

Odlišná přítomnost genetických rizikových faktorů a manifestace u atypického a sekundárního hemolyticko-uremického syndromu

Le Clech A, Simon-Tillaux N, Provôt F, et al. Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors.

Kidney Int 2019;95:1443–1452.

Sekundární hemolyticko-uremický syndrom (HUS) je heterogenní skupinou trombotických mikroangiopatií asociovaných se širokým spektrem chorobných stavů nebo zapříčiněných vnějšími faktory, nejčastěji léky. Přes odlišné mechanismy vedoucí k iniciálnímu poškození endotelu je finální fenotyp aktivovaných a protrombogenních endotelií shodný. Proto jednou z nejčastěji kladených otázek zůstává, zda u sekundárního HUS hraje dysregulace/přemrštěná aktivace komplementu v patogenezi stejnou roli, jako je tomu u atypického HUS. Cílem komentované studie bylo analyzovat genetické pozadí pacientů s diagnostikovaným sekundárním HUS.

Jedná se o retrospektivní observační studii národního Francouzského registru HUS. Do studie bylo zařazeno 110 pacientů s diagnostikovaným sekundárním HUS odeslaných do registru mezi lety 1999–2017. Sedmadvacet procent pacientů bylo zařazeno před rokem 2010, 73 % pacientů v roce 2011 a později. Průměrný věk v době diagnózy činil 44 let (rozmezí 2–80 let). Extrarenální manifestace, při které zejména dominovala neurologická symptomatologie, byla přítomna u 31 pacientů (28 %). Biopsie ledviny byla provedena u 51 pacientů (46 %), u všech pacientů po biopsii byly přítomny známky aktivní trombotické mikroangiopatie. Sekundární HUS byl u 32 pacientů (29 %) podmíněn medikací a dále asociován u 26 pacientů (24 %) s autoimunitním onemocněním, u 18 pacientů (17 %) s bakteriální nebo virovou infekcí, u 11 pacientů (10 %) s glomerulopatií, u 9 pacientů (8 %) s extrarenální transplantací solidního orgánu a u 4 pacientů (3 %) s akutní pankreatitidou.

Průměrná koncentrace kreatininu v séru v době diagnózy byla 345 $\mu\text{mol/l}$ (44–2 210), 45 pacientů (40 %) vyžadovalo dialyzační léčbu. Pokud jde o destičky, průměrný počet byl 94 trombocytů/ $10^9/\text{l}$ (10–450), 11 pacientů (10 %) mělo počet destiček v normálním rozmezí. Pokles hodnoty

složky C3 komplementu byl v akutní fázi patrný u celkem 17 pacientů (15 %), z toho u devíti pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE) asociovaným s HUS. U osmi pacientů byla zjištěna snížená hodnota C3 spolu se složkou C4 komplementu jako výsledek aktivace klasické cesty komplementu. U devíti pacientů byl pozorován pouze pokles hodnoty složky C3 komplementu podporující aktivaci alternativní cesty.

Co se týče genetické analýzy, u šesti pacientů (5 %) byla nalezena vzácná varianta genetické mutace pro jeden ze šesti genů faktorů komplementu (CFH-H faktor komplementu, CFI-I faktor komplementu, FB-faktor B, MCP-membránový kofaktor protein, THBD – thrombomodulin, složka C3 komplementu). U tří pacientů se jednalo o varianty genetické mutace pro CFH, u dvou pacientů pro thrombomodulin, u jednoho pro CFI. Z těchto šesti variant jsou dvě známy jako patogenní, u zbylých čtyř vztah k aktivaci komplementu není jasný. U jednoho pacienta byly přítomny protilátky proti faktoru H ve středních hodnotách. Žádný z pacientů s prokázanou vzácnou genetickou mutací neměl rodinnou anamnézu nasvědčující HUS. Míra výskytu vzácných genových variant se nelišila mezi analyzovanou skupinou pacientů se sekundárním HUS (5 %, 6/110) a zdravými Francouzi (6 %, 5/80) nebo Evropany (8 %, 42/503). Avšak při porovnání frekvencí genetických mutací s dospělými pacienty s nově diagnostikovaným atypickým HUS odesílanými do Francouzského registru HUS byla míra výskytu u pacientů se sekundárním HUS významně nižší (5 %, 6/110, vs. 63 %, 79/125).

