

Akutní renální selhání na podkladě „warfarinové“ nefropatie

MUDr. Vojtěch Krátký; MUDr. Vladimíra Bednářová, CSc.; prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní renální selhání – antikoagulační terapie – warfarin

Devětašedesátiletý pacient při návštěvě Prahy vyhledal lékařské ošetření ve Všeobecné fakultní nemocnici (VFN) pro spontánní rozvoj epistaxe trvající zhruba tři hodiny. Krvácení bylo ošetřeno přední tamponádou na ORL oddělení VFN a pacient byl odeslán k dovyšetření na Společný příjem interně nemocných. Pacient i přes cílené dotazy neudával žádné další krvácivé projevy, pouze pozoroval zhruba dva týdny trvající kašel s expektorací nažloutlého sputa, pro které byl postupně přeléčen dvěma antibiotiky, a zhoršení chronické dušnosti s otoky dolních končetin. Anamnesticky i při vyšetření byla u pacienta popsána fibrilace síní při terapii amiodaronem a nově tři měsíce podávaná terapie warfarinem (poslední dostupná hodnota mezinárodního normalizovaného poměru [INR] před dvěma měsíci byla 3,44). Dále měl nemocný v anamnéze lymfom z plášťových buněk, který byl diagnostikován před šesti lety, ale nyní se nacházel již pět let v remisi. V rámci interního vyšetření byly zjištěny jako hlavní laboratorní odchylky akutní renální selhání s koncentrací kreatininu v séru 529 $\mu\text{mol/l}$ a s koncentrací urey 28 mmol/l (před devíti měsíci byla v rámci dispenzarizace koncentrace kreatininu v séru 109 $\mu\text{mol/l}$), hyperwarfarinizace s hodnotou INR 6,13 a normocytární normochromní anémie s hodnotou hemoglobinu 112 g/l . Na provedeném rentgenovém snímku hrudníku byl popsán v levém kostofrenickém úhlu malý pleurální výpotek a v pravém středním i dolním plicním poli cárovité zastření. Pacientovi byl podán Kanavit i.v. a Tensiomin pro dekompenzovanou hypertenzi s tlakem 160/100 mm Hg a k dalšímu vyšetření a léčbě byl odeslán k hospitalizaci na Klinikou nefrologie VFN.

Po přijetí na naši kliniku bylo provedeno ultrazvukové vyšetření břicha s nálezem zcela setřelé struktury ledvin bez zachované kortikomedulární diferenciace, sonograficky nebyly popsány známky městnání v kalichopánvičkovém systému a v dlouhé ose měřila pravá ledvina 105 mm, levá ledvina pak 107 mm. V chemickém rozboru moči byla nale-

zena orientačně bílkovina 1 g/l , v močovém sedimentu pak byla zjištěna výrazná erytrocyturie 4 679 $\times 10^6/\text{l}$. Vzhledem k abnormálnímu nálezu na rentgenovém snímku hrudníku bylo doplněno druhý den po přijetí vyšetření plic pomocí HRCT (výpočetní tomografie s vysokým rozlišením); byl popsán fluidothorax bilaterálně a diskrétní alveolární zastření vpravo centrálně – diferenciatně diagnosticky popsané jako pozánětlivé změny nebo stav po plicní hemoragii. Odebrané imunologické markery včetně protilátek proti cytoplazmě neutrofilů (ANCA) a protilátek proti bazální membráně glomerulů (anti-GBM) však byly negativní. Při vyšetření močového sedimentu pomocí fázového kontrastu bylo ze 100 erytrocytů 60 dysmorfních a 40 izomorfních, bez nálezu akantocytů. Pacient byl oligoanurický s maximálním výdejem 450 ml moči za 24 hodin. Pro další narůst hodnot dusíkatých metabolitů v těle (koncentrace kreatininu v séru 710 $\mu\text{mol/l}$, urea 37,2 mmol/l) a klinické i laboratorní známky převodnění navzdory diuretické terapii (N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B [NT-proBNP] 10 092 ng/l) byla provedena třetí den hospitalizace akutní hemodialýza. Následně bylo nutné pokračovat v hemodialýzách třikrát týdně. V diferenciatně diagnostickém procesu byla zvažována akutní intersticiální nefritida po léčbě antibiotiky. Proto bylo rozhodnuto o podání kortikosteroidů. Terapie byla započata třemi pulsy přípravku Solu-Medrol® po 250 mg a následně bylo pokračováno podáváním přípravku Prednison® v dávce 60 mg/den s postupnou detrakcí. Vzhledem k nejasné etiologii akutního selhání ledvin byla snaha o časnou biopsii ledviny. Ta však byla opakovaně odložena pro nemožnost normalizovat koagulační parametry, a to navzdory opakovanému podání vitamínu K. Hodnoty koagulačních parametrů umožnily bezpečné provedení renální biopsie až desátý den hospitalizace.

