

neměly ( $AT_{1A}^{-/-}$ ). Proteinurie byla navozena tím, že nejdříve byla zvířatům odstraněna jedna ledvina a následně jim byl opakovaně aplikován BSA. Experimenty byly provedeny ve skupinách zvířat s léčbou BSA (+/+, -/-) a bez léčby (+/+, -/-). Experimenty byly buď čtyřtýdenní, nebo jedenáctitýdenní. V dlouhodobém experimentu byla zvířata ještě navíc léčena kalciovým inhibitorem lacidipinen. Na konci experimentu byly ledviny odebrány za účelem histologického vyšetření, imunohistologického průkazu přítomnosti monocytů a makrofágů a přítomnosti endotelinu-1. Pomocí real-time PCR byla následně zjištěna produkce endotelinu-1 v renální tkáni. Koncentrace endotelinu-1 byly stanoveny také v moči.

Autoři zjistili několik významných nálezů. Proteinurie se vyvinula jak u skupin +/+, tak -/-, které dostaly BSA, glomeruloskleróza byla navíc více vyjádřena u +/+ (8 %) než u skupiny -/- (3 %). Zvířata, která neměla proteinurii (bez BSA), neměla ani významnou glomerulosklerózu. Krevní tlak byl nižší u zvířat -/- (léčených i neléčených BSA). Expresie endotelinu-1 (mRNA, peptidu i močových koncentrací) byla významně vyšší u zvířat +/+ léčených BSA oproti skupině neléčených BSA (tedy bez významné proteinurie). V dlouhodobém experimentu měla zvířata bez receptoru  $AT_{1A}^{-/-}$  zjevné postižení renální tkáně, ačkoli v menším rozsahu než u skupin s  $AT_{1A}^{-/-}$ . Zvířata +/+ (s BSA) léčená lacidipinem měla podobný krevní tlak jako -/- a měla i nižší renální hypertrofii. Proteinurie byla také v dlouhodobém experimentu vyšší u zvířat +/+ s BSA než u -/- s BSA.

Výsledky této studie prokázaly, že proteinurie může způsobit renální postižení i bez působení angiotensinu II. Tato studie se tak může stát podkladem vzniku nových účinných renoprotektivních postupů.

## KOMENTÁŘ

MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

*Tato studie, jakkoli se zdá být komplikovaná, představuje poměrně jednoduchý experiment, který využil techniky geneticky modifikovaných organismů. Podmínkou přípravy tzv. knock-out zvířat je detailní znalost sekvence genu, jež funkci chceme studovat. Pomocí technik genového inženýrství lze nyní již poměrně snadno připravit jedince, jemuž sledovaný gen chybí. Je tak možno sledovat chování zvířat, které daný gen mají (tzv. wild type), a porovnat je s jedinci, kteří se liší jen tím, že uvedený gen nemají. Remuzziho skupina mohla pracovat se zvířaty, kterým chyběl gen pro receptor  $AT_{1A}$ , a tak tento receptor pro angiotensin II neexprimovala. Poměrně jednoduše navozená proteinurie pak umožnila zjistit, zda je pro progresi chronických změn nezbytná přítomnost receptoru  $AT_{1A}$ . Autoři zjistili, že se strukturální změny (i když v menším rozsahu) vyvinou i u myši s proteinurií, které tento receptor nemají.*

*Proteinurie je nezávislým rizikovým faktorem pro progresi chronických renálních onemocnění do termi-*

