

Jolanta Gozdowska

Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii, Instytut Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przygotowanie i przeszczepienie nerki u pacjenta wysoko immunizowanego

STRESZCZENIE

Immunizacja pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepienia nerki, wyrażona wysokim odsetkiem PRA, wiąże się z wydłużeniem czasu oczekiwania na przeszczepienie narządu oraz z wysokim ryzykiem jego odrzucenia. Problem ten dotyczy w szczególności pacjentów wysoko immunizowanych z PRA > 80%. Zaprezentowany opis przypadku dotyczy 34-letniej pa-

cjentki oczekującej przez 4 lata na pierwsze przeszczepienie nerki z maksymalnym PRA wynoszącym 100%, która została zakwalifikowana do odczulania dużymi dawkami immunoglobuliny ludzkiej, w wyniku czego stopień immunizacji uległ obniżeniu i z powodzeniem przeszczepiono jej nerkę od dawcy zmarłego.

Forum Nefrologiczne 2008, tom 1, nr 3, 147–151

Słowa kluczowe: immunizacja, odczulanie, immunoglobulina ludzka, przeszczepianie nerek

WSTĘP

Warunki optymalne pomiędzy dawcą i biorcą obejmują: zgodność grup głównych krwi (AB0), najmniejszą niezgodność w HLA klasy I *loci* A i B oraz klasy II *locus* DR, nieobecność u biorcy przeciwciał limfocytotoksycznych PRA (*panel reactive antibodies*), a także ujemny wynik próby krzyżowej z ostatnią i historyczną surowicą.

Około 30% oczekujących na przeszczepienie nerki klasyfikowanych jest jako „uczuleni” (PRA > 20%). Połowa z nich osiąga PRA > 80% (wysoko uczuleni). Czas oczekiwania tych chorych na przeszczepienie wydłuża się do ponad 3 lat [1]. Wysoko immunizowani oczekujący na przeszczepienie to potencjalni biorcy, u których w surowicy krwi wykrywa się tzw. preformowane przeciwciała. Powstają one w wyniku ekspozycji na obce antygeny HLA:

- na skutek wielokrotnych przetoczeń krwi;
- podczas ciąży;
- podczas wcześniejszych przeszczepień narządu lub narządów;

— w przebiegu uogólnionych infekcji bakteryjnych i wirusowych;

— po szczepieniach ochronnych, które mogą nasilać wytwarzanie alloprzeciwciał [2].

Według danych Centrum Organizacyjno-Koordinacyjnego ds. Transplantacji Poltransplant odsetek pacjentów wysoko immunizowanych (PRA > 80%) w Polsce w 2007 roku wynosił 1,62% (n = 26) wszystkich pacjentów znajdujących się na liście biorców (n = 1621). Średni czas oczekiwania na przeszczepienie wynosił 5 lat i 3 miesiące. Najdłuższy zanotowany czas pozostawania pacjenta na Krajowej Liście Biorców wynosił 18 lat i 5 miesięcy.

Celem odczulania pacjentów wysoko immunizowanych jest skrócenie czasu oczekiwania na przeszczepienie nerki oraz zmniejszenie ryzyka odrzucenia przeszczepionego narządu poprzez eliminację alloprzeciwciał [3]. W tym celu stosuje się:

- immunoglobulinę ludzką (IgG) — 1 lub 2 g/kg mc.;
- małe dawki globuliny anty-CMV — 100–150 mg/kg mc.;
- przeciwciała anty-CD 20 (Rituximab);

►►Wysoko immunizowani oczekujący na przeszczepienie to potencjalni biorcy, u których w surowicy krwi wykrywa się tzw. preformowane przeciwciała◀◀

Adres do korespondencji:
dr med. Jolanta Gozdowska
Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii
Instytut Transplantologii WUM
ul. Nowogrodzka 59
02–006 Warszawa
tel.: (0 22) 502 12 32
faks: (0 22) 502 21 26
e-mail: jola-md@prokonto.pl

▶▶Preparaty immunoglobulin powinny być podawane powoli, przez kilka godzin. Standardowa dawka wynosi 2 g/kg mc. do maksymalnej, jednorazowej 140 g◀◀

- plazmaferezę;
- immunoadsorcję;
- immunosupresję: indukcję przeciwciałami poliklonalnymi (ATG lub tymoglobulina) lub przeciwciałami monoklonalnymi (anty IL-2-R) oraz leczenie podtrzymujące obejmujące glikokortykosteroidy, takrolimus i mykofenolan mofetilu (GKS+Tac+MMF).