V renální biopsii byly zastíženy zvětšené glomeruly s difúzně globálně rozšířenými mezangiálními prostory, fokálně segmentálně byly se zvýšenou mezangiální

buněčnosti. Ve dvou glomerulech se masivně nacházely erytrocyty volně v močovém prostoru a v jednom glomerulu segmentální epitelový srpek, pravděpodobně jako reakce na masivní přítomnost erytrocytů. V intersticiu byla zjištěna fokální fibróza v rozsahu přibližně 20 %. Zánět v intersticiu byl minimální. Část tubulů byla s erytrocytárními válci a prakticky odloupaným epitelem s morfologií akutní tubulární nekrózy (ATN). Morfologie ATN byla zastižena i jinde, místy s regenerací. Svalová arterie byla provázena fokální fibroelastózou intimy nevelkého rozsahu, arterioly byly s insudáty. Imunofluorescenční test prokázal pozitivní imunoglobulin G (IgG), C3, C1q a lehké řetězce kappa jako globálně difuzní granule až malé plošky v mezangiu. Závěr biopsie proto zněl: war-

farinová nefropatie s erytrocytárními válci a s toxickou akutní tubulární nekrózou z iontů železa z rozpadajících se erytrocytů na pozadí mezangioproliferativní glomerulonefritidy s monoklonálními depozity, velmi pravděpodobně jako důsledek proběhlého procesu při manifestaci lymfomu z buněk pláště.

Renální selhání na podkladě warfarinové nefropatie bylo vzhledem k absenci možnosti specifické léčby dále řešeno konzervativně. Pacient byl k další péči předán do spádového hemodialyzačního střediska. Po propuštění bylo nutno provádět hemodialýzu třikrát týdně, postupně však docházelo k obnovení renálních funkcí. Po čtyřech měsících od přijetí je pacient hemodialyzován jedenkrát týdně s výhledem na úplné odpojení od hemodialýzy.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

„Warfarinová“ nefropatie, nověji s antikoagulancii asociovaná nefropatie (ARN), není až tak vzácnou komplikací podávání antikoagulační terapie. Dříve se vyskytovala výhradně po podávání warfarinu, v současné době jsou popsány případy, kdy se tato forma poškození ledviny vyskytuje i po léčbě novými perorálními antikoagulancii (NOAC), resp. přímými perorálními antikoagulancii (DOAC), jako je třeba dabigatran,¹ či dokonce po podání duální antiagregace.² Incidence onemocnění není úplně známa, jelikož řada případů proběhne asymptoticky či bez stanovení správné diagnózy. Odhaduje se, že asi 20 % nemocných léčených warfarinem vyvine ARN někdy v průběhu léčby, přičemž u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD) premorbidně je toto riziko zvýšeno na 33–37 % v porovnání s nemocnými bez CKD, kde představuje kolem 16,5 %.³ Vyloučeno také není, že současná koincidence ARN s některou jinou proliferativní glomerulonefritidou (GN) (např. IgA nefropatií či non-IgA mezangioproliferativní GN) může zvyšovat pravděpodobnost krvácení do renálního parenchymu, a tím rozvoj ARN. Kromě výše popsaného případu jsme pozorovali ARN ještě u jednoho nemocného, který měl současně IgA nefropatii. Víme také, že výskyt ARN zvyšuje celkovou mortalitu nemocných až o 50 %.

