

Klinické a genetické prediktory průběhu a prognózy atypického hemolyticko-uremického syndromu

Schaefer F, Ardissino G, Ariceta G, et al.; Global aHUS Registry. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome.

Kidney Int 2018;94:408–418.

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS) je vzácné, život ohrožující onemocnění. Patří mezi trombotické mikroangiopatie (TMA) charakterizované mikroangiopatickou hemolytickou anémií, trombocytopenií a orgánovým poškozením v důsledku tvorby trombů v mikrocirkulaci. Ledviny jsou nejčastěji postiženým orgánem. Patofyziologickým mechanismem onemocnění je poškození cévního endotelu v důsledku poruchy regulace alternativní cesty komplementu, nejméně u 50 % pacientů se tak děje na podkladě genetických nebo autoimunitních abnormalit.¹ K empirické terapii mraženou plazmou (výměny plazmy, infuze plazmy), kterou jsou doplněny funkční regulační faktory komplementu a/nebo jsou odstraněny abnormální proteiny či protilátky proti faktoru H, přibyl v nedávné době ekulizumab. Vzhledem k velmi nízké incidenci aHUS je dostupnost klinických studií s dostatečnou silou limitována. Významnou možností získávání dat týkajících se této choroby se tak stávají mezinárodní registry. Celosvětový registr aHUS (Global aHUS Registry) je největším souborem demografických, klinických a genetických informací pacientů s diagnostikovaným aHUS.² Cílem komentované studie bylo analyzovat progresi renální insuficience, incidenci TMA a orgánového poškození s ohledem na genetický podklad u pacientů zařazených do registru před érou terapie ekulizumabem.

Jedná se o observační studii s retrospektivním i prospektivním sledováním pacientů zařazených do Global aHUS Registry. Analyzována byla data pacientů do listopadu 2015. Pokud byl pacientovi v průběhu sledování podán ekulizumab, byly pro analýzu použity pouze údaje předcházející léčbu. Do registru jsou zařazováni pacienti s klinickou diagnózou aHUS, podmínkou není prokázána genetická mutace nebo přítomnost protilátek proti faktoru H (anti-CFH). Ze studie byli vyloučeni pacienti se STEC-HUS (STEC – Shiga toxin produkující *Escherichia coli*) nebo s trombotickou trombocytopenickou purpurou (TTP). Data byla sbírána každých šest měsíců. Pro hodno-

cení extrarenální manifestace byl analyzován výskyt TMA, pro incidenci TMA byly využity údaje získané mezi lety 2006–2011 s délkou následného sledování více než šest měsíců. Do studie bylo zařazeno celkem 851 pacientů, z toho 387 (45 %) pediatrických, 464 (55 %) dospělých. Pozitivní rodinná anamnéza byla nalezena u 16 % (133) pacientů, častěji u dětí (20 % vs. 13 % u dospělých). Z toho v 73 % byl aHUS přítomen u příbuzných pouze prvního stupně, ve 12 % pouze u příbuzných druhého stupně a v 15 % u příbuzných obou stupňů; 55 % pacientů bylo ženského pohlaví. Medián věku byl v době stanovení diagnózy 21 let, u dětí 4 (1,0–8) roky, u dospělých 35 (27–51) let. U mužského pohlaví docházelo k manifestaci aHUS dříve (medián věku 10 let) než u žen (26 let).

