

Atypická forma Goodpastureovy nemoci

Michaela Habánová^{1,4}, Petra Divácká^{2,4}, Jitka Řehořová^{2,4}, Iva Svobodová^{3,4}

¹Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno

²Interní gastroenterologická klinika, Fakultní nemocnice Brno

³I. ústav patologie, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

⁴Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Goodpastureova nemoc a glomerulonefritida s pozitivitou anti-GBM protilátek (protilátky proti glomerulární bazální membráně) patří mezi vzácné autoimunitní vaskulitidy malých cév postihující převážně mladé muže. Zaujímá důležité místo v rámci diferenciální diagnostiky pulmorenálního syndromu. V diagnostice hraje zásadní roli průkaz cirkulujících autoprotiilátek, typický histologický obraz biopsie ledviny s nálezem srpkovité glomerulonefritidy a klinický obraz nefritického syndromu. Naše kazuistika popisuje případ mladého pacienta s anti-GBM nefritidou charakteru rychle progredující glomerulonefritidy (rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN) s progresí do terminálního renálního selhání dependentního na dialýze. Netypicky došlo ke vzniku nefrotického syndromu s volum-dependentní hypertenzí. Případ byl komplikován rozvojem heparinem indukované trombocytopenie. Při kombinované imunosupresivní terapii s plazmaferézou se stav stabilizoval. K obnově renálních funkcí ale již nedošlo. Toto dříve fatální onemocnění má v dnešní době díky imunosupresivní terapii, plazmaferéze a hemodialyzačním metodám velmi dobrou prognózu přežití.

Klíčová slova: anti-GBM nefritida, Goodpastureova nemoc, imunosuprese, nefritický syndrom, plazmaferéza, rychle progredující glomerulonefritida.

Atypical form of Goodpasture's disease

Goodpasture's disease and anti-glomerular basement membrane nephritis (anti-GBM nephritis) are rare autoimmune small vessel vasculitis predominantly affecting young men. Goodpasture's disease plays an important part in differential diagnosis of pulmonary – renal syndrome. The evidence of circulating autoantibodies, a typical histological appearance of the kidney biopsy with finding of the crescent glomerulonephritis and clinical presentation of nephritic syndrome play an important role in diagnosis. Our case report describes a case of a young male with anti-GBM nephritis that presents as rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) with progression to dialysis-dependent renal failure. The atypical sign of the case was development of nephrotic syndrome with volume-dependent hypertension. The case was complicated by heparin-induced thrombocytopenia. During combined immunosuppressive therapy with plasmapheresis, the condition of the patient has stabilized. However, renal function did not recover. This previously fatal disease has nowadays a very good survival rate because of immunosuppression therapy, plasmapheresis and hemodialysis.

Key words: anti-GBM nephritis, Goodpasture's disease, immunosuppression, nephritic syndrome, plasmapheresis, rapidly progressive glomerulonephritis.

Úvod

Glomerulonefritida (GN) s pozitivními protilátkami proti bazální membráně glomerulů (anti-GBM nefritida, antirenální nefritida) je vzácné

autoimunitní onemocnění s roční incidencí 0,5–1 případů na milion obyvatel. Řadíme ji mezi RPGN, z nichž zaujímá 10–15 %. Z observačních studií vyplývá, že se anti-GBM nefritida vyskytuje dominantně u mužů

ve třetí dekádě s projevy postižení plic i ledvin. Druhým vrcholem je šestá dekáda, kdy se obvykle projeví jen postižením ledvin (1). Poprvé byl syndrom renálního selhání a plicních hemoragií popsán americkým lékařem Ernestem Goodpasturem v roce 1919 (2). V případě současného postižení ledvin a plic hovoříme o Goodpastureově nemoci. Termínem Goodpastureův syndrom je označována skupina glomerulonefritid charakteru RPGN s plicními hemoragiemi jakékoli geneze např. i u systémového lupusu, Behcetovy nemoci, revmatoidní artritidy a dalších (3). Patogenetický mechanismus představují autoprotilátky proti kolagenu IV bazální membrány glomerulů (glomerular basement membrane, GBM) a alveolů plic. Spektrum projevů onemocnění je různorodé. Zahrnuje jednak minoritní a méně agresivní formu s dobrou funkcí ledvin, lehkou hematurií a proteinurií bez plicního poškození, ve většině případů se však prezentuje jako RPGN a v 50–75 % bývá doprovázená plicní hemoragií. U pacientů s typickým obrazem antirenální nefritidy nebo Goodpastureovy nemoci lze detekovat anti-GBM protilátky ve třídě IgG metodou ELISA. Nezbytný krok v diagnostice představuje biopsie ledviny. Zde světelnou mikroskopií prokážeme typický histologický obraz. Tím je v závislosti na časnosti odběru vzorků segmentální až difúzní proliferativní glomerulonefritida se srpkami, nekrotizací, případně až glomerulosklerózou či intersticiální fibrózou. K potvrzení definitivní diagnózy pak slouží imunofluorescence s průkazem lineární positivity IgG podél GBM (1, 3).