Odczulanie dużymi dawkami immunoglobulin zostało wprowadzone przez Głotza i upowszechnione przez Jordana [4, 5]. Immunoglobuliny modyfikują komórkowe i humoralne mechanizmy odpowiedzi immunologicznej. Preparaty immunoglobulin powinny być podawane powoli, przez kilka godzin. Standardowa dawka wynosi 2 g/kg mc. do maksymalnej, jednorazowej 140 g [5].

W Klinice Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii opracowano program „Optymalizacja leczenia pacjentów wysoko immunizowanych oczekujących na przeszczepienie nerki poprzez podawanie dużych dawek immunoglobulin”, który został zaakceptowany i sfinansowany ze środków Narodowego Programu Medycyny Transplantacyjnej Polgraft na lata 2006–2009. Do leczenia zakwalifikowano dorosłych pacjentów wysoko immunizowanych (PRA > 80%) ze schyłkową niewydolnością nerek znajdujących się na Krajowej Liście Oczekujących. Terapia odczulająca polegała na podaniu wlewów immunoglobuliny ludzkiej w dawce 1g/kg mc. po zabiegu dializy, raz w miesiącu przez 4 kolejne miesiące.

Po zakwalifikowaniu pacjenta do przeszczepienia protokół immunosupresyjny obejmował:

- terapię indukcyjną — takrolimus w dawce 0,1 mg/kg doustnie + mykofenolan mofetilu w dawce 1 g doustnie + 6-godzinny dożylny wlew surowicy antytymocytarnej ATG w dawce 3 mg/kg + bolus metylprednizolonu (500 mg *i.v.*) w trakcie operacji;
- po przeszczepieniu:
 1. ATG 3 mg/kg dożylny wlew 6-godzinny przez 7 dni pod kontrolą liczby komórek CD3;
 2. MMF 1 g *p.o.* 2 razy dziennie;
 3. metylprednizolon 250 mg *i.v.* w pierwszym dniu po operacji i 125 mg *i.v.* w drugim dniu po operacji, a następnie prednizon 0,3 mg/kg lub 20 mg/d. przez 15 dni;
 4. takrolimus pod kontrolą stężenia leku we krwi pełnej (15 ng/ml w ciągu pierwszego miesiąca, 10 ng/ml w ciągu drugiego miesiąca, a następnie 5 ng/ml).

W celu wykrywania subklinicznego ostrego odrzucania oraz odrzucania humoralnego (złogi fragmentu dopełniacza C4d w kapilarach okołocewkowych) zaplanowano protokolarne biopsje nerki po 1, 3, 6 i 12 miesiącach od przeszczepienia.

OPIS PRZYPADKU

Trzydziestoczteroletnia kobieta w V stadium przewlekłej choroby nerek, prawdopodobnie w przebiegu przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek (rozpoznanie bez biopsji), leczona nerkozastępczo metodą powtarzalnych hemodializ, wysoko immunizowana (PRA = 100%), została zakwalifikowana do terapii dużymi dawkami immunoglobuliny ludzkiej.