U pacientů, u nichž bylo testováno pět a více známých genů asociovaných s aHUS (CFH, MCP, CFI, CFB, C3, DGK, THBD) nebo anti-CFH, jich 119 (45 %) mělo přítomnou mutaci v nejméně jednom genu a/nebo byly zjištěny anti-CFH. Při manifestaci v dětství byla častěji přítomna mutace MCP (membránový kofaktorový protein) ($p < 0,001$), u významně nižšího počtu dětských pacientů byla přítomna mutace CFI (komplementární faktor I) ($p = 0,004$) v porovnání s dospělými. Všeobecně nejnížší frekvenci výskytu měla mutace CFB (komplementární faktor B). Mutace diacylglycerolkinázy (DGK) byla zachycena u 8 % pacientů testovaných na tuto mutaci, vždy byla spojena s první manifestací v dětském věku. Pacienti s mutací CFI byli starší než pacienti, u kterých byla zachycena jiná mutace (medián věku první manifestace onemocnění 36 let). Anti-CFH byly nejčastější příčinou aHUS v dětském věku mezi 6–17 lety (medián věku manifestace 6,4 roku), aHUS při mutaci DGK se manifestoval dříve (medián 0,6 roku).

U 121 pacientů (14 %) byl v anamnéze přítomen faktor (transplantace, těhotenství, malignita, autoimunitní onemocnění, maligní hypertenze), který by mohl aktivací komplementové kaskády potenciálně vést k manifestaci

aHUS. Střední doba mezi působením komplement aktivačního faktoru a manifestací aHUS se různila. Kratší než měsíční interval byl přítomen u transplantace, těhotenství a maligní hypertenze. U malignit a autoimunitních chorob došlo k manifestaci aHUS s odstupem dvou a více let. Genetické vyšetření proběhlo pouze u 26 % pacientů s přítomným rizikovým faktorem, tudíž nebylo možné asociovat riziko mezi faktorem, genovou mutací a manifestací aHUS. Naproti tomu u pacientů, kde podmínky spojené s aktivací komplementu v předchorobí nebyly nalezeny ($n = 730$), byla mutace identifikována u 230 (32 %) z nich a genetické vyšetření neposkytlo přesvědčivou informaci u 55 % pacientů.

Při manifestaci aHUS v dětském věku je riziko progresu renální insuficience do terminálního selhání ledvin (end-stage renal disease, ESRD) nižší, než pokud dojde k manifestaci po 18. roce života (HR 0,55; 95% CI 0,4–0,7). Kaplanovy–Meierovy křivky jednorozhodného a pětiletého přežití bez ESRD po první manifestaci choroby dosahují hodnot 79 % a 73 % u pediatrických pacientů, 69 % a 51 % při manifestaci v dospělosti ($p < 0,001$). Rychlost progresu u dospělých nebyla ovlivněna vyřazením pacientů starších 51 let z analýzy, což naznačuje, že zvýšené riziko není ovlivněno křehkostí starších pacientů. Progrese renální dysfunkce nebyla rozdílná v závislosti na pohlaví ($p = 0,2$) ani na přítomnosti nebo absenci genetické abnormality ($p = 0,8$). Rychlost progresu do ESRD byla výrazně vyšší

při záchytu mutace CFH oproti pacientům, u kterých tato mutace nebyla přítomna ($p = 0,00002$). Naopak pomalejší progresu byla zachycena u pacientů s mutací MCP oproti pacientům bez této mutace. Přežití bez ESRD bylo lehce kratší u pacientů s přítomnými anti-CFH vůči těm, kde protilátky zachyceny nebyly ($p = 0,047$). Chronickou dialyzační léčbu (delší než tři měsíce) vyžadovalo 25 % pacientů, 21 % pediatrických pacientů, 27 % dospělých.

Celkem 65 % pacientů se záchytem TMA mělo nedávno diagnostikovaný aHUS. U 18 % pacientů byla TMA dokumentována po stanovení diagnózy vícekrát (≥ 2), četnost se nelišila mezi dětmi a dospělými. Extrarenální manifestace byla častější u pacientů v iniciální fázi onemocnění (19–38 %) v porovnání s obdobím po prvních šesti měsících (12–23 %). Při manifestaci v dětském věku byla častěji vyjádřena gastrointestinální symptomatologie (47 % vs. 33 %). V porovnání s dospělými trpěly děti méně často plicním postižením (12 % vs. 20 %).

