

postgraduální nefrologie

číslo 3

nezávislý informační bulletin | ročník XX | říjen 2022

ŘÍDÍ REDAKČNÍ RADA:

PŘEDSEDKYNĚ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

ČLENOVÉ

Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.
Nefrologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky
1. LF UK a VFN v Praze

MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.
Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D., FCMA
I. interní klinika LF v Plzni UK Praha a FN Plzeň

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.
I. interní klinika LF v Plzni UK Praha a FN Plzeň

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA
Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

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

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.
Oddělení dětské nefrologie, Pediatrická klinika 2. LF UK a FN
v Motole, Praha

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

3 Nové molekuly v nefrologii

Prof. MUDr. Dita Maixnerová, Ph.D.

NÁZOR HOSTA

7 Hypolipidemická léčba u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

10 Představuje vakcinace proti covidu-19 riziko pro relaps idiopatického nefrotického syndromu u nemocných s touto diagnózou?

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

13 Vliv strukturované fyzické aktivity na rychlost ztráty renální funkce u starších fyzicky málo aktivních lidí

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

16 Mutace jedné alely genu *IFT140* způsobují autozomálně dominantní polycystickou chorobu ledvin

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

18 Komplikace biopsie ledviny

MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.; prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

21 Zhodnocení podávání nízkodávkovaného prednisolonu během akutní respirační infekce jako prevence relapsu u dětí se steroid-senzitivním nefrotickým syndromem

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

23 Dietní rizikové faktory pro incidentní a rekurentní symptomatické ledvinové kameny

Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

KAZUISTIKY

26 Edematózní ledviny

MUDr. Mayara Elisa Knížek Bonatto; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; MUDr. Martin Havrda, MHA; doc. MUDr. Eva Honsová, Ph.D.; MUDr. Olga Snižková; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA

VDÁVÁ ČESKÁ NADACE PRO NEMOCI
LEDVIN VE SPOLUPRÁCI S ČESKOU
NEFROLOGICKOU SPOLEČNOSTÍ
A SPOLEČNOSTÍ PRO ORGÁNOVÉ
TRANSPLANTACE ČLS JEP

CKF Česká nadace
pro nemoci ledvin™
Czech Kidney Foundation



Swixx BioPharma
Modern Medicines for All

Informační bulletin Postgraduální nefrologie • Vydává 4× ročně MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.



MEDICAL TRIBUNE CZ

člen skupiny



Süddeutscher Verlag

Redakce: Mgr. Klára Procházková, Mgr. Dagmar Fousková

Grafická úprava a zlom: David Weil, Petr Tkadlec, Barbara Fléglová

ISSN: 1214-178X

Evidenční číslo MK ČR: E 14238

Názory publikované v tomto periodiku se nemusejí nutně shodovat s názory nakladatele nebo sponzora.

Copyright © 2022 MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.

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.

Nové molekuly v nefrologii

Prof. MUDr. Dita Maixnerová, Ph.D.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

V současné době je u nejčastější primární glomerulonefritidy IgA nefropatie testována řada nových léků. Některé z těchto nových léků již byly schváleny, například pomalu uvolňovaná forma budesonidu (Tarpeyo™). Řada dalších slibných molekul zasahujících na úrovni vlastní patogeneze onemocnění je studována v rámci klinických studií. V souhrnném článku je přehledně diskutována problematika nových léčebných možností v probíhajících klinických studiích.

KLÍČOVÁ SLOVA: B buňky – budesonid – IgA nefropatie – plazmatické buňky – proteinurie – renální insuficience

Po dlouhé době je u některých glomerulopatií testována řada nových léků, z nichž některé již úspěšně prošly závěrečným vyhodnocením a měly by být brzy dostupné i pro naše pacienty. Zaměřím se pouze na nejčastější primární glomerulonefritidu IgA nefropatii (IgAN).

Sparsentan (Traverse Therapeutics), duální inhibitor receptoru pro angiotenzin II typu 1 (AT_1) a endotelinového receptoru typu A (ET-A) pravděpodobně dokáže snížit proteinurii účinněji než současná podpůrná léčba, jak vyplývá z dosavadních výsledků studie.¹ Definitivní závěry této studie ještě nejsou známy.

Dapagliflozin (Forxiga®, AstraZeneca), inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2), rovněž může pomoci ke snížení proteinurie a stabilizaci funkce ledvin,² ale subanalýza u podskupiny pacientů s IgAN musí být potvrzena v dalších studiích s přesně definovanými vstupními kritérii (někteří pacienti neměli maximálně tolerované dávky inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu [ACEI] po dobu tří měsíců před vstupem do studie) a histologickým potvrzením diagnózy IgAN. Od 1. 8. 2022 je léčivý přípravek Forxiga® plně hrazen z veřejného zdravotního pojištění u dospělých pacientů v indikaci léčby chronického onemocnění ledvin s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) v rozmezí 25–75 ml/min/1,73 m² (0,41–1,25 ml/s) a poměrem albumin/kreatinin v rozmezí 200–5 000 mg/g (22,6–565 g/mol), kteří jsou léčeni stabilní dávkou ACEI nebo blokátoru receptoru typu 1 pro angiotenzin II (ARB) nebo u kterých je terapie těmito přípravky kontraindikována.

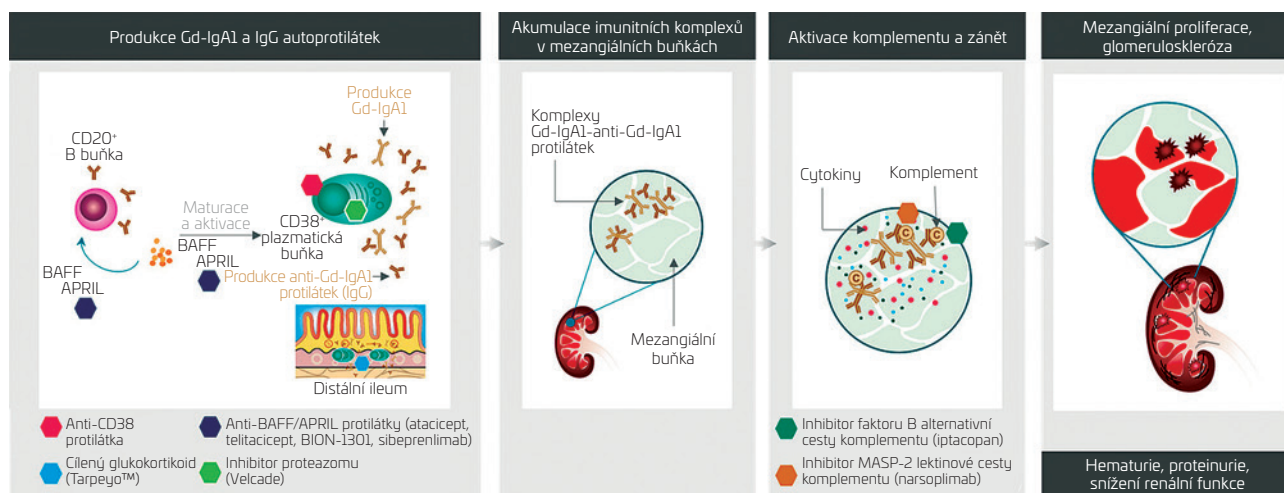
Za normálních podmínek hrají B buňky a plazmatické buňky důležitou úlohu v tvorbě protilátek, které pomá-

hají ochránit organismus před infekcí. U autoimunitních onemocnění včetně IgAN se tyto stejné buňky mohou aktivovat a přispívat ke vzniku onemocnění tvorbou auto-protilátek (**obr. 1**).^{9,10} Při vzniku a progresi IgAN hrají zásadní roli plazmatické buňky, které jsou hlavním zdrojem Gd-IgA1 a anti-Gd-IgA1 protilátek.¹¹ Několik studií potvrdilo zvýšenou tvorbu Gd-IgA1 z plazmatických buněk ve střevní sliznici.^{12,13}

U pacientů s IgAN bylo potvrzeno vyšší procento CD38⁺ plazmatických buněk než u zdravých kontrol.¹⁴ Zvýšené koncentrace cytokinů BAFF a APRIL jsou spojeny s proliferací, aktivací a dlouhodobým udržováním tvorby protilátek a autoprotilátek produkovaných plazmatickými buňkami u IgAN.¹⁵ Na rozdíl od B buněk jsou plazmatické buňky charakterizovány zvýšenou povrchovou expresí CD38 a ztrátou CD20,¹¹ což je pravděpodobně důvod, proč anti-CD20 protilátky jako rituximab jsou schopny deplece B buněk, ale selhávají při eliminaci plazmatických buněk s následnou tvorbou Gd-IgA1 nebo protilátek anti-Gd-IgA1.¹⁶ Randomizovaná studie s rituximabem neprokázala efekt u pacientů s IgAN ve srovnání se standardní léčbou.¹⁶

Nové léčebné směry mají za cíl snížit tvorbu imunitních komplexů a jejich ukládání v ledvinách ovlivněním tvorby Gd-IgA1 a anti-Gd-IgA1 protilátek. S aktivací a dlouhodobým udržováním tvorby protilátek i autoprotilátek produkovaných plazmatickými buňkami u IgAN jsou spojeny zvýšené koncentrace cytokinů, z rodiny tumor nekrotizujícího faktoru, BAFF a APRIL.¹⁵

BAFF a APRIL aktivují cestu NF-κB navázáním na několik povrchových buněčných receptorů včetně transmembránového aktivátoru a kalciového modulatoru i cyklofilin

OBR. 1 Léčebné možnosti zasahující vlastní patogenezi onemocnění u pacientů s IgAN (převzato z publikace ¹⁰)

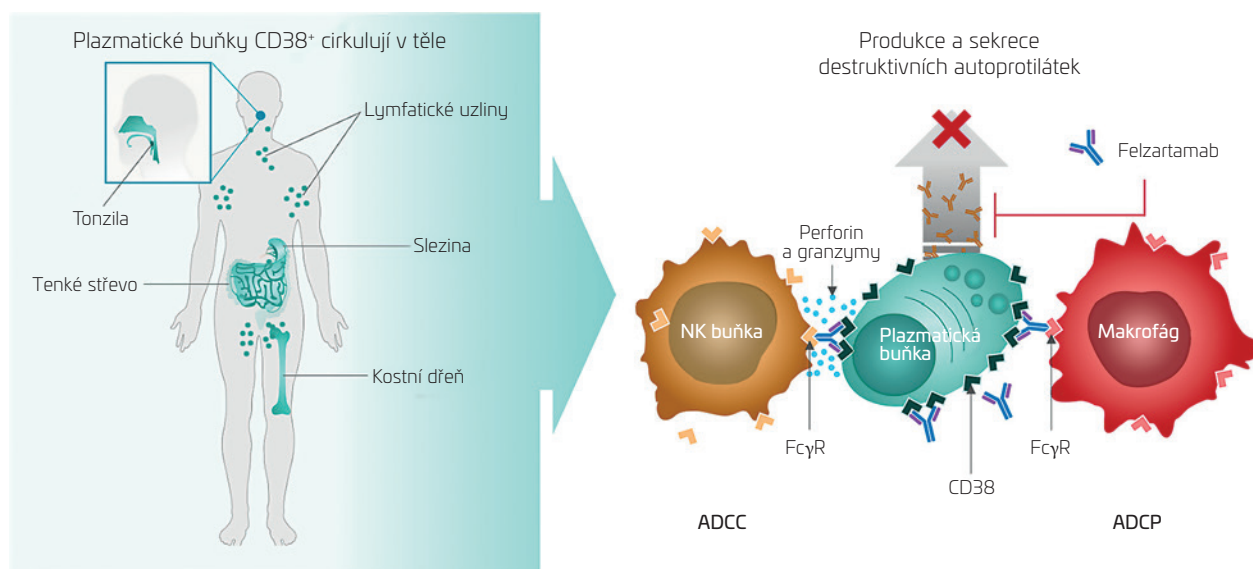
ligandového interaktoru (TACI), který podporuje přežívání plazmatických buněk a stimuluje tvorbu IgG protilátek.¹⁷ U pacientů s IgAN byla prokázána zvýšená exprese cytokinu APRIL, která korelovala i se zvýšenou expresí Gd-IgA1 protilátek.¹⁷ Ovlivněním cytokinu APRIL tak lze omezit i tvorbu protilátek, což dokazují výsledky z klinické studie fáze 1/2 (NCT03945318) s **BION-1301 (Chinook Therapeutics)**, anti-APRIL monoklonální protilátkou, která u 40 pacientů s IgAN ukázala přetrvávající snížení koncentrací Gd-IgA1 protilátek i proteinurie.¹⁸ Podobně klinická studie fáze 2 (NCT02808429) s **ataceptem (Vera Therapeutics)**, solubilním TACI-Ig fúzním proteinem inhibujícím BAFF i APRIL, ukázala snížení koncentrací Gd-IgA1 protilátek a proteinurie u 16 pacientů s IgAN.¹⁹ V současné době probíhá studie fáze 2b u pacien-

tů s IgAN (ORIGIN; NCT04716231).²⁰ Další studie fáze 2 s **telitaceptem (RemeGen)**, solubilním TACI-Ig fúzním proteinem, ukázala u 44 pacientů s IgAN snížení proteinurie (NCT04905212).^{21,22} Podobně **sibeprenlimab**, protilátka proti cytokinu APRIL (**VIS649, Visterra/Otsuka**), je hodnocen v klinické studii fáze 2 (NCT04287985).^{23,24} Výše uvedené výsledky podporují inhibitory cytokinů BAFF a APRIL v léčbě IgAN, nicméně další studie musejí odhalit širší vliv na imunogenicitu v případě omezení B buněk i plazmatických buněk.

Zasažení na více úrovních patogeneze IgAN a ovlivnění plazmatických buněk vytvářejících autoprotilátky s možným snížením nejenom Gd-IgA1, ale i protilátek anti-Gd-IgA1 by mohlo významně přispět ke zlepšení prognózy pacientů. V klinické studii fáze 2 u pacientů

TAB. 1 Probíhající klinické studie u IgA nefropatie (převzato z publikace ¹⁰)

Látka	Cíl	Modalita	Mechanismus působení
Sparsentan	Receptor AT ₁ a ET-A	Malá molekula	Duální inhibitor receptoru AT ₁ a ET-A
Tarpeyo™ (budesonid s cíleným uvolňováním)	Receptory glukokortikoidů	Kortikosteroid	Deplece mukózních B buněk
Atacept	BAFF a APRIL	Fúzní protein/protilátka	Inhibuje dozrávání a aktivaci B buněk
Telitacept	BAFF a APRIL	Fúzní protein/protilátka	Inhibuje dozrávání a aktivaci B buněk
BION-1301	APRIL	Monoklonální protilátka	Inhibuje dozrávání a aktivaci B buněk
Sibeprenlimab	APRIL	Monoklonální protilátka	Inhibuje dozrávání a aktivaci B buněk
Felzartamab (MOR202/TJ202)	CD38	Monoklonální protilátka	Deplece plazmatických buněk CD38 ⁺
Iptacopan	Faktor B	Malá molekula	Inhibuje alternativní cestu aktivace komplementu
Narsoplimab	MASP-2	Monoklonální protilátka	Inhibuje lektinovou cestu aktivace komplementu
Velcade (bortezomib)	Proteazom	Peptid	Inhibuje aktivitu proteazomu v plazmatických buňkách
AT-1501	Ligand CD40	Humanizovaná protilátka	Moduluje odpovědi B a T buněk



OBR. 2 Navržené mechanismy účinku felzartamabu (MOR202/TJ202) zajišťující depleci protilátek produkovaných plazmatickými buňkami CD38⁺ (převzato z publikace¹⁰)

ADCC – protilátkově vázaná buněčná cytotoxicita cestou přirozených NK buněk; ADCP – protilátkově vázaná buněčná fagocytóza cestou makrofágů; CD – diferenciální skupina; FcγR – Fc-gama receptor; NK – natural killer (přirozený zabiják).

s IgAN (IGNAZ, NCT05065970) je studován **felzartamab** (MOR202/TJ202, MorphoSys), plně lidský imunoglobulin G₁ (IgG₁), monoklonální protilátka proti CD38 povrchovému antigenu na plazmatických buňkách. Navázáním felzartamabu na CD38⁺/CD20⁻ plazmatické buňky se předpokládá zničení buňky mechanismem ADCC (protilátkově vázaná buněčná cytotoxicita cestou přirozených NK buněk) a ADCP (protilátkově vázaná buněčná fagocytóza cestou makrofágů) (obr. 2).

