

Marcin Sitnicki, Jolanta Gozdowska, Magdalena Durlik

Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kłębuszkowe zapalenie nerek u biorcy przeszczepu wątroby — opis przypadku

Glomerulonephritis in liver transplant recipient — case report

ABSTRACT

We present history of liver transplant recipient with glomerulonephritis diagnosed by kidney biopsy early after transplantation. Management of kidney and

liver diseases were discussed, five years follow-up was presented.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 4, 237–239

Key words: liver transplantation, glomerulonephritis

U chorego w wieku 48 lat (urodzony w 1971 r.) z marskością wątroby o etiologii wirusowego zapalenia wątroby typu C [HCV (*hepatitis C virus*) genotyp 1b] oraz toksycznej [alkoholowa choroba wątroby (ALD, *alcoholic liver disease*)] wykonano zabieg transplantacji wątroby od dawcy zmarłego w dniu 10.06.2014 roku. Pacjent otrzymał leczenie immunosupresyjne w schemacie trzylekowym (steroidy, takrolimus, mykofenolan mofetylu). Już przed przeszczepieniem u chorego stwierdzono niewielki białkomocz (ok. 0,5 g/d.) i okresową erytrocyturię, czynność nerek była prawidłowa, w przeddzień zabiegu przeszczepienia stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło 0,9 mg/dl, szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) 92,3 ml/min, stężenie białka w moczu porannym 50 mg/dl, w osadzie moczu erytrocyty 4–10 wpw. Miesiąc po przeszczepieniu wątroby stwierdzono wzrost białkomoczu, maksymalnie do 7,5 g/d., z cechami pełnoobjawowego zespołu nerczycowego (hipoproteine mia, hypoalbuminemia, obrzęki, przesięki do jam ciała, zaburzenia lipidowe). W badaniach ogólnych moczu poza białkomoczem 100–300 mg/dl występowała erytrocyturia. W lip-

cu 2014 roku pacjent został hospitalizowany w celu przeprowadzenia diagnostyki przyczyny białkomoczu. Wykonano następujące badania: C3, C4 dopełniacza — w normie; oznaczenie przeciwciał anty-PLA2R (przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi fosfolipazy A2) — ujemne; łańcuchy lekkie κ/λ — w normie (0,49; N: 0,26–1,65); proteinogram — obniżone stężenie białka całkowitego i albumin, bez obecności białka monoklonalnego; oznaczenie autoprzeciwciał: przeciwciała przeciwjądrowe (ANA, *anti-nuclear antibodies*) — 1:80, przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) — ujemne; badanie ultrasonograficzne (USG) nerek + badanie dopplerowskie żył nerkowych — znacznie podwyższona echogeniczność miąższu obu nerek, żyły nerkowe obustronnie drożne. W dniu 28.08.2014 roku wykonano biopsję nerki. Na 30 kłębuszków 6 było stwardniałych w całości, a w 6 kolejnych kłębuszkach opisano odcinkowe stwardnienie pętli naczyńowej. Stwierdzono rozlane, znacznego stopnia poszerzenie mezangium, związane z przybytkiem komórek i macierzy, zdwojenie okonturowania części kapilar i włókniste pogrubienie torebek Bowma-

Adres do korespondencji:

lek. Marcin Sitnicki
Klinika Medycyny Transplantacyjnej,
Nefrologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Nowogrodzka 59, 02–006 Warszawa
tel.: 606 317 664
e-mail: m_sitnicki@wp.pl

▶▶ U około 30% biorców wątroby obecne są cechy uszkodzenia nerek przed transplantacją. Wśród przyczyn tego stanu rzeczy wymienia się zespół wątrobowo-nerkowy, polekowe uszkodzenia nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek, przewlekłą chorobę nerek związaną z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i miażdżycą◀◀

▶▶ U chorych z zaawansowaną marskością wątroby bardzo rzadko wykonuje się biopsję nerek ze względu na stan pacjenta (wodobrzusze, zaburzenia krzepnięcia, małopłytkowość) i związane z tym zbyt duże ryzyko powikłań◀◀

