

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 klinicky 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 (NPHS₂) je lokalizována na chromosomu 1 (1q25-31). Heterozygotní 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 dárčovství orgánu 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-

jením studie a srovnání s bioptickým nálezem po 12 měsících), laboratorní parametry (každé tři měsíce; PTH, osteokalcin, Ca, P, ALP a Mg v séru) a medikace (metabolity vitamínu D, vazače fosfátů v GIT, suplementace Ca).

Do studie bylo zařazeno 44 pacientů z více středisek. Byli randomizováni do dvou skupin po 22 pacientech. Jedna ze skupin byla nadále léčena „standardním“ peritoneálním dialyzačním roztokem o obsahu kalcia 1,75 mmol/l (a obsahem Mg 0,75 mmol/l) (SCD, „standardní Ca v dialyzátu“), druhá byla léčena roztokem se sníženým („low“) obsahem kalcia v dialyzačním roztoku (1,25 mmol/l, LCD; obsah Mg zde byl 0,25 mmol/l). Charakteristika pacientů je následující: chronické selhání ledvin léčené peritoneální dialýzou déle než šest měsíců, nepřítomnost akcentované hyperparathyreózy rezistentní na kalcitriol, hyperkalcémie (celkové Ca vyšší než 3 mmol/l či ionizované Ca vyšší než 1,45 mmol/l), akumulace Al či intoxikace aluminím, předchozí transplantace ledviny a/nebo hemodialyzační léčeni delší než devět měsíců.

Po ročním sledování bylo vyhodnoceno 24 pacientů (10 ve skupině SCD, 14 ve skupině LCD), ostatních 20 buď nedokončilo sledování (transplantace ledviny, úmrtí, přeřazení na hemodialýzu) nebo u nich nebyl k dispozici bioptický kostní vzorek (odmítnutí opakování biopsie, nehodnotitelný odebraný vzorek).

Kostní histomorfometrie byla vyšetřena vždy po dvojitěm značení tetracyklinem, tj. byly sledovány dynamické parametry, například rychlost kostního obratu. K vyhodnocení byla použita histomorfometrická kritéria klasifikace výboru Americké společnosti pro kostní a minerálový výzkum (Partity 1987). Biopický vzorek byl odebrán Bordierovým trepanem šíře 7 mm, neboli obvyklým způsobem.

Medikamentózní léčba v průběhu roku sledování byla vedena tak, aby koncentrace kalcia v séru byla udržována mezi 2,35 a 2,7 mmol/l (celkové kalcium), resp. 1,25 a 1,30 mmol/l (ionizované kalcium), horní přípustná mez koncentrace fosforu byla stanovena na 1,80 mmol/l a cílová koncentrace PTH byla v rozmezí 100–250 pg/ml (imunoradiometrické stanovení intaktní molekuly, San Juan Capistrano, California, referenční rozmezí 10–65 pg/ml).

Výsledky jsou prezentovány ve třech schématech a čtyřech tabulkách. První schéma ukazuje vývoj histologického typu renální osteopatie. Na začátku studie byla adynamická forma kostní nemoci přítomna u 19 pacientů (9 bylo randomizováno do skupiny SCD, 10 do skupiny LCD). Tento náleze se nezměnil u šesti pacientů SCD skupiny (tj. v 66 %) a u šesti pacientů SCD skupiny (tj. v 66%). U ostatních se rozvinula sekundární hyperparathyreóza „de novo“. U všech pacientů (n = 5) s původní sekundární hyperparathyreózou ve vstupním histologickém vyšetření tento náleze přetrvával. To znamená, že při daném protokolu studie neovlivnila koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku histologický typ renální osteopatie.

Laboratorní parametry v obou podskupinách znázorňují následující dva obrázky. Zatímco koncentrace Ca a P v séru se mezi skupinami nelišily (cílové hodnoty byly v obou skupinách stanoveny shodně a přídatná medikace byla modifikována tak, aby byly dosaženy), koncentrace PTH v čase se mezi skupinami lišila: při používání nižší koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku koncentrace parathormonu významně stoupla, a to již ve třetím měsíci léčby a i dále jevila stoupající trend.

Významným faktorem ovlivňujícím histologický typ kostní nemoci byl věk. Opakovaně se diskutuje o tom, že stoupající věk dialyzovaných pacientů je jednou z příčin vyššího zastoupení adynamické kostní nemoci. Pacienti, kteří v kontrolním bioptickém vyšetření měli adynamickou osteopatii, byli výrazně starší než pacienti s hyperparathyreózou (věkový průměr 63 ± 8 let vs. 48 ± 12 let, $p = 0,019$). Stejný trend byl pozorován již při vstupním vyšetření.

Při srovnání farmakologických léčebných postupů vyplynulo, že ve skupině s nálezem hyperparathyreózy v kostním kontrolním bioptickém vzorku byly podávány vyšší dávky vitamínu D těm pacientům, kteří byli léčeni dialyzačním roztokem s vyšším obsahem kalcia. To znamená, že zvýšený obsah kalcia nebyl překážkou podávání vitamínu D. Nižší koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku však dovolila užívání vyšších dávek perorálního kalcia a vitamínu D bez rozvoje hyperkalcémie.

Autoři diskutují samostatně všechny tři sledované oblasti: biochemické nálezy, histologické nálezy a srovnání doprovodné léčby. Přípouštějí, že podstatnou roli v ovlivnění koncentrace PTH mohla hrát i rozdílná koncentrace magnézia (nižší obsah Mg v dialyzačním roztoku ve skupině LCD; změny koncentrace Mg mají na hladinu PTH stejný vliv, jako změny koncentrace Ca, tzn. že je nutno připustit, že takto nízká koncentrace Mg v dialyzačním roztoku mohla přispívat k pozorovanému nárůstu koncentrace PTH).

