

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 obraze). To je jistě cenný závěr pro diagnostické a diferenciálně 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;3:27–422.  
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

FSGS (a zvláště u relabujících případů FSGS) pravděpodobně navozuje proteinurii hypotetický „cirkulující permeabilní faktor“; ten způsobuje poruchu regulace buněčného cyklu podocytů, které pak prodělávají procesy dediferenciace a transdiferenciace. Z hlediska léčby tak vyvstává otázka, zda je léčba zaměřena na primární etapu vývoje FSGS (tj. na poškození podocytů), či pouze na redukci proteinurie.

**FSGS – imunologické onemocnění podocytů.** Alespoň u části případů FSGS lze předpokládat, že jejím podkladem je imunitně podmíněná porucha (Shalhoub RJ, 1974), odůvodňující léčbu kortikosteroidy (KS). Pokud není při léčbě KS dosaženo remise, lze usuzovat na jiné – neimunologické – příčiny onemocnění. **FSGS – virové onemocnění podocytů.** Ukázkou této vazby je kolabující FSGS vzniklá v návaznosti na HIV infekci. **FSGS – toxické onemocnění podocytů** Nejznámějším příkladem je experimentálně navozená adriamycinová či puromycinová glomerulonefritida – resp. FSGS. **FSGS – dědičné onemocnění podocytů** Průlomem v chápání FSGS jako vrozeného onemocnění bylo dosaženo odhalením čtyř molekul – nephrinu, podocinu, CD2AP a alpha-actininu-4, jejichž mutací vzniká porucha struktury a funkce podocytů a vyvíjí se FSGS. Je prokázáno, že mutace podocinu (mutace NPHS<sub>2</sub>) vedou ke vzniku sporadické FSGS, rezistentní na léčbu kortikosteroidy (Winn MP, 2003; Caridi G, 2003). Podobně mutace ACTN<sub>4</sub> kódující alpha-actinin-4 vedou ke vzniku pozvolna progredující familiální FSGS s autosomálně dominantní dědičností. Konkrétní dopady těchto nových poznatků lze očekávat především v oblasti léčebné (omezení léčby KS u vrozených forem?) a v oblasti transplantací (vylovení dárcovství u osob s vrozenou formou?!).

**Léčba kortikosteroidy.** Autor zdůrazňuje význam kortikosteroidů pro léčbu nefrotického syndromu. Úplnou remisi kortikosteroidy lze navodit u 50 % nemocných, částečnou u 25 % a rezistentních zůstává dalších 25 % nemocných. U kortikoid-dependentních případů je nezdárka sporné, zda úspěch dosažený léčbou kortikosteroidy není příliš draze zaplacen jejich četnými toxickými účinky. **Léčba FSGS alkylačními látkami** Odpověď na léčbu cyklofosfamidem (CFA) lze do značné míry předpovědět z odpovědi nefrotického syndromu na kortikosteroidy. Nezdá se, že by užití CFA bylo přínosem pro léčbu FSGS (Tarshish P, 1996). **Léčba FSGS cyklosporinem (CS.)** Úspěšnost léčby cyklosporinem lze do značné míry rovněž odhadnout z odpovědi na kortikosteroidy. Kombinovaná léčba (CS + KS) se zdá být účinnější než léčba samotnými kortikosteroidy (podíl remise až 73 %) a umožňuje snížit dávky steroidů. Samotný účinek cyklosporinu na nefrotický syndrom (a FSGS jako takovou) má nepochybně svou neimunologickou složku. Cyklosporin podávaný v relativně nízkém dávkování (< 5 mg/kg/den) a po dobu často delší než jeden rok patrně zvyšuje odpověď pacientů vůči KS a umožňuje dosáhnout vyššího stupně remise a snížení dávek steroidů. Původní obava z nefrotoxického účinku při dlouhodobém

podání se nepotvrdila. Dlouhodobé podávání i velmi nízkých dávek cyklosporinu (i méně než 3 mg/kg/den) má u části nemocných význam pro udržení remise. **Léčba FSGS tacrolimem (FK506).** Z nečetných publikovaných prací lze vyvodit úspěšnost léčby alespoň u části nemocných. Loeffler popsal dosažení úplné remise u 81 % z 13 dětských pacientů, jimž byl FK 506 podáván, byť provázené vývojem nežádoucích účinků (anémie, křeče, hypertenze, sepse) (Loeffler, 2004). **Léčba FSGS sirolimem.** Ojedinelá pozorování (pozorován pozitivní účinek). **Léčba FSGS mykofenolátem (MMF).** Kasuistická sdělení neumožňují vyvodit směřovací závěry.