V patogenezi IgAN se uplatňuje aktivace jak alternativní, tak lektinové cesty komplementu vedoucí k poškození glomerulů, proto nyní probíhá několik studií zaměřených na inhibitory komplementu (tabulka 1, obr. 1). **Iptacopan** (LNP 023, Novartis) je inhibitor faktoru B alternativní cesty komplementu, který je studován u dospělých pacientů s IgAN.^{25,26} Výsledky z klinické studie fáze 2 (NCT03373461) ukázaly významné snížení proteinurie. Ve studii bylo randomizováno 112 pacientů s IgAN do tří větví s iptacopanem a do placebové větve. Výsledky ukázaly, že nejvyšší dávka iptacopanu (200 mg dvakrát denně) snížila proteinurii (protein: creatinine ratio, UPCR) za šest měsíců až o 40 % ve srovnání s placebem.²⁷ Na základě těchto povzbudivých dat probíhá v současné době klinická studie APPLAUSE-IgAN fáze 3 (NCT04578834).

Podobně **narsoplimab** (OMS721, Omeros) je lidská monoklonální protilátka inhibující mannan-binding lektin-associated serine protease-2 (MASP-2) lektinové cesty komplementu.²⁸ Třileté sledování u 12 vysoce rizikových pacientů s pokročilou IgAN léčených narsoplimabem potvrdilo významné snížení mediánu proteinurie o 64 %

a dlouhodobé zlepšení nebo stabilizaci eGFR.²⁹ V současné době probíhá klinická studie fáze 3 (NCT03608033). Iptacopan a narsoplimab zasahují na úrovni alternativní i lektinové cesty komplementu a neovlivňují terminální cestu komplementu, a nenaruší tak obranu organismu před infekčními patogeny.^{30,31}

Nejčastější primární glomerulonefritida IgA nefropatie vede u 30–50 % nemocných k nezvratnému selhání ledvin. Nové léčebné možnosti v rámci probíhajících klinických studií jsou zaměřeny více na vlastní patogenezi onemocnění. Inhibitory komplementu ovlivňující plazmatické buňky a tvorbou imunitních komplexů mohou pomoci zlepšit funkci ledvin ovlivněním chronického zánětu, zároveň ale neutlumí pokračující tvorbu patogenních autoprotilátů. Zasažení B buněk a plazmatických buněk cestou inhibice aktivátorů BAFF a APRIL je nadějným příslibem snížení tvorby protilátek proti Gd-IgA1. Klinické studie s BION-1301, ataciceptem a telitaciceptem, které ovlivňují APRIL i BAFF, poukazují na možnost snížení hodnot protilátek i proteinurie. Novou možností v léčbě IgAN je pomalu uvolňovaná forma budesonidu (TarpeyoTM), jenž působí lokálně na imunitní buňky ve střevní sliznici a snižuje tvorbu Gd-IgA1, ale neovlivňuje buňky tvořící Gd-IgA1 v tonsilách a v NALT. Ovlivnění plazmatických buněk vyskytujících se téměř ve všech sliznicích těla by mohlo vést ještě k významnějšímu snížení hodnoty cirkulujících patogenních protilátek a imunitních komplexů. Uvidíme, zda se i v klinických studiích potvrdí efekt felzartamabu, anti-CD38 protilátky zasahující cíleně CD38 pozitivní plazmatické buňky, a současně zajistí imunitní ochranu pomocí CD38 negativních B buněk.

LITERATURA

1. Trave Therapeutics, Inc. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel-Group, Active-Control Study of the Efficacy and Safety of Sparsentan for the Treatment of Immunoglobulin A Nephropathy; clinicaltrials.gov, 2021.
2. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, et al. A Pre-Specified Analysis of the DAPA-CKD Trial Demonstrates the Effects of Dapagliflozin on Major Adverse Kidney Events in Patients with IgA Nephropathy. *Kidney Int* 2021;100:215–224.
3. Lanzillotta M, Della-Torre E, Milani R, et al. Increase of Circulating Memory B Cells after Glucocorticoid-Induced Remission Identifies Patients at Risk of IgG4-Related Disease Relapse. *Arthritis Res Ther* 2018;20:222.
4. Floege J. Mucosal Corticosteroid Therapy of IgA Nephropathy. *Kidney Int* 2017;92:278–280.
5. Coppo R, Mariat C. Systemic Corticosteroids and Mucosal-Associated Lymphoid Tissue-Targeted Therapy in Immunoglobulin A Nephropathy: Insight from the NEFIGAN Study. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1291–1294.
6. Fellström BC, Barratt J, Cook H, et al. Targeted-Release Budesonide versus Placebo in Patients with IgA Nephropathy (NEFIGAN): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase 2b Trial. *Lancet* 2017;389:2117–2127.
7. Barratt J, Stone A, Kristensen J. POS-830 NEFECON for the Treatment of IgA Nephropathy in Patients at Risk of Progressing to End-Stage Renal Disease: The NEFIGARD Phase 3 Trial Results. *Kidney Int Rep* 2021;6:S361.
8. Calliditas Therapeutics AB NCT03643965: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Nefecon in Patients With Primary IgA (Immunoglobulin A) Nephropathy at Risk of Progressing to End-Stage Renal Disease (NeflgARD); clinicaltrials.gov, 2021.
9. Piedra-Quintero ZL, Wilson Z, Nava P, Guerau-de-Arellano M. CD38: An Immunomodulatory Molecule in Inflammation and Autoimmunity. *Front Immunol* 2020;11:597959.
10. Maixnerova D, El Mehdi D, Rizk DV, et al. New Treatment Strategies for IgA Nephropathy: Targeting Plasma Cells as the Main Source of Pathogenic Antibodies. *J Clin Med* 2022;11:2810.
11. Khodadadi L, Cheng Q, Radbruch A, Hiepe F. The Maintenance of Memory Plasma Cells. *Front Immunol* 2019;10:721.
12. He JW, Zhou XJ, Lv JC, Zhang H. Perspectives on How Mucosal Immune Responses, Infections and Gut Microbiome Shape IgA Nephropathy and Future Therapies. *Theranostics* 2020;10:11462–11478.
13. Chang S, Li XK. The Role of Immune Modulation in Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:92.
14. Wang YY, Zhang L, Zhao PW, et al. Functional Implications of Regulatory B Cells in Human IgA Nephropathy. *Scand J Immunol* 2014;79:51–60.
15. Li W, Peng X, Liu Y, et al. TLR9 and BAFF: Their Expression in Patients with IgA Nephropathy. *Mol Med Rep* 2014;10:1469–1474.
16. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, et al. A Randomized, Controlled Trial of Rituximab in IgA Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1306–1313.
17. Zhai YL, Zhu L, Shi SF, et al. Increased APRIL Expression Induces IgA1 Aberrant Glycosylation in IgA Nephropathy. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3099.
18. Barratt J, Hour BT, Schwartz BS, et al. Pharmacodynamic and Clinical Responses to BION-1301 in Patients with IgA Nephropathy: Initial Results of a Ph1/2 Trial. Presented at the ASN Kidney Week 2021, Virtual, 2021.
19. Barratt J, Tumlin JA, Suzuki Y, et al. 24-Week Interim Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study of Atacicept in Patients with IgA Nephropathy and Persistent Proteinuria. Presented at the ASN Kidney Week 2020, Virtual, 2020.
20. Vera Therapeutics, Inc. NCT04716231: A Phase IIb Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Atacicept in Subjects With IgA Nephropathy (IGAN); clinicaltrials.gov, 2022.
21. Lv J, Liu LJ, Hao CM, et al. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Telitacicept in Patients with IgA Nephropathy and Persistent Proteinuria. Presented at the ASN Kidney Week 2021, Virtual, 2021.
22. RemeGen Co., Ltd. NCT04905212: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of Telitacicept for Injection (RC18) in Subjects With IgA Nephropathy; clinicaltrials.gov, 2022.
23. Mathur M, Barratt J, Suzuki Y, et al. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VIS649 (Sibeprenlimab), an APRIL-Neutralizing IgG2 Monoclonal Antibody, in Healthy Volunteers. *Kidney Int Rep* 2022;7:993–1003.
24. Visterra NCT04287985: Safety and Efficacy Study of VIS649 for IgA Nephropathy – Full Text View – ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04287985?term=nct04287985&draw=2&rank=1>. Navštíveno 22. 3. 2022.
25. Barratt J. Interim Analysis of a Phase 2 Dose Ranging Study to Investigate the Effect and Safety of Iptacopan in Primary IGA Nephropathy. <https://era-edta.conference2web.com/#!/resources/interim-analysis-of-a-phase-2-dose-ranging-study-to-investigate-the-efficacy-and-safety-of-iptacopan-in-primary-iga-nephropathy-20ec3f83-fd34-441e-8745-44587bda74da>. Navštíveno 22. 3. 2022.
26. Novartis Announces Iptacopan Met Phase II Study Primary Endpoint in Rare Kidney Disease IgA Nephropathy (IgAN). <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-iptacopan-met-phase-ii-study-primary-endpoint-rare-kidney-disease-iga-nephropathy-igan>. Navštíveno 15. 3. 2022.
27. Barratt J, Rovin B, Zhang H, et al. POS-546 efficacy and safety of iptacopan in IgA nephropathy: results of a randomized double-blind placebo-controlled phase 2 study at 6 months. *Kidney Int Rep* 2022;7:S236.
28. Lafayette RA, Rovin BH, Reich HN, et al. Safety, Tolerability and Efficacy of Narsoplimab, a Novel MASP-2 Inhibitor for the Treatment of IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep* 2020;5:2032–2041.
29. Wire B. Omeros Announces Results From Nearly Three-Year Follow-up of Patients in Phase 2 IgA Nephropathy Trial. <https://www.benzinga.com/node/23920855>. Navštíveno 15. 3. 2022.
30. Schubart A, Anderson K, Mainolfi N, et al. Small-Molecule Factor B Inhibitor for the Treatment of Complement-Mediated Diseases. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2019;116:7926–7931.
31. Rambaldi A, Gritti G, Micò MC, et al. Endothelial Injury and Thrombotic Microangiopathy in COVID-19: Treatment with the Lectin-Pathway Inhibitor Narsoplimab. *Immunobiology* 2020;225:152001.

Hypolipidemická léčba u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Hypolipidemická léčba u pacientů s chronickým onemocněním ledvin představuje zásadní možnost ovlivnění zvýšeného rizika kardiovaskulárních onemocnění. S hypolipidemickou farmakoterapií bychom neměli otálet i s ohledem na fakt, že rizikové faktory cévních a renálních onemocnění se překrývají. Nemocní se zvýšením cévního rizika budou profitovat z časné zahájené léčby statinem vedené k dosažení léčebného cíle. Není-li možné ani maximální tolerovanou dávkou (případně vysoce intenzivní léčbou) statinu dosáhnout cílové hodnoty cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL-C) (eventuálně non-HDL-C), má být indikována kombinace s ezetimibem. Taková kombinace umožňuje snížení koncentrace LDL-C o 50–65 %. Další stupeň hypolipidemické léčby dnes představuje využití inhibitorů proprotein-konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9) – monoklonálních protilátek proti PCSK9. Ty redukuje hodnoty LDL-C o dalších 50 % a přivedou většinu takto léčených k cílovým hodnotám i pro kategorii nejvyššího cévního rizika. Hypolipidemická léčba patří k velmi bezpečným a efektivním způsobům zlepšení prognózy nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD). Platí to zejména v případě, že je zahájena časné a vedena aktivně k cílovým hodnotám.

KLÍČOVÁ SLOVA: ezetimib – hypolipidemika – chronické onemocnění ledvin – inhibitory PCSK9 – LDL cholesterol – statiny

Chronické onemocnění ledvin (CKD) patří již delší dobu mezi situace spojené se zvýšením rizika aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO). S klesající glomerulární filtrací nebo zvyšující se koncentrací albuminu v moči stoupá riziko ASKVO. Doporučené postupy pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění z roku 2021 řadí nemocné s CKD do kategorie vysokého (CKD 2–3) nebo velmi vysokého rizika ASKVO bez ohledu na (ne)přítomnost dalších rizikových faktorů.¹ Tato kategorizace rizika diktuje cílové hodnoty lipidových parametrů (**tabulka 1**)

a samotné zvýšení kardiovaskulárního rizika představuje indikaci hypolipidemické farmakoterapie prakticky u každého nemocného s CKD.

Statiny u pacientů s CKD

Podobně jako u ostatních skupin nemocných, u nichž je indikováno snížení rizika ASKVO ovlivněním koncentrací aterogenních lipoproteinů hypolipidemiky, i nemocným s CKD doporučujeme v první řadě statin, který příznivě ovlivní hodnotu LDL cholesterolu za současného poklesu

TAB. 1 Cílové hodnoty plazmatických lipidů dle guidelines EAS/ESC 2019²

Riziko	Nízké	Středně zvýšené	Vysoké	Velmi vysoké	Extrémní
LDL-C (mmol/l)	< 3,0	< 2,6 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,8 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,4 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,0
Non-HDL-C (mmol/l)	< 3,8	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
apoB (g/l)	–	< 1,0	< 0,8	< 0,65	–

apoB – apolipoprotein B; EAS/ESC – Evropská společnost pro aterosklerózu / Evropská kardiologická společnost (European Atherosclerosis Society / European Society of Cardiology); LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě.

koncentrací apolipoproteinu B (apoB) i non-HDL cholesterolu. Pro statiny máme nejvíce důkazů a připomeňme, že byly úspěšně testovány i v populaci pacientů s renálními onemocněními. Relativní snížení rizika aterosklerotické cévní příhody při poklesu hodnoty LDL-C o 1 mmol/l je u pacientů s CKD srovnatelné s jinými skupinami nemocných ve stejné kategorii rizika. U pacientů v konečné fázi renálního onemocnění nebyly studie se statiny úspěšné – připomeňme studii AURORA či 4D, které u pacientů v dialyzačním programu neprokázaly přínos podávání rosuvastatinu a atorvastatinu. Následná analýza studie 4D ale naznačila, že dialyzovaní nemocní s vysokou hodnotou LDL-C z léčby měli přece jenom prospěch.^{3,4} Navíc bylo ve studiích PLANET I a II zjištěno, že podávání atorvastatinu zpomaluje přirozený úbytek glomerulární filtrace, a může tak mít protektivní vliv u pacientů s rizikem cévních onemocnění.⁵ Provedená metaanalýza statinových studií tento efekt potvrdila, byť byla pozorována významná heterogenita, a jako nejlepší se i v této analýze ukazoval atorvastatin. Statiny zůstávají hlavním pilířem farmakoterapie dyslipidemie i u pacientů s CKD. Důležité je připomenutí, že podávání rosuvastatinu v některých sledováních bylo spojeno s vyšší incidencí hematurie a proteinurie a s rychlejším úbytkem eGFR ve srovnání s atorvastatinem.⁶ Toto pozorování podpořila recentně publikovaná analýza dat z reálné praxe ve Spojených státech amerických, v nichž uživatelé rosuvastatinu měli o 8 % vyšší riziko rozvoje hematurie a o 17 % vyšší riziko rozvoje proteinurie při užívání rosuvastatinu ve srovnání s uživateli atorvastatinu ve stejném časovém období. Nutno poznamenat, že kohorta zahrnovala pacienty, kterým byl předepsán rosuvastatin v dávce 20–40 mg, i přestože jejich eGFR byla nižší než 30 ml/min/1,73 m².⁵ V souhlasu s těmito pozorováními a schválenou indikací nepoužíváme dávky vyšší než 20 mg rosuvastatinu denně u pacientů s CKD 3 a u nemocných s CKD 4–5 rosuvastatin nepoužíváme vůbec. Atorvastatin při srovnatelné účinnosti poskytuje bezpečnou alternativu i u pacientů v dialyzačním programu bez nutnosti redukce dávky.

