

Chronická dysfunkce transplantované ledviny: stále nevyřešený problém

Ondřej Viklický

Klinika nefrologie, Transplantcentrum IKEM, Praha

Souhrn

Transplantace ledviny představuje nejlepší metodu léčby nezvratného selhání ledvin pro nejlepší přežití nemocných a nejlepší kvalitu života. I když bylo dosaženo mnoha pokroků v imunosupresivní terapii a chirurgických technikách, je mnoho transplantovaných ledvin, hodnoceno v dlouhodobém sledování, ztraceno, především kvůli chronické rejekci a rekurenci glomerulonefritidy. Nefrotoxicita kalcineurinových inhibitorů, která byla v posledních dekádách přeceňována, má, zdá se, jenom malý negativní vliv na přežití štěpů. Nehledě na lepší porozumění mechanismům poškození transplantované ledviny, které se promítají do neustálých změn histologických klasifikačních systémů, optimální léčebné strategie nejsou pro většinu případů dostupné. Prospektivní randomizované studie, které vzejdou z transplantologické komunity, jsou nezbytné k zodpovězení mnoha terapeutických otázek.

Klíčová slova: chronická rejekce – nefrotoxicita – rekurence – transplantace ledviny

Chronic dysfunction of a transplanted kidney: the problem still unresolved

Summary

Kidney transplantation represents the best treatment of end stage renal diseases in respect of patient survival and quality of life. Despite many advances in immunosuppression and surgical techniques, many kidney grafts are being lost in the long term, mainly due to chronic rejection and recurrence of glomerulonephritis. Calcineurin drug nephrotoxicity, which was overestimated in last decades, seems to have only minor impact on graft survival if any. Despite better understanding of mechanisms of kidney graft injuries, which are reflected by never-ending changes in histological classification systems, optimal treatment strategies are not available for majority of cases. Prospective randomized trials generated from transplant community are therefore warranted to solve many questions about the therapy.

Key words: chronic rejection – kidney transplantation – nephrotoxicity – recurrence

Úvod

Transplantace ledviny představuje metodu volby léčby u pacientů s nezvratným selháním ledvin. I když bylo dosaženo mnohých úspěchů, u velké části nemocných se vyvine progresivní dysfunkce štěpů nehledě na dostatečnou imunosupresi. Návrat do dialyzační léčby přitom pro tyto nemocné zvyšuje riziko úmrtí, zhoršuje kvalitu života a pro plátce představuje trojnásobný nárůst ekonomických nákladů léčby. Pokles funkce štěpů spolu s hypertenzí a proteinurií byl v minulosti nazývaný termínem chronická nefropatie aloštěpu (chronic allograft nephropathy – CAN), který byl do Banffské klasifikace zařazen již v roce 1991 [1]. Pod pojmem CAN se ukrývaly výsledky jak aloantigen-dependentních imunitních reakcí, tak i jiných mechanismů „neimunitní“ povahy, jakými bylo poškození štěpu hypertenzí, nefrotoxicitou

či ischemií. Mnoho publikovaných prací popisovalo CAN jako nemoc a dokonce studovalo její patogenezi. Proto Banffská klasifikace z roku 2005 eliminovala pojem CAN z terminologie a zavedla pro nespecifické změny kategorii intersticiální fibróza a tubulární atrofie (IF/TA) [2]. Tyto zmíněné změny jsou přitom důsledkem specifických a potenciálně léčitelných onemocnění, jakými jsou především chronická rejekce, rekurence základního onemocnění, hypertenze, chronická obstrukce močových cest, infekce a preexistující léze související s renálním onemocněním zemřelého dárce.

Chronická rejekce

Chronická rejekce je hlavní příčinou ztráty funkce ledvinného štěpu v dlouhodobém období po transplantaci. Platná Banffská klasifikace rozlišuje chronickou re-

jekci zprostředkovanou T-buňkami a chronickou aktivní humorální rejekcí [3]. Klinicky je chronická rejekce charakterizována pozvolným poklesem ledvinové funkce, hypertenzí a vzestupem proteinurie, tedy zcela obecnými a necharakteristickými projevy poškození transplantované ledviny. Diagnostika chronické protilátkami zprostředkované rejekce se neustále vyvíjí a histologie již nemusí obsahovat výlučně pozitivitu C4d barvení ukazující na aktivaci komplementu a navázání protilátky v peritubulárních kapilárách [4]. Naopak, existují časté případy, u nichž je toto barvení negativní a diagnostika se opírá o morfologické projevy transplantární glomerulopatie, glomerulitidy nebo perikapilaritidy.

