

ANCA-asociovaná vaskulitida s torpidním průběhem

MUDr. Jan Vachek, prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.
Klinika nefrologie VFN, Praha

Uvádíme kasuistiku pacientky s ANCA-asociovanou vaskulitidou s neobyčejně torpidním průběhem, prakticky stálou aktivitou choroby a mnoha relapsy. Nemocná byla léčena veškerou dostupnou terapií, přičemž (prozatím) definitivní účinek přinesla až biologická léčba.

Pacientka (narozena 1968) je od roku 1997 v péči našeho pracoviště pro biopticky prokázanou ANCA-asociovanou vaskulitidu typu Wegenerovy granulomatózy s víceorgánovým postižením (ledviny, plíce, střevo, kožní forma). Renální biopsie byla provedena na jiném pracovišti v červenci 1996 pro rychle

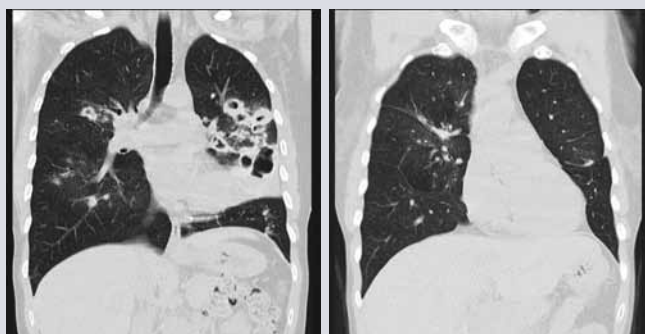
progredující glomerulonefritidu. Po stanovení diagnózy byla nemocná залéčena ve standardním indukčním režimu cyklofosfamidem a prednisonem, po němž dosáhla remise, a posléze byla převedena na udržovací léčbu azathioprinem v kombinaci s prednisonem.

Do roku 2004 prodělala celkem tři malé relapsy, které se manifestovaly kožními projevy a anemizací, vždy dobře reagovaly na zvýšení dávky kortikoidů. V dubnu 2004 došlo u pacientky k závažnější reaktivaci onemocnění (kožní změny, anemizace, bolesti dolních končetin v.s. při neuropatii), pro niž byla s účinností zahájena léčba mykofenolát mofetilem.

Po šesti měsících léčby, v říjnu 2004, se přidružil i plicní relaps – při CT vyšetření byl popsán plicní granulom s centrální dutinou a obraz *ground glass opacity* (zastínění charakteru mléčného skla) jako rentgenologický korelát plicní hemoragie. Proto byly opět podány pulsy cyklofosfamidu a injekčních kortikoidů. V lednu 2005 byla nemocná zařazena do studie s deoxyspergualinem s cílem dosažení trvalejší remise, ten byl však po třech pulsech pro gastrointestinální intoleranci vysazen. Nemocná byla opět převedena na prednison a azathioprin, bohužel však na této kombinaci prodělala další plicní relaps. Následující půlrok, do ledna 2006, byla tedy opět léčena indukčním schématem s cyklofosfamidem a kortikoidy.

Po této kúře však došlo spíše k progresi plicního postižení. Bronchoskopickým vyšetřením byla zjištěna zánětlivá iritace, kultivace včetně mykologie vyšly negativní, vzhledem k vysoké hodnotě protilátek proti chlamydiím byla přeléčena doxycyklinem. Zároveň bylo rozhodnuto posílit terapii cyklofosfamidem a podat rituximab. Nemocná na této kombinaci dosáhla remise v březnu 2006, kdy byla převedena na azathioprin.

Po osmi měsících, v listopadu 2006, došlo k dalšímu relapsu s rozvojem artralgií a kožní vaskulitidy a nemocná byla převedena na mykofenolát. V březnu 2007 ukázalo kontrolní CT hrudníku další výraznou progresi plicního postižení, jež si vynutilo další reindukční léčbu cyklofosfamidem. Při ní však nález v plicní a ORL oblasti progredoval. Proto byla zahájena léčba etoposidem (do 6/2007 do 2/2008), pro další progresi plicního postižení byl podán antithymocytární globulin (3/2008). Po dohodě s pneumology byla provedena bronchoskopie s nálezem kultivační pozitivitu MOTT (mycobacteriosis other than tuberculosis; v případě naší pacientky šlo o *M. kansasii*). Byla proto zahájena kúra antituberkulotiky (rifampicin, ethambutol, ciprofloxacín). Následovalo podávání intravenózních imunoglobulinů (IVIG) v období do července 2008, po níž následoval oční relaps s nutností reindukce kortikoidy a cyklofosfamidem (12/2008).



