

Glomerulonefritidy asociované s infekční endokarditidou – často opomíjené nefropatie

Boils CL, Nasr SH, Walker PD, Couser WG, Larsen CP. Update on endocarditis-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 2015;87:1241–1249.

Glomerulonefritidy (GN) asociované s infekční endokarditidou (IE) jsou v literatuře popisovány již přibližně sto let, přesto se jim v současném písemnictví věnuje poměrně malá pozornost a většina prací pochází z autoptických materiálů. Původní představa o tom, že jde o poškození ledvin zejména septickými emboly, byla brzy nahrazena nálezy prokazujícími až v 80 % přítomnost zejména endokapilárních proliferativních forem GN, které mají fokální charakter a postihují glomeruly jak segmentálně, tak difúzně. Tyto glomerulární změny bývají doprovázeny bohatou infiltrací intersticia leukocyty. V posledních dvou až třech dekáдах se mění některé základní charakteristiky nemocných, kteří jsou glomerulonefritidami asociovanými s infekcemi (a tedy i s IE) postiženi. Původně byly tyto GN diagnostikovány zejména u mladších jedinců, zatímco v poslední době se objevují u jedinců starších, jejich průběh zásadním způsobem ovlivňují komorbidit, jako je diabetes mellitus, HIV infekce či léčba cytostatiky a imunosupresiv. Mění se také etiologická agens, kdy původně převažující streptokoky nahrazují zejména stafylokoky a infekce gram-negativními bakteriemi. Třicet až šedesát procent IE komplikuje bakteriémie vyvolaná právě rodem *Staphylococcus aureus* – mortalita se v tomto případě pohybuje stále kolem 40–50 %.

Autoři komentované studie si dali za cíl zmapovat klinicko-patologické nálezy u 49 nemocných s IE, u nichž byla v letech 2001–2011 bioticky prokázána GN. V souboru převažovali významným způsobem muži (38/49), průměrný věk nemocných byl 48 let, přičemž 30 % z nich bylo starších 60 let. Nejčastější manifestací onemocnění bylo akutní renální selhání (79 % případů), 97 % nemocných mělo mikroskopickou hematurii. Proti očekávání se plně vyvinutý nefritický syndrom vyskytoval u méně než 10 % nemocných. V souboru bylo 29 % intravenózních narkomanů, 18 % nemocných mělo chlopenní náhradu a u 12 % nemocných byla v anamnéze zmínka o chlopenní či jiné kardiální patologii. Z komorbidit se nejčastěji vyskytovala chronická infekce virem hepatitidy C (20 %) a diabetes

mellitus (18 %). Provedení základních imunologických testů prokázalo snížení C3 složky komplementu u 53 % nemocných, u nichž se vyšetření provedlo (ne u všech pacientů se uskutečnila všechna imunologická vyšetření), zatímco snížení C4 složky komplementu se vyskytovalo jen ojediněle. To nepřímou ukazuje na aktivaci alternativní cesty aktivace komplementu během IE. Z 29 nemocných, u nichž byly vyšetřeny ANCA protilátky, byla jejich pozitivita prokázána u osmi z nich (28 % všech nemocných). Pozitivita pANCA či cANCA byla přítomna vždy ve třech případech, jeden pacient měl pozitivní oba typy a u jednoho šlo o atypickou pozitivitu protilátek. Antinukleární protilátky byly pozitivní u čtyř z 26 vyšetřovaných, ale jen jeden z nich byl veden pod diagnózou SLE.

Z pohledu srdeční patologie byla IE nejčastěji zjištěna na trikuspidální chlopni (43 % nemocných), což není překvapivé, vezme-li v úvahu zastoupení intravenózních narkomanů v souboru. Dále co do frekvence postižení následovala mitrální chlopeň (33 %), aortální chlopeň (29 %) a poslední byla chlopeň pulmonální (5 %). Ne u všech nemocných byly během echokardiografie zastiženy vegetace na chlopních, u nich se onemocnění projevovalo zejména akutně vzniklou regurgitací na postižené chlopni a nově přítomným šelestem. Pozitivní hemokultury mělo 90 % nemocných, přičemž z infekčních agens to byly nejčastěji stafylokoky (53 %), streptokoky (23 %) a dále pak *Bartonella henselae* či *Coxiella burnetii*. U čtyř nemocných se infekční agens nepodařilo prokázat.