Ezetimib u pacientů s CKD

Selektivní inhibitor přenašečového proteinu pro cholesterol v buňkách kartáčového lemu enterocytů – ezetimib – se stal oblíbenou součástí hypolipidemických režimů. Jeho použití je spojeno s dalším 20% poklesem koncentrací LDL-C nad rámec efektu dosažitelného kterýmkoli statinem v kterékoli dávce. Ezetimib u pacientů s CKD testovala studie SHARP, která přinesla jako vůbec první klinické hodnocení ezetimibu důkaz o snížení rizika aterosklerotických cévních příhod při jeho použití.⁷ Ve studii IMPROVE-IT sledující nemocné s anamnézou akutního koronárního syndromu měli větší přínos z kombinace simvastatin + ezetimib (a tedy nižší hodnoty LDL-C) pacienti s glomerulární filtrací 30–60 ml/min/1,73 m² ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí.⁸ Tento náález dále podpořil zájem o ezetimib jako bezpečnou možnost při-

blížit pacienty ambiciózním cílovým hodnotám. Dnes volíme strategii kombinace hypolipidemik mnohem častěji (a také časněji) a právě kombinace statin a ezetimib se jeví jako nejprůhodnější. Podporu použití kombinace statinů s ezetimibem poskytla nejen data z klinických studií a zařazení ezetimibu do doporučení, ale také dostupnost fixních kombinací. Ty jsou k dispozici s atorvastatinem, rosuvastatinem i simvastatinem. Tolerance kombinační léčby je velmi dobrá, ezetimib je snášen prakticky bez nežádoucích účinků. Zásadní je, že při použití ezetimibu v monoterapii jeho efekt většinou nedosahuje ani 50 % účinku při podávání se statinem. Při monoterapii ezetimibem dochází k indukci endogenní produkce cholesterolu v jaterní buňce, což negativně kompenzuje vliv omezené resorpce cholesterolu.

Inhibitory PCSK9 u pacientů s CKD

Doporučovaných velmi nízkých koncentrací LDL-C a dalších aterogenních lipoproteinů u pacientů s CKD nelze často dosáhnout ani maximálně tolerovanými dávkami statinů v kombinaci s ezetimibem. Je proto dobře, že máme k dispozici další léčebné možnosti. Ty představují monoklonální protilátky proti proprotein-konvertáze subtilisin/kexin typu 9. Tato konvertáza hraje zásadní úlohu v regulaci exprese LDL receptorů na povrchu hepatocytu. V přítomnosti PCSK9 tvoří LDL receptor s LDL částicí pevný komplex, který po internalizaci do nitra hepatocytu podléhá degradaci lysozomálními enzymatickými systémy. Inhibicí PCSK9 se zásadně prodlužuje životnost LDL receptorů, zvyšuje se jejich denzita na povrchu buněčné membrány a to vyústí v pokles koncentrace LDL cholesterolu. Při použití aktuálně dostupných inhibitorů PCSK9 – alirokumabu a evolokumabu – pozorujeme redukci koncentrace LDL-C o přibližně 50 % při podávání v subkutánních injekcích jednou za dva až čtyři týdny. Efekty jsou uniformní a je jich dosaženo v monoterapii i po přidání k perorálním hypolipidemickým režimům. Obě uvedené monoklonální protilátky mají za sebou úspěšné a rozsáhlé klinické testování včetně morbiditně-mortalitních studií. Ty kromě výrazného poklesu koncentrací LDL-C (ve studii FOURIER s evolokumabem byla průměrná hodnota LDL-C u aktivně léčených přibližně 0,8 mmol/l, v alirokumabové studii ODYSSEY OUTCOMES 1,2 mmol/l) přinesly i snížení výskytu sledovaného primárního cílového ukazatele o 15 % nad rámec velmi dobře vedené standardní léčby. Obě monoklonální protilátky byly posuzovány i v kohortách nemocných se sníženou funkcí ledvin. V následné analýze zaměřené na nemocné s CKD zařazené do projektu ODYSSEY OUTCOMES autoři popsali příznivý vliv alirokumabu na sledované ukazatele bez ohledu na glomerulární filtraci. Efekt byl ale nižší u pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m².⁹ U obdobné analýzy studie FOURIER s evolokumabem autoři doložili obdobný efekt léčby na hodnoty aterogenních lipidů bez ohledu na eGFR i porovnatelné snížení rizika výskytu primár-

ního cílového ukazatele napříč posuzovanými stupni CKD.¹⁰ Velmi důležité bylo zjištění, že podávání inhibitorů PCSK9 a s ním spojené významné poklesy koncentrací lipidů v plazmě nebyly provázeny nárůstem výskytu nežádoucích účinků ani ve skupině s nejvyššími stupni CKD. Navíc s ohledem na výrazný hypolipidemický efekt většina pacientů užívajících inhibitory PCSK9 dosahuje cílových hodnot i pro kategorie nejvyššího cévního rizika.

Strategie hypolipidemické léčby u pacientů s CKD

Hypolipidemická léčba představuje hlavní součást postupů ke snížení kardiovaskulárního rizika. V poslední době se prosazuje změna strategie jejího použití směrem k časnějšímu zahájení léčby a také k její rychlé eskalaci k dosažení léčebných cílů. Vycházíme přitom z poznatků dlouhodobých sledování, jež jasně ukázala, že benefit aktivní léčby poskytnutý účastníkům studií provedených před více než 20 lety nadále trvá, přestože po ukončení aktivních fází sledování dostali „účinnou“ léčbu i ti, kteří předtím užívali placebo.¹¹ Proto dnes kromě tzv. LDL principu „čím níže, tím lépe“ doplňujeme i „čím dříve, tím lépe“. Tyto principy přitom pro pacienty s ohroženou renální funkcí budou platit analogicky. Zahájení léčby u pacientů se zachovanou renální funkcí může pomoci oddálení rozvoje chronického renálního onemocnění. Vezmeme-li v úvahu velmi příznivý bezpečnostní profil i minimální ekonomickou zátěž představovanou aktuálně statiny či ezetimibem, není důvod u rizikových pacientů zahájení

hypolipidemické léčby odkládat. Připomeňme, že „renální“ a „kardiovaskulární“ rizikové faktory se velmi často překrývají a zvýšené kardiovaskulární riziko nacházíme často u těch, kteří mají také zvýšené riziko rozvoje CKD. I u pacientů s CKD bychom měli prosazovat dosažení kontroly dyslipidemie s využitím hypolipidemických kombinací a s eskalací terapie nevyčkávat. Terapii statinem nemusíme začínat od nejnižších dávek, orientujeme se podle „vzdálenosti“ aktuální koncentrace LDL-C od doporučených cílů. Není-li léčebného cíle dosaženo do čtyř až šesti týdnů, navyšujeme dávku statinu (do maximální tolerované dávky, nebo alespoň k dosažení vysoké intenzity léčby – atorvastatin 40 mg a více denně nebo rosuvastatin alespoň 20 mg/den) a kombinujeme s ezetimibem. Inhibitory PCSK9 dovedou většinu pacientů k léčebným cílům. Jejich použití prakticky omezují platná úhradová kritéria. Ta chronické onemocnění ledvin jako úhradovou podmínku neuvádějí, úhrada je přiznána nemocným s manifestním aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním a v primární prevenci pouze nemocným s familiární hypercholesterolemií. V každém případě bychom na inhibitory PCSK9 neměli zapomínat u (nemalé) skupiny pacientů s CKD a anamnézou cévní mozkové příhody. Benefit razantního snižování koncentrací plazmatických lipidů byl jednoznačně prokázán a s ohledem na zvýšené kardiovaskulární riziko u pacientů s CKD bychom tuto možnost jeho ovlivnění měli vždy využít.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165.

LITERATURA

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227–3337.
2. Vrablík M, Piňha J, Bláha V, et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *Cor Vasa* 2020;62:185–197.
3. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder AR, et al. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–1407.
4. Wanner C, Krane V, März W, et al. Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics. *Kidney Blood Press Res* 2004;27:259–266.
5. de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:181–190.
6. Shin JI, Fine DM, Sang Y, et al. Association of Rosuvastatin Use with Risk of Hematuria and Proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2022 Jul 19;ASN.2022020135. doi: 10.1681/ASN.2022020135. Online ahead of print.
7. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160:785–794.
8. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–2397.
9. Tuñón J, Steg PG, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2020;41:4114–4123.
10. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al. MEfficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2961–2970.
11. Kashef MA, Giugliano G. Legacy effect of statins: 20-year follow up of the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Glob Cardiol Sci Pract* 2016;2016(4):e201635.

Představuje vakcinace proti covidu-19 riziko pro relaps idiopatického nefrotického syndromu u nemocných s touto diagnózou?

Hummel A, Oniszczuk J, Kervella D, et al. Idiopathic nephrotic syndrome relapse following COVID-19 vaccination: a series of 25 cases.

Clin Kidney J 2022;15:1574–1582.

KLÍČOVÁ SLOVA: covid-19 – FSGS – idiopatický nefrotický syndrom – minimální změny glomerulů – relaps – vakcinace

Patogenetické molekulární mechanismy vedoucí k rozvoji idiopatického nefrotického syndromu (INS) zůstávají nadále ne zcela jasné, ale předpokládá se, že jde o imunitně navozené onemocnění. INS zahrnuje dvě nejčastější jednotky, a to nemoc minimálních změn (MCD) a fokálně segmentální glomerulosklerózu (FSGS). Většina relapsů INS bývá vyvolána imunitní odpovědí na řadu stimulů, jako jsou infekce (zejména virové infekce horních cest dýchacích), imunizace či reakce na alergen. Tato imunitní reakce vede ke změnám permeability glomerulární kapilární membrány a k dezorganizaci podocytárního cytoskeletu, výsledkem čehož je zvýšená propustnost pro proteiny.^{1,2}

Očkování je již dlouho považováno za rizikový faktor relapsu INS, i když máme k dispozici jen málo prospektivních studií či dat. Jedna z posledních studií u dětí se steroid-dependentním nefrotickým syndromem (SDNS) ale neprokázala přímý vztah mezi vakcinací a zvýšením rizika relapsu onemocnění.³ Současně je třeba si uvědomit, že tito jedinci mají v důsledku často dlouhodobé a intenzivní imunosuprese, která ovlivňuje jak humorální, tak buněčnou imunitu, vyšší riziko infekcí s jejich závažnějším průběhem. Předcházení infekcím je tak logickým opatřením a vakcinace je nedílnou součástí této strategie. Poměr benefitů spojených s vakcinací jednoznačně převyšuje možná rizika s ním spojená. S výjimkou podávání živých vakcín v době probíhající imunosuprese lze tak všechny ostatní vakcinace těmto nemocným doporučit. A to včetně vakcíny proti covidu-19, což je téma v posledních dvou letech neustále aktuální. S tím, jak masivně se nyní očkování proti SARS-CoV-2 viru rozšířilo nejen v obecné

populaci, ale zejména u rizikových skupin nemocných, se nutně musely objevit případy nemocných, u nichž vakcinace byla spojena s nějakými nežádoucími příhodami či relapsem jejich základního onemocnění. Na zjištění příčin relapsu INS u nemocných s touto diagnózou se zaměřila právě komentovaná studie.

Šlo o retrospektivní studii probíhající dotazníkovou formou v centrech zaměřených na léčbu vzácných onemocnění, včetně léčby INS. Nejprve akce probíhala ve francouzských centrech, posléze se rozšířila o další evropská centra zapojená do European Rare Kidney Disease Reference Network. Podmínkou zařazení do hodnocení byl věk více než 15 let, anamnéza INS a rozvoj relapsu do 30 dní od vakcinace proti covidu-19 (bez ohledu na to, zda šlo o první, druhou, či třetí dávku). Data se získávala z elektronických databází jednotlivých center. U jedinců, u kterých INS začal až v dospělém věku, musela být diagnóza prokázána biopsticky jako přítomnost MCD či FSGS. Pokud onemocnění začalo již v dětském věku, pak nebyl požadován biopstický průkaz choroby, ale muselo jít o jedince se steroid-senzitivním nefrotickým syndromem (SSNS) s anamnézou relapsu onemocnění či bez anamnézy relapsu onemocnění. Všichni jedinci zařazení do studie museli být v remisi onemocnění (bez léčby či na léčbě) nejméně po dobu dvou měsíců před vakcinací. NS byl definován jako poměr protein/kreatinin v moči (uPCR) > 3 g/g a koncentrace albuminu v séru < 30 g/l. Remise onemocnění byla definována normalizací uPCR (< 0,3 g/g) a koncentrací albuminu v séru > 30 g/l. Laboratorní data po relapsu onemocnění byla vyhodnocována po jednom měsíci a třech měsících léčby.

Autoři studie identifikovali 25 pacientů (16 mužů a 9 žen) s relapsem INS, průměrný věk v době stanovení diagnózy u nich byl 25,6 roku (od jednoho roku do 75 let). U 13 nemocných (52 %) se onemocnění poprvé manifestovalo v dětském věku a deset z nich mělo diagnózu verifikovanou biopťicky, a to MCD. U nemocných s manifestací onemocnění v dospělosti byla diagnóza MCD potvrzena v deseti případech, dva jedinci pak měli FSGS (tip lesion variantu). Léčebná anamnéza mezi jedinci se velmi lišila, přičemž samotné kortikosteroidy (KS) dostávali v celém průběhu choroby (a během relapsů) jen čtyři jedinci; ostatní měli za sebou léčbu relapsů různou kombinací imunopresiv, přičemž 15 z nich dostávalo více než tři léčebné linie z důvodu často relabujícího NS či SDNS (většinou kalcineurinové inhibitory, mykofenolát mofetil či cyklofosfamid; 11 z nich mělo i rituximab jako poslední linii léčby).

V době relapsu INS postvakcinačně byl průměrný věk jedinců 39,7 roku (15–83), průměrná doba od předchozího relapsu dosahovala 56 měsíců (2–468); deset jedinců mělo relaps onemocnění v posledních 12 měsících. Z dostupných dat od 20 pacientů před rozvojem relapsu vyplývá, že u 18 z nich byl uPCR < 0,5 g/g, dva jedinci měli uPCR vyšší (1,7 a 3,3 g/g), ale všichni měli normální koncentraci albuminu v séru. V době vakcinace proti SARS-CoV-2 nemělo 11 jedinců žádnou imunopresi a 14 jedinců dostávalo nějakou udržovací léčbu (pět jen KS, čtyři pacienti užívali KS a mykofenolát, dva pacienti užívali KS a rituximab a zbylí nějakou další kombinovanou imunopresi).

Pacienti dostali první dávku vakcinace mezi lednem a zářím 2021; ve 20 případech to byla BNT162b2 (Pfizer-

-BioNTech), ve třech případech AZD1222 (Oxford-AstraZeneca) a ve dvou případech mRNA1273 (Moderna). V 18 z 25 případů došlo k relapsu onemocnění hned po první dávce vakcinace (v průměru 17,5 dne od aplikace; rozptyl 7–28 dní). Navzdory relapsu dostalo 14 z 18 nemocných i druhou dávku vakcinace, a to stejnou vakcínou. Jeden z 18 nedostal druhou dávku, protože měl v době plánované revakcinace pozitivní PCR na SARS-CoV-2, a další proto, že mezi první a druhou dávkou se změnila pravidla pro podávání vakcíny AstraZeneca u jedinců do 55 let, a tak již druhou dávku nemohl dostat. Sedm relapsů se objevilo po druhé dávce vakcinace (v průměru 12. den od podání; rozptyl 1–25 dní) a u dvou pacientů došlo k relapsu po třetí dávce vakcinace. Celkem dva jedinci měli relaps po každé ze dvou podaných dávek vakcinace. U 14 jedinců se relaps manifestoval jako plně vyvinutý NS, u zbytku došlo k významnému zvýšení uPCR bez markantního poklesu albuminémie. U pěti nemocných se objevily známky akutního poškození ledvin (třikrát AKI stadia I dle Kidney Disease Improving Global Outcomes [KDIGO], jedenkrát AKI II. stadia a jedenkrát AKI III. stadia). U dvou jedinců se také objevily známky žilní trombózy vyžadující antikoagulační léčbu.

