

Zastosowanie rytuksymabu we wczesnym nawrocie FSGS w nerce przeszczepionej – opis przypadku

Rituximab therapy in early recurrence of FSGS after kidney transplantation – case report

Aleksandra Musiała¹, Dorota Kamińska¹, Oktawia Mazanowska^{1,2}, Joanna Porażka³, Magdalena Krajewska¹

¹ Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

² Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

³ Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Pierwotne ogniskowe segmentalne kłębuszkowe zapalenie nerek (FSGS) jest poważnym problemem klinicznym, ponieważ nawraca u biorców po pierwszym przeszczepie w 30-40% przypadków i u powyżej 80% przypadków po drugim przeszczepie nerki. U znacznego odsetka biorców prowadzi do rozwoju zespołu nerczycowego i utraty przeszczepionej nerki. Przedstawiamy przypadek 21-letniego mężczyzny z FSGS obserwowanym od 3 roku życia, u którego zastosowanie rytuksymabu było skuteczne w leczeniu wczesnego nawrotu FSGS w przeszczepionej nerce. W literaturze opisano skuteczne zastosowanie rytuksymabu w profilaktyce i leczeniu nawrotu FSGS po transplantacji nerki. W świetle dostępnych danych zastosowanie rytuksymabu z towarzyszącymi zabiegami plazmaferezy wydaje się być najkorzystniejszą formą terapii dla biorców przeszczepu nerki z nawrotem FSGS po transplantacji. Konieczne są dalsze badania, aby określić docelową grupę pacjentów, którzy odniosą korzyść z wczesnego zastosowania rytuksymabu po transplantacji nerki. (*Farm Współ* 2019; 12: 59-63)

Słowa kluczowe: FSGS, rytuksymab, przeszczep nerki

Abstract

Primary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) recurs in 30 to 40% patients after first kidney transplantation and in more than 80% patients after the second transplant. FSGS recurrence is an important problem because it leads to the development of nephrotic syndrome and graft loss. Rituximab given early after transplantation was described to be effective in the prevention and treatment of FSGS recurrence in the graft. We present a case of 21-years old male with resistant primary FSGS from the age of three who was successfully treated with rituximab due to recurrent FSGS early after kidney transplantation. Rituximab given early after transplantation was described to be effective in the prevention and treatment of FSGS recurrence in the graft. Despite that described in literature patients populations are small this treatment should be considered as first-line treatment in recurrent primary FSGS. More studies are needed to identify particular patients who could be benefit from rituximab therapy. (*Farm Współ* 2019; 12: 59-63)

Keywords: FSGS, rituximab, kidney transplantation

Wstęp

Pierwotne ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych (ang. *focal segmental glomerulosclerosis*; FSGS) charakteryzuje się ogniskowym lub segmentalnym stwardnieniem pętli naczyńowych kłębuszka, widocznym w co najmniej jednym kłę-

buszku, ze sklerotyzacją oraz niekiedy szkliwieniem mezangium z obliteracją włócnicek kłębuszkowych. Pierwotny FSGS najczęściej przebiega pod postacią zespołu nerczycowego z nadciśnieniem tętniczym, obrzękami i krwinkomoczem. Rozpoznanie stawia się na podstawie biopsji nerki. FSGS jest przyczyną

40% przypadków zespołu nerczycowego u dorosłych (zapadalność 1,6-5,3 przypadków/mln/rok), prawie dwukrotnie częściej występuje u młodych mężczyzn. Jest istotnym problemem klinicznym, ponieważ prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek u 40% chorych w ciągu 5 lat a w ciągu 10 lat u 70% pacjentów [1]. Pierwotny FSGS spowodowany jest przez dotychczas nieznany rozpuszczalny czynnik, zwiększający przepuszczalność kłębuszkowej ściany naczyniowej i odpowiedzialny za ponowne uszkodzenie podocytów i nawrót choroby w nerce przeszczepionej. Jednym z najlepiej przebadanych potencjalnych czynników jest rozpuszczalna postać urokinazowego receptora aktywatora plazminogenu (suPAR), którego miano koreluje z natężeniem przebiegu pierwotnego FSGS, choć może być ono zależne od nasilenia reakcji zapalnej oraz czynności nerek. Drugim proponowanym czynnikiem patologicznym w pierwotnym FSGS jest cząsteczka CD 80 – jej zwiększona ekspresja na podocytach jest związana z nasileniem białkomoczu, a jej zablokowanie przez specyficzne przeciwciała monoklonalne – abatacept – prowadziło do szybkiego ustąpienia objawów klinicznych FSGS.