Obr. 1 a 2 Snímky z CT vyšetření plic – koronární řezy, srovnání nálezu v době relapsu a po účinné reindukci. Snímky laskavě zapůjčila Radiodiagnostická klinika VFN. Obr. 1 (7/2008) ukazuje rozsáhlé plicní postižení – granulomatózní proces v obou plicních křídlech, kdy většina objemnějších granulomů je vlevo; vznikly splýváním drobnějších granulomů. Na obr. 2 (11/2009) jsou patrné rozsáhlé fibrotické změny a granulomy, ale ve srovnání s předchozím snímkem je obraz podstatně zlepšen.

Pro stálou aktivitu onemocnění a opakované relapsy bylo v únoru 2009 rozhodnuto podat biologickou léčbu (monoklonální protilátka alemtuzumab). Následně byla zahájena udržovací terapie mykofenolátem. Došlo k normalizaci kreatininu k téměř normálním hodnotám, normalizaci močového nálezu a stabilizaci CT obrazu plic (obrázek 1 a 2). Stav lze k dnešnímu datu (10/2010) hodnotit jako kompletní remise.

Závěr

Kasuistika demonstruje případ pacientky s neobvyčejně torpidním průběhem onemocnění s prakticky stálou aktivitou a mnoha plicními relapsy bezprostředně ohrožujícími život nemocné pneumografiemi, závažnými infekcemi a respirační insuficiencí. Nemocná byla léčena veškerou dostupnou terapií, přičemž dlouhodobou remisi navodila až biologická léčba. Z dosavadního průběhu onemocnění lze bohužel předpokládat, že kdykoli může dojít k opětovnému relapsu, který si vyžádá podání reindukční léčby. Nebezpečím u nemocné je i značné riziko infekce, dané jednak trvajícím imunopresí, jednak vysokou kumulativní dávkou různých imunopresiv užívaných v posledních letech, jež zvyšuje i riziko sekundární neoplazie.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Wegenerova granulomatóza byla do začátku 70. let minulého století smrtelným onemocněním se středním dožitím nepřesahujícím jeden rok. Prognóza pacientů se dramaticky zlepšila se zavedením cyklofosfamidu do indukční léčby a dříve akutně smrtící onemocnění se změnilo na chronické onemocnění s opakovanými obdobími remise a relapsů, vyžadující dlouhodobou udržovací a opakovanou indukční terapii. Pětileté dožití pacientů s Wegenerovou granulomatózou (ANCA-asociovanou vaskulitidou) zůstává stále významně nižší než u věkově srovnatelné populace, pacienti ale dnes častěji umírají na infekční komplikace imunopresivní léčby a kardiovaskulární komplikace (často také alespoň částečně související s léčbou) než na aktivní onemocnění. Pacienti opakovaně léčení cyklofosfamidem mají také významně vyšší riziko malignit, zejména hematologických a karcinomu močového měchýře.

S prodlužující se léčbou přibývá pacientů, kteří cyklofosfamid netolerují (myelodysplazie, vyšší jaterní testy), u nichž má opakované podávání cyklofosfamidu nižší účinnost, a přibývají i pacienti, kteří překročili kritickou kumulativní dávku cyklofosfamidu (30 g/den), jejíž dosažení je spojeno s výrazným nárůstem výskytu sekundárních malignit. Tito pacienti naléhavě potřebují alternativní léčbu, alespoň srovnatelně účinnou s cyklofosfamidem, a pokud možno lépe tolerovanou, nebo alespoň s jiným spektrem nežádoucích účinků.

Popsaná kasuistika naší pacientky ukazuje, jak může být hledání účinné alternativní léčby složité, ale na druhé straně, jak výrazného a dlouhodobého účinku lze i alternativní léčbou dosáhnout.

