

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník 3 Číslo 5

Říjen 2005

Informační bulletin
Postgraduální nefrologie

Vydává jako čtvrtletník
Medical Tribune CZ, s. r. o.

MEDICAL TRIBUNE GROUP

Řídí redakční rada:

Předseda:

MUDr. Štefan Vítko, CSc.,
Transplantcentrum IKEM, Praha

Členové:

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová
Sulková, DrSc.,
Koordináční středisko transplantací
a 1. a 3. LF UK, Praha

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.,
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN,
Praha

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.,
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN,
Praha

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.,
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Redakce:

Mgr. D. Lipovská

Vydání umožňuje vzdělávací grant
společnosti Roche, s. r. o.

Zástupce:

MUDr. E. Houbová

Názory publikované v tomto periodiku
se nemusí nutně shodovat s názory
nakladatele nebo sponsora.

Copyright © 2005

Žádná část tohoto časopisu nesmí být
kopírována ani rozmnožována
za účelem dalšího rozšiřování v jakékoli
formě či jakýmkoli způsobem bez
písemného souhlasu vlastníka
autorských práv.

Registrováno pod č. MK ČR E 14238
ISSN: 1214-178X

OBSAH

- *Nejen fokálně segmentální glomeruloskleróza, ale i glomeruloskleróza u jiných glomerulopatií je důsledkem kritického úbytku podocytů* 66
- *Cirkulující zánětlivé endotelové buňky mohou přispívat u pacientů s renální vaskulitidou k dysfunkci endotelových progenitorů a progresi onemocnění* 67
- *Nové poznatky o patofyziologických regulacích poruchy fosfokalciového metabolismu: FGF-23 a jeho klinický význam* 69
- *Anémie u diabetiků s onemocněním ledvin nastává podstatně dříve, než u nediabetiků* 70
- *Nové experimentální poznatky o proteinurických nefropatiích* 72
- *Současné užívání statinů s tacrolimem je bezpečnější než s cyklosporinem* 73
- *Myeloablativní chemoterapie a transplantace kmenových buněk u myelomu nebo primární amyloidózy s renálním postižením* 74
- *Onemocnění ledvin spojené s dysfunkcí uromodulinu* 76
- *Dlouhodobé důsledky jednostranné nefrektomie pro dárce ledviny* 78
- *Výsledky transplantací ledvin a transplantací srdce sedm let po vysazení steroidů* 79



www.nefrol.cz

Vydávají:
Česká nefrologická společnost a Česká transplantační společnost



Vychází díky vzdělávacímu grantu společnosti ROCHE s. r. o.



Nejen fokálně segmentální glomeruloskleróza, ale i glomeruloskleróza u jiných glomerulopatií je důsledkem kritického úbytku podocyty

Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE, et al. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2941–2952.

Skleróza glomerulů (glomeruloskleróza) se vyskytuje v pokročilých fázích všech glomerulopatií progredujících do terminálního selhání ledvin (tedy nejen fokálně segmentální glomerulosklerózy, ale i diabetické a hypertenzní nefropatie či IgA nefropatie). Podocyty jsou vysoce diferencované buňky podobné neuronům s velmi omezenou schopností replikace a náhrady ireverzibilně poškozených buněk. Podocyty pokrývají zevní povrch glomerulární bazální membrány, kde jsou kromě mechanické podpory také nejvýznamnější součástí bariéry bránící průniku makromolekul do primární moči. Snížení počtu podocytů korelující se stupněm glomerulosklerózy bylo již v minulosti popsáno např. u diabetické nefropatie (Pagtalunan et al., 1997) či IgA nefropatie (Lemley et al., 2002). Podocyty lze také nalézt v moči pacientů s glomerulosklerózou na podkladě různých primárních nefropatií (Hara et al., 2001). Doklady pro přímý kauzální vztah mezi úbytkem (poklesem počtu) podocytů (podocytopenií) a glomerulosklerózou však dosud chyběly.

V komentované studii využili autoři model transgenických potkanů, kterým byl pod kontrolou pro podocyty specifického promotoru pro podocin vložen gen pro lidský receptor pro toxin záškrtu (difterie). Tento receptor zprostředkující vstup difterického toxinu do buňky je totožný s HB-EGF (heparin vázícím faktorem podobným epidermálnímu růstovému faktoru). Potkani jsou normálně vůči difterickému toxinu rezistentní. Transgenní potkani exprimují lidský receptor pro difterický toxin pouze na podocytech, takže difterický toxin vstupuje pouze do podocytů. Vstup i jediné molekuly difterického toxinu do jakékoli buňky (včetně podocyty) vede k ADP ribosylaci elongačního faktoru 2, zástavě proteosyntézy a apoptóze buňky. Autoři ověřili, že podáním různě velké dávky difterického toxinu (0,5–50 µg/kg) intraperitoneálně lze navodit stupňovanou redukci počtu podocytů. Počet podocytů byl určován jednak počítáním buněk s jádry

pozitivními pro protein WT1 specifický pro podocyty, jednak značením buněk protilátkami proti bílkovině GLEPP-1 opět specifické pro podocyty. Ledviny potkanů byly měsíc po podání difterického toxinu vyšetřeny histologicky, histomorfometricky a pomocí imunofluorescenčních a imunoenzymatických metod.

Pomocí protilátek proti HB-EGF bylo možno prokázat distribuci receptoru pro difterický toxin podél zevního povrchu glomerulární bazální membrány ve stejné lokalizaci jako podocytární protein GLEPP-1. Transgenní potkani, kteří nedostali difterický toxin, nevykazovali žádné známky morfologického poškození ledvin. V závislosti na dávce podaného difterického toxinu bylo možno prokázat různý stupeň podocytopenie (úbytku WT-1 a GLEPP-1 pozitivních buněk). Paralelní se stupněm podocytopenie byla i velikost proteinurie. Potkany bylo možno na základě stupně podocytopenie, histologických změn, proteinurie a renální funkce rozdělit do tří skupin. Deplece podocytů v rozmezí 0–20 % byla provázena jen rozšířením mesangia a přechodnou malou proteinurií. Renální funkce zůstávala trvale normální. Deplece podocytů v rozmezí 21–40 % byla histologicky charakterizována kromě rozšíření mesangia také adhezemi mezi obnaženou glomerulární bazální membránou a Bowmanovým pouzdem a segmentální sklerózou v některých glomerulech (tedy FSGS). Potkani s tímto stupněm podocytární deplece měli stále jen malou – ale již trvalou – proteinurii a normální renální funkci. Kritický byl pokles počtu podocytů pod 60 % (deplece podocytů vyšší než 40 %). U těchto potkanů byla kromě histologických změn zmíněných u předchozího stadia přítomna již i globální skleróza glomerulů, proteinurie byla trvalá a nefrotická a renální funkce již byla snížena.

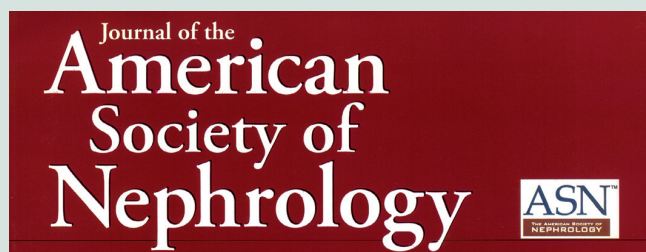
V tomto experimentálním modelu tedy bylo možno jednoznačně prokázat kauzální vztah mezi navozenou deplecí podocytů (podocytopenií) a závažností glomerulární léze, tj. její reverzibilitou či ireverzibilitou a rizikem progresu do terminálního selhání ledvin.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Podocytopenie různého stupně je zřejmě přítomna i u všech progresivních glomerulopatií u lidí a stupeň podocytopenie může být i u lidských glomerulopatií nejdůležitějším prognostickým faktorem vzhledem k riziku vývoje terminálního selhání ledvin.

Podocytopenie může i u lidí vznikat primárním poškozením podocytů, a to jak v důsledku geneticky podmíněných změn (mutace některých podocytárních proteinů, např. nefrinu, podocinu či α -aktininu 4), tak virového (HIV, parvoviry) či toxického (heroin) poškození podocytů, častěji je ale asi sekundární poškození podocytů v důsledku glomerulární hypertenze a hypertrofie glomerulů. Zatímco primární ztrátu podocytů v důsledku genetického, toxického či virového



poškození v současné době nelze ovlivnit, mohli bychom ovlivnit ztrátu podocytů vznikající sekundárně v důsledku glomerulární hypertenze, např. dosažením nízkého cílového krevního tlaku, podáváním inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu či antagonistů angiotensinu, event. i nízkoproteinovou dietou.

Více informací o biologii podocytů by mohlo pomoci zasáhnout i přímo do procesu apoptózy podocytů. V modelu 5/6 nefrektomie byla prokázána ve sklerotických (a méně i dosud nesklerotických) glomerulech zvýšená tvorba thymosinu $\beta 4$, který hraje důležitou roli v indukci fibrózy, angiogenezi a hojení (Xu et al., 2005). Další informace o genech exprimovaných a proteinech produkovaných sklerotickými glomeruly nebo ještě lépe primárně či sekundárně poškozenými podocyty by mohly být potenciálně využitelné terapeuticky.

Nedávno bylo prokázáno, že kortikosteroidy (dexamethason) působí v experimentu přímo na kultivované myši podocyty a indukují v nich tvorbu některých proteinů, které mohou podocyty před apoptózou chránit (např. ciliary neurotrophic factor, αB -krystalin, nebo heat shock protein 27) (Ransom et al., 2005). Podobně bylo prokázáno u potkanů v modelu nefrotického syndromu navozeného aminonukleosidem puromycinu, že cyklosporin snižuje patologicky zvýšenou expresi proteinu ZO-1 (Kim et al., 2005), který se podílí na vytváření struktury přepážky mezi výběžky podocytů (slit diaphragm). Je možné, že kortikoidy a cyklosporin nenavozují remisi nefrotického syndromu s minimálními změnami glomerulů či fokálně segmentální glomerulosklerózy působením na stále marně hledaný cirkulující permeabilitní faktor tvořený snad lymfocyty T, ale že jejich antiproteinurický účinek souvisí s jejich přímým působením na podocyty.

Nelze tedy pochybovat o tom, že pozornost molekulárních biologů i nefrologů se bude v nejbližší budoucnosti zaměřovat stále více na podocyty. Doufejme, že tento „podocentrický“ posun v pohledu na glomerulární onemocnění přinese v dohledné době prospěch i našim pacientům.

Literatura

- Hara M, Yanagihara T, Kihara I. Urinary podocytes in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 2001;89:342–347.
- Kim BS, Park HC, Kang SW, et al. Impact of cyclosporin on podocyte ZO-1 expression in puromycin aminonucleoside nephrosis rats. *Yonsei Med J* 2005;46:141–148.
- Lemley KV, Lafayette RA, Safai M, et al. Podocytopenia and disease severity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2002;61:1475–1485.
- Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S, et al. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *J Clin Invest* 1997;99:342–348.
- Ransom RF, Vega-Warner V, Smoyer WE, et al. Differential proteomic analysis of proteins induced by glucocorticoids in cultured murine podocytes. *Kidney Int* 2005;67:1275–1285.
- Xu BJ, Shyr Y, Liang X, et al. Proteomic patterns and prediction of glomerulosclerosis and its mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2967–2975.

