

Časný záchyt Goodpastureovy choroby

MUDr. Karolína Macháčková, MUDr. Janka Slatinská
Klinika nefrologie IKEM, Praha

Na přelomu listopadu a prosince roku 2011 byl na Plicní kliniku Thomayerovy nemocnice přijat 18letý pacient pro febrilní 38,5 °C a námahovou dušnost. Jeho dalšími klinickými obtížemi byly tachykardie, dušnost, již při příjmu přítomná hemoptýza, saturace kyslíkem 93 %. Z rodinné anamnézy udává pouze u otce asthma bronchiale. V osobní anamnéze byly v dětství opakované angíny (léčen Pendeponem), v roce 2010 byl vyšetřován kardiologem pro pozátěžovou bolest na hrudi se zjištěním hemodynamicky málo významné stenózy aorty, při zátěži vznik blokády pravého Tawarova raménka (RBBB), která však při následném provedení holterovské EKG monitoraci neměla vliv na frekvenci. V anamnéze dále udává nikotinismus.

Při příjmu na spádové pracoviště byla pozorována elevace zánětlivých parametrů (CRP 76 mg/l, leukocytóza $12 \times 10^9/l$), na skiagramu hrudníku byla popsána atypická pneumonie. Proto byla zahájena kombinovaná antibiotická terapie s clarithromycinem a cefotaximem, po níž došlo ke zlepšení klinického stavu a poklesu zánětlivých parametrů, avšak na kontrolním snímku hrudníku po čtyřdenní antibiotické terapii byl nález stacionární. Při bronchoskopii byla popisována hyperemická sliznice s většími hemoragiemi z bazálních bronchů pravého dolního laloku. Pro hemoptýzu byly dále vyšetřeny autoprotilátky, které ukázaly pozitivitu anti-GBM. Vzhledem k předchozím skutečnostem (anti-GBM pozitivita, endo-bronchiální krvácení) a mikroskopické hematurii a proteinurii bylo

vyvoleno podezření na akutní pulmorenální syndrom a pacient byl přeložen na Klinikou nefrologie IKEM k provedení biopsie ledvin.

Vstupní laboratorní parametry na Klinice nefrologie: kreatinin 69,6 $\mu\text{mol/l}$, v močovém sedimentu 20 erytrocytů, proteinurie 0,21 g/den, hemoglobin 133 g/l, anti-GBM metodou ELISA 44,9 kU/l, IF negativní. Na HRCT plic byly přítomny hemoragie v plicním parenchymu. Následně byla provedena biopsie ledvin, kde byla potvrzena anti-GBM glomerulonefritida s velmi časnými morfoloickými projevy (bez srpků, bez sklerotizací). Byla zahájena kombinovaná imunosupresivní terapie, celkem bylo podáno 1,5 g methylprednisolonu intravenózně s následným převedením na 60 mg prednisonu s postupnou redukcí dávky, bylo provedeno celkem devět výměn plazmy a během 14 dní byly podány dva pulsy cyklofosfamidu v kumulativní dávce 2 g. Již při propuštění jsme pozorovali účinek započaté léčby: kreatinin 55,6 $\mu\text{mol/l}$, močový sediment bez proteinurie a erythrocyturie, normalizace titru anti-GBM na 7,6 kU/l, skiagram hrudníku již bez infiltrátů. Pacient byl propuštěn do domácí péče s 50 mg prednisonu, profylaktickým krytím co-trimoxazolem, do terapie dále zaveden inhibitor ACE, blokátor protonové pumpy, vitamin D a substituční terapie vápníkem (tbl. eff.).

V únoru 2012 byla ukončena terapie pulsy cyklofosfamidu (kumulativní dávka 3,75 g) a bylo pokračováno v udržovací imunosupresivní terapii v kombinaci prednison 20 mg a azathio-

prin 200 mg, který byl krátkodobě vysazen pro hepatotoxicitu, po normalizaci jaterních testů byl zaveden zpět v poloviční dávce. V květnu 2012 bylo provedeno kontrolní CT plic, které prokázalo absenci ložiskového procesu. Při poslední kontrole v červenci 2012 byly renální funkce normální (kreatinin 87,4 $\mu\text{mol/l}$), negativní močový nález, fyziologický titr anti-GBM 2,1 KU/l detekovaný metodou ELISA, IF-negativní. Pacient aktuálně na terapii prednison/azathioprin bez dalších klinických obtíží.

Časným záchytem této choroby a okamžitým zahájením imunosupresivní terapie nedošlo k rozvoji renálního selhání.

■ KOMENTÁŘ

MUDr. Eva Honsová, Ph.D.

