

Postižení ledvin u osob s primárním antifosfolipidovým syndromem

Sinico RA, Cavazzana I, Nuzzo M, et al. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome: retrospective analysis of 160 patients. Clin JASN 2010;65:1211–1217.

Antifosfolipidový syndrom (APS) je charakterizován přítomností triády, do které patří: a) přítomnost trombotických příhod, b) opakované potraty u žen ve fertilním věku, c) pozitivita protilátek (antikardiolipinových a/nebo pozitivita lupus antikoagulans a/nebo protilátky proti β_2 -glykoproteinu 1). Přestože byl APS poprvé popsán jako komplikace u žen se systémovým lupus erythematoses, vyskytuje se více než 50 % případů bez souvislosti s jinou autoimunitou, a jde tedy o primární APS (PAPS).

Za klasické renální postižení při PAPS se považují různé formy trombotického postižení ledvin, kam řadíme především infarkt ledviny, stenózu renální arterie, trombózu renální žíly nebo postižení

charakteru trombotické mikroangiopatie (TMA), podobné tomu, které se vyskytuje při TTP/HUS. Tyto cévní změny lze pozorovat na všech úrovních vaskulatury ledvin, od renální tepny až po aferentní arteriolu. Výsledkem je ischemický kolaps glomerulů bez depozice imunokomplexů, a tedy s negativní imunofluorescencí v renální biopsii. Nochy a spol. použili v roce 1999 označení „antifosfolipidovými protilátkami zprostředkovaná nefropatie“, která může mít akutní formu, charakterizovanou přítomností TMA, a chronickou formu, pro kterou je typická postupná stenotizace/obliterace cévního lumen s jejím konečným uzávěrem (Nochy, 1999). Postupně se ale objevovaly práce, které ukazovaly, že u APS se vyskytují změny asociované nejen s cévním postižením ledvin, ale že se zde vyvíjí celá řada glomerulonefritid (GN), jako jsou membranózní GN, minimální změny glomerulů/FSGS, C3 nefropatie a dokonce pauciimunitní srpkovitá nefritida. Výskyt renálního postižení při APS se liší mezi jednotlivými malými soubory (2–5 %), ale lze předpokládat, že je podstatně vyšší. Řada nemocných totiž nepodstupuje renální biopsii z důvodu malých močových nálezů, trombocytopenie a probíhající antikoagulační léčby.

Cílem komentované práce bylo retrospektivně (za období 1985–2008) vyhodnotit soubor 160 nemocných ze dvou velkých severoitalských měst (Brescia a Milána) s prokázaným PAPS a zmapovat zde výskyt renálního postižení. Diagnóza APS byla postavena na základě klasifikace z roku 1999 dohodnuté na mezinárodní konferenci v Sapporu: minimálně jedno klinické kritérium (cévní trombóza či problémy se ztrátou plodu či předčasnými porody) a jedno laboratorní kritérium (pozitivita protilátek antikardiolipinových a/nebo pozitivita lupus antikoagulans a/nebo protilátky proti β_2 -glykoproteinu 1); nemocní se sekundárním APS nebyli do souboru zařazeni. Renální postižení bylo definováno jako přítomnost CKD s kreatininem $> 1,4$ mg/dl ($123 \mu\text{mol/l}$) a/nebo abnormálním močovým nálezem (proteinurie $> 0,3$ g/den s/bez mikroskopické hematurie). Nálezy musely být pozitivní opakovaně. Renální funkce byly kontrolovány minimálně jednou ročně a sledování skončilo poslední pacientovou návštěvou nebo jeho úmrtím. Z imunologických parametrů byly vyhodnocovány: ANAb, anti-dsDNA, ENA, ACLA, anti-B2GPI a LA.

Ze souboru 160 nemocných bylo 140 žen, průměrný věk byl 35 ± 12 let a průměrná doba sledování byla $8,3 \pm 7,1$ roku. U 41,2 % pacientů se onemocnění manifestovalo trombotickou příhodou, u 39,4 % aborty a u 19,4 % byla zaznamenána obě tato kritéria.

