

# Trudności diagnostyczne i terapeutyczne nawracającego zespołu nerczycowego u pacjenta po przeszczepieniu nerki

## Diagnostic and therapeutic difficulties of recurrent nephrotic syndrome in a patient following renal transplantation

Paweł Przetacznik<sup>1</sup>, Kamila Bąk<sup>1</sup>, Joanna Blicharz<sup>1</sup>, Magdalena Krysa<sup>1</sup>, Bogumiła Tryka<sup>1</sup>, Karolina Gasińska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Nefrologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul. Dra K. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, PL

### Streszczenie

**Wstęp:** Glomerulopatie, które pojawiają się w nerce przeszczepionej są przyczyną nawrotów zespołu nerczycowego i stanowią poważny problem kliniczny, ponieważ mogą one doprowadzić do utraty przeszczepu.

**Opis przypadku:** Przedstawiamy przypadek 43-letniego pacjenta po transplantacji nerki z powodu schyłkowej niewydolności nerek w przebiegu nefropatii IgM. Pierwsze objawy choroby pojawiły się już w wieku 19 lat. Leczenie immunosupresyjne i przeciwzapalne stosowane w różnych schematach nie powstrzymało progresji choroby. Pacjent wielokrotnie był hospitalizowany z powodu zaostrzenia procesu chorobowego. Progresja nefropatii doprowadziła do konieczności przeszczepienia nerki. Po 6 miesiącach od transplantacji pojawił się zespół nerczycowy. Biopsja przeszczepionego narządu wykazała zmiany minimalne. Uzyskano stabilizację choroby poprzez podanie pulsów metyloprednizolonu.

**Wnioski:** Z uwagi na nawrotowy charakter kłębuszkowych zapaleń nerek, a także możliwość rozwoju innej patologii przeszczepu, celem prowadzenia optymalnego leczenia konieczne jest niekiedy wykonywanie kilkakrotnej biopsji przeszczepianego narządu.

**Słowa kluczowe:** zespół nerczycowy, proteinuria, przeszczepianie nerek, zapalenie nerek kłębuszkowe

### Abstract

**Background:** Glomerulonephropathies which appear in the transplanted kidney are lead to relapses of nephrotic syndrome and are an important clinical problem because they may lead to to transplant loss.

**Case Report:** We present a case of a 43-year-old patient status-post kidney transplantation IgM nephropathy induced end-stage renal failure. The symptoms of her disease first appeared when the patient was 19 years old. Immunosuppressive and anti-inflammatory therapy used in various combinations did not stop the progression of the disease. The patient was repeatedly hospitalized secondary to exacerbations of his disease. Progression of his nephropathy ultimately led to renal transplantation. Six months after transplantation his nephrotic syndrome reappeared. A biopsy of the transplanted organ showed minimal histological changes. Remission of the disease was achieved by pulsed dosing of methylprednisolone.

**Conclusions:** The recurrent nature of glomerulonephropathies and the possibility of intrinsic transplant pathology as well as rejection sometimes necessitates frequent biopsies of the transplanted organ.

**Key words:** nephrotic syndrome, proteinuria, kidney transplantation, glomerulonephritis

Otrzymano: 25-09-2014 → Zaakceptowano: 16-11-2014 → Opublikowano: 22-11-2014

✉ Paweł Przetacznik, ul. Cegielniana 16A/16, 35-310 Rzeszów, tel. 667253077

## Wstęp

Zespół nerczycowy rozpoznajemy w przypadku: białkomoczu powyżej 3,5g/1,73 m<sup>2</sup> powierzchni ciała lub powyżej 50 mg/kg, hipoproteinemii, hipoalbuminemii, hiperlipidemii i obrzęków, które pojawiają się gdy utrata białka przekracza 5g/d. Główną przyczyną takiego stanu u dorosłych są kłębuszkowe zapalenia nerek, które dotyczą 0,1–0,7% polskiej populacji [1]. Nieuchronnym następstwem większości z nich jest schyłkowa niewydolność nerek.

U pacjentów po przeszczepieniu nerki może wystąpić nawrót choroby kłębuszkowej, na którą chory był leczony przed zabiegiem transplantacji. Takie zjawisko określa się mianem glomerulopatii potransplantacyjnej. Do głównych objawów tego stanu zaliczamy: proteinurię, erytrocyturię, nadciśnienie tętnicze oraz pogorszenie wydolności przeszczepionej nerki. Glomerulopatie potransplantacyjne stanowią istotny problem kliniczny z uwagi na skomplikowaną diagnostykę różnicową. Do najważniejszych stanów, z którymi należy je różnicować zalicza się: przewlekłe odrzucanie komórkowe lub humoralne, przewlekłe włóknienie śródmiąższu z zanikiem cewek (IF/TA) oraz pozostałe przyczyny dysfunkcji przeszczepu. Podczas diagnozowania i różnicowania zmian typu glomerulopatii potransplantacyjnej należy mieć na uwadze fakt, że patologia ta nie tylko stanowi nawrót choroby podstawowej, ale także może być wynikiem rozwinięcia się choroby *de novo* lub stanowić konsekwencję przeniesienia choroby kłębuszkowej bezpośrednio od dawcy [2].