Z povahy onemocnění vyplývá, že základem terapie je imunosupresivní léčba v kombinaci s plazmaferézou. Při renálním selhání je nutné přistoupit k náhradám funkce ledvin. Cílem léčby je odstranění cirkulujících protilátek a prevence tvorby nových. V iniciační fázi jsou u všech indikovány glukokortikoidy, cyklofosfamid a provedení plazmaferézy. Léčba by měla být zahájena časně již při podezření na anti-GBM glomerulonefritidu v průběhu prvních 24 hodin bez ohledu na dostupnost výsledku biopsie. Výjimku z imunosuprese představují případy, kdy jsou již glomeruly postiženy z více než 85 % srpkami anebo nad 50 % glomerulosklerózou a současně nedošlo k plicnímu poškození. Dále nemá intenzivní imunosuprese opodstatnění při plně rozvinutém selhání ledvin a probíhající hemodialýze (4).

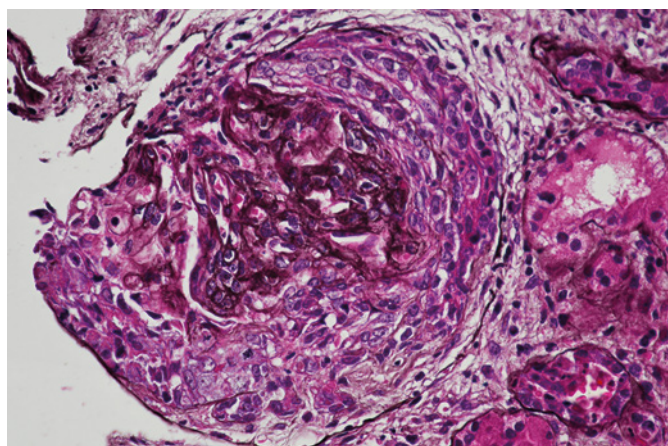
Observační studie ukazují, že restituce renálních funkcí je méně pravděpodobná, pokud je už v počátku nemoci přítomna oligurie s nutností

hemodialýzy, dále při hladině kreatininu nad 500 $\mu\text{mol/l}$ a při přítomnosti velkého počtu srpků v histologickém vyšetření. U pacientů s iniciačně nezbytnou hemodialýzou byla schopnost zotavení renálních funkcí jen 8 %. U pacientů s terminálním renálním selháním lze přistoupit k transplantaci ledviny při minimálně 6 měsících trvající séronegativitě. V opačném případě hrozí relaps s rizikem rejekce štěpu až v 50 % případů (5).

