

Časná rekurence C3 glomerulopatie po transplantaci ledviny?

MUDr. Michal Schmalz; MUDr. Janka Slatinská, FEBTM; prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

KLÍČOVÁ SLOVA: transplantace ledviny od geneticky nepříbuzného žijícího dárce - rekurence C3 glomerulopatie - nefrotická proteinurie - inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron

Kazuistika

V květnu letošního roku byl odeslán do naší předtransplantační ambulance 23letý muž se selháním funkce ledvin na podkladě C3 glomerulopatie. Potenciální dárkyní byla matka nemocného, která byla po vyšetření shledána optimální kandidátkou (genetické vyšetření – negativní). Nemocný byl vyšetřen dle předtransplantačního protokolu bez zjevných kontraindikací k transplantaci ledviny.

Pacient v dětství prodělal pouze běžná dětská onemocnění, vážněji nestonal. V patnácti letech při preventivní prohlídce byla náhodně zachycena arteriální hypertenze. Následně byla vyšetřena moč s nálezem proteinurie a mikroskopické erytrocyturie. Byla provedena biopsie a z biptického vzorku byla stanovena diagnóza membranoproliferativní glomerulonefritida typu I. Nefrologem-pediatrem byla zahájena terapie kortikosteroidy, která však nevedla ke zlepšení. Po čtyřech letech dochází u pacienta k náhlému zhoršení stavu. Nefrotický syndrom byl plně rozvinut (proteinurie > 20 g/den) a byly opakovaně naměřeny nízké hodnoty C3 složky komplementu. Byla zopakována biopsie ledviny a biptický nález potvrdil podezření na C3 glomerulopatii (dle ELMI typ I). Vzhledem k nálezu byl pacient komplexně přešetřen a sekundární příčina byla vyloučena; C3 nefritický faktor nebyl nalezen. Dále bylo odesláno i molekulární genetické vyšetření aktivace komplementu do Budapešti. Výsledek vyšetření potvrdil neúměrnou aktivaci alternativní cesty komplementu. Patognomická mutace ale nebyla detekována. Vzhledem k biptickému nálezu byla zahájena terapie cyklofosfamidem. Kvůli nulovému účinku a navození sekundární sterility však byla zastavena. Následně byla zahájena léčba cyklosporinem, nadále však docházelo k progresi onemocnění. Jako záchranná terapie byl vyzkoušen krátce i ekulizumab. Po čtyřech letech od diagnózy došlo k selhání funkce ledvin a bylo nutné zahájit dialýzu. Následně byl pacient odeslán k transplantaci ledviny.

Po převzetí pacienta do naší péče jsme se rozhodli upřednostnit transplantaci ledviny od geneticky nepříbuzného žijícího dárce. Pacienta jsme zařadili do programu párových výměn. V září letošního roku pak dvojice (pacient a jeho matka) našla uplatnění v rámci mezinárodní párové výměny. S identifikovaným dárce z Vídně bylo dokonce dosaženo více HLA (human leukocyte antigen, lidský leukocytární antigen) shod, nemocný nebyl senzitivizován (panel-reaktivní protilátky [PRA] 0 %, žádné přítomné anti-HLA protilátky). V rámci prevence rekurence C3 nefropatie jsme provedli tři výměny plazmy před transplantací. V rámci indukční imunosuprese byl podán basiliximab se standardní trojkombinací, dále bylo v plánu pokračovat ve výměnách plazmy pro transplantaci.

Vlastní operační výkon byl komplikovaný pro komplexní anatomii štěpu dárce. Na back-table chirurg anastomozoval tři tepny za pomoci kadaverózního tepenného Y-graftu, kterým byly tepny propojeny. Po tepenné anastomóze byla reperfuze štěpu mapovitá s výpadky. Po transplantaci se funkčně rozvíjela pomalu, dialýza však potřeba nebyla. Vzhledem k obtížnému operačnímu výkonu jsme předpokládali přítomnost akutní tubulární nekrózy. Od samotného počátku byla přítomna vysoká proteinurie, ze sběrů moči více než 15 g/den. Teoreticky by se mohlo jednat o časnou rekurenci C3 glomerulopatie. Dle plánu jsme pokračovali ve výměnách plazmy, ovšem ani šestý pooperační den po transplantaci nedošlo k poklesu proteinurie a navíc byla přítomna špatně kontrolovatelná arteriální hypertenze. Laboratorně byla hodnota C3 složky komplementu snižena, koncentrace kreatininu klesala velmi pomalu. Byla proto indikována biopsie štěpu, zejména k vyloučení rejekční komponenty procesu. Dle biptického nálezů byla vyloučena rejekce a rovněž nebyly zjištěny žádné známky rekurence základního onemocnění, byla přítomna akutní tubulární nekróza (ATN).