Definice ARN je založena na rozvoji akutního poškození ledvin (AKI) (tedy vzestupu hodnoty S-kreatininu > 26,5 $\mu\text{mol/l}$ během 48 hodin či > 50 % během sedmi dnů proti původní hodnotě kreatininu), které není vysvětlitelné jinou příčinou a při němž je současně hodnota INR vyšší než 3.⁴ Zvýšeným rizikem vzniku ARN jsou ohroženi starší jedinci, diabetici, nemocní s CKD, hypertonici a nemocní se srdečním selháním. Riziko může akcentovat i medikace, jež interferuje s warfarinem a zvyšuje INR (např. některá antibiotika, jak bylo popsáno i u našeho pacienta). Typickými projevy onemocnění jsou mikroskopická či makroskopická hematurie, vzestup krevního tlaku a zhoršující se renální funkce. Jen minorita nemocných

podstoupí renální biopsii, protože v době rozvoje onemocnění má výrazně prodlouženou koagulaci. Pokud se podaří biopsii provést alespoň odloženě po normalizaci INR, lze zde zastihnout glomerulární hemoragii s krvácením do Bowmanského pouzdra, erytrocytární válce v tubulech s jejich obstrukcí a případně s akutní tubulární nekrózou (rovněž vše přítomno u pacienta v naší kazuistice). Jsou-li přítomny mikrovaskulární kalcifikace s intimální proliferací, ukazuje to většinou na dlouhodobější toxicitu warfarinu.

Na molekulární úrovni se předpokládá, že blokáda trombinu navozená warfarinem či přímými inhibitory trombinu je spojena se současnou blokádu PARs (proteinázou aktivované receptory), které jsou nezbytné pro udržení integrity endotelové bariéry.⁵ Výsledkem je její porušení a přestup erytrocytů do glomerulu a močového prostoru. To pak spustí kaskádu dalších dějů, které mohou být vyvolány toxickým působením hemu na tubulární buňky. Jiné možné vysvětlení zahrnuje snížení koncentrace proteinu C po podání antikoagulační léčby. Aktivovaný protein C má antiapoptotický a antiinflamatorní efekt nejen na endotel, ale i na podocyty, kde navíc zvyšuje jejich adhezivitu k epitelu bazální membrány.⁶

Léčba ARN je pouze symptomatická. Zahrnuje rychlé odnětí perorálních antikoagulancií a převedení nemocného na léčbu nízkomolekulárními hepariny (LMWH). Těsná kontrola krevního tlaku a vysazení dalších potenciálně rizikových léků (kyselina acetylsalicylová, klopidoogrel, tiklopidin, nesteroidní antiflogistika, ...) jsou také nesmírně důležité. Pokud se perorální antikoagulace vrací zpět do léčby, je nezbytné časté monitorování INR, jelikož nemocní s optimálním rozmezím INR mají menší riziko ARN a další ataky AKI. Důležité je také pravidelně monitorovat renální funkce a v případě jejich zhoršení zvážit redukci dávek perorálních antikoagulancií či jejich úplné vysazení (týká se zejména dabigatranu a rivaroxabanu).

LITERATURA

1. Sharfuddin N, Nourbakhsh M, Box A, et al. Anticoagulant Related Nephropathy Induced by Dabigatran. *Case Rep Nephrol* 2018;2018:7381505.
2. Krátká K, Havrda M, Honsová E, Rychlík I. Biologically proven “Anticoagulation-Related Nephropathy” Induced by Dual Antiplatelet Therapy. *Case Rep Nephrol Dial* 2018;8:216–222.
3. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011;80:181–189.
4. Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy. *J Thromb Haemost* 2016;14:461–467.
5. Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature* 2000;407:258–264.
6. Madhusudhan T, Wang H, Straub BK, et al. Cytoprotective signaling by activated protein C requires protease-activated receptor-3 in podocytes. *Blood* 2012;119:874–883.