Hipotezę tę popiera obserwacja, iż natychmiastowe usunięcie nerki przeszczepionej i wszczepienie jej innemu biorcy powoduje ustąpienie podocytopatii w przeszczepionym narządzie. Opisano przypadek 5-letniego chłopca, u którego FSGS nawrócił w drugiej dobie po przeszczepie. Graft został usunięty w 27 dobie od zabiegu i niezwłocznie wszczepiony pacjentce z naczyniową nefropatią. Po transplantacji nie obserwowano wystąpienia białkomoczu [3].

Podstawą terapii pierwotnego FSGS (po wykluczeniu wtórnych postaci tej glomerulopatii) jest leczenie immunosupresyjne, które rozpoczyna się od podania glikokortykosteroidów. W przypadku braku uzyskania remisji stwierdza się steroidooporność i jest ona wskazaniem do włączenia inhibitora kalcyneuryny (cyklosporyny, takrolimusu) lub mykofenolanu mofetylu. W leczeniu nawrotów steroidowrażliwych zespołów nerczycowych stosowane są również cyklofosfamid i coraz częściej przeciwciała monoklonalne przeciw antygenowi CD20 – rytuksymab (oraz eksperymentalnie ofatumumab), a także przeciwciała monoklonalne przeciwko CD 80 – abatacept [1,4,5]. Pierwotny FSGS nawraca u 30-40% biorców po pierwszym oraz u ponad 80% biorców po drugim przeszczepie nerki w części przypadków prowadząc do utraty narządu [6].

Opis przypadku

Prezentujemy przypadek 21-letniego pacjenta z rozpoznaniem w 3 roku życia pierwotnym FSGS przebiegającym z wielolekoopornym ciężkim zespołem nerczycowym. Biopsja nerek była wykonywana 2-krotnie w 2005 r. i w 2007 r. (9 r.ż. i 11 r.ż.). W leczeniu pierwotnie stosowano: pulsy metyloprednizolonu z konwersją do prednizonu, chlorambucyl, cyklofosfamid, cyklosporynę A oraz mykofenolan mofetylu, bez efektu. W 2007 r. rozpoznano wirusowe zapalenie wątroby typu C, leczone interferonem i rybawiryną. Wobec braku remisji zespołu nerczycowego przebiegającego z wyniszczającym białkomoczem oraz współistnienia licznych powikłań terapii immunosupresyjnej zdecydowano o wykonaniu obustronnej nefrektomii w 16 r.ż. Pacjent był leczony nerkozastępczo, początkowo za pomocą hemodializ, następnie w programie dializ otrzewnowych przez 5 lat i ponownie hemodializowany z powodu niewydolności błony otrzewnej (listopad 2013 r.-czerwiec 2015 r.). Od listopada 2012 r. pacjent leczony był hormonem wzrostu z powodu niskorosłości w przebiegu przewlekłej choroby nerek.

W dniu 23.05.2015 r. wykonano zabieg przeszczepienia nerki od dawcy zmarłego. W okresie około-przeszczepowym masa ciała biorcy wynosiła 32 kg przy wzroście 133 cm. Pacjent był niskouczulony – wskaźnik PRA (ang. *panel reactive antibodies*, czyli stopień uczulenia na antygeny HLA występujące w danej populacji) wynosił 0% (maksymalnie 7%), stwierdzono 5 niezgodności w układzie HLA z dawcą, czas zimnego niedokrwienia wynosił 27 godzin. W immunosupresji zastosowano: w leczeniu indukcyjnym bazyliksymab oraz takrolimus, mykofenolan sodu, kortykosteroidy.