*nální fáze (Pettersson et al., 1995). Pozorování Remuzziho skupiny je důležité, protože dosud nebylo jasné, zda renoprotektivní účinek blokátorů RAS (inhibitorů ACE a blokátorů receptorů  $AT_1$ ) spočívá v účinném snížení proteinurie nebo zda je tento účinek mediovaný blokádou funkce angiotensinu II. Výsledky této studie dávají spíše za pravdu první možnosti. Klinické zkušenosti s terapeutickými postupy snižujícími proteinurii jsou založeny především na studiích s blokátory systému RAS (Brenner et al., 2001). Výsledky studie COOPERATE ale ukázaly, že kombinovaná léčba inhibitory ACE a blokátory  $AT_1$  je účinnější než léčba jednotlivými preparáty. Tato studie spekulovala o významu blokády angiotensinu II, ale ve světle této komentované studie lze pozorování studie COOPERATE vysvětlit i účinnějším antiproteinurickým účinkem kombinované terapie. V klinické nefrologii jsme dnes svědky trendů používání vyšších než obvyklých dávek inhibitorů ACE i blokátorů receptorů  $AT_1$  pro angiotensin II v monoterapii, které mají za cíl snížit dále proteinurii, i když tyto dávky nemají další antihypertenzivní účinky. Pokud budou výsledky této experimentální studie odbornou veřejností přijaty, lze očekávat hledání dalších renoprotektivních postupů, které budou snižovat proteinurii i bez blokády systému RAS.*

## Literatura

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, for the RENAAL study investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.

Pettersson JC, Sharon A, Burkart JM, for the Modification of diet in renal disease (MDRD) study group. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 1995;123:754-762.

## Klinický obraz akutní tubulointersticiální nefritidy

Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon P, O'Meara Y, Dormon A, Campbell E, Donohoe J. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2778-2783.

Hlavními tématy publikované práce jsou klinický obraz akutní tubulointersticiální nefritidy (ATIN) a odpověď na léčbu kortikosteroidy (KS). ATIN je imunologicky podmíněné onemocnění ledvin, vyznačující se přítomností infiltrátu zánětlivých buněk, které neřídka vede k akutnímu selhání ledvin (ASL). Předpokládá se, že v patogenezi ATIN se uplatňuje mechanismus buněčně podmíněného imunitního poškození. Onemocnění je často spojeno s extrarenálními projevy hypersenzitivity, jakými jsou rash, febrilie a eosinofilie. Imunosupresivní léčba spočívá v nasazení vysokých dávek kortikosteroidů (Rossert J, 2001). Cílem autorů bylo zhodnotit klinický obraz a účinnost léčby kortikosteroidy u všech případů biopsicky ověřených případů ATIN v Beaumont Hospital v Dublinu.

**Metody:** Byla provedena retrospektivní analýza všech

případů ATIN u dospělých pacientů na nefrologickém pracovišti terciárního typu v období let 1988–2001. U všech nemocných byla provedena renální biopsie, doba sledování byla > 12 měsíců. Vyřazení byli pacienti s akutní pyelonefritidou, se systémovým onemocněním pojiva a/nebo sarkoidózou. *Sledovanými parametry* byly demografické údaje, klinické a laboratorní parametry, nálezy z renální biopsie, možné vyvolávající příčiny ATIN, účinnost léčby kortikosteroidy a závislost na hemodialyzační léčbě. Z hlediska nálezů při renální biopsii byla diagnóza založena na přítomnosti zánětlivého intersticiálního infiltrátu. U všech nemocných byl histologický vzorek vyšetřen mj. elektronovou mikroskopií. Vyřazení byly případy nálezů při renální biopsii obsahující zřetelnou infiltraci polymorfonukleárů (kompatibilní s obrazem akutní pyelonefritidy) a renální biopsie s koincidencí akutního glomerulárního postižení (s výjimkou nálezu minimálních změn glomerulů, MCN). *Léčba kortikosteroidy.* Obvyklá léčebná taktika: methylprednisolon 500 mg intravenózně po dobu 2–4 dnů s přechodem na perorální léčbu prednisonem v dávce 0,75 mg/kg ve snižujícím se dávkování v rozmezí 3–6 týdnů.