Histologické nálezy z renální biopsie (RB) prokázaly především čerstvé změny s malým podílem sklerotických glomerulů (v průměru jen 2 z 15), přičemž u 53 % RB převažovala srpkovitá forma GN (tedy extrakapilární proliferace), místy s ložisky fokální nekrózy, u zbylých jedinců šlo zejména o mesangiólní, difúzní proliferaci. V imunofluorescenčním vyšetření (IF) dominovala depozice C3 složky komplementu, buď samotné (37 % případů), nebo v kombinaci s některým z imunoglobulinů (94 %). Negativních IF bylo jen 6 %. V elektronovém mikroskopu pak byla imunodepozita lokalizována zejména v mesangiu (84 %), subendoteliálně (45 %) či subepiteliálně (35 %). Překvapivé v žádné RB nebyly nalezeny rysy typické pro membranoproliferativní GN (či kryoglobulinemickou GN), které bývají klasicky popisovány jako GN doprovázející IE. Nikde také nebyly identifikovány známky trombotické mikroangiopatie. Naopak, dle očekávání bylo u 84 % nemocných přítomno významné tubulární poškození, které se nepochybně zásadním způsobem podepsalo na významně snížené renální funkci u většiny jedinců.

Kromě klasické akutní tubulární nekrózy byly často pozorovány i erytrocytární válce (u 64 % případů) a významný intersticiální zánět (88 %), tvořený zejména lymfoplazmocity, jelikož masivní infiltrace neutrofilů byla spíše vzácností (14 %). Vzhledem k malému počtu nemocných nebylo možno posoudit vztah mezi typem bakterií (infekce) a typem renálního postižení, ale všechny infekce způsobené bakteriemi rodu *Bartonella*, *Coxiella*, *Cardiobacterium* a *Gemella* měly IF pozitivní nejen na C3, ale i na některé imunoglobuliny, nebyly tedy pauciimunitní.

Informace o léčbě nemocných jsou k dispozici jen od 86 % nemocných. Z nich bylo 67 % léčeno samotnými antibiotiky a 33 % dostávalo antibiotika spolu s imunosupresí (nejčastěji s kortikoidy). Čtyři nemocní dostali navíc cyklofosamid a jeden byl léčen plazmaferézami. Osm nemocných akutně podstoupilo chirurgickou intervenci na chlopni.

Od 78 % nemocných měli autoři k dispozici data z následného sledování, které v průměru trvalo 25 měsíců (0,5–84). Osm nemocných z 38 zemřelo (21 %). Z těch, kteří přežili, čtyři dospěli do terminálního renálního selhání, 14 nemocných (37 %) zůstalo s různě těžkou (spíše střední až těžkou) renální dysfunkcí a jen u 12 z nich (32 %) došlo ke kompletní reparaci renálních funkcí. Nikdo z nemocných, kteří zemřeli, nepodstoupil chirurgickou intervenci na chlopni; z infekčních agens byly u nich zjištěny jak stafylokoky, tak ostatní bakterie. Čtyři z těch osmi nemocných zemřeli z důvodu rozvoje těžké sepse s koagulopatií v průběhu 1,5 měsíce od RB; zbylí čtyři pak zemřeli v odstupu několika měsíců (18–90) od stanovení diagnózy.

Z hlediska klinicko-patologických nálezů autoři nenašli žádný jednoznačný parametr, který by zvyšoval riziko úmrtí či predikoval přežití. Mezi přeživšími se celkem logicky ukázalo, že horší prognózu mají ti nemocní, kteří měli v RB více sklerotických glomerulů a vyšší stupeň intersticiální fibrózy. Větší pravděpodobnost progresu do ESRD měli rovněž nemocní s vyšší vstupní koncentrací kreatininu (v průměru 495 $\mu\text{mol/l}$ [5,6 mg/dl]) zatímco ti, u nichž byla vstupní hodnota kreatininu v průměru kolem 318 $\mu\text{mol/l}$ (3,6 mg/dl), častěji obnovili renální funkci nebo skončili jen s lehkou renální dysfunkcí.

Tato studie ukázala, že postižení ledvin u nemocných s IE je spojeno s poměrně vysokou mortalitou a šance na reparaci renální funkce a úpravu stavu je i přes pokroky v současné medicíně poměrně malá.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Incidence IE u nemocných s nativními chlopněmi se v posledních třech dekádách nemění a podle amerických statistik se pohybuje kolem 1,7–6,2 případů/100 000 paciento-roků. V USA je ročně nově diagnostikováno asi 15 000 případů IE (Tlevjeh, 2005). Co se ale významně mění, je snížení incidence IE u nemocných s porevmatickými chlopenními vadami, geometrickou řadou naopak ale přibývá pacientů s IE, která vzniká takřkajíc v souvislosti s poskytováním zdravotní péče. Mezi ně patří zejména nemocní podstupující hemodialyzační léčbu, kde je incidence IE 20–60krát vyšší než v běžné populaci. Umělé arteriovenózní grafty či centrální žilní katetry představují obrovské riziko pro vznik IE. U těchto nemocných pak kombinace renálního selhání a IE dramaticky zvyšuje riziko mortality v porovnání s nemocnými, kteří trpí jen jedním z těchto onemocnění.

