

Výpovědní hodnota sérových koncentrací PTH u transplantovaných pacientů

Kovesdy CP, Molnár MZ, Czira ME, et al. Diagnostic accuracy of serum parathyroid hormone levels in kidney transplant recipients with moderate-to-advanced CKD. *Nephron Clin Pract* 2011;118:c78–c85.

Posuzování sérových koncentrací PTH u transplantovaných pacientů je nesnadné. Prakticky neexistují data, která by určila, zda naměřená hodnota znamená již kostní změny. Doporučené postupy (guidelines) pro dialyzované pacienty nelze použít, neboť transplantovaný pacient již nemá tzv. „rezistenci“ skeletu na parathormon (ta je vlastností pouze selhání ledvin). U dialyzovaných pacientů tolerujeme například hodnoty PTH 250 pg/ml, protože víme, že nejsou spojeny s vysokým kostním obratem. U transplantovaných pacientů to však nevíme.

Kostní obrat lze posuzovat histomorfometrickým vyšetřením biptického vzorku kostní tkáně. Vysoký kostní obrat může být detekován i biochemickými markery: osteokalcin je ukazatel aktivity osteoblastů, a naopak beta-cross-laps (β -CTX) je ukazatel aktivity osteoklastů. Jsou-li tyto parametry zvýšené, kostní metabolismus je porušen.

Autoři se zaměřili na otázku, které sérové koncentrace PTH znamenají vysoký kostní obrat u transplantovaných pacientů. Soubor představovalo celkem 639 osob po úspěšné transplantaci ledviny (štěp funkční déle než tři měsíce; věk nad 20 let; nepřítomnost akutních infekčních či krvácivých komplikací; informovaný souhlas). Soubor byl rozdělen na podskupinu CKD3-T ($n = 498$, věk 52,4 let, medián doby od transplantace 77 měsíců; předchozí doba dialyzačního léčení 23 měsíců; 23 % diabetiků, 85 % léčeno kortikosteroidy a 90 % kalcineurinovými inhibitory, průměrná eGF 45,8 ml/min) a CKD4-T ($n = 141$; věk 54,2 let, doba od transplantace 95 měsíců; předchozí doba dialyzačního léčení 20 měsíců; 32 % diabetiků; 91 % léčeno kortikosteroidy a 87 % kalcineurinovými inhibitory).

Byly změřeny koncentrace iPTH v séru, spolu s kalcidiolem (25D), kalcitriolem (1,25D), osteokalcinem (OC) a beta-cross-laps (β -CTX). Střední koncentrace PTH ve stadiu CKD3-T byly 68 pg/ml, ve stadiu CKD4-T 102 pg/ml, tedy statisticky významně vyšší ($p < 0,001$). Pacienti s CKD4 měli podle očekávání i nižší sérovou koncentraci kalcia (o 0,05 mmol/l) a vyšší fosfatémii (o 0,2 mmol/l). Mezi PTH, OC a β -CTX byly zjištěny signifikantní korelace, a to nezávisle na funkci štěpu. To ukazuje, že proces odbourávání kostí je i u transplantovaných spojen („spřažen“) s novotvorbou kosti a dále, že abnormálně rychlý kostní obrat je podmíněn sérovou koncentrací PTH (korelace PTH s oběma markery kostního obratu).

Sérové koncentrace PTH byly v souboru rozloženy nerovnoměrně. V případě CKD3 mělo 10 % pacientů koncentrace PTH < 35 pg/ml a téměř 50 % pacientů koncentrace PTH > 70 pg/ml. Obdobné rozložení bylo i u pacientů s CKD4.