**Výsledky:** *Incidence ATIN.* Bylo zjištěno 60 (2,4 %) případů z celkového počtu ( $n = 2\,598$ ) všech renálních biopsií. Tento počet odpovídal 10,3 % všech případů akutního selhání ledvin nejasného původu ve sledovaném období. Počet nálezů s ATIN měl zvyšující trend – z 1 % na 4 % všech renálních biopsií ročně. *Klinické parametry.* Průměrný věk v době renální biopsie byl 65 let, výskyt u obou pohlaví byl obdobný. Od vzniku prvních příznaků do provedení renální biopsie uplynuly obvykle tři týdny. Nejčastějším prvním příznakem byla oligurie (u 51 %), dalšími příznaky byly artralgie (u 45 %), febrilie (u 30 %) a kožní rash (u 21 %). Uveitida byla zjištěna u čtyř nemocných. Periferní eosinofilie byla přítomna u 36 % nemocných a FW byla zvýšena ve 100 %. Průměrná vstupní hodnota kreatininu v séru byla 670 (431–1 031)  $\mu\text{mol/l}$  a proteinurie 0,7 g/24 hodin. Hemodialyzační léčba byla zahájena u 58 % pacientů. V histologickém obrazu dominoval lymfocytární infiltrát, přičemž eosinofily byly přítomny až u 94 % případů. Granulomy nebyly pozorovány. *Etiologie.* Nejvýznamněji se uplatňovala nesteroidní antiflogistika (NSA) (u 44 % pacientů), dále antibiotika (u 33 %) a inhibitory protonové pumpy (u 7 % nemocných). *Vývoj.* Dva pacienti zemřeli na příčiny nesouvisející s akutní tubulointersticiální nefritidou. Z 35 hemodialyzovaných pacientů zůstali na chronické hemodialyzační léčbě dva. U obou byly v histologii přítomny pokročilejší fibrotické změny tubulointersticia. U ostatních nemocných byl medián kreatininu v séru v prvním měsíci 181, v šestém 123 a ve 12. měsíci od iniciálních příznaků 141  $\mu\text{mol/l}$ . *Účinnost léčby kortikosteroidy.* Hodnocen byl soubor 42 osob. Kortikosteroidy užívalo 26 ze 42 (60 %) nemocných a 16 ze 42 bylo léčeno konzervativně. Vstupní parametry byly u obou podskupin srovnatelné. V období měsíců 1, 6 a 12 byly výsledné hodnoty

kreatininu u obou podskupin obdobné, stejně jako rychlost úpravy renálních funkcí. Etiologie ani přítomnost či nepřítomnost eosinofilie neměly vliv na prognózu ATIN. Léčba kortikosteroidy nebyla provázána komplikacemi.

**Diskuse:** Incidence ATIN v komentované práci se nelišila od jiných prací, zajímavý byl postupný vzestup jejího výskytu. Rychlý vývoj onemocnění při absenci specifických příznaků ztěžoval brzké stanovení diagnózy a často vedl k akutnímu selhání ledvin (v rámci studie zahájení hemodialýzy u 58 % nemocných). Velmi stručně lze shrnout analýzu vstupních klinických a laboratorních nálezů v tom smyslu, že byly poměrně měnlivé a nepříznačné. Z hlediska léčby nebyl pozorován příznivý účinek léčby kortikosteroidy ani u celého souboru jako celku, ani v rámci zvýšeně rizikové podskupiny nemocných léčených hemodialýzou. Etiologie ATIN (NSA versus jiné příčiny) prognózu neovlivnila.

**Závěrem** článku autoři zdůrazňují omezení studie (omezená velikost souboru, restrospektivní charakter) a postulují, že teprve na podkladě rozsáhlejší multicentrické a prospektivní studie bude možno zaujmout fundovaný postoj k léčbě kortikosteroidy u této nosologické jednotky. V mezidobí navrhuje podávat kortikosteroidy nemocným, u nichž je úprava renálních funkcí po vysazení vyvolávajícího léku pozvolnější (> 10–14 dní) (a také nemocným s koincidencí MCN).

