

Torres VE. Therapies to slow polycystic kidney disease. *Nephron Exp Nephrol* 2004;98(1):e1-7.

Torres VE, Sweeney WE Jr, Wang X, et al. EGF receptor tyrosine kinase inhibition attenuates the development of PKD in Han:SPRD rats. *Kidney Int* 2003;64:1573–1579.

Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004;350:151–164.

Woo DD, Miao SY, Pelayo JC, Woolf AS. Taxol inhibits progression of congenital polycystic kidney disease. *Nature* 1994;368:750–753.

Selhání ledvin asociované s nádorovým onemocněním nebo jeho léčbou

Humphreys BD, Soiffer RJ, Magee CC. Renal failure associated with cancer and its treatment: an update. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:151–161.

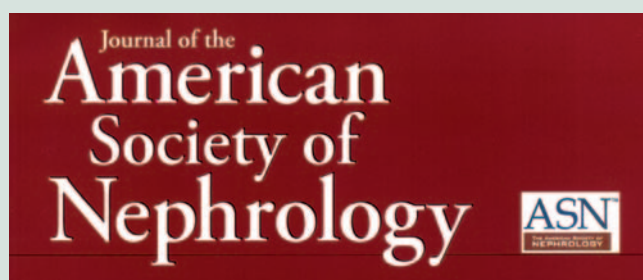
Úvodem je podán přehled různých typů selhání ledvin vyskytujících se při nádorovém onemocnění. Je zdůrazněna skutečnost, že prerenální typ selhání ledvin se vyskytuje běžně a spektrum tzv. renálního typu selhání ledvin je velmi široké. Obstrukce může postihnout urogenitální trakt na jakékoli úrovni, přičemž příčiny mohou být pestré. Ačkoli mnohé solidní a hematologické zhoubné nádory mohou pronikat do parenchymu ledvin, nebývají klinické důsledky této invaze obvykle příliš závažné. U difúzně se vyskytujících lymfomů a leukémií bývá podezření na renální postižení tohoto typu obvykle potvrzeno funkční úpravou ledvin v návaznosti na zahájení protinádorové léčby. *Tumor lysis syndrom* představuje metabolické komplikace vznikající v důsledku rychlého buněčného obratu nádoru či v důsledku rozpadu buněk nádoru následkem chemoterapie. Syndrom zahrnuje hyperurikémii, hyperfosfatémii, hypokalcémii, hyperkalémii a akutní selhání ledvin. Projevuje se ve dvou variantách, vyznačujících se buď výraznou hyperurikémií, či zvýšenými plazmatickými hladinami fosfátů. Nejčastěji se syndrom objevuje v rámci leukémií či lymfomů. Léčba spočívá v úpravě poruchy elektrolytů a v dostatečné hydrataci; v závažných případech je nutné užít dialyzační léčbu. Nově se do prevence a léčby syndromu zavádí enzym *urikáza*, který katalyzuje oxidaci kyseliny močové na allantoin (Ronco, 2004). Úřad FDA v USA nedávno schválil užití *rasburikázy* (polyethylenglykolový modifikovaný rekombinantní přípravek urikázy) pro klinické užití u pediatrických pacientů v rámci prevence tumor lysis syndromu. Předběžné testy prokázaly vyšší účinnost a bezpečnost (nižší výskyt alergických reakcí) ve srovnání s allopurinolem (Coiffier, 2003). Ačkoli je výskyt *glomerulárních chorob* souvisejících s přítomností tumoru relativně nízký, byly paraneoplastické glomerulonefritidy opakovaně popsány. Nejčastěji se uvádí výskyt membranózní glomerulonefritidy vázané na přítomnost karcinomu. Mechanismus vzniku není jasný, úspěšná léčba tumoru způsobuje ústup glomerulárních změn.

Pojmem *trombotická mikroangiopatie (TMA)* je označován soubor klinických příznaků, jejichž podkladem je přítomnost intrarenálních či mikrovaskulárních trombů spolu se zánětlivými změnami endotelu a obstrukcí mikrocirkulace. K základním diagnostickým kritériím TMA patří mikroangiopatická hemolytická anémie a trombocytopenie; běžně se vyskytují selhání ledvin, trávicí obtíže a neurologické pro-

jevy. Trombotická mikroangiopatie může být vázána jak na přítomnost nádoru (až u 5,7 % metastazujících karcinomů, zvl. žaludku, je přítomna mikroangiopatická hemolytická anémie), tak na podanou chemoterapii. Prototypem protinádorové léčby vedoucí ke vzniku TMA býval mitomycin C; z nových léků vyvolává TMA nukleosidový analog *gemcitabin*. Novější práce udávají kumulativní incidenci TMA až u 0,31 %, což výrazně přesahuje dřívější údaje o výskytu TMA (Humphreys, 2004). Při léčbě gemcitabinem předchází vzniku TMA obvykle vývoj arteriální hypertenze (vznikající patrně v důsledku glomerulární ischemie podmíněné mikrovaskulární kapilární obstrukcí); včasný záchyt hypertenze je cenným vodítkem pro odhalení latentní TMA.