▶▶ Przyczyny nefropatii IgA upatruje się w zmniejszonej zdolności wątroby do eliminacji krążących kompleksów immunologicznych z powodu upośledzenia funkcji fagocytarnych komórek Browicza–Kupffera◀◀

na części kłębuszków. Badanie immunofluorescencyjne (IFL) wykazało obecność obfitych (+3), ziarnistych złogów IgA, fibrynogenu, lekkich łańcuchów λ , κ zlokalizowanych w mezangium kłębuszków i wzdłuż okonturowania kapilar, umiarkowanie (+2) obfitych złogów IgM w tej samej lokalizacji, miernie (+1) obfitych złogów C3 w tej samej lokalizacji, nie wykazało zaś obecności złogów IgG ani C1q, ani fibrynogenu w badanej nerce. Ostatecznie rozpoznano nefropatię IgA, typ morfologiczny: zapalenie błoniasto-rozplemowe, wtórne ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych (FSGS, *focal segmental glomerulosclerosis*) (klasa IV według Haasa), a według klasyfikacji oksfordzkiej: M1, E0, S1, T1.

W 2014 roku nie były jeszcze dostępne terapie bezinterferonowe przy użyciu leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA, *direct acting antivirals*), dlatego nie zdecydowano się na leczenie zespołu nerczycowego pulsami metyloprednizolonu, gdyż glikokortykosteroidy są znanym czynnikiem nasilającym replikację HCV. Zmodyfikowano leczenie immunosupresyjne, dokonując konwersji z takrolimusu na cyklosporynę. Według ówczesnych poglądów uznano, że cyklosporyna nasila replikację HCV w mniejszym stopniu niż takrolimus i jest bardziej skuteczna w ograniczaniu FSGS i białkomoczu. Do leczenia dołączono leki nefroprotektoryjne (inhibitor konwertazy angiotensyny — ramipryl). Obserwowano powolne obniżenie białkomoczu do 2,6 g/d. po upływie roku po transplantacji oraz ustąpienie erytrocyturii. Po 5 latach od transplantacji białkomocz dobowy nie przekracza 1 g/d., nie stwierdza się krwinkomoczu, obserwuje się niewielki wzrost stężenia kreatyniny w surowicy do 1,27 mg/dl, eGFR 60,8 ml/min.

We wrześniu 2015 roku z powodu nieprawidłowej czynności wątroby wykonano biopsję tego narządu, stwierdzając miernie nasilone cechy zapalenia spowodowane nawrotem zakażenia HCV. W 2016 roku pacjent otrzymał leczenie przeciwwirusowe w schemacie bezinterferonowym [Exviera (dazabuwir), Viekirax (ombitaswir/parytaprewir/rytonawir), Copegus (rybawiryryna)]; uzyskano trwałą eradykację wirusa HCV. Czynność przeszczepionej wątroby pozostaje stabilna, okresowo obserwuje się niewielki wzrost aktywności aminotransferaz (nieprzekraczający dwukrotności normy laboratoryjnej).

DYSKUSJA

Dane literaturowe wskazują, że u około 30% biorców wątroby obecne są cechy uszko-