Lze shrnout, že pokud dojde k první manifestaci atypického hemolyticko-uremického syndromu v dospělosti, jsou pacienti více ohroženi rychlejší progresí renálního postižení do ESRD. Ve vyšším riziku progresu renální insuficience se nacházejí pacienti s mutací CFH. Mutace MCP a DGK jsou asociovány s dětským věkem manifestace onemocnění, u pacientů s mutací CFI dochází ke klinickým projevům v dospělosti. Extrarenální manifestace je u aHUS častá.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Atypický hemolyticko-uremický syndrom je stále málo známé, mnoha nejasnostmi opředené onemocnění. Od nástupu nového století došlo k větším pokrokům v porozumění patofyziologickým mechanismům a v léčbě aHUS. Nové znalosti přispěly k lepší definici aHUS a k odlišení od jiných forem trombotických mikroangiopatií. Přibližně až 70 % případů aHUS je způsobeno poruchou regulace alternativní cesty komplementu, nicméně s nálezem mutace DGK lze předpokládat, že existují i formy nezávislé na komplementu.³ Vzhledem k heterogenitě klinických projevů s různě významným mimorenálním postižením patří aHUS jistě mezi poddiagnostikovaná onemocnění. Registr Global aHUS je v současnosti největším zdrojem dat pacientů s tímto vzácným onemocněním. To je výhodou, nicméně i největším problémem interpretace dat. Nelze vyloučit, že pacienti s nejtěžším postižením zemřeli dříve, než byli do registru odesláni.

Diagnóza aHUS je stanovena na základě klinických parametrů po vyloučení TTP, STEC-HUS a sekundární TMA. Dosud neexistují specifické biomarkery, které by diagnózu potvrdily. Patrně nejobtížnějším momentem v diferenciální diagnostice je odlišení aHUS od sekundární TMA. Při klinickém podezření je doporučeno kvantifikovat složky komplementu a jejich regulátory (C3, C4, CFH, CFI, MCP, CFB), markery aktivity komplementu (CH50, AH50), vyšetřit přítomnost

anti-CFH protilátek. Snížení hodnoty C3 složky komplementu s normální koncentrací C4 může odrážet aktivaci alternativní cesty komplementu. Nicméně i pokud jsou tyto faktory v normě, diagnóza aHUS ještě není vyloučena. Genetické vyšetření genů se známou asociací k aHUS (CFH, CFI, MCP, C3, CFB, THBD, DGK, CFHR) je důležité pro potvrzení diagnózy, rozhodnutí o léčebné strategii a určení prognózy včetně stanovení rizik po transplantaci ledviny v případě ESRD. Genetické vyšetření ovšem trvá několik týdnů a genetická mutace je prokázána maximálně u 60 % případů aHUS.⁴ Z výše uvedených důvodů není podmínkou zařazení do registru doložená genetická dispozice. Diagnóza je postavena na klinickém zhodnocení lékařů napříč státy, jednotlivými centry a různě zkušenými lékaři, rovněž tak hodnocení TMA a validita genetické analýzy. Přestože se jedná o největší v současnosti dostupný soubor abnormalit komplementu u pacientů s aHUS, genetická analýza je k dispozici pouze přibližně u poloviny pacientů zařazených do registru.

Na základě některých dat z posledních let lze předpokládat, že některé genetické nebo získané abnormality v alternativní cestě komplementu mají spojitost s patogenezi sekundárních TMA. Jodele a spol. zjistili, že někteří dětské pacienti, u nichž se vyvinula po transplantaci kostní dřeně sekundární TMA, měli

