

lek. Marcin Wyzgał

Kłębuszkowe zapalenie w nerce przeszczepionej

Streszczenie

Przeszczepienie nerki jest od lat skuteczną metodą leczenia nerkozastępczego schyłkowej niewydolności nerek. Istotnym celem transplantacji jest uzyskanie jak najdłuższego przeżycia biorcy oraz narządu. Poprawa jakości życia w większości wypadków nie oznacza wyleczenia choroby podstawowej, która była przyczyną skrajnej niewydolności nerek. Zwykle jest to wymiana niewydolnego narządu na drugi, który może podlegać temu samemu procesowi chorobowemu. Istnieje również możliwość rozwoju kłębuszkowego zapalenia jako choroby pierwotnej w przeszczepie. Zróżnicowanie nawrotu od schorzenia *de novo* jest często niemożliwe ze względu na brak postawienia diagnozy opartej na biopsji przed przeszczepieniem. Rozwój kłębuszkowego zapalenia jest związane ze złym rokowaniem z utratą przeszczepu włącznie. Glomerulopatia jest drugą po humoralnym odrzucaniu przyczyną prowadzącą do dysfunkcji przeszczepionej nerki. Według danych literaturowych częstość nawrotu szacuje się od 2,6 do 50%. Powoduje to możliwą utratę przeszczepu u 7 do 55% biorców.

W badanej populacji 3000 chorych którym wykonano biopsję kłębuszkowe zapalenie wykryto u 97 co stanowi 3,2%. Niestety tylko 40% tych pacjentów miało wykonaną biopsję przed przeszczepem, kłębuszkowe zapalenie zaś zdiagnozowane u 34,7%. Głównie bo w 24,5% była stwierdzana nefropatia IgA tj. 24,5%, a w 8,2% FSGS, nefropatia błoniasta i błoniasto – rozplemowa po 1% odpowiednio. W przytaczanym już Rejestrze AZNDATA nefropatia IgA stanowi 37,9%, FSGS 21,3%, błoniasta 5,4 % i błoniasto- rozplemowa 5,7%.

Po przeszczepieniu nerki główną chorobą nawracającą w badanej populacji były nefropatia IgA 78,6%, FSGS 11,2%, nefropatia błoniasta 7,1%, mesangialno-rozplemowe 2%.

Wiadomo, że ponad 50% pacjentów z kłębuszkowym zapaleniem nawracającym bądź *de novo* traci przeszczep w dalszej obserwacji. W badanej populacji po 10 latach obserwacji 43,3% pacjentów miało funkcjonujący przeszczep, 29,9% powróciło na dializę, a zmarło z czynnym przeszczepem 7,2% chorych.

Pośród wielu czynników determinujących rozwój kłębuszkowego zapalenia *de novo* lub nawrotu należy wskazać czas przeżycia przeszczepu. Średni czas, który upłynął od przeszczepienia do wystąpienia kłębuszkowego zapalenia wyniósł 56 miesięcy. W pierwszym roku po przeszczepieniu KZN wystąpiło u 17,6% pacjentów, w trzecim roku odsetek ten zwiększył się do 41,8% w piątym do 56,7% i po 10 latach od przeszczepu zapalenie kłębuszkowe nerek wystąpiło u 86,8% biorców.

Zauważono przy tym, że na czas rozwoju kłębuszkowego zapalenia mają wpływ: zakażenie HCV oraz schemat leczenia immunosupresyjnego. Infekcja wirusem zapalenia wątroby typu C istotnie wydłużało pojawienie nawrotu KZN w nerce przeszczepionej w porównaniu do infekcji HBV i CMV. Brak jest doniesień w literaturze na ten temat. Można byłoby się spodziewać iż HCV odpowiadający za procesy autoimmunizacyjne, w tym również wtórne kłębuszkowe zapalenie nerek powinien przyspieszać, a nie spowalniać proces nawrotu lub *de novo* glomerulopatii. Być może immunomodulacja przy obecności wirusa chroni przed procesem autoimmunologicznym jakim jest kłębuszkowe zapalenie. Wymaga to dodatkowych badań.

Jak wykazano w pracy schematem immunosupresji oparty na GKS+AZA+CsA istotnie wpływa na spowolnienie rozwoju kłębuszkowego zapalenia w porównaniu do schematu GKS+MMF+Tac, GKS+MPS+Tac jak i GKS+MPS+CsA. Według danych przedstawionych przez T. Pham i wsp. nie stwierdzono istotnych różnic w pojawieniu się nawrotu lub *de novo* kłębuszkowego zapalenia. Kukla zauważył jedynie, że zaprzestanie stosowania steroidów może przyczyniać się do większego ryzyka nawrotu nefropatii IgA i utraty nerki.