Renální postižení se vyskytlo u 14 pacientů (8,7 %), jejichž průměrný věk byl o něco vyšší, než v celém souboru (41,8 roku). Všichni nemocní měli proteinurii, nefrotická byla u pěti ze 14. Čtyři ze 14 nemocných měli CKD stupně 3, u dvou pacientů se onemocnění manifestovalo jako akutní renální selhání. U osmi ze 14 pacientů byla zaznamenána hypertenze. Lupus antikoagulans byl pozitivní u 12 ze 13 nemocných, ACLA (IgG/IgM) byly pozitivní u 12 ze 14 nemocných a anti-B2GPI u 10 ze 13 pacientů.

Pokud se porovnaly skupiny nemocných s nefropatií a bez nefropatie, bylo zjištěno, že nemocní s renálním postižením mají výrazně častěji pozitivní LA (82,3 vs. 48,9 %, $p = 0,0068$). V přítomnosti ostatních protilátek nebyl větší rozdíl. Pacienti s renálním postižením měli také výrazně častěji aktivovaný komplement se snížením C3 složky (35,7 % v porovnání s jen 9,7 % u nemocných bez nefropatie), C4 (42,8 vs. 5,2 %, $p < 0,001$) a CH50 (50 vs. 10 %, $p = 0,002$).

Deset ze 14 nemocných podstoupilo renální biopsii, při níž byla nalezena: membranózní GN u čtyř, membranoproliferativní GN u dvou, TMA u dvou a chronická vaskulární léze (vaskulopatie) v rámci APS u dvou nemocných. Nemocní s membranózní GN měli atypicky depozita imunokomplexů i v mesangiu a subendoteliálním prostoru, pozitivní byla i imunofluorescence proti složce komplementu C1q. Glomerulonefritida s membranoproliferativními rysy měla podobné znaky jako lupusová nefritida IV. typu, ale s výrazně slabší imunofluorescencí. Postižení v rámci chronické vaskulopatie při APS se manifestovalo především sníženou renální funkcí, proteinurií do 1 g/den a hypertenzí. Pokud byla přítomna TMA, pak byla spojena s akutním renálním selháním (ve dvou případech). Nemocní s prokázanou GN v biopsii byli léčeni kombinací kortikosteroidů a perorálního cyklofosfamidu, což vedlo u všech minimálně k parciální remisi onemocnění. Všech 14 nemocných bylo trvale antikoagulováno. Žádný z dlouhodobě sledovaných nemocných s renálním postižením (12/14) nedospěl během sledovaného období do selhání ledvin, ani u něj nedošlo ke zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu. Šest ze 12 nemocných bylo v kompletní remisi a 6/12 v parciální remisi onemocnění. U dvou nemocných se v průběhu 13 a 18 let od stanovení diagnózy PAPS vyvinul manifestní SLE.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Nesporným přínosem této práce je skutečnost, že šlo o mapování přítomnosti renálního postižení u poměrně velkého souboru nemocných s PAPS ve snaze zjistit incidenci renálního postižení u PAPS a převažující nálezy. Celkem pochopitelná je skutečnost, že šlo o retrospektivní data, jelikož je třeba si uvědomit, že takto velký soubor nemocných se sbíral 23 let, což je z hlediska prospektivní studie dosti obtížně realizovatelné.

Incidence renálního postižení v tomto souboru nemocných byla 8,7 %, což je o něco více, než uváděly dřívější práce (Cervera, 2002). Důvodem může být skutečnost, že nemocní byli sledováni zejména na nefrologických a revmatologických pracovištích, kde se renální parametry systematicky vyšetřovaly a kontrolovaly. Incidence renálního postižení by pravděpodobně byla ještě vyšší, pokud by se hranice kreatininu u nemocných s pravděpodobným renálním postižením posunula níže (zde jako hraniční brány sérové koncentrace kreatininu $> 1,4$ mg/dl [$123 \mu\text{mol/l}$], což u souboru převážně mladých žen může znamenat pokles GF na úroveň CKD stadia 3). Odhad GF nebyl, bohužel, proveden.