Cirkulující zánětlivé endotelové buňky mohou přispívat u pacientů s renální vaskulitidou k dysfunkci endotelových progenitorů a progresi onemocnění

Holmen C, Elsbeikh E, Stenvinkel P, et al. Circulating inflammatory endothelial cells contribute to endothelial progenitor cell dysfunction in patients with vasculitis and kidney involvement. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3110–3120.

U pacientů s různými typy cévního poškození včetně pacientů s vaskulitidou byly již v minulosti prokázány cirkulující endotelové buňky (Woywodt et al., 2003). Tyto cirkulující endotelové buňky lze rozdělit podle povrchových znaků do dvou skupin: a) endotelové progenitorové buňky (EPC), které pocházejí z kostní dřeně a lze je charakterizovat např. membránovou expresí receptoru pro vaskulární endotelový růstový faktor (VEGFR-2) a schopností reendotelizovat poškozené úseky cév; b) zánětlivé endotelové buňky (IEC), které se pravděpodobně uvolňují z poškozených cév a jejich přítomnost v cirkulaci je známkou poškození cévní stěny.

Wegenerova granulomatóza je stejně jako jiné ANCA-asociované vaskulitidy charakterizována přítomností protilátek proti cytoplasmě neutrofilů (ANCA), které zprostředkovávají poškození endotelu aktivovanými neutrofily a také přítomností protilátek proti membráně endotelových buněk (Holmen et al., 2004). Množství cirkulujících zánětlivých endotelových buněk by mohlo být u ANCA-asociované vaskulitidy markerem aktivity cévního zánětu.

Autoři v komentované práci testovali hypotézu, že cirkulující zánětlivé endotelové buňky: 1) jsou fenotypově odlišné od endotelových progenitorových buněk; 2) mohou být markerem aktivity onemocnění; 3) přispívají k progresi onemocnění tím, že navozují dysfunkci endotelových progenitorových buněk.

Byla studována skupina 36 anti-PR3-ANCA pozitivních pacientů (16 s nově diagnostikovaným aktivním onemocněním, 20 v remisi onemocnění) a skupina 20 věkově srovnatelných zdravých dobrovolníků.

Cirkulující zánětlivé endotelové buňky byly charakterizovány jako endotelové buňky exprimující VAP-1 (vaskulární adhezní protein-1) a MICA (MHC class I-related chain A), endotelové progenitorové buňky byly izolovány a kultivovány a charakterizovány mj. pomocí protilátek proti VEGFR-2 a endotelové NO syntáze (eNOS). Byla také testována schopnost VAP-1

Journal of the
**American
Society of
Nephrology**

ASN
AMERICAN
SOCIETY OF
NEPHROLOGY

a MICA pozitivních endotelových buněk tvořit pro neutrofilů specifické chemokiny (např. IL-8, ENA nebo MIP-1 α). Dále byl testován vliv supernatantu těchto buněk na migraci neutrofilů a na proliferaci endotelových progenitorových buněk. Pomocí imunohistochemie byla studována u dvou pacientů přítomnost VAP-1 a MICA pozitivních buněk v biopsicky odebraných vzorcích ledvin.

U pacientů s Wegenerovou granulomatózou a zejména u pacientů s aktivní vaskulitidou byl počet cirkulujících zánětlivých (VAP-1 a MICA pozitivních) endotelových buněk ve srovnání s kontrolami významně zvýšen. Tyto buňky exprimovaly různé markery zralých endotelových buněk, neexprimovaly ale marker CD133 specifický pro progenitory a neproliferovaly. Počet kolonií endotelových progenitorových buněk (pozitivních na VEGFR-2 a eNOS) byl naopak u Wegenerovy granulomatózy v remisi a zejména u aktivní vaskulitidy ve srovnání s kontrolami významně snížen. Endotelové progenitorové buňky exprimovaly marker CD133, ale neexprimovaly ani VAP-1, ani MICA. Koncentrace chemokinů specifických pro neutrofilů byly v supernatantu z VAP-1 a MICA pozitivních buněk od pacientů s aktivní Wegenerovou granulomatózou ve srovnání s pacienty v remisi a kontrolami zvýšeny. Supernatant z VAP-1 a MICA pozitivních (zánětlivých) endotelových buněk inhiboval proliferaci endotelových progenitorových buněk a jejich schopnost migrovat po podání vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF). V biopsických vzorcích dvou pacientů s Wegenerovou granulomatózou bylo možno prokázat expresi VAP-1 a MICA na endotelových buňkách v ledvinách. Počet cirkulujících zánětlivých endotelových buněk koreloval pozitivně s počtem leukocytů, CRP a počtem vaskulitidou postižených orgánů a negativně s koncentrací hemoglobinu.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Základním přínosem komentované práce je rozlišení dvou subpopulací cirkulujících endotelových buněk: endotelových progenitorových buněk (CD133 pozitivních), které pocházejí z kostní dřeně a mají schopnost reendotelizovat poškozené cévy, a zánětlivých endotelových buněk, které se zřejmě uvolňují do cirkulace při poškození cévní stěny a které produkují chemokiny atrahující neutrofilů a inhibují proliferaci a migraci endotelových progenitorů, a bojení cévních lézí tedy pravděpodobně zhoršují. Pacienti s aktivní ANCA-asociovanou renální vaskulitidou měli zvýšený počet cirkulujících zánětlivých endotelových buněk, ale snížený počet endotelových progenitorových buněk, u pacientů v remisi počet cirkulujících zánětlivých endotelových buněk klesal a počet endotelových progenitorů stoupal, cirkulující zánětlivé endotelové buňky však zůstávaly i u pacientů v remisi vyšší než u zdravých kontrol.

Autoři ukázali na vztah mezi cirkulujícími zánětlivými buňkami a počtem leukocytů a CRP, zajímavé by bylo vědět, zda cirkulující zánětlivé buňky korelují také s titrem anti-PR3 protilátek. Je pravděpodobné (jak uvádějí i autoři), že pozorované změny nejsou specifické ani pro Wegenerovu granulomatózu, ani pro ANCA-asociované vaskulitidy. Přesto není vyloučeno, že např. mezi anti-PR3 pozitivní Wegenerovou granulomatózou a anti-MPO pozitivní mikroskopickou polyangiitidou mohou být v počtu cirkulujících zánětlivých endotelových buněk významné rozdíly vzhledem k demonstrovanému vztahu mezi počtem cirkulujících zánětlivých endotelových buněk a počtem postižených orgánů a obvykle rozsáhlejšímu orgánovému poškození u Wegenerovy granulomatózy. Zatím také nevíme, zda má počet cirkulujících zánětlivých endotelových buněk nebo endotelových progenitorů před zahájením terapie prognostický význam, a jaký je časový vývoj poklesu cirkulujících zánětlivých endotelových buněk a vzestupu endotelových progenitorů ve vztahu k poklesu titru ANCA, CRP, plazmaferézám, imunosupresivní léčbě a jejímu typu.

Pacienti s chronickým selháním ledvin mají ve srovnání se zdravými kontrolami významně snížený počet endotelových progenitorových buněk v periferní cirkulaci (De Groot et al., 2004). Uremické sérum inhibuje diferenciaci a funkční aktivitu endotelových progenitorů. Po zahájení dialyzační léčby počet cirkulujících endotelových progenitorů stoupá. K poklesu cirkulujících endotelových progenitorů může přispívat i deficit erytropoetinu. Snížený počet endotelových progenitorů může být jedním z faktorů přispívajících k velmi vysokému kardiovaskulárnímu riziku pacientů s chronickým selháním ledvin. V komentované studii měla ale jen asi třetina pacientů pokročilou chronickou renální insuficienci (sérový kreatinin vyšší než 300 μ mol/l). Uremie tedy nemohla být hlavní ani jedinou příčinou poklesu cirkulujících endotelových progenitorů.

Nové informace o cirkulujících endotelových buňkách u ANCA-asociované renální vaskulitidy nemusí mít význam pouze pro monitoraci aktivity onemocnění. Počet endotelových progenitorů lze zvýšit např. podáváním erytropoetinu (Heenschen et al., 2003) nebo statinů (Walter et al., 2004). Lze tedy předpokládat, že cirkulující endotelové buňky a endotelové progenitorové buňky zůstanou i nadále v pozornosti nejen experimentálních nefrologů, ale i kliniků. Některé běžně užívané léky (erytropoetin, statiny) mohou také získat nové, nečekané indikace.

Literatura

- De Groot K, Bahlmann FH, Sowa J, et al. Uremia causes endothelial progenitor cell deficiency. *Kidney Int* 2004;66:641–646.
- Heenschen C, Aicher A, Lehmann R, et al. Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization. *Blood* 2003;102:1340–1346.
- Holmen C, Christensson M, Pettersson E, et al. Wegeners granulomatosis is associated with organ-specific anti-endothelial cell antibodies. *Kidney Int* 2004;66:1049–1060.

Walter DH, Dimmeler S, Zeiher AM. Effects of statins on endothelium and endothelial progenitor cell recruitment. *Semin Vasc Med* 2004;4:385–393.

Woywodt A, Streiber F, de Groot K, et al. Circulating endothelial cells as markers of ANCA-associated small-vessel vasculitis. *Lancet* 2003;361:206–209.

Nové poznatky o patofyziologických regulacích poruchy fosfokalciového metabolismu: FGF-23 a jeho klinický význam

*Nakanishi S, Kazama J, Nii-Kono T, Omori K, Yamashita T, Fukumoto S, Gejyo F, Schigematsu T, Fugakawa M. Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 2005;67:1171–1178.*

FGF-23 (fibroblast growth factor 23) je nově rozpoznávaný růstový faktor, který výrazně zasahuje do regulace koncentrace fosforu v krvi. Ukazuje se, že se výrazně uplatňuje v patogenezi poruchy fosfokalciového metabolismu provázející selhání ledvin. Bylo sledováno, jaké jsou jeho koncentrace ve vztahu k tíži hyperparathyreózy, a to nejen v době měření, ale i v prospektivním dvouletém období.

Do prospektivní studie bylo zahrnuto celkem 103 pacientů dialyzovaných pro chronické selhání ledvin déle než 10 let a s koncentrací PTH nižší než 300 pg/ml (stanoveno jako intaktní PTH; koncentrace se pohybovaly v rozmezí 6–300 pg/ml), adekvátně dialyzovaných a bez předchozí parathyreoidektomie, nikdo z nich neměl diabetes mellitus. Byly odebrány krevní vzorky a séra zmrazena při –80 °C po dobu dvou let. Pacienti byli poté dva roky klinicky sledováni, byli dialyzováni oproti roztoku s koncentrací kalcia 1,5 mmol/l a z hlediska kostní nemoci byli léčeni tak, aby se jejich koncentrace PTH pohybovala mezi 150–300 pg/ml, koncentrace kalcia v krvi nebyla vyšší než 2,63 mmol/l a koncentrace fosforu v séru byla nižší než 2,42 mmol/l (tuto koncentraci bychom považovali dle současných doporučení za vysokou). Analoga či metabolity vitamínu D a/nebo vazače fosfátu v gastrointestinálním traktu byly indikovány ošetřujícím lékařem dle vývoje laboratorních ukazatelů.