Samostatným problémem je průkaz dárcovsky specifických protilátek. Zpočátku jsme si mysleli, že jejich detekce je jednoduchá a že k ní stačí pozitivita robustních testů, jakými je na komplementu závislý crossmatch a později crossmatch založený na vyšetření průtokové cytometrie. S nástupem technologie LUMINEX umíme detekovat mnoho protilátek nejistého klinického významu. Tyto technologie se jistě hodí ke stratifikaci předtransplantačního a potransplantačního rizika a určení imunosupresivního režimu, ale průkaz přítomnosti protilátek po transplantaci bez adekvátního poškození štěpu k diagnóze chronické rejekce nestačí [5]. To proto, že neumíme zatím touto technologií vyšetřit všechny protilátky proti všem možným antigenům a jejich epitopům. Je tak možné, že některé protilátky zatím nejsme schopni detekovat a o jiných zase nemůžeme tvrdit, že jsou namířeny proti dárcovským antigenům (nebo epitopům na antigenech), anebo dokonce nejsme schopni tvrdit, že přítomné dárcovsky specifické protilátky mají klinický význam. Je tedy zřejmé, že na poli transplantární imunologie zbývá ujít ještě dlouhý kus cesty, než se nám podaří blíže porozumět imunopatologii chronických rejekčních změn.

Zatím neexistují možnosti, jak odhalit nemocné, u kterých se sice již vyvíjí strukturální změny, ale ještě se nevyvinula hypertenze, proteinurie a dysfunkce štěpu. Pomocná vyšetření mají nespecifický obraz a jediným diagnostickým nástrojem potvrzující přítomnost rejekčních změn je punkční biopsie štěpu s následnou histologickou klasifikací. Zavedení protokolárních biopsií do rutinní praxe v některých centrech pomohlo odhalit počínající chronickou rejekci [6], ale největší problém představuje léčba samotné chronické rejekce.

Protože je možno soudit na neadekvátní imunosupresi, měli by nemocní být léčeni nejúčinnější imunosupresí, kombinace takrolimu, mykofenolátu mofetilu se steroidy je nyní ale podávána prakticky všem nemocným. V současnosti je asi shoda v tom, že i chronická protilátkami zprostředkovaná rejekce by měla být léčena pulzou steroidů. Jinak ale léčba chronické humorální rejekce není definována, tato rejekce má nejhorší prognózu, a pokud je diagnostikována pozitivita C4d složky komplementu a jsou-li i prokázány protilátky proti dárcovským antigenům, je možno očekávat zhroucení funkce štěpu během krátké doby od biopsie. V léčebných možnostech hrají kromě

kortikoidů i strategie uplatňované krátce po transplantaci, tedy plazmaferézy, intravenózní imunoglobuliny a nebo rituximab [7]. Randomizované studie ale nebyly provedeny a každé centrum má svůj specifický přístup k řešení tohoto problému. Určitým pokusem jak zpomalit progresi chronické protilátkami zprostředkované rejekce je léčba bortezomibem, inhibitorem proteasomů, který je jinak používán v léčbě mnohočetného myelomu. V současnosti ale čekáme na výsledky randomizované studie z Vídně [8].

Závěrem je třeba zmínit, že většina center spíše uplatňuje preventivní strategii založenou na determinaci předtransplantačního rizika inovativními imunologickými testy a použitím indukční imunosuprese a desenzitizační strategie v peritransplantačním období.

Rekurence glomerulonefritidy

Rekurence glomerulonefritidy byla často v minulosti bagatelizována. V současnosti je považována za významnou příčinu selhání transplantované ledviny. Vzhledem k tomu, že nejsou všichni nemocní po transplantaci ledviny pravidelně bioptováni, nemohou být údaje o skutečném výskytu rekurence základního onemocnění přesné. K tomu abychom mohli bezpečně prohlásit glomerulonefritidu po transplantaci za rekurující, museli bychom znát histologickou diagnózu před zahájením dialyzační léčby. Rekurence glomerulonefritid se nejčastěji projevuje nárůstem proteinurie, hematurie nebo elevací sérového kreatininu. Proteinurie nad 2 g/den je přítomna asi u 10 % pacientů po transplantaci ledviny a může být odrazem rekurence onemocnění anebo chronické rejekce štěpu. Doba, během níž se glomerulonefritida po transplantaci objeví, se značně liší.