Nerka podjęła czynność bezpośrednio po zabiegu, w pierwszej dobie diureza wynosiła ok. 1500 ml, jednakże od początku obserwowano nasilony białkomocz z utratą dobową białka rzędu 30 g. W kolejnych dniach ilość wydzielanego moczu uległa szybkiemu zmniejszeniu aż do anurii w piątą dobie po zabiegu. Z uwagi na podejrzenie nawrotu FSGS w przeszczepionej nerce, równoległe z leczeniem nerkozastępczym, rozpoczęto leczenie plazmaferozami – wykonano 6 zabiegów między trzecim a siedemnastym dniem po transplantacji. Równocześnie rozpoczęto podawanie rytuksymabu – pierwszą dawkę leku (400 mg *i.v.*) podano po wykonaniu pierwszego zabiegu plazmaferazy, w czwartej dobie po przeszczepieniu. Obserwowano szybki przyrost diurezy, od 10 dnia po transplantacji pacjent nie wymagał hemodializ (w sumie przeprowadzono 3 zabiegi).

W 9 dobie po transplantacji wykonano biopsję nerki, w której w mikroskopii świetlnej nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości w tym cech FSGS i ostrego odrzucania.

Obserwowano stopniową poprawę czynności przeszczepionej nerki - w 17. dobie po przeszczepie (13. dobie od podania rytuksymabu) stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło 0,97 mg/dl, przy wciąż obecnym białkomoczu rzędu 6,2 g/d. Fenotypowanie limfocytów wykazało całkowitą deplecję w linii komórek B (CD19). W ciągu następnych miesięcy w przewlekłym leczeniu immunosupresyjnym stosowano takrolimus (6 mg/d), prednizon (5 mg/d) oraz mykofenolan sodu (720 mg/d).

W styczniu 2016 r., 7 miesięcy po przeszczepie nerki, w badaniach laboratoryjnych wykazano prawidłową czynność przeszczepionej nerki, bez występowania istotnego białkomoczu (stężenie kreatyniny 0,93 mg/dl, białkomocz 0,07 g/d). Z uwagi na repopulację limfocytów B do 169 kom./ μ l podano drugą dawkę rytuksymabu (500 mg).

W sierpniu 2016 r., 14 miesięcy po transplantacji ponownie stwierdzono wzrost liczebności limfocytów B i podano trzecią dawkę rytuksymabu (500 mg).

W ciągu następnego roku obserwowano powtarzające się epizody biegunki, okresowo z towarzyszącym podwyższeniem stężeń markerów zapalnych – CRP do 49,05 mg/l i leukocytozy 13,35 tys./ μ l z nadpłytkowością 547 tys./ μ l. W posiewie kału wyhodowano bakterie KES i *Candida*. Posiewy moczu były jałowe. Z powodu biegunki obserwowano spadek masy ciała o 2 kg oraz czasowe pogorszenie czynności nerki przeszczepionej związane z odwodnieniem. W antybiotykoterapii zastosowano ciprofloksacynę, amoksycylinę z kwasem klawulanowym czasowo zmniejszono dawkę mykofenolanu sodu a od września 2017 r. całkowicie zaprzestano jego podawania uzyskując czasową poprawę stanu klinicznego.

