

Léčba lupusové nefritidy

doc. MUDr. Ivo Matl, CSc.

Klinika nefrologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Lupusová nefritida se vyskytuje asi u 60 % nemocných se systémovým lupus erythematosus. Projevuje se zejména proteinurií, případně až nefrotickým syndromem, mikroskopickou hematurií a alterací renální funkce. Léčba se řídí především histopatologickým nálezem při renální biopsii. Při nálezu klasifikační třídy I a II jsou indikovány inhibitory ACE a blokátory receptoru pro angiotenzin. U proliferativních forem třídy III a IV je nutná indukční imunosupresivní léčba kortikoidy s cyklofosfamidem nebo s mykofenolátem mofetilem. Po dosažení remise nastupuje udržovací léčba kortikoidy s mykofenolátem mofetilem nebo s azathioprinem. Membranózní forma třídy V je v čisté formě benignější a v počátku při mírných projevech lze vystačit se symptomatickou léčbou. Při vyšší proteinurii nebo při současném nálezu proliferace je indikována kombinovaná imunosupresivní léčba podobně jako u proliferativních forem. V této indikaci, zejména při vyšší proteinurii, je metodou volby i léčba cyklosporinem A.

Klíčová slova: lupusová nefritida, kortikoidy, cyklofosfamid, mykofenolát mofetil, cyklosporin A.

Treatment of lupus nephritis

Lupus nephritis occurs in approximately 60 % of patients with systemic lupus erythematosus. Main manifestation patterns are proteinuria, often associated with nephrotic syndrome, microscopic hematuria, and renal dysfunction. The treatment is directed by histopathological finding in renal biopsy. In patients with class I and II, ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers are indicated. In proliferative forms of class III and IV, induction immunosuppression with corticosteroids and cyclophosphamide or mycophenolate mofetil is necessary. Maintenance therapy with corticosteroids and mycophenolate mofetil or azathioprin follows after achievement of remission. Membranous form of class V is in its pure form more benign, and at the beginning when symptoms are mild, symptomatic therapy might be sufficient. Higher proteinuria or simultaneous histological finding of proliferation indicates combined immunosuppression as in proliferative forms. In this indication, particularly when higher proteinuria is present, cyclosporin A is a method of choice.

Key words: lupus nephritis, corticosteroids, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, cyclosporine A.

Interní Med. 2012; 14(5): 206–208

Systémový lupus erythematosus (SLE) je multisystémové autoimunitní onemocnění s polyklonální aktivací B lymfocytů a přítomností autoprotilátek. Rozvoj onemocnění je pravděpodobně důsledkem interakce stimulačních vlivů různých faktorů zevního prostředí a susceptibilních genů predisponovaných osob. V patogenезi se pak uplatňuje celé spektrum autoprotilátek, zejména proti nukleárním antigenům, další jsou namířeny proti cytoplazmatickým nebo membránovým antigenům. Původ těchto protilátek však stále není zcela jasný. Existuje více teorií o poruše funkce imunitního systému včetně komplementového systému, v poslední době i o porušené apoptóze. Dosud nebyly potvrzeny ani vyvráceny teorie o schopnosti infekčního agens (nejspíše viru) prolomit toleranci a generovat autoimunitu (1).

U SLE, a zejména u lupusové nefritidy (LN) hrají klíčovou roli protilátky proti dsDNA. Tyto protilátky se ve formě komplexů ukládají v glomerulech a vážou komplement, který iniciuje zánětlivou a cytotoxickou reakci. Z dalších protilátek se u LN pravděpodobně uplatňují mimo jiné anti-C1q spojené s aktivitou a anti-aktininové protilátky (2). V klinické diagnostice existuje silná asociace mezi LN a protilátkami anti-dsDNA a anti-Sm.

Epidemiologie

LN je jako iniciální příznak přítomna jen asi ve 30 % SLE, v dalším průběhu stoupá incidence až na 60 % u dospělých a na 80 % u dětí. Závažnost onemocnění a riziko progresu do renálního selhání jsou ovlivněny řadou faktorů. Předem determinované jsou mužské pohlaví, africký nebo hispánský původ, věk nižší než 24 roků. Další faktory mohou být individuálně variabilní: srpkovité buňky ve více než 50 % glomerulů, vyšší index chronicity, vyšší iniciální sérový kreatinin, rezistentní nefrotický syndrom, hypertenze a přítomnost antifosfolipidových protilátek (2).