**Relaps u transplantací ledviny.** Relaps je pozorován až u 30 % transplantovaných pacientů s FSGS (v 5 % ztráta štěpu).

V závěru autor předpokládá, že dalšího pokroku v oblasti léčby FSGS bude dosaženo spíše díky výzkumu v genetice a patofyziologii než díky užití „záračných“ nových léků.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

*A. Meyrier z l'Hopital Broussais v Paříži se problematikou fokálně segmentální glomerulosklerózy (FSGS) zabývá dlouhodobě a na toto téma publikoval řadu původních i přehledových prací v prestižních časopisech již od konce 80. let minulého století. Svou přehledovou práci trefně uvedl v tom smyslu, že psát o primární FSGS je jistě výzva, od které by zkušený nefrolog měl patrně tendenci utéci, neboť se nejedná o onemocnění, ale o lézi obkurního patofyziologického podkladu a léčba se provádí látkami, jejichž mechanismus působení je znám jen velmi omezeně. S dávkou optimismu však autor podotýká, že lze přece jen pozorovat, že nejasností týkajících se FSGS každoročně o něco ubývá.*

*Z hlediska klasifikace FSGS je vhodné zdůraznit, že s ohledem na fokální charakter této léze nelze při omezeném počtu glomerulů získaných při renální biopsii zařazení provést s jistotou. Dále je třeba vnímat skutečnost, že na rozdíl od klasifikace lupusové nefritidy, která má do značné míry význam pro léčebnou taktiku, klasifikace FSGS tento prediktivní charakter nemá (tu má pouze odpověď proteinurie na léčbu, nezávisle na histologii). Pokud jde o variantu tip lesion, je možno připomenout, že někteří autoři v poslední době přiřazují variantu tip lesion do skupiny minimálních změn glomerulů (Stokes, 2004), jiní autoři pak zpochybňují (někdy uvádějí) prognosticky příznivý charakter tip lesion varianty (Chun, 2004).*

*Morfologické změny při FSGS. Velký důraz kladený v přehledovém článku na podocytární změny coby prvotní stadium procesu ústícího do FSGS je do značné míry v souladu s pozorováními, která naznačují, že změny patrně v rámci tzv. minimálních změn glomerulů (tj. fúze pedicel patrně při ultrastrukturálním vyšetření) nejsou nikterak patognomické, a lze je po-*



zorovat u celé řady dalších glomerulonefritid, proliferativních i neproliferativních. Ze změn charakteru celulární proliferace se glomerulární poškození postupně vyvíjí do změn charakteru fibrózy a jizvení.

Z hlediska léčby může být důležité posoudit, zda je léčba tzv. kauzální (zaměřená na podocytární poškození) či symptomatická (zaměřená na snížení proteinurie), případně zda ovlivňuje obě složky.

Dědičně vázaným formám FSGS je věnována mimořádná pozornost. Na souboru 60 rodin s familiálně vázaným výskytem FSGS (u případů vyskytujících se v několika generacích) bylo možno pozorovat průměrný věk vzniku klinických příznaků kolem 30 let ( $32,5 \pm 14,6$  let) (Conlon, 1999). Tím se ukázalo, že kliniky se může zárodečná mutace projevit až v relativně pozdním věku. U souboru 29 nemocných, kteří měli vrozenou mutaci podocinu a byli rezistentní na léčbu kortikosteroidy, se nepodařilo dosáhnout remise podáním cyklofosfamidu ani cyklosporinu (Ruf, 2004). Nejčastější mutace podocinu (NPHS<sub>2</sub>) je lokalizována na chromosomu 1 (1q25-31). Heterozygozní mutace R138Q a R138X ovlivňují metabolické procesy nephrinu (vazbu nephrinu na lipidové transportní mechanismy). Kombinace jedné z uvedených mutací a základní mutace kódující nephrin (NPHS2) navozuje vznik FSGS.

