



Wioletta Jarmużek, Barbara Piątosza, Jacek Rubik, Ryszard Grenda

Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

## Skuteczność rituximabu w leczeniu nawrotu zespołu nerczycowego po transplantacji nerki o przebiegu klinicznym zależnym od plazmaferezy — opis przypadku

### STRESZCZENIE

Leczenie nawrotu zespołu nerczycowego po transplantacji nerki jest trudne i w znacznej części przypadków nieskuteczne. Stosowane dotąd metody leczenia — nasilenie immunosupresji oraz powtarzana plazmafereza — nie są skuteczne u około połowy chorych.

W przedstawianym przypadku 5,5-letniego pacjenta z natychmiastowym nawrotem zespołu nerczycowego po transplantacji po wykonaniu 18 zabie-

gów plazmaferezy stwierdzono „zależność” choroby od wymiany osocza — po zabiegu białkomocz zmniejszał się i ponownie zwiększał.

Do leczenia włączono rituximab w dawce  $4 \times 375$  mg/m<sup>2</sup> *i.v.* pod kontrolą liczby komórek B CD<sub>19</sub>. Użytko długotrwałą (8-miesięczną) remisję, której towarzyszyła deplecja komórek B CD<sub>19</sub> z krążenia. Nie odnotowano działań niepożądanych tego leczenia.

Forum Nefrologiczne 2009, tom 2, nr 4, 246–249

**Słowa kluczowe:** rituximab, zespół nerczycowy, plazmafereza

Spośród glomerulopatii nawracających po transplantacji nerki nawrót zespołu nerczycowego na podłożu ogniskowego szklwienia/stwardnienia kłębuszków (FSGS, *focal segmental glomerulosclerosis*) wyróżnia się szybkością pojawiania się objawów, albowiem w najcięższych przypadkach białkomocz występuje już w pierwszej dobie po operacji. Zjawisko to potwierdza mechanizm choroby, którego podłożem jest obecność w krążeniu preformowanego czynnika przepuszczalności białka — substancji biologicznej o powinowactwie do podocytów, produkowanej przez pobudzone limfocyty. Proces zwiększonej produkcji tego czynnika nie ustaje mimo zniszczenia własnych nerek pacjenta. W wybranych laboratoriach określa się jego aktywność jako współczynnik przepuszczalności albumin (*Palb*) i można ją potwierdzić, badając krew

dializowanych chorych, którzy utracili własne nerki wskutek FSGS oraz u osób z nawrotem glomerulopatii po transplantacji [1]. Wykazano *in vitro*, że działanie tego czynnika nie tylko powoduje białkomocz, ale może także zmieniać mikrostrukturę kłębuszka, między innymi w zakresie budowy nefryny, podocyny i białka CD2 [2]. W najbardziej agresywnych postaciach nawrotu zespołu nerczycowego po transplantacji (na ogół w przypadkach o podłożu FSGS) stosuje się skojarzone postępowanie składające się z powtarzanych zabiegów plazmaferezy oraz nasilenia immunosupresji, co można uzyskać przez zwiększenie dawek/stężenia cyklosporyny A, steroidów bądź dodanie cyklofosfamidu [3, 4]. Wykonanie zabiegu plazmaferezy ma na celu doraźne usunięcie krążącego czynnika przepuszczalności białka, którego aktywność jest wprost proporcjonalna

#### Adres do korespondencji:

dr n. med. Wioletta Jarmużek  
Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek  
i Nadciśnienia Tętniczego  
Instytut „Pomnik-Centrum  
Zdrowia Dziecka”  
Al. Dzieci Polskich 20, 04–730 Warszawa  
tel./faks: (022) 815 15 41  
e-mail: w.jarmuzek@czd.pl

do ryzyka nawrotu FSGS. Terapeutyczna wymiana osocza wykonywana u tych chorych na ogół doraźnie powoduje zmniejszenie strat białka, niemniej ten efekt jest zwykle przemijający i z tego powodu zabiegi się powtarza. Ich liczba może sięgać kilkunastu, co wskazuje na „zależność” choroby od plazmaferezy [5, 6]. U niektórych chorych wymiana osocza w ogóle nie jest skuteczna [7]. W pojedynczych przypadkach próbowano opanować nawrót glomerulopatii po transplantacji (na podłożu FSGS i nefropatii błoniastej) za pomocą rituximabu, zakładając, że uzyskiwana tą drogą eliminacja limfocytów B CD<sub>20</sub> będzie skutkowała remisją białkomoczu. Opisano zarówno powodzenie, jak i brak skuteczności takiego postępowania [8–10].