Ze względu na utrzymujący się niedobór żelaza wykonano gastroscopię i rozpoznano rumieniowe zapalenie błony śluzowej żołądka. Z uwagi na fakt, iż obraz kliniczny zaburzeń nasuwał podejrzenie choroby zapalnej jelit (podwyższone stężenia CRP przy prawidłowym stężeniu prokalcytoniny, wysokie stężenie kalprotektyny w kale) wykonano kolonoskopię, w której uwidoczniło się w całej okrężnicy odcinkowe zmiany zapalne z owrzodzeniami i objawem brukowania, które są charakterystyczne dla choroby Leśniowskiego-Crohna. Do terapii włączono mesalazynę 2 x 1 g i uzyskano normalizację rytmu wypróżnień. Chory

pozostaje pod opieką Poradni Transplantacyjnej na dwulekowej terapii immunosupresyjnej (takrolimusem i prednizonem). Funkcja nerki przeszczepionej jest prawidłowa. W badaniach z dnia 6.12.2018 r. stężenie kreatyniny w surowicy krwi było prawidłowe (0,97 mg/dl), przy również prawidłowym stężeniu białka całkowitego i albumin (odpowiednio: 6,7 g/dl i 4,8 g/dl) i nieobecnym białkomoczem. U pacjenta nadal jest obserwowany niedobór wzrostu, jednak ze względu na fakt, że od czasu transplantacji nerki uległ on zwiększeniu o 18 cm (do ok. 150 cm) odstąpiono od podania hormonu wzrostu.

Dyskusja

Opisany przypadek wskazuje na skuteczność zastosowania rytuksymabu we wczesnym leczeniu nawrotu FSGS w nerce przeszczepionej.

Rytuksymab jest chimerowym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, uzyskiwanym z kultur tkankowych komórek jajnika chomika chińskiego metodami inżynierii genetycznej. Wiąże się wybiórczo z antygenem przezbłonowym CD20 występującym wyłącznie na powierzchni prawidłowych oraz zmienionych nowotworowo limfocytów B.

Cząsteczki rytuksymabu, wiążąc się z antygenem CD20 na powierzchni limfocytów B, uruchamiają mechanizm prowadzący do lizy komórek w wyniku mechanizmów zależnych zarówno od układu dopełniacza jak i związanych z cytotoksycznością komórkową zależną od przeciwciał, a także w wyniku apoptozy. Macierzyste komórki dla limfocytów B, nieposiadające antygenu CD 20, nie są wrażliwe na działanie rytuksymabu i powodują repopulację po zakończeniu leczenia. Głównymi wskazaniami do stosowania rytuksymabu są chłoniaki grudekowe, przewlekła białaczka limfatyczna, reumatoidalne zapalenie stawów czy układowe zapalenie naczyń.

Mechanizm, tłumaczący działanie rytuksymabu w FSGS nie jest do końca wyjaśniony. Jego deplecyjne działanie jest skierowane przeciwko limfocytom B, które uważa się za odpowiedzialne za produkcję hipotetycznego przesączalnego czynnika powodującego podocytopatię w przebiegu FSGS. Chociaż monitorowanie liczby komórek B (CD19/20) służy do oceny skuteczności rytuksymabu, to nie stwierdzono korelacji pomiędzy liczbą komórek B i kliniczną efektywnością terapii w FSGS. Wykazano, że rytuksymab ma również zdolność do stabilizacji cytoszkieletu aktywny poprzez zmniejszenie ekspresji enzymów destabili-

zujących: sfingomielinofosfodiesterazy (SMPDL-3b) oraz kwaśnej sfingomielinazy (ASMazy) potwierdzając jego pozaimmunosupresyjne działanie w redukcji białkomoczu [5]. Rytuksymab jest podawany dożylnie, zwykle czterokrotnie, w odstępach 7-dniowych, w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała. Dawkowanie takie jest odwzorowaniem schematów stosowanych w hematologii [7]. Doniesienia na temat sposobu dawkowania, liczby dawek i skuteczności w leczeniu FSGS pochodzą z opisów pojedynczych przypadków lub serii przypadków.