## KOMENTÁŘ Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

*Ačkoli od prvního popisu hypersenzitivní akutní tubulointersticiální nefritidy (ATIN) uplynulo více než jedno století (Councilman WR, 1898), je problematika této nosologické jednotky stále živá. V současné době představuje skupina ATIN hlavní příčinu všech případů akutního selhání ledvin navozených podáváním léků a odpovídá zhruba za 15 % všech renálních biopsií u pacientů, kteří podstupují bioptické vyšetření z důvodu akutního selhání ledvin nejasného původu (Rossert J, 2001). Zdá se, a to nejen na podkladě analýzy provedené v rámci komentované studie, že lze pozorovat spíše nárůst výskytu tohoto onemocnění. Jako nejpravděpodobnější vysvětlení se jeví zvýšená preskripce látek typu NSA (ale i některých novějších, jako jsou inhibitory protonové pumpy) v kombinaci s relativně vysokým věkem pacientů a sníženou hodnotou glomerulární filtrace (a také sníženým vylučováním dané látky). Volba léčebného postupu – především zahájení či nezahájení léčby kortikosteroidy – závisí dosud do značné míry na subjektivním rozhodnutí, aniž by jej bylo možno podpořit důkazy vyplývajícími z existence dostatečně přesvědčivých klinických studií.*

*Komentovaná práce představuje jednu z největších původních prací zabývajících se problematikou ATIN, zvláště ve vztahu k účinnosti léčby kortikosteroidy. Účinkem kortikosteroidů na úpravu ATIN hypersenzi-*

tivního původu se zabýval pouze omezený počet studií (Pusey CD, 1983; Reddy S, 1998; Rossert J, 2001).

Z hlediska hodnocených klinických příznaků u komentované studie je poměrně typické, že různé klinické extrarenální projevy hypersenzitivity byly nalezeny poměrně nekonstantně, přičemž často byly nezřetelné. V literatuře uváděná „klasická triáda“ příznaků u ATIN (artralgie, febrilie a rash) byla pozorována u méně než 10 % nemocných. Zajímavý je údaj o pozorované koincidenci ATIN a uveitidy u čtyř nemocných, přičemž tato vazba byla popsána poměrně recentně. Naopak tradovaná vazba ATIN na průvodní eosinofilii není patrně tak pevná, jak se někdy uvádí (výskyt ve studii pouze u 36 % pacientů) a její nepřítomnost by tedy neměla vést k mylnému vyloučení ATIN coby možné příčiny u akutního selhání ledvin nejasného původu. Dalším poněkud překvapivým zjištěním byla absence nálezu granulomů v histologických vzorcích a velmi častá přítomnost eosinofilů (u 94 % pacientů) v bioptátu. Nálezy komentované studie se zdají potvrzovat představu, že granulomy lze sice hodnotit jako nález, který pokud je přítomen, dosti významně svědčí pro diagnózu ATIN, avšak jejich výskyt v rámci ATIN je velmi nízký. Co je příčinou tohoto rozporu mezi dříve zdůrazňovanou významností nálezu granulomů při ATIN a současnou realitou (nízký výskyt granulomů u ATIN), není známo. Z hlediska klinického lze na podkladě komentované práce odvodit, že některé příznaky, uváděné v minulosti jako poměrně typické pro ATIN hypersenzitivního původu, mají ve skutečnosti poměrně nízkou hodnotu pro diagnostiku tohoto onemocnění (poměrně nízký výskyt periferní eosinofilie, prakticky žádný zaznamenaný případ granulomů v histologickém obrazu). To je jistě cenný závěr pro diagnostické a diferenciativní diagnostické úvahy při nálezu ASL nejasného původu. Studie rovněž potvrzuje zásadní význam renální biopsie pro definitivní diagnostiku hypersenzitivní ATIN.

