

Humorální rejekce po transplantaci ledviny – editorial

J. Zadrazil

III. interní klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

Slatinská J et al. Akutní humorální rejekce transplantované ledviny. *Vnitř Lék* 2007; 53(3): 246–252.

V raných obdobích rozvoje transplantční medicíny bylo na „humorální“ rejekci nahlíženo jako na velmi závažný stav, který je způsoben preexistujícími protilátkami proti HLA antigenům nebo antigenům krevních skupin při ABO inkompatibilních transplantacích a který vede k hemoragické nekróze štěpu [1]. S rutinním dodržováním shody krevních skupin mezi dárce a příjemcem ledvinového štěpu a se zavedením povinnosti vyšetřit před každou transplantací aktuální „cross match“ byla problematika „humorální“ rejekce považována za vyřešenou a pozornost kliniků i experimentálních pracovníků se na dlouhou dobu soustředila na celulární rejekci.

Všechny klasifikační systémy a diagnostické a léčebné protokoly týkající se časných a pozdních rejekčních epizod se proto po dobu téměř 3 desetiletí soustředily na buněčný typ rejekce a na T-lymfocyty, které v její patogenezi hrají klíčovou roli. Hlavním důvodem tohoto vývoje byla skutečnost, že celulární rejekce byla patogeneticky i klinicky lépe uchopitelná a měla jasně definovaná histologická kritéria, tj. infiltraci intersticia štěpu T-lymfocyty s jejich případným průnikem do tubulárních buněk a tubulů, tzv. tubulitis. Na okolnosti, že výzkum humorální rejekce byl dlouho opomíjen, sehrála rozhodující úlohu přede-

vším absence vhodných a dostatečně senzitivních diagnostických kritérií, která by byla pro tento typ rejekčního poškození štěpu charakteristická.

Nová etapa diskusí o rejekcích zprostředkovaných protilátkami proti alloantigenům byla navozena pozorováním klinicky závažných rejekcí, které na sebe upoutaly pozornost tím, že nebyly ovlivnitelné standardními antirejekčními protokoly, měly špatnou prognózu a byly provázeny vysokou incidencí ztráty štěpu. Na počátku 90. let 20. století bylo prokázáno, že příčinou dysfunkce štěpu mohou být v těchto případech cirkulující protilátky proti antigenům dárce [1,2]. Dalším důležitým objevem, který popsal v roce 1993 Feucht a který přispěl k rozvoji poznatků o humorálních rejekcích, bylo nalezení spojitosti mezi sníženým přežitím štěpů a přítomností štěpného produktu komplementu C4d v peritubulárních kapilárách [4].

C4d je degradačním produktem C4b složky komplementu a vzniká při aktivaci komplementové kaskády klasickou cestou. V autologních ledvinách bývá C4d složka komplementu někdy pozorována v mezangiu a v souvislosti s depozicí imunokomplexů také v glomerulárních kapilárách [5]. Depozice C4d v peritubulárních kapilárách byla však nalezena pouze v transplantovaných ledvinách, a to

zřejmě proto, že v peritubulárních kapilárách je ze všech renálních struktur tvorba C4d nejméně inhibována [6]. Přítomnost C4d složky komplementu v peritubulárních kapilárách je ukazatelem humorální aktivity cílené proti antigenům dárce, a je proto považována za klíčový diagnostický znak humorální rejekce. Humorální rejekce může být navozena nejen protilátkami proti HLA antigenům dárce, ale i non-HLA protilátkami, např. protilátkami proti endoteliálním buňkám [7].

Vyšetření na přítomnost C4d by v současné době mělo být provedeno v rámci všech histologických vyšetření transplantovaných ledvin. C4d lze v biopsických nálezech prokázat pomocí monoklonální protilátky imunofluorescenčně [6] nebo imunohistochemicky při použití polyklonální protilátky [8]. Podle Banffské klasifikace je humorální rejekce definována průkazem donor-specifických protilátek a pozitivitou C4d v biopsii [9]. Není-li možno protilátky prokázat, jde podle této klasifikace pouze o podezření na humorální rejekci. Možnosti detekce donor-specifických protilátek se oproti standardní cytotoxické metodě velmi zlepšily po zavedení průtokové cytometrie a imunoeseje využívající navázaný enzym (ELISA). Bylo zjištěno, že přítomnost C4d má 95% senzitivitu a 96 % specifitu pro pří-

tomnost specifických protilátek proti antigenům dárce [10].