WYWIAD

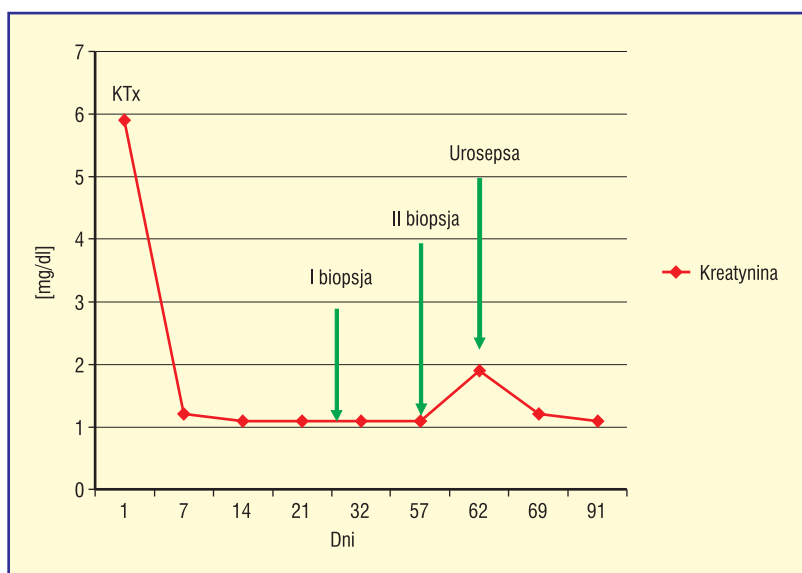
W dzieciństwie pacjentka chorowała na częste anginy, z tego powodu wykonano u niej tonsillektomię. Objawy choroby nerek pod postacią białkomoczu nienerczycowego pojawiły się w 1998 roku podczas pierwszej ciąży i nasiliły się w trakcie drugiej ciąży w 2002 roku. Od tego czasu dynamicznie narastały parametry nerkowe. Nie wykonywano biopsji nerki. Stosowano jedynie leczenie objawowe. Choroba nerek osiągnęła V stadium w 2003 roku, rozpoczęto wówczas hemodializoterapię. Zabiegi odbywały się 3 razy w tygodniu, trwały 4,5 godz. Przebiegały bez większych powikłań, okresowo stwierdzano spadki ciśnienia tętniczego podczas zabiegów w związku z dużym przyrostem masy ciała w okresie między hemodializami. W 2004 roku pacjentka została zgłoszona i zakwalifikowana do przeszczepienia nerki. Pierwsze oznaczenie PRA z 4 kwietnia 2004 roku wynosiło 77%. W kolejnych latach PRA osiągnęło 100%. Pacjentce nie przetaczano preparatów krwiopochodnych, które mogłyby być przyczyną wzrostu stopnia immunizacji.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono dobry stan ogólny chorej. Wzrost — 163 cm, masa ciała — 75,5 kg, BMI — 25, HR — 72/min, ciśnienie tętnicze — 120/80 mm Hg. Z odchyień od stanu prawidłowego: gardło — stan po usunięciu migdałków podniebiennych, przetoka tętniczo-żylna na lewym przedramieniu, blizna po cięciu cesarskim w linii pośrodkowej brzucha.

W badaniach dodatkowych: grupa krwi A Rh dodatni, stwierdzono obecność przeciw-

ciał typu zimnego o swoistości anty Le^a z układu Lewis, PRA z 28 sierpnia 2007 roku = 88%, markery serologiczne WZW typu B i C ujemne, bez niedokrwistości (Hb — 12,1 g/dl, HT — 38,4%, erytrocyty — 4,34 G/l), bez zaburzeń gospodarki lipidowej, cukrzycy, a także bez zaburzeń białkowych. Gospodarka wapniowo-fosforanowa była prawidłowo kontrolowana.