Pracoviště klinické a transplantační patologie IKEM, Praha

Onemocnění ledvin charakterizované rychlou progresí s tvorbou srpků a protilátkami proti komponentám bazální membrány spolu s plicními hemoragiemi je označováno eponymem Goodpastureův syndrom (GS). Část pacientů má postižení plic a ledvin, u části dominuje postižení plic a někteří pacienti mají izolované postižení ledvin. Terminologicky je často pro pacienty s plicní a ledvinovou manifestací používán termín GS, u izolované glomerulonefritidy (GN) se používá termín anti-GBM GN. Všechny typy projevů dohromady spadají pod označení anti-GBM disease/Goodpastureova choroba. Jde o autoimunitní onemocnění, kdy všichni pacienti přes různorodé klinické projevy onemocnění mají autoprotilátky proti identické části nekolagenní domény (NC1) řetězce $\alpha 3$ kolagenu IV, který je složkou cévních bazálních membrán.

V roce 1919 Ernest Goodpasture popsal mladého 18letého muže s hemoptýzou a akutním renálním selháním, následujícím po „virose“. Pacient zemřel a při pitvě byla identifikována rozsáhlá ložiska plicních hemoragií, glomerulonefritida s fibrinózními exsudáty do močových prostorů (dnešní terminologií srpků) a nekrotizující vaskulitida ve slezině a ve střevě.

Eponym Goodpastureův syndrom pro plicní hemoragie spolu s glomerulonefritidou připojili o čtyři desetiletí později Stanton a Tange. Eponym se původně používal pro všechny GN kombinované s plicními hemoragiemi. V roce 1971 Martinez a Kohler navrhli termín GS pouze pro pacienty s onemocněním plic a ledvin zprostředkovaným protilátkami anti-GBM. V té době už bylo zřejmé, že existují též jiné mechanismy (jiná onemocnění), která se mohou manifestovat glomerulonefritidou spolu s plicními hemoragiemi. Dnes se zdá velmi pravděpodobné, že i v původním popise případu šlo o ANCA-pozitivní vaskulitidu nebo o kombinaci anti-GBM GN spolu s ANCA-pozitivní vaskulitidou, nikoli o izolované anti-GBM onemocnění, protože histologie plic měla kapilaritidu s velkou infiltrací polynukleáry (což je pro anti-GBM netypické), a navíc zde byla nekrotizující vaskulitida ve slezině a ve střevě, která do obrazu anti-GBM onemocnění nepatří.

Imunofluorescenčním průkazem (IgG) bylo onemocnění poprvé charakterizováno v roce 1964.

V roce 1967 Lerner a spol. publikovali zjištění, že sérum pacientů s GS obsahuje protilátky, které reagují s GBM lidí i zvířat. Současně ukázali, že tyto protilátky vedou ke vzniku GN, pokud jsou injikovány opicím. Bylo to vůbec první potvrzení, že autoprotilátky samy o sobě jsou schopny vyvolat autoimunitní onemocnění. Následně v 80. letech bylo objeveno složení bazálních membrán včetně identifikace kolagenu IV jako jejich hlavní komponenty. Tento typ kolagenu má šest izoform, z nichž řetězce $\alpha 1\alpha 2$ se objevují v bazálních membránách během vývoje a postupně jsou nahrazeny triplety řetězců $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$. Triplety si

lze představit jako pomlázky ze tří prutů, kde každý prut má na konci oválnou šištičku, tzv. nekolagenní doménu (NC1 a NC2). Tři šištičky na jednom konci navazují na stejné šištičky dalšího tripletu a spolu tyto konce vytváří hexamer, kde mezi šištičkami je ukryto antigenní místo pro autoprotilátky (tzv. Goodpastureův antigen). K vývoji onemocnění je třeba změna v uspořádání, která spočívá v „rozvolnění“ původní struktury a změně prostorového uspořádání antigenního epitopu (Pedchenko et al., 2010). Jde vlastně o konformační změnu, která je následována autoimunitní reakcí. Protilátky jsou ve třídě IgG a mohou se tvořit v různých podtřídách. U pacientů s GS jde většinou o IgG1 anebo IgG3; to jsou podskupiny, které silně aktivují komplement a vedou k závažné odpovědi s aktivací proteáz, jež následně destrukují bazální membrány. Na rozdíl od toho podtřídě IgG2 a IgG4 komplement aktivují velmi slabě nebo vůbec. V nedávno publikované studii bylo dokumentováno, že lze identifikovat nízké titry anti-GBM protilátek i v sérech zdravých lidí (Cui et al., 2010), jsou v podtřídě IgG4 a jejich role není v současné době jasná.

Z pohledu klinické praxe je Goodpastureova choroba závažná a našťastí vzácné onemocnění (s incidencí 1/milion/rok), se dvěma způsoby distribuce. První skupinu tvoří mladí muži ve druhé dekádě, obvykle s plicním a ledvinovým postižením. Druhou skupinou jsou starší ženy (v šesté dekádě), častěji s izolovaným postižením ledvin. Mnoho pacientů má anamnézu „virového“ onemocnění, které těsně předcházelo projevům anti-GBM onemocnění.

