

Glomerulonefritida asociovaná se stafylokokovou infekcí u pacienta po transplantaci ledviny

MUDr. Martin Kačer, Ph.D.

I. interní klinika LF v Plzni UK Praha a FN Plzeň

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní glomerulonefritida - akutní poškození funkce ledvin - infekce - transplantace ledviny

Třiašedesátiletý pacient s chronickým onemocněním ledvin na podkladě IgA nefropatie (IGAN), čtyři roky po transplantaci ledviny od kadaverózního dárce, v minulosti po náhradě aortální chlopně bioprotézou byl přijat na naše pracoviště pro septický šok. Při přijetí několikahodinová anamnéza febrilií bez orgánově specifické symptomatologie, laboratorně byly přítomny známky prudké (bakteriální) infekce. Pacient byl v úvodu, po odběru kultivačních materiálů, zajištěn empiricky piperacilinem-tazobaktamem a přijat zprvu na standardní interní oddělení, záhy byl však pro volum-refrakterní hypotenzi při rozvíjejícím se septickém šoku přeložen na jednotku intenzivní péče. V hemokulturách byl zachycen dobře citlivý zlatý stafylokok (meticilin senzitivní *Staphylococcus aureus* [MSSA]) a antimikrobiální terapie byla změněna na vysokodávkovaný oxacilin. Vzhledem k perakutnímu průběhu onemocnění a rozsahu orgánového postižení (akutní poškození funkce štěpu [AKI], kolitida příčného tračníku dle výpočetní tomografie, trombocytopenie, koagulopatie, deskvamace kůže dlaní a plosek) byla uvažována diagnóza stafylokokového syndromu toxického šoku, molekulárně-genetické určení MSSA však tuto úvahu nepotvrdilo. Jícnovou echokardiografií byla potvrzena infekční endokarditida (IE) bioprotézy v aortální pozici, spíše diskrétní nález ale nebyl indikací ke kardiochirurgickému výkonu. Antimikrobiální léčba byla dle platných doporučení posílena o rifampicin a ciprofloxacin. Při zavedené terapii došlo ke zlepšení stavu nemocného, reparaci orgánových poškození, včetně vstupně přítomného AKI.

Necelý týden po změně antimikrobiální medikace došlo znovu k rozvoji subfebrilií/febrilií, současně se objevuje i akutní oligoanurické poškození funkce štěpu. Z hlediska diferenciální diagnózy byl zvažován zejména nežádoucí

účinek rifampicinu (který byl vysazen) a glomerulární poškození (relaps IGAN či akutní glomerulonefritida).

V následné biopsii transplantované ledviny bylo přítomno 13 vitálních glomerulů majících rozšířené glomerulární bazální membrány se segmentálními rozštěpy, přítomna byla endokapilární proliferace a četné neutrofilní granulocyty v kapilárních kličkách (bez mezangiální proliferace), u dvou glomerulů byla přesvědčivě prokázána přítomnost čerstvé fibrinoidní nekrózy kapilárních kliček, t. č. bez tvorby crescens. Imunofluorescenčním vyšetření dominovala intenzivní (3+) granulární pozitivita v C3 především na glomerulární bazální membráně, méně v mezangiu a dále relativně silná (až 3+) granulární pozitivita glomerulární bazální membrány a segmentálně mezangia v IgA.

Morfologický nález společně s výsledky imunofluorescenčního vyšetření a s aktuálním laboratorním (hypokomplementemie C3) a klinickým obrazem stonání (MSSA septikemie, rozvoj oligoanurického AKI transplantované ledviny) vedl k diagnóze „glomerulonefritida asociovaná se stafylokokovou infekcí“.

Navzdory pokračující antimikrobiální a podpůrné léčbě došlo k progresi onemocnění transplantované ledviny s potřebou zahájení náhrady její funkce hemodialýzou. V rámci „rescue“ postupu ve snaze o ovlivnění probíhajícího pravděpodobného imunopatologického děje byly podány tři pulsy přípravku Solu-Medrol (à 500 mg). V průběhu následujícího týdne došlo ke vzestupu diurézy, dusíkaté katabolity se postupně navrátily do chronických hodnot, perzistovala však významná (nefrotická) proteinurie.

Při příznivém klinickém a echokardiografickém nálezů byla po sedmi týdnech ukončena cílená protistafylokoková léčba. Během dalšího půlročního sledování byl pacient v dobrém klinickém stavu, bez recidivy infekce MSSA, se stabilní glomerulární filtrací; pozorovali jsme i signifikantní pokles proteinurie.