Metodami ROC analýzy (receiver operating curve analysis) autoři testovali, která hodnota PTH odpovídá zvýšenému kostnímu obratu. Hlavním zjištěním bylo určení mezních koncentrací PTH. U stadia CKD3-T byla takovouto mezí koncentrace 140 pg/ml, u CKD4-T koncentrace 240 pg/ml. U CKD3-5 kon-

centrace PTH > 140 pg/ml znamenaly s 90% pravděpodobností, že bude zvýšen i kostní obrat, analogicky 90% pravděpodobnost vysokého kostního obratu (neboli hyperparathyreózy, která poškozuje kost) znamenaly u CKD4-T koncentrace PTH > 240 pg/ml. Koncentrace PTH v rozmezí 30–140 pg/ml pro stádium CKD3-T znamená nejistotu při posuzování vlivu na kost. Koncentrace PTH < 30 pg/ml však již zcela jistě nezvyšují kostní metabolismus. Pro CKD4-T je rozmezí nejistoty 70–240 pg/ml, koncentrace PTH < 70 pg/ml kostní obrat nezvyšují.

Lze shrnout, že pokud nechceme, aby úspěšně transplantovaní pacienti měli kostní tkáň pod patologickým vlivem PTH, je třeba řešit koncentrace > 140 pg/ml (14 pmol/l) ve stadiu CKD3–5 (resp. > 240 pg/ml, tj. 24 pmol/l ve stadiu CKD4–T). Obě tyto meze jsou validní s 90% spolehlivostí a v situaci, kdy k posouzení byly využity biochemické markery kostního obratu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková

Autoři stanovovali diagnostickou přesnost různých koncentrací PTH pro rozpoznání abnormálního kostního obratu u transplantovaných pacientů a dospěli k určení mezních hodnot, nad které je s 90% pravděpodobností abnormálně vysoký kostní obrat.

Dosud takováto informace nebyla k dispozici. Byly sice dokumentovány doporučené koncentrace PTH pro dialyzované, ale v interpretaci koncentrací PTH v séru u transplantovaných pacientů zůstávala řada nejasností. Koncentrace PTH v séru se po úspěšné transplantaci mění, obvykle klesá. Pokles PTH však nemusí znamenat, že se sekundární hyperparathyreóza skutečně zlepšila!

U dialyzovaných pacientů je kost na účinek parathormonu do určité míry rezistentní. Kostní metabolismus není zdaleka tak zvýšen, jak by byl například u primární hyperparathyreózy, kde tato rezistence není. Rezistence tedy představuje vlastně jakousi ochranu kostí dialyzovaných pacientů. A tato rezistence po úspěšné transplantaci mizí! Je tedy třeba počítat s tím, že kost transplantovaných pacientů je na účinek parathormonu mnohem citlivější, než byla v předchozím období dialýzy (Copley, 2011). To znamená, že pacient přicházející k transplantaci s PTH 400 pg/ml, u kterého nastane v dalších šesti měsících pokles PTH na 200 pg/ml, může mít ve skutečnosti vyšší (nikoli nižší) kostní metabolismus, resp. vyšší odbourávání kosti (a to vlivem PTH; vliv kortikoidů zde není zvažován).

Hyperparathyreóza po úspěšné transplantaci se asi u 70 % pacientů postupně upraví, neboť funkce ledvin je obnovena ve vylučovací i metabolické složce (vylučování fosfátů; tvorba kalcitriolu), ale u 30 % pacientů stále přetrvává (Sadideen, 2008; Evenepoel, 2004). Je však obtížné, jak ji hodnotit, resp. co považovat ještě za skutečný ústup hyperparathyreózy a co je zlepšení jen zdánlivé. Jak vyplývá z výše uvedeného, pokles koncentrace PTH sám o sobě neindikuje skutečné zlepšení.

Autoři dokumentují, že pokud je koncentrace PTH u stadia CKD3-T > 140 pg/ml (a u stadia CKD4-T > 240 pg/ml), lze s 90% pravděpodobností považovat hyperparathyreózu za aktivní a je třeba ji specificky léčit.

Literatura

- Copley JB, Wuthrich RP. Therapeutic management of post-kidney transplant hyperparathyroidism. *Clin Transplant* 2011;25:24–39.
- Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1281–1287.
- Sadideen H, Covic A, Goldsmith D. Mineral and bone disorder after renal transplantation: a review. *Int Urol Nephrol* 2008;40:171–184.