Postižení ledvin je v morfologii charakterizováno nekrotizující GN se srpkami, s lineární difúzní globální pozitivitou IgG v imunofluorescenci. Změny v glomerulech jsou doprovázeny změnami v intersticiu. Čím rozsáhlejší je poškození glomerulů, tím výraznější je akutní tubulární postižení (ATN). Arterioley a svalové arterie nejsou postiženy nebo mají postižení související s dalšími onemocněními (ateroskleróza, DM, hypertenze atd.).

Více než 90 % pacientů s biopsicky verifikovanou anti-GBM GN má v biopsii glomeruly se srpkami, nález většinou splňuje morfologickou část kritérií pro rychle progredující GN (tj. více než 75 % glomerulů obsahuje srpkami) a současně jsou srpkami objemné, často cirkulární a obvykle stejného stáří (tj. všechny srpkami jsou epitelové nebo u pokročilých lézí fibroepitelové). To je dáno tím, že antigen je přítomen v každém připojení tripletu kolagenu (antigeny jsou velmi blízko sebe), proto je poškození glomerulů difúzní (všechny glomeruly) a globální (celý glomerulus), bez tkáňové rezervy.

Výjimečně jsou zastiženy velmi časně fáze onemocnění bez srpků, které mají jen ojedinělé fibrinoidní nekrózy trsů stejně jako v tomto případě. Časný záchyt onemocnění je pro prognózu pacienta klíčový; rozsáhlé ruptury GBM se srpkami, které jsou následovány destrukcemi Bowmanových pouzder vedou velmi rychle k nevratným změnám, a jak již uvedeno, nezůstává zde ani po krátkou dobu žádná tkáňová rezerva. Proto jedinou šancí pacientů na uchování budoucí funkce je co nejčasnější záchyt choroby, bez vyčkávání na zhoršení funkčních parametrů.

Situace, kdy v biopsii ještě nejsou srpkami vyvinuty, je pro pacienta nejvýhodnější; na druhé straně ale komplikuje diagnostickou pozici patologa, protože mu chybí jedno z významných diagnostických kritérií. Navíc stejný pozitivní průkaz IgG v imunofluorescenci, o němž se pak diagnóza převážně opírá, není znakem jenom anti-GBM onemocnění. Stejnou pozitivitu (obvykle nižší intenzity) mají diabetici, obdobnou fluorescenci mohou mít i některé biopsie v průběhu GN s monoklonálními depozity IgG, ale i jiné choroby včetně paraneoplastických glomerulonefritid. Výhodou je využití imunofluorescenčního průkazu podtříd IgG,

kde podtřídy IgG1 a IgG3 jsou asociovány se zánětem a v případě sérologicky pozitivních anti-GBM protilátek s Goodpastureovou chorobou. Podtřídy nerozliší mezi jednotlivými diagnostickými kategoriemi glomerulonefritid, ale v případě, že nejsou vyvinuty srpky a fibrinoidní nekróza je minimální, počínající, pozitivita IgG v podtřídě IgG1 nebo IgG3 významně podporuje diagnózu onemocnění. I náš pacient měl vysoce pozitivní průkaz IgG1 a současně s menší intenzitou i IgG4.

V diferenciální diagnóze GN se srpky jsou především ANCA-pozitivní vaskulitidy, které stejně jako anti-GBM GN nemají proliferaci v glomerulech, sdílejí morfolonii nekroz a ruptur GBM, spolu s rychlým průběhem v klinickém obraze. Většina ANCA-pozitivních vaskulitid má (na rozdíl od anti-GBM GN) poškození glomerulů různého stáří (čerstvé nekrózy i segmentální

sklerotizace). Existuje dobře dokumentovaná skupina pacientů, která má současně anti-GBM a ANCA pozitivní protilátky a současně i morfologické projevy obou chorob (v různých studiích tato skupina tvoří 30–50 % pacientů s anti-GBM, v našem souboru přesahuje 50 %).

Navazující samostatnou problematiku představuje vývoj anti-GBM protilátek u pacientů s Alportovou chorobou po transplantaci ledviny, kde je jiný patofyziologický mechanismus vzniku choroby a také vztah anti-GBM protilátek a membranózní GN.

Literatura

Cui Z, et al. Natural autoantibodies to myeloperoxidase, proteinase 3, and the glomerular basement membrane are present in normal individuals. *Kidney Int* 2010;78: 590–597.

Pedchenko V, et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *NEJM* 2010;22:343–354.

XVIII. trilaterální česko-polsko-německé symposium v nefrologii

se koná 5.–6. 10. 2012 v hotelu Park Inn v Praze

Na symposiu zazní původní sdělení mladých výzkumníků
z oblasti nefrologie / transplantací a přehledové přednášky.

Program symposia a informace o registraci naleznete na stránce:

<http://www.trilateralsymposium2012.org/>