U všech nemocných byla bezprostředně po zjištění relapsu onemocnění zahájena léčba KS. U těch, kteří užívali nízké udržovací dávky KS, byly dávky zvýšeny; tam, kde se podávala jiná imunoprese bez KS, byla ponechána a přidány KS. Jednadvacet z 25 nemocných se po léčbě dostalo do kompletní remise, v 17 případech to bylo do jednoho měsíce od zahájení léčby. V jednom případě léčba navodila parciální remisi a v jednom případě nebylo remise dosaženo (šlo o jedince s FSGS na léčbě rituximabem).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Masivní vakcinace proti covidu-19 se používá zhruba od ledna 2021 a celosvětově ji obdrželo několik miliard lidí, což je věc dosud nevídaná. Je tedy logické, že při takto extenzivním použití vakcín se budou objevovat i nežádoucí účinky s vakcínami spojené, ať již jde o jejich toxicitu, či aktivaci imunitních procesů (de novo vzniklé či relapsy imunitně navozených onemocnění). Konkrétně z nefrologického pohledu jde ale o velmi vzácné případy, vezmeme-li v úvahu, že do konce srpna 2021 bylo asi 1,8 miliardy lidí kompletně vakcinováno, a přitom bylo uváděno jen 295 případů glomerulonefritid (nově vzniklých či jejich relapsů) včetně 46 případů MCD.⁴ Efekt vakcín proti covidu-19 je zčásti zprostředkován zvýšenou produkcí některých proinflammatorních cytokinů (TNF α , IL-1 β či IL-12p70),⁵ dochází po nich ale i k aktivaci buněčné imunity,⁶ což oboje hraje důležitou roli v patogenезi INS.² Vakcinace proti SARS-CoV-2 však může vyvolat i další renální onemocnění, kdy v literatuře je popsána řada těchto případů. Uváděno bylo několik případů de novo vzniklé ANCA-asociované vaskulitidy po různých typech vakcín (mRNA – Mo-

derna či AZD1222-Oxford-AstraZeneca,^{7–9} de novo vzniklá membranózní glomerulonefritida¹⁰ či její relaps;¹ jeden relaps byl popsán i u pacientky s lupusovou nefritidou.¹² Mezi další onemocnění, která se mohou rozvinout po vakcinaci proti SARS-CoV-2, patří třeba IgA nefropatie¹³ či sklerodermická renální krize.¹⁴ Rozvoj atypického hemolyticko-uremického syndromu (aHUS) po použití vakcíny proti covidu-19 (vektrové) byl v literatuře popsán jen v jednom případě.¹⁵ U všech těchto kazuistik samozřejmě nelze jednoznačně rozhodnout, zda jde o kauzální souvislost, či jen o náhodný souběh obou věcí. Aktivace imunitního systému způsobená očkováním ale velmi pravděpodobně určitou roli hrát může, zejména u již rozvinutých autoimunitních onemocnění či citlivých jedinců (alergický terén, genetická dispozice). Pro tuto souvislost svědčí i skutečnost, že většina relapsů se objevila druhý až třetí týden po vakcinaci a dominantně po první dávce.

Autoři se snažili zjistit, jak častý vznik relapsu INS může být a které faktory jsou rizikové pro jeho rozvoj. První otázku nebylo tak jednoduché zodpovědět, protože šlo o retrospektivní,

a navíc dotazníkovou studii, takže nepochybně řada pacientů nebyla zahrnuta. Analyzovali například data z jednoho pracoviště, kde bylo osloveno 106 nemocných s INS s dotazem na jejich vakcinační status a rozvoj relapsu. Z 80 jedinců, kteří absolvovali alespoň jednu dávku vakcinace, došlo k relapsu u dvou pacientů (2,5 %): u jednoho po první dávce a u jednoho po druhé dávce vakcíny. Jako rizikové autoři vyhodnotili zejména jedince, kteří patřili do skupiny „obtížně léčitelných“ pacientů. Sem patřili ti, kteří frekventně relabovali anebo potřebovali dostávat dlouhodobě nějakou udržovací imunosupresi. To potvrzuje skutečnost, že 10 z 25 nemocných mělo poslední relaps INS v intervalu kratším než 12 měsíců před vakcinací a 14 z 25 mělo nějakou udržovací léčbu, takže určitá aktivita onemocnění před vakcinací zde byla. Na druhou stranu zde byli dva jedinci, u nichž k relapsu INS došlo po více než 20 letech remise bez léčby, což jednoznačně svědčí pro to, že očkování zde sehrálo roli „spouštěče“ relapsu. Nebyl

zaznamenán rozdíl mezi typem vakcíny a jejím vlivem na relaps onemocnění.

Velmi důležitá je skutečnost, že všechny relapsy velmi dobře odpovíděly na nasazení léčby, zejména KS, a u většiny jedinců bylo do měsíce dosaženo remise onemocnění. Naprostá většina pacientů vakcinaci dokončila i přes relaps INS a léčbu. Lze jistě namítnout, že nasazená léčba mohla ovlivnit výsledný titr protilátek proti SARS-CoV-2 (který se standardně neměřil), ale s ohledem na to, že vakcinace ovlivňuje i buněčnou imunitu, bylo její pokračování určitě správné.

S ohledem na naši každodenní praxi lze v souhlase s autory komentovaného článku vakcinaci u nemocných se známými glomerulonefritidami doporučit, jelikož její benefity převažují rizika. V případě nemocných s INS zde navíc máme jasné důkazy pro to, že případné relapsy se dají dobře a rychle léčebně zvládnout, a není tedy důvod vakcinaci u těchto jedinců neprovádět či odkládat.

LITERATURA

- Colucci M, Corpetti G, Emma F, et al. Immunology of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2018;33:573–584.
- Sahali D, Sendeyo K, Mangier M, et al. Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome with relapse. *Semin Immunopathol* 2014;36:421–429.
- Angeletti A, Bruschi M, Bianchin S, et al. Vaccines and disease relapses in children with nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16:937–938.
- Kronbichler A, Jung SY, Kim MS, et al. Distinct glomerular disease association after vaccination with BNT162b2 and mRNA-1273: a ViGiBase analysis. *Kidney Int* 2021;101:415–416.
- Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature* 2020;586:594–599.
- Linares-Fernandez S, Lacroix C, Exposito JY, et al. Tailoring mRNA vaccine to balance innate/adaptive immune response. *Trends Mol Med* 2020;26:311–323.
- Sekar A, Campbell R, Tabbara J, Rastogi P. ANCA glomerulonephritis after the Moderna COVID-19 vaccination. *Kidney Int* 2021;100:473–474.
- Anderegg MA, Liu M, Saganas C, et al. De novo vasculitis after mRNA-1273 (Moderna) vaccination. *Kidney Int* 2021;100:474–476.
- Villa M, Díaz-Crespo F, Pérez de José A, et al. A case of ANCA-associated vasculitis after AZD1222 (Oxford-AstraZeneca) SARS-CoV-2 vaccination: casualty or causality? *Kidney Int* 2021;100:937–938.
- Da Y, Goh GH, Khatri P. A case of membranous nephropathy following Pfizer-BioNTech mRNA vaccination against COVID-19. *Kidney Int* 2021;100:938–939.
- Aydin MF, Yildiz A, Oruc A, et al. Relapse of primary membranous nephropathy after inactivated SARS-CoV-2 virus vaccination. *Kidney Int* 2021;100:464–465.
- Tuschem K, Bräsen JH, Schmitz J, et al. Relapse of class V lupus nephritis after vaccination with COVID-19 mRNA vaccine. *Kidney Int* 2021;100:941–944.
- Plasse R, Nee R, Gao S, Olson S. Acute kidney injury with gross hematuria and IgA nephropathy after COVID-19 vaccination. *Kidney Int* 2021;100:944–945.
- Oniszczuk J, Pagot E, Limal N, et al. Scleroderma renal crisis following mRNA vaccination against SARS-CoV-2. *Kidney Int* 2021;100:940–941.
- Ferrer F, Roldão M, Figueiredo C, Lopes K. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination in a Patient with Homozygous CFHR3/CFHR1 Gene Deletion. *Nephron* 2022;146:185–189.

Vliv strukturované fyzické aktivity na rychlost ztráty renální funkce u starších fyzicky málo aktivních lidí

Shlipak MG, Shashadri A, Hsu FC, et al. Effect of structured, moderate exercise on kidney function decline in sedentary older adults: an ancillary analysis of the LIFE randomized clinical trial.

JAMA Intern Med 2022;182:650–659.

KLÍČOVÁ SLOVA: cvičení – fyzická aktivita – kardiovaskulární komplikace – progresse chronického onemocnění ledvin – redukce hmotnosti

Z velmi nedávno publikované velké observační studie prospektivní kohorty 116 221 obyvatel Spojených států amerických vyplynulo, že i jen středně intenzivní dlouhodobá fyzická aktivita snížila celkovou mortalitu i mortalitu z kardiovaskulárních příčin o zhruba 19–25 %.¹ Tato studie se ale nezabývala vlivem fyzické aktivity na renální funkce, renální funkce nebyla zřejmě u pacientů v této studii systematicky sledována, takže není ani jasné, jaký byl v této studii eventuální podíl pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Výskyt chronického onemocnění ledvin (CKD) stoupá s věkem a ve věkové kategorii nad 70 let má v USA 37 % pacientů odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) nižší než 1 ml/s/1,73 m².² Nejde o fyziologický pokles eGFR s věkem, protože i v této věkové skupině je nižší glomerulární filtrace asociována s řadou komplikací, např. s kardiovaskulárními příhodami, kognitivní dysfunkcí, pády, frakturami, hospitalizacemi a celkovou mortalitou.³

V současné době je i u starších lidí jedinou možností zpomalení progresse renální insuficience léčba hypertenze a diabetu. Tolerance mnoha užívaných léků bývá ale u pacientů vyššího věku výrazně nižší a léčba je často provázena závažnými nežádoucími účinky.⁴

Observační studie ukázaly, že existuje silný vztah mezi fyzickou aktivitou a rychlostí ztráty renální funkce, a to zejména u starších lidí. Například v Cardiovascular Health Study⁵ měli pacienti v nejvyšším kvartilu fyzické aktivity i po korekci na řadu dalších faktorů o 28 % nižší riziko rychlé ztráty renální funkce. Tyto nálezy ale až dosud nebyly potvrzeny randomizovanou kontrolovanou studií.

Studie LIFE (Lifestyle Interventions and Independence for Elders) randomizovala v osmi centrech v USA

1 635 starších lidí se sedavým životním stylem k strukturované středně intenzivní fyzické aktivitě a cvičení nebo k pouhé zdravotní edukaci.

Strukturovaná fyzická aktivita snížila statisticky významně výskyt primárního cílového ukazatele, kterým bylo nově vzniklé omezení mobility, jež se v průběhu sledování vyvinulo u 30,1 % pacientů ve skupině s fyzickou aktivitou a u 35,5 % pacientů, kteří byli pouze edukováni (relativní riziko – 0,82).⁶

Komentovaná doplňková studie vycházela z naměřených hodnot cystatinu C vstupně a v průběhu dvouletého sledování, cílem bylo ukázat, zda má strukturovaná fyzická aktivita ve srovnání s edukací vliv na progresi renální insuficience. Sérová koncentrace cystatinu C je na rozdíl od sérové koncentrace kreatininu daleko méně ovlivněna fyzickou aktivitou.

Vstupní kritéria zahrnovala: věk 70–89 let, sedavý životní styl (charakterizovaný pacienty udávanou pravidelnou fyzickou aktivitou méně než 20 minut denně a středně intenzivní fyzickou aktivitou méně než 125 minut týdně), vysoké riziko „disability“ charakterizované skóre 4–10 při použití Short Physical Performance Battery, schopnost chůze na vzdálenost 400 m bez pomůcky a podpory a absence kognitivní poruchy (skóre méně než 80 při použití modifikovaného testu Mini-Mental State Examination [MMSE]).

K vylučovacím kritériím patřila nestabilní chronická onemocnění, stavy, které by mohly ovlivnit adherenci k studijnímu programu a limitovat dožití pacientů z hlediska dokončení studie. Dialyzovaní pacienti byli ze studie vyloučeni, vstup do studie ale nebyl omezen pro pacienty s nedialyzačním chronickým onemocněním ledvin.

Aktivní větev zahrnovala chůzi minimálně 150 minut za týden a cvičení zaměřené na trénink síly, ohebnosti a rovnováhy. V aktivní větvi se pacienti účastnili dvakrát týdně strukturovaného cvičení a dále se předpokládalo, že budou doma provádět podobné aktivity tři- až čtyřikrát týdně. Cvičení zahrnovalo chůzi (30 minut denně), trénink síly dolních končetin (10 minut), trénink rovnováhy (10 minut) a cvičení zaměřené na pružnost velkých svalových skupin. Intenzita cvičení byla zpočátku nízká a postupně se zvyšovala v prvních týdnech intervence. Ve větvi zaměřené na zdravotní edukaci pacienti docházeli na schůzky nejdříve jednou týdně (26 týdnů) a pak dále jednou měsíčně do konce dvouletého sledování. Edukace zahrnovala různá zdravotní doporučení vhodná pro starší lidi, ale nezaměřovala se cíleně na fyzickou aktivitu.

Pomocí aktigrafie (vždy týden každých šest měsíců v prvním roce a po dvou letech) bylo možno objektivně doložit celkový počet kroků a počet minut strávených středně těžkou fyzickou aktivitou.

Odhadovaná glomerulární filtrace byla vypočtena pomocí rovnice Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) na základě sérové koncentrace cystatinu C, věku a pohlaví.⁷ Rychlá ztráta eGFR byla definována jako nejvyšší tercil ztráty eGFR během dvouletého sledování.

Průměrný věk účastníků studie byl 78,9 roku, 66,7 % tvořily ženy, 18 % představovali Afroameričané, 75 % pa-

cientů bylo bělošského původu. Průměrná vstupní eGFR byla 54 ml/min/1,73 m². Hlavními rizikovými faktory rychlého poklesu eGFR byly diabetes (27,3 % pacientů), hypertenze (71,7 % pacientů), kardiovaskulární onemocnění (29,5 % pacientů) a vstupní eGFR 1,73 m² (66,4 % pacientů).

Pacienti v aktivní větvi měli po dvou letech o 15 % vyšší počet kroků a o 22 % vyšší počet minut fyzické aktivity.

Průměrný pokles eGFR dosahoval po roce 1,42 ml/min/1,73 m² a po dvou letech 2,99 ml/min/1,73 m². Pacienti v aktivní větvi měli téměř o 1 ml/min/1,73 m² pomalejší průměrný pokles eGFR (0,96 ml/min/1,73 m²) a statisticky významně o 21 % nižší riziko rychlého poklesu eGFR (25,9 % vs. 32,2 %). Tento efekt se zdál být přítomen ve všech předem definovaných podskupinách s výjimkou pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, kde byl efekt pohybové intervence menší. Efekt byl větší rovněž u pacientů se vstupně nižší eGFR (méně než 60 ml/min/1,73 m²).

Pacienti, kteří se nacházeli v nejvyšším kvartilu podle počtu kroků ($\geq 3\,470$ kroků denně), měli statisticky významně – o přibližně 2 ml/min/1,73 m² – pomalejší ztrátu eGFR ve srovnání s pacienty nacházejícími se v nejnižším kvartilu ($\leq 1\,567$ kroků). Riziko rychlé progresy bylo v nejvyšším kvartilu o 38 % nižší než v nejnižším kvartilu ($p = 0,005$). Čas strávený středně intenzivní fyzickou aktivitou také koreloval s rychlostí ztráty renální funkce.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Tato dodatečná analýza studie LIFE tedy prokázala, že pacienti randomizovaní k fyzické aktivitě a cvičení měli významně pomalejší ztrátu renální funkce a také méně častou rychlou ztrátu glomerulární filtrace ve srovnání s pacienty, kteří absolvovali pouze opakovanou zdravotní edukaci. Efekt byl podobného stupně jako v publikovaných observačních studiích.^{5,8} Vliv fyzické aktivity na rychlost ztráty glomerulární filtrace navíc koreloval s intenzitou zátěže.

Ve srovnání se staršími intervenčními studiemi, jež sledovaly vliv cvičení na funkci ledvin, byly předchozí studie výrazně menší, s kratší dobou intervence (např. jen 16 týdnů, což mohlo být důvodem jejich negativních výsledků – např.⁹), zahrnovaly mladší jedince, ale také pacienty po transplantaci ledvin. Velkou předností komentované studie bylo také využití cystatinu C pro kalkulaci glomerulární filtrace, jelikož sérová koncentrace kreatininu může být ovlivněna fyzickou aktivitou.