Pacjentka znalazła się w grupie 10 pacjentów wysoko immunizowanych, zakwalifikowanych do leczenia dużymi dawkami immunoglobuliny ludzkiej. Zgłaszała się do Kliniki Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Instytutu Transplantologii na podanie leku w dawce 1 g/kg mc. (75 g) w dniach: 22 stycznia, 18 lutego, 19 marca oraz 15 kwietnia 2008 roku. Podczas wlewów immunoglobuliny ludzkiej nie obserwowano powikłań wczesnych ani późnych. Po zakończeniu terapii pacjentka została umieszczona na Krajowej Liście Biorców jako *urgens* w celu zwiększenia szansy na przeszczepienie nerki. W dniu 28 czerwca 2008 roku wytypowano ją do przeszczepienia nerki w Instytucie Transplantologii; PRA przed przeszczepieniem wynosiło 63%. Pomiędzy dawcą a biorcą wystąpiły 3 niezgodności. Po wykluczeniu przeciwwskazań do przeszczepienia nerki podano immunosupresję indukcyjną: wlew IgG 1,0 g/kg mc. *i.v.* (75 g), ATG 200 mg *i.v.*, MMF 1,0 g *p.o.*, takrolimus 7,0 mg *p.o.* Zabieg przebiegał bez powikłań, podczas operacji pojawiła się diureza, osiągając wielkość 3000 ml w drugiej dobie pooperacyjnej. Stężenie kreatyniny systematycznie obniżało się, osiągając wartość 1,2 mg/dl w 10. dobie po zabiegu. Kontynuowano leczenie ATG, podając łącznie 4 dawki po 200 mg *i.v.* pod kontrolą CD3 oraz prednizon, MMF i takrolimus, monitorując ich stężenie we krwi. W 26. dobie po przeszczepieniu wykonano protokolarną biopsję nerki przeszczepionej, w której stwierdzono cechy ostrego odrzucania komórkowego śródmiąższowego i naczyńowego IIA według klasyfikacji z Banff'05. Badanie immunohistochemiczne na obecność złogów C4d wypadło ujemnie. Zastosowano wlew IgG w dawce 1,0 g/kg mc. (75 mg) oraz 3 pulsy 500 mg metylprednizolonu. Przez cały okres obserwacji stężenie kreatyniny utrzymywało się na poziomie 1,1–1,5 mg/kg. Pacjentka została wypisana ze szpitala w 32. dobie po przeszczepieniu nerki ze stężeniem kreatyniny 1,1 mg/dl (klirens kreatyniny wg C-G 79,8 ml/min/1,73 m²). W 57. dobie po przeszczepieniu wykonano kolejną biopsję protokolarną, w której — co zaskakujące — zostały opisane zmiany speł-



Rycina 1. Stężenie kreatyniny podczas 3-miesięcznej obserwacji po przeszczepieniu nerki

niające kryterium ostrego odrzucania naczyńowego IIA według klasyfikacji z Banff'05. Podobnie do wyniku pierwszej biopsji, nie stwierdzono obecności złogów C4d w kapilarach okołocewkowych. Pacjentka otrzymała 3 wlewy metylprednizolonu (250 mg), zwiększono także dawkę immunosupresji podstawowej (MMF do 2 × 1250 mg). Skutkiem intensyfikacji leczenia immunosupresyjnego było wystąpienie posocznicy z dróg moczowych o etiologii *Escherichia coli*. Pacjentka była hospitalizowana przez okres 10 dni. Stężenie kreatyniny przejściowo wzrosło do 1,5 mg/dl, a po kilku dniach antybiotykoterapii (meropenem) obniżyło się do 1,1 mg/dl (ryc. 1). Pomimo wysokiego ryzyka odrzucenia przeszczepionego narządu zmniejszono dawkę prednizonu z 15 mg do 12,5 mg, a następnie do 10 mg, mykofenolanu mofetilu z 2 × 1250 mg do 2 × 750 mg i takrolimusa z 2 × 3 mg do 2 × 2 mg.

Aktualnie minęły 3 miesiące od przeszczepienia nerki, której czynność jest prawidłowa (stężenie kreatyniny 0,9 mg/dl, klirens kreatyniny według C-G 97,5 ml/min/1,73 m²). Planowane jest wykonanie kolejnej biopsji protokolarnej, po 3 i 6 miesiącach od przeszczepienia nerki ze względu na nadal wysokie ryzyko jej odrzucenia.