Výměnami plazmy bylo léčeno 55 pacientů (50 %), 10 pacientů (9 %) dostávalo infuze plazmy. V rámci léčby základního onemocnění asociovaného s trombotickou mikroangiopatií (TMA) bylo 31 pacientů (27 %) léčeno kortikosteroidy a 13 pacientů (27 %) cyklofosfamidem. Eculizumab byl použit k léčbě ve 38 případech (35 %),

z toho u 28 pacientů (26 %), u nichž se výměnami plazmy a léčbou základního onemocnění nepodařilo navodit remisi HUS. Všichni pacienti byli očkovaní proti meningokokové infekci a zajištěni antibiotickou profylaxí methylenicilinem.

Průměrná doba sledování činila 21 měsíců (0,3–107). Hematologické remise dosáhlo 75 z 95 pacientů (80 %). Ve třech měsících po stanovení diagnózy byla kompletní renální remise onemocnění zaznamenána u 20 ze 102 (19 %) pacientů, 45 % dospělo do chronického onemocnění ledviny (CKD) stadia 3–4 a 33 % do terminálního stadia selhání ledvin (ESRD). Na konci sledování dosáhlo kompletní renální remise 24 % pacientů a u 37 % pacientů onemocnění progredovalo do ESRD; 11 pacientů (11 %) během sledování zemřelo, všichni na komplikace základního onemocnění nebo komplikace léčby (chemoterapie, malignita, extrarenální transplantace, infekce, autoimunitní onemocnění, pankreatitida). Průměrný interval mezi stanovením diagnózy a smrtí byl 254 dní (rozmezí 12–1 149). Tři pacienti zemřeli během tří měsíců po vzplanutí HUS (pankreatitida, tumor, infekce). Během celého období sledování byl u jednoho pacienta zaznamenán relaps HUS. V porovnání se 125 dospělými pacienty odeslanými do stejného registru, u nichž byl nově diagnostikován atypický HUS, je průběh sekundárního HUS ve většině případů mírnější než aHUS. V akutní fázi choroby dochází k selhání ledvin s nutností dialýzy u menší části pacientů (41 % vs. 81 %), méně často postižení ledvin vede k ESRD (37 % vs. 71 %), relapsy jsou méně časté (1 % vs. 35 %). Na druhou stranu, častěji je přítomna neurologická symptomatologie (18 % vs. 8 %), mortalita je vyšší (11 % vs. 2 %).

Léčba ekulizumabem byla zahájena průměrně 24 dní od stanovení diagnózy sekundárního HUS (0,5–120). U 11 z 38 pacientů (28 %) byla léčba zahájena do sedmi dní od vzplanutí onemocnění. Pacienti byli průměrně léčeni sedm měsíců (0,25–68), obdrželi v průměru 20 dávek léku (1–206). Nebyla zaznamenána žádná meningokoková infekce v souvislosti s podáním ekulizumabu. Pacienti léčení ekulizumabem měli těžší průběh HUS s významnějším postižením ledvin (dialýzu vyžadovalo 56 % oproti 36 % pacientů, kteří léčení ekulizumabem nebyli) a s čas-

tější neurologickou symptomatologií (28 % vs. 13 %). Míra dosažení hematologické remise (69 % vs. 87 %), progres CKD do 3.–4. stupně (51 % vs. 33 %), ESRD (36 % vs. 38 %) a úmrtí (10 % vs. 11 %) se nelišila mezi pacienty léčenými ekulizumabem a ostatními. Osmatřicet pacientů léčených ekulizumabem bylo následně porovnáváno se srovnatelnou skupinou pacientů neléčených (shodné charakteristiky týkající se věku, vstupních hodnot koncentrace kreatininu v séru při vzplanutí choroby, počtu trombocytů a koncentrace hemoglobinu). Renální funkce mezi oběma skupinami ve třetím měsíci se nelišila. Stejně tak tomu bylo při porovnání pacientů léčených a neléčených ekulizumabem s velmi závažným průběhem HUS a iniciálně renálním selháním s nutností dialýzy. Pacienti s kratším intervalem mezi vzplanutím projevů a zahájením léčby ekulizumabem měli tendenci dosahovat častěji kompletní renální remise, rozdíl však nenabyl statistické významnosti. Pouze čtyři pacienti (10 %) byli léčení ekulizumabem až do konce sledování, u ostatních byl vysazen. U jednoho pacienta (absolvujícího chemoterapii pro maligní melanom) došlo po vysazení ekulizumabu k relapsu HUS a léčba musela být znovu zahájena, u dvou pacientů s karcinoidem plic a patogenní mutací CFH a u jednoho se systémovým lupus erythematodes se závažným kardiálním a renálním poškozením čekajícího na transplantaci srdce a ledviny.