Komentovaná studie byla zdaleka největší, cílila na starší populaci a měla nejdélší dobu intervence a sledování. Vzhledem k věku pacientů byla doporučena fyzická aktivita jen středně intenzivní, hlavní důraz byl kladen na chůzi a domácí cvičení, což zvyšuje možnost aplikovat podobný (prokázaně efektivní) přístup v klinické praxi. Většina pacientů v aktivní studii vlastně stále nepřekročila hranici běžně používanou pro odli-

šení sedavého a aktivního životního stylu (5 000 kroků za den lehké intenzity spolu s cvičením zaměřeným na svalovou sílu alespoň dvakrát týdně).¹⁰ Intenzita fyzické aktivity doporučená ve studii LIFE odpovídá běžným denním aktivitám, jako jsou práce se sekačkou nebo s vysavačem.

U starších „křehkých“ osob se sedavým životním stylem je jistě třeba zvyšovat fyzickou aktivitu individuálně, pomalu a opatrně, abychom nepřekročili limity dané např. přítomností komorbidit. Nejvýznamnějším výstupem studie LIFE je, že i tato relativně mírná (dosažitelná) fyzická aktivita (pokud je prováděna dostatečně dlouho) má u starších nemocných s chronickým onemocněním ledvin příznivý vliv na vývoj renální funkce. Vzhledem k prokázané závislosti efektu na zátěži ale stojí za to u motivovaných pacientů, kteří nemají zdravotní kontraindikaci, zvážit postupně i vyšší intenzitu zátěže, než které bylo dosahováno v komentované studii.

Hlavní překážkou bránící využití závěrů komentované studie v klinické praxi je nepochybně nedostatečná motivace části pacientů, významné však také mohou být problémy s mobilitou nebo závažné komorbidity.¹¹

Fyzická aktivita pochopitelně ovlivňuje i další rizikové faktory často přítomné u pacientů s CKD, např. hypertenzi, inzulinovou rezistenci či progresi ischemické choroby srdeční.

Mechanismus, jakým působí fyzická aktivita přímo na vývoj glomerulární filtrace (stupeň poškození ledvin), je v současné době nejasný a vyžadá si další studie.

Studie má řadu omezení. Sledovat vliv cvičení na vývoj glomerulární filtrace nebylo primárním cílem studie. Není jasné, zda lze podobného efektu cvičením dosáhnout i u mladších pacientů s chronickým onemocněním ledvin, a vzhledem k malému zastoupení Afroameričanů a jiných etnicit není ani prokázán efekt na jinou než bělošskou populaci. Vzhledem k délce studie nedošlo u žádného z pacientů ve studii k vývoji terminálního selhání ledvin vyžadujícího dialýzu, a nevíme tedy s jistotou, zda má cvičení příznivý vliv i na tento „tvrdý“ cílový ukazatel. Není také jasné, zda se při pokračování v strukturovaném programu fyzické aktivity po více než dvou

letech efekt cvičení oslabuje, zvyšuje, nebo přetrvává ve stejné intenzitě. Studie také neumožňuje rozlišit, co má na vývoj glomerulární filtrace větší vliv, zda je to počet kroků/den, nebo celková (průměrná) délka fyzické aktivity za týden, ani to, zda má větší efekt chůze, nebo cvičení zaměřené na posilování svalů.

Ve studii LIFE tedy měla středně intenzivní strukturovaná fyzická aktivita ve srovnání s pouhou edukací příznivý vliv na vývoj glomerulární filtrace u starších osob se sedavým stylem života. Pravidelné cvičení je tedy jednou z aktivit, která by měla být u pacientů s chronickým onemocněním ledvin doporučována jako jedna z možností, jak nejen ovlivnit kardiovaskulární morbiditu a mortalitu, ale též zpomalit progresi renální insuficience do terminálního selhání ledvin.

LITERATURA

1. Lee DH, Rezende LFM, Joh HK. Long-term leisure-time physical activity intensity and all-cause and cause-specific mortality: a prospective cohort of US adults. *Circulation* 2022;146:523–534.
2. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038–2047.
3. Kurella M, Chertow GM, Fried LF, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2127–2133.
4. Formica M, Politano P, Marazzi F, et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease in the elderly and polypharmacy. *Blood Purif* 2018;46:332–336.
5. Robinson-Cohen C, Katz R, Mozaffarian D, et al. Physical activity and rapid decline in kidney function among older adults. *Arch Intern Med* 2009;169:2116–2123.
6. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, et al.; LIFE Study Investigators. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2387–2396.
7. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al.; CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20–29.
8. Robinson-Cohen C, Littman AJ, Duncan GE, et al. Physical activity and change in estimated GFR among persons with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:399–406.
9. Barcellos FC, Del Vecchio FB, Reges A, et al. Exercise in patients with hypertension and chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Hum Hypertens* 2018;32:397–407.
10. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al.; American College of Sports Medicine; American Heart Association. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116:1094–1105.
11. Clarke AL, Young HM, Hull KL, et al. Motivations and barriers to exercise in chronic kidney disease: a qualitative study. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1885–1892.

Mutace jedné alely genu *IFT140* způsobují autozomálně dominantní polycystickou chorobu ledvin

Senum SR, Ying M, Benson KA, Joli G, Genomics England Research Consortium, the HALT PKD, CRISP, DIPAK, ADPKD Modifier, and TAME PKD studies, Harris PC. Monoallelic *IFT140* pathogenic variants are an important cause of the autosomal dominant polycystic kidney-spectrum phenotype.

Am J Hum Genet 2022;109:136–156.

KLÍČOVÁ SLOVA: gen *IFT140* – geny *PKD* – mutace – polycystóza ledvin – sekvenování

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPKD) je nejčastěji způsobena mutacemi ve dvou genech – *PKD1* a *PKD2*. U 75 % rodin je ADPKD způsobena mutacemi genu *PKD1* na krátkých raménkách 16. chromozomu (16p13.3). Mutace genu *PKD2* na dlouhých raménkách 4. chromozomu (4q21–q23) jsou odpovědné za onemocnění asi u 14 % rodin. K selhání ledvin dochází při nosičství mutace genu *PKD1* v průměru ve věku 58,1 roku a u nositelů mutace *PKD2* ve věku 79,9 roku. V posledních letech byly zjištěny další geny, jejichž mutace mohou zodpovídat především za mírnější formy onemocnění.

V této multicentrické studii bylo provedeno hledání mutací u 834 rodin s ADPKD, které zatím nebyly molekulárně geneticky analyzovány. Dále bylo analyzováno 381 jedinců, u kterých nebyla nalezena mutace ani v genu *PKD1*, ani v genu *PKD2*. Celkem 1 186 pacientů bylo analyzováno cíleným sekvenováním nové generace (next-generation sequencing, NGS), kdy byly cíleně analyzovány geny *PKD* a geny zodpovědné za ciliopatie; 29 jedinců bylo analyzováno celoxomovým sekvenováním.

U 12 rodin a 26 jedinců s ADPKD byly zjištěny mutace v genu *IFT140* na jedné alele genu. Tento gen má 29 exonů a mutace na obou alelách tohoto genu jsou zodpovědné za syndrom s postižením ledvin (cysty, fibróza) a hrudní dysplazii s krátkými žebry. Všechny mutace u rodin vedly ke kratšímu proteinu a segregovaly s postižením v rodině. Gen *IFT140* leží blízko genu *PKD1* na 16. chromozomu

(0,5 Mb) a varianty *PKD1* mohou ovlivňovat průběh onemocnění. Záměnné varianty genu *IFT140* byly následně nalezeny i u 152 osob (ze 111 rodin) při celogenomovém sekvenování 64 185 osob z databáze vzácných chorob a pacientů s nádorovým onemocněním ve Velké Británii. Cysty ledvin byly zjištěny u 26,3 % těchto pacientů.

Pacienti s mutacemi v genu *IFT140* měli mírnější průběh onemocnění než pacienti s mutacemi *PKD2*. Průměrný věk, kdy byla stanovena diagnóza polycystózy, byl 52,7 roku a většinou to bylo při náhodném ultrazvuku. Na ultrazvuku byl nález často popsán jako atypická polycystóza ledvin, často byla doložena výrazná stranová asymetrie s řadou extrarenálně směřujících cyst. V játrech byly nalezeny malé cysty jen u devíti pacientů. Pomalu progredující renální insuficience byla přítomna většinou až po 70. roce života. Hypertenze byla přítomna u 66 % pacientů a její nástup byl v průměru až ve věku 56,9 roku. U šesti pacientů byla zjištěna intrakraniální aneurysmata nebo aneurysma aorty. Oční anomálie byly zjištěny u pěti pacientů, všichni pacienti však nepodstoupili podrobné oční vyšetření.

Celkově tedy mutace v genu *IFT140* byly nalezeny u 1,9 % pacientů primárně vyšetřovaných pro polycystózu ledvin a u 5,5 % pacientů, u kterých nebyly nalezeny mutace v genu *PKD1* a *PKD2*. Závěrem této studie bylo, že mutace *IFT140* jsou přítomny u více než 1 % pacientů s ADPKD a jsou třetí nejčastější příčinou ADPKD.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

ADPKD je nejčastějším dědičným onemocněním ledvin, kdy 90 % případů je způsobeno mutacemi genu PKD1 a PKD2. V posledních letech byly u 10 % rodin bez zjištěné mutace v genech PKD nalezeny další tři geny (GANAB, DNAJB11, ALG9), jejichž mutace jsou spojeny s polycystózou ledvin. Produkty těchto genů se účastní na posttranslační modifikaci polycystinů. Ledviny bývají spíše menší, klinický průběh je mírnější, průběh v rodině bývá hodně variabilní, často nedochází k selhání ledvin. Bývá přítomna jaterní polycystóza. Gen GANAB kóduje alfa podjednotku glukosidázy II alfa.¹ Mutace v tomto genu vedou často k těžšímu jaternímu postižení. Gen DNAJB11 kóduje kofaktor chaperonu² a četné cysty jsou většinou přítomny spíše v menších až atrofických ledvinách. Gen ALG9 kóduje protein, který je zodpovědný za glykosylaci polycystinu-1.³ Cysty ledvin bývají přítomny až po 50. roce života, k renálnímu selhání většinou nedochází.

Gen IFT14O kóduje protein IFT14O, který tvoří základní část komplexu IFT-A v cílích. Proteiny IFT jsou zodpovědné za retrogradní transport proteinů z vrcholu cílů k tělu cíle. Mutace na obou alelách genu vedou k syndromu asfyktické hrudní dystrofie dle Jeuna (neboli Sensebrennerův nebo Saldinův–Mainzerův syndrom). Pojí se často s retinální dystrofií, kraniofaciálními abnormalitami a abnormalitami prstů. Varianty na obou alelách genu byly popsány i u dystrofie retiny, Leberovy kongenitální amaurozy a retinitis pigmentosa.⁴

Poprvé tedy byl nalezen gen kódující protein řasinek, který je zodpovědný za polycystózu ledvin. Zjištění, že mutace pouze na jedné alele genu IFT14O vedou k obdobnému fenotypu, jako nacházíme u ADPKD, podporuje řazení ADPKD k širší rodině ciliopatií. Polycystiny jsou také součástí renálních řasinek především v proximálním tubulu ledvin.

Mutace genu IFT14O byly závěrem stanoveny jako třetí nejčastější příčina ADPKD. Tyto mutace jsou spojeny s mírným průběhem onemocnění, často s asymetrickou polycystózou ledvin. K mírné renální insuficienci dochází až ve vyšším věku a k selhání ledvin většinou nedochází. Pacientům s vyloučenou mutací PKD a zjištěnou mutací IFT14O proto můžeme sdělit, že u nich k selhání ledvin pravděpodobně nedojde. Především mutace IFT14O vedoucí ke kratšímu proteinu je možné považovat za jednoznačně kauzální. Jinak kombinace různých záměnných mutací jak genů PKD, tak genu IFT14O vede pravděpodobně k ovlivnění klinického průběhu onemocnění a přispívá k intrafamiliární variabilitě průběhu polycystózy. Dnes se u pacientů s ADPKD nejdříve analyzují mutace v genech PKD1 a PKD2. Pokud nejsou mutace v těchto genech nalezeny, tak je možné provést celogenomové sekvenování a v analýze se nejprve zaměřit na geny zodpovědné za mírnější formy polycystózy.

Závěrem této studie je nalezení genu IFT14O kódujícího protein řasinek, který způsobuje mírnou formu ADPKD. Jedná se o třetí nejčastější příčinu ADPKD.

LITERATURA

1. Porath B, Gainullin V, Cornec-Le Gal E, et al. Mutations in GANAB, encoding the glucosidase IIalpha subunit, cause autosomal-dominant polycystic kidney and liver disease. *Am J Hum Genet* 2016;98:1193–1207.
2. Cornec-Le Gall E, Olson RJ, Besse W, et al. Monoallelic mutations to DNAJB11 cause atypical autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Hum Genet* 2018;102:832–844.
3. Besse W, Chang AR, Luo JZ, et al. ALG9 mutation carriers develop kidney and liver cysts. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:2091–2102.
4. Xu M, Yang L, Wang F, et al. Mutations in human IFT14O cause non-syndromic retinal degeneration. *Hum Genet* 2015;134:1069–1078.

Komplikace biopsie ledviny

Andrulli S, Rossini M, Gigliotti G, et al. The risks associated with percutaneous native kidney biopsies: a prospective study.

Nephrol Dial Transplant 2022 May 19;gfac177. doi: 10.1093/ndt/gfac177. Epub ahead of print.

KLÍČOVÁ SLOVA: biopsie vlastní ledviny - krvácení - prospektivní studie - riziko - závažné komplikace

V posledních desetiletích se provádění biopsie (vlastní) ledviny pozměnilo (rutinní využití ultrazvuku při výkonu, automatická bioptická zařízení), ale biopsie stále zůstává invazivním výkonem, který s sebou nese určité riziko komplikací. Údaje o nich jsou ale většinou dostupné jen z retrospektivních studií. Cílem komentované italské multicentrické prospektivní observační studie bylo přesněji zhodnotit bezpečnost perkutánní renální biopsie a kvantifikovat frekvenci výskytu větších komplikací po výkonu.

Studie se mohla zúčastnit všechna centra provádějící biopsie vlastní ledviny v Itálii a zařazeni byli všichni konsektivní dospělí i dětští pacienti, u nichž byla v průběhu studie provedena biopsie ledviny a kteří s účastí souhlasili. Primárním sledovaným parametrem byl výskyt větších komplikací během jednoho dne po výkonu (ev. déle, pokud to bylo nutné pro zhodnocení vývoje komplikace). Větší komplikace zahrnovaly např. klinicky významnou makroskopickou hematurii a významné hematomy (s průměrem větším než 5 cm, vedoucí k prodloužení hospitalizace, nutnosti transfuze nebo nutnosti invazivní intervence), pokles hodnoty hemoglobinu o ≥ 20 g/l po 24 hodinách či invazivní postbiopický výkon včetně nefrektomie a úmrtí. Pro výpočet rizika komplikací pak byla sbírána a následně statisticky vyhodnocena podrobná data o jednotlivých centrech, způsobu provedení výkonu i základní charakteristiky pacientů.

Do studie pacienti zařadilo 160 nefrologů z 54 italských center v letech 2012–2020. Každé centrum do studie přispělo v mediánu 73 biopsiemi za medián 3,1 roku aktivního zařazování. Celkem bylo zařazeno 5 304 pacientů s mediánem věku 53,2 roku, většina (61 %) byli muži. Hlavní indikace pro biopsii zahrnovaly abnormální močový nálezy (43 %) nebo nefrotický syndrom (39 %). Medián hodnoty kreatininu v době biopsie byl 1,4 mg/dl (= asi 124 μ mol/l), medián proteinurie v době výkonu byl 2,4 g/den. Deset procent pacientů mělo tlak krve nad hodnotou 150/90 mm Hg a rovněž u 10 % BMI (body mass

index) převyšovalo 32,2 kg/m². V naprosté většině případů byla biopsie provedena z levé ledviny (95 %), jehlou o mediánu kalibru 16 G, 60 % pacientů mělo provedeno dva vpichy, získáno pro hodnocení bylo v mediánu 14 glomerulů. Komorbidity pacientů zahrnovaly především hypertenzi (52,3 %), diabetes mellitus (14 %) a revmatologické/imunologické onemocnění (13,6 %). Biopické nálezy byly pestré, ale nejčastěji byla v biopsii diagnostikována IgA nefropatie (15,6 %) a membranózní nefropatie (13 %), v 1,8 % případů (častěji u dětí) byla nálezem normální ledvina.