Pokud jde o vývoj onemocnění – byla prognóza příznivá, a to i u pacientů, u nichž bylo nutno zahájit akutní hemodialyzační léčbu. U dvou z 35 nemocných, u nichž bylo nutno v hemodialýze pokračovat i v dalším období, připouštěl poměrně nepříznivý histologický obraz (s přítomností chronických fibrotických změn v tubulointersticiu) představu, že onemocnění bylo zachyceno poměrně pozdě, či že nasedalo na ledviny poškozené již v minulosti jiným nefrotoxickým procesem. Z hlediska dlouhodobé prognózy je důležité, že s výjimkou dvou výše uvedených nemocných, se chronické selhání ledvin nevyvinulo u žádného pacienta s ATIN ani po více než pěti letech sledování.

Samotná léčba kortikosteroidy byla v minulosti založena na výsledcích dvou studií zahrnujících méně než 25 nemocných (Pusey CD, 1983; Galpin JE 1978). Výsledky těchto prací naznačovaly, že léčba kortikosteroidy vede k rychlejší a úplnější úpravě renálních funkcí. Ačkoli jiné studie tento účinek kortikosteroidů nepotvrdily, autoři významných přehledových prací indikaci k léčbě kortikosteroidy u ATIN obhajují (Red-

dy S, 1998). Výsledky komentované studie nesvědčí ve prospěch léčby kortikosteroidy. Je možné jistě spekulovat o tom, že samotná metodologie studie podskupinu léčenou kortikosteroidy spíše znevýhodňuje. Ačkoli totiž byly vstupní parametry u obou podskupin (léčba KS versus léčba konzervativní) obdobné z hlediska průměrné hodnoty kreatininu v séru, lze předpokládat, že léčba kortikosteroidy byla nasazena spíše u těch nemocných, kde průběh onemocnění imponoval jako závažný (např. z pohledu dynamiky vývoje renálních funkcí). Detailnější analýzu v tomto směru však retrospektivní charakter studie neumožňuje. Dosavadní (obvykle příznivé) zkušenosti s léčbou kortikosteroidy u ATIN hypersenzitivního původu nás opravňují k jejich dalšímu užití, s představou, že teprve na podkladě reprezentativní klinické studie/studií bude možno upřesnit indikace k jejich podání u ATIN.

#### Literatura

- Councilman WT. Acute interstitial nephritis. *J Exp Med* 1898;3:27–42.
- Galpin JE, Sinaberger JH, Stanley TM, et al. Acute interstitial nephritis due to methicillin. *Am J Med* 1978;65:756–765.
- Pusey CD, Saltissi D, Bloodworth L, Rainford DJ, Christie JL. Drug associated acute interstitial nephritis: clinical and pathological features and the response to high dose steroid therapy. *Q J Med* 1983;52:194–211.
- Reddy S, Salant DJ. Treatment of acute interstitial nephritis. *Ren Fail* 1998;20:829–838.
- Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001;60:804–817.

## Fokálně segmentární glomeruloskleróza

Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:2437–2444.

**P**řehledový článek se zabývá fokálně segmentární glomerulosklerózou (FSGS) spojenou s nefrotickým syndromem. FSGS není onemocnění, avšak léze s ne zcela jasnou prognostickou vahou. Recentně byla navržena následující klasifikace FSGS obsahující pět variant: (1) jinak nespecifikovaná FSGS (klasická FSGS); (2) perihilární varianta; (3) celulární varianta, (4) tip varianta, (5) kolabující varianta (d'Agati, 2004). FSGS bývá klasifikována patologem na podkladě histologického nálezu získaného při renální biopsii (RB). Společným jmenovatelem všech variant FSGS je poškození podocytů. Za základní překážku pro průnik albuminu do močového prostoru se do nedávna považovala glomerulární bazální membrána. Teprve nedávno se začal docenovat význam úzkého interpediculárního prostoru – „slit diaphragm“. Objev nephrinu, jehož mutovaná podoba je podkladem nefrotického syndromu finského typu, vedl k identifikaci řady podocytárních molekul, které jsou vzájemně propojené a/nebo interagují a které hrají zásadní úlohu ve FSGS. Určité poškození podocytů a vývoj FSGS představují společný mechanismus vedoucí k zániku glomerulů u většiny glomerulonefritid (GN). V rámci nefrotické formy