W przypadku nawrotu choroby podstawowej, najważniejszą przyczyną utraty przeszczepu jest ogniskowe stwardniające szkliwienie kłębuszków nerkowych (FSGS) [2]. Dynamiczna progresja choroby do schyłkowej niewydolności nerek (w ciągu nawet 15 miesięcy) [2] wymusza na lekarzu prowadzącym wzmożoną czujność w przypadku utrzymujących się epizodów białkomoczu u pacjenta po transplantacji nerki. Z uwagi na fakt, że ewolucja choroby często rozpoczyna się od zmian minimalnych, wskazane jest wielokrotne wykonywanie biopsji miąższu przeszczepu w celu wychwycenia groźnej progresji do FSGS [3, 4].

W niniejszym artykule w oparciu o przedstawiony przypadek kliniczny przeanalizowano trudności diagnostyczno–terapeutyczne potransplantacyjnych glomerulopatii oraz potencjalne ryzyko progresji choroby w odniesieniu do istotnych czynników ryzyka.

## Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 43 lat, po transplantacji nerki z powodu schyłkowej niewydolności nerek własnych w przebiegu nefropatii IgM oraz z cechami nawrotu zespołu nerczycowego został przyjęty do Kliniki Nefrologii celem diagnostyki stwierdzonych zmian.

W wieku 19 lat pacjent zaczął zgłaszać pierwsze objawy choroby (obrzęki). Biopsja nerki wykazała kłębuszkowe zapalenie nerek mesangialnorozpłemowe ze złogami immunoglobuliny M – nefropatię IgM. Chorego poddano leczeniu dużymi daw-

kami leków: Prednison w początkowej dawce 160 mg/d, chlórambucil (4 mg/d), azatiopryna (100 mg/d). Postępowanie takie nie doprowadziło do uzyskania pełnej remisji zespołu nerczycowego. Z powodu nawrotowego i trudnego do wyleczenia białkomoczu zastosowano pulsacyjnie wlewy cyklofosfamid (w sumie chory otrzymał 6 g leku). Pomimo takiego leczenia proteinuria nadal utrzymywała się w ilościach 2–4 g/d. Rok później dołączyło się nadciśnienie tętnicze.

Po ok. 4 latach stosowanego leczenia immunosupresyjnego u chorego pojawiły się zaburzenia hematologiczne (niedokrwistość oraz trombocytopenia). Dopatrywano się w nich podłoża immunologicznego lub związku z uszkodzeniem szpiku przez zażywane leki cytostatyczne. Wobec powyższych komplikacji leczenie immunosupresyjne odstawiono.

Rok później powrócił pełnoobjawowy zespół nerczycowy. Stwierdzono białkomocz dobowy ok. 10 g z towarzyszącymi zaburzeniami w elektroforezie białek i lipidogramie, jak również podwyższone parametry niewydolności nerek ze stężeniem mocznika 17,4 mmol/l i kreatyniny 122,8 umol/l w surowicy, przy klirensie kreatyniny ok. 60 ml/min. Ciśnienie tętnicze było dobrze regulowane przy użyciu dwóch leków hipotensyjnych. Wdrożono leczenie cyklosporyną oraz zastosowano leczenie hiperlipidemii, dzięki czemu uzyskano zmniejszenie zarówno białkomoczu poniżej 3g jak i stężenia lipidów w surowicy. Parametry funkcji nerek osiągnęły stabilizację. Pacjent został wypisany do domu w stanie ogólnym dobrym. Zalecono dietę bezsolną i niskotłuszczową oraz stałe kontrole w Poradni Nefrologicznej.

Po ok. 19 latach trwania nefropatii IgM u chorego rozwinęła się schyłkowa niewydolność nerek i pacjent wymagał rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Zastosowano leczenie hemodializami i wykonano niezbędne badania przed planowanym leczeniem transplantacyjnym.

