

## Přirozený vývoj chronických změn transplantovaných ledvin

*Stegall MD, Park WD, Larson TS, Gloor JM, Cornell LD, Sethi S, Dean PG, Prieto M, Amer H, Textor S, Schwab T, Cosio FG. The histology of solitary renal allografts at 1 and 5 years after transplantation. Am J Transplant 2011;11:698–670.*

V současnosti se stále přijímá představa, že chronické progresivní změny v transplantované ledvině, jakými jsou intersticiální fibróza, tubulární atrofie a vaskulopatie, ovlivňují osud štěpu. V Nankivellově práci byla v protokolární biopsii závažná fibróza po pěti letech u 66 % případů a arteriolární hyalinóza u 90 % případů. Tato pozorování se stala podkladem představy, že na počátku poškození štěpu je ischemicko-reperfuční inzult a rejekce, které jsou v pozdním období zhoršovány toxicitou inhibitorů kalcineurinu. Pozorování Nankivella nebylo ale nikdy potvrzeno v jiných studiích s jinou imunosupresí. Cílem této práce bylo srovnat vývoj nálezů v biopsiích během prvních pěti let u nemocných, kteří podstoupili transplantaci ledviny v letech 1998–2004.

Z 853 nemocných, kteří podstoupili transplantaci ledviny v Mayo Clinic v Rochestru, mělo funkční štěp po pěti letech 578 nemocných, kteří byli dostupní k analýze. Biopsie podstoupilo 296 nemocných v prvním a v pátém roce. Tacrolimem bylo léčeno 208 nemocných a 234 příjemců podstoupilo transplantaci ledviny od žijícího dárce. Protokolární biopsie byly prováděny pomocí 18G jehly.

Ze všech biopsií byla v prvním roce pozorována minimální fibróza v prvním roce u 47 % případů, závažná fibróza byla popsána u 13 %. V pátém roce byla závažná fibróza pozorována u 17 %. Hyalinóza arteriol byla v prvním roce zpravidla mírná, po pěti letech byla závažná v 19 % biopsií. Transplantační glomerulopatie byla pozorována u 2 % biopsií v prvním roce a u 9 % v pátém roce.

V principu byla tato pozorování stejná i u párových biopsií, kdy první biopsie byla provedena v prvním a druhá pak v pátém roce. Hyalinóza arteriol se zhoršila z 22 % na 58 % u nemocných léčených tacrolimem a z 15 % na 58 % u nemocných léčených sirolimem. Tyto změny ale byly převážně mírné. U pacientů léčených tacrolimem se střední a závažná fibróza zhoršila z 13 % v prvním roce na 16 % v pátém roce. U nemocných léčených sirolimem nebyla středně těžká a těžká fibróza intersticia v prvním roce pozorována, kdežto v pátém roce byla zjištěna u 20 %.

Histologické nálezy u štěpů od žijících a od kadaverózních dárců byly podobné, avšak tendence k mírnějším nálezům u ledvin od žijících dárců byla zjevná. Histologické nálezy u nemocných léčených tacrolimem a u nemocných léčených sirolimem byly překvapivě podobné jak v prvním, tak i v pátém roce. Závažná hyalinóza byla pozorována v prvním roce u 4 % nemocných léčených tacrolimem a u nikoho ze sirolimové kohorty, po pěti letech to bylo 19 % při léčbě tacrolimem a 5 % při léčbě sirolimem. Na základě těchto dat tedy nelze stanovit hypotézu, že hyalinóza je typická pouze pro léčbu s inhibitory kalcineurinu. Mnohorozměrná analýza odhalila, že závažná fibróza v pátém roce byla spojena s opožděným rozvojem funkce štěpu, vyšším věkem dárce, komplikacemi během sledování, opakovanou transplantací a vyšším indexem chronicity v prvním roce.