Klinický a laboratorní obraz

Klinický obraz LN je variabilní podobně jako je variabilní obraz SLE. Renální symptomatologie může být často překryta systémovými příznaky, ale LN může být i izolovaným prvním postižením. Příznaky LN mohou kolísat od minimálního močového nálezu až po známky renálního selhávání. Rychle progredující průběh je však spíše vzácný. Nejčastějším projevem je proteinurie (ve 100 %), nefrotický syndrom (45–65 %), mikroskopická hematurie (80 %), snížená funkce ledvin (40–80 %) (3).

V laboratorní diagnostice SLE dominují imunologické metody. Antinukleární protilátky (ANA) mají vysokou senzitivitu (až 100 %), ale nízkou specifitu, a mohou být přítomné i u řady jiných stavů. Zlatý standard pro diagnostiku SLE, a zejména LN představují anti-dsDNA protilátky, které mají vyšší specifitu (95 %), ale nižší senzitivitu (70 %). Používají se i pro hodnocení aktivity onemocnění, ale mohou perzistovat i u pacientů bez jiných známek aktivity. Vzácně se může LN vyvinout i při absenci anti-dsDNA protilátek. Jejich negativita je však nejčastěji spojena s nízkou aktivitou (4). Nejvyšší specifitu mají anti-Sm protilátky, které se však detekují jen asi u 30 % LN (3). Diagnostické možnosti rozšiřují některé novější protilátky (antinukleozomové, anti-C1q). K diagnóze LN dále patří i nízké koncentrace složek komplementu (více C4 než C3). Přítomnost antifosfolipidových protilátek může identifikovat pacienty se zvýšeným rizikem vaskulární nefropatie s hypertenzí a vývojem do renálního selhání (1).

Histopatologická klasifikace

Histopatologický obraz LN je různorodý, proto byla již v r. 1975 provedena WHO klasifikace LN. Poslední revidovaná klasifikace Mezinárodní nefrologické společnosti ISN/RPS z r. 2003 (tabulka 1)

využívá světelné i elektronové mikroskopie a imunofluorescence k rozčlenění LN do 6 tříd (5).

Renální biopsie je při LN vždy indikována, protože její výsledek předurčuje prognózu, pravděpodobnost progresu, způsob léčby a další postup. Z pouhého klinického obrazu není možné s jistotou predikovat renální histopatologii. Zařazení do histopatologické třídy však nemusí platit trvale. Sériové biopsie ukázaly, že transformace mezi jednotlivými třídami jsou časté. Nejčastější je přechod ze třídy IV do třídy V, což bývá provázeno i změnou klinicko-laboratorní symptomatologie. V takových případech je indikována rebiopsie (3).

Léčba LN

Třída I a II

Toto postižení nevyžaduje imunosupresivní léčbu, prognóza vzhledem k renálnímu selhání je příznivá. Hlavním cílem léčby je hypertenze, přednostně s využitím inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátorů receptoru pro angiotenzin (6). Výjimkou mohou být pacienti s tímto histomorfologickým nálezem a nefrotickým syndromem, u nichž by měla být úspěšná léčba kortikoidy podobně jako u nálezu minimálních změn (minimal change disease) (7).

Třída III a IV

Proliferativní formy jsou nejčastější formou LN a mají nejhorší prognózu. Neléčeny nebo nedostatečně léčeny představují vysoké riziko progresu do renálního selhání. Léčba je tak vždy indikována a měla by být zahájena co nejdříve. Má dvě fáze: indukční a udržovací.

Indukční léčba

Jejím cílem je dosažení rychlé remise, která je pak spojena s lepší dlouhodobou renální prognózou. Základem je již od konce 70. let kombinace cyklofosfamid (CYC) s kortikoidy (8). CYC má depleční účinek na T i B lymfocyty a má schopnost potlačovat tvorbu protilátek. V 80. letech se začaly využívat pulzy intravenózního CYC, které měly méně nežádoucích účinků než perorální aplikace. K nežádoucím účinkům patří cytopenie, gonádová toxicita, cystitidy, tumor močového měchýře a oportunní infekce bakteriální i virové (zoster, cytomegalovirus). Potvrzení vyšší účinnosti léčby pulzy CYC s kortikoidy oproti monoterapii kortikoidy nebo kortikoidy s azathioprinem (AZA) přinesla studie NIH (US National Institute of Health) (9). Tato studie se stala základem pro NIH režim, který

Tabulka 1. Klasifikace ISN/RPS, 2003 (5)