W artykule przedstawiono przypadek zastosowania rituximabu w leczeniu nawrotu zespołu nerczycowego po transplantacji nerki ze zwłok u pacjenta, u którego stwierdzono zależność białkomoczu od powtarzanej plazmaferezy.

## OPIS PRZYPADKU

Chłopiec 5,5-letni z zespołem nerczycowym na podłożu (potwierdzonego biopsją) ogniskowego szkliwiejącego kłębuszkowego zapalenia chorował od 15. miesiąca życia. Choroba pierwotna była oporna na wszystkie stosowane formy terapii: steroidy (w tym uderzeniowe dawki metyloprednizolonu), cyklosporynę A oraz cyklofosfamid. Po 2 latach trwania choroby, po obustronnej nefrektomii — wykonanej ze względu na nieopanowane straty białka z moczem — rozpoczęto dializoterapię metodą ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej (CADO). W lipcu 2008 roku przeszczepiono nerkę ze zwłok. W protokole immunosupresji zastosowano cyklosporynę A, mykofenolan mofetylu oraz steroidy.

Od pierwszej doby po transplantacji występował białkomocz, który w drugiej dobie osiągnął wartość 8200 mg/dl. Wówczas podano pierwszy „puls” metyloprednizolonu (10 mg/kg *i.v.*) oraz rozpoczęto zabiegi plazmaferezy (suplement — 5% albuminy). Białkomocz ustąpił dopiero po 12 pulsach metyloprednizolonu oraz po 8 zabiegach plazmaferezy. W 40. dobie obserwacji wystąpił kolejny nawrót białkomoczu (do 600 mg/dl). Wykonano kolejne 4 zabiegi plazmaferezy, uzyskując remisję. Po 14. dniach od zakończenia terapii ponownie pojawił się narastający białkomocz. Po raz trzeci wdrożono terapię powtarzanymi zabiegami plazmaferezy, wykonując je raz w ty-

godniu przez 6 kolejnych tygodni. Po wymianie osocza nasilenie białkomoczu malało, po czym ponownie narastało przed kolejnym zabiegiem. W tej sytuacji rozpoznano zależność choroby od plazmaferezy i ustalono wskazania do rozpoczęcia leczenia rituximabem. Użytkowano świadomą zgodę rodziców pacjenta na leczenie.

Lek podawano dożylnie w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała co 7 dni. Łącznie podano 4 dawki. W tym czasie zaprzestano wykonywania zabiegów plazmaferezy.

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia monitorowano liczbę limfocytów B CD<sub>19</sub><sup>+</sup> (reprezentatywnych dla puli B CD<sub>20</sub>) przy użyciu cytometru przepływowego oraz przeciwciał monoklonalnych anti-CD<sub>19</sub> firmy Becton Dickinson [11].

Białkomocz stopniowo ulegał obniżeniu i po 4. dawce leku uzyskano jego pełne ustąpienie. Towarzyszyła temu pełna deplecja komórek B CD<sub>19</sub> z krążenia, utrzymująca się do 4. miesiąca leczenia. W 8. miesiącu obserwacji stwierdzono obecność 17 komórek B CD<sub>19</sub>/ml. Dane na temat liczby komórek i wielkości strat białka przedstawiono w tabeli 1. Obecnie, po 8 miesiącach od zakończenia leczenia, chłopiec pozostaje w fazie remisji choroby, otrzymuje prednizon w dawce 0,1 mg/kg, mykofenolan mofetylu w dawce 1,1 g/m<sup>2</sup> oraz cyklosporynę A w dawce 6,7 mg/kg (C<sub>0</sub> = 160 ng/ml). Nie obserwowano ani doraźnych, ani odległych działań niepożądanych rituximabu.