Audard i wsp. opisują, że profilaktyczne podanie rytuksymabu u 4 chorych po drugim przeszczepie nerek chroni przed nawrotem FSGS w ciągu 12 miesięcy od zabiegu. U wszystkich pacjentów zastosowano jedną dawkę w dniu transplantacji, którą powtórzono u dwóch biorców po 7 dniach. Podobny schemat postępowania zastosował Kolonko i wsp. podając dwie dawki rytuksymabu w odstępie tygodnia w profilaktyce nawrotu zespołu nerczycowego u biorcy z pierwotnym FSGS uzyskując prawidłową czynność nerki przeszczepionej bez białkomoczu [8]. W największym opublikowanym badaniu opisano skuteczność zastosowania samego rytuksymabu (1 lub 2 dawek, 37 biorców) lub rytuksymabu w połączeniu z zabiegami plazmaferezy (28 biorców) w prewencji nawrotu FSGS po transplantacji. Nie dowiedziono, aby zastosowanie leczenia prewencyjnego zmniejszyło częstość nawrotów FSGS w porównaniu z grupą leczoną standardowo (62 vs 51%), jednakże przyczyniło się ono do zmniejszenia odsetka utraconych przeszczepów [9].

Większość autorów uważa, że zastosowanie prewencyjne rytuksymabu należy rozważyć u pacjentów mających wiele czynników ryzyka nawrotu FSGS po transplantacji. Do tych czynników należą: idiopatyczny FSGS, szybka progresja choroby do schyłkowej niewydolności nerek w nerkach własnych, młody wiek biorcy [10].

Do nawrotu FSGS po przeszczepieniu może dojść w różnym czasie, jednakże większość przypadków obserwowana jest w ciągu pierwszych 3 miesięcy po zabiegu. Do pojawienia się białkomoczu i gwałtownego załamania się funkcji filtracyjnej nerki przeszczepionej może dojść nawet w ciągu pierwszej doby po transplantacji. Opisano przypadek 58-letniego biorcy, u którego w biopsji nerki wykonanej 47 minut po transplantacji wykazano w mikroskopie elektronowym obrzęk podocytów i częściowe spłaszczenie wyrostków stopowatych podocytów z ich odwarstwieniem od kłębuszkowej

błony podstawnej, w następnej biopsji wykonanej w drugiej dobie po przeszczepieniu odwarstwienie dotyczyło już 90% podocytów [11].

Opisano w literaturze skuteczne zastosowanie rytuksymabu w leczeniu nawrotu FSGS po transplantacji nerki już po pojawieniu się objawów klinicznych – białkomoczu.

Koutrotsos i wsp. opisali 10 biorców przeszczepu nerki, u których po pojawieniu się białkomoczu wykonywano biopsję nerki i przy stwierdzeniu cech FSGS podawano wysokie dawki rytuksymabu – 1 g z powtórzeniem po 2 tygodniach. Dodatkowo stosowano plazmaferezę 5 zabiegów co miesiąc przez 6 miesięcy. Takie leczenie okazało się skuteczne u 9 z 10 pacjentów [12]. Garrouste wykazał, że zastosowanie rytuksymabu może być skuteczne w leczeniu nawrotu FSGS również u tych pacjentów, u których wcześniejsze leczenie samymi plazmaferezami nie przyniosło efektu lub którzy stali się zależni od plazmaferezy [13].

Ponieważ brak jest randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem rytuksymabu po transplantacji opisano duże rozbieżności w stosowanych dawkach. Podawano od jednej do nawet 6 dawek 375 mg/m², w odstępach jednodniowych, dwutygodniowych, miesięcznych lub rzadszych. Niektóre zespoły stosowały znacznie wyższe dawkowanie – 750 mg lub nawet 1 g [14,15]. Podejmowane są również próby zastosowania niskich dawek rytuksymabu w leczeniu nawrotu FSGS. Cho i wsp. opisali przypadek 29-letniego mężczyzny, u którego podanie niewielkiej dawki rytuksymabu (100 mg) 5 miesięcy po przeszczepie spowodowało ustąpienie białkomoczu. Wcześniej u pacjenta wykonano 9 zabiegów plazmaferezy, bez efektu. Dopiero podanie rytuksymabu spowodowało poprawę funkcji filtracyjnej nerek i spadek białkomoczu [16].