Po dvouletém období byla stanovena koncentrace PTH a pacienti byli dle výsledku rozděleni do dvou skupin: první představovali ti, u nichž se koncentrace PTH během dvou let zvýšila na více než 300 pg/ml, případně byla provedena intervence na příštích tělískách; druhou skupinu tvořili pacienti s koncentrací PTH nižší než 300 pg/ml.



Do první skupiny, označené jako „refractory“ hyperparathyreóza, náleželo 17 osob, druhá skupina, vyhodnocená jako „kontrolovaná“ aktivita příštích tělísek, zahrnovala 86 osob, tedy většinu.

Byly stanoveny parametry fosfokalciového metabolismu včetně kostního izoenzymu alkalické fosfatázy, intaktní PTH a FGF-23 (metodou ELISA; detekce kompletní molekuly).

Všech 103 pacientů bylo vyšetřeno opět po dvou letech (nulová mortalita). Nikdo z nich nepodstoupil během sledovaného období intervenci na příštích tělískách.

Na vstupu do studie byla koncentrace FGF-23 velmi variabilní, v rozmezí od 14 do 98 646 ng/l, rozdíl tedy představoval několik řádů (koncentrace u zdravých dobrovolníků byla 27,8 ± 9,0 ng/ml).

Pacienti, kteří byli po dvou letech klasifikováni jako „refrakterní“ z hlediska aktivity příštích tělísek, měli výrazně vyšší vstupní koncentraci FGF-23 (uvedeno v grafu bez číselného vyjádření, rozdíl průměrných hodnot více než trojnásobný, $p < 0,001$). Žádný další ze sledovaných laboratorních ukazatelů (Ca, P, ALP, PTH) nepřispěl k predikci pozdější elevace PTH.

Autoři současně ukázali, že FGF-23 byl zjištěn v kostní tkáni (bioptické vzorky odebrané z hřebene kyčelní kosti). V tkáni příštích tělísek jeho přítomnost zjištěna nebyla.

Při rozdělení pacientů podle koncentrace FGF-23 do skupiny s koncentrací $< 7\,500$ ng/l a $\geq 7\,500$ ng/l nebyl na počátku sledování zjištěn žádný rozdíl v koncentracích parathormonu mezi takto definovanými podskupinami, avšak po dvouletém období se ukázalo, že ti pacienti, jejichž výchozí koncentrace FGF-23 byla vyšší než 7 500 ng/l, mají výrazně vyšší hodnoty PTH. Ukazuje se tedy, že vyšší koncentrace FGF-23 mohou být určitým prediktorem pro pozdější rozvoj hyperparathyreózy. Autoři uzavírají, že stanovení FGF-23 by mohlo představovat příslib pro odhad budoucího vývoje kostní nemoci u dialyzovaných pacientů.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Je známo, že významnou terapeutickou cestu pro dosažení úpravy nadměrné aktivity příštích tělísek při selhání ledvin (sekundární hyperparathyreóza) představuje podání metabolitů či analog vitamínu D. Praktická aplikace těchto léků však má četná úskalí. Nejvíce je v povědomí riziko hyperkalcémie a hyperfosfatémie.

Koncentrace kalcia a fosforu v krvi se zvýší vlivem vitamínu D tehdy, pokud absorpce těchto minerálů v GIT převyšuje jejich apozici do kostí. Apozice do kostí je problematická za dvou zcela rozdílných situací: buď je kostní přestavba natolik snižena, že není možné fosfor ani vápník do osteoidu zabudovat (neboť nemi-neralizovaný osteoid není k dispozici, nevytvořil se),

nebo je kostní přestavba natolik rychlá, že uvolňování vápníku a fosforu z kosti je vyšší než případná mineralizace vytvářeného osteoidu. První situace je známa jako adynamická forma kostní nemoci, její příčiny jsou komplexní a je jisté, že naše znalosti o nich jsou podstatně menší, než bychom si přáli. Jednou z možných příčin je i nepřiměřená terapie vitamínem D. Druhá situace znamená neúspěšnou léčbu, hovoříme o tzv. rezistenci na vitamin D. Ukazatele, které by mohly pomoci odhadnout, že daný pacient bude na konzervativní terapii rezistentní, v klinické praxi chybějí. Koncentrace PTH je v tomto smyslu jen hrubě orientační, poněkud přínosnější je velikost příštích tělísek.

FGF-23 je nedávno rozpoznáný cirkulující fosfaturový faktor. Jeho koncentrace v krvi prudce stoupá po fosfátové zátěži a jeho hlavním fyziologickým účinkem je zvýšení fosfatúrie. Současně působí inhibičně na syntézu kalcitriolu v ledvinách. Znamená to, že při zvýšení sérové koncentrace fosforu nastává zvýšení FGF-23, důsledkem tohoto zvýšení je sice normalizace fosfatémie (při zachovalé funkci ledvin), ale současně snižování koncentrací kalcitriolu. Takto vzniklý deficit kalcitriolu indukuje rozvoj sekundární hyperparathyreózy.

Při selhání ledvin navíc chybí fosfaturová odpověď, FGF-23 je zvýšeno až v rozsahu tří řádů (Imanishi, 2004).

Poznatky o FGF-23 jsou v začátcích. Studie jsou dosud prakticky jen z japonských pracovišť, faktor nepatří k běžně stanoveným parametrům. Objevuje se však hypotéza, že může být zodpovědný za snížení produkce kalcitriolu v časných fázích poklesu funkce ledvin. Dosud se předpokládalo, že pokles syntézy kalcitriolu probíhá paralelně se zánikem funkčního renálního parenchymu. Ukazuje se však, že FGF-23 působí pokles kalcitriolu dříve (Gutierrez, 2005). Protože vzestup koncentrace FGF-23 nastává při zátěži fosforem a při hyperfosfatémii, znamená to, že kontrola hodnot fosfatémie má pro zachování produkce kalcitriolu klíčovou roli a že patogenetická role hyperfosfatémie v časných fázích renálního poškození je pro pozdější vývoj renální kostní choroby primární a klíčová (Shigematsu, 2004).

K těmto poznatkům přináší práce další poznatky o významu FGF-23 při renálním selhání. Zdá se, že stanovení FGF-23 by mohlo přispět k rozpoznání pacientů rizikových z hlediska pozdějšího rozvoje refrakterní hyperparathyreózy. Výzkumy v této oblasti jsou však v počátku.

Literatura

Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;26:2205–2215.

Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, et al. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int* 2004;65:1943–1946.

Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, et al. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004;44:250–256.

Anémie u diabetiků s onemocněním ledvin nastává podstatně dříve než u nediabetiků

El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, Crook ED, Brown WW, Grimm R, Bakris GL, Keane W, Flack JM. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency. *The Kidney Early Evaluation Program. Kidney Int* 2005;67:1483–1488.

Americká National Kidney Foundation iniciuje programy, zaměřené na aktivní vyhledávání osob ohrožených onemocněním ledvin. Jeden z těchto programů je prezentován v předložené studii. Jde o program KEEP (The Kidney Early Evaluation Program).

Bylo vyšetřeno šest tisíc osob s některým z těchto rizik pro onemocnění ledvin: diabetes mellitus, hypertenze, pozitivní rodinná anamnéza diabetu či hypertenze nebo onemocnění ledvin. Byly sledovány hodnoty hemoglobinu, glykémie a kreatininu v séru. Pacienti byli považováni za anemické, pokud koncentrace hemoglobinu byla nižší než 120 g/l (muži i ženy starší než 50 let), resp. nižší než 110 g/l (ženy mladší než 50 let) – tato kritéria odpovídají kritériím K/DOQI pro posuzování renální anémie (www.kdoqi.org). Z hodnot kreatininu byla výpočtem určena clearance kreatininu, použita byla zjednodušená rovnice MDRD (viz příl. 1) a sledovaným osobám byla přiřazena příslušná klasifikace CKD (stadium 1–5, viz příl. 2), pro nízký počet byly sloučeny stadium 4 a stadium 5 do jedné podskupiny. Jako diabetici byli vyhodnoceni pacienti s glykemií na lačno vyšší než 6,9 mmol/l či bez lačnění vyšší než 11,1 mmol/l nebo ti, kteří uvedli, že diabetem trpí. Pro další analýzu byli srovnáni diabetici versus nediabetici, a to ve výskytu a tíži anémie a ve vztahu případné anémie k funkci ledvin (tj. ke stadiu CKD).

Byli zařazeni jen ti z vyšetřených, u nichž byla k dispozici kompletní data: 5 380 osob. Z nich mělo diabetes 27 %; u 5 % byl diabetes zjištěn de novo, ostatních 95 % byli diabetici, kteří o své nemoci věděli a sami ji uvedli. Snížení funkce ledvin, posuzované jako snížení vypočítané clearance kreatininu < 1,0 ml/s byla zjištěna u 16 % souboru, přitom jen 5 % osob mělo vyšší koncentraci kreatininu v séru než horní referenční mez, u diabetiků bylo snížení funkce ledvin pravděpodobnější. Třetina osob měla hodnotu clearance kreatininu < 1,5 ml/s a přibližně polovina v rozmezí 1,0–1,5 ml/s. Procentuální zastoupení hodnot clearance kreatininu < 1,0 ml/s bylo v souboru diabetiků i nediabetiků přibližně stejné, avšak podíl snížené funkce (CKD 3–5) byl u diabetiků výrazně vyšší než u nediabetiků (1,5 vs. 0,6 stadium CKD 4 plus 5; 21,2 vs. 12,0 stadium CKD 3). Anémii, tj. snížení hemoglobinu



Příl. 1 Zjednodušená MDRD rovnice
Clearance kreatininu u mužů = $186,3 \times (\text{koncentrace kreatininu v séru v mg/dl}^{-1,154}) \times (\text{věk v letech}^{-0,203})$
Clearance kreatininu u žen = clearance kreatininu u mužů $\times 0,742$

Příl. 2 Stadia chronického onemocnění ledvin podle klasifikace K/DOQI
CKD 1 = GF $\geq 1,5$ ml/s
CKD 2 = GF 1,0–1,49 ml/s
CKD 3 = GF 0,5–0,99 ml/s
CKD 4 = GF 0,25–0,49 ml/s
CKD 5 = GF $< 0,25$ ml/s

pod uvedené hodnoty, mělo 3 % mužů a 10 % žen. Výskyt anémie u diabetiků byl výrazně vyšší (12 %) než u nediabetiků (6 %). Statistickou metodou vypočítané relativní riziko pro anémii bylo u diabetiků 1,63 ($p < 0,001$).