## DYSKUSJA

Rituximab jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym antygen CD<sub>20</sub> na powierzchni limfocytów B. Cząsteczki rituximabu, wiążąc się z antygenem CD<sub>20</sub> na limfocytach B, uruchamiają mechanizm prowadzący do lizy i apoptozy komórek. Podanie leku istotnie zmniejsza pulę limfocytów B krążących we krwi oraz występujących w węzłach chłonnych [12, 13]. Rituximab stworzono w celu leczenia schorzeń limfoproliferacyjnych, niemniej z czasem pojawiły się doniesienia o skuteczności tego leku między innymi także w nefrologii i transplantologii. Znalazł on zastosowanie w leczeniu zależnego od tradycyjnej terapii zespołu nerczycowego lub w przypadkach opornych na to leczenie [14–18]. W transplantologii był stosowany do eliminacji przeciwciał anti-HLA u wysoko uczulonych chorych [19], leczenia humoralnego ostrego odrzucania [20], w celu umożliwienia przeszczepienia niezgod-

►►Wykonanie zabiegu plazmaferezy ma na celu doraźne usunięcie krążącego czynnika przepuszczalności białka, którego aktywność jest wprost proporcjonalna do ryzyka nawrotu FSGS ◀◀

**Tabela 1.** Liczba komórek B CD<sub>19</sub> we krwi obwodowej oraz wielkość strat białka z moczem w trakcie leczenia rituximabem i po zakończeniu terapii

	Przed pierwszą dawką	Przed drugą dawką	Przed trzecią dawką	Przed czwartą dawką	Po 4 miesiącach od zakończenia leczenia	Po 8 miesiącach od zakończenia leczenia
Liczba komórek B CD <sub>19</sub> [kom./μl]	257	0	0	0	0	17
Białkomocz [mg/dobę]	2600	301	628	196	0	0

nej grupowo nerki [21, 22] oraz w nawrocie glomerulopatii [9, 10, 23]. Nie ma jednoznacznych danych na temat koniecznej liczby dawek ani korelacji między liczbą komórek B CD<sub>19/20</sub> i kliniczną skutecznością terapii w przypadkach nawrotu glomerulopatii. W opisywanym przypadku zastosowano 4 „klasyczne” dawki 375 mg/m<sup>2</sup> w odstępach 7-dniowych. Podobny schemat podawania leku był stosowany u opisanych chorych nefrologicznych, w tym u pacjentów z nefropatią błoniastą objętych badaniem prospektywnym [24].

W prezentowanym przypadku podawano stałą dawkę leku, nie zmieniając jej zależ-

nie od liczby limfocytów B CD<sub>19</sub>. Jak wynika z badania prospektywnego leczenia rituximabem nefropatii błoniastej u chorych dorosłych, nie ma korelacji między liczbą komórek a efektem klinicznym (wielkością strat białka) [24]. Z drugiej strony, ta sama grupa badaczy kilka lat po pierwszym doniesieniu opublikowała dane wskazujące na możliwość ograniczenia liczby dawek leku, o ile po podaniu jednej dawki deplecja limfocytów B jest długotrwała, przy czym, jak podano, to ograniczenie nie wpływało na odległą skuteczność leczenia nefropatii błoniastej [25]. W raporcie Yabu, w którym opisano niepowodzenie leczenia rituximabem u 4 dorosłych, podawano od 1 do 6 dawek leku i nie wykazano korelacji odpowiedzi klinicznej ani z liczbą dawek, ani z liczbą komórek B CD<sub>20</sub> [9].

Opisany przypadek wskazuje na możliwość przerywania zależności nawrotu glomerulopatii na podłożu FSGS od plazmaferezy u dziecka po transplantacji nerki. Jak podkreślono w jednej z ostatnich publikacji na ten temat, opisującej leczenie zarówno osób dorosłych, jak i dzieci z nawrotem zespołu nerczycowego po transplantacji, podawanie rituximabu sprzyja osiągnięciu długiej remisji zwłaszcza u młodszych dzieci, w odróżnieniu od chorych dorosłych [26].