Již před biopsií byla vyslovena myšlenka, že vzhledem ke krátké době léčby dialýzou (čtyři měsíce) a vzhledem k zachované reziduální diuréze 1 l/den mohou významně přispívat k naměřené hodnotě proteinurie pacientovy vlastní ledviny. Reziduální funkci vlastních ledvin jsme ověřili statickou scintigrafií ledvin, podíl vlastních ledvin na globální renální funkci činil 25 %. Z těchto důvodů

jsme se rozhodli titrovat vzestupně léčbu inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) s cílem provést farmakologickou nefrektomií vlastních ledvin. Rovněž jsme ponechali poněkud vyšší koncentrace takrolimu. Během týdne došlo k poklesu proteinurie a při první ambulantní kontrole pak byla proteinurie negativní. Funkce štěpu se pomalu obnovovala nehledě na vyšší dávky ACEI.

KOMENTÁŘ

Nejlepší léčbou nezvratného selhání ledvin je transplantace ledviny od žijícího dárce. Dlouhodobé výsledky z velkých mezinárodních registrů ukazují, že po jejich transplantaci nejdéle přežívají ledviny od žijícího dárce při dosažení co nejvyšší míry shod v HLA systému. Příčinou selhání funkce štěpu v dlouhodobém horizontu je především chronická humorální rejekce¹ a o ní je známo, že vzniká častěji v případě menší míry HLA shody. Rekurence glomerulonefritidy pak představuje druhou nejčastější příčinu ztráty funkce štěpu ledviny. Pro úspěch transplantace ledviny, zvláště u mladších příjemců, je zásadní znalost základního nefrologického onemocnění. Pokud existuje riziko rekurence, je nezbytné modifikací léčebného protokolu toto riziko minimalizovat.

V našem případě bylo riziko časný rekurence vysoké. V případě C3 glomerulopatie není doporučováno realizovat transplantaci od geneticky příbuzného dárce.² Protože zdravá matka měla krevní skupinu o, jevílo se jako ideální zapojit dvojici do párové výměny.

C3 glomerulopatie, která byla v minulosti řazena mezi membranoproliferativní glomerulonefritidy (MPGN), patří ke skupinám renálních onemocnění charakterizovaných genetickou nebo získanou poruchou komplementu. Riziko rekurence membranoproliferativní glomerulonefritidy po transplantaci je vysoké a dosahuje 27–65 %. C3 glomerulopatie je vzácné onemocnění, jehož výskyt je zjištěn v 1,34 % renálních biopsiích na 1–2 miliony obyvatel/rok (je to desetkrát méně než v případě fokálně segmentální glomerulosklerózy nebo membranózní nefropatie). Onemocnění postihuje nemocné všech věkových kategorií, není vázáno na pohlaví a může se manifestovat jak v podobě nefrotického, tak i nefritického syndromu.³ Vzhledem k nízké incidenci C3 glomerulopatie nemáme k dispozici mnoho dat o úspěchu léčby, jde spíše o kazuistické případy.

Léčba C3 glomerulopatie u nativních ledvin a po transplantaci je nejistá. Doporučení jsou založena na současném pochopení patogeneze,⁴ ale bez ověření v klinických studiích. Kritická je identifikace abnormality komplementu⁵ a protilátek pomocí genetických testů. U nativních ledvin se využívá léčba cílená na T a B buňky pomocí nespécifických agens, jako je cyklofosfamid a mykofenolát mofetil. Avšak účinnost uvedených léků u prokázaných rekurencí C3 glomerulopatií je limitována (většina pacientů po transplantaci v době prokázané rekurence je již léčena mykofenolát mofetilem). Infuzní aplikace mražené plazmy jako náhrada chybějícího faktoru komplementu představuje výhodu při genetické mutaci CFH. V literatuře se někdy uvádí jako

vhodná terapie použití rituximabu a výměny plazmy, jasné důkazy o výhodě takovéto léčby ale chybějí.^{6,7} Z novějších studií je příslibem infuzní léčba pomocí solubilního komplementového receptoru 1 (CR1), který zlepšuje regulaci C3 a sérové hodnoty MAC (membránu atakujícího komplexu) u pacientů s rekurencí DDD (nemoci denzních depozit).³