Třída (Class)	Zjednodušená klasifikace	Histomorfologický obraz
I	minimální mesangiální LN	normální obraz ve světelné mikroskopii, v imunofluorescenci depozita v mesangiu
II	mesangioproliferativní LN	hypercelularita a imunit. depozita v mesangiu
III	fokální proliferativní LN	endokapilární proliferativní léze a depozita v < 50 % glomerulů
V	difúzní proliferativní LN	postižení > 50 % glomerulů
V	membranózní LN	granulární subepiteliální depozita
VI	pokročilá sklerotická LN	≥ 90 % sklerotických glomerulů

byl široce akceptován jako zlatý standard léčby proliferativní LN. Při něm se podávají vysoké dávky CYC (0,5–1 g/m²) v intravenózních pulzech 1x měsíčně po 6 měsících, poté 1x za 3 měsíce až do dvou let. Kortikoidy jsou na počátku podávány ve formě methylprednisolonu intravenózně 1 g/d po 3 dny, následně se pokračuje perorálním prednisonem vysokými dávkami 0,5–1,0 mg/kg/d s postupným snižováním na udržovací dávky. Tato léčba měla příznivý vliv na vývoj do renálního selhání, nicméně byla ve své intenzitě spojena s nežádoucími účinky. Snahy o méně intenzivní, a proto bezpečnější postup vyústily v Euro-Lupus režim (10), kde celkové dávky CYC jsou menší. CYC se podává ve fixní dávce 500 mg v 6 pulzech ve 3 měsících (v intervalu dvou týdnů) a následuje perorální azathioprin po dobu 6 měsíců. Kortikoidy jsou podávány obdobně jako při NIH režimu, pouze úvodní dávka perorálního prednisonu je 0,5 mg/kg/d. Tento režim s kumulativní dávkou CYC 3g se ukázal být stejně účinný jako režim NIH s vysokou kumulativní dávkou CYC (8,5 g). Nežádoucí účinky byly méně časté, ale rozdíl nebyl statisticky významný. Režim nenahradil výše uvedený NIH režim, ale rozšířil terapeutické možnosti. U závažných forem se sníženou funkcí ledvin je spíše indikován intenzivní režim, Euro-lupus režim lze s výhodou použít u mírnějších forem s normální renální funkcí.

V posledních několika letech se objevila celá řada kontrolovaných klinických studií porovnávajících účinek CYC s mykofenolátem mofetilem (MMF) v indukční léčbě (11). MMF je antimetabolit, funkčně podobný azathioprinu (AZA). U transplantovaných pacientů již nahradil ve schématech imunosupresivní léčby azathioprin. Ve srovnávacích studiích s LN je MMF v kombinaci s kortikoidy stejně účinný jako pulzy CYC s kortikoidy, takže představuje alternativu indukční léčby. Srovnávací studie však nebyly prováděny u pacientů s pokročilým renálním selháním. Dávkování MMF není jednoznačně určeno, pohybuje se mezi 1–3 g/d. Jeho výhodou je perorální forma, nižší, zejména

gonadální toxicita (možnost volby u žen ve fertilním věku) a menší riziko infekcí. Nevýhodou je mnohonásobně vyšší cena a v našich podmínkách i nutný souhlas revizního lékaře, protože v Souhrnu údajů o přípravku není LN v indikacích uvedena.

Plazmaferéza se uvádí jako léčebná metoda u LN v řadě převážně kazuistických sdělení o jejím úspěšném využití. Žádná prospektivní studie však neprokázala účinnost plazmaferézy u LN (12). Plazmaferézu se tak doporučuje indikovat v případech rezistence na obvyklou léčbu, u syndromu antifosfolipidových protilátek, při neuropsychiatrické symptomatologii a trombotické mikroangiopatii (6).

Rituximab je chimérická monoklonální protilátka namířená proti CD20, povrchovému antigenu charakteristickému pro B lymfocyty. Způsobuje depleci B lymfocytů, nepůsobí však na plazmatické buňky a aktuální hladiny imunoglobulinů. Podle nekontrolovaných studií má rituximab efekt u stavů rezistentních na běžnou léčbu jako záchranná léčba (6).

Další biologické prostředky (např. belimumab, abatacept) dosud hledají své místo ve využití u LN.