Rozdíl ve výskytu anémie mezi diabetiky a nediabetiky však závisel na renální funkci. Pokud byla funkce ledvin normální, resp. vyšší než 1,5 ml/s, prevalence anémie byla celkově malá a nelišila se mezi diabetiky a nediabetiky (8,7 vs. 6,9 %). Nevelký, nicméně statisticky již významný rozdíl se ukázal při hodnotách clearance kreatininu 1,0–1,5 ml/s, byť byl výskyt anémie rovněž nízký (7,5 % vs. 5 %; $p = 0,015$). Velmi výrazný rozdíl byl však zjištěn pro hodnoty clearance kreatininu 0,5–1,0: zatímco nediabetici s anémií představovali 7,9 % všech pacientů nediabetiků této kategorie funkce ledvin, u diabetiků se anémie vyskytla ve 22,2 %, tedy téměř třikrát častěji ($p < 0,001$). Při poklesu clearance kreatininu pod 0,5 ml byla anémie častá u diabetiků i nediabetiků (52 % vs. 50 %; ns). V této kategorii byl tedy výskyt anémie u poloviny pacientů, bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost diabetu.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Autoři zjistili častější výskyt anémie u diabetiků než u nediabetiků a rovněž to, že výskyt anémie souvisí se stupněm snížení funkce ledvin. Tato závislost má následující charakteristiku: při normální či jen snížené funkci ledvin není mezi diabetiky či nediabetiky ve výskytu anémie rozdíl a procento anemických pacientů je podle očekávání malé. Při středně snížené funkci ledvin je však anémie přítomna u více než 20 % diabetiků, což je výrazně odlišné od nediabetiků, kde je výskyt přibližně třikrát nižší. Při pokročilém snížení funkce ledvin je anémie častá, postihuje přibližně polovinu diabetiků i nediabetiků, tj. mezi diabetiky a nediabetiky již není ve výskytu anémie rozdíl.

To znamená, že zatímco u nediabetiků se anémie rozvíjí až při pokročilejším snížení funkce ledvin, u diabetiků nastává pokles hemoglobinu významně dříve. Jinými slovy, diabetici jsou nepříznivému vlivu

spojenému se subklinicky se manifestující anémií vystaveni již v časných stádiích poklesu funkce ledvin, a tedy vlastně i dříve.

Většina diabetiků trpících nefropatií má diabetickou nefropatii, jen u menší části se jedná o vaskulární postižení a u některých je pochopitelně i jiná, na diabetu nezávislá diagnóza. Diabetická nefropatie však převažuje. Jaké jsou příčiny poklesu hemoglobinu a časného vzniku anémie u postižení ledvin spojeného s diabetem při diabetické nefropatii?

Hlavním faktorem zodpovědným za renální anémii je pokles produkce erytropoetinu. Za normálních okolností nastává při anémii exponenciální nárůst koncentrace erytropoetinu v séru, paralelně k tíži anémie. Při poklesu funkce ledvin pod určitou mez se tento vzestup neobjeví. Udává se, že přibližně od hodnot clearance kreatininu 0,5–0,8 ml/s je již produkce erytropoetinu v odpovědi na podnět nepostačující. U diabetiků však pokles erytropoetinu nastává podstatně dříve. Dokonce byl popsán u diabetiků i při ještě normální funkci ledvin a v přehledovém článku uvádí Thomas et al. (2004) dvě hlavní základní možné příčiny: poškození renálního intersticia v časných stádiích nefropatie (erytropoetin je produkován peritubulárními fibroblasty v renálním intersticiu) a důsledek autonomní neuropatie (uvolňování erytropoetinu je modulováno sympatickým nervovým systémem a tato cesta může být při autonomní neuropatii narušena). Možných příčin je však víc, všechny jsou dosud v rovině hypotéz (Dikow, 2002). Není známo, zda na rozvoj anémie má vliv stav kompenzace diabetu.

Vliv erytropoetinu na anémii cíleně u diabetiků byl zatím sledován jen na početně nevelkých souborech. I když zjistily příznivý efekt na celkovou kvalitu života či dokonce na úpravu ortostatické hypotenze (Hoeldtke, 2003), nejsou vzhledem k malému počtu sledovaných považovány za průkazné. Probíhá však studie ACORD (Anaemia Correction in Diabetes), která by měla ukázat přínos terapie erytropoetinem v časných stádiích diabetické nefropatie.

Hlavní příčinou anémie u diabetické nefropatie je tedy shodně s ostatními nefropatiemi deficit erytropoetinu, pokles sérových koncentrací erytropoetinu však nastává podstatně dříve a diabetici jsou tedy ohroženi anémií již v časnějších stádiích onemocnění. Až čtvrtina diabetiků má anémii i při mírně snížené funkci ledvin. Vzhledem k závažnosti anémie pro rozvoj komplikací (kardioanemický syndrom) a negativnímu prognostickému významu těchto komplikací je tento nálezkem potřeba považovat za velmi závažný a léčbě anémie u diabetiků je třeba věnovat podstatně více pozornosti než dosud.

Literatura

Bosman DR, Macdougall IC, Winkler AS, et al. Anaemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diab Care* 2001;24:495–499.

Dikow R, Schwenger V, Schomig M, Ritz E. How should we manage anaemia in patients with diabetes? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 1):67–72.

Hoeldtke RD, Streeten DHP. Treatment of orthostatic hypotension with erythropoietin. *N Engl J Med* 1993;329:611–615.

Thomas S, Rampersad M. Anaemia in diabetes. *Acta Diabetol* 2004;41:S13–S17.

Nové experimentální poznatky o proteinurických nefropatiích

Takase O, Marumo T, Omaki N, Hirabashi J, Takayanagi A, Hisbikawa K, Hayashi M, Shimizu N, Fujita T, Saruta T. NF- κ B-dependent increase in intrarenal angiotensin II induced by proteinuria. *Kidney Int* 2005;68:464–473.

Již poměrně dlouhou dobu se předpokládá, že intrarenální exprese komponent systému renin-angiotensin (RAS) je řízena jinými mechanismy než hladinami cirkulujícího angiotensinu II. Blokáda intrarenální aktivity systému RAS je přitom klíčovým opatřením současné renoprotektivní terapie. Hypertenze, diabetes i proteinurie jsou prokázány rizikové faktory zvyšující intrarenální aktivitu RAS. Bližší poznání patofyziologických mechanismů je velmi důležité, protože jejich případná blokáda může přinést nové budoucí postupy v renoprotekci.

Cílem této práce bylo v experimentálním modelu proteinurické nefropatie prokázat, že proteinurie zvyšuje aktivitu transkripčního faktoru NF- κ B. Proteinurie byla navozena jednostrannou nefrektomií u šestitýdenních samic laboratorního potkana kmene Wistar s následným intraperitoneálním podáním bovinního albuminu. Některá zvířata dostala do renální arterie rekombinantní adenovirus obsahující specifický inhibitor faktoru NF- κ B ještě před podáním albuminu. Tyto skupiny byly použity proto, aby se jasně odlišil účinek tohoto transkripčního faktoru. Po sedmidenním podávání albuminu byla zvířata usmrcena a ledvina odstraněna, její části pak byly fixovány pro další molekulárně-biologické vyšetření (Western Blot, RT-PCR, imunohistologické vyšetření).

Autoři zjistili, že blokáda aktivace intrarenálního transkripčního faktoru NF- κ B vedla u zvířat s proteinurií ke snížení produkce proteinu i exprese mRNA intrarenálního angiotensinogenu a angiotensinu II. Tato blokáda nevedla ke změnám v expresi ACE ani receptoru typu 2 pro angiotensin II. Exprese ACE2, enzymu, který metabolizuje angiotensin I a II, byla u kontrolních zvířat snížena v buňkách proximálních

tubulů. U zvířat, jimž byl aplikován inhibitor transkripčního faktoru, se ale nezměnila.

Tato studie přesvědčivě prokázala, že proteinurie zvyšuje intrarenální aktivitu angiotensinu II a že toto zvýšení závisí na aktivaci transkripčního faktoru NF- κ B. Na tomto mechanismu se mohou rovněž podílet snížená exprese ACE2 a zvýšená exprese angiotensinogenu. Protože je transkripční faktor NF- κ B spouštěčem genů pro prozánětlivé cytokiny hrající roli ve fibrogenezi, lze předpokládat, že jeho terapeutická blokáda může být v budoucnu jedním z nových renoprotektivních opatření u proteinurických nefropatií.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

V současnosti je široce přijímána hypotéza o vlivu proteinurie v progresi chronických proteinurických nefropatií. Předpokládalo se, že proteinurie zvyšuje přepis prozánětlivých genů uplatňujících se v následném tkáňovém poškození a vzniku fibrózy. Transkripčním faktorem neboli spouštěčem přepisu těchto genů je právě NF- κ B. Autoři tohoto experimentu blokovali aktivitu tohoto transkripčního faktoru tak, že metodou tzv. genové terapie použili adenovirus jako vektor k zakomponování funkční části I κ B do genomu především proximálních tubulů. Adenovirus byl aplikován do renální arterie, a je tedy pravděpodobné, že byl většinou zachycen právě v ledvině. V případě blokády NF- κ B nedošlo u proteinurických zvířat ke zvýšení aktivity angiotensinu II. Tato práce je tak jasným důkazem, že se NF- κ B přímo uplatňuje ve zprostředkování tkáňového poškození u proteinurických nefropatií. Již dlouho je známo, že proteinurie zvyšovala intrarenální aktivitu RAS, ale mechanismus nebyl dosud zřejmý (Mezzano, 2001). Tato komentovaná práce je významná rovněž tím, že sledovala exprese angiotensin-konvertujícího enzymu 2, který pravděpodobně snižuje aktivitu angiotensinu I a II (Crackower, 2002). Tato práce tak našla dva cíle nové možné renoprotekce: blokádu NF- κ B a aktivaci ACE2. Potíž je v tom, že metoda genové terapie je zatím obtížně představitelná v klinice. Množství podaného adenoviru jako vektoru by bylo u lidí obrovské i nákladné a rovněž není jasné, zda by nemohlo dojít k nějaké náhodné mutaci a přenosu závažného onemocnění. Jinou metodou genového přenosu je použití liposomů, ale technologie jejich přípravy je náročná. Rovněž si není možné představit dlouhodobou „celotělovou“ blokádu tak základního transkripčního faktoru, jako je právě NF- κ B. Nemocní by byli vystaveni minimálně vyššímu riziku infekcí. Intrarenální podání je zase zjevně invazivní metodou.

Hlavní význam této studie tak zatím vidím v průkazu role NF- κ B v aktivaci intrarenálního systému RAS u proteinurických nefropatií. Od patofyziologických poznatků po jejich klinické uplatnění je asi zatím daleko.



Literatura

Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002;417:822–828.

Mezzano SA, Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension* 2001;38:635–638.

Současné užívání statinů s tacrolimem je bezpečnější než s cyklosporinem

Lemahieu WPD, Hermann M, Asberg A, Verbeke K, Holdaas H, Vanrenterghem Y, Maes BD. Combined therapy with atorvastatin and calcineurin inhibitors: No interaction with tacrolimus. *Am J Transplant* 2005;5:2236–2243.