Tabela 1: Zgodność antygenów HLA biorcy i dawcy

|            | Dawca   | Biorca  |
|------------|---------|---------|
| GRUPA KRWI | A Rh(+) | A Rh(+) |
| HLA A      | 2, 11   | 2, 33   |
| HLA B      | 44, 65  | 44, 65  |
| HLA DR     | 1, 4    | 1, 4    |

Po 13 miesiącach dializoterapii pacjent otrzymał przeszczep nerki od dawcy zmarłego (tab. 1). Naczynia nerkowe zespolono z naczyniami biodrowymi biorcy, moczowód wszczepiono na przednią ścianę pęcherza moczowego bez cewnika JJ, czas ciepłego niedokrwienia wynosił 30 min a zimnego 33 h. Zastosowano trójlekową immunosupresję: steroidy, mykofenolan mofetylu, takrolimus. Zaobserwowano opóźnioną funkcję nerki przeszczepionej. Bezpośrednio po zabiegu diureza wynosiła ok. 300–400 ml/d, chory wymagał ogółem 3 zabiegów hemodializy, następnie diureza stopniowo się zwiększała i ostatecznie kreatyninemia obniżyła się do 1,4 mg/dl. W ramach profilaktyki przeciwwirusowej zastosowano acyklowir. Około 2 tygodnia po przeszczepieniu stwierdzono nasilony białkomocz. Wykonano diagnostyczną biopsję nerki przeszczepionej (tab. 2).

Tabela 2: Wyniki badań histopatologicznych przeszczepu

|  | I biopsja   | II biopsja  |
|--|---|---|
| Czas wykonania                               | 2 tygodnie po transplantacji  | 6 miesięcy po transplantacji  |
| Kłębuszki                                    | Bez uchwytnej patologii   | Poza bardzo nieznacznym segmentalnym rozplemem komórek mezangium bez zmian  |
| Kanaliki (cewki)                             | Bez zapalenia oraz cech zaniku cewek  | Bardzo ogniskowy zanik kanalików. Ogniskowo w pojedynczych kanalikach cechy wakuolizacji cytoplazmy. W świetle pojedynczych kanalików obecne mikrozwapnienia  |
| Śródmiaższ                                   | Bez nacieku zapalnego w zrębie. Brak włóknienia zrębu.  | Bardzo ogniskowe włóknienie. Nieliczne drobne ogniska nacieków z komórek jednojądrowych wnikaających do komórek nabłonka (tubulitis)  |
| Naczynia tętnicze                            | Miernego stopnia redukcja światła tętnic związana z obecnością tkanki łącznej włóknistej w obrębie błony wewnętrznej. Umiarkowane szkliwienie ścian arterioli.  | Nieznacznym obrzęk błony wewnętrznej. W błonie mięśniowej pojedynczego większego naczynia tętniczego obecne rozproszone nieliczne komórki jednojądrowe  |
| Badanie w mikroskopie immunofluorescencyjnym | Nie wykazano obecności złożeń IgG, IgM, IgA, C3, C1q, ani fibrynogenu w badanej nerce.  | W materiale badanym w mikroskopie fluorescencyjnym obecny jest fragment rdzenia nerki. Skrojono do końca (brak kłębuszków). Wykonano odczyn przeciwko C4d – ujemny w kapilarach rdzenia                           |
| Rozpoznanie                                  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bez cech ostrego odrzucania komórkowego.</li> <li>2. Bez ewidentnych cech glomerulopatii. W świetle danych klinicznych w różnicowaniu przyczyn nasilonego białkomoczu należy uwzględnić zmiany minimalne i wczesną fazę FSGS.</li> <li>3. Arterioskleroza z miernego stopnia redukcją światła tętnic.</li> <li>4. Umiarkowanie nasilone szkliwienie arterioli, bez cech toksyczności inhibitorów kalcyneuryny.</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Powyższe cechy odpowiadają zmianie minimalnej (minimal change disease).</li> <li>2. Cechy podejrzane o odrzucanie przeszczepu (wg Banff borderline changes).</li> </ol> |

Pół roku po transplantacji chory przebywał w Klinice Nefrologii z powodu cech zespołu nerczycowego oraz pogorszenia czynności przeszczepu. Wartości białkomoczu sięgały 7000 g/d. Wykonano drugą biopsję przeszczepu (tab. 2). Podano puls

methyloprednisolonu 3x500 mg i zaczęto obserwować wzrost ilości oddawanego moczu oraz spadek parametrów azotemii. Poprawiły się również parametry morfologiczne krwi. W wykonanym USG Doppler kontrolnym stwierdzono powikłanie: obecność przetoki tętniczo-żylniej w nerce przeszczepionej. Wobec dobrej kontroli ciśnienia tętniczego zastosowano leczenie zachowawcze. Zalecono oszczędzający tryb życia, stałą kontrolę w Poradni Transplantacji Nerki oraz przyjmowanie leków (tab.3). Wobec braku ewidentnych cech rozwoju istotnego stanu patologicznego w przeszczepie, nie modyfikowano w sposób znaczący farmakoterapii. Utrzymano trójlekową immunosupresję, zwiększając jedynie dawki sterydów w celu zahamowania progresji ewentualnej glomerulopatii.