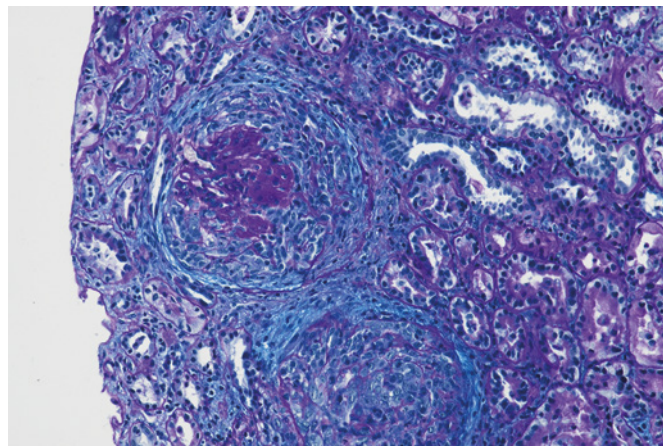
Kazuistika

Devětatřicetiletý muž byl odeslán praktickým lékařem na ambulanci urgentního příjmu Fakultní nemocnice Brno pro 10 dnů trvající otoky dolních končetin, přírůstek na váze 5 kg a námahovou dušnost. Doposud se s ničím neléčil, neužíval žádnou chronickou medikaci. Neudával také užívání analgetik ani výživových doplňků a v pracovním prostředí nebyl exponován inhalačními toxiny. Anamnesticky přiznával abúzus 20 cigaret denně po dobu více než 10 let. Při klinickém vyšetření byly patrné bilaterální otoky dolních končetin do úrovně kolen bez jiných známek kongesce. Z hodnot vitálních funkcí dominovala arteriální hypertenze 180/90 mm Hg. Ve vstupních laboratorních odběrech byla patrná elevace dusíkatých látek, urea 16 mmol/l a kreatinin 444 $\mu\text{mol/l}$, snížená celková bílkovina 56 g/l a albumin 28 g/l. V močovém sedimentu byla přítomnost bílkoviny i erytrocytů 3 arb. j., ostatní laboratorní parametry byly v normě. Pacient byl přijat k došetření na interní kliniku. Vzhledem k hodnotám dusíkatých látek byl doplněn ultrazvuk břicha včetně urotraktu a při údaji o námahové dušnosti byl proveden zadopřední rentgenový snímek hrudníku. Obě zobrazovací vyšetření neprokázala patologické nálezy. Dalším vyšetřením byla zjištěna proteinurie 14 g/24 hod., hraniční hladina cholesterolu 5 mmol/l a vyšší hodnota triacylglycerolu 2,0 mmol/l. Dle dostupných anamnestických, laboratorních i zobrazovacích vyšetření byla stanovena pracovní diagnóza neoligurického akutního renálního selhání de novo s nefrotickým syndromem. Pro arteriální hypertenzi byla zahájena kombinovaná terapie (perindopril, nitrendipin a doxazosin). Dále byla podávána diuretická terapie a profylaxe tromboembolické nemoci nadroparinem. Při terapii furosemidem byla diuréza zachována v objemu 2750 ml/24 h. Po úspěšné korekci tlaku byla bez komplikací provedena renální biopsie. Histologické vyšetření vzorku prokázalo difúzní floridní srpkovitou glomerulonefritidu (Obr. 1, 2). Biopsií bylo zachyceno celkem

Obr. 1. Kolabovaný glomerulární kapilární trs pod celulárním srpkem (stříbření, zvětšení 400 \times), archiv autorů

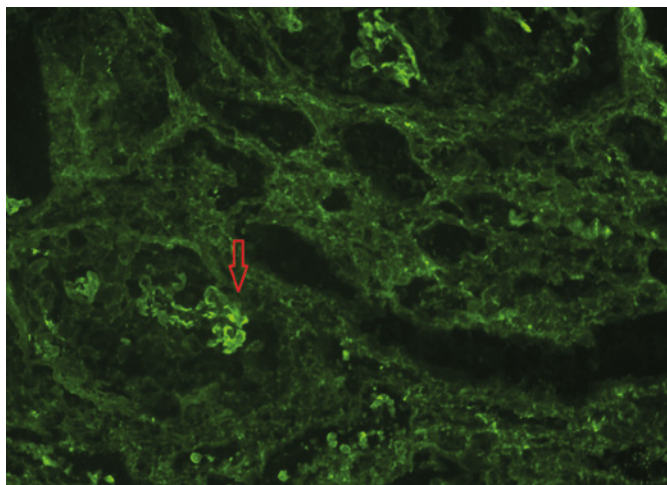


Obr. 2. Okludující srpek a pod ním zaniklý glomerulus (barvení PA, zvětšení 200 \times), archiv autorů