Studie odhalily, že fokálně-segmentální glomerulonefritida (focal segmental glomerulosclerosis – FSGS) rekuruje někdy již 1. týden po transplantaci ledviny. Tato progresivní varianta rekurence vzniká častěji u mladších nemocných, kteří měli rovněž podobný průběh onemocnění do selhání vlastních ledvin. Na druhou stranu pozdní rekurence nejsou u tohoto onemocnění časté. V léčbě se nejčastěji používá cyklosporin, který lépe stabilizuje cytoskelet podocyty oproti takrolimu. Mnoho center používá rituximab, anti-CD20 monoklonální protilátku, plazmaferézy nebo imunoabsorpce. Efekt této léčby má bohužel různý efekt, který závisí na tom, kdy se k léčbě přistoupí a také na biologické podstatě tohoto jistě různorodého onemocnění [9].

C3 glomerulopatie mohou rekurovat rovněž velmi brzy, ale protože se jedná v principu o vzácná onemocnění, jsou zkušenosti s její prevencí a léčbou po transplantaci ledviny docela omezené. Vzhledem k různorodé patogenezi onemocnění je u nemocných i s imunokomplexovým postižením upřednostňována imunosuprese mykofenolátem mofetilem a léčba s rituximabem. V případě přítomnosti patologie komplementu se v terapii uplatní spíše výměny čerstvé plazmy a ekonomicky nákladný ekulizumab, anti-C5 inhibitor, který je ovšem registrován pouze pro léčbu atypického hemolyticko-uremického syndromu [10].

Rekurence IgA nefropatie (IgAN) je zdaleka nejčastějším případem rekurence glomerulonefritidy po transplan-

taci. Vzniká nejčastěji dlouho po transplantaci a je často jediným důvodem ztráty funkce transplantované ledviny v dlouhodobém sledování. Vzhledem k tomu, že štěpy postižené rekurencí IgAN fungují stejně dlouho jako ty postižené chronickou rejekcí, je riziko selhání štěpu v porovnání s ostatními případy nízké. Specifická terapie časně rekurence IgAN po transplantaci ledviny bohužel neexistuje, stejně tak jako nemáme k dispozici zaručenou léčbu IgAN ve vlastních ledvinách. Určitě ale nyní víme, že nemocní s touto diagnózou by neměli mít po transplantaci vysazenou léčbu kortikoidy, protože v případě léčby steroidy mají nemocní nižší riziko rekurence [11].

„Nefrotoxicita“ inhibitorů kalcineurinu (CNI)

V minulosti jsme se domnívali, že cyklosporin a do určité míry i takrolimus působí 2 formy nefrotoxicity: funkční neboli akutní nefrotoxicitu a strukturální neboli chronickou nefrotoxicitu. Funkční nefrotoxicita má asi jistě vztah k dávce cyklosporinu a je vratná, když se podávání léku zastaví. Je spojena s poškozením renální hemodynamiky a snížením glomerulární filtrace, která se vyvine brzy po zahájení léčby a je především způsobena nerovnováhou vazokonstrikčních a vazodilatačních látek. O strukturální neboli chronické nefrotoxicitě jsme se domnívali, že nemusí být vratná a je často progresivní, zahrnuje poškození jak arteriol, tak i tubulů a mechanismem může být odlišná od funkční nefrotoxicity. Strukturální nefrotoxicita byla charakterizována aferentní arteriolopatií, tubulární atrofií, intersticiální fibrózou a glomerulosklerózou. V principu se však jednalo o velmi nespecifická poškození, která mohou být stejně tak dobře způsobena jinými mechanismy, samozřejmě i rejekčními. Kvůli údajné nefrotoxicitě CNI bylo mnoho nemocných převáděno na léčbu založenou na mTOR inhibitorech, sirolimu nebo everolimu anebo byly testovány imunosupresivní protokoly bez inhibitorů CNI. O tom, jak tyto studie dopadly, se dobře ví. V případě de novo imunosupresivního režimu bez CNI ve studii SYMPHONY měli nemocní signifikantně vyšší výskyt rejekcí a horší přežívání štěpů již po 12 měsících pozorování [12]. V případě pozdních verzí na mTOR inhibitory profitovali zase jenom nemocní bez přítomného strukturálního poškození, s velmi dobrou renální funkcí a bez proteinurie, kteří pravděpodobně ani nepotřebují silnější imunosupresi [13]. Později jiné práce zase ukázaly, že u řady nemocných došlo po verzi z CNI ke tvorbě dárcovsky specifických protilátek a vzniku chronické protilátkami zprostředkované rejekce [14].