Podsumowując, nawrót FSGS po transplantacji w znacznym odsetku przypadków prowadzi do utraty przeszczepionej nerki. W prewencji i leczeniu jawnego klinicznie nawrotu FSGS największą skuteczność wykazano przy zastosowaniu rytuksymabu, w części przypadków w połączeniu z plazmaferezami, jednak takie postępowanie nie spowodowało remisji u wszystkich leczonych chorych. Do tej pory nie przeprowadzono odpowiednio skonstruowanych badań klinicznych określających grupy biorców, którzy odniosą korzyść z jego zastosowania, a także nie ustalono właściwego dawkowania i czasu trwania terapii. W świetle dostępnych badań zastosowanie

co najmniej jednej dawki rytuksymabu (375 mg/m²) z towarzyszącymi zabiegami plazmaferez wydaje się być najkorzystniejszą formą terapii dla biorców przeszczepu nerki z nawrotem FSGS po transplantacji.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Aleksandra Musiała

Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

ul. Borowska 213; 50-556 Wrocław

☎ (+48 71) 733 25 00

💻 klinef@am.centrum.pl

Piśmiennictwo/References

1. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(3):502-17.
2. Blosser CD, Bloom RD. Recurrent glomerular disease after kidney transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2017;26(6):501-8.
3. Gallon L, Leventhal J, Skaro A, et al. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after retransplantation. N Engl J Med 2012;366:1648-9.
4. Laurin LP, Gasim AM, Poulton CJ, et al. Treatment with Glucocorticoids or Calcineurin Inhibitors in Primary FSGS. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(3):386-94.
5. Beer A, Mayer G, Kronbichler A. Treatment Strategies of Adult Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Systematic Review Focusing on the Last Two Decades. Biomed Res Int. 2016;2016:4192578.
6. Ivanyi B. A primer on recurrent and de novo glomerulonephritis in renal allografts. Nat Clin Pract Nephrol 2008;4:446-57.
7. Kronbichler A, Bruchfeld A. Rituximab in adult minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. Nephron Clin Pract. 2014;128(3-4):277-82.
8. Kolonko A, Piecha G, Więcek A. Successful Preemptive Kidney Transplantation With Rituximab Induction in a Patient With Focal Segmental Glomerulosclerosis and Massive Nephrotic Syndrome: A Case Report. Transplant Proc. 2016;48(9):3092-4.
9. Alasfar S, Matar D, Montgomery RA et al. Rituximab and Therapeutic Plasma Exchange in Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis Postkidney Transplantation. Transplantation. 2018;102(3):115-20.
10. Kang HG, Ha IS, Cheong HI. Recurrence and Treatment after Renal Transplantation in Children with FSGS. Biomed Res Int. 2016;2016:6832971.
11. Maruyama M, Kitamura H, Akutsu N, et al. Focal segmental glomerular sclerosis recurrence with massive proteinuria and anuria immediately after kidney transplantation. Nephrology (Carlton). 2015;2:93-5.
12. Koutrotsos K, Charif R, Moran L, et al. Successful management of post-transplant focal segmental glomerulosclerosis with therapeutic plasma exchange and rituximab. Clin Exp Nephrol. 2019. doi: 10.1007/s10157-019-01690-0.
13. Garrouste C, Canaud G, Büchler M, et al. Rituximab for Recurrence of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis After Kidney Transplantation: Clinical Outcomes. Transplantation. 2017;101(3):649-56.
14. Messina M, Gallo E, Mella A, et al. Update on the treatment of focal segmental glomerulosclerosis in renal transplantation. World J Transplant. 2016;6(1):54-68.
15. Rudnicki M. FSGS Recurrence in Adults after Renal Transplantation. Biomed Res Int. 2016;2016:3295618.
16. Cho JH, Lee JH, Park GY, et al. Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis with a low dose rituximab in a kidney transplant recipient. Ren Fail. 2014;36(4):623-6.