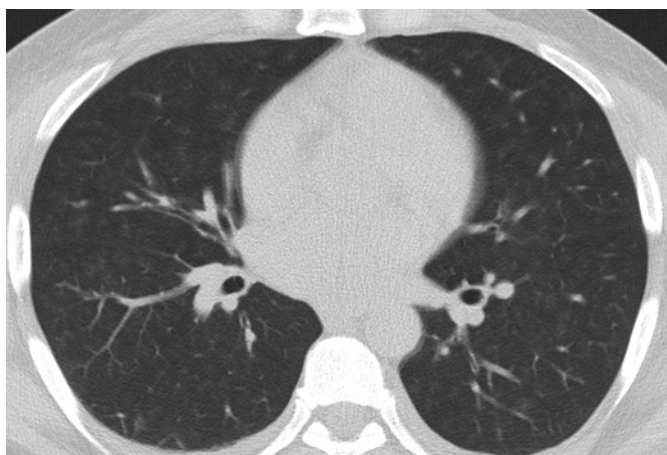


16 glomerulů, z toho 2 globálně zaniklé. V 12 glomerulech byl přítomen okludující celulární srpek a byla zachycena fokálně segmentálně fibrinoidní nekróza kapilárních trsů. Ve vyšetřovaném vzorku byla přítomna fibróza intersticia do 20 %. Tubuly byly bez atrofie s ložisky mírné dilatace s odloupanými epitelii a simplifikací epitelu, tedy obrazem akutní tubulární nekrózy. Průkaz cévních změn, jakožto zesílení stěny, byl v oblasti arteriol. Imunofluorescenční vyšetření potvrdilo lineární depozita IgG podél GBM (Obr. 3). V krvi byly detekovány anti-GBM protilátky s hodnotou 28 U/ml (norma do 20), ANA screening byl pozitivní s titrem 200. Ostatní protilátky (ANCA, ENA, ACLA, APLA2R, dsDNA, anti-β2GP1) byly negativní. V rámci screeningu infekce před zahájením imunosuprese absolvoval pacient sérologické vyšetření hepatitid, HIV a CMV s negativním výsledkem. V dalších krocích byl doplněn transtorakální ultrazvuk srdce a ultrazvuk renálních tepen, které neprokázaly patologii. Oční vyšetření ukazovalo na obraz hypertenzní angiosklerózy. CT (computed tomography) vyšetření hrudníku zobrazilo bilaterální difuzní centrilobulární denzity mléčného skla (Obr. 4) jako nespecifický nález, který by mohl nasvědčovat poškození alveolu s obrazem difuzní alveolární hemoragie (DAH). Proto bylo doplněno komplexní plicní vyšetření včetně spirometrie, bodypletysmografie a CO-difuze, vše

Obr. 3. Lineární závojitá pozitivita IgG na GBM (imunofluorescence), archiv autorů

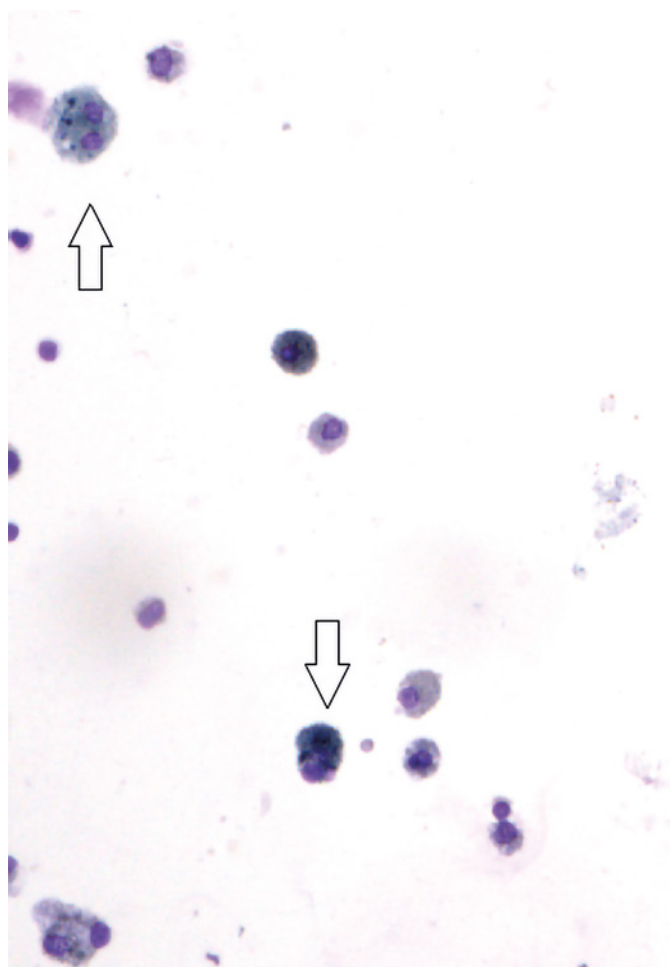


Obr. 4. CT hrudníku – bilaterálně difuzní centrilobulární denzity mléčného skla, transverzální řez – úroveň Th7 (se svolením Kliniky radiologie a nukleární medicíny, FN Brno, MUDr. R. Bárta)



s fyziologickým výsledkem. Bronchoskopické vyšetření prokázalo fyziologický nález sliznice s lehce zvýrazněnou cévní kresbou bez makroskopického obrazu krvácení. Analýza buněk z bronchoalveolární laváže (BAL) však potvrdila přítomnost 96 % makrofágů, z toho 55 % siderofágů, tedy nález svědčící pro DAH (Obr. 5). Po rychlém stanovení definitivní diagnózy z biopsie a positivity protilátek byla zahájena kombinovaná imunosupresivní terapie. Celkem byly podány tři pulzy metylprednisolonu, každý v dávce 750 mg i.v., s následným převodem na per os formu 80 mg prednisolonu denně a postupným snižováním dávky v následujících týdnech. Za hospitalizace byl podán 1. pulz cyklofosfamidů v dávce 1200 mg. Nutná byla redukce dávky na 12,5 mg/kg s ohledem na hladinu kreatininu. Podávání proběhlo standardně s uroprotektí preparátem mesna. Dále byla indikována plazmaferéza. Celkem bylo provedeno 5 výměnných plazmaferéz v denním režimu, s průměrným objemem výměny 5234 ml plazmy, tedy 1,25× TPV (total plasma volume) pacienta. Substitučním roztokem byl zvolen 5% albumin a směsná lidská plazma. Při 1. plazmaferéze byl poměr substitučních roztoků 1 : 1 vzhledem k hypoalbuminemii. Po první plazmaferéze došlo k poklesu fibrinogenu, a proto bylo nutné navýšení substitučního roztoku plazmy. V průběhu imunosupresivní léčby byla podávána antibiotická profylaxe pneumocystové pneumonie co-trimoxazolem. I přes kombinovanou léčbu s plazmaferézou dochází k progresi renálních parametrů (urea