Situaci velmi dobře objasnil Halloran et al v severoamerické multicentrické studii DeKAF (Deterioration of Kidney Allograft Function) [15]. Cílem tohoto konsorcia bylo ověřit příčiny pozdního poškození transplantované ledviny. Autoři prokázali, že nejdůležitějším mechanismem v dlouhodobém poškození štěpů je protilátkami zprostředkovaná rejekce. Nejzajímavějším zjištěním bylo, že nemocní, kteří byli vedeni jako chronická nefrotoxicita CNI měli delší přežití štěpů a měli také méně často přítomnu pozitivitu C4d barvení v biopsii na rozdíl od nemocných bez nefro-

toxicity, kteří ale měli kratší přežití štěpů a byly u nich přítomny známky chronické protilátkami zprostředkované rejekce. Současný pohled na význam nefrotoxicity CNI je vcelku skeptický a inhibitory kalcineurinu zůstávají základními stavebními kameny potransplantační imunosuprese i nadále.

Závěr

Chronická dysfunkce transplantované ledviny je nadále hlavním problémem, který řešíme u nemocných v dlouhodobém sledování po transplantaci ledviny. V uplynulých 20 letech jsme byli svědky několika změn pohledu na patofyziologii chronické rejekce, nefrotoxicity a významu rekurence. Nehledě na lepší porozumění mechanismům poškození transplantované ledviny, které se promítají do neustálých změn histologických klasifikačních systémů. Jakkoliv víme mnohé o příčinách a mechanismech poškození transplantované ledviny, naše znalosti v oblasti terapie nejsou stále dostatečné. Prospektivní randomizované studie, které vzejdou od transplantologické komunity, jsou nezbytné k zodpovězení mnoha terapeutických otázek.

Podpořeno MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“).

Literatura

1. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993; 44(2): 411–422.
2. Solez K, Colvin RB, Racusen LC et al. Banff '05 meeting report: Differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy („CAN“). *Am J Transplant* 2007; 7(3): 518–526.
3. Haas M, Sis B, Racusen LC et al. Banff meeting report writing committee. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant* 2014; 14(2): 272–283. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12590>>.
4. Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G et al. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney Int* 1993; 43(6): 1333–1338.
5. Tait BD, Süsal C, Gebel HM et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation* 2013; 95(1): 19–47. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e31827a19cc>>.
6. Matl I, Hribova P, Honsova E et al. Potential predictive markers in protocol biopsies for premature renal graft loss. *Kidney Blood Press Res* 2010; 33(1): 7–14. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000275705>>.
7. Pascual J, Pérez-Sáez MJ, Mir M et al. Chronic renal allograft injury: early detection, accurate diagnosis and management. *Transplant Rev (Orlando)* 2012; 26(4): 280–290. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tre.2012.07.002>>.
8. Eskandary F, Bond G, Regele H et al. Late Antibody-Mediated Rejection in a Large Prospective Cross-Sectional Study of Kidney Allograft Recipients – Preliminary Results of the Screening Phase of the BORTEJECT Trial. *Clin Transpl* 2014: 189–195.
9. Canaud G, Delville M, Legendre C. Recurrence of Focal and Segmental Glomerulosclerosis After Transplantation. *Transplantation* 2016; 100(2): 284–287. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000902>>.

10. Barbour S, Gill JS. Advances in the understanding of complement mediated glomerular disease: implications for recurrence in the transplant setting. *Am J Transplant* 2015; 15(2): 312–319. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13042>>.
11. Clayton P, McDonald S, Chadban S. Steroids and recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2011; 11(8): 1645–1649. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03667.x>>.
12. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A et al. [ELITE-Symphony Study]. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357(25): 2562–2575.
13. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J et al. [Sirolimus CONVERT Trial Study Group]. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2009; 87(2): 233–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181927a41>>.
14. Liefeldt L, Brakemeier S, Glander P et al. Donor-specific HLA antibodies in a cohort comparing everolimus with cyclosporine after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12(5): 1192–1198. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03961.x>>.
15. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation* 2010; 90(1): 68–74. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181e065de>>.

prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

✉ onvi@medicon.cz

Klinika nefrologie, Transplantcentrum IKEM, Praha

www.ikem.cz

Doručeno do redakce 26. 8. 2016

Přijato po recenzi 11. 10. 2016