V současné době lze v léčbě ANCA-asociované vaskulitidy použít standardně jen cyklofosfamid, azathioprin a methotrexat. Mykofenolát mofetil představuje alternativu azathioprinu pro udržovací léčbu, zdá se však, že jeho účinnost (alespoň v nižších dávkách, které byly použity v nedávno publikované studii IMPROVE), je menší než účinnost azathioprinu. Je tedy pro udržovací léčbu ANCA-asociované vaskulitidy lékem druhé volby vhodným pro pacienty, kteří azathioprin netolerují (hepatotoxicita), u nichž je obtížné nastavit účinnou a bez-

pečnou dávkou azathioprinu (pacienti léčeni pro hyperurikémii allopurinolem), nebo pacienty, kteří při léčbě azathioprinem (opakovaně) relabovali.

Účinnou alternativní indukční léčbu představuje navození deplece B-lymfocytů rituximabem. Nedávno publikované studie ukázaly, že rituximab je v indukční léčbě nových pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou stejně účinný jako cyklofosfamid, u pacientů s relapsem onemocnění je dokonce účinnější, v obou případech s krátkodobou a střednědobou toxicitou srovnatelnou s cyklofosfamidem. Naše pacientka byla rituximabem rovněž léčena, účinek léčby byl ale poměrně krátkodobý.

Rozhodujícího významného a dlouhodobého účinku bylo u pacientky dosaženo jinou monoklonální protilátkou – alemtu-

zumabem, která navozuje depleci T-lymfocytů. Širšímu použití alemtuzumabu brání především obavy z jeho toxicity (infekční komplikace, možnost indukce tyreopatií, a dokonce i anti-GBM protilátek). Větší (a převážně pozitivní) zkušenosti s léčbou alemtuzumabem má v současné době jen centrum v Cambridgi, u nás jsme zatím léčili jen pět pacientů.

ANCA-asociovaná vaskulitida je poměrně vzácné onemocnění, jehož diagnostika a léčba by měla být soustředěna do specializovaných center, která mají s diagnostikou i léčbou dostatečné zkušenosti. Národní registr pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou, který v ČR funguje od roku 2010, by měl umožnit, aby vybraní pacienti s tímto onemocněním mohli být v případě komplikovaného průběhu léčeni i novými léky, včetně biologické terapie.

XLVIII. kongres ERA-EDTA

Praha, 23.–26. 6. 2011

Od 23. do 26. června 2011 se v Kongresovém centru Praha bude konat 48. kongres ERA-EDTA, nejvýznamnější setkání evropských nefrologů, kteří se v Praze sejdou po třiceti letech. Očekávání jsou též hosté ze Spojených států amerických, z Číny, Indie, Japonska nebo Egypta.

Členy organizačního výboru jsou prezident ERA-EDTA prof. Gérard M. London, MD, prezident kongresu prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., a sekretář kongresu prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc.

Vědecký program byl pečlivě připraven vědeckým výborem tak, aby účastníci získali komplexní pohled především v oblastech akutního onemocnění ledvin, dialyzační léčby a transplantologie. Hlavním cílem je zajištění dalšího vzdělávání odborníků pro danou oblast. Samotnému kongresu bude předcházet jednání pracovních skupin a prezentace posledních výsledků v klinických zkouškách.

STRUČNĚ Z PROGRAMU

Plenární přednášky:

Nefrologie v nespravedlivém světě / Nové koncepce u lupusu / Onemocnění ledvin spojená s uromodulinem

ZE SYMPOSIÍ

AKI:

Prevence AKI / Biomarkery AKI / Ledviny při sepsi / Léčba nahrazující funkci ledvin při AKI / Léky a AKI

Transplantační nefrologie:

Genetika a onemocnění ledvin / Růstové faktory, hormony a ledviny / Komplement a ledviny / Zánět a ledviny / Autoimunita a tolerance / Angiogeneze, vaskulogeneze a lymfangiogeneze

Klinická nefrologie:

Ledviny v těhotenství / Nefrotický syndrom / IgA nefropatie / Diabetická nefropatie / Metabolický syndrom a ledviny

Dialyzační léčba:

Přiměřenost dialyzační léčby / Anémie / Minerální a kostní nemoc při CKD / Role peptidů při urémii

Transplantace:

Transplantační tolerance / Nová imunosupresiva / Inovace v transplantační imunologii / Renální biopsie / Nové standardy v transplantologii / Co by měli o transplantacích vědět všeobecní nefrologové

Cévní onemocnění a ledviny:

Rizikové faktory CKD a CVD / Kardiovaskulární komplikace CKD / Cévní kalcifikace

Všeobecná nefrologie:

Historie nefrologie / Etické otázky