Histologicky lze rozlišit 3 typy akutní humorální rejekce (AHR), ale jak již bylo uvedeno, pozitivita C4d složky komplementu je pro všechny typy humorální rejekce společným a charakteristickým znakem:

typ I – akutní tubulární nekróza s minimálním zánětem

typ II – poškození kapilár (glomerulitis) s kapilární marginací a/nebo trombózou

typ III – arteriální – transmurální zánět/fibrinoidní změny

Humorální rejekce může být diagnostikována společně s dalšími histologickými nálezy ve štěpu, tj. s hraničními změnami, celulární rejekcí IA–III, ale také s chronickými změnami charakteru intersticiální fibrózy a tubulární atrofie. Zvláště často je pozitivita C4d nacházena u chronické glomerulopatie štěpu (transplantační glomerulopatie). I když ne všechny dosud provedené studie souvislost mezi transplantační glomerulopatií a pozitivitou C4d potvrdily, někteří autoři se domnívají, že dlouhodobá depozice protilátek v mikrocirkulaci štěpu vede k charakteristickým ultrastrukturním změnám glomerulární bazální membrány, které jsou pro tuto histologickou jednotku charakteristické [11].

V roce 2004 byly publikovány výsledky konsenzuální konference týkající se klinického hodnocení humorální rejekce [12]. Pracovní skupina zařadila do diagnostických kritérií protilátkami indukované rejekce jako jeden z důležitých ukazatelů také funkci štěpu a doporučila, aby se diagnostika AHR opírala o následující 4 kritéria:

1. porucha funkce štěpu
2. histologické známky tkáňového poškození
3. pozitivita C4d
4. průkaz donor specifických protilátek (dárce)

Aby bylo možno diagnózu AHR považovat za jistou, vyžaduje se pří-

tomnost, resp. pozitivita minimálně 3 z těchto 4 kritérií [13]. Izolovaná přítomnost C4d v protokolárních biopsiích u štěpů s normální a stabilizovanou funkcí není indikací k terapeutické intervenci, protože tato subklinická C4d detekce nemá žádný vliv na přežití štěpů [14].

Standardizace diagnostických kritérií humorální rejekce a její začlenění do Banffského klasifikačního systému patologie renálního štěpu v roce 2003 mělo obrovský význam nejen pro další studium tohoto typu rejekčního procesu, ale také pro srovnávání různých léčebných metod. V léčbě AHR se zkoušela řada postupů, včetně účinnější profylaktické imunosuprese, tj. převodu na takrolimus a mykofenolát mofetil, antilymfocytární a antithymocytární globuliny, plazmaferéza (PF), intravenózní podávání imunoglobulinů (IVIG) a imunoabsorpce.

V tomto čísle Vnitřního lékařství je publikována původní studie „Akutní humorální rejekce transplantované ledviny“ autorů Slatinská et al z Kliniky nefrologie a Imunologického pracoviště IKEM Praha. Jde o retrospektivní monocentrickou studii, ve které byla analyzována dokumentace 730 pacientů, kterým byla v IKEM v letech 2002–2005 provedena transplantace ledviny. Akutní humorální rejekce byla diagnostikována u 21 nemocných (2,9 %). Cílem práce bylo zhodnotit dva přístupy k léčbě AHR, a to léčbu pomocí PF (13 nemocných) a kombinovanou léčbu PF a IVIG v dávce 0,5 g/kg tělesné hmotnosti (8 nemocných). Léčba kombinací PF a IVIG byla zřetelně účinnější. Jeden rok po transplantaci ledviny bylo funkčních 87,5 % štěpů, zatímco u nemocných léčených pouze PF přežívalo po jednom roce jen 30,8 % štěpů.

