsou příslibem pro upřesnění diagnostiky této nemoci a nastolení účinné léčby.

Rámec hemolyticko-uremického syndromu zahrnuje společné klinické rysy podmíněné různými patogenetickými mechanismy. Dvě hlavní podskupiny tvoří tzv. STx-HUS a non-STx-HUS.

Vazbu Stx-HUS na Stx-E. coli lze odvozovat z řady zajiřmavých pozorování. Jsou jimi např. sezónní výkyvy Stx-HUS vázané na sezónní výskyt infekcí Stx-E. coli (vrchol v létě). Vazbu Stx-HUS na Stx-E. coli lze dobře dokumentovat na příkladu dvou jihoamerických zemí – Argentiny a Uruguaye – ve kterých infekce Stx-E. coli nabývají endemického charakteru a Stx-HUS je běžnou příčinou akutního selhání ledvin u dětí. Předpokládá se, že na přítomnosti Stx-E. coli se významně podílí značně rozšířený chov dobytka v těchto zemích (tomu nasvědčuje i nález Stx-E. coli ve stolici zvířat).

Stx-E. coli však kolonizuje nejen hovězí dobytek ale i řadu dalších zvířat. Z hlediska přenosu je důležité, že lidé mohou být infikováni různými způsoby (z kontaminovaného mléka, potravou, vodou apod.).

Naše poznatky o patogenezi non-Stx-HUS nejsou ještě zdaleka úplné, avšak některé nové poznatky mají zásadní charakter. Klíčová úloha funkčního deficitu, který vede abnormální aktivaci alternativní cesty komplementového systému (v neprospěch aktivace komplementu klasickou cestou), je nesporná. Jelikož až u dvou třetin případů nebyly dosud známé mutace HF1 a MCP zjištěny, je pravděpodobné, že se uplatňují i mutace další, dosud nepopsané, či jejich interakce. Dále je vhodné uvést, že případy mutací jsou pozorovány jak u familiálních případů, tak u případů sporadických. Je však možné, že deficit HF1 (a případně dalších regulačních proteinů) nemusí být výhradně geneticky podmíněn. Je pravděpodobné, že u části nemocných je defekt HF1 navozen autoimunitním mechanismem, podobným jako je u trombotické trombocytopenické purpury (TTP), u které vznikají protilátky zaměřené proti metaloproteináze ADAMTS-13 štěpící von Willebrandův faktor. V tomto směru je paralela mezi oběma jednotkami (tj. mezi HUS, resp. non-Stx-HUS a TTP) opravdu velmi zřetelná, neboť některé patogeneticky významné změny v obou klíčových systémech (tj. v ADAMTS-13 u TTP a HF1 u non-Stx-HUS) mohou mít zřejmě jak genetický, tak imunitní podklad.

Vysoký stupeň rekurence nemoci u non-Stx-HUS je vysvětlitelný skutečností, že po transplantaci ledviny nedochází k úpravě patogenetické funkční abnormality, tj. HF1 (abnormální HF1 je především jaterního původu). Z tohoto důvodu byly v nedávné minulosti provedeny kombinované transplantace ledvin a jater (Remuzzi, 2002). Pokud je však genetický podklad non-Stx-HUS vázán na MCP (který je v ledvinách vysoce exprimovaný), není transplantace ledviny provázena rekurencí hemolyticko-uremického syndromu.

Perspektivními látkami z hlediska snahy o blokádu komplementového systému jsou humanizované monoklonální protilátky zaměřené proti C5 (pexelizumab a eculizumab), a blokuující tak terminální fáze komplementového systému (Granger, 2003). Ve fázi klinických zkoušek je také solubilní komplementový receptor 1 (Lazar, 2004).

Současný stav poznání umožňuje lépe pochopit některé společné mechanismy uplatňující se v rámci TTP/HUS, na druhou stranu však také umožňuje odlišit jednotlivé podskupiny onemocnění (a to až na úroveň molekulárně biologickou). U hemolyticko-uremického syndromu se toto konstatování týká především non-Stx-HUS. Ačkoli se objevují některé nové léčebné alternativy (např. léčebné postupy zaměřené na blokádu komplementového systému), vystupuje stále více do popředí nutnost včasné diagnózy onemocnění a poskytnutí podpůrné léčby, která může být v řadě situací velmi důležitá. Je také třeba věnovat patřičnou pozornost faktorům, které mohou (u non-Stx-HUS) onemocnění vyvolat (léky apod.).

Literatura

- Blahova K. Hemolyticko-uremický syndrom. *Vnitr Lek* 2004;50:519–525.
- Granger CB, Mahaffey KW, Weaver WD, et al. Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: The Complement Inhibition in Myocardial Infarction Treated with Angioplasty (COMMA) trial. *Circulation* 2003;108:1184–1190.
- Kirschfink M. Targeting complement in therapy. *Immunol Rev* 2001;180:177–189.
- Lazar HL, Bokesch PM, van Lenta F, et al. Soluble human complement receptor 1 limits ischaemic damage in cardiac surgery patients at high risk requiring cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2004;110(Suppl):II274–II279.
- Remuzzi G, Ruggenenti P, Codazzi D, et al. Combined kidney and liver transplantation for familial hemolytic uremic syndrome. *Lancet* 2002;359:1671–1672.
- Sadler JE, Moake JL, Miyata T, et al. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology* 2004;407–423.

Dlouhodobé výsledky indukční a udržovací terapie mykofenolát mofetilem u nemocných s difúzní proliferativní lupusovou nefritidou

Chan T-M, Tse K-C, Tang CS, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1076–1084.

Kombinovaná terapie kortikosteroidy a intravenózním (event. perorálním) cyklofosfamidem (CFA) byla doposud považována za standardní/konvenční terapii difúzní formy proliferativní lupusové nefritidy (LN) v indukční fázi. Studie Contreras ukázala, že mykofenolát mofetil (MMF), stejně jako azathioprin (AZA), je v udržovací terapii difúzní proliferativní lupusové nefritidy stejně účinný jako intravenózní CFA podávaný v tříměsíčních intervalech, a přitom je léčba MMF i AZA provázena podstatně menším výskytem infekčních komplikací a hospitalizací (Contreras, 2004). Současně byla popsána menší gonadální toxicita a velmi dobrá gastrointestinální snášenlivost obou léků.

O srovnatelné účinnosti MMF s CFA i v indukční fázi léčby difúzní proliferativní lupusové nefritidy referoval autor již v roce 2000 (Chan, 2000), ale studii byla vyčítána krátká doba sledování 42 nemocných (12 měsíců).

V této studii Chan a spol. sledovali celkem 64 pacientů s histologicky prokázanou difúzní proliferativní lupusovou nefritidou (stadium IV dle WHO, difúzní segmentální nebo globální proliferativní nefritidou IV-S nebo IV-G dle klasifikace International Society of Nephrology a Renal Pathology Society z roku 2003), 24hodinovou proteinurií vyšší než 1 g/24 hodin a koncentrací sérového albuminu nižší než 35 g/l. Do studie byli zařazeni jak noví pacienti, tak pacienti s relapsem lupusové nefritidy. K vylučovacím kritériím patřily sérové koncentrace kreatininu vyšší než 400 μmol/l, život ohrožující komplikace (neurolupus, těžké infekce), léčba cyklofosfamidem či mykofenolátem kratší než šest měsíců před zahájením studie, či léčba před-