Bisfosfonáty jsou protiresorpční látky, které se běžně užívají k léčbě osteolytických metastáz a hyperkalcémie u onkologických malignit. Jelikož jsou vylučovány v nezměněné podobě močí, mohou nepřiměřeně vysoké dávky bisfosfonátů působit nefrotoxicky. Konkrétně při léčbě pamidronátem byl opakovaně pozorován vývoj nefrotického syndromu majícího za histologický korelát tzv. kolabující glomerulopatii. Z hlediska preventivního se lze při léčbě bisfosfonáty vyvarovat závažnějšího nefrotoxického účinku tím, že je sledována proteinurie, nejsou překračovány doporučené dávky a dávky jsou upraveny úměrně stupni renální insuficience.

Základním účelem TKD je umožnit podání protinádorové terapie v dávkách, které by za jiných okolností byly letální. Konvenční myeloablativní (allogenní či autologní) TKD užívá přípravné režimy spočívající v chemoterapii a ozařování, cílených na zničení samotné nemoci a kostní dřeně. Následně se znovuvytváří hematopoetický systém dodáním kmenových buněk do organismu. Z důvodu značné toxicity klasických myeloablativních technik byly nově vyvinuty nemeloablativní (tzv. mini-allo) transplantace spočívající na poněkud odlišném principu – je využit účinek graft versus tumor.



TKD je spojena s výskytem akutního selhání ledvin dosahujícím až 33% incidence, přičemž výskyt u autologní TKD je nižší než u TKD allogenní (nejspíše proto, že se neuplatňuje reakce štěp versus příjemce a nejsou podávány potenciálně nefrotoxické imunosupresivní látky typu kalcineurinových inhibitorů). U nemeloablativní allogenní TKD je výskyt akutního selhání ledvin nižší než u TKD myeloablativní. Nejvýznamnější příčinou akutního selhání ledvin bývá veno-okluzivní choroba, která bývá vyvolána působením přípravného režimu zahrnujícího cyklofosamid, busulfan a/nebo celotělové ozařování. Venookluzivní choroba se manifestuje jako hepato-renální syndrom. Jaterní postižení má různou závažnost, která se v mezím případech projevuje jaterním selháním s infaustní prognózou. Samotné akutní selhání ledvin má podobu především funkčních změn, nikoli změn

morfologických. Kromě symptomatické léčby probíhají klinické zkoušky látek, které by mohly působit v prevenci či léčbě venookluzivní choroby převážně antitrombotickým či trombolytickým účinkem. Dalším významným typem ledvinového poškození v rámci TKD je *chronické onemocnění ledvin*, které má převážně původ v TMA mírného stupně. Diagnózu této formy poškození lze obvykle stanovit na základě laboratorních vyšetření. K ledvinovému poškození (příp. chronickému) může přispívat nefrotoxický účinek kalcineurinových imunosupresiv (cyklosporin, tacrolimus). Závěrem jsou rozvedena jednotlivá preventivní a léčebná opatření doporučená v rámci chronického poškození ledvin.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Problematika maligních nádorů a renálních komplikací vázaných jak na samotný průběh onemocnění, tak na možný nežádoucí účinek protinádorové léčby nabývá na významu s tím, jak populace stárne a úměrně tomu stoupá výskyt nádorů, dále s tím jak se objevují nové možnosti protinádorové léčby a konečně také v souvislosti s rozšiřujícími se možnostmi dialyzační léčby.

Již v úvodu článku je vyzdvížen mimořádný význam renálních komplikací vázaných na mnohočetný myelom. Přibližně 20 % všech případů myelomu je spojeno se selháním ledvin, které zhoršuje průběh a prognózu mnohočetného myelomu. Ačkoli myelom představuje pouze 1 % všech zhoubných nádorů, způsobuje až 58 % všech případů chronického selhání ledvin vázaných na malignitu. Nejčastějšími projevy ledvinového poškození u myelomu jsou tzv. myelomová ledvina (v angl. příhodněji tzv. „cast nephropathy“), amyloidóza a nemoc z ukládání lehkých řetězců.