mutaci v genu CFHR nebo u nich byly přítomny anti-CFH.⁵ Stejní autoři ukázali, že elevace hodnot solubilního C5b-9, markeru aktivace terminální části komplementové kaskády, je významným prediktorem prognózy TMA u těchto pacientů. Pacienti, u nichž v době diagnózy TMA byla zjištěna proteinurie a elevace hodnot C5b-9, měli přežít v jednom roce nižší než 20 %, zatímco pacienti bez proteinurie a s normálními koncentracemi C5b-9 dosáhli téměř 100% přežití.⁶ Těhotenství může být silným spouštěčem TMA. Považuje se za jednu z příčin sekundární TMA. Nicméně u žen s diagnostikovaným aHUS se onemocnění vyvíjí v souvislosti s těhotenstvím, většinou v období po porodu.⁷ Proto je výskyt TMA během těhotenství důležitým faktorem pro suspekci z aHUS. Syndrom HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets), jedna z těžkých komplikací v graviditě, je rovněž považován za TMA. Jedním z výstupů „KDIGO controversies conference“⁸ je, že u pacientů s de novo TMA asociovanou s graviditou nebo s transplantací by mělo být provedeno kompletní genetické vyšetření vzhledem k vysoké prevalenci vzácných genetických mutací nebo s ohledem na přítomnost protilátek popsanych u těchto pacientů. Nositelé těchto tzv. rizikových haplotypů jsou asymptomatici, v případě „druhého zásahu“, silného momentu aktivujícího komplement, se onemocnění rozvine. Jaká je prevalence aHUS s přítomností potenciálních vyvolávajících faktorů, není známo. V registru Global aHUS je tento anamnestický údaj znám pouze u 8 % pacientů. Nelze vyloučit, že tato nízká prevalence je dána tím, že pacienti, u nichž se předpokládalo, že se jedná o sekundární TMA, nebyli do registru zařazeni.

Terapie infuzemi nebo výměnami plazmy je stále nejrozšířenější léčbou první volby. Mortalita a množství pacientů, u kterých renální postižení progreduje do ESRD, jsou stále vysoké: 48 % dětských pacientů a 67 % dospělých umírá nebo dosahuje ESRD během tří let po stanovení diagnózy.⁹ Ekulizumab, monoklonální protilátka proti C5 složce komplementu, nyní nahrazuje terapii plazmou a stává se zlatým standardem v léčbě aHUS. Účinnost a bezpečnost ekulizumabu je již známa. U pediatrických pacientů s aHUS je doporučen jako léčba první volby. U dospělých může být léčba zahajována terapií plazmou tam, kde ekulizumab není dostupný nebo se jedná o sekundární TMA bez suspekce na abnormality komplementu. V komentované studii je prevalence ESRD zahrnutých pacientů v porovnání s dostupnými daty nízká. To může být ovlivněno podáním ekulizumabu u pacientů s rychlejším rozvojem renální dysfunkce a s těžším postižením, kteří byli z analýzy následně vyloučeni.

Komentovaná studie podporuje dostupná data, že atypický hemolyticko-uremický syndrom je závažné onemocnění s vysokým rizikem nevratného poškození ledvin a s vysokou mortalitou. Pokud se vyvine v dospělosti, je riziko selhání ledvin vyšší oproti riziku spojenému s propuknutím choroby v dětství. Rychlost progresu renální insuficience je vyšší u pacientů s mutací CFH. Atypický HUS stále patří mezi poddiagnostikovaná onemocnění, může se skrývat za sekundárními TMA. Postižení dalších orgánů (srdce, plíce, centrální nervový systém, gastrointestinální trakt, kůže) kromě ledvin není tak vzácné, za jaké bývá považováno.

LITERATURA

1. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;361:1676–1687.
2. Licht C, Ardisino G, Ariceta G, et al. The global aHUS registry: methodology and initial patient characteristics. *BMC Nephrol* 2015;16:207.
3. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* 2013;45:531–536.
4. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016;31:15–39.
5. Jodele S, Licht C, Goebel J, et al. Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 2013;122:2003–2007.
6. Jodele S, Davies SM, Lane A, et al. Diagnostic and risk criteria for HSC-T-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. *Blood* 2014;124:645–653.
7. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:859–867.
8. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91:539–551.
9. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1844–1859.