Udržovací léčba

Po dosažení klinické remise indukční léčbou následuje udržovací léčba, která má za cíl udržet nastolenou remisi a zabránit relapsům. Kritéria pro stanovení remise se mohou u jednotlivých studií lišit. Často se používá proteinurie jako jediný cílový faktor pro hodnocení výsledku léčby; kompletní remise – proteinurie < 0,3 g/, částečná remise – proteinurie < 2 g/d, relaps – proteinurie > 3 g/d. Americká revmatologická společnost pak vypracovala komplexnější kritéria zlepšení po léčbě: 25% vzestup původně snížené renální funkce, 50% pokles poměru proteinu/kreatininu v moči a normalizace aktivního močového sedimentu na hodnoty erytrocytů < 5, leukocytů < 5 v zorném poli a žádné buněčné válce (13).

Protože udržovací léčba je zpravidla dlouhodobá, je dalším cílem u individuálního pacienta

minimalizovat dávkování i nežádoucí účinky při zachování efektivity léčby.

Kortikoidy jsou hlavní komponentou udržovací léčby; nejsou používána žádná schémata, která by kortikoidy neobsahovala. Dávky by však měly být co nejnížší se současnou profylaxí osteoporózy. Další komponentou jsou imunosupresiva. K posouzení jejich účinnosti a bezpečnosti byla provedena studie porovnávající režim s CYC (pulzy 0,5–1 g/m² 1× za 3 měsíce), režim s MMF (0,5–3 g/d) a režim s AZA (1–3 mg/kg/d) u pacientů s nefrotickou proteinurií a jen mírným poklesem renální funkce. Výsledky ukázaly, že udržovací léčba MMF nebo AZA má oproti léčbě CYC lepší přežívání funkce ledvin, méně relapsů i méně komplikací (14). Jiná kontrolovaná studie (15) prokázala u pacientů po indukční léčbě vyšší účinnost MMF oproti AZA v udržení remise. Současně však ukázala, že v průběhu udržovací léčby se pacienti s AZA ještě zlepšovali a nakonec dosáhli úplné remise, a to srovnatelně v obou skupinách. K udržovací léčbě je tak indikován MMF (je však kontraindikován v těhotenství) nebo AZA s kortikoidy.

Další možností je i u proliferativní LN cyclosporin A (CSA). Využívá se zde zejména jeho antiproteinurický efekt, proto je indikován především u pacientů s vyšší proteinurií. Ukázal se však být účinným i k dosažení remisí při indukční nebo záchranné léčbě (16). Vzhledem k jeho potenciální nefrotoxicitě se doporučuje jej indikovat u pacientů s normální nebo subnormální renální funkcí. Iničiální dávky CSA by neměly přesáhnout 5 mg/kg/d (17).

Třída V

Membranózní forma se vyskytuje v čisté formě (asi 10–15 % všech LN) nebo v kombinaci s proliferativními změnami. Podobně jako membranózní glomerulonefritida se i membranózní LN projevuje nejčastěji pouhou proteinurií nebo až nefrotickým syndromem. Pokud není přítomna pozitivita anti-dsDNA a hypokomplementemie, může být v diferenciální diagnóze oproti idiopatické membranózní glomerulonefritidě nápomocna pouze biopsie. Vývoj do renálního selhání je u čisté formy pomalý a riziko nízké. Pětileté a 10leté přežívání funkčních ledvin je 97 %, resp. 88 % (18). Zvyšuje se však u forem kombinovaných s proliferativními změnami (6, 19, 20).

U pacientů s nízkou proteinurií, stabilizovanou funkcí ledvin a absencí proliferativních změn v biopsii se doporučuje léčba ACE inhibitory nebo inhibitory receptorů angiotenzinu II.

U pacientů s nefrotickým syndromem, zhoršující se renální funkcí a přítomností proliferativ-

ních změn je indikována imunosupresivní léčba s využitím všech přípravků uváděných při léčbě proliferativních forem, včetně zejména CSA. Recentní kontrolovaná studie (21) prokázala, že kortikosteroidy samy o sobě nestačí k dosažení úplné nebo částečné remise, ale je nutno je kombinovat s imunosupresivy. Kombinací s pulzy intravenózního CYC bylo dosaženo remise v 60 %, s CSA dokonce v 83 % a remisí bylo dosaženo dříve. CSA má tak v této indikaci účinek srovnatelný s CYC. Výhodou je, že se na rozdíl od CYC, u kterého existuje kumulativní hranice, může používat dlouhodobě. Nevýhodou je více relapsů, zejména po vysazení léčby, a nefrotoxicita. Proto je třeba respektovat výše uvedená pravidla jeho užití. Zhorší-li se v průběhu léčby funkce ledvin (vzestup sérového kreatininu o $\geq 30\%$, je nutno rozlišit jako příčinu relapsu a nefrotoxicitu. Pokud nejsou přítomny klinicko-laboratorní známky relapsu, doporučuje se snížit dávku CSA o 25 % a v případě, že nedojde k odpovědi, snížit dávku o dalších 25 %. V případě progresu poklesu renální funkce je nutná rebiopsie (17). Obdobná pravidla by mohla platit i pro další kalcineurinový inhibitor, takrolimus, který byl již též použit k léčbě membranózní LN. Podobně jako u proliferativních forem má u čisté membranózní LN MMF srovnatelný účinek s CYC (1, 6, 17, 20).