Obr. 5. Nález siderofágů v bronchoalveolární tekutině, barvení May Grünwald Giemsa, zvětšení 100× (se svolením Ústavu patologie, FN Brno, MUDr. V. Kubeš)



Tab. 1. Dynamika laboratorních a klinických parametrů pacienta

	31. 1. 2022	16. 2. 2022	2. 5. 2022	1. 8. 2022	2. 3. 2023 před HD	2. 3. 2023 po HD
urea mmol/l	16	33	19,4	23	29	8,7
kreatinin μmol/l	444	673	791	1085	1113	459
CKD-EPI ml/s	0,22	0,14	0,11	0,08	0,07	—
P mmol/l	1,57	2,03	2,16	1,96	2,48	0,91
K mmol/l	4,1	3,5	5,8	4,1	4,3	3,6
pH	7,34	—	7,39	7,33	7,3	—
HCO ₃ mmol/l	26,1	—	25,1	23,1	20,7	—
BE mmol/l	- 0,3	—	0,6	- 2,4	- 5	—
CB g/l	56	47	48	63	67	—
alb g/l	28	26	31	44	47	—
diuréza ml/den	2000	1750	1000	820	800	—
hmotnost kg	104	100	91	88,5	86	—

HD – hemodialýza, BE – base excess, CB – celková bílkovina, alb – albumin

33 mmol/l, kreatinin 670 μmol/l) a nutnosti provedení první akutní hemodialýzy. Další průběh komplikuje rozvoj heparinem indukované trombocytopenie (HIT) 2. typu při poklesu hladiny trombocytů z původních $131 \times 10^9/l$ na $58 \times 10^9/l$. HIT byla stanovena screeningem protilátek IgG proti komplexu heparinu a destičkového faktoru 4 (metoda ELISA-HIT). Dále konfirmační vyšetření potvrdilo HIT excesivní agregací trombocytů v přítomnosti heparinu. Již po pozitivě screeningu HIT byl nadroparin nahrazen pentasacharidem fondaparinuxem. Vyloučena byla žilní trombóza dolních končetin kompresní ultrasonografií jakožto častá komplikace HIT. Pro trombocytopenii bylo nutné odložit 2. pulz cyklofosfamidů a redukovat jeho dávku na 10 mg/kg, tzn. celkem bylo podáno 1000 mg. Po vysazení nízkomolekulárního heparinu a redukcí cyklofosfamidů došlo k postupnému nárůstu trombocytů se stabilizací hodnot. Progredující retence dusíkatých katabolitů a známky hyperhydratace vedly k zavedení pravidelné intermitentní hemodialýzy 3x týdně. Následující dny hospitalizace již byly bez komplikací. Pacient byl propuštěn po 26 dnech s nastavenou chronickou medikací zahrnující prednison v redukčním schématu, antihypertenziva (perindopril, nitrendipin, urapidil a doxazosin), dále furosemid, antikoagulační profylaxi fondaparinuxem, co-trimoxazol, omeprazol, atorvastatin a podpůrnou terapii (vitamin D, vápník, kyselina listová, vitaminy skupiny B, esenciální aminokyseliny). Dispenzarizace pokračovala v nefrologické ambulanci s podáváním 3.–6. cyklu cyklofosfamidů v dávce 1 110 mg (redukce dávky na 12,5 mg/kg) každé 3 týdny. Postupně byly redukovány glukokortikoidy na nutnou udržovací dávku při plicním postižení 2,5 mg prednisonu denně. Pacient byl nadále dependentní na hemodialýze bez schopnosti restituce renálních parametrů a dusíkaté katabolity se po 12 měsících od diagnózy pohybovaly na hodnotách urea 22 mmol/l, kreatinin 1130 μmol/l. S ohledem na neustupující hyperhydrataci trvala