Konkrétní výstupy týkající se aplikace nových poznatků z oblasti vrozených a dědičných forem FSGS jsou teprve v počátcích. Některá pracoviště (především pediatrická) testují u pacientů s kortikoid-rezistentní formou nefrotického syndromu přítomnost či absenci mutace podocinu (Athena Diagnostics, Worcester, MA). Také aplikace metod molekulární biologie pro dárce orgánů u osob s podezřením na mutaci kódující některý z možných podocytárních proteinů je zatím výjimečnou záležitostí. Navíc se zdá, že některá klinická pozorování jsou v určitém rozporu s předpokládaným vývojem – např. lze pozorovat rekurenci FSGS i u vrozených forem FSGS (Ghiggeri, 2004). Nelze patrně vyloučit možnost, že nefrotický syndrom se v rámci FSGS může také vyvíjet jako důsledek interakce mezi vrozenou genetickou abnormalitou a vznikem imunitně podmíněného procesu (tvorbou cirkulujícího permeabilního faktoru).

Z hlediska léčby kortikosteroidy (u dospělých) je nutno zdůraznit potřebu dostatečně intenzivní léčby – a to jak z hlediska délky léčby, tak z hlediska dávkování. Bylo prokázáno, že při obdobném dávkování kortikosteroidů lze dosáhnout při léčbě delší než pět měsíců významně vyšší úspěšnosti než při léčbě kratší (zvl. kratší než dva měsíce). Plná dávka (1 mg/kg/den) by měla být podávána po dobu 8 až 12 měsíců s následným snižováním dávky s cílem zabránit rebound-fenomenu. Většina nemocných jsou však bohužel kortikoid-dependentní (na různé úrovni KS-dependence). Přitom je nutno připomenout, že definice kortikoid-rezistence u dětí a dospělých se poněkud liší (souvisí to se zkušeností, že remise u dospělých bývá dosaženo pozvolněji).

Z hlediska zdůrazňované účinnosti léčby cyklosporinem je patrně na místě zdůraznit fakt, že dlouhodobý účinek (bez průvodní nefrotoxicity) byl popsán u pacientů léčených déle než 12 let nízkými dávkami CyA.

Na okraj tématu rekurence FSGS po transplantaci je vhodné dodat, že pouze v této indikaci se zdá být použití plazmaferézy účinnou metodou, v jiných situacích se užití plazmaferézy v rámci FSGS léčebně neosvědčilo.

## Literatura

- d'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004;43:368–382.
- Caridi G, Bertelli R, Di Duca M, et al. Broadening the spectrum of diseases related to podocin mutations. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1278–1286.
- Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2169–77.
- Conlon PJ, Lynn K, Winn MP, et al. Spectrum of disease in familial focal and segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999;56:1863–1871.
- Ghiggeri GM, Carraro M, Vicenti F. Recurrent focal glomerulosclerosis in the era of genetics of podocyte proteins: theory and therapy. *Nephrol Dial Transpl* 2004;19:1036–1040.
- Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:281–287.
- Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, et al. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:722–732.
- Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T cell function. *Lancet* 1974;2:556–559.
- Stokes BM, Markowitz GS, Lin J, Valeri AM, D'Agati VD. Glomerular tip lesion. A distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum. *Kidney Int* 2004;65:1690–1702.
- Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM, jr. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1996;10:590–593.
- Winn MP. Approach to the evaluation of heritable diseases and update on familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(Suppl6):vi14–vi20.

## Volba koncentrace kalcia v peritoneálním dialyzačním roztoku

Sanchez C, Lopez-Barea F, Sanchez-Cabezudo S, Bajo A, Mate A, Martinez E, Selgas R for the Collaborators of the Multicentre Study Group. Low vs standard calcium dialysate in peritoneal dialysis: differences in treatment, biochemistry and bone histomorphometry. *A randomized multicentre study. Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1587–1593.

Je prezentována randomizovaná prospektivní multicentrická studie srovnávající roční efekt dvou koncentrací kalcia v peritoneálním dialyzačním roztoku (1,75 vs. 1,25 mmol/l). Cílem studie je odpovědět, zda a jak ovlivní obsah kalcia v dialyzačním roztoku kostní metabolismus a strukturu v dlouhodobém časovém úseku.

Byly vyhodnocovány tři skupiny parametrů: histomorfometrie kosti (bioptický vzorek kosti před zahá-