Lze shrnout, že sekundární hemolyticko-uremický syndrom je akutní nerelabující onemocnění se závažnou prognózou. Genetické pozadí pacientů se sekundárním HUS se neshoduje s genetickými rizikovými faktory typickými pro pacienty s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem. Iniciálním spouštěcím mechanismem není u pacientů se sekundárním HUS dysregulace vedoucí k neregulovatelné aktivaci komplementu, i když u některých k aktivaci komplementu dochází vnějšími faktory jako tzv. second hit. I přes absenci prokázané souvislosti mezi aktivací komplementu a sekundárním HUS je i u tohoto onemocnění stále více využíván k léčbě blokátor složky C5 komplementu ekulizumab. Průkaz o jeho efektu při léčbě sekundárního hemolyticko-uremického syndromu však stále chybí.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Trombotické mikroangiopatie (TMA) jsou skupinou závažných chorob, které přes rozdílné etiologické faktory sdílejí podobné charakteristické příznaky. Je přítomna mikroangiopatická hemolytická anémie (charakterizovaná anémií, elevací hodnot laktátdehydrogenázy, snížením koncentrace haptoglobinu v séru, přítomností schistocytů v periferním krevním nátěru), trombocytopenie a orgánové poškození, zejména ledvin a nervového systému. Patogenetickým mechanismem je závažné difúzní vaskulární poškození indukující histologické změny

v postižených orgánech, vznik destičkových mikrotrombů obturujících cévy, otok a odlučování endoteliálních buněk a ztlustění arteriol a kapilár.¹ Všeobecně nejvíce přijímaná klasifikace rozděluje TMA do čtyř kategorií: 1. hemolyticko-uremický syndrom indukovaný shiga toxin produkujícími kmeny bakterie Escherichia coli (STEC-HUS); 2. trombotická trombocytopenicická purpura (TTP); 3. atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS) a 4. sekundární TMA. Mezi sekundární TMA patří dlouhý seznam klinických entit, u nichž byl výskyt

TMA opakovaně uváděn. Mezi nejvýznamnější spouštěče patří léky, systémové choroby, těhotenství a poporodní období, tumory, transplantace hematopoetických buněk a solidních orgánů, systémové infekce, onemocnění glomerulů a maligní hypertenze. Patogeneze STEC-HUS, TTP a aHUS byla v posledních letech objasněna.

Patogenetické mechanismy sekundárních TMA však zůstávají zahaleny spoustou nejasností. Všeobecně je akceptována teze, že u významného množství pacientů se sekundární TMA dochází k poškození endotelu asociovanému se vznikem protilátek proti některým faktorům komplementu v důsledku primární choroby. Odlišení primárního aHUS a sekundárního HUS se opírá o nálezy jasně identifikovatelné příčiny s popsanou příčinnou souvislostí k HUS. V klinické praxi je to však obtížné, protože faktory asociované se sekundárním HUS (léky, infekce) mohou být spouštěcími faktory atypického HUS. Navíc u přibližně 50 % pacientů s primárním aHUS není nalezena genetická mutace ani protilátky proti regulátorům komplementu. Na druhé straně u některých pacientů se sekundárním HUS byly nalezeny genetické varianty související s aktivací komplementu. Ve španělské multicentrické studii se to týkalo 9 % pacientů. Komentovaná studie prokázala přítomnost vzácných variant v CFH, CFI a THBD u 5 % pacientů se sekundárním HUS. Míra zastoupení těchto variant je však totožná se zdravou populací. Co je však zajímavé, je častější přítomnost homozygotních rizikových mutací MCP u pacientů se sekundárním aHUS ve srovnání se zdravými jedinci. Na základě dostupných dat tato mutace bez současné přítomnosti mutací v jiných regulačních genech komplementu není asociována s atypickým HUS. U sekundárních HUS proinflamační a prokoagulační fenotyp endoteliálních buněk charakteristický pro TMA indukuje nespecifickou aktivaci komplementu bez přítomnosti genetických abnormalit nebo protilátek.² Ukazuje se, že na rozdíl od atypického HUS, který relabuje bez léčby nebo po vysazení léčby velmi často (30–50 %), je sekundární HUS akutní, nerelabující onemocnění. Riziko progresu renálního postižení je nicméně významné. Do stadia CKD 3–4 dochází k progresi onemocnění u více než třetiny pacientů. Stejně množství pacientů dosáhne ESRD. Není však jasné, do jaké míry je patofyziologickým mechanismem poškození TMA a jaký podíl má vlastní základní onemocnění, které k sekundární TMA vede. Rovněž mortalita je u sekundárního HUS vysoká, spíše na vrub základního onemocnění, oproti atypickému HUS.

