Nefrotický syndrom u IgA nefropatie a jeho vliv na prognózu onemocnění

Kim JK, Kim JH, Lee SC, et al. Clinical features and outcomes of IgA nephropathy with nephrotic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:427–436.

IgA nefropatie (IgAN) je nejčastější primární glomerulonefritidou, která se vyskytuje v souborech bioptovaných nemocných s frekvencí 30–45 % v závislosti na regionu a etniku. Během dvaceti let od stanovení diagnózy dospěje 20–30 % nemocných do stadia selhání ledvin. Je velmi dobře známo, že IgAN se typicky projevuje mikroskopickou hematurií či atakami makroskopické hematurie, která se vyskytuje zejména při probíhající respirační infekci. Jen u menšiny nemocných se onemocnění manifestuje jako akutní renální selhání či jako nefrotický syndrom (NS). Přítomnost NS je popisována asi u 5–10 % pacientů s IgAN (Donadio, 2002).

IgAN sama o sobě je onemocnění s velmi pomalou progresí a malou proteinurií. Pokud se vyskytne nefrotická proteinurie, znamená to většinou přítomnost těžšího glomerulárního postižení a pokročilejší renální léze s rychlou deteriorací renální funkce. Současná přítomnost IgAN a NS s normální renální funkcí mívá tendenci chovat se jako minimální změny glomerulů (MCN) s dobrou odpovědí na podávání kortikosteroidů (KS) u většiny nemocných (Sinnassamy, 1985; Lai, 1986). Vyskytuje se ale kohorta nemocných splňujících histologická kritéria IgAN, u nichž proteinurie není způsobena minimálními změnami glomerulů a kteří nereagují na podávání KS. Navíc chybějí údaje o tom, zda velmi dobrý účinek podávání KS u skupiny nemocných s IgAN a NS není navozen spontánní remisí NS u některých pacientů. Nemůžeme ani předvídat, u kterých nemocných je vhodné se zahájením léčby vyčkat na spontánní remisi (SR), a u kterých je naopak vhodné zahájit léčbu KS ihned. Autoři komentovaného článku se na tyto otázky snažili nalézt odpověď v jimi navržené studii.

Šlo o multicentrickou (čtyři největší nefrologická centra v Jižní Koreji) observační studii, která v letech 2000–2010 sledovala celkem 1 076 nemocných s histologicky verifikovanou IgA.

V renální biopsii musela být dominantní depozice IgA (imunofluorescenční pozitivita nejméně na 1+) s mesangiální proliferací a přítomností denzních depozit v mesangiu v elektronové mikroskopii. Ze studie byli vyřazeni nemocní, kteří měli srpkovitou formu onemocnění, vstupní eGF ≤ 30 ml/min, dobu sledování méně než šest měsíců, známky systémového onemocnění (např. charakteru Henochovy-Schönleinovy purpury) nebo chronické jaterní onemocnění. Po zohlednění vyřazovacích kritérií bylo nakonec k hodnocení zařazeno 985 nemocných.

Primárním sledovaným ukazatelem studie bylo zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu proti hodnotě v době renální biopsie. Sekundárními sledovanými ukazateli byly progrese do selhání ledvin (ESRD) či smrt z jakékoli příčiny. Medián sledování byl 45,2 měsíce. Kritéria přítomnosti NS (otoky, proteinurie > 3,5 g/den, albuminémie < 35 g/l a hypercholesterolémie) splňovalo 100 nemocných (10,2 %) z celé kohorty. Kompletní remise (CR) byla definována jako nepřítomnost proteinurie či močový poměr protein/kreatinin (PCR) < 0,3 g/g s normalizací ostatních parametrů NS spolu se stabilizací sérové koncentrace kreatininu. Parciální remise (PR) byla definována jako pokles proteinurie o > 50 % proti vstupní hodnotě a současně < 3,5 g/den. Bez odpovědi na léčbu (NR) byli nemocní, u nichž proteinurie klesla o < 50 % proti vstupní hodnotě, či naopak došlo k jejímu vzestupu. SR byla definována jako CR bez použití KS či jiné imunosupresivní medikace.