Mezi léčebné metody je třeba zahrnout i variantu náhrady funkce ledvin, tj. transplantaci. Až do konce 80. let byla LN kontraindikací zařazení pacientů do čekací listiny. Nyní se pacienti s LN běžně transplantují a přežívání pacientů i ledviných štěpů je srovnatelné s výsledky ostatních non-SLE nemocných. Riziko rekurence je při imunosupresivní léčbě transplantovaných poměrně nízké. Údaje o incidenci rekurence nejsou zcela jednotné, v průměru jsou okolo 3 % (2).

Závěr

SLE postihuje zejména mladší věkové skupiny, a léčba LN je proto obvykle dlouhodobá. Spektrum léků i doporučených postupů je dnes již poměrně široké, takže k léčbě každého pacienta je možno přistupovat individuálně a přizpůsobit léčbu s ohledem na aktuální stav. V dlouhodobé udržovací léčbě pak širší paleta imunosupresiv umožňuje jejich obměňování podle účinnosti i nežádoucích účinků. Předpokladem správného výběru léčby je renální biopsie a klasifikace nálezu. Indikovat i provádět léčbu by měl nefrolog se zkušenostmi v této oblasti.

Literatura

1. Molino C, Fabbian F, Longhini C. Clinical approach to lupus nephritis: recent advances. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 447–453.

2. Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, et al. Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and guide to therapeutic decisions. *Lupus* 2010; 19: 557–574.

3. Cameron JS. Lupus nephritis. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*, Eds. Johnson RJ, Feehally J, Harcourt Publishers Ltd, 2000.

4. Deshmukh US, Bagavant SMF. Role of anti-DNA antibodies in the pathogenesis of lupus nephritis. *Autoimmunity Reviews* 2006; 5: 414–418.

5. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 241–250.

6. Uchida K, Nitta K. Recent advances in the treatment of lupus nephritis. *Clin exp Nephrol* 2011, Nov 8 [Epub ahead of print].

7. Dube GK, Markowitz GS, Radhakrishnan J, et al. Minimal change disease in systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol* 2002; 57: 120–126.

8. Donadio JV Jr, Holley KE, Ferguson RH, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1978; 299: 1151–1155.

9. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. *N Engl J Med* 1986; 314: 614–619.

10. Housiau FA, Vasconcelos C, Cruz DD, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2121–2131.

11. Zhu B, Chen N, Lin Y, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1933–1942.

12. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, et al. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The lupus nephritis collaborative study group. *N Engl J Med* 1992; 326: 1373–1379.

13. Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria: The American College of Rheumatology Response Criteria for Proliferative and Membranous Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus Clinical Trials. *Arthritis Rheumatism* 2006; 54: 421–432.

14. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971–980.

15. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1886–1895.

16. Říhová Z, Vaňková Z, Maixnerová D, et al. Treatment of lupus nephritis with cyclosporine – an outcome analysis. *Kidney Blood Press Res* 2007; 30: 124–128.

17. Moroni G, Doria A, Ponticelli C. Cyclosporine (CSA) in lupus nephritis: assessing the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 15–20.

18. Mercadal L, Montcel du ST, Nochy D, et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1771–1778.

19. Beck LH, Salant DJ. Treatment of membranous lupus nephritis: where are we now? *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 681–691.

20. Bombardieri AS, Appel GB. Updates on the treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Med* 2010; 21: 2028–2035.

21. Austin HA, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 901–911.

Článek přijat redakcí: 14. 2. 2012
Článek přijat k publikaci: 15. 3. 2012

doc. MUDr. Ivo Matl, CSc.

Klinika nefrologie, IKEM, Praha
Videňská 1958/9, 140 22 Praha 43
ivo.matl@ikem.cz