

Subklinická nefroskleróza žijícího dárce ovlivňuje výsledek transplantace ledviny

Issa N, Lopez CL, Denic A, et al. Kidney Structural Features from Living Donors Predict Graft Failure in the Recipient.

J Am Soc Nephrol 2020;31:415–423.

Transplantace ledvin od žijících dárců je nejlepší metodou léčby nezvratného selhání ledvin. Samozřejmým předpokladem darování ledviny je výborný zdravotní stav dárce. Je známo, že vyšší věk a nižší glomerulární filtrace (GFR) dárce ledviny zvyšují riziko selhání štěpu u příjemce. Tyto klinické charakteristiky, podobně jako u dárců zemřelých, predikují dlouhodobou funkci štěpu. Studie ukazují na vysokou variabilitu stupně nefrosklerózy a počtu a velikosti nefronů, které ovšem nekorelují s klinickými zkušenostmi, a které se tak nemohou uplatnit při indikaci dárcovství ledviny. Cílem této studie bylo analyzovat histologické nálezy dárcovské ledviny jako prediktory selhání štěpu u 2 293 párů příjemců a jejich dárců ve třech transplantacích centrech Mayo Clinic v letech 1999–2017, kteří měli provedeno CT vyšetření ledvin před darováním a biopsii darované ledviny při samotné transplantaci. Do studie nebyli zahrnuti pacienti ve vyšším riziku selhání štěpu, tedy po ABO inkompatibilních transplantacích, po předchozích nerenálních transplantacích a děti po transplantacích a rovněž ti nemocní, kterým selhala transplantovaná ledvina nebo zemřeli do jednoho měsíce po transplantaci. U všech dárců byla pečlivě vyšetřena funkce ledvin, včetně měřené GFR a 24hodinové albuminurie. Kritéria pro akceptaci dárce se v průběhu let vyvíjela, ale v principu vždy obsahovala albuminurii < 30 mg a normální GFR pro daný věk. Dárci trpící diabetem anebo kardiovaskulárními komplikacemi nebyli zařazeni, kontrolovaná hypertenze a obezita (index tělesné hmotnosti [BMI] < 35) byly povoleny. Při nefrektomii byla provedena jehlová biopsie kůry ledvin a vzorek byl fixován a uložen ve formalínu a parafínu. Řezy o tloušťce 2–3 μm byly nabarveny PAS (periodic acid schiff) a trichromem a následně digitálně skenovány ve vysokém rozlišení. Velikost nefronu byla charakterizována průměrným objemem glomerulu bez sklerózy, objemem kůry na glomerulus a průměrnou velikostí tubulointercie. Nefroskleróza byla definována počtem globálně sklerotických glomerulů, procentem IF/TA (intersticiální fibróza a tubulární atrofie), densitou IF/TA a závažností arteriosklerózy. Počet nefronů byl kalkulo-

ván jako součin objemu kůry a hustoty glomerulů a GFR jednoho nefronu jako podíl měřené GFR a počtu nefronů. Demografické a klinické údaje o příjemcích byly získány z databáze UNOS (United Network for Organ Sharing).

Během sledování selhala (cenzorováno na úmrtí příjemce) transplantovaná ledvina u 287 nemocných (12,5 %) a 424 (18,5 %) příjemců zemřelo. Doba sledování byla $6,3 \pm 3,8$ roku. Nezávislými dárcovskými klinickými prediktory selhání štěpu byly vyšší věk, černošské etnikum a vyšší albuminurie/24 hodin. V případě rizikových faktorů příjemce to byl mladší věk příjemce, černošské etnikum, diabetes, příčina chronického onemocnění ledvin (CKD), neshody v HLA antigenech, předchozí transplantace, historie dialýzy a opožděný rozvoj funkce štěpu.

Přítomnost IF/TA > 5 % a větší plocha tubulů predikovaly selhání štěpu. Po adjustaci modelu na výše popsané klinické rizikové faktory dárce a příjemce (tzn. že se vyloučí ze statistické analýzy) bylo cenzurované přežití štěpu predikováno biopticky prokázanou IF/TA > 5 %, větším glomerulárním objemem, větší tubulární plochou a menším objemem dřene. Při adjustaci jednotlivých strukturálních prediktorů byla signifikantním rizikem cenzurovaného selhání štěpu jedině IF/TA > 5 % vs. 0 % (poměr rizik [HR] 3,62) a vyšší plocha tubulointercie (HR 1,18) nezávisle na ostatních strukturálních parametrech. Akutní rejekce se vyskytla u 10 % příjemců a byla nezávislým rizikovým faktorem (HR 2,28) selhání štěpu. V případě menšího souboru, u kterého byla popsána také arteriolární hyalinóza (n = 1 585), byla rovněž nezávislým rizikovým faktorem predikce selhání štěpu spolu s IF/TA > 5 % a větší tubulární plochou.