V poslední době se hodně diskutuje možný přínos léčby ekulizumabem. Největší studie byla provedena u sedmi nemocných s C3 glomerulopatií. Po ukončení léčby u čtyř nemocných došlo k signifikantnímu zlepšení renální funkce nebo k její stabilizaci a k poklesu proteinurie. Nejmarkantnějšího terapeutického efektu bylo dosaženo v rozmezí od dvou týdnů do šesti měsíců od zahájení léčby. U jednoho nemocného došlo k relapsu onemocnění po ukončení léčby ekulizumabem, avšak po jejím opětovném zahájení nedošlo ke zlepšení renální funkce ani ke zmírnění proteinurie. U dvou nemocných bylo pozorováno zhoršení renální funkce a nárůst proteinurie i přes léčbu ekulizumabem.⁶ C3 glomerulopatie je dobře popsanou klinickou jednotkou jenom pár let, proto není překvapující, že terapeutické přístupy nejsou zatím jasně definovány.

V naší kazuistice se o časnou rekurenci C3 glomerulopatie nejednalo, alespoň prozatím. Za vším stála přetrvávající nefrotická proteinurie z vlastních ledvin. V případě reziduální diurézy se někdy stává, že masivní hydratace krátce při samotné transplantaci vede ke zvýšení diurézy i vlastních ledvin, zvláště pokud byla u nemocného provedena řádná ultrafiltrace při dialyzační léčbě. Protože dialýza trvala jenom několik týdnů, měla agresivní hydratace za následek vzestup diurézy i nefrotické proteinurie. Proto byla naše léčba relativně jednoduchá. Situaci komplikuje fakt, že i v případě ATN bývá přítomna malá i střední proteinurie. Nebyla tedy třeba žádná zvláštní imunosuprese a ani moderní „léčba“ rekurence ekulizumabem, o které jsme také uvažovali. Nejdříve jsme vyzkoušeli osvědčené postupy, využili jsme tedy antiproteinurický účinek ACEI. Inhibitory systému renin–angiotenzin–aldosteron (RAAS) se bezprostředně po transplantaci většinou nepoužívají, do terapie se zařazují později pro obavy z ovlivnění renální hemodynamiky a zpomalení rozvoje funkce transplantované ledviny. Ukazuje se však, a náš případ toto dobře dokumentuje, že u nemocných se zachovanou diurézou před transplantací a s případnou proteinurií mají inhibitory systému RAAS své místo krátce po transplantaci. Dosáhne se tak rychlejšího vyřazení reziduální funkce vlastních ledvin. Na dobrou funkci štěpu mají zřejmě jenom malý vliv. Toto pozorování je důležité, protože ošetřující tým může v případě vzácných diagnóz svoji pozornost mylně zaměřit právě na rekurenci.

LITERATURA

1. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, et al. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002;347:103–109.
2. Salvadori M, Berton E. Complement related kidney diseases, Recurrence after transplantation. *World J Transplant* 2016;6:632–645.
3. Barbour S, Gill JS. Advances in the understanding of complement mediated glomerular disease: implications for recurrence in the transplant setting. *Am J Transplant* 2015;15:312–319.
4. Sethi S, Haas M, Markowitz GS, et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:1278–1287.
5. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013;84:1079–1089.
6. Welte T, Arnold F, Kappes J, et al. Treating C3 glomerulopathy with eculizumab. *BMC Nephrol* 2018;19:7.
7. Garg N, Zhang Y, Nicholson-Weller A, et al. C3 glomerulonephritis secondary to mutations in factors H and I: rapid recurrence in deceased donor kidney transplant effectively treated with eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2018 Jan 23. doi: 10.1093/ndt/gfx369.