Intravenózní imunoglobuliny jsou v dnešní době standardní a všeobecně doporučovanou součástí léčebných protokolů AHR. Jejich opakované podání snižuje komplexním mechanismem hladinu anti-HLA protilátek. Optimální dávkování ani kumulativní

dávka IVIG, kterou je třeba v léčbě epizody AHR podat, však není dostatečně definována [12]. Obvykle doporučovaná celková dávka IVIG je 1 000 mg/kg, rozdělená tak, že po každé PF se podává 100 mg/kg a po poslední PF 1–2krát 300–400 mg/kg. Otázka významu plazmaferézy v léčbě AHR je některými autory do určité míry relativizována. Je známo, že plazmaferéza odstraňuje protilátky přítomné v plazmě, ale není schopna suprimovat jejich další tvorbu. Naopak v důsledku rebound fenoménu může po PF dojít k nárůstu hladin protilátek na vyšší úroveň, než která byla přítomná před PF. Proto nechybějí ani prozatím ojedinělé názory, že začlenění PF do terapeutických režimů AHR by vzhledem k jejich velké ekonomické náročnosti nemuselo být nezbytné ve všech případech. Indikace k PF by mohla být teoreticky omezena jen pro ty případy AHR, kdy je titr protilátek vysoký a tyto protilátky jeví těsnou vazbu k antigenu [12].

Pacienty s AHR je doporučeno rovněž převést na takrolimus (Prograf) a mykofenolát mofetil (CellCept), pokud nejsou na tuto léčbu nastaveni ihned po transplantaci. Současná přítomnost celulární rejekce vyžaduje podle tíže histologického nálezu a závažnosti klinického obrazu buď léčbu metylprednisolonem nebo polyklonálními globuliny. V refrakterních případech se doporučuje podávat rituximab (anti CD20). Rituximab vede k depleci B-lymfocytů prostřednictvím indukce apoptózy a dosavadní poznatky nasvědčují tomu, že by se tato látka mohla v transplantační medicíně uplatnit nejen jako efektivní prostředek v léčbě potransplantačních lymfoproliferativních stavů, ale také v léčbě AHR [15].

Kromě příspěvku do diskuse o optimálních léčebných postupech AHR práce Slatinské et al upozorňuje i na některé důležité diagnostické aspekty tohoto typu rejekčního procesu. Je známo, že současný výskyt positivity C4d a přítomnosti donor-specifických protilátek není možno potvrdit u všech jedinců postižených humorální re-

jekcí, a to zřejmě z celé řady důvodů. Slatinská et al, kteří vyšetřovali pouze protilátky proti HLA antigenům dárce, a to buďto cytotoxickým cross matchem nebo pomocí průtokové cytometrie, rovněž neprokázali přítomnost protilátek ve všech případech, kdy vyšetření na C4d bylo pozitivní. Některé případy positivity C4d mohou být totiž způsobeny jinými než HLA protilátkami, např. protilátkami proti receptoru pro angiotenzin II [16] nebo protilátkami proti endoteliálním buňkám [7]. V jiných případech může být množství protilátky v séru pod hranici citlivosti použité detekční metody. V těchto situacích by mohly být přínosem nové, velmi citlivé testy k průkazu protilátek proti HLA antigenům dárce, např. Luminex assay [17], případně detekce těchto protilátek pomocí průtokové cytometrie z eluátu bioptického vzorku [18].

Opačné případy, kdy je pozitivní průkaz donor-specifických protilátek, ale histologické vyšetření na C4d je negativní, mohou být hypoteticky způsobeny klinicky nesignifikanční aktivací komplementu. Lze rovněž usuzovat, že tvorba donor-specifických protilátek logicky předchází depozici C4d, a proto v případech, kdy je biopsie provedena vzhledem k časovému sledu patofyziologických dějů humorální rejekce příliš brzy, mohou být zachyceny pouze minimální nebo fokální projevy C4d depozice [19].

Odhaduje se, že AHR je příčinou 3–10 % všech akutních rejekcí a u dalších 20–30 % rejekčních epizod může být pozitivita C4d přidruženou komponentou jiných morfologických variant rejekčního procesu. Z histologických nálezů lze usuzovat, že incidence fokální nebo difúzní C4d positivity a histologických známek akutní humorální rejekce kolísá mezi 2,0–2,4 % v protokolárních biopsiích a 8,5 až 12,2 % u biopsií diagnostických [14]. Vyšší incidence humorálních rejekcí se pochopitelně objevuje v centrech, která transplantují více nemocných s vysokým imunologickým rizikem.