Tabela 3: Farmakoterapia zalecona u pacjenta

| Nazwa leku  | Dawka       |
|-------------|-------------|
| Cell – Cept | 2 x 500mg   |
| Advagraf    | 1 x 6mg     |
| Metypred    | 1 x 24mg    |
| Betaloc ZOK | 1 x 50mg    |
| Enarenal    | 2 x 5mg     |
| Iporel      | 3 x 1 tabl. |
| Cardura     | 2+0+4mg     |
| Atoris      | 1 x 10mg    |
| Furosemid   | 1 x 1 tabl. |
| Milurit     | 2 x 1 tabl. |
| Controloc   | 2 x 40mg    |
| Ulgastan    | 2 x 1mg     |

Obecnie pacjent pozostaje pod stałą opieką poradni Transplantacji Nerek z zaleceniem comiesięcznych kontroli. Utrzymywany jest stabilny stan chorego i prawidłowa funkcja nerek. Pacjent nie zgłasza subiektywnych dolegliwości.

## Dyskusja

W opisywanym przypadku, w którym glomerulopatia doprowadziła do schyłkowej niewydolności nerek standardową formą leczenia jest przeszczepienie tego narządu. Jednym z podstawowych problemów w tej szczególnej grupie chorych jest skłonność do nawrotu pierwotnej/wtórnej glomerulopatii po transplantacji [3]. Częstość nawrotów i skutki kliniczne są uwarunkowane odmianą choroby oraz obecnością szeregu innych czynników, które mogą pogarszać rokowanie.

Bardzo ważnym czynnikiem prognostycznym jest występowanie białkomoczu [5]. Pojawienie się proteinurii niezależnie od czasu jaki upłynął od transplantacji wiąże się zawsze ze skróceniem okresu utrzymania czynnego przeszczepu nerki [5]. Wyodróżniamy trzy rodzaje czynników ryzyka nawrotu zespołu nerczycowego po przeszczepieniu nerek (tab. 4) [6, 7]. Poziom białka w moczu koreluje ze stanem narządu po transplantacji. Wartość białkomoczu poniżej 500 mg/d uważa się za dopuszczalną w tej grupie pacjentów [8], natomiast wielkość powyżej 1500 mg/d wskazuje na obecność nowej glomerulopatii. Pośrednie ilości białka w moczu świadczą o nieglomerulopatycznej i niespecyficznym zmianie histologicznej [8]. U naszego pacjenta stężenie białka w moczu przekraczało 7000 mg/d, co po-

winno ukierunkować nas na poszukiwanie nowej glomerulopatii.

Tabela 4: Czynniki nawrotu zespołu nercycowego po przeszczepieniu nerek

| Udokumentowany czynnik zwiększonego ryzyka   | Czynnik o sprzecznym znaczeniu                              | Udokumentowany czynnik zmniejszonego ryzyka |
|--|---|---|
| „Dziecięca” postać zespołu nercycowego (o początku w okresie dzieciństwa)                          | Płeć  | Podłoże genetyczne choroby kłębuszków       |
| Rozwój schyłkowej niewydolności nerek w okresie krótszym niż 3 lata w przebiegu pierwotnej choroby | Długość dializoterapii przed kwalifikacją do transplantacji | „Syndromiczny” zespół nercycowy u dzieci    |
| Nawrót choroby po poprzedniej transplantacji   | Rodzaj stosowanej immunosupresji                            |   |
|  | Obecność rozplemu mezangium w bioptacie nerek własnych      |   |
|  | Przeszczep rodzinny   |   |
|  | Obecność czynnika przepuszczalności białka                  |   |

W analizie szans przeżycia przeszczepionego narządu należy brać pod uwagę zgodność immunologiczną dawcy i biorcy w układzie HLA. Najlepszą przeżywalnością cechują się grupy biorców z 6 wspólnymi antygenami [1, 9]. Brak zgodności immunologicznej w zakresie 1–2 antygenów, tak jak u naszego pacjenta, nie ma istotnego znaczenia statystycznego. Gorszy dobór zwiększa prawdopodobieństwo występowania epizodów ostrego odrzucania, a także przewlekłej nefropatii przeszczepu, co wiąże się ze skróceniem życia graftu.

Istotnym czynnikiem nieimmunologicznym, mającym wpływ na przeżycie przeszczepu jest czas zimnego niedokrwienia (CIT). Optymalnie powinien być on mniejszy niż 30 h, zaś każde jego wydłużenie stanowi czynnik obciążający [5, 10, 11]. U opisywanego chorego wynosił on 33 godziny.

Zarówno długość okresu dializoterapii prowadzonej przed transplantacją, jak i wiek oraz płeć dawców nie mają istotnego znaczenia w osiąganych okresach funkcjonowania przeszczepionego narządu [5].