Další poznámku si zaslouží diagnostika přímé invaze renálního parenchymu nádorem. Podezření na tento typ poškození vzniká především tehdy, dochází-li v určité časové vazbě k manifestaci onkologického onemocnění (např. leukémie) a současně ke zhoršování funkce ledvin (případně s dalšími typickými změnami, jako je např. zvětšení ledvin). Renální biopsie za této situace je indikována jen vzácně a invaze maligními buňkami bývá potvrzena spíše samotným efektem léčby než jinými diagnostickými metodami (Merta, 2002). V důsledku dnes již standardně zavedených opatření se sice výskyt tumor lysis syndromu snížil, avšak nevymizel zcela. U 41 pacientů s akutní leukémií, kterým byl podán preventivně allopurinol, se vyvinul mírný tumor lysis syndrom u 22 osob, středního stupně u dvou osob a závažného stupně u jedné osoby (bez nutnosti dialyzační léčby) (Razis, 1994). Z hlediska výskytu glomerulárních chorob vázaných na přítomnost tumoru si zasluhuje zmínku možný vztah mezi zvýšeným výskytem maligních tumorů u vaskulitid (Pankhurst, 2004). Je přitom zřejmé, že tento vzájemný vztah není podmíněn imunosupresivní léčbou. Autoři navrhuji, aby tumory byly zvažovány v diferenciální diagnostice ANCA-asociované vaskulitidy.

Léčba gemcitabinem je předmětem několika sdělení z onkologických pracovišť v ČR, z dostupné literatury se nezdá být problém nefrotoxicity nikterak zvláště zdůrazněn.

Kolabující glomerulopatie, zmiňovaná v rámci nefrotoxického působení pamidronátu, je vzácná morfologická forma glo-

merulárního poškození, která je popisována se stoupající frekvencí. Morfologicky vykazují klíčky glomerulu kolaps různého stupně, souběžně s přítomností promínajících epitelálních buněk. V Bowmanově prostoru lze prokázat materiál podobající se tubulárním válcům. Také tubuly jsou patologicky změněny, dilatovány a obsahují válce. Klinicky se kolabující glomerulopatie projevuje závažnou proteinurií a rychlou progresí do stadia selhání ledvin. Dříve byla tato převážně morfologická jednotka popisována především u pacientů s HIV pozitivitou, nověji se pozoruje i u dalších stavů, jako jsou např. lymfoproliferativní onemocnění, systémový lupus, virové infekce apod. Zatím není zřejmé, jakým společným mechanismem vyvolávají tyto choroby vývoj této zvláštní formy glomerulárního poškození (Laurinavicius, 2002).

V článku je pouze okrajově zmíněno renální poškození vyvolané methotrexatem, cisplatinou či ifosfamidem, které způsobují předilekčně tubulární poškození. Četnost klinických projevů způsobených těmito protinádorovými léky jistě není zanedbatelná a zasluhovala by si samostatnou diskusi.

Užití TKD se stále rozšiřuje – celosvětově se počet TKD u dospělých odhaduje na 50 000 ročně. Mezi akutním selháním ledvin vzniklým v důsledku myeloablativní a nemyeloablativní allogenní TKD je možno nalézt určité rozdíly: u myeloablativní se na rozdíl od nemyeloablativní TKD uplatňuje především nefrotoxický účinek kalcineurinových inhibitorů, bývá přítomna venookluzivní choroba a časově se akutní selhání ledvin vyskytuje především v prvních třech týdnech po TKD. Pokud jsou v článku zmiňovány látky použitelné při prevenci či léčbě venookluzivní choroby, patří k nejslibnějším preparátům de fibrotid (jednovláknový polydeoxyribonukleotid) (Richardson, 2002).

Závěrem lze uvést, že poškození ledvin nezřídka komplikuje průběh maligního onemocnění či průběh jeho léčby. Spektrum různých typů poškození především zahrnuje akutní a chronické selhání ledvin, nefritický či nefrotický syndrom a tubulární poruchy. Prevencí či včasnou léčbou lze naštěstí zamezit vzniku či zvrátit průběh u řady těchto komplikací, zvláště při využití nových preventivních či léčebných postupů.

Literatura

- Coiffier B, Mounier N, Bologna S; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma. Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the GRAAL1 (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma) study. *J Clin Oncol* 2003;21:4402–4406.
- Humphreys BD, Sharman JP, Henderson JM, et al. Gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy. *Cancer* 2004;100:2664–2670.
- Merta M, Jelinkova E, Zabka J, et al. Renal infiltration in lymphoma – diagnosis in renal biopsy (case report). *Sbor Lek* 2002;103:405–409.
- Laurinavicius A, Rennke HG. Collapsing glomerulopathy – a new pattern of renal injury. *Semin Diagn Pathol* 2002;19:106–115.
- Pankhurst T, Savage CO, Gordon C, Harper L. Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1532–1535.
- Razis E, Arlin ZA, Ahmed T, et al. Incidence and treatment of tumor lysis syndrome in patients with acute leukemia. *Acta Haematol* 1994;91:171–174.
- Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002;100:3063–3067.
- Ronco C, Bellomo R, Inguaggiato P, et al. Rasburicase therapy in acute hyperuricemic renal dysfunction. *Contrib Nephrol* 2004;144:158–165.