Co se týče vlastního výskytu komplikací, pozorováno bylo celkem 400 větších komplikací u 273 pacientů (5,1 %; 95% interval spolehlivosti [CI] 4,5–5,7 %). Nejčastější komplikací byl pokles koncentrace hemoglobinu o ≥ 20 g/l (2,2 %), následovaný makroskopickou hematurií (1,2 %), nutností transfuze (1,1 %), velkým hematodem (0,9 %), arteriovenózní fistulí (0,7 %), nutností invazivní intervence (0,5 %, z nichž žádná nevyžadovala nefrektomii), bolestí (0,5 %) a symptomatickou hypotenzí (0,3 %). Rychlý vzestup hodnoty kreatininu po biopsii byl zaznamenán jen u tří pacientů (0,1 %) a ve studii došlo k jednomu úmrtí (0,02 %) po masivním krvácení u pacienta s myelomem.

Výsledky multivariantní analýzy ukázaly, že mezi rizikové faktory zvyšující výskyt komplikací patřily vyšší koncentrace kreatininu (poměr šancí [OR] 1,12 pro každý vzestup o 1 mg/dl, tj. o 88,4 μ mol/l; 95% CI 1,08–1,17; $p < 0,001$), konkomitantní výskyt onemocnění jater (OR 2,27; 95% CI 1,21–4,25; $p = 0,01$) a vyšší počet vpichů (OR 1,22 pro každý další vpich; 95% CI 1,07–1,39; $p = 0,003$). Riziko naopak snižovala vyšší proteinurie (OR 0,95 za každý 1 g/den; 95% CI 0,92–0,99; $p = 0,009$) a ultrazvukem navigovaná vs. ultrazvukem asistovaná biopsie (OR 0,68; 95% CI 0,49–0,95; $p = 0,022$). Ostatní zkoumané faktory výskyt komplikací celkově neovlivnily (např. věk, pohlaví, tlak krve před biopsií, počet biopsií provedených v centru za rok, velikost ledvin). Vliv na celkový výskyt neměla ani histologická diagnóza, i když v některých konkrétních

případech byly komplikace častější (např. u anti-GBM choroby nebo ANCA asociované vaskulitidy).

Závěrem autoři shrnují, že ve své první multicentrické prospektivní studii prokázali výskyt větších kom-

plicací biopsie vlastní ledviny u 5 % pacientů a že prediktory vyššího rizika komplikací jsou zejména vyšší hodnota kreatininu, onemocnění jater a více provedených vpichů.

KOMENTÁŘ

MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.;

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Biopsie vlastní ledviny zůstává i v dnešní době „zlatým standardem“ a základním diagnostickým nástrojem pro stanovení diagnózy glomerulárních onemocnění. Přestože lze v odůvodněných (v doporučeních Kidney Disease Improving Global Outcomes [KDIGO]¹ přesně definovaných) případech diagnózu stanovit a léčbu zahájit i bez nutnosti biopsie (např. u nemoci s pozitivitou specifických autoprotilátek, jako jsou ANCA asociované vaskulitidy, anti-GBM choroba, ale i anti-PLA2R pozitivní membranózní nefropatie, či u hereditárních onemocnění se známou mutací, jako je Alportův syndrom či Fabryho choroba), v jiných případech je biopsie naprosto nezbytná (a to včetně jejího kvalitního zhodnocení nejen pomocí světelné mikroskopie, imunofluorescenčního vyšetření, ale i elektronové mikroskopie). Navíc nám ale provedení biopsie přináší důležitou informaci o aktivitě procesu, poměru aktivních a chronických změn, rozsahu fibrózy apod., kterou využíváme jak pro vedení (imunosupresivní) terapie, tak pro odhad prognózy pacienta. V této indikaci se zatím jen velmi omezeně daří nahradit histologické parametry novými biomarkery, a naopak může právě tento důvod vést k indikaci k opakované biopsii (rebiopsii). Nelze tedy očekávat, že by biopsie ledviny měla v nejbližší době výrazněji ustoupit do pozadí. Pro představu, v ČR je ročně prováděno kolem 600 biopsií u dospělých pacientů a asi 90 u dětí.² Je ale nutno zdůraznit, že indikaci je třeba pečlivě vážit, neboť žádný výkon není bez rizika.

A právě na komplikace biopsií ledviny se zaměřili italští autoři v komentované publikaci. Celková frekvence všech větších komplikací byla 5,1 % a zhruba odpovídala dříve uváděným údajům,^{3,4} i když proti některým publikovaným zkušenostem byl výskyt komplikací nižší,^{5,6} a naopak proti jiným studiím používajícím např. data z národních registrů zase vyšší.⁷⁻⁹ Rozdíly ale mohou být zřejmě snadno vysvětleny jiným uspořádáním studie, prospektivním vs. retrospektivním charakterem i samot-

nou definicí a způsobem hodnocení významných komplikací v různých publikacích.

Jednotlivé popisované komplikace (hematurie, hematomy, pokles koncentrace hemoglobinu, nutnost transfuze apod.) nejsou překvapivé a odpovídají tomu, na co jsme zvyklí v klinické praxi. Invazivní intervenční výkony po biopsii nebyly úplně výjimečné (29 pacientů), ale je povzbudivé, že asi i díky lepším novějším možnostem intervenční radiologie neskončila žádná biopsie nefrektomií a pozorováno bylo pouze jedno úmrtí (0,02 %) u vysoce rizikového pacienta.

Jako rizikové faktory komplikací po biopsii autoři identifikovali rostoucí koncentrace kreatininu v séru, onemocnění jater a více provedených vpichů, vyšší proteinurie naopak riziko snižovala (jak autoři navrhuje, možná v důsledku trombofilního stavu u pacientů s nefrotickým syndromem, který může snížit riziko krvácení). Roli (možná překvapivě) nehrály ani věk pacienta, velikost ledvin, tlak krve, velikost jehly či např. zkušenost centra (měřená počtem biopsií/rok), ale je možné, že do center s vyšší zkušeností jsou také odesílány složitější pacienti. Data hovoří také spíše proti opakování vpichu pro účely získání vzorku navíc pro např. výzkumné účely, neboť každý další vpich riziko komplikací zvyšuje, na druhou stranu může být někdy další vpich nutný z klinických důvodů pro získání kvalitnějšího vzorku – je docela zajímavé, že s jedním vpichem se obešlo pouze 17 % pacientů ve studii.

Některé výsledky italských autorů ohledně rizikových faktorů jsou v souladu a jiné trochu v rozporu s nedávno prezentovanými českými údaji,⁹ celkový dojem však zůstává podobný: Biopsie ledviny je výkon s rizikem, které je ale relativně malé, vcelku dobře definované a částečně predikovatelné. Jako obvykle i zde platí, že u každého pacienta je nutno individuálně vážit poměr rizika a prospěchu daného výkonu, o rizicích je vhodné pacienty dopředu podrobně informovat a pomoci jim v jejich rozhodování.

LITERATURA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S): S1–S276.
2. Dostupné z <https://www.nefrol.cz/odbornici/registry/cesky-registr-biopsii>.
3. Corapi KM, Chen JL, Balk EM, et al. Bleeding complications of native kidney biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2012;60:62–73.
4. Poggio ED, McClelland RL, Blank KN, et al. Kidney Precision Medicine Project. Systematic review and meta-analysis of native kidney biopsy complications. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:1595–1602.
5. Korbet SM, Volpini KC, Whittier WL. Percutaneous renal biopsy of native kidneys: a single-center experience of 1,055 biopsies. *Am J Nephrol* 2014;39:153–162.
6. Halimi JM, Gatault P, Longuet H, et al. Major bleeding and risk of death after percutaneous native kidney biopsies: a French nationwide cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:1587–1594.

7. Tondel C, Vikse BE, Bostad L, et al. Safety and complications of percutaneous kidney biopsies in 715 children and 8,573 adults in Norway 1988–2010. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1591–1597.
8. Maixnerova D, Jancova E, Skibova J, et al. Nationwide biopsy survey of renal diseases in the Czech Republic during the years 1994–2011. *J Nephrol* 2015;28:39–49.
9. Jerabkova K, Maixnerova D, Kratka K, et al. Complications of renal biopsy – review of 1994–2017 data of Czech Registry of Renal Biopsies (Abstract FP145). *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(Supl. 1):gfz106.FP145.

Zhodnocení podávání nízkodávkovaného prednisolonu během akutní respirační infekce jako prevence relapsu u dětí se steroid-senzitivním nefrotickým syndromem

Christian MT, Webb NJA, Mehta S, et al. Evaluation of Daily Low-Dose Prednisolone During Upper Respiratory Tract Infection to Prevent Relapse in Children With Relapsing Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome: The PREDNOS 2 Randomized Clinical Trial.

JAMA Pediatr 2022;176:236–243.

KLÍČOVÁ SLOVA: děti – infekce horních cest dýchacích – kortikosteroidy – nefrotický syndrom – relaps

Steroid-senzitivní nefrotický syndrom (SSNS) je nejčastěji se vyskytující glomerulární nemocí dětského věku. SSNS je u většiny pacientů provázen výskytem relapsů, které mohou vést k rozvoji komplikací, jako jsou infekce, sepse, trombózy a další. Léčba relapsů kortikosteroidy (KS) navíc děti zatěžuje známými nežádoucími účinky – porucha růstu, osteoporóza, deprese, úzkosti, glaukom, katarakta a rozvoj Cushingova syndromu. Významnou část relapsů předchází infekce horních cest dýchacích (IHCD). Primárním cílem autorů studie bylo ověřit na dostatečně velkém vzorku dětí se SSNS, zda krátkodobé podávání prednisolonu v době IHCD sníží počet relapsů SSNS spojených s IHCD. Dále bylo záměrem autorů porovnat obecně počet relapsů a nutnost eskalace stávající imunosupresivní terapie, kumulativní dávku KS a četnost nežádoucích účinků léčby mezi skupinou dětí s intervencí – krátkodobým podáváním KS v porovnání se skupinou nemocných užívajících placebo. Autoři se zaměřili i na srovnání kvality života. Jednalo se o placebo kontrolovanou dvojitě zaslepenou, randomizovanou studii, jež probíhala po dobu sedmi let. Do studie bylo zapojeno 122 dětských oddělení (z toho 13 specializovaných oddělení dětské nefrologie) ve Velké Británii. Zahrnuty byly děti ve věku 1–18 let se SSNS a dvěma a více relapsy v posledních 12 měsících. Vyloučení ze studie byli jedinci, kteří užívali prednisolon denně či v dávce $> 15 \text{ mg/m}^2$ obden, dále pacienti s krátkým odstupem (tři měsíce a méně) od ukončení léčby cyklofosfamidem či rituxima-

bem. Do studie bylo zařazeno celkem 271 dětí s proporčním zastoupením v obou skupinách. IHCD byla definována jako přítomnost alespoň dvou příznaků, jež se objevily v průběhu 24 hodin, z následujících: teplota $> 37^\circ\text{C}$, bolest v krku, otalgie nebo zevní sekrece z ucha, chrapot, kašel a rýma. Relaps nefrotického syndromu (NS) byl definován jako nález proteinurie ($\geq 3+$) po dobu tří dnů při domácím testování ranního vzorku moči. Relaps asociovaný s IHCD se podle definice vyskytl do 14 dnů od vzniku akutní respirační infekce. Imunosupresivní terapie byla intenzifikována v případě výskytu dvou a více relapsů v průběhu šesti měsíců. Celkem 384 IHCD a 82 relapsů asociovaných s IHCD bylo zaznamenáno ve skupině dětí léčených prednisolonem, 407 IHCD a 82 relapsů asociovaných s IHCD se vyskytlo ve skupině léčené placebem. Šestapadesát ze 131 dětí (42 %) prodělalo relaps ve skupině s podáváním prednisolonu, 58 ze 131 dětí (44,3 %) prodělalo relaps ve skupině pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Šestidenní podávání nízkodávkovaného prednisolonu v době IHCD nevedlo k rozdílu ve frekvenci relapsů asociovaných s IHCD u sledovaných dětí. Krátkodobé podávání KS mělo pozitivní účinek pouze ve skupině dětí jihoasijského původu, ale výsledek nebyl statisticky signifikantní. Mezi oběma skupinami pacientů nebyl zaznamenán rozdíl v četnosti závažných nežádoucích příhod, nutnosti eskalace terapie ani ve výsledcích skórování kvality života. Adherence k léčbě byla v obou skupinách obdobná.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

Steroid-senzitivní nefrotický syndrom (SSNS) v dětství představuje závažné chronické onemocnění často vyžadující podávání medikace s významnými nežádoucími účinky. Kortikosteroidy (KS) jsou stále léky první volby v terapii manifestace i relapsů onemocnění. Vzhledem k toxicitě dlouhodobě podávané steroidní léčby pediatrickým pacientům se výzkum zaměřuje na optimální terapii SSNS s cílem eliminovat expozici kortikosteroidům. Na základě výsledků studií zabývajících se délkou podávání kortikosteroidů při manifestaci NS u dětí lze konstatovat, že doba léčby 8–12 týdnů je dostatečná a režimy s delším iniciačním podáváním KS nevedou ke snížení počtu relapsů ani k nižšímu riziku vzniku často relabující formy onemocnění.^{1,2} V případě relapsu NS se doporučuje podávání prednisolonu denně do remise onemocnění trvající tři a více dní s následným dávkováním obden po dobu alespoň čtyř týdnů. Recentní studie prokázala, že doba léčby relapsu KS může být kratší (dva týdny) bez vlivu na vznik častých relapsů nebo kortikodependence ve 12 měsících od zahájení léčby

relapsu.³ V současnosti probíhá výzkum zabývající se redukcí dávky či doby léčby relapsů KS. Výše zmíněná práce PREDNOS 2 se zabývala prevencí relapsů asociovaných s IHCD krátkodobým podáváním nízkodávkovaného prednisolonu. Tato studie neprokázala, že krátkodobé podávání nízké dávky KS u dětí s IHCD je spojeno s nižší frekvencí výskytu asociovaných relapsů. Cíl práce vycházel z výsledků čtyř již provedených studií zabývajících se tímto tématem, které benefit této terapie prokázaly.⁴⁻⁷ Tyto studie ale byly zatíženy řadou metodologických nedostatků – mezi jinými se jednalo o malý vzorek pacientů, nezaslepenost studií a vyřazení pacientů po randomizaci. PREDNOS 2 tedy byla první rozsáhlou dvojitě zaslepenou, randomizovanou studií kontrolovanou placebem zabývající se touto problematikou. Na základě výsledků této rozsáhlé studie nelze tedy obecně doporučit preventivní podávání KS u dětí se SSNS při IHCD, nicméně by bylo zajímavé ještě více studovat rozdíly reakce na léčbu u jednotlivých etnik a obecně vliv IHCD na rozvoj relapsu NS.

LITERATURA

1. Teeninga N, Kist-van Holthe JE, van Rijswijk N, et al. Extending prednisolone treatment does not reduce relapses in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:149–159.
2. Sinha A, Saha A, Kumar M, et al. Extending initial prednisolone treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence the course of illness in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2015;87:217–224.
3. Kainth D, Hari P, Sinha A, et al. Short-Duration Prednisolone in Children with Nephrotic Syndrome Relapse: A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16:225–232.
4. Mattoo TK, Mahmoud MA Increased maintenance corticosteroids during upper respiratory infection decrease the risk of relapse in nephrotic syndrome. *Nephron* 2000;85:343–345.
5. Abeyagunawardena AS, Trompeter RS. Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2008;93:226–228.
6. Gulati A, Sinha A, Sreenivas V, et al. Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:63–69.
7. Abeyagunawardena AS, Thalgahagoda RS, Dissanayake PV, et al. Short courses of daily prednisolone during upper respiratory tract infections reduce relapse frequency in childhood nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrol* 2017;32:1377–1382.

Dietní rizikové faktory pro incidentní a rekurentní symptomatické ledvinové kameny

Chewcharat A, Thongprayoon C, Vaughan LE, et al. Dietary Risk Factors for Incident and Recurrent Symptomatic Kidney Stones.

Mayo Clin Proc 2022;97:1437–1448.