Istotny klinicznie czynnik utraty przeszczepu stanowią kłębuszkowe zapalenia nerek. Najczęstszymi z nich są: ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych – FSGS (40–60%), mezangiokapilarne kłębuszkowe zapalenie nerek typ 1 (17–50%), nefropatia IgA (7–10%), nefropatia toczniowa (0–5%) [12–16]. Najczęściej stwierdza się nawroty nefropatii z nerek własnych, natomiast glomerulopatie rozwijające się w przeszczepie de novo występują dość rzadko. Często spotykanym zjawiskiem jest nakładanie się na nawrotową nefropatię innych patologii, takich jak: przewlekła glomerulopatia przeszczepu z wtórnym FSGS oraz zmiany o charakterze odrzucania przeszczepu [17].

Nasz pacjent poddawany jest terapii immunosupresyjnej inhibitorami kalcyneuryny, takimi jak cyklosporyna i takroli-

mus. Udowodniono, że mają one niekorzystny wpływ na funkcjonowanie nerek. Wyróżnia się 3 rodzaje nefropatii powiązanej ze stosowaniem tych leków: zmiany ostre niezwiązane z mikroangiopatią (zmiany w cewkach i arterioliach), mikroangiopatie zakrzepową oraz zmiany przewlekłe. Istotny jest fakt, że powyższe powikłania mogą wystąpić nie tylko po przedawkowaniu tych leków, ale również w zakresie ich optymalnych dawek, ze względu na zjawisko idiosynkrazji [17]. Zmiany morfologiczne w biopsji nerki przeszczepionej u opisywanego pacjenta mogą odpowiadać powyższym powikłaniom.

U pacjentów z białkomoczem po transplantacji nerki należy także rozważyć możliwość przeniesienia kłębuszkowego zapalenia nerek wraz z przeszczepem [2, 12]. U opisywanego chorego tę przyczynę białkomoczu wykluczyła biopsja narządu, wykonana 2 tygodnie po zabiegu. Wykazała ona brak ewidentnych cech glomerulopatii.

Należy mieć na uwadze również fakt, iż niezależnie od pozornie oczywistych objawów klinicznych, w biopsji wykonanej w krótkim czasie po przeszczepieniu można stwierdzić jedynie zmiany minimalne [3, 4]. W świetle danych klinicznych w różnicowaniu przyczyn nasilonego białkomoczu u naszego pacjenta należy uwzględnić zmiany minimalne, wczesną fazę FSGS, jak i ostre odrzucanie przeszczepu. Wykonane biopsje nie dały jednoznacznych wyników. Wraz z upływem czasu ilość wykrywanych zmian typu FSGS rosła [4]. Ostateczna diagnoza możliwa będzie w przyszłości po wykonaniu kolejnych badań histopatologicznych. Potwierdzenie zmiany minimalnej jest korzystne dla pacjenta, ponieważ stan ten jest potencjalnie odwracalny [18]. Z drugiej strony, rozwój FSGS wiąże się ze znacznym pogorszeniem rokowania pacjenta. Glomerulopatia ta prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek w czasie 15 – 38 miesięcy [19].

Istotne jest szybkie wdrażanie leczenia rozpoznanych biopsyjnie zmian minimalnych, ponieważ zapobiega ono dalszemu uszkodzeniu przeszczepu. Monitorowanie immunologiczne opiera się na immunofluorescencyjnej ocenie populacji limfocytów krwi obwodowej i komórek naciekających przeszczep, jak również immunohistochemicznym badaniu przeszczepionej tkanki. Pomagają one odróżnić proces odrzucania od cytotoksyczności inhibitorów kalcyneuryny czy infekcji wirusowych [1].

Biopsja nerki to zabieg inwazyjny, który niesie ze sobą możliwość wystąpienia różnych powikłań. Jednymi z najczęstszych są: krwinkomocz (95–100%), krwiak nadtorebkowy (64–81%), przetoka tętniczo-żylna (15–17%), krwiomocz (5–9%), krwiak podtorebkowy (3–3,4%), konieczność interwencji chirurgicznej (0,5–1%), masywne krwawienie do układu kielichowo-miedniczkowego (<0,5%), nasilony ból po biopsji, zgon (0,02–0,05%) [20–22]. W USG kontrolnym, wykonanym pół roku po biopsji u naszego pacjenta zdiagnozowano przetokę tętniczo-żylną nie dającą objawów klinicznych. należy jednak pamiętać, że powikłanie to może upośledzać funkcje nerki lub przyczynić się do wystąpienia poważnych implikacji kardiologicznych takich jak: nadciśnienie tętnicze, powikłania zakrzepowo-zatorowe, niewydolność serca [23]. Według aktualnych doniesień klinicznych, zalecanym postępowaniem terapeutycznym w przypadku niewielkich i bezobjawowych przetok jest ob-

serwacja, ponieważ większość z nich (80–95%) spontanicznie zanika. Metodą z wyboru w leczeniu objawowych przetok jest embolizacja. Badania wykazały, że jest to metoda wysoko efektywna ze skutecznością 88% [23–25]. W przypadku braku skuteczności powyższych sposobów leczenia wykonuje się częściową lub całkowitą nefrektomię lub zespolenie tętnicze. U naszego pacjenta do chwili obecnej przetoka nie zamknęła się samostnie, ale ze względu na jej bezobjawowość ograniczono się jedynie do obserwacji oraz badań USG–doppler.