nutnost vyšších ultrafiltrací v průběhu hemodialýz. Tím došlo k rychlejší ztrátě diurézy, která byla na podpoře vysokodávkovaným furosemidem pouze 600 ml/den. V pravidelných odběrech jsou patrné změny charakteristické pro chronické renální selhání, a to anémie (stabilní hodnoty 100–120 g/l), sekundární hyperparatyreóza (PTH 23 pmol/l, cut off 1,6–6) a hyperfosfatemie 1,86 mmol/l. Hladina trombocytů kolem $150 \times 10^9/l$ se již stabilizovala. Dále je pacient sledován v ambulanci pro intersticiální plicní procesy. Kontrolní zobrazovací i funkční vyšetření plic byla bez zhoršení nálezu. Od stanovení diagnózy už pacient nekouřil. Pro nevratné selhání ledvin u mladého pacienta bylo zahájeno vyšetřování před zařazením na čekací listinu k transplantaci ledviny. Při trvající negativě anti-GBM protilátek byl zařazen po 10 měsících od stanovení diagnózy na čekací listinu. Transplantaci kadaverózní ledviny následně podstoupil bez komplikací.

Diskuze

Goodpastureova nemoc se projevuje glomerulonefritidou charakteru RPGN s nefritickým syndromem a plicními hemoragiemi. Nefritický syndrom je způsobený intraglomerulárním zánětem. Ten vede k poškození GBM a následně i glomerulů. Důsledkem je hematurie a proteinurie. Popisovaná kazuistika ukazuje na atypický průběh, kdy se významnost proteinurie prezentovala nefritickým syndromem. Ten dále zahrnuje hypoproteinemii, hyperlipidemii a otoky. Dalším atypickým příznakem onemocnění bylo jen mírné postižení plic a také hypertenze. Ta byla volum-dependentní při hyperhydrataci. Její významnost byla nepřímo závislá na míře ultrafiltrace.

Iniciálně bylo v rámci diferenciální diagnostiky dušnosti a otoků dolních končetin pomýšleno především na srdeční a renální selhání. Odlišení jednotlivých typů kardiorenálního syndromu je často ne-

snadné. K průkazu primárně renální etiologie nás navedou kromě anamnestických údajů především normální výsledky elektro a echo-kardiografie s relativně nízkými hodnotami natriuretických peptidů. Zde je nutno počítat s jejich vyšší hodnotou pro renální eliminaci. V prvním kroku vylučujeme široké spektrum reverzibilních příčin akutního renálního selhání prerenální a postrenální etiologie. Po klinickém vyšetření pokračujeme v dalších krocích ultrazvukem močových cest. Dále pak provádíme laboratorní odběry, zvláště dusíkaté katabolity, mineralogram, acidobázi, vyšetření moči biochemicky, močového sedimentu a kvantifikaci proteinurie. Po vyloučení nejčastějších příčin akutního selhání ledvin zvažujeme i možnou glomerulonefritidu. Při suspekci na RPGN cíleně pátráme po známkách plicní složky onemocnění. Rozšířenou diagnostiku v případě pulmorenálního syndromu pak tvoří vyšetření protilátek, složek komplementu, CT vyšetření plic a bronchoskopie. Úskalí v diagnostickém procesu může nastat v případě izolovaného nebo nedostatečně rozvinutého plicního nebo renálního postižení.

Z diagnostických autoprotilátek lze detekovat anti-GBM protilátky. Přítomnost protilátek je zásadní v časně diagnostice a možnosti zahájení léčby. Titr protilátek v době diagnostiky koreluje s prognózou. Také remise i případný relaps jsou detekovatelné právě na dynamice titru protilátek. Detekce nízkého titru může být u pacientů s izolovaným plicním postižením nebo v nejčasnější fázi renálního onemocnění. U 10 % pacientů bývají protilátky negativní a diagnostika je stanovena na základě klinického obrazu a imunohistologie (6). Tzv. dvojité pozitivita protilátek, tj. anti-GBM a ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, protilátky proti cytoplasmě neutrofilů) je přítomná u 1/3 pacientů. Zde je charakter úvodních projevů renálního selhání s plicními hemoragiemi příznačný pro anti-GBM nefritidu. Dále však nese i znaky typické pro ANCA vaskulitidy, tedy vyšší věk, delší systémové prodromy, vyšší šanci renální reparační, ale i riziko relapsu (7, 8).

Poděření na RPGN je indikací k provedení renální biopsie. Biopsickým vyšetřením vzorku prokazujeme typický histologický obraz srpkovité GN. Na základě imunofluorescenčního vyšetření poté rozlišujeme několik typů RPGN, a to anti-GBM onemocnění s lineárními depozity IgG podél GBM, pauciimunní ANCA vaskulitidy s minimem nebo zcela chybějícími depozity a imunokomplexové s granulárními depozity (postinfekční etiologie nebo při onemocnění pojiva). Při pokročilém stadiu glomerulárního zánětu může být architektura glomerulu natolik poškozená, že světelná mikroskopie zobrazí jen nekrózu a imunofluorescenční vyšetření biopsického vzorku neprokáže žádná lineární depozita (3, 9).