## Piśmiennictwo

1. Savin V., Sharma R., Sharma M. i wsp. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N. Eng. J. Med.* 1996; 334: 878–883.
2. Coward R., Foster R.R., Patton D. i wsp. Nephrotic plasma alters slit diaphragm-dependent signalling and translocates nephrin, podocin and CD2 associated protein in cultured human podocytes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 629–637.
3. Weber S., Tönshoff B. Recurrent of focal segmental glomerulosclerosis in children after renal transplantation: clinical and genetic aspects. *Transplantation* 2005; 80 (S1): S128–S134.
4. Cochat P., Fargue S., Mestrallet G. i wsp. Disease recurrence in paediatric renal transplantation. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 2097–2108.
5. Grenda R., Prokurat S., Rubik J., Śmirska E., Kaliciński P. Extracorporeal therapy in transplant patients: Plasmapheresis post-renal transplantation. *Pediatr. Transplant.* 2003; 7 (S4): 118.
6. Pardon A., Audard V., Caillard S. i wsp. Risk factors and outcome of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult renal transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 1053–1059.
7. Masutani K., Katafuchi R., Ikeda H. i wsp. Recurrent nephrotic syndrome after living-related renal transplantation resistant to plasma exchange: report of two cases. *Clin. Transplant.* 2005; 19 (S14): 59–64.
8. Hristea D., Hadaya K., Marangon N. i wsp. Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation by plasmapheresis and rituximab. *Transplant. Int.* 2007; 20: 102–105.
9. Yabu J.M., Ho B., Scandling J.D., Vincenti F. Rituximab failed to improve nephrotic syndrome in renal transplant patients with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Am. J. Transplant.* 2008; 8: 222–227.
10. Gallon L., Chhabra D. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for the treatment of recurrent idiopathic membranous nephropathy in a renal transplant patients. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 3017–3021.
11. Pirruccello S.J., Johnson D.R. Reagents for flow cytometry: monoclonal antibodies and hematopoietic cell antigens. W: Keren D.F., Hanson C.A., Hanson P.E. (red.). *Flow cytometry and clinical diagnosis.* ASCP, Chicago 1994; 56–91.
12. Johnson P.W., Glennie M. Rituximab: mechanisms and applications. *Br. J. Cancer* 2001; 85: 1609–1623.
13. Pescovitz M.D. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 859–866.

14. Guignon V., Dallochio A., Baudouin V. i wsp. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 1269–1279.
15. Ahmed M.S., Wong C.F. Rituximab and nephrotic syndrome: a new therapeutic hope? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 11–17.
16. Bagga A., Sinha A., Moudgil A. Rituximab in patients with steroid resistant nephrotic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2751–2752.
17. Benz K., Dotsch J., Rascher W. i wsp. Change of the course of steroid- dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19: 794–797.
18. Kamar N., Faguer S., Esposito L. i wsp. Treatment of focal segmental glomerular sclerosis with rituximab: 2 case reports. *Clinical Nephrology* 2007; 67: 250–254.
19. Vieira C.A., Agarwal A., Book B.K. i wsp. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: safety, pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Transplantation* 2004; 77: 524–548.
20. Faguer S., Kamar N., Guilbeaud-Frugier C. i wsp. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transplantation* 2007; 83: 1277–1280.
21. Goldstein M.J., Lee S., Guarrera J.V. i wsp. Rituximab rescue therapy for refractory antibody mediated rejection after kidney transplantation. *Am. J. Transpl.* 2005; 5 (S11): 397–398.
22. Tyden G., Kumlien G., Genberg H. i wsp. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 145–148.
23. Meyer I.N., Thaiss F., Stahl A.L. Immunoadsorption and rituximab therapy in a second living-related kidney transplant patient with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Transpl. Int.* 2007; 20: 1066–1069.
24. Ruggenti P., Churchiu C., Brusegan V. i wsp. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one year prospective study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 1851–1857.
25. Cravedi P., Ruggenti P., Sghirlanzoni M., Remuzzi G. Table titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2: 932–937.
26. Hickson L.T., Gera M., Amer H. i wsp. Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis: outcomes and response to therapy for recurrence. *Transplantation* 2009; 87: 1232–1239.