Z uwagi na nieprzewidywalność kierunku ewolucji zmian oraz potencjalną możliwość błyskawicznej progresji choroby, do jak najdłuższego utrzymania prawidłowej funkcji przeszczepu niezbędna jest ścisła współpraca pacjenta z lekarzem prowadzącym. Polega ona na częstym i regularnym zgłaszaniu się do poradni transplantologicznej oraz dokładnym stosowaniu się pacjenta do zaleceń lekarskich. Dzięki temu możliwa jest jak najszybsza identyfikacja wykładników pogorszenia funkcji przeszczepionej nerki oraz poszerzenie diagnostyki ukierunkowanej na wykrycie konkretnych zmian, a także uzyskanie remisji i jak najdłuższe jej podtrzymywanie. Chorzy, u których uzyskano remisję wykazywali trzykrotnie wyższą przeżywalność przeszczepu niż ci, u których choroba stale się rozwijała [26].

## Rokowanie

Dalsze rokowanie pacjenta zależy od ostatecznego rozpoznania jednostki chorobowej, będącej przyczyną zespołu nerczycowego. Dlatego należy podkreślić istotność poddania chorego regularnej opiece w Poradni Transplantacji Nerki i wykonywania niezbędnych badań dodatkowych, które pozwolą na postawienie pełnej diagnozy. W przypadku, gdy potwierdzona zostanie obecność FSGS w przeszczepie, należy liczyć z większym ryzykiem jego utraty. Badania wykazały, że do niewydolności przeszczepionego narządu dochodzi w ciągu 32 miesięcy od przeprowadzenia zabiegu u 84% dorosłych z nawrotem FSGS. Względne ryzyko odrzucenia przeszczepu wynosi 2,25 w porównaniu z grupą chorych, u których nie wykryto nawrotu glomerulopatii [27]. Warto także dodać, że ryzyko niepowodzenia transplantacji jest tym większe, im wcześniej wykrywany objawia się nawrót choroby [28].

## Inne udokumentowane przypadki trudnych w leczeniu glomerulopatii po transplantacji nerek

W piśmiennictwie możemy znaleźć informację, że statystycznie glomerulopatia, będąca główną przyczyną białkomoczu, pojawia się u 5–10% pacjentów po przeszczepieniu nerki [17]. U około 7% pacjentów prowadzi do utraty pierwszego przeszczepu [3].

W badaniu 81 pacjentów, u których przeszczep utrzymał się przez co najmniej 10 miesięcy, stwierdzono, że zespół nerczycowy wystąpił u 24 osób, co stanowiło 29,6% badanych. Wśród

pacjentów z białkomoczem 18 osób otrzymało nerkę od żywego dawcy, zaś 6 przeszczepiono ją ze zwłok. Stwierdzono, że źródło przeszczepu nie ma znaczenia dla rozwoju zespołu nerczycowego [29].

Przypadek 34–letniego pacjenta z błoniasto–rozplelowym kłębuszkowym zapaleniem nerek pokazuje, jak ważna jest ciągła kontrola stanu pacjenta. W ciągu 7 miesięcy od przeszczepu pojawienie się proteinurii skłoniło do wykonania biopsji, dzięki której stwierdzono nawrót i mimo wdrożenia terapii 3 lata i 9 miesięcy po przeszczepie pacjent wznowił hemodializę [30].

Na trudności terapeutyczne potransplantacyjnych glomerulopatii wskazuje również przypadek 5,5–letniego pacjenta z natychmiastowym nawrotem zespołu nerczycowego na tle FSGS po transplantacji nerki [31]. Nawrót białkomoczu pojawił się w ciągu 24 godzin od przeszczepienia, w drugiej dobie osiągając pułap 8200 mg/dl. W protokole immunosupresji u tego chorego zastosowano cyklosporynę A, mykofenolan mofetylu oraz steroidy. Leczenie to w dłuższym okresie czasu okazywało się być niewystarczające do osiągnięcia stadium remisji choroby. W kolejnym etapie postępowania terapeutycznego wdrożono powtarzane plazmaferezy. Po każdorazowej wymianie osocza nasilenie białkomoczu malało, po czym wykazywało ponowny wzrost. Ustalono zależność choroby od plazmaferez i uzyskano świadomą zgodę rodziców na zastosowanie leczenia Rituximabem, które okazało się być skuteczne. Po czwartej dawce leku osiągnięto pełną remisję, przerywając jednocześnie zależność choroby od wielokrotnie powtarzanych zabiegów wymiany osocza. Obecnie, dla podtrzymania remisji pacjent otrzymuje prednison w dawce 0,1 mg/kg, mykofenolan mofetylu w dawce 1,1 g/m<sup>2</sup> oraz cyklosporynę A w dawce 6,7 mg/kg (C0=160 ng/ml). Przyniesiony przypadek wskazuje na możliwość przerwania zależności nawrotu glomerulopatii na podłożu FSGS od plazmaferezy po transplantacji nerki. Badania wykazały jednak, że stosowanie Rituximabu w celu osiągnięcia długotrwałej remisji w nawrotowym FSGS wykazuje większą skuteczność u dzieci niż u chorych dorosłych [32].