Tato studie prokázala, že bioptické zámky nefrosklerózy (IF/TA > 5%, arteriolární hyalinóza), větší glomeruly a tubuly a menší dřev v době darování ledviny jsou prediktory selhání štěpu transplantovaných od žijících dárců. Tyto strukturální změny přitom nebyly odrazem klinických charakteristik dárce nebo příjemce. Význam těchto asociací přetrvával dokonce v případě adjustace modelu na měřenou GFR a 24hodinovou albuminurii. Menší

počet nefronů nebyl prediktorem selhání štěpu, kdežto větší nefrony (odrážející metabolický stav dárců) tímto rizikem byly. Tyto drobné subklinické patologie u žijících dárců ledvin tak mohou progredovat a přispívat k vyššímu

riziku selhání funkce štěpu. Biopsie štěpu provedené při operaci tak mají svoje místo i v případě žijících dárců ledvin, protože pomohou odhalit štěpy v riziku časnějšího selhání.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Transplantace ledviny od žijícího dárce je spojena s delším přežitím štěpů a příjemců v porovnání s transplantací od zemřelého dárce. Potenciální žijící dárci ledvin k transplantaci jsou zevrubně vyšetřováni, a ne u všech je nakonec nefrektomie indikována. Hlavním důvodem kontraindikace darování přitom nebývají přidružená onemocnění (nefrologové tyto dárci neindikují a vyšetřovací proces je v těchto případech málokdy zahajován), ale glomerulární filtrace snižená pod bezpečnou hranici darování.¹ Tato hranice bývá bezpodmínečně dodržována, protože se ukázalo, že dlouhodobá bezpečnost pro žijící dárce, ale i dlouhodobá funkce transplantované ledviny je právě významně ovlivněna glomerulární filtrací dárce.

Zatímco u zemřelých dárců ledvin je někdy obtížné posoudit glomerulární filtraci, protože je ovlivněna řadou akutně probíhajících procesů a nejdůležitější pak je její vstupní nebo nejlepší hodnota, v případě žijících dárců je glomerulární filtrace ve skutečnosti konstantou, protože dárci musejí splnit přísná funkční kritéria. Z klinické praxe ale dobře víme, že někteří dárci s normální glomerulární filtrací před nefrektomií mají nižší glomerulární filtraci po darování, než by mohlo být odhadováno předem. Je dost dobře možné, že tito dárci mají určité strukturální abnormality, které mohou nabyt klinického významu až po samotné nefrektomii. I když tyto abnormality pro samotného dárce ledviny budou těžší představovat vyšší dlouhodobé riziko, protože ti jsou jinak zdraví, v případě transplantace takovéto ledviny mohou ischemicko-reperfuční poškození, rejekce a další metabolická přidružená onemocnění negativně ovlivnit dlouhodobou funkci štěpu.

Tato komentovaná práce Issy a spol. ze tří transplantáčnických center Mayo Clinic ukazuje právě na to, že i tyto malé a klinicky zdánlivě nevýznamné strukturální změny mají po transplantaci prognostický význam. V klinické praxi neprovádíme běžně biopsie žijícím dárcům ledvin. Jedinou výjimkou je dife-

renční diagnostika izolované malé glomerulární erythrocyturie, kdy nemoc tenkých membrán v případě, kdy nyní přítomná proteinurie nepředstavuje kontraindikaci darování. Naše vlastní histologická pozorování u dárců s malou glomerulární erythrocyturií a zcela normální glomerulární filtrací ale ukazují na široké spektrum histologických nálezů, které, i když ne všechny představují onemocnění, mohou být považovány alespoň za riziko, a jsou proto důvodem kontraindikace darování. Mezi takové nálezy patří velikost glomerulů a určitý stupeň intersticiální fibrózy a tubulární atrofie. V případě transplantací ledvin od zemřelých dárců bylo například zjištěno, že velké glomeruly zjištěné v biopsii nulté hodiny předpovídají horší osud štěpu. Objem glomerulů stoupá s věkem, nejdříve jako adaptační mechanismus na stoupající potřebu a následně jako odpověď na ztrátu nefronů při stárnutí. Rovněž po nefrektomii dochází ke zvýšení objemu glomerulů, ale je známo, že je u starších lidí tato schopnost omezená. Po transplantaci ledviny pak u biopsií prováděných pro zhoršení funkce štěpů koreluje objem glomerulů s glomerulosklerózou.²

Komentovaná práce tak ukazuje na to, že biopsie nulté hodiny má význam provádět v případě všech transplantací ledvin. I když samotné posuzování morfologických změn při indikaci odběru ledvin od zemřelého dárce nemá větší význam a je zatíženo mnoha chybami,³ mají biopsie nulté hodiny velký význam z prognostického hlediska, a to dokonce i v případě transplantací od žijících dárců, jak právě ukazuje komentovaná studie. Jistě by bylo vhodné vyšetřit vývoj glomerulární filtrace právě u těch žijících dárců ledvin, u kterých biopsie nulté hodiny (při transplantaci) ukazují na některé abnormality a subklinickou nefrosklerózu. Je dobře možné, že práce na toto téma z pracovišť stejných autorů bude brzy publikována. Stále ale platí, že při rozhodování o dárcovství ledvin mají největší váhu klinické charakteristiky dárce, glomerulární filtrace a albuminurie.

LITERATURA

1. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1790–1797.
2. Ibernón M, Goma M, Moreso F, et al. Subclinical rejection impairs glomerular adaptation after renal transplantation. *Kidney Int* 2006;70:557–561.
3. Moeckli B, Sun P, Lazeyras F, et al. Evaluation of donor kidneys prior to transplantation: an update of current and emerging methods. *Transpl Int* 2019;32:459–469.