Kardiovaskulární komplikace představují nejčastější příčinu morbidit a mortality u nemocných po orgánových transplantacích. Výskyt hyperlipidémie je u těchto nemocných častější než u běžné populace. To je důvodem časté preskripce statinů také u nemocných po transplantaci ledviny. Je bohužel známo, že současná léčba statiny a cyklosporinem A zvyšuje riziko vzniku závažných nežádoucích účinků této léčby – především rhabdomyolýzy. Tato skutečnost je vysvětlována kompetitivním inhibičním efektem cyklosporinu na katabolismus statinů. Místem „soutěže“ cyklosporinu a statinů je především cytochrom P450 3A4 a P-glykoprotein. Proto jsou většinou používány nižší dávky statinů právě u těch nemocných, kteří současně užívají také cyklosporin A.

Tacrolimus nebo cyklosporin A, oba kalcineurinové inhibitory, se v současnosti používají ve většině transplantčních centrech jako základní stavební kameny imunosuprese po transplantaci ledviny. Z klinických pozorování vyplývá překvapivý fakt, že kombinace tacrolimu a statinů je bezpečnější než kombinace cyklosporinu a statinů. Současné experimenty *in vivo* prokázaly, že tacrolimus nemá žádný vliv na eliminaci statinů na uvedeném cytochromu a glykoproteinu.

Tato komentovaná práce si kladla za cíl provést farmakokinetickou studii u zdravých dobrovolníků užívajících atorvastatin buď společně s krátkodobou léčbou cyklosporinem A současně s tacrolimem, nebo bez této léčby. Této studii se zúčastnilo 13 zdravých mužských dobrovolníků. Nejdříve byla vyšetřena aktivita cytochromu CYP3A4, P-glykoproteinu a celková aktivita cytochromu, následně dobrovolníci užívali atorvastatin v dávce 40 mg/d od třetího do sedmého dne, kdy byla opět vyšetřena aktivita cytochromu spolu s provedením farmakokinetické křivky atorvastatinu osmý den. Devátý a desátý den dostali dobrovolníci

jeden z kalcineurinových inhibitorů a následný den bylo provedeno biochemické vyšetření aktivit cytochromu, glykoproteinu a farmakokinetika atorvastatinu. Po jednom až dvou týdnech tzv. „wash-out“ období byl stejný pokus proveden s druhým kalcineurinovým inhibitorem. Osm dobrovolníků se zúčastnilo i druhého experimentu, kdy byl vyšetřován vliv dalších statinů – fluvastatinu, pravastatinu a simvastatinu na bazální aktivitu cytochromu a glykoproteinu *in vivo*.

Autoři zjistili, že po přidání cyklosporinu dochází až k 15násobnému zvýšení expozice atorvastatinu a podobně, i když v menší míře, i ke zvýšení expozice metabolitů atorvastatinu. V případě, kdy byl přidán tacrolimus, byly koncentrace atorvastatinu nezměněné a shodné s jeho hodnotami za bazálních podmínek. Krátkodobé přidání cyklosporinu (2,5 mg/kg) ani tacrolimu (0,0625 mg/d) nevedlo ke změně koncentrací kreatininfosfokinázy ani aminotransferáz. Celková aktivita cytochromu, cytochromu CYP3A4 ani P-glykoproteinu nebyla ovlivněna samotným podáním atorvastatinu, ani kombinací atorvastatinu a tacrolimu. V případě, kdy byl přidán cyklosporin A, došlo k významnému snížení jaterní i intestinální aktivity P-glykoproteinu a k výraznému zvýšení intestinální aktivity cytochromu CYP3A4. Simvastatin sám o sobě rovněž zvýšil intestinální aktivitu cytochromu CYP3A4. Fluvastatin ani pravastatin neměly na aktivitu cytochromu žádný vliv.

Tato studie tak poprvé prokázala, že na rozdíl od cyklosporinu A tacrolimus neovlivňuje vstřebávání a degradaci atorvastatinu. Nemocní s hyperlipidémií léčení tacrolimem tak mohou užívat běžné dávky atorvastatinu a pravděpodobně i ostatních statinů bez nutnosti redukovat jejich dávky.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Nemocní po transplantaci ledviny mají často přítomnu hyperlipidémii. Je známo, že její příčiny jsou různé. Podílí se na ní častá obezita a nesprávné dietní návyky. Velkou roli však hraje také použitá imunosupresivní terapie. Cyklosporin A a steroidy významně ovlivňují koncentrace celkového cholesterolu, sirolimus zase významně zvyšuje koncentrace triglyceridů a v menší míře cholesterolu. Tacrolimus ovlivňuje plazmatické koncentrace lipidů v menší míře, mykofenolat mofetil je neovlivňuje vůbec.

Hyperlipidémie je považována za jeden z rizikových faktorů vzniku chronické transplantční nefropatie – nejčastější příčiny zániku funkce šlepy v dlouhodobém sledování. Tyto údaje byly získány především z experimentálních modelů, jsou však dosud považovány za významné i v humánní medicíně. První nadšení ze snížení výskytu chronické rejekce transplantovaného srdce při léčbě pravastatinem rychle vyprchalo poté, co další studie neprokázaly vůbec žádný vliv na osudy transplantovaných orgánů. Proto byla provede-

American Journal of
Transplantation

na multicentrická, prospektivní, randomizovaná, placebo kontrolovaná studie ALERT (**A**ssessment of **L**escol in **R**enal **T**ransplant), která sledovala dlouhodobý efekt fluvastatinu na vznik kardiovaskulárních komplikací a také na osud transplantované ledviny (Holdaas, 2003). Tato studie ukázala, že léčba 40 až 80 mg fluvastatinu významně neovlivňuje přežití štepů, avšak významně snižuje riziko vzniku závažných kardiovaskulárních příhod. Studie ALERT také byla první, která sledovala účinek statinů na velké skupině nemocných po transplantaci ledviny.

Statiny jsou v klinické transplantologii dlouho a široce používanou lékovou skupinou. Důvodem jsou poznatky o jejich účincích v běžné populaci. Současné poznatky ukazují, že cílové koncentrace LDL cholesterolu jsou asi významně nižší (2,5 mmol/l) než v minulosti doporučované. Tyto cílové hodnoty LDL cholesterolu jsou dosahovány jen za použití vysokých dávek statinů (Bossem, 2005). Tím se ale významně zvyšuje riziko vzniku nežádoucích účinků této léčby především u rizikových populací, za které lze považovat také skupinu nemocných užívajících imunosupresiva. V minulosti jsme byli svědky závažných komplikací při současné léčbě cyklosporinu a simvastatinu. Důvodem byla nepochybně zvýšená expozice simvastatinu způsobená kompeticí o cytochrom CYP3A4. I když tato komentovaná studie prokázala, že se podobně zvyšuje expozice atorvastatinu při léčbě cyklosporinem A, nebyly pozorovány závažné komplikace této současné léčby. Vysvětlením může být dostatečný efekt běžně používaných nižších dávek v rozmezí 10–20 mg. Podobně bezpečně se zdají být i dávky fluvastatinu v rozmezí 40–80 mg.

Tato studie přinesla pro kliniku velmi závažné zjištění. Tacrolimus, v současnosti bojně používané imunosupresivum u orgánových transplantací, neovlivňuje metabolismus atorvastatinu a pravděpodobně ani ostatních statinů. To je velmi důležité, protože nyní budeme moci léčit naše rizikové nemocné takovými dávkami účinných statinů, které bezpečně sníží koncentrace LDL cholesterolu k novým cílovým hodnotám.

Literatura

Bossem SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering (REVERSAL) investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29–38.

Holdaas H, Fellstrom B, Sardine AD, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024–2031.



Myeloablativní chemoterapie a transplantace kmenových buněk u myelomu nebo primární amyloidózy s renálním postižením

Gertz AG, Leung N, Lacy MQ, Dispenzieri A. Myeloablative chemotherapy and stem cell transplantation in myeloma or primary amyloidosis with renal involvement. *Kidney Int* 2005;68:1464–1471.

Mnohočetný myelom

Mnohočetný myelom (MM) je zodpovědný za 1 % všech a 10 % hematologických malignit. Incidence MM je v USA 4,1/100 000 obyvatel za rok, což představuje asi 15 270 nových nemocných ročně, z nichž více než dvě třetiny na toto onemocnění také zemřou. Průměrný věk v době diagnózy je 66 let. Přes nesporné pokroky v léčbě zůstává toto onemocnění stále nevyléčitelné (s výjimkou menší části nemocných podstupujících alogenní transplantaci periferních kmenových buněk). U 60 % nemocných lze v moči detekovat monoklonální lehké řetězce. Medián sérové koncentrace kreatininu je v době stanovení diagnózy 106 μmol/l; u 29 % nemocných jsou ale hodnoty kreatininu v rozmezí 106–176 μmol/l a u 19 % jsou vyšší než 176 μmol/l.

Autor v této metaanalýze sleduje vliv renálního postižení na různé léčebné postupy a na celkové přežívání nemocných. Kromě konvenční chemoterapie (kombinace melfalan + kortikoidy a VAD) se stále více uplatňuje léčba prostřednictvím transplantace periferních kmenových buněk, ve většině případů autologní (autoSCT), u menší části pacientů alogenní (alloSCT). Dvě prospektivní studie ukázaly lepší přežívání nemocných s normální či mírnou renální insuficiencí (kreatinin < 150 μmol/l), kteří byli léčeni autoSCT v porovnání s konvenční chemoterapií. Ještě lepších výsledků lze dosáhnout, pokud nemocní podstoupí tandemovou autoSCT (dvě transplantace za sebou). Ve studii 88 nemocných léčených pouze konvenční chemoterapií nebyl rozdíl v celkovém přežívání mezi nemocnými s normální renální funkcí a těmi s renální insuficiencí, i když léčba vedla ke zlepšení renálních parametrů. Horní věková hranice pro kandidáty vhodné k autoSCT je v USA 73 let. Přípravný režim vysokodávkované chemoterapie před autoSCT zahrnuje melfalan v dávce 140–200 mg/m², přičemž dávky kolem 280 mg jsou spojeny s lepší odpovědí na léčbu. Renální insuficience většinou nemá negativní vliv na toleranci chemoterapie, problémem ale mohou být přípravné režimy, které používají kromě melfalanu také ¹⁶⁶holmium (DOTMP). U nemocných s renální insuficiencí vedlo podávání ¹⁶⁶holmia k poškození renálního endotelu a rozvoji trombotické mikroangiopatie s renálním selháním až u 17 % nemocných a ke zvýšené incidenci hemoragické cystitidy.

Většina citovaných prací se shoduje v tom, že renální insuficience neovlivňuje odpověď na podávanou chemoterapii spolu s autoSCT, ani pravděpodobnost navození remise. Renální selhání není kontraindikací autoSCT, renální funkce se během vysokodávkované chemoterapie nezhoršují, výjimečně jsou popisováni nemocní se zlepšením renálních parametrů. Co však zhoršené renální funkce negativně ovlivňuje, je celkové přežívání nemocných. Medián přežití nemocných se vstupní koncentrací kreatininu $> 177 \mu\text{mol/l}$ je jen 8,6 měsíce. Stodenní mortalita u nemocných s renálním selháním podstupujících autoSCT závisí na třech faktorech: index 3 a více podle Eastern Cooperative Oncology Group, hemoglobin $< 95 \text{ g/l}$ a sérový kreatinin $> 440 \mu\text{mol/l}$.