Při poškození plicního parenchymu se na rentgenovém snímku hrudníku zobrazí nespecifické bilaterální retikulární opacity a jejich kompletní obraz se rozvíjí v průběhu 2–3 týdnů. Specifičtější zobrazovací metodou je CT. Zde při známkách alveolárního poškození pozorujeme tzv. opacity mléčného skla (ground glass opacity, GGO). Zánětlivé poškození plic vede k DAH s přítomností krve v alveolu prokazatelné bronchoalveolární laváží. V průběhu několika dnů dochází k akumulaci hemosiderinem naplněných makrofágů v intersticiu, tzv. siderofágů, s charakteristickým obrazem na CT hrudníku, tzv. crazy paving neboli obraz dláždění netříděným kamenem (1, 10).

Diagnostika musí být provedena časně z důvodu možné rychlé progresy nemoci, a tím ovlivnění prognózy pacienta. V léčbě představuje účinnou metodu v odstranění autoprotilátek plazmaferéza. Ta vede v průběhu několika týdnů ke kompletní eliminaci protilátek. Nevýhodou je neselektivní odstranění všech plazmatických složek s nutností jejich substituce a aktivace komplementu při kontaktu s umělým povrchem. To může při vysoké frekvenci plazmaferéz spolu s imunosupresí vést ke vzniku těžkých oportunních infekcí. Další nevýhodou je schopnost odstranit jen cirkulující protilátky, přičemž zánětlivý proces probíhá hlavně ve tkáních. Proto nemusí dojít k dostatečnému potlačení zánětu a z toho vyplývá i nutnost použití kombinované imunosupresivní terapie ke zvýšení efektu. I přes relativní nevýhody plazmaferézy je tato metoda extrémně účinná v porovnání mortality před jejím zavedením do praxe, která činila 96 %. Dle observačních studií je nyní 5leté přežití u více než 90 % pacientů, kteří jsou včas adekvátně léčeni (4, 7, 11, 12).

V případě anti-GBM nefritidy jsou indikovány denní plazmaferézy po dobu 2–3 týdnů, eventuálně do vymizení positivity autoprotilátek. V naší kazuistice bylo provedeno jen 5 plazmaferéz s ohledem na nepříznivý nálezný v renální biopsii (postižení 75 % glomerulů okludujícími srpkami) a progredující renální dysfunkci s nutností zahájení dialyzační léčby při nevýznamném plicním postižení. Kontrolní vyšetření titru protilátek bylo provedeno až s odstupem 1 měsíce po ukončení plazmaferéz. Standardem je kontrola titru časněji již v průběhu plazmaferéz. Ta by však zde nevedla ke změně postupu. V současné době je doporučována kombinace vysokodávkovaných kortikosteroidů v kombinaci s p. o. cyklofosfamidem. U našeho pacienta byla zvolena pulzní léčba i. v. cyklofosfamidem z důvodu menší kumulativní dávky, a tak i nižšího rizika hematotoxicity při cytopenii.

Potenciálně novou léčbu představuje imlifidáza (IdeS = Immunoglobulin G Degrading Enzyme of *Streptococcus pyogenes*). Tato vysoce specifická endopeptidáza bakterie *Streptococcus pyogenes* štěpí všechny podtypy IgG. Mechanismem účinku je porušení vazby Fc fragmentu IgG na GBM jako kauzálního mechanismu renálního poškození. Ve studiích byla prokázána účinnost této molekuly u pacientů bez plicního postižení refrakterních na konvenční terapii a dependentních na hemodialýzu i po několika plazmaferézách. Zde po aplikaci došlo k eliminaci anti-GBM protilátek z cirkulace do 2–6 hodin po podání. Právě použití imlifidázy by mohlo zefektivnit konvenční terapii a rozšířit možnosti v léčbě refrakterních onemocnění (13, 14).

U refrakterního onemocnění, s incidencí do 10 %, je záchrannou terapií rituximab. Významnou roli může sehrávat u dvojité pozitivních pacientů, kdy svou buněčně i komplement mediovanou cytotoxicitou efektivněji suprimuje tvorbu ANCA protilátek. Rituximab je odstraňován plazmaferézou, proto je důležité podání správně načasovat ve vztahu k plazmaferéze (15, 16).