KLÍČOVÁ SLOVA: dieta – doporučení – klinická studie – močové kameny – prevence

Ledvinové kameny způsobují akutní příhody, které jsou pro pacienty bolestivé a často vyžadují chirurgické řešení. Chronicky jsou asociovány s chronickým onemocněním ledvin, renálním selháním, osteoporózou a kardiovaskulárními onemocněními. Dietní faktory asociované s incidencí zahrnují nízký příjem tekutin, nízký příjem kalcia, vysoký příjem sodíku a živočišných bílkovin. Naopak vysoký příjem draslíku, kyseliny listové a nízký příjem oxalátů je asociován s nižším rizikem. Rekurence symptomatických ledvinových kamenů u incidentních nemocných se udává až 30 %. Pokud pacienti mají močové kameny, aniž jsou u nich přítomny dietní rizikové faktory, pak mají jiné, nutriční rizikové faktory, i když u nich nemusejí být vždy zjištělné. Není vyloučeno, že tyto rizikové faktory mají větší vliv na rekurenci než dieta. Populační studie dietních faktorů asociovaných se symptomatickou rekurencí kamenů nebyla dosud provedena. Cílem komentované studie tedy bylo srovnat dietní faktory mezi incidentními symptomatickými pacienty a kontrolami a u incidentních pacientů určit dietní faktory predikující symptomatickou rekurenci.

Metody: Incidentní pacienti v populaci v okolí Mayo Clinic Rochester, Minnesota, a Jacksonville, Florida, kteří měli většinu své péče v těchto institucích, byli vyhledáni pomocí záznamů v databázích mezi 1. 1. 2009 a 31. 8. 2018. Kontrolní skupina byla sestavena s podobnou frekvencí mužů a žen a podobnou věkovou distribucí, pocházela ze stejné geografické oblasti. Nábor kontrolní skupiny se uskutečnil pomocí letáků a místní pošty.

Při úvodní návštěvě byla dokumentována první epizoda urolitiázy, odebrána krev a pacienti odevzdali moč sbíranou za 24 hodin. K posouzení diety byl použit elektronický dotazník VioScreen Food Frequency Question-

naire (FFQ), který hodnotí údaje o 156 položkách jídla a pití a šesti možnostech velikosti porce. Z těchto údajů pak počítačový program určil příjem jednotlivých živin. Položkami hodnocenými a priori byly sodík, draslík, kalcium oxalát, fytát, vláknina, kofein, živočišná bílkovina, rostlinná bílkovina a tekutiny.

Symptomatická rekurence byla hodnocena podle záznamů v databázích a vyžadovala přítomnost dokumentovaného obstruujícího nebo odešlého kamene s doprovodnými symptomy bolesti nebo hematurie. Odstup od incidentní epizody musel být alespoň 60 dnů, aby se vyloučilo riziko, že úkony zaznamenané v databázích se týkaly ještě úvodní epizody.

Nedietní rizikové faktory byly posouzeny při úvodní návštěvě a studiem elektronické dokumentace. Specifické sledované parametry představovaly věk, pohlaví, rasa, index tělesné hmotnosti (BMI), hypertenze, diabetes, osteoporóza, dna, infekce močových cest, chronický průjem, žaludeční bypass, používání suplementů draslíku, thiazidů nebo alopurinolu, práce v horkém prostředí a nejvyšší dosažené vzdělání. Nedietní riziko bylo kvantifikováno pomocí skóre ROKS (Recurrence of Kidney Stone), které hodnotí následující faktory v době první epizody kamenů: věk, pohlaví, rodinná anamnéza kamenů, dřívější anamnéza asymptomatických kamenů, anamnéza suspektní symptomatické epizody (nepotvrzený kámen), těhotenství, kameny z kyseliny močové, brushitové, struvitové nebo kalciumoxalátové, kameny v pánvičce nebo dolním kalichu, v ureterovezikulární junkci, počet kamenů a průměr největšího kamene.

V moči za 24 hodin byl hodnocen objem, kalcium, citrát, hořčík, oxalát, fosfát, draslík, sodík, kyselina močová, kreatinin a pH.

Statistická analýza užívala přepočet příjmu živiny na celkový příjem energie a pak byla adjustována na průměrný příjem v kohortě, což bylo 2 004 kcal. Podrobný popis všech statistických metod je v článku.

Vylučovací kritéria byla: symptomatická epizoda před úvodní návštěvou, nekompletní dotazník FFQ nebo nepravděpodobné příjmy energie (mimo rozmezí 600–5 000 kcal u žen a 800–6 000 kcal u mužů nebo užívali citrát).

Výsledky: Bylo nalezeno 469 pacientů se symptomatickou epizodou a 387 kontrol. Po použití vylučovacích kritérií bylo vyloučeno 58 pacientů s litiázou (z toho 39 pacientů pro předchozí symptomatickou epizodu a 14 pro chybějící data o příjmu energie). Z kontrolní skupiny byli tři jedinci vyloučeni pro nepravděpodobný příjem energie.

Přes snahu autorů se kontroly lišily věkem (kontrolní skupina o tři roky mladší), počtem bělochů (kontrolní skupina 88 % vs. 97 %), BMI (kontrolní skupina BMI nižší o 3 kg/m²), rodinnou anamnézou kamenů (36,5 % u pacientů a 20 % u kontrol) a vyšším vzděláním (vysokoškolské u 84 % pacientů a 89 % kontrol). Dále byla u kontrol méně často přítomna hypertenze a práce v horkých provozech, méně častá byla anamnéza močové infekce (31 % vs. 25,5 %) a chronického průjmu (10,5 % vs. 5,5 %). Nelišil se příjem suplementů vápníku, thiazidů a alopurinolu.

Ze 411 hodnocených pacientů s močovými kameny mělo 73 pacientů symptomatickou rekurenci. Ta byla zjišťována hodnocením zdravotních záznamů. Symptomatická rekurence byla asociována s vyšším BMI, zbytkovým kamenem po úvodní symptomatické epizodě a vyšším skóre ROKS. Vápník v dietě a příjem tekutin byly asociovány nelineárně s rizikem rekurence. Vápník v dietě měl nejnižší riziko při hodnotě 1 200 mg/den. U těch, kteří měli příjem nižší, byl nízký příjem kalcia lineárně asociován s rekurencí. Příjem tekutin 3 400 ml/den byl asociován s nejnižší incidencí kamenů. Ve skupině s nižším příjmem byl nižší příjem asociován s vyšší incidencí kamenů. Po vyloučení pacientů užívajících thiazidy nebo suplementaci vápníku pak nízké kalcium v dietě, příjem tekutin, draslík a fytát zůstaly signifikantními pro incidenci močových kamenů. U dodatečné analýzy u pacientů s kameny, které obsahovaly alespoň nějaké kalcium (230 z pacientů, kteří měli známé složení), byly nízké kalcium, tekutiny, draslík, kofein a fytát asociovány s incidentními kameny při plné adjustaci. Ve skupině s příjmem tekutin vyšším než 3 400 ml byl vyšší příjem asociován s vyšším rizikem incidence u pacientů s kalciovými kameny.

U rekurence nebyl pozorován nelineární vztah s kterýmkoliv nutričním parametrem. Pouze nízký příjem vápníku byl asociován s rekurencí, nízký příjem draslíku zůstal signifikantní pouze po adjustaci na BMI, příjem tekutin a energie. Po vyloučení pacientů užívajících thiazidy

nebo suplementa vápníku byl signifikantní nízký příjem vápníku a draslíku i po plné adjustaci. Příjem nutrientů nekoreloval s močovými odpady, nejlepší korelace byla nepřekvapivě mezi příjmem tekutin a objemem moči.

Studie potvrdila známé rizikové faktory pro incidenci močových kamenů: nízký příjem vápníku, tekutin, draslíku, kofeinu, a fytátu. Rizikové faktory pro symptomatickou rekurenci představovaly pouze nízký příjem vápníku a draslíku.

Důležitý je dostatečný příjem vápníku – kolem 1 200 mg/den. Nízký příjem vápníku způsobuje vyšší absorpci oxalátů a jejich zvýšenou exkreci močí. Navíc je vyšší příjem vápníku asociován s vyšším odpadem citrátů a vyšším pH moči, což snižuje riziko litiázy.

Odpady moči nemusejí dobře mapovat riziko kamenů, protože jsou závislé na aktuálním příjmu a neodrážejí dlouhodobý trend v dietě.

Snížený příjem draslíku je rizikovým faktorem jak pro incidenci, tak pro rekurenci. Strava bohatá na draslík (ovoce a zelenina) obsahuje i více vody, citrátů a fytátu, což jsou také známé protektivní faktory.

Nízký příjem tekutin a kofeinu může mít za následek nízký objem moči a její zvýšenou koncentraci. Fytát tvoří ve střevě s kalcium nerozpustné komplexy a nízký příjem může způsobit vyšší absorpci vápníku ve střevě a jeho vyšší exkreci močí. Močový fytát inhibuje krystalizaci kalcium oxalátu. Přesto jejich příjem nebyl prediktorem rekurence. To může mít několik příčin. Jednou z nich je nízká statistická síla, další faktory jsou jiné než nutriční. Svou roli může hrát i to, že dietní návyky byly zjišťovány až po první epizodě symptomů a pacienti mohli už mezitím změnit příjem tekutin a dalších složek stravy.

Podle autorů má studie tyto silné stránky: Pacienti byli detekováni na základě výskytu v populaci, a nikoliv mezi nemocnými odeslanými na specializované pracoviště, kde už je jejich výběr zkreslený. Litiáza byla potvrzena vyšetřovacími metodami, nikoliv jen anamnesticky, za třetí, stejná kohorta byla zkoumána jako incidentní a rekurentní. Byla provedena vícečetná adjustace na případné další faktory, které mohly rekurenci ovlivňovat.

Omezení studie spočívalo v tom, že pacienti byli vyšetřováni až po první atace a mezitím mohli změnit svoje dietní návyky, stejně tak mohli změnit dietní návyky mezi úvodní návštěvou a epizodou rekurence. Velikost kohorty limitovala počet proměnných, které bylo možno u pacientů studovat. Zjišťování příjmu stravy pomocí retrospektivního dotazníku může být zatíženo chybou. Bylo možno stanovit asociaci s dietou u pacientů s kalciovými kameny, ale ne s jiným složením pro malý počet případů. Dále bylo potřeba adjustovat příjem živin na příjem energie, což ale ukazuje pouze relativní příjem, nikoliv příjem absolutní.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

Symptomatické močové kameny jsou zátěží jak pro pacienty, tak pro systémy zdravotní péče, protože často vyžadují hospitalizaci a operační řešení. Zabránit první symptomatické epizodě lze obtížně, protože pacient ani jeho lékař o predispozici často nevědí. Zabránit symptomatické rekurenci pomocí úpravy životního stylu je ovšem žádoucí.

Autoři komentovaného článku velmi dobře rozebrali silné stránky i limitace své studie. Pravděpodobně největší obtíže mohou být s určováním příjmu pomocí nutričního dotazníku a s následnou adjustací na příjem energie. Pacienti si nemusejí dobře pamatovat příjem stravy za poslední tři měsíce. Není ani vyloučeno podvědomé upravování směrem k tomu, co je považováno za „správné“, a podhodnocování velikosti porcí. Adjustace na příjem energie byla jistě ze statistického hlediska nutná, ale absolutní hodnoty příjmu mohou být z hlediska tvorby kamenů významnější. Velká část pacientů žijících v Minnesotě je navíc vystavena extrémním změnám počasí během roku z důvodu kontinentálního klimatu v místě bydliště. V dotazníku vyplňovaném v září a v únoru by pak mohl být příjem živin a tekutin velmi rozdílný z tohoto důvodu, pokud se většina jejich života neodehrává uvnitř klimatizovaných místností.

Pokud jde o asociaci s incidencí první symptomatické epizody, výsledky se shodují s nálezy u starší studie,¹ a nejsou tedy překvapivé. Možná by bylo v tomto směru zajímavé analyzovat i skupinu, která už měla symptomatickou epizodu v minulosti, a byla proto vyřazena z hodnocení. Jejich příhoda považovaná za incidentní byla tedy už rekurencí. Pokud by jejich nutriční dotazníky potvrzovaly výsledky studie, byl by to posilující důkaz pro její závěry.

Z klinického hlediska je spíše zajímavé, zda existující doporučení jsou v oblasti dietních opatření v souladu s nálezy v komentovaném článku. Nejnovější doporučení Evropské urologické asociace (European Association of Urology –

EAU) (<https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis/chapter/metabolic-evaluation-and-recurrence-prevention>) uvádějí 2,5–3 l tekutin, což je pod hodnotou, kde je podle komentovaného článku nejnižší riziko kamenů. Dále se doporučuje vyvážená dieta bez suplementace větších dávek vitaminů, bohatá na vlákninu a zeleninu. Vhodný je příjem kalcia v rozmezí 1–2 g. Sůl se doporučuje omezit na 4–5 g/den a příjem živočišného proteinu na 0,8–1 g/den. Sůl ani živočišná bílkovina však v komentovaném článku nebyly asociovány s incidencí nebo rekurencí.

Doporučení NICE² se shodují v množství tekutiny 2,5–3 l, navíc by měla obsahovat čerstvou citronovou šťávu a neměla by zahrnovat sycené nápoje. Příjem soli se doporučuje pod 6 g/den. Příjem vápníku by měl být 700–1 200 mg pro dospělé.

Doporučení Americké urologické asociace³ zahrnují příjem tekutin zajišťující množství moči 2,5 l/den. Dále doporučují omezit sůl a přijímat vápník v množství 1 000–1 200 mg u pacientů s kalciovými kameny. U pacientů s oxalátovými kameny snížit množství potravin obsahujících oxalát. U pacientů s kalciovými kameny zvýšit množství ovoce a zeleniny a omezit živočišné bílkoviny. Pacienti s urátovými kameny by měli omezovat živočišné bílkoviny. Pacienti s cystinovými kameny by měli omezovat sůl a živočišné bílkoviny.

Česká urologická společnost doporučuje řídit se doporučeními EAU.

Dietní doporučení k prevenci rekurence symptomatických kamenů tedy nemají jednotnou podobu zejména proto, že chybí validní data z poslední doby na větších populacích, zejména prospektivní. Komentovaná studie, přestože zahrnuje relativně malé množství pacientů, je tedy přínosem. Zejména u pacientů s kalciovými kameny ukazuje, že nižší příjem soli, který se standardně doporučuje, není asociován s nižší incidencí ani rekurencí symptomatické litiázy.

LITERATURA

1. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993;328:833–838.
2. NICE Guideline – Renal and ureteric stones: assessment and management: NICE (2019) Renal and ureteric stones: assessment and management. *BJU Int* 2019;123:220–232.
3. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol* 2014;192:316–324.

Edematózní ledviny

MUDr. Mayara Elisa Knížek Bonatto¹; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.¹; MUDr. Martin Havrda, MHA¹; doc. MUDr. Eva Honsová, Ph.D.²; MUDr. Olga Snížková²; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA¹

¹Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha;

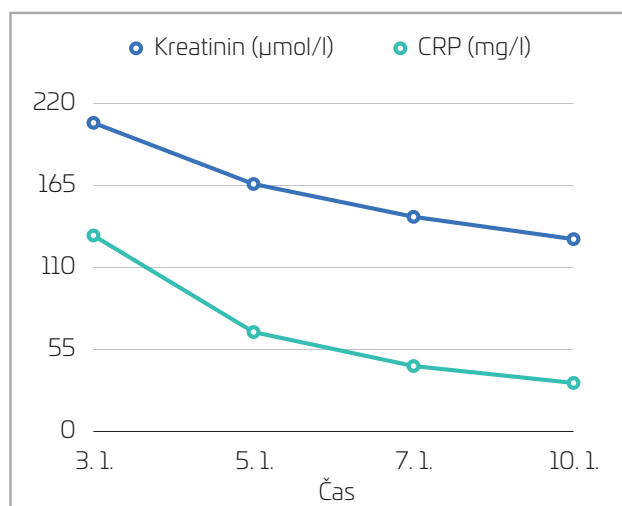
²AeskuLab Patologie, Praha

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní poškození ledvin – biopsie ledviny – edematózní ledviny – chronická lymfocytární leukemie – infiltrace ledvin lymfocyty

Úvod

Bilaterální zvětšené ledviny jsou charakteristickým nálezem u nejrozličnějších onemocnění, např. u akutní či subakutní glomerulonefritidy, pyelonefritidy, amyloidózy, při nefrotickém syndromu, lymfomu, metastatickém poškození nebo při polycystické chorobě ledvin.¹

Široká diferenciální diagnostika musí být korelována s klinickými příznaky a laboratorními výsledky konkrétního pacienta, aby byla správně stanovena definitivní diagnóza.