W analizowanej populacji pacjentów większość otrzymywała leczenie ze składową steroidów nadnerczowych.

Analizie poddano czynniki, które istotnie przyspieszały rozwój kłębuszkowego zapalenia w kolejnych latach po przeszczepieniu. Dla standaryzacji wybrano okres 1, 3, 5 i 10 lat.

Okazało się, że w pierwszym roku po transplantacji zastosowanie indukcji przed przeszczepieniem istotnie skracало okres rozwoju kłębuszkowego zapalenia w nerce przeszczepionej. Wydawało by się, że indukcja hamująca procesy immunologiczne powinna zapobiegać, a nie sprzyjać rozwojowi schorzeń autoimmunologicznych jakimi są kłębuszkowe zapalenie. Należy jednak rozważyć możliwość inicjacji infekcji przez zastosowane nasilenie immunosupresji, a co za tym idzie zwiększać możliwość poinfekcyjnych glomerulopatii.

Po 3 latach od przeszczepienia zaobserwowano szybszy rozwój kłębuszkowego zapalenia w sytuacji gdy rozpoznano ją przed przeszczepem lub gdy chorobą nawracającą było FSGS. Nie budzi to wątpliwości w oparciu o dane literaturowe gdzie nawrót FSGS jest najszybszy w porównaniu z innymi typami zapalenia. Brak ustalonego rozpoznania przed transplantacją, nie oznacza iż potencjalną przyczyną nie było właśnie FSGS. W tym samym okresie stwierdzono iż schemat immunosupresji oparty na GKS+MMF+Tac i zastosowana indukcji przyspieszają istotnie rozwój kłębuszkowego zapalenia w nerce przeszczepionej.

Dość interesującą była obserwacja dotycząca istotnego wydłużenia czasu rozwoju glomerulopatii w przeszczepie po rozpoznaniu odrzucania naczyniowego. W dostępnej literaturze nie podejmowano analizy w tym aspekcie. Wydaje się, że zastosowane leczenie steroidami w toku walki z odrzucaniem hamuje rozwijające się procesy autoimmunologiczne.

Po 5 latach po przeszczepieniu rozpoznanie nieustalone przed przeszczepem, FSGS po przeszczepieniu, indukcja, schemat immunosupresji oparty na GKS+MMF i Tac istotnie skracал rozwój KZN. Natomiast w tym samym okresie infekcja HCV, schemat immunosupresji

oparty na GKS+AZA+CsA i GKS+MMF+CsA istotnie wydłużają rozwój kłębuszkowego zapalenia. Już wcześniej przedstawiono dane literaturowe.

Po 10 latach po przeszczepieniu nerki stwierdzono istotnie krótszy okres rozwoju kłębuszkowego zapalenia zaobserwowano po stwierdzeniu FSGS po transplantacji i przy schemacie immunosupresji GKS+MMF+Tac, a istotnie dłuższy przy infekcji HCV oraz schemacie immunosupresji opartym na GKS+AZA+CSA.

Poza nawrotami kłębuszkowego zapalenia w nerce przeszczepionej dokonano analizy przeżycia biorców po 10 latach od transplantacji. Zgon wystąpił u 7 pacjentów, a 43,3% miało funkcjonujący przeszczep. Wśród czynników istotnie wpływających na przeżycie była cukrzyca przed przeszczepieniem i odrzucanie naczyniowe i jego brak. O negatywnym wpływie cukrzycy nie trzeba długo dyskutować. Cukrzyca jako choroba metaboliczną prowadzi do szeregu powikłań naczyniowych zarówno makro jak i mikroangipatycznych, do neuropatii. Zauważyć należy, że zmiany patologiczne ulegają istotnemu nasileniu po przeszczepieniu ze względu na stosowane leczenie immunosupresyjne oraz ze względu na towarzyszącą przewlekłą chorobę nerek w zależności od jej nasilenia. Wszystko to istotnie pogarsza rokowanie co do życia pacjentów.

Negatywny wpływ procesu odrzucania na przeżycie choć nie ma swojego obrazowania w literaturze. Ma istotny wpływ na możliwość rozwoju infekcji, postęp powikłań sercowo-naczyniowych w wyniku dekompensacji kontroli ciśnienia tętniczego i wydolności układu krążenia po nasileniu sterydoterapii.

Podsumowując, identyfikacja czynników ryzyka rozwoju kłębuszkowego zapalenia prowadzi do możliwej eliminacji patologicznego procesu i potencjalnego wydłużenia przeżycia pacjentów i przeszczepu.