dzenia nerek przed transplantacją. Wśród przyczyn tego stanu rzeczy wymienia się zespół wątrobowo-nerkowy, polekowe uszkodzenia nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek, przewlekłą chorobę nerek związaną z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i miażdżycą [1]. U chorych z zaawansowaną marskością wątroby bardzo rzadko wykonuje się biopsję nerek ze względu na stan pacjenta (wodobrzusze, zaburzenia krzepnięcia, małopłytkowość) i związane z tym zbyt duże ryzyko powikłań. Pichler i wsp. opublikowali wyniki biopsji nerek wykonanych u 59 pacjentów kwalifikowanych do transplantacji wątroby; w dużym odsetku stwierdzano kłębuszkowe zapalenia nerek: nefropatia IgA u 19% chorych, błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek u 23%, a FSGS u 9% chorych [2]. Nefropatia IgA jest najczęstszą glomerulopatią u chorych z marskością wątroby, a złogi IgA obecne są w kłębuszkach u 35–90% chorych. U chorych z marskością wątroby obserwuje się podwyższone stężenie IgA w surowicy, zwłaszcza w ALD. Przyczyny nefropatii IgA upatruje się w zmniejszonej zdolności wątroby do eliminacji krążących kompleksów immunologicznych z powodu upośledzenia funkcji fagocytarnych komórek Browicza–Kupffera [3]. W opisanym przypadku nefropatia IgA bez wątplenia występowała u pacjenta przed transplantacją, kiedy to opisywano białkomocz i krwinkomocz przy prawidłowej funkcji nerek. W biopsji nerki wykonanej 2 miesiące po przeszczepieniu wątroby stwierdzono już wtórne FSGS i zaawansowane zmiany nefropatii IgA według klasyfikacji Haasa i oksfordzkiej. W biopsji nerki opisano rzadki typ morfologiczny nefropatii IgA w postaci uszkodzenia błoniasto-rozplemowego ze zdwojeniem okonturowania części kapilar. Stosunkowo rzadko opisywany jest związek zakażenia HCV z nefropatią IgA; tej etiologii nie można wykluczyć u opisywanego biorcy, chociaż częściej HCV jest przyczyną krieglobulinowego kłębuszkowego zapalenia nerek, nefropatii błoniastej lub mezangio-kapilarnej [4]. Przyczyna wzrostu białkomoczu bezpośrednio po transplantacji mimo włączenia leczenia immunosupresyjnego jest niejasna. Nasilenie replikacji HCV po przeszczepieniu jest typowym zjawiskiem i mogłoby prowadzić do zaostrzenia przebiegu nefropatii, ale w opisanym przypadku redukcja białkomoczu przy zachowaniu prawidłowej czynności nerek miała miejsce przed włączeniem DAA. Nie można wykluczyć wpływu innych, niezidentyfikowanych czynników uszkadzających, związanych

z przebiegiem pooperacyjnym. Konwersja do cyklosporyny A i włączenie blokady układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) przyczyniły się do stopniowej poprawy i zmniejszenia białkomoczu. Progresja przewlekłej choroby nerek w nefropatii IgA jest powolna i po 5 latach po transplantacji wątroby obserwuje się niewielki wzrost stężenia kreatyniny, który ma prawdopodobnie złożony charakter. Może wynikać z przewlekłej glomerulopatii (nefro-

patia IgA) oraz stosowania cyklosporyny A, która jest lekiem nefrotoksycznym. Ponadto u chorego rozwinęła się cukrzyca potransplantacyjna; obecnie jest leczony wyłącznie dietą. Przedstawiony przypadek stanowi potwierdzenie występowania kłębuszkowego zapalenia nerek jako przyczyny uszkodzenia nerek u biorców wątroby. Wykazano, że biopsja nerki jest bezpieczna, a jej wynik pozwala wdrożyć właściwe postępowanie terapeutyczne.

▶▶ Przedstawiony przypadek stanowi potwierdzenie występowania kłębuszkowego zapalenia nerek jako przyczyny uszkodzenia nerek u biorców wątroby. Wykazano, że biopsja nerki jest bezpieczna, a jej wynik pozwala wdrożyć właściwe postępowanie terapeutyczne◀◀

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono przypadek biorcy wątroby z kłębuszkowym zapaleniem nerek rozpoznany na podstawie biopsji nerki we wczesnym okresie po transplantacji. Omówiono postępowanie terapeutyczne w przypadku jednoczesnego uszkodzenia nerek oraz wątroby i przedstawiono losy pacjenta po pięciu latach po transplantacji.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 4, 237–239

Słowa kluczowe: przeszczepienie wątroby, kłębuszkowe zapalenie nerek

1. Weber M.L., Ibrahim H.N., Lake J.R. Renal dysfunction in liver transplant recipients: evaluation of the critical issues. *Liver Transpl.* 2012; 18: 1290–1301.
2. Pichler R.H., Huskey J., Kowalewska J. Kidney biopsies may help predict renal function after liver transplantation. *Transplantation* 2016; 10: 2122–2128.
3. Hartleb M. Nerki w przewlekłych chorobach nerek. *Gastroenterol. Klin.* 2011; 3: 106–120.
4. Ozkok A., Yildiz A. Hepatitis C virus associated glomerulopathies. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 7544–7554.

Piśmiennictwo