OBŘ. 1 Na grafu jsou znázorněny hodnoty sérového kreatininu a C-reaktivního proteinu (CRP) během hospitalizace, vstupní hodnota kreatininu byla 207 µmol/l, po zahájení antibiotické a infuzní terapie došlo k postupnému poklesu na 129 µmol/l, u CRP byl zaznamenán podobný vývoj – snížení ze 131,5 mg/l na 32,6 mg/l.

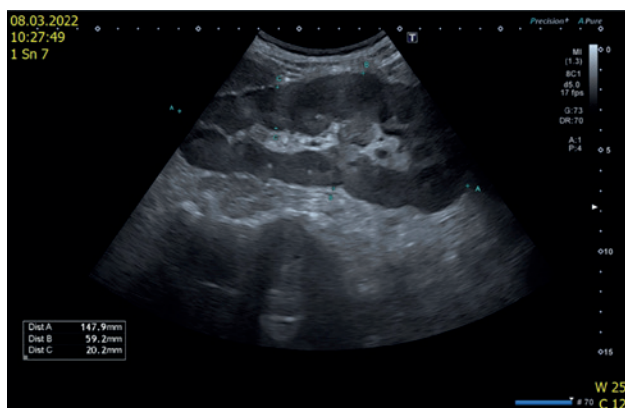
Kazuistika

Jednalo se o 76letou pacientku s anamnézou chronické lymfocytární leukemie (KS Rai I, Binet A, CD38 negativní, diagnostikována 2/2017) po terapii rituximabem, cyklofosfamidem a dexametazonem v roce 2019 s dosažením kompletní remise. Od 21. září do 31. prosince 2021 byla léčena prednisonem pro paraneoplastické projevy s dobrým efektem.

Od 2. ledna do 10. února 2022 byla pacientka hospitalizována na Hematologické klinice FNKV. Pacientka byla nejdříve ošetřena ambulantní cestou pro febrilie po dlouhodobé kortikoterapii. Byly odebrány kultivace a pacientka byla odeslána domů s empirickou antibiotickou terapií, pro přetrvávající febrilie a při hlášené pozitivitě hemokultury však byla hospitalizována k parenterální antibiotické terapii a infuzní hydratační terapii. Během hospitalizace byla doplněna abdominální ultrasonografie, kde kromě lymfadenopatie v horní části retroperitonea a progresivní splenomegalie bylo popsáno relativní zvětšení obou ledvin (nález může odpovídat odezňivající bilaterální pyelonefritidě) (**obr. 1**).

Závěrečné diagnostické shrnutí při dimisi z hematologické kliniky znělo urosepsy při bilaterální pyelonefritidě s akutním renálním poškozením a s postupnou úpravou renálních funkcí po terapii, etiologicky se jednalo o infekci *Escherichia coli* dobře citlivou na antibiotickou terapii. Před hospitalizací měla pacientka normální renální funkce, proto byla doporučena nefrologická dispenzarizace.

Od 18. do 30. března 2022 byla naše pacientka hospitalizována na Interní klinice FNKV na doporučení ambulantního nefrologa pro kultivačně zjištěnou uroinfekci, avšak tentokrát byla prokázána etiologicky *Pseudomonas aeruginosa* citlivá pouze na parenterální antibiotickou terapii. Pacientka byla klinicky zcela bez příznaků (bez horečky či dysurických obtíží). Ve farmakologické anamnéze figurovalo železo, inhibitor protonové pumpy a alopurinol. Byla

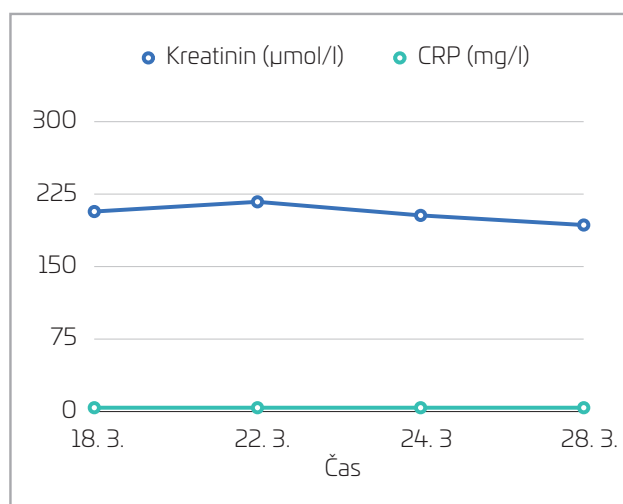


OBR. 2 Zobrazení ledviny naší pacientky na USG břicha – zvětšené ledviny, bilaterálně podélně 14,0 cm, parenchym na obou ledvinách difúzně rozšířen na 14–19 mm, nepravidelně hypoechogenní.

doplněna ultrasonografie břicha (obr. 2) s příznaky zánětlivého postižení obou ledvin jako nepřímými známkami akutní pyelonefritidy. Pacientka byla léčena piperacilinem s tazobaktamem a dále pro záchyt arteriální hypertenze byl do terapie nově přidán blokátor kalciových kanálů (obr. 3).

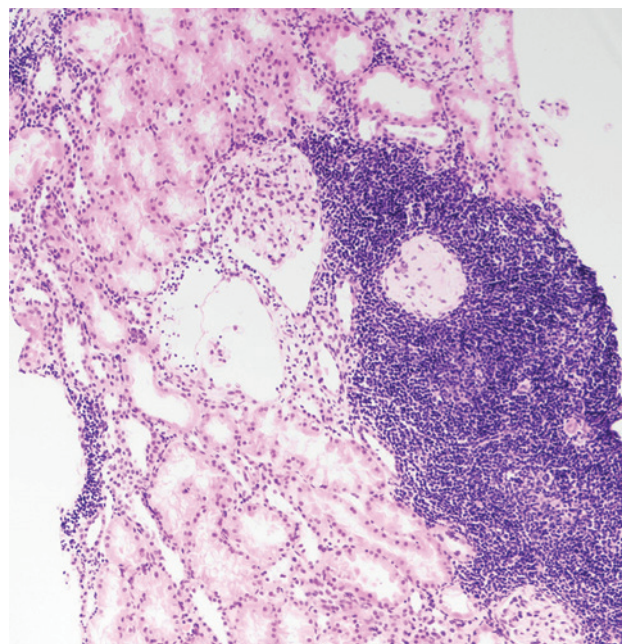
Etiologie opětovného akutního renálního poškození nebyla již dobře vysvětlitelná infekcí a dehydratací. Shodli jsme se na tom, že v rámci diferenciální diagnostiky pacientce provedeme renální biopsii.

Biopsie ledviny byla rozdělena pro světelnou mikroskopii, imunofluorescenci (IF) a vyšetření elektronovým mikroskopem (ELMI). Ve vzorku pro IF bylo šest glomerulů. Detekce imunoglobulinů (IgG, IgA, IgM), frakcí komplementu (C3, C1q) a lehkých řetězců (kappa, lamb-

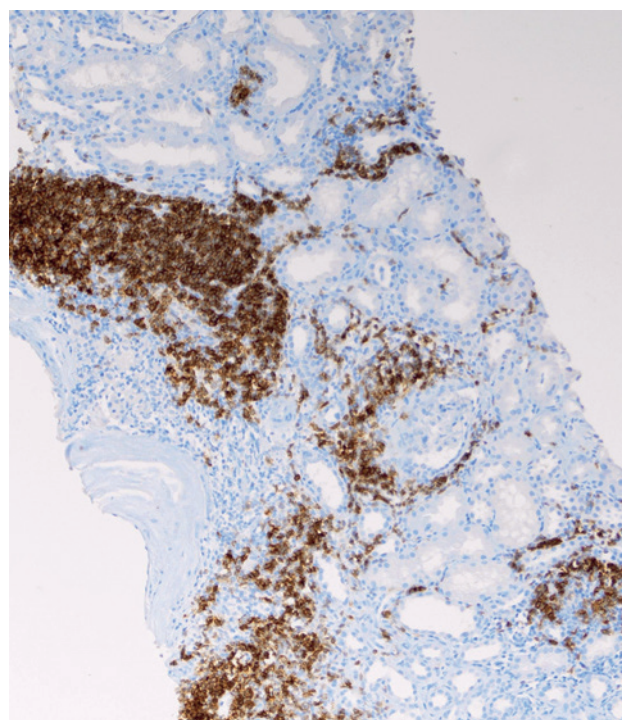


OBR. 3 Na tomto grafu jsou zobrazeny hodnoty s-kreatininu a CRP během hospitalizace, vstupní hodnota kreatininu byla 207 μmol/l, po nasazení antibiotické a infuzní terapie však k žádnému velkému poklesu nedošlo, hodnota CRP byla od počátku velmi nízká (nižší než 4 mg/l).
CRP – C-reaktivní protein.

da) byly negativní. Ve vzorku pro světelnou mikroskopii byl úsek kůry s juxtamedulární oblastí, celkem s osmi až deseti glomeruly. Morfologie glomerulů byla přiměřená, bez proliferace. V intersticiu kůry i v přilehlém pouzdře ledviny byly ložiskové monotónní infiltráty z malých lym-



OBR. 4 Subkapsulární oblast ledviny s monotónním infiltrátem z malých lymfocytů v okolí zaniklého glomerulu. Zachovalý glomerulus bez proliferace (barvení HE, zvětšení objektiv 10×).



OBR. 5 Imunohistochemická detekce CD20 pozitivních B lymfocytů (aberantní koexprese CD5 a CD23 byla podobného rozsahu, zvětšení objektiv 10×).

focytů (**obr. 4**), v juxtamedulární oblasti byl infiltrát místy prakticky difuzní. Imunofenotyp buněk infiltrátu jsme verifikovali imunohistochemickou detekcí CD20, CD5 a CD23 s pozitivním výsledkem (**obr. 5**).

Naše konečná diagnóza byla uzavřena jako akutní renální poškození při biopticky verifikované infiltraci led-

vin chronickou lymfocytární leukémií s doporučením hematologické revize postupu k další specifické terapii. V ambulantním sledování na naší hematologii bylo rozhodnuto, že po splnění dalších kritérií bude u pacientky indikována specifická terapie inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy.

KOMENTÁŘ

Chronická lymfocytární leukémie (CLL) je klonální onemocnění CD20 pozitivních B lymfocytů s aberantní koexpresí CD5 a CD23; v klinice s extrémně variabilním průběhem a prognózou.²

Renální postižení u CLL může být klinicky němé nebo se může manifestovat jako akutní renální poškození (AKI) s paraneoplastickým glomerulárním onemocněním (často nefrotickým syndromem), extrarenální obstrukcí nebo jako tumor lysis syndrom. V éře cílených terapií může renální poškození nastat i jako komplikace samotné léčby.³

Pokud pacienti s CLL vyvinou glomerulární onemocnění, v morfologii jde nejčastěji o glomerulonefritidu (GN) s membranoproliferativními rysy, kde definitivní diagnóza zahrnuje kryoglobulinemii, proliferativní GN s monoklonálními depozity, fibrilární i imunotaktoidní GN. V případě nefrotického syndromu (NS) jde především o amyloidózu, membranózní GN a minimal change NS. Pacienti s CLL mají také zvýšené riziko vzniku infekce a autoimunitních onemocnění, proto jsou v průběhu CLL také popisovány GN asociované s infekcemi. V neposlední řadě, protože CLL je většinou onemocnění vyššího věku, patologie nesouvisející s CLL, jako jsou hypertenzní angiopatie, diabetes mellitus, nefropatie, změny v souvislosti s obezitou atd., bude v biopsiích přítomna a může komplikovat morfologickou část diagnózy.

Protože postižení ledvin nepředstavuje dominantní manifestaci, jsou biopsie ledvin u pacientů s CLL prováděny pouze

raretně, většina publikovaných dat se odvolává na kazuistiky nebo studie z jednoho centra. Podle obsáhlé studie Mayo Clinic využívající vlastní databázi v kombinaci s publikovanými kazuistikami se mezi nejčastějšími morfologickými postiženími u pacientů s CLL objevuje GN s membranoproliferativními rysy, na druhém místě infiltrace CLL a na třetím místě ve výskytu je minimal change NS.⁴ Naše kazuistika spadá do druhé nejčastější skupiny.

Patogeneze vzniku AKI u infiltrace ledvin CLL není objasněna, avšak jednou z velmi pravděpodobných příčin je komprese tubulů/mikrovaskulatury, která vede k intrarenální obstrukci a ischemii, v kombinaci se zánětlivou a cytokinovou odpovědí asociovanou s infiltrací. Nejčastější nález na zobrazovacích metodách představuje nefromegalie.³

U naší pacientky byla na počátku velmi pravděpodobně ko-incidence prodělané urosepsy s AKI spolu s infiltrací CLL (při první atace bez bioptické verifikace). Proto další hospitalizace s pozitivní močovou kultivací sváděla k diagnóze rekurence uroinfekce, avšak laboratorní a klinické nálezy při této hospitalizaci nebyly zcela přesvědčivé pro uroinfekci, což vedlo k indikaci biopsie, která odhalila infiltraci CLL. Kazuistika ilustruje důležitost modifikace správnosti vstupního diagnostického závěru během hospitalizace, s průběžnou aktualizací diferencially diagnostického postupu s následným stanovením správné diagnózy.

LITERATURA

1. Palmer PES (ed.). Manual of diagnostic ultrasound.
2. Špaček M, Pospíšilová Š, Doubek M, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukémie (CLL) – 2018. Transfúze Hematol Dnes 2018;24:0–00.
3. Wanchoo R, Bernabe Ramirez C, Barrientos J, Jhaveri K. Renal involvement in chronic lymphocytic leukemia. Clin Kidney J 2018;11:670–680.
4. Strat P, Nasr SH, Leung N, et al. Renal complications in chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B-cell lymphocytosis: the Mayo Clinic experience. Haematologica 2015;100:1180–1188.



**MEDICAL
TRIBUNE CZ**

MEDICAL TRIBUNE

jediné noviny o lékařské vědě, klinické medicíně a zdravotnictví / široké portfolio témat z oblastí vědy a klinické medicíny, ale také aktuální problematiky organizace, řízení a financování zdravotnictví v ČR i v zahraničí / čtenářská obec zahrnuje 46 000 lékařů, lékárníků a dalších pracovníků ve zdravotnictví



minuty^{MT}



aktuální videozpravodajství z českého zdravotnictví na webu i v aplikaci ve vašem mobilu / rozhovory se specialisty / názory předních českých odborníků / reportáže z kongresů / inovace v medicíně

Medicína po promoci

nejvyšší tištěný náklad ze všech odborných medicínských časopisů / distribuován všem členům Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP / originální práce českých autorů / v každém čísle je vědomostní test odměňovaný dvěma kredity České lékařské komory / časopis je zařazen do celosvětové databáze EBSCO



ReMedia



časopis ReMedia je na seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR / aktuální informace z oblasti medicíny a farmacie / články předních českých odborníků / originální grafická podoba / projekt Zaostřeno připravujeme ve spolupráci s klientem podle jeho speciálních požadavků



Edukční materiály

pro lékaře, pacienty či do lékáren / postery (klasické i 3D) / flipcharty a kalendáře / monotematické brožury / edukační materiály s mobilními segmenty / stíratelné tabulky na libovolné téma / brožury pro pacienty / projekty podle přání klienta

Představení vaší společnosti i vašich produktů

informační webové projekty / kompletní prezentace pro propagaci vaší společnosti i vašich produktů a projektů / veškeré marketingové materiály v jakékoli podobě / řekněte nám, co si přejete – vytvoříme přesně podle vašich požadavků



Odborné časopisy a knihy

odborné časopisy / speciální projekty / reprinty / české výběry z časopisů „Current Opinion in...” / Kapitoly online / Postgraduální nefrologie / odborné knihy / výroční zprávy / speciální projekty / aktuální informace na internetu i v tištěné podobě



**MEDICAL
TRIBUNE CZ**

MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.
Radlická 37/901 / 150 00 Praha 5
tel. +420 733 625 908 / e-mail: obchod@tribune.cz

www.tribune.cz