Během sledování bylo léčbou (či bez léčby) u nemocných s IgAN a NS dosaženo CR u 48 % nemocných, PR u 32 % nemocných a 20 % pacientů na terapii neodpovědělo (NR). Riziko dosažení primárního sledovaného ukazatele bylo významně vyšší ve skupině nemocných, kteří dosáhli jen PR (p = 0,04) či NR (p < 0,001) v porovnání s nemocnými s CR. Rovněž nebylo překvapením, že ve skupině NR bylo primárního cíle dosaženo u 24 % nemocných s NS a jen u 7,1 % nemocných bez NS (p < 0,001). Sekundárního sledovaného ukazatele – ESRD – bylo dosaženo u 11 % nemocných s NS a jen u 3,7 % nemocných bez NS (p < 0,001). Počet úmrtí činil 2 % ve skupině s NS a 0,9 % ve skupině bez NS. Přetrvávající NS tedy byl jednoznačně významným rizikovým faktorem zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, a tedy rychlejší progrese CKD. Celkem 24 % nemocných ve skupině s NS vyvinulo SR onemocnění. Spontánní remise byla častěji pozorována u žen a u nemocných, kteří měli normální renální funkci (kreatinin ≤ 100 µmol/l). Dále byla také pravděpodobnější u skupiny nemocných, u nichž došlo k poklesu proteinurie ≥ 50 % během prvních tří měsíců od stanovení diagnózy. Primárního sledovaného ukazatele nebylo dosaženo ani u jednoho nemocného s NS, který vyvinul SR, a v této skupině se také u méně nemocných vyvinul relaps proteinurie během sledování. Medián do 50% redukce proteinurie byl u nemocných se SR 52 dní a medián do kompletní SR byl 154 dní od stanovení diagnózy.

Autoři své pozorování uzavřeli konstatováním, že přítomnost NS u nemocných s IgAN je rizikovým faktorem pro zhoršování renální funkce a jenom pacienti, u nichž se dosáhne CR či PR (ať již léčbou, či v důsledku SR), mají šanci na stabilizaci renální funkce.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná studie představuje jeden z největších souborů nemocných s IgA nefropatií sledovaných dlouhodobě a analyzujících odděleně podskupinu těch, kteří měli současně i NS. Závěry této observační studie nejsou překvapivé, nicméně opětovně upozornily na skutečnost, která nesmí být v přístupu k těmto nemocným opomíjena. A to je fakt, že navození CR (či alespoň PR a/nebo pokles proteinurie < 1 g/den) je velmi důležitým úkolem, který bychom se měli snažit dosáhnout všemi dostupnými prostředky. Pouze u těch nemocných, u nichž dosáhneme alespoň PR onemocnění, lze očekávat zpomalení poklesu GF a progrese onemocnění. Mnohorozměrná Coxova regresní analýza v této studii ukázala, že nemocní, kteří dosáhli PR onemocnění, měli HR pro zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu až 10krát vyšší než pacienti s CR. V případě NR bylo toto riziko až 200krát vyšší. Tyto výsledky do značné míry odpovídají údajům z jiných studií, kde bylo prokázáno, že proteinurie u nemocných s IgAN < 1 g/den (dosažena spontánně či po imunosupresivní léčbě) je spojena s významně lepším renálním přežíváním (Reich, 2007). Tuto skutečnost potvrdila i recentní studie z Japonska (Moriyama, 2012). I když v této studii byla incidence NS v kohortě skoro 1 000 nemocných jen 4,2 % (na rozdíl od 10,2 % v komentované studii), ukázala, že nemocní s NS mají celkově horší renální přežívání (p < 0,0001). Rizikovými faktory progrese byly kromě NS i přítomnost pokročilejších tubulointersticiálních změn (vyšší T skóre v oxfordské klasifikaci) a nepodání léčby KS.