Amyloidóza

Postižení ledvin a především nefrotický syndrom (NS) jsou nejčastějším důvodem indikace nemocných s primární amyloidózou (AL) k autologní transplantaci periferních kmenových buněk. Padesát šest procent nemocných s primární amyloidózou má v době stanovení diagnózy proteinurii větší než 1 g/den a 44 % má plně vyjádřený nefrotický syndrom. Na rozdíl od mnohočetného myelomu nejsou v řadě případů nemocní s AL léčeni indukční chemoterapií, ale podstupují přímo přípravný režim vysokodávkovanou chemoterapií s následnou autoSCT.

Autor článku se zaměřuje na vyhodnocení dat týkajících se renálních parametrů u skupiny 171 pacientů s AL léčených autoSCT na Mayo Clinic. Medián sérové koncentrace kreatininu byl v době diagnózy $97 \mu\text{mol/l}$ (53–345), u 9 % nemocných dosáhl $> 177 \mu\text{mol/l}$. Průměrná proteinurie byla $3,7 \text{ g/den}$, albuminémie 28 g/l , věk 55 let. Orgánové remise po autoSCT dosáhlo 68 % nemocných, jen 12 zemřelo. Medián přežívání zatím nebyl dosažen (většina nemocných žije), ale předpokládá se kolem šesti let. Peritransplantační mortalita byla 12 %; jedna pětina zemřelých měla sérovou koncentraci kreatininu $> 176 \mu\text{mol/l}$.

Dále zde autor cituje několik studií, které vyhodnocovaly rizikové faktory pro celkové přežívání nemocných i peritransplantační mortalitu. Většina se shoduje na tom, že jednoznačně rizikovější jsou nemocní s hypotenzí (sTK $< 90 \text{ mm Hg}$), synkopami, významným myokardiálním postižením/selháváním, dysautonomií a hypalbuminemií. V porovnání s nemocnými podstupujícími autoSCT z důvodu jiných hematologických malignit mají nemocní s AL specifické projevy toxického postižení chemoterapií – častější výskyt toxického megacolon, krvácení do střev, těžší formy mukositidy. Mnohem častěji se u nich také vyvine renální selhání, které je časově vázané na podání vysokodávkovaného melfalanu (postconditioning). Toto poškození je spojeno se vzestupem kreatininu o více než 50 % oproti vstupním hodnotám během 48 hodin od podání. Příčinou je nejspíše tubulární postižení a je specifické pro primární amyloidózu. Rizikovými faktory jsou vyšší věk, hypalbuminémie, nefrotická pro-

teinurie, terapie diuretiky a aktivní močový sediment. Renální selhání (až ve 20 % případů) je v naprosté většině případů reverzibilní. Pokud ale nedojde k reparaci renálních funkcí, přežívání těchto nemocných se významně zkracuje.

Na závěr je projednávána otázka postupu u nemocných, u nichž se primární amyloidóza manifestuje renálním selháním. I tito pacienti, pokud nemají více než dva postižené orgány (včetně ledvin) a další rizikové faktory, mohou být kandidáty pro autoSCT. Ta většinou předchází provedení transplantace ledviny. V případě postižení jenom ledvin nyní někteří autoři navrhuji i opačný postup, tedy nejprve transplantaci ledvin a ve druhé fázi autologní transplantaci kmenových buněk, a to z důvodu předpokládaného snížení peritransplantační morbiditity i mortality.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Mnohočetný myelom

Většina prací zmiňovaných v přehledu hodnotila retrospektivní studie s malým počtem nemocných (n 6–42). Zatímco v řadě z nich nebyla dávka melfalanu redukována, ukazuje práce Badrose na souboru 81 nemocných (Badros, 2001), že dávka melfalanu 140 mg/m^2 je u nemocných s renálním postižením (27 pacientů bylo dialyzovaných) stejně účinná jako dávka 200 mg/m^2 a navíc je spojena s podstatně menší toxicitou (o 40 % nižší výskyt plicních komplikací, o 20 % méně hypotenzí a o 30 % méně mukositid). Pokud má nemocný renální insuficienci (včetně selhání) stabilizovanou, je možné ho na základě výše zmíněných prací indikovat k autoSCT. Podstatně jiná je ale situace v případě alloSCT, kde přežívání nemocných, kteří vyvinou renální selhání v průběhu transplantace, je extrémně špatné. Podle práce Habna (Hahn, 2003) u 20 z 97 nemocných podstupujících alloSCT došlo k renálnímu selhání a 18 z nich v jeho důsledku zemřelo. Ledviny navíc mohou být cílem GVHD, a tím významně zhoršovat prognózu nemocných. Z těchto důvodů je u nemocných s MM a renálním poškozením jednoznačně doporučována autoSCT.

Neexistují randomizované kontrolované studie, které by daly jednoznačnou odpověď na otázku, jak tyto nemocné léčit. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative nedoporučuje (právě vzhledem k absenci randomizovaných studií) indikovat k transplantaci nemocné se vstupní koncentrací kreatininu $> 150 \mu\text{mol/l}$ výjma situace, kdy tito nemocní po podání indukční chemoterapie (nejčastěji VAD) zlepši kreatinin pod tuto hodnotu (Imrie, 2002). Pokud již podstupují vysokodávkovanou chemoterapii, pak by dávka melfalanu měla být zredukována na 140 mg/m^2 , jelikož při stejné účinnosti je méně toxická.

Amyloidóza

Odpověď na léčbu u AL se hodnotí jednak jako hematologická remise (vymizení M-komponenty v séru

a normalizace počtu plazmatických buněk v kostní dřeni), jednak jako orgánová remise (přesně definované změny v myokardu, játrech, ledvinách, autonomním nervstvu či pokles aktivity při scintigrafickém příkazu amyloidu pomocí ^{99m}Tc aprotininu či ^{131}I SAP). Primárním cílem autoSCT je navození hematologické remise, orgánová se za remisi hematologickou opožďuje (závisí na redukci/resorpci amyloidových depozit v postiženém orgánu, což z časového hlediska představuje proces několika měsíců). Ve studii Leunga (Leung, 2005) byla renální odpověď zaznamenána u 60,3 % hodnocených nemocných. U 37,9 % došlo k redukci proteinurie o více než 90 % a u 15,5 % se proteinurie dostala do fyziologických rozmezí. Medián do remise (renální) byl 12 měsíců. Nemocní s renální remisí měli lepší celkové přežívání v porovnání s těmi, kteří neodpověděli ($p = 0,01$). Ve snaze redukovat toxicitu přípravných režimů z pohledu renálního postižení se objevila práce referující o celotělovém ozáření v dávce 550 cGy, které bylo použito místo vysokodávkovaného melfalanu (Blum, 2003). Tato léčba navodila hematologickou remisi v 45 %, proteinurie klesla u tří nemocných prakticky na desetinu vstupní hodnoty a u zbylých dvou pacientů pod 1 g/24 hodin.

Hlavní snahou většiny center je nyní maximálně redukovat peritransplantační mortalitu (pod 10 %). S tím do značné míry souvisí správný výběr vhodných kandidátů pro autoSCT (věk < 65 let, méně než tři postižené orgány, bez anamnézy synkop, systolický TK > 90 mm Hg a tloušťka interventrikulárního septa < 15 mm).

Lepší přežívání nemocných po autoSCT v porovnání s konvenční chemoterapií je do značné míry přisuzováno výběru „lepší“ nemocných pro autoSCT. Pokud by i tato skupina vhodná k transplantaci byla léčena konvenční chemoterapií, její medián přežití by byl kolem 42 měsíců. Z tohoto pohledu je tedy nutné, aby byly co nejdříve k dispozici kontrolované randomizované studie, které by ukázaly lepší přežívání nemocných podstupujících autoSCT.

Tento trend podporuje zatím pouze jedna studie z Mayo Clinic (Dispenzieri, 2004), kde srovnávali celkové přežívání 126 nemocných s AL (63 podstupujících autoSCT a 63 léčeno konvenční chemoterapií). Ve všech sledovaných obdobích bylo přežívání ve skupině autoSCT lepší než u skupiny kontrolní (jednoleté: 89 vs. 71 %; dvouleté: 81 vs. 55 %; čtyřleté 71 vs. 41 %).

Literatura

Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Results of autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001;114:822–829.

Blum W, Khoury H, Lin HS, et al. Primary amyloidosis patients with significant organ dysfunction tolerate autologous stem cell transplantation after conditioning with single-dose total body irradiation alone: A feasibility study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:397–404.

Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case control study. *Blood* 2004;103:3960–3963.

Hahn T, Rondelu C, Shaikat A, et al. Acute renal failure requiring dialysis after allogeneic blood and marrow transplantation identifies very poor prognosis patients. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:405–410.

Indie K, Email R, Meyer RM. The role of high-dose chemotherapy and stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a practice guideline of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. *Ann Intern Med* 2002;136:619–629.

Leung N, Dispenzieri A, Fervenza FC, et al. Renal response after high-dose melphalan and stem cell transplantation is a favorable marker in patients with primary systemic amyloidosis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:270–277.

Onemocnění ledvin spojené s dysfunkcí uromodulinu

Hodanova K, Majewski J, Kublova M, Vyletal P, Kalbacova M, Stiburkova B, Hulkova H, Chagnon YC, Lanouette CM, Marinaki A, Fryns JP, Venkat-Raman G, Kmoch S. Mapping of a new candidate locus for uromodulin-associated kidney disease (UAKD) to chromosome 1q41. *Kidney Int* 2005;68:1472–1482.

Článek českých autorů se zabývá identifikací nového genového lokusu (na chromosomu 1q41), který je asociován s vývojem tzv. onemocnění ledvin spojených s dysfunkcí uromodulinu (UAKD z angl. uromodulin-associated kidney disease).

Úvod: Familiální juvenilní hyperurikemická nefropatie (FJHN), (OMIM 162000), a dřevňová cystická choroba ledvin typu 1 (MCKD1) (OMIM 174000) a typu 2 (MCKD2) (OMIM 603860) představují skupinu tubulointersticiálních nefropatií s autosomálně dominantním přenosem, provázených v různém rozsahu hyperurikémií, dnovou artritidou, dřevňovými cystami a progredující renální insuficiencí. Nekonstantní a vzájemně se překrývající fenotypové projevy onemocnění naznačují širší genetickou a alelickou heterogenitu. Několik nezávislých studií prokázalo genetickou vazbu FJHN a MCKD2 na oblast chromosomu 16p11.2. Později se ukázalo, že zde obě nosologické jednotky vznikají v důsledku mutací uromodulinu, a proto byly označeny společně jako UAKD (Hart, 2002). Locus pro MCKD1 byl mapován na chromosom 1q21 a odpovědný gen nebyl doposud nalezen. Z dosavadních studií dále vyplývá, že jak FJHN, tak MCKD jsou onemocnění geneticky heterogenní, a že gen (či geny) odpovědný(é) za vznik onemocnění leží i mimo intervaly 16p11.2 a 1q21. S cílem nalézt další genový locus autoři provedli komplexní klinické, biochemické a genetické vyšetření jedné rodiny, ve které byly přítomny charakteristické rysy FJHN/MCKD a u které byla vyloučena genetická vazba k výše uvedeným genovým lokusům.