Je diskutována i kalciová bilance: při LCD je negativní (kalcium přestupuje do dialyzačního roztoku, při SCD je pozitivní (Bender 1992; Johnson 1996). Pozitivní bilance je žádoucí jen u těch pacientů, u nichž se neobáváme důsledků nadměrného přívodu kalcia. Naopak negativní bilance dává prostor pro vyšší bezpečnost perorální aplikace kalciových preparátů (ty jsou stále považovány za základní vazače fosfátů v gastrointestinálním traktu). Ukazuje se však, že dlouhodobá negativní bilance není přívodem kalcia per os plně kompenzována a že snížený obsah kalcia v dialyzačním roztoku zvyšuje koncentraci PTH (to ostatně platí i pro roztok pro hemodialýzu). Nahlíženo z opačné strany, snížení koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku by tedy mohlo představovat racionální cestu, jak stimulovat sekreci PTH právě v případech adynamické kostní nemoci spojené s útlumem činnosti příštítných tělísek.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Východiskem návrhu protokolu studie je objasnění vztahu mezi obsahem kalcia v dialyzačním roztoku. Dnes je již dobře známo, že pokud kalciová bilance nereflakuje „pufrovací“ schopnost kosti pro kalcium a přijaté kalcium se nemůže zabudovat do skeletu, či naopak, pokud je ze skeletu vlivem PTH nadměrně uvolňováno, vznikají, resp. akcentují se extraoseální kalciová (fosfokalciová) depozita (cévy, myokard, periartikulární oblasti). Koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku 1,75 mmol/l je „suprafyziologická“, neboť veškeré kalcium obsažené v dialyzačním roztoku je difuzibilní. Tato koncentrace byla zvolena primárně jako řešení negativní kalciové bilance, která je průvodním znakem chronické ledvinové nedostatečnosti a selhání ledvin a je jedním z patogenetických mechanismů vzniku hyperparathyreózy. Zavedení používání aktivních metabolitů vitamínu D do léčby poruchy fosfokalciového metabolismu ledvin a zejména nabrání aluminiumhydroxidů kalciovými vazáči fosforu však znamenají podstatnou změnu v kalciové bilanci, neboť do té doby minimální gastrointestinální přívod kalcia do organismu se významně zvyšuje. Míru tohoto zvýšení však nejsme schopni přímo měřit, koncentrace kalcia v krvi je jen velmi orientačním ukazatelem.

Příliš velký přívod kalcia může suprimovat činnost příštinných tělísek do té míry, že se rozvíjí adynamická kostní nemoc (kostní nemoc s velmi nízkým stupněm remodelace). Tato forma kostní nemoci je při peritoneální dialýze relativně častá. Studie se snaží vysvětlit, zda vznik adynamické kostní nemoci může být důsledkem dlouhodobé pozitivní kalciové bilance (kteřá je obligatorním důsledkem používání roztoků s koncentrací kalcia 1,75 mmol/l) (Bender, 1992).

Obdobně koncipovanou studii prezentoval již v roce 1996 Johnson: do ročního sledování bylo randomizováno 45 osob, koncentrace kalcia v peritoneálním dialyzačním roztoku 1,25 mmol/l vedla k nárůstu PTH

a současně ke snížení výskytu hyperkalcemických epizod a k umožnění podávání vyšších dávek kalcium karbonátu. Studie však nevyšetřovala kostní histomorfometrii, v tomto ohledu je prezentovaná práce výjimečná. Ukazuje, že u pacientů v peritoneálním dialyzačním programu se mohou vyskytovat obě formy kostní nemoci (hyperparathyreóza i adynamická osteopatie). Typ kostní nemoci není v přímé souvislosti s koncentrací kalcia v dialyzačním roztoku. Nález potvrzuje složitost vzájemných vztahů jednotlivých patogenetických mechanismů při poruše kostního metabolismu při selhání ledvin a jsou v soublasti s požadkem na individuální a přitom komplexní diagnostický, preventivní a terapeutický přístup. Obecně tedy neplatí, že by peritoneální dialýza vedla k adynamické kostní nemoci. Naopak, významným faktorem v rozvoji této formy kostního postižení se ukazuje stoupající věk dialyzovaných pacientů.

Protože zvýšení hodnot PTH v dané studii nebylo provázeno akcentací hyperparathyreózy v histomorfometrickém vyšetření kostního vzorku, uzavírají autoři, že používání roztoku s obsahem kalcia 1,25 mmol/l je bezpečné a účelné, neboť umožňuje snadnější titrování kalciových preparátů. V samém závěru však autoři zdůrazňují potřebu individualizovaného přístupu, nedoporučují tedy, aby snížená koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku byla považována za „standardní“ způsob léčby.

Literatura

- Bender F, Piraino B, Bernardini J. Calcium mass transfer with dialysate containing 1,25 and 1,75 mmol/l calcium in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992;20:367–371.
- Johnson DW, Rigby RJ, McIntyre HD, et al: A randomized trial comparing 1,25 mmol/l calcium dialysate to 1,75 mmol/l dialysate in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:88–93.
- Partitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, et al: Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units. *J Bone Miner Res* 1987;2:595–610.
- Slatopolsky E, Weerts C, Norwood K, et al. Long-term effects of calcium carbonate and 2,5 mEq/liter calcium dialysate on mineral metabolism. *Kidney Int* 1989;36:897–903.

PF 2005

Redakční rada
Postgraduální nefrologie