V literatuře se stále diskutuje, zda IgAN s normální renální funkcí a NS je jen určitou variantou IgAN, či zda jde o koincidenci IgAN a MCN, nebo dokonce jen o MCN s depozitiy IgA nejasného významu. Podíl MCN na NS u nemocných v komentované studii

lze předpokládat jen u části nemocných, proto taká značná část pacientů neodpověděla uspokojivě na podávání KS. V renální biopsii byla fúze pedicel podocytů (typická pro MCN) nalezena jen u 45,8 % pacientů s NS. Navíc ve většině případů (91 %) byla v imunofluorescenci kromě IgA pozitivní i depozice C3 složky komplementu, což oboje přispívá k tomu, že základní diagnózou byla IgAN. Lze tedy předpokládat, že přítomnost NS byla způsobena i jinými skutečnostmi (např. přítomností pokročilejších tubulointersticiálních změn či glomerulosklerózou), ale zejména závažností IgAN samotné. K tomuto závěru došly i jiné studie, které vyhodnocovaly renální přežívání u nemocných s IgAN. Makedonští autoři analyzovali data od 40 nemocných s IgAN a zjistili, že v případě závažnějších forem onemocnění spojených s přítomností NS či nutností podávat imunosupresi je horší renální přežívání, které korelovalo pouze s rozsahem tubulární atrofie/intersticiální fibrózy dle oxfordské klasifikace (Grcevska, 2011).

Pokud jde o větší počet SR u nemocných s NS v porovnání s těmi bez NS, lze spekulovat, zda nemohl být do určité míry dán větším počtem nemocných, kteří užívali inhibitory ACE či blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II (ARB) (95 % vs. 77 %). Ve skupině s NS bylo více i těch, kteří měli duální blokádu RAAS. Vliv této skutečnosti na výskyt SR je sice možný, na druhou stranu asi nelze předpokládat, že by to byl jediný faktor. Přidání inhibitoru ACE či ARB sice může snížit proteinurii o 30–40 % oproti vstupním hodnotám, ale je málo pravděpodobné, že by vedlo k úplnému vymizení NS. Určitou, i když opět asi ne zásadní roli zde mohly hrát rozdíly ve vstupních hodnotách TK mezi skupinami (MAP byl 98,0 ± 10,9 mm Hg ve skupině s NS vs. 91,8 ± 14,5 mm Hg ve skupině bez NS; $p < 0,001$).

Celkově lepší renální prognóza nemocných s NS a CR mohla být způsobena nejen dobrou odpovědí na léčbu a poklesem proteinurie, ale i skutečností, že ve skupině nemocných s PR a NR byla určitá kohorta nemocných, kteří z různých důvodů nedostali KS či jinou imunosupresivní léčbu. Celkem to bylo šest nemocných ve skupině s PR a pět ve skupině NR. Důvody pro nepodání imunosuprese byly různé, například přítomnost dekompenzovaného diabetu, aktivní vředová léze žaludku, aktivní hepatitida B, plicní tuberkulóza či odmítnutí léčby KS.

Větší riziko relapsu NS u nemocných, kteří nedosáhli CR po léčbě, by mohlo být částečně vysvětleno skutečností, že celkem 25 % pacientů bylo léčeno kombinací KS a cyklosporinu A. Cyklosporin A u těchto nemocných účinně snižuje proteinurii, ale po jeho vysazení dochází často k relapsu proteinurie či NS. Jiná imunosupresivní léčba (cyklofosfamid či mykofenolát mofetil) byla podávána jen sporadicky. Zde je vhodné upozornit i na to, že průměrná doba podávání KS byla 288 dní (rozptyl 162–902) ve skupině s CR. Často jsme totiž vystavováni tlaku nemocných či jejich okolí, aby byla léčba KS rychle detrahována po navození CR či snížení proteinurie. Nemocní jsou ale při příliš rychlé detrakci KS vystaveni riziku časného relapsu NS. Z těchto důvodů je opodstatněné, aby léčba vyššími dávkami KS trvala alespoň tři měsíce a při pozitivní odpovědi byla vysazována v průběhu dalších tří až šesti měsíců.

Literatura

Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. NEJM 2002;347:738–748.

Grcevska L, Ristovska V, Nikolov V, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: single centre experience. Prilozi 2010;31:7–16.

Lai KN, Lai FM, Ho CP, Chan KW. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: A long-term controlled trial. Clin Nephrol 1986;26:174–180.

Moriyama T, Nakayama K, Iwasaki C, et al. Severity of nephrotic IgA nephropathy according to the Oxford classification. Int Urol Nephrol 2012, epub ahead of print.

Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Toronto Glomerulonephritis Registry: remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2007;18:3177–3183.

Sinnassamy P, O'Regan S. Mesangial IgA deposits with steroid responsive nephrotic syndrome: Probable minimal lesion nephrosis. AJKD 1985;5:267–269.