## Wnioski

- Żywotność przeszczepionego narządu zależy od czynników immunologicznych i nieimmunologicznych tj. zgodność z zakresie antygenów HLA i czas niedokrwienia zimnego.
- Niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla przeszczepionej nerki jest pojawienie się białkomoczu w okresie potransplantacyjnym.
- Wielkość białkomoczu jest istotnie skorelowana z jego mechanizmem.
- Rozpoznanie glomerulopatii nie powinno być oparte na pojedynczym badaniu biopsyjnym, ponieważ zmiany w kłębuszkach nerkowych mogą ewoluować, co może stać się częstą przyczyną błędu diagnostycznego.
- Bardzo istotna dla rokowania pacjenta z glomerulopatią potransplantacyjną jest ciągła obserwacja stanu klinicznego oraz dążenie do osiągnięcia i utrzymania stanu remisji.



- Nie istnieje jednolity protokół leczenia chorych z glomerulopatiami po przeszczepieniu nerki. W każdym przypadku terapia powinna być zindywidualizowana i dostosowana do aktualnego stanu klinicznego pacjenta.

## Bibliografia

1. Książek A., Rutkowski B. *Nefrologia*, wolumen 1. Wydawnictwo Czelej, 2004. ISBN 83-89309-36-X.
2. Durlik M. Nawrót glomerulopatii w nerce przeszczepionej – możliwości modyfikacji immunosupresji. *Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Instytut Transplantologii im. Prof. Tadeusza Orłowskiego*, 2013. Warszawski Uniwersytet Medyczny.
3. Grenda R. Nawrót glomerulopatii po przeszczepieniu nerki. *Forum Nefrologiczne 2009*, 2(4):227–31, 2009.
4. Guillame C., Dion D., Zuber J. et al. Recurrence of Nephrotic syndrome after transplantation in a mixed population of children and adults: course of glomerular lesions and value of the Columbia classification of histological variants of focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Nephrol. Dial. Transplant.*, strony 1321–8, 2009.
5. Szepietowski T., Klinger M., Myszka-Bijak K. et al. Czynniki określające długotrwałą funkcję przeszczepu nerki. *Adv. Clin. Exp. Med.*, strona 12, 2003.
6. Weber S., Tonshoff B. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in children after renal transplantation: clinical and genetics aspects. *Transplantation*, 80(S1):128–34, 2008.
7. Weber S., Gribouval O., Esquivel E.L. et al. NPHS2 mutation analysis show a genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and low post transplant recurrence. *Kidney Int.*, 66:571–9, 2004.
8. Cosio F.G., Amer H. Significance and Management of Proteinuria in Kidney Transplant Recipients. *JASN*, 20(12):2490–2, Dec 2009.
9. Chojnowska A., Dziewanowski K. Porównanie wpływu zgodności w układzie HLA między dawcą a biorcą i czasu zimnego niedokrwienia na długoletnie przeżycie nerki przeszczepionej. *Nefrol. Dial. Pol.*, 12:17–20, 2008.
10. Ferrer F., Mota A., Alves R. et al. The Experience of One Portuguese Center Transplantation Proceedings. *Renal Transplantation With Expanded Criteria Donors*, number 41, strony 791–3, 2009.
11. Stratta R., Rohr M., Sundberg A.K. et al. Intermediate-Term Outcomes With Expanded Criteria Deceased Donors in Kidney Transplantation. *Annals of Surgery*, 243(5), 2006.
12. Szczeklik E.A. *Choroby wewnętrzne*. Medycyna Praktyczna, 2011. str. 1448.
13. Newstead C.G. Recurrent disease in renal transplant. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 18:68–74, 2003.
14. Cochat P., Fragure S., Mestrallet G. et al. Disease recurrence in paediatric renal transplantation. *Pediatr. Nephrol.*, 24(11):2097–108, Nov 2009.
15. Seikaly M.G. Recurrence of primary disease in children after renal transplantation: an evidence-based update. *Pediatr. Transplant.*, 8:113–9, 2004.
16. Hariharan S., Savin V. Recurrent and de novo disease after renal transplantation: a report from the renal allograft disease registry. *Pediatr. Transplant.*, 8:349–50, 2004.
17. Perkowska-Ptasińska A. Diagnostyka zmian w nerce przeszczepionej. *Pol J Pathol.*, 1:111–49, 2011.
18. Ghuman N., Vedavati P., de Palma J. et al. De novo minimal change disease (MCD) following kidney transplantation. *Medicine / Transplantation, Hartford Hospital / UCHC. Farmington, Connecticut.*
19. Hruby Z. Ogniskowe szkliwiejące kłębuszkowe zapalenie nerek. *Nefrol. Dial. Pol.*, 10:68–71, 2006.
20. Bojanowska M., Białobrzaska B. Biopsja nerki własnej i przeszczepionej – holistyczna opieka nad pacjentem. *Forum Nefrologiczne*, 3(4):317–25, 2010.
21. Tapia-Canelas C., Zometa R., López-Oliva MO. et al. Complications associated with renal graft biopsy in transplant patients. *Nefrologia*, 34(1):115–9, Nov 2014. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2013.Nov.12232.
22. Ribera L., Rodríguez Jornet A., Falcó J. et al. Arteriovenous fistula: complication of renal biopsy. Superselective embolization. *Nefrologia*, 24(4):372–5, 2004.
23. LaBerge J. Interventional Management of Renal Transplant Arteriovenous Fistula. *Seminars In Interventional Radiology*, 21(4), 2004.
24. Schwarz A., Gwinner W., Hiss M. et al. Safety and Adequacy of Renal Transplant Protocol Biopsies. *American Journal of Transplantation*, 5:1992–6, 2005.
25. Yun Xie, Qin-Min Ge, Fan Bian. Successful interventional treatment of arteriovenous fistula complicating percutaneous renal biopsy. *Vasa*, 42:149–52, 2013.
26. Yakupoglu U., Baranowska-Daca E., Rosen D. et al. Post-transplant nephrotic syndrome; a comprehensive clinico-pathologic study. *Kidney Int.*, 65:2360–70, 2004.
27. Hariharan S., Adams M.B., Brennan D.C. et al. Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation. A Report from the Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation*, 68:635–41, 1999.
28. Baum M.A. Outcomes after renal transplantation for FSGS in children. *Pediatr. Transplant.*, 8:329–33, 2004.
29. Cheigh J.-S., Stenzel K.H., Susin M. et al. Kidney transplant nephritic syndrome. *The American Journal of Medicine*, 57(5):730–40, 1974.
30. Masutani K., Katafuchi R., Ikeda H. et al. Recurrent nephrotic syndrome after living-related renal transplantation resistant to plasma exchange: report of two cases. *Clinical Transplantation*, 19:59–64, 2005.
31. Jarmużek W., Piątoś B., Rubik J. et al. Skuteczność rituximabu w leczeniu nawrotu zespołu nerczykowego po transplantacji nerki o przebiegu klinicznym zależnym od plazmaferezy — opis przypadku. *Forum Nefrologiczne*, 2(4):246–2, 2009.
32. Hickson L.T., Gera M., Amer H. et al. Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis: outcomes and response to therapy for recurrence. *Transplantation*, 87:1232–9, 2009.