Metody: *Pacienti* – Studována byla jedna belgická rodina (BE1), která byla již popsána v rámci předchozích sdělení. Z *hlediska klinického* byly získány údaje



vztahující se k možným fenotypovým projevům onemocnění (selhání ledvin, anémie, hyperurikémie atd.). Z hlediska biochemického byly vyšetřeny močové koncentrace bílkovin, kreatininu, kyseliny močové, hořčíku, vápníku, fosfátů a provedeno kvalitativní a kvantitativní stanovení uromodulinu v moči. *Imunohistochemické vyšetření* parafinových řezů vzorků ledvin pomocí králičích protilátek proti uromodulinu sledovalo expresi uromodulinu u vybraných jedinců ze studované rodiny, jedince s prokázanou mutací uromodulinu v rámci FJHN, u jedince z další, z hlediska vazebné analýzy doposud geneticky nezařazené rodiny s FJHN a u zdravé (kontrolní) osoby. U 17 členů studované rodiny byla provedena typizace vybraných genetických markerů rozmístěných podél celého genomu s následnou vazebnou a haplotypovou analýzou s cílem vymezit kandidátní oblast genomu segregující s nemocí. Ve vymezené kandidátní oblasti byla za pomoci bioinformatických nástrojů vybrána řada kandidátních genů, které byly následně sekvenčně charakterizovány.

Výsledky: Klinicky a biochemicky se postižené osoby vyznačovaly kromě typického poklesu ve vylučování urátů močí také sníženým močovým vylučováním vápníku a uromodulinu. Imunohistochemická analýza ukázala, že snížené vylučování uromodulinu do moči je u postižených osob ze studované rodiny BE1 spojeno se sníženou expresí uromodulinu v epitelu Henleovy kličky. Tento nálezný se významně odlišoval od histochemických nálezů u ostatních studovaných osob (masivní intracelulární střádání uromodulinu v epitelu Henleovy kličky u osoby s mutací uromodulinu, resp. nepravidelná přítomnost uromodulinu v terénu tubulární atrofie a intersticiální fibrózy u osoby z další studované rodiny. Nový kandidátní lokus pro UAKD byl lokalizován na chromosomu 1q41 v oblasti vymezené markery D1S3470 a D1S1644. Vazbu k nově zjištěnému lokusu uromodulinu se nepodařilo prokázat u dalších osmi doposud geneticky nezařazených rodin s FJHN/MCKD. Vymezená kritická oblast genomu byla již v minulosti plně charakterizována a obsahuje cca 300 genů. V devíti vybraných kandidátních genech se nepodařilo nalézt „klasickou“ škodlivou mutaci v analyzovaných promotorových oblastech, v oblastech spojení exonu/intronu či kódových sekvencích.

Diskuse: Autoři objasňovali metodický postup, který byl zvolen především s ohledem na malý počet členů studované rodiny. Předpokladem k úspěšnému pátrání po genovém lokusu bylo pečlivé vyhodnocení klinických projevů nemoci. Typické klinické projevy nemoci – malé ledviny, anémie, hyperurikémie, zvýšená sérová koncentrace kreatininu a hypourikosurie – se objevily záhy (již ve 4, resp. 8 letech u dvou členů rodiny). Renální insuficience se rozvinula ve třetí a čtvrté dekádě života, chronické selhání ledvin však poměrně pozdě (v 6. a 7. dekádě). Snížené vylučování uromodulinu do moči u členů studované rodiny je

v souladu s některými studiemi, které tuto poruchu prokázaly u pacientů s mutacemi genu pro uromodulin (Bleyer, 2004). Zatímco hypourikosurie je obvyklou součástí onemocnění FJHN/MCKD, lze o významu sníženého vylučování vápníku do moči pouze spekulovat. Autoři předpokládají, že porucha funkce uromodulinu hraje klíčovou roli při vývoji příznaků UAKD a že tento stav mohou navodit různé procesy ovlivňující klíčové etapy tvorby, uvolňování a působení uromodulinu.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Článek navazuje na předchozí práce publikované kolektivem výzkumných pracovníků Ústavu dědičných a metabolických poruch, kteří se systematicky zabývají studiem dědičného podkladu u familiální juvenilní hyperurikemické nefropatie a dřeňové cystické choroby ledvin. V čem je uvedená práce zajímavá pro klinického pracovníka, resp. nefrologa? Jistě je možno soublasit s úvahou, že identifikace dalšího genového lokusu pro FJHN/MCKD představuje další přínos pro diagnostiku uvedených nemocí. Snad ještě podstatnějším „vkladem“ se jeví fakt, že uvedená práce dále rozvíjí koncept pravděpodobného společného jmenovatele – uromodulinu – jako faktoru, uplatňujícího se při vývoji vybraných onemocnění ledvin (FJHN/MCKD). Ačkoli uvedené choroby jsou podmíněny několika (různými) mutovanými geny, je zřejmě do určité míry jejich společnou patogenetickou poruchou změněná funkce uromodulinu, který se u postižených jedinců vylučuje do moči v omezené míře či se nevylučuje vůbec. Navrhované společné řazení těchto nosologických jednotek do skupiny tzv. UAKD zdůrazňuje tuto jejich příbuznost. Jak může změněná funkce uromodulinu, resp. Tammova-Horsfallova glykoproteinu, ovlivňovat vývoj sekvence výše popsaných fenotypových projevů FJHN/MCKD, není zatím zřejmé. Uromodulin je nejrozšířenější bílkovinou v moči a ve zdravé ledvině je exprimován výhradně v tlusté části vzestupného raménka (TAL) a v distálním stočeném tubulu. K močovému vylučování dochází po předchozím proteolytickém odštěpení glykosyl-fosfatidylinositolové části (GPI) na lumenální straně TAL. Gen pro uromodulin obsahuje 12 exonů a kóduje uromodulin o 640 aminokyselinách, což je protein ukotvený prostřednictvím GPI odpovídající za primární strukturu Tammova-Horsfallova glykoproteinu o velikosti 85 kD. Z hlediska funkce uromodulinu v ledvinách se spekuluje o možné modulaci dějů buněčné adheze, signální transdukce (přes interakci s proteinovými kinázami), o inhibici agregace kalcium-oxalátových krystalů, o ovlivnění tvorby močových válců, o vlivu na obranyschopnost vůči močovým infekcím a modulaci koncentrační schopnosti ledvin (Kumar, 1990). Experimentální práce naznačují zpomalení intracelulární maturace a exportní dynamiky s výsledným bromaděním uromodulinu uvnitř

endoplazmatického retikula a poruchou vylučování uromodulinu do moči. S jistotou však nelze stanovit, zda uvedená porucha není sekundárního charakteru, přičemž základním podkladem by mohl být určitý stupeň poškození distálního tubulu (Torffvit, 1998). Porucha funkce uromodulinu je spojena s narušením tubulárních funkcí, konkrétně koncentračních procesů, které mohou být provázeny deplecí vody a hyperurikémií. Intracelulární střádání uromodulinu se patrně uplatňuje při vzniku tubulointersticiálního poškození a vývoji chronického selhání ledvin.

Z hlediska třídění jednotlivých onemocnění ledvin se zdá, že komentovaná práce dále definitivně „pobíhá“ koncept tzv. komplexu juvenilní nefronofízy/MCKD, tedy dvou onemocnění s některými příbuznými klinickými projevy, avšak odlišným typem dědičnosti, které byly v minulosti řazeny společně, a to ve prospěch již zmiňované příbuznosti jednotlivých nosologických jednotek (FJHN/MCKD) s možným společným patogenetickým mechanismem (skupina tzv. UAKD).

Praktickým výstupem komentované práce je návrh věnovat zvýšenou pozornost nemocným a rodinám s časným výskytem hyperurikémie a hypourikosurie. Obdobnou pozornost by bylo vhodné zaměřit na případy vývoje chronické renální insuficience či chronického selhání ledvin u jednoho jedince či několika členů rodiny, provázené hyperurikémií a dalšími klinickými projevy kompatibilními s FJHN/MCKD, jejichž příčina nebyla v předchozím období uspokojivě diagnostikována (kontakt pro podrobnější informace na e-mailu: skmoch@lf1.cuni.cz).

Literatura

- Bleyer AJ, Hart TC, Shihabi Z, et al. Mutations in the uromodulin gene decrease urinary excretion of Tamm-Horsfall protein. *Kidney Int* 2004;66:974–977
- Hart TC, Gorry MC, Hart PS, et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* 2002;39:882–892
- Kumar S, Muchmore A. Tamm-Horsfall protein – uromodulin (1950–1990). *Kidney int* 1990;37:1395–1401.
- Torffvit O, Jorgensen PE, Kamper AL, et al. Urinary excretion of Tamm-Horsfall protein and epidermal growth factor in chronic nephropathy. *Nephron* 1998;79:167–72.

Dlouhodobé důsledky jednostranné nefrektomie pro dárce ledviny

Grossmann J, Wilhelm A, Kachel HG, Jordan J, Sann U, Geiger H, Kamer W, Scheuermann EH. Long-term consequences of live kidney donation follow-up in 93 % of living kidney donors in a single transplant center. *Am J Transplant* 2005;5:2417–2424.

Vzhledem ke stále se prohlubujícímu (relativnímu) nedostatku kadaverózních orgánů podíl transplantací ze žijících dárců trvale stoupá, takže od roku 2003 je například ve Spojených státech amerických podíl zemřelých a žijících dárců vyrovnaný. Výhody transplan-

tace od žijícího dárce pro příjemce jsou dobře dokumentovány. Větší problém představuje popis možných rizik jednostranné nefrektomie pro dárce ledviny. U dárců ledvin bylo popsáno zvýšení krevního tlaku a proteinurie, nikoli však progresivní úbytek funkce ledvin. Jedním z hlavních nedostatků většiny studií popisujících následky jednostranné nefrektomie je neúplnost sledovaného souboru. Zahrnují obvykle jenom 50 až 70 % z celkového počtu dárců (Watnick, 1988). Autoři této studie sledovali renální funkci, krevní tlak, proteinurii, koncentrace parathormonu (PTH), $1,25(\text{OH})_2$ cholecalciferolu, vápníku a vylučování fosforu u skupiny 152 žijících dárců ledvin, u kterých byla nefrektomie provedená v období 1973–2001. Práce uvádí údaje od 93 % všech dárců ledvin v období 11 let po jednostranné nefrektomii (průměr, hranice 1 až 28 let). Žádný ze 152 (100 %) dárců ledvin nedospěl do stadia renálního selhání. Sedm z nich v době sledování zemřelo (pět na maligní onemocnění a dva na kardiovaskulární choroby). Deset dárců se ze sledování ztratilo. Konečný počet sledovaných dárců činí 135, tj. 93 % původního souboru. Glomerulární filtrace byla snížena o 25 %. Krevní tlak byl zvýšen ze $125 \pm 15/79 \pm 11$ na $134 \pm 19/81 \pm 9$ mm Hg a tento rozdíl byl statisticky významný, i když byl stále v normálním rozmezí. Proteinurie (> 150 mg/denně) vznikla u 56 % dárců ledvin, albuminurie u 10 %. U 19 % dárců byly zvýšené koncentrace PTH, 30 % mělo sníženou tubulární reabsorpci fosfátů.