Léčba sekundárních TMA je založena na terapii základního onemocnění asociovaného s TMA a/nebo na odstranění vyvolávajících faktorů. Přestože u většiny pacientů, zvláště s léky asociovanou TMA, dochází po vysazení vyvolávající terapie k rychlé úpravě stavu, u některých může TMA přetrvávat v podobě život ohrožujícího orgánového poškození nebo progresivní renální dysfunkce. V těchto případech jsou většinou prováděny plazmaferézy vycházející z předpokladu, že by se

jejich příznivý efekt viditelný u TTP a aHUS mohl projevit i v léčbě sekundárního HUS. Žádné prospektivní kontrolované studie ani jednotlivé kazuistiky však přínos plazmaferéz v léčbě sekundárního HUS přesvědčivě neprokázaly. Lékem první linie u atypického HUS je v současnosti ekulizumab, monoklonální protilátka blokující aktivaci komplementu přes vazbu na jeho složku C5. Ve většině dosud publikovaných případů sekundárního HUS, u nichž byl ekulizumab v léčbě použit, je popisován jeho pozitivní účinek, nicméně nelze vyloučit bias při současném odstranění vyvolávajících příčin. Caverio a spol.³ pozorovali ústup TMA u 68 % pacientů se sekundárním HUS, kterým byl podán ekulizumab, u 71 % mohla být ukončena dialyzační léčba při obnovení funkce.

Ekulizumab byl podán pacientům z důvodu progresu renální dysfunkce a perzistence TMA přes odstranění příčiny sekundárního HUS a léčbu výměnami plazmy. V komentované studii byl ekulizumab podáván pacientům nereagujícím na iniciační léčbu. Pacienti léčení ekulizumabem vykazovali průběh onemocnění s významnější klinickou symptomatologií, vyšší procento bylo dependentní na dialyzační léčbě, častěji u nich byla přítomna neurologická symptomatologie. Přes agresivnější průběh se klinické výsledky v léčené a neléčené skupině nelišily. Krátkodobá léčba ekulizumabem u pacientů se sekundárním HUS, u nichž dochází k tranzitní aktivaci komplementu bez genetického pokladu, by mohla být u pacientů s agresivním průběhem choroby slibnou, bezpečnou i ekonomicky výhodnou terapeutickou alternativou. Přestože nejsou dostupné prospektivní studie, z dosud uvedených dat se zdá, že léčba v těchto případech v trvání čtyř až osmi týdnů by měla být dostatečná. Klíčové zůstává, kdy k léčbě ekulizumabem přistoupit. Prospektivní studie terapie ekulizumabem u atypického HUS⁴ prokázala pozitivní vliv časného podání léku na obnovení renální funkce. Ve španělské studii pacienti se sekundárním HUS, jimž byl podán ekulizumab dříve, tíhli k lepším výsledkům.³ Oproti tomu komentovaná studie nepopisuje rozdíl v odpovědi na léčbu ekulizumabem s ohledem na délku trvání od stanovení diagnózy k zahájení léčby. Nutno však podotknout, že střední doba od stanovení diagnózy k podání první dávky činila v komentované studii 24 dní, ve španělské pouze 13 dní. To podporuje výhodu časnějšího rozhodnutí o léčbě.

Závěrem, sekundární hemolyticko-uremický syndrom je akutní, nerelabující forma HUS, která není zapříčiněna autoimunitní nebo geneticky podmíněnou dysregulací alternativní cesty komplementu. Mortalita a morbidita je však vysoká. Renální postižení u pacientů se sekundárním HUS nebývá tak výrazné jako u atypického HUS. Přesto do terminálního stadia selhání ledvin s nutností dialyzační léčby progreduje onemocnění u téměř třetiny pacientů. U další třetiny pacientů se vyvine chronické onemocnění ledvin stadia 3–4. U pacientů s život ohrožujícím postižením může terapeutická blokáda komplementu být zachraňující alternativou.

LITERATURA

1. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371:654–666.
2. Kurosawa S, Stearns-Kurosawa DJ. Complement, thrombotic microangiopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care* 2014;2:65.
3. Cavero T, Rabasco C, López A, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:466–474.
4. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical haemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2169–2181.