Výsledky této práce tak velmi kontrastují s původní prací Nankivella. Ukazuje, že v době moderní imunosuprese není toxicita inhibitorů kalcineurinu velkým problémem a že fibróza štěpů souvisí spíše s opakovanými rejekcemi, rekurencí základních onemocnění a polyomavirovou nefropatií.

### ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.**

*Tato studie ukázala, že u nemocných v nízkém riziku léčených současnou imunosupresí je vznik a vývoj zánětlivých změn a chronické fibrózy nízký a má malý vliv na osud štěpu. Studie prokázala, že většina změn v protokolárních biopsiích odebraných první a pátý rok byla jenom mírná. Zatímco Nankivellova práce ukázala, že 66 % pacientů mělo těžkou fibrózu (Nankivell et al., 2003), v této studii to bylo pouze 17 %. Navíc pouze v několika sériích biopsií byla patrna progres histologického nálezu k těžším formám bez ohledu na to, zda byl dárce žijící nebo kadaverózní. Navíc arteriolární hyalinóza, kterou Nankivell pozoroval u většiny biopsií, byla v této studii pozorována pouze v 19 %, a to navíc se stejnou prevalencí u nemocných léčených tacrolimem a sirolimem. Z této studie se tak nezdá, že by hyalinóza byla spojena výhradně s toxicitou inhibitorů kalcineurinu. Nankivell ve své práci popisoval vývoj chronických změn během deseti let u nemocných po kombinované transplantaci ledviny a pankreatu léčených v principu cyklosporinem A a azathioprinem s kortikoidy. V této komentované práci již byla použita moderní imunosuprese, která se používá u naprosté většiny nemocných i v České republice.*

*Z jiné práce Mengela v nedávném čísle American Journal of Transplantation (Mengel et al., 2011) se zdá, že inflamace v časných biopsiích souvisí spíše s peritransplantačním poškozením než*

*s alloimunitní reaktivitou. Navíc lze předpokládat, že zhoršení histologického nálezu více odráží například rekurentní onemocnění nebo rejekci při neadekvátní imunosupresi než toxicitu inhibitorů kalcineurinu. To zřejmě platí pro nemocné s nízkým rizikem, kteří jsou léčeni tacrolimem, mykofenolát mofetilem a na úvod byli léčeni indukční imunosupresí. Určitým omezením této studie je převaha transplantací od žijících dárců, u nichž bychom těžké fibrózní změny očekávali až po desátém roce.*

*Tato studie také klade otázku, jakou cenu mají protokolární biopsie, pokud histologické nálezy u nízkorizikové populace příjemců transplantací ledvin nemají tendenci k progresi, a nemohou tak být podkladem změny terapie. Zdá se, že protokolární biopsie jsou užitečné pouze pro nemocné ve vyšším imunologickém riziku. U nich je pak asi výhodné protokolární biopsie provádět opakovaně v sériích, a nikoli průřezově, s cílem modifikovat terapii podle aktuálních nálezů. U těchto nemocných bude asi také nezbytné monitorovat tvorbu dárcovsky specifických protilátek*

*a korelovat jejich přítomnost s histologickými nálezy, případně s molekulárním fenotypem, o němž se soudí, že odráží počínající alloimunitní reaktivitu lépe než konvenční histologie. Všechny tyto nové přístupy ale musejí být validovány v prospektivních studiích. Tato oblast se zdá být nadějnou oblastí budoucího transplantologického klinického výzkumu, který bude kombinovat klinické parametry s konvenční histologií, molekulární patologií a imunologickými testy.*

*Každopádně tato studie jasně vyvrátila původní literární představy a potvrdila klinická pozorování týkající se menšího významu nefrotoxicity inhibitorů kalcineurinu u transplantací ledvin.*

#### **Literatura**

Mengel M, Chang J, Kayser D, et al. The molecular phenotype of 6-week protocol biopsies from human renal allografts: reflections of prior injury but not future course. *Am J Transplant* 2011;11:708–718.

Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326–233.