KOMENTÁŘ MUDr. Štefan Vítko, CSc.

Výsledky dlouhodobého sledování žijících dárců ledvin (po jednostranné nefrektomii) jsou předmětem trvalého zájmu lékařů již od prvních příbuzenských transplantací ledvin (Tham, 1999). V prvních patnácti až dvaceti letech byla většina údajů o důsledcích jednostranné nefrektomie získána od jiných nemocných než od dárců ledvin. Později práce Hostettera a spol., popisující důsledky chirurgické ablace renální tkáně, znovu stimulovaly zájem o osud (žijících) dárců ledvin po jednostranné nefrektomii. V několika pracích bylo potvrzeno, že u nemocných po jednostranné nefrektomii se vyvíjí proteinurie (Oberle, 1985). Další autoři u žijících dárců ledvin popsali zvýšení krevního tlaku (Watnick, 1988). Slabým místem naprosté většiny uvedených studií je jejich neúplnost – obsahují údaje jenom od části dárců (50–70 %). Proto se někteří autoři stále domnívají, že pokud nebude znám osud zbývajících 30–50 % dárců, nelze bezpečnost jednostranné nefrektomie považovat za prokázanou.

American Journal of
Transplantation

Doposud největší ($n = 402$) a současně nejkompletnější (85 %) soubor žijících dárců ledvin publikovala v roce 2001 Ferhman-Ekholm. U tří dárců tohoto souboru se objevilo onemocnění ledvin a další musel být léčen pro chronické selhání ledvin dialýzou. Dvanáct let po nefrektomii představovala průměrná (vypočtená) glomerulární filtrace sledovaných dárců 72 % normálních hodnot osob srovnatelného věku. Proteinurie byla prokázána u 12 % zkoumaných osob. Předností komentované práce je hlavně kompletnost sledování jejího souboru. Výše krevního tlaku a podíl nemocných s hypertenzí se v průběhu sledování mírně zvýšila, podobně jako je tomu u běžné populace. Prevalence hypertenze nebyla u nich vyšší než v běžné populaci. Podíl nemocných s proteinurií byl podstatně vyšší než ve studii Ferhman-Ekholmové. Vysvětlením bude asi nízká senzitivita metody, kterou použila, na rozdíl od semikvantitativní metody použité v tomto souboru. Údaje o kostním metabolismu u dárců ledvin jsou velmi vzácné. Autoři zjistili asi u jedné pětiny dárců ledvin zvýšené hodnoty parathormonu; překvapivé bylo, že tyto hodnoty žádným způsobem nekorelovaly s hodnotami vitamínu D.

Závěrem lze konstatovat, že uvedená práce potvrzuje dřívější zjištění získané analýzou nekompletních souborů, že u dárců ledviny (jedinců po jednostranné nefrektomii) nedochází k významnému zvýšení krevního tlaku. Na druhé straně potvrzuje, že exkrece proteinů v moči je dlouhodobě mírně zvýšená. Patologická albuminurie nebo vylučování IgG je však velmi vzácné. K lepšímu pochopení důsledků jednostranné nefrektomie na kostní metabolismus budou nutné další studie.

Literatura

- Ferhman-Ekholm I, Dunner F, Brink B, et al. No evidence of accelerated loss of kidney function in living kidney donors: results from a Gross-sectional follow-up. *Transplantation* 2001;72:444–449.
- Hostetter TH, Olson KL, Rennke HB, et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981;241:F85–F93.
- Oberle G, Neumann HPH, Schollmeyer P, et al. Mild proteinuria in patients with uninephrectomy. *Kidney Int* 1985;63:1048–1051.
- Tham M. Blutdruck in Deutschland. *Zustandsbeschreibung und Trends. Gesundheitswesen* 1999;61:S90–S93.
- Watnick TJ, Jenkins RR, Rackoff P, et al. Microalbuminuria and hypertension in long-term renal donors. *Transplantation* 1988;45:59–65.

Výsledky transplantací ledvin a transplantací srdce sedm let po vysazení steroidů

Opelz G, Dobler B, Laux G, for the Collaborative Transplant Study. Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipient. *Am J Transplant* 2005;5:720–728.

Otázkám vysazení kortikoidů z imunosupresivního režimu po transplantaci ledviny jsme se věnovali poprvé před rokem, v zářijovém čísle *Postgraduální nefrolo-*

gie (2004;4:63–64). Tehdy jsme komentovali studii C. ter Meulena (*Am J Transplant* 2004;4:813–810), který porovnával dva imunosupresivní režimy. První skupina nemocných byla léčena protilátkami proti IL-2 receptoru a podávání kortikoidů bylo velmi časně po transplantaci přerušeno (léčba trvala jenom první tři dny). Nemocní druhé skupiny byli v prvních čtyřech měsících léčení sestupnými dávkami kortikoidů, které byly nakonec zcela vysazeny. Z práce vyplynulo, že při základní imunosupresi tacrolimem a mykofenolát mofetilem, po indukci anti-CD25 protilátkami, není dlouhodobá léčba kortikoidy nutná. Svůj komentář jsem uzavřel konstatováním, že ke zobecnění získaných výsledků bude nutné vyčkat delší doby sledování, protože ter Meulena studie trvala jenom dvanáct měsíců. Tuto podmínku splňuje rozsáhlá prospektivní studie, ve které G. Opelz hodnotí vysazení kortikoidů z imunosupresivních režimů po transplantaci ledviny nebo po transplantaci srdce. Loňská i současná studie se liší v základní imunosupresi, ve svém uspořádání, v cílových ukazatelech („end-pointech“) i ve zmíněné délce sledování. Autoři sledovali celkem 1 110 nemocných po transplantaci ledviny a 450 příjemců srdce, kteří byli v naprosté většině (94 %) léčeni cyklosporinem A. Kontrolní skupiny byly získány přiřazením tří srovnatelných nemocných z databáze Collaborative Transplant Study (CTS) ke každému příjemci, u kterého byly kortikoidy vysazeny. Celá kohorta byla sledována po dobu sedmi let. Hlavním cílem studie nebylo zhodnotit pouze výskyt akutních rejekcí po vysazení steroidů, ale zejména přežívání štěpů a přežívání nemocných. Incidence akutních rejekcí (v pětiletém období po vysazení steroidů) byla hodnocena podle četnosti indikací k jejich léčbě. Frekvence nemocných, kteří museli být léčeni pro akutní rejekci, byla u příjemců transplantovaných ledvin (8,6 % vs. 10,2 %) i po transplantaci srdce (35,3 % vs. 30,6 %) v obou skupinách („vysazení steroidů“ vs. „pokračování v léčbě“) srovnatelná. U nemocných po transplantaci ledviny byla renální funkce po vysazení steroidů hodnocena podílem nemocných se zhoršenou funkcí štěpu (kreatininémie $> 130 \mu\text{mol/l}$). Při zahájení léčby mělo „zhoršenou“ funkci ledvin 16 % příjemců ledvin, kdežto po pěti letech od vysazení kortikoidů stoupl tento podíl na 37,3 % u kontrolní skupiny a na 33,6 % u příjemců s vysazenými steroidy (rozdíl nejsou statisticky významné). Sedmileté přežívání štěpů po transplantaci ledviny ve skupině „bez steroidů“ činilo 81,9 %, kdežto přežívání kontrolní skupiny bylo 75,3 %. Uvedený rozdíl byl vysoce statisticky významný. Vysazení steroidů se pozitivně odrazilo i v přežívání nemocných (88,8 % vs. 84,3 %, $p = 0,0016$).

American Journal of
Transplantation

I u nemocných po transplantaci srdce se vysazení steroidů projevilo zlepšením přežívání nemocných (76,2 % vs. 66,9 %). Celkem 58,6 % nemocných s transplantovanou ledvinou a 44,3 % nemocných s transplantovaným srdcem nemuselo po vysazení steroidů znovu používat. Hlavním cílem této studie bylo prokázat, že vysazení steroidů po šesti měsících léčby se neprojevilo ve zhoršeném přežívání štěpů nebo přežívání nemocných, a tento účel studie splnila.

KOMENTÁŘ MUDr. Štefan Vítko, CSc.

Ve starší literatuře zabývající se vysazením steroidů z imunosupresivních protokolů se tradičně dávaly do protikladu výhody jejich vysazení vůči riziku akutní nebo chronické rejekce. Podle novějších studií, založených na imunosupresi mykofenolát mofetilem, tacrolimem nebo sirolimem, se zdá být zřejmé, že riziko akutní rejekce po vysazení steroidů není příliš významné. Opelz prezentuje výsledky velké evropské studie, ve které byly šest měsíců po transplantaci srdce nebo po transplantaci kadaverózní ledviny kortikoidy zcela vysazeny. Kromě toho, že demonstroval velmi nízký počet akutních rejekcí po vysazení steroidů (ve skutečnosti nebyly častější než v kontrolních souborech), prokázal i zlepšení přežívání štěpů i přežívání nemocných. Jeho zájem o tuto problematiku není nový. Již v roce 1994 publikoval rozsáhlou retrospektivní studii, ve které analyzoval výsledky přežívání štěpů u více než 12 000 příjemců ledvin zařazených do CTS, kteří byli po transplantaci ledviny léčeni cyklosporinem,

azathioprinem a kortikoidy. Na základě údajů o imunosupresivní kombinaci v jenom roce po transplantaci konstatoval, že nejlepší přežívání štěpů měli nemocní, u nichž byly (někdy) v průběhu prvního roku po transplantaci vysazeny kortikoidy. Nejhorší výsledky pak byly spojené s vysazením cyklosporinu A. Tato studie byla však podrobena značné kritice. Nebylo možné totiž vyloučit, že kortikoidy byly vysazeny zejména u nejméně komplikovaných příjemců, a naopak, cyklosporin byl odstraněn z imunosupresivního režimu u příjemců s nejproblematictější průběhem v prvním potransplantačním roce. Zřejmě v reakci na tuto kritiku iniciovali autoři toto dlouhodobé prospektivní sledování. Pochopitelně ani uspořádání této nové studie není zcela optimální. Jeho nejcitlivější místo představuje kontrolní skupina. Vzhledem k tomu, že nejde o randomizovanou studii, nelze vyloučit, že výsledky sledování nejsou ovlivněny složením kontrolní skupiny. Nicméně současná studie přináší další důkaz o tom, že vysazení steroidů je u většiny nemocných s nízkým imunologickým rizikem po transplantaci ledviny i po transplantaci srdce bezpečné. Stále však platí, že konečnou odpověď na kladené otázky může přinést pouze dlouhodobá rozsáhlá randomizovaná studie.

Literatura

Matas A, Kandaswamy R, Gillingham KJ, McHugh L, Ibrahim H, Kasiske B, Humar A. Prednison – free maintenance immunosuppression – a 5-year experience. *Am J Transplant* 2005;5:2473–2478.

Opelz G. Effect of the maintenance immunosuppressive drug regimen on kidney transplant outcome. *Transplantation* 1994;58:443–446.