Závěrem lze konstatovat, že i když se AHR vyskytuje poměrně vzácně, jde o velmi závažný stav, který není-li včas rozpoznán a adekvátně léčen, vede k selhání funkce štěpu. Ve většině doposud provedených studií bylo prokázáno, že přežití štěpů C4d pozitivních je výrazně nižší než přežití štěpů C4d negativních [20]. Studie, jejichž náplní je hodnocení terapeutických postupů a hledání optimálních možností léčby AHR, mají proto velký význam pro další zlepšení výsledků transplantační medicíny.

Literatura

1. Terasaki P, Mizutani K. Antibody mediated rejection. Update 2006. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 400–403.
2. Halloran PF, Wadgymar A, Ritchie S et al. The significance of the anti-class I antibody response. I. Clinical and pathologic features of anti-class I-mediated rejection. Transplantation 1990; 49: 85–91.
3. Halloran PF, Schlaut J, Solez K et al. The significance of the anti-class I response. II. Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody. Transplantation 1992; 53: 550–555.
4. Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G et al. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. Kidney Int 1993; 43: 1333–1338.
5. Zwirner J, Felber E, Herzog V et al. Classical pathway of complement activation in normal and disease human glomeruli. Kidney Int 1989; 36: 1069–1077.
6. Collins AB, Schneeberger EE, Pascua MA et al. Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 2208–2214.
7. Sun Q, Liu Z, Yin G et al. Detectable circulating antiendothelial cell antibodies in renal allograft recipients with C4d-positive acute rejection: a report of three cases. Transplantation 2005; 79: 1759–1762.
8. Regele H, Exner M, Watschinger B et al. Endothelial C4d deposition is associated with inferior kidney allograft outcome independently of cellular rejection. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 2058–2066.
9. Racusen LC, Colvin RB, Solez K et al. Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. Am J Transplant 2003; 3: 708–714.
10. Mauiyyedi J, Crespo M, Collins AB et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 779–787.
11. Tinckam KJ, Chandraker A. Mechanisms and role of HLA and non-HLA alloantibodies. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 404–414.
12. Takemoto SK, Zevevi A, Feng S et al. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. Am J Transplant 2004; 4: 1033–1041.
13. Montgomery RA, Hardy MA, Jordan SC et al. Consensus opinion from the antibody working group on the diagnosis, reporting, and risk assessment for antibody-mediated rejection and desensitization protocols. Transplantation 2004; 78: 181–185.
14. Mengel M, Bogers J, Bosmans JL et al. Incidence of C4d stain in protocol biopsies from renal allografts: results from a multicenter trial. Am J Transplant 2005; 5: 1050–1056.
15. Becker YT, Samaniego-Picota M, Sollinger HW. The emerging role of rituximab in organ transplantation. Transpl Int 2006; 19: 621–628.
16. Dragun D, Muller DN, Brasen JH et al. Angiotensin II type I-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. N Engl J Med 2005; 352: 558–569.
17. Muro M, Llorente S, Marin L et al. Acute vascular rejection mediated by HLA antibodies in a cadaveric kidney recipient: discrepancies between FlowPRATM, ELISA and CDC vs luminex screening. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 223–226.
18. Martin L, Guignier F, Bocris O et al. Detection of anti-HLA antibodies with flow cytometry in needle core biopsies of renal transplant recipients with chronic allograft nephropathy. Transplantation 2005; 79: 1459–1461.
19. Zhang Q, Liang LW, Gjertson DW et al. Development of posttransplant antidonor HLA antibodies is associated with acute humoral rejection and early graft dysfunction. Transplantation 2005; 79: 591–598.
20. Herzenberg AM, Gill JS, Djurdjev O et al. C4d deposition in acute rejection: an independent long-term prognostic factor. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 234–241.

doc. MUDr. Josef Zdražil, CSc.

www.fnol.cz

e-mail: josef.zadrazil@fnol.cz

Doručeno do redakce: 1. 12. 2006