U skupiny nemocných s katastrofickým APS byla incidence renálního postižení 18 % a manifestovala se zejména jako akutní renální selhání (Cervera, 2009). Šlo ale o velmi těžké průběhy APS často s multiorgánovým postižením. O tom svědčí i fakt, že 44 % nemocných na katastrofický APS zemřelo. Stabilizaci či remisi onemocnění bylo možné dosáhnout pouze kombinovanou léčbou, která zahrnovala antikoagulační léčbu, kortikosteroidy a plazmaferézy či intravenózní imunoglobuliny.

Jednoznačně nejčastější glomerulonefritidou u nemocných s PAPS je membranózní GN. To potvrzují i jiné práce, které se snažily detekovat renální postižení u nemocných s PAPS. Tyto nemocné je potřeba velmi pečlivě hlídat, neboť mají vyšší riziko než ostatní, že se u nich v průběhu sledování vyvine nějaké autoimunitní onemocnění, především SLE. Podobně jsou na tom ti nemocní, kteří měli v renální biopsii nález membranoproliferativní či anti-C1q pozitivní nefropatie. Určitou výhodou GN asociovaných s PAPS je, že poměrně pomalu progredují do selhání ledvin, tedy jsou-li včas diagnostikovány a správně léčeny, zůstává renální funkce poměrně dlouhou dobu stabilizovaná. Poměrně zajímavým zjištěním z jiné studie publikované stejným autorským kolektivem je fakt, že 77 % nemocných s PAPS mělo vysoce pozitivní antinukleosomové protilátky, které jsou typické pro SLE (Andreoli, 2008). Přítomny byly protilátky jak ve třídě IgG, tak IgM. U části nemocných se po dlouhodobém sledování nakonec vyvinul SLE.

Zajímavé je i sdělení polských autorů, kteří se zabývali výskytem některých antifosfolipidových protilátek v závislosti na renální funkci nemocných se sekundárním APS při systémové sklerodermii. Autoři zjistili, že IgG podtřídy antikardiolipinových a anti- β_2 -glykoprotein-1 protilátek negativně korelovaly s GF (kalkulovanou dle MDRD a Cockcrofta-Gaulta), z čehož usuzovali, že zvýšení titru těchto protilátek může být dáno jejich sníženou filtrací ledvinami. U podtřídy IgM tuto korelaci nezaznamenali.

Jako nejběžnější klinická manifestace asociovaná s APS je uváděna arteriální hypertenze, která se vyskytuje až u 93 % nemocných (Gigante, 2009). Až v 26 % případů může být příčinou stenóza renální arterie. Řada nemocných má i kožní změny charakteru livedo reticularis.

I když se zdá, že renální postižení není u PAPS tak časté, je potřeba na ně myslet v rámci diferenciální diagnostiky těžké arteriální hypertenze, stenózy renální tepny a zhoršujících se renálních funkcí při malém močovém nálezu.

Literatura

Andreoli L, Pregnotato F, Burlingame RW, et al. Antinucleosome antibodies in primary antiphospholipid syndrome: A hint at systemic autoimmunity? *J Autoimmun* 2008;30:51–57.

Cervera R, Piette JC, Font J, et al., for Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and pattern of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019–1027.

Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of the series of 280 patients from the „CAPS Registry“. *J Autoimmun* 2009;32:240–245.

Gigante A, Gasperini ML, Cianci R, et al. Antiphospholipid antibodies and renal involvement. *Am J Nephrology* 2009;30:405–412.

Nochy D, Daugas E, Droz D, et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid antibodies. *JASN* 1999;10:507–518.