U anti-GBM nefritidy bez plicního postižení s negativitou autoprotilátek po dobu alespoň 6 měsíců již není další udržovací imunosuprese nutná. Relaps onemocnění je vzácný, avšak možný především při pokračujícím kouření či u trvající expozice inhalačním toxinům (4).

Závěr

Kazuistika představuje případ relativně vzácného onemocnění, na které je nutno pomyšlet v případě pulmorenálního syndromu nebo nejasného renálního selhání. Časná diagnostika i léčba jsou pro prognózu pacienta zcela zásadní, a proto musí být zařazeno do diferenciální diagnostiky. Z diagnostických metod je nutné provést vyšetření autoprotilátek (anti-GBM, ANCA) ve statimovém režimu, které jsou již v dnešní době běžně dostupné. Onemocnění je charakteristické rychlou progresí, prezentuje se nefritickým syndromem a v naprosté

většině případů při odstranění rizikových faktorů nerelabuje. Hlavním cílem léčby je stabilizace onemocnění, odstranění již přítomných protilátek a zabránění tvorby nových. Imunosuprese není v současné době schopna vrátit nebo zlepšit již proběhlé renální poškození. Nadějí může být kombinace nového preparátu imlifidázy a dostupných metod odstraňujících protilátky spolu s konvenční imunosupresí. Tato dříve infaustní diagnóza má nyní díky dostupné léčbě dlouhodobé přežití až u 90 % pacientů a v indikovaných případech umožňuje i zařazení do transplantačního programu.

LITERATURA

1. Cui Z, Turner AN, Zhao MH. Antiglomerular basement membrane disease: Overview, clinical features and diagnosis, treatment and outcomes. In: Turner AN, et al, (eds). Oxford Textbook of Nephrology. 4th ed. Oxford: Oxford University Press;2015:598-608.
2. Goodpasture EW, The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. Am J Med Sci. 1919;158(6):863-870. Available from: DOI: <https://doi.org/10.1097/00000441-191911000-00012>.
3. Feehally J, Floege J, Tonelli M, et al. Comprehensive Clinical Nephrology. In: Floege J, (eds) et al. 6th ed. Elsevier Inc: Edinburgh 2019: 281–289. ISBN 978-0-323-47909-7.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group (2021). KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney international, 100(4S), S1-S276. Available from: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>.
5. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. Ann Intern Med. 2001;134:1033-1042.
6. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(7): 1162-1172.
7. McAdoo SP, Tanna A, Hrušková Z, et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. Kidney Int. 2017; 9 (3):693-702. Available from: DOI: <http://doi:10.1016/j.kint.2017.03.014>.
8. Alchi B, Griffiths M, Sivalingam V, et al. Predictors of renal and patient outcomes in anti-GBM disease: clinicopathologic analysis of a two-centre cohort, Nephrology Dialysis Transplantation. 2015;30(5):814-821. Available from: doi: <http://doi: 10.1093/ndt/gfu399>.
9. Sethi S, Fervenza F. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis, Nephrology Dialysis Transplantation,2019, 34:193-199, Available from: DOI: <http://doi: 10.1093/ndt/gfy220>.
10. Chudáček Z. HRCT plic – technika vyšetření, CT anatomie, základní typy patologických nálezů. Med. Praxi. 2010;7 (6 a 7):299-302.
11. Derksen RH, Schuurman HJ, Meyling FH, et al. The efficacy of plasma exchange in the removal of plasma components. J Lab Clin Med. 1984;104 (3):346-5.
12. Lockwood CM, Boulton-Jones JM, Lowenthal RM, et al. Recovery from Goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis. Br Med J. 1975;2(5965):252-4.
13. Soveri I, Molne J, Uhlin F, et al. The IgGdegrading enzyme of Streptococcus pyogenes causes rapid clearance of antiglomerular basement membrane antibodies in patients with refractory antiglomerular basement membrane disease. Kidney Int. 2019;96:1234-1238.
14. Paříková A, IgGdegradující enzym Streptococcus pyogenes (IdeS) vede k rychlému odstranění protilátek proti glomerulární bazální membráně (antiGBM) u pacientů s refrakterní antiGBM glomerulonefritidou. Postgraduální nefrologie. 2019;4:19-21. Available from: <https://www.postgraduálninefrologie.cz/cislo-xvii-4/igg-degradující-enzym-streptococcus-pyogenes-ides-vede-k-rychlému-odstranění-pro/>.
15. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010;363 (3):221-32. Available from: DOI: <http://doi: 10.1056/NEJMoa0909905>.
16. Touzot M, Poisson J, Faguer S, et al. Rituximab in anti-GBM disease: A retrospective study of 8 patients. J Autoimmun. 2015;60:74-79. d Available from: DOI: <http://doi: 10.1016/j.jaut.2015.04.003>.