**Wkład autorów/authors' contribution:** Paweł Przetacznik – główny autor, redakcja części artykułu, dyskusja; Kamila Bąk – redakcja części artykułu, opis przypadku; Joanna Blicharz – redakcja części artykułu, redakcja streszczenia; Magdalena Krysa – redakcja części artykułu, wnioski; Bogumiła Tryka – korekta artykułu; Karolina Gasińska – redakcja części artykułu, wstęp

## Komentarz:

Artykuł podejmuje ważny z punktu widzenia praktyki lekarskiej problem trudności diagnostycznych przy wystąpieniu zespołu nerczycowego po transplantacji nerek. Zwraca uwagę na czynniki wpływające na przeżycie przeszczepionego narządu oraz podkreśla znaczenie właściwego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Różnicowanie przyczyn zespołu nerczycowego wymaga wykonania biopsji nerki. Autorzy zwracają uwagę na konieczność właściwej interpretacji wyników badań patomorfologicznych i powtarzanie biopsji nerki w razie utrzymywania się objawów klinicznych. Nerczycowy białkomocz u biorcy przeszczepu nerki może doprowadzić do niewydolności narządu i konieczności powrotu do dializoterapii. Właściwe postępowanie terapeutyczne, którego rodzaj jest zależny m. in, od wyniku badania patomorfologicznego wycinka przeszczepionej nerki może spowodować wystąpienie remisji zespołu nerczycowego i przedłużyć funkcjonowanie przeszczepu. Autorzy w dyskusji uwzględnili również fakt, iż zarówno inwazyjne testy diagnostyczne (biopsja) jak i intensywne leczenie immunosupresyjne być przyczyną działań niepożądanych i zagrożenia życia dla pacjenta.

*dr n. med. Dorota Kamińska*