KOMENTÁŘ

Zatímco prototypická akutní postinfekční glomerulonefritida (APIGN) – poststreptokoková – je v posledních desetiletích v rozvinutých zemích dramaticky na ústupu a příliš se s ní nesesetáváme, v roce 2003 popsali Nasr a spol. případy akutního selhání ledvin u diabetiků s aktivní stafylokokovou infekcí/sepsí na podkladě tzv. IgA dominantní APIGN; v literatuře je dále rovněž označována jako glomerulonefritida asociovaná se stafylokokovou infekcí (*Staphylococcus infection-associated glomerulonephritis*; SAGN).¹ V roce 2017 pak byla SAGN poprvé popsána i u příjemce ledvinového transplantátu.²

Charakteristickým obrazem SAGN je vznik akutního onemocnění ledvin při současně probíhající stafylokokové infekci; popisovány jsou dramatické průběhy s oligonaurickým selháním nebo nefrotickým syndromem. Pro diagnózu onemocnění je považováno za klíčové splnění alespoň dvou z následujících kritérií: průkaz stafylokokové infekce před rozvojem glomerulonefritidy nebo na jejím počátku; snížená sérová koncentrace C3 složky komplementu; morfologický nález endokapilární proliferativní/exsudativní glomerulonefritidy; C3 dominantní nebo kodominantní glomerulární pozitivita při imunofluorescenčním (IF) vyšetření a obraz subepiteliálních depozitů při ultrastrukturálním vyšetření.^{3,4} Základem léčby je efektivní antimikrobiální terapie s eradikací stafylokokové infekce doplněná o podpůrná a symptomatická opatření, včetně eventuální náhrady funkce ledvin. Přínos použití imunomodulačních léčiv není jednoznačně doložen, zejména v případech dosud nezvládnutého primárního onemocnění (infekce) může mít naopak jednoznačně škodlivý efekt; přesto se s použitím zejména kortikosteroidů v literatuře opakovaně setkáváme.^{3,4}

V námi prezentovaném případě bylo zásadní odlišení SAGN od intraintfekčního relapsu IGAN. Naplnění výše uvedených laboratorních (MSSA septikemie, hypokomplementemie) a morfologických kritérií (endokapilární proliferace, IF dominance C3) společně s klinickým obrazem akutního oligoanurického selhání transplantované ledviny, které se objevilo dříve než dva týdny od počátku infekce, dle našeho názoru a literárních dat jednoznačně podporuje diagnózu SAGN. K použití vysokodávkovaných kortikosteroidů jsme přistoupili po třech týdnech účinné antimikrobiální terapie s cílem nespécificky ovlivnit intrarenální inflamaci, nicméně o podílu tohoto kroku na finálním příznivém výstupu lze jen spekulovat.

SAGN je vzácné renální onemocnění, s ohledem na relativně nespécifický histologický nález však pravděpodobně poddiagnostikované. Z hlediska diferenciální diagnózy je potřeba její zvažovat zejména u akutních „parainfekčních“ selhání ledvin a biopsicky verifikovaných glomerulopatií s endokapilární proliferací či IgA a C3 kodominancí při imunofluorescenčním vyšetření.

Podpořeno projektem CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/000787, Centrum výzkumu infekčních onemocnění, vybraným k udělení podpory MŠMT ČR, financovaným z EFRR a projektem PROGRES Q39.

Podpořeno projektem CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/000787, Centrum výzkumu infekčních onemocnění, vybraným k udělení podpory MŠMT ČR, financovaným z EFRR a projektem PROGRES Q39.

LITERATURA

1. Nasr SH, Markowitz GS, Whelan JD, et al. IgA-dominant acute post-staphylococcal glomerulonephritis complicating diabetic nephropathy. *Human Pathology* 2003;34:1235–1241.
2. Anand M, Arroyo JP, Alhalabi H, et al. IgA-Dominant Acute Postinfectious Glomerulonephritis Presenting as Acute Renal Failure in a Kidney Transplant Recipient. *Kidney Int Rep* 2017;2:766–769.
3. Nasr SH, D'Agati VD. IgA-Dominant Postinfectious Glomerulonephritis: A New Twist on an Old Disease. *Nephron Clin Pract* 2011;119:c18–c26.
4. Nasr SH, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. *Kidney Int* 2013;83:792–803.