Klasická představa patogeneze postižení ledvin u IE je založena na depozici imunitních komplexů obsahujících bakteriální antigeny v glomerulech (ať již vychytávaných z cirkulace, či vznikajících in

*situ), tedy na mechanismu velmi podobném tomu u akutní poststreptokokové GN. Nicméně omezený průkaz imunoglobulinů (zejména IgG), a naopak skoro 100% přítomnost C3 složky komplementu v IF vyšetřeních ukazují, že v patogenezi GN u IE se bude uplatňovat jiný než imunokomplexový mechanismus. Roli zde pravděpodobně bude hrát především aktivace komplementu prostřednictvím lektinu vázajícího manózu a dále možná aktivace plasminového systému přímo bakteriálními toxiny. Některé bakterie (typicky meticilin-rezistentní *S. aureus*) mohou exprimovat tzv. superantigeny, které aktivují T-lymfocyty, a mohou tak poškozovat endoteliální buňky přímo, bez pomoci imunokomplexů. Zajímavá je i asociace mezi přítomností GN u IE a pozitivitou ANCA protilátek, která je popisována řadou kasuistických sdělení. Infekční proces a dlouhodobý infekční stav mohou být příčinou formování ANCA protilátek, a to zejména prostřednictvím polyklonální aktivace B-lymfocytů. Dlouhodobé působení bakteriálních antigenů na cévní stěnu může vést k aktivaci endoteliálních buněk, na což polymorfonukleární leukocyty reagují zvýšením exprese některých cytoplazmatických enzymů a uvolněním antigenů, jako je proteináza 3 (PR-3) či myeloperoxidáza s následnou tvorbou ANCA protilátek (Ghosh, 2014). Některé fibrinální bakterie navíc mohou obsahovat ve své stěně komplementární peptidy, které se stávají antigenem pro vznik antiidiotypových protilátek, jako jsou protilátky proti PR-3 (c-ANCA), které pak mohou vést k poškození glomerulů, aniž se v nich deponují. Navíc pravděpodobně vedou přes stimulaci neutrofilů k aktivaci alternativní cesty aktivace komplementu s výslednou tvorbou MAC (membrane attack complex). Dominantní depozice C3 složky komplementu může být v některých případech způsobena i dysfunkcí regulatorních proteinů komplementové kaskády (zejména faktoru H), ať již vrozenou, či získanou.*

*Komentovaná práce je pravděpodobně největším souborem nemocných s IE a renálním postižením, kteří měli provedenu renální biopsii a u nichž byl patologický nález vyhodnocen takřkajíc in vivo. Naprostá většina ostatních prací zahrnuje zejména materiály z autopsií u nemocných s prokázanou IE buď již za života, či post mortem. V publikaci Majumdar a spol. z roku 2000 (Majumdar et al., 2000) byla renální tkáň u nemocných s IE získána pomocí RB jen u třetiny pacientů, zbylé nálezy pocházely z autopsií. Velmi často byly prokázány infarkty ledviny (ve více než 50 % šlo o septické emboly, většinou při infekci *S. aureus*), ale přítomny byly jen v autopsických vzorcích. Nějaká forma GN byla zastižena jen v 26 % případů (jak v RB, tak v autopsiích), přičemž nejčastěji měla GN vzhled vaskulitidy bez depozice imunoglobulinů, což je nález velmi podobný tomu z komentované práce a potvrzuje skutečnost, že GN u IE nemají ve většině případů rysy imunokomplexové GN. U 10 % nemocných byla v této práci prokázána alergická tubulointersticiální nefritida, nejspíše způsobená dlouhodobou antibiotickou terapií.*

Komentovaná práce je velmi cenná tím, jak ukazuje, že se velmi pravděpodobně mění pohled na patogenezi renálního postižení u IE a že bychom si toho měli být vědomi. Zejména tam, kde v RB zastihneme srpkovitou GN s dominující depozicí C3 složky komplementu, bychom vždy měli uvažovat o možné para-/postinfekční etiologii této GN a vždy vylučovat IE. Renální postižení totiž v jednom případě může být klíčem ke stanovení tak závažné diagnózy, jakou IE bezesporu je.

Literatura

- Ghosh GC, Sharma B, Katageri B, Bhardwaj M. ANCA positivity in a patient with infective endocarditis-associated glomerulonephritis: a diagnostic dilemma. *Yale J Biol Med* 2014;87:373–377.
- Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MAS, et al. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1782–1787.
- Telvjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, et al. Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA* 2005;293:3022–3028.