DYSKUSJA

Odczulanie dużymi dawkami immunoglobulin zostało wprowadzone przez Glotza i upowszechnione przez Jordana [9, 10]. Immunoglobuliny modyfikują komórki i hu-

Tabela 1. Kliniczne zastosowanie preparatów immunoglobulin w transplantologii

1. W celu redukcji wysokiego miana preformowanych przeciwciał anti-HLA u uczulonych chorych oczekujących na zabieg przeszczepienia nerki od dawcy zmarłego
2. W celu przygotowania zabiegu przeszczepienia nerki od dawcy żywego w przypadku dodatniego wyniku testu cytotoksycznego bądź w przypadku niezgodności w układzie grup głównych krwi
3. Leczenie ostrego odrzucania humoralnego
4. Leczenie niektórych infekcji wirusowych po transplantacji

moralne mechanizmy odpowiedzi immunologicznej. Zawarte w nich przeciwciała antyidiotypowe zmniejszają cytotoksyczność alloprzeciwciał, hamują wytwarzanie przeciwciał anti-HLA i indukują długotrwałą immunosupresję lub eliminację reaktywnych limfocytów T i B. Poprzez interakcję z receptorem Fc na komórkach prezentujących antygen blokują aktywację limfocytów T. Hamują także aktywność składowych dopełniacza C3b i C4b, sekrecję i aktywność cytokin, proliferację i aktywację limfocytów T i B, aktywację komórek endotelium oraz zwiększają apoptozę limfocytów B.

Preparaty immunoglobulin powinny być podawane powoli przez kilka godzin. Standardowa dawka stosowana ze wskazań wymienionych w tabeli 1 wynosi 2 g/kg mc. do maksymalnej, jednorazowej 140 g (tab. 1) [5].

Metodę odczulania z zastosowaniem dużych dawek immunoglobulin upowszechnili Jordan i wsp. [6]. Efektywność odczulania oceniano testem *in vitro*, który polegał na dodawaniu immunoglobulin i dopełniacza do mieszaniny surowicy biorcy i limfocytów dawcy. Pacjentom, u których w wykonanym teście wystąpiło zahamowanie cytotoksyczności, podawano immunoglobuliny we wlewie dożylnym w dawce 2 g/kg mc. Jeśli pacjent posiadał dawcę rodzinnego, otrzymywał jeden wlew immunoglobulin podczas dializy. Jeśli próba krzyżowa wypadła ujemnie, w ciągu 24–72 godzin wykonywano przeszczepienie nerki. U pacjentów oczekujących na narząd od dawcy zmarłego podawano 4 wlewy immunoglobulin przez 4 kolejne miesiące. Wlew leku w tej samej dawce podawano po 30 dniach od zabiegu. Wśród 45 pacjentów przygotowywanych tą metodą wykonano 42 przeszczepienia (93%): 26 od dawców żywych i 16 od dawców zmarłych, w tym u 3 pacjentów przeszczepiono serce i nerkę, a u 1 wątrobę i nerkę. Ostre odrzucanie wystąpiło u 31% biorców. Trzech pacjentów (7%) straciło przeszczep w przebiegu ostrego, humoralnego odrzucenia. Dwuletnie przeżycie biorcy i przeszczepu wynosiło

odpowiednio: 97,6% i 89,1%. Ci sami badacze w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą (NIH IG02), które przeprowadzono w latach 1997–2000, podawali immunoglobuliny (IgG) lub placebo 101 dializowanym pacjentom z PRA > 50% (dawka IgG 2 g/kg mc. 1 × przez 4 kolejne miesiące) [7]. Trzydzieści pięć procent pacjentów z grupy IgG i 17% pacjentów z grupy placebo miało przeszczepioną nerkę, głównie od dawców zmarłych. Dwuletnie przeżycie przeszczepów wynosiło odpowiednio 80% i 75%. W badaniu opublikowanym w 2006 roku Jordan i wsp. [8] przedstawili wyniki odczulania immunoglobulinami 77 pacjentów dializowanych ze średnim PRA=83%. Badanie przeprowadzono w latach 2002–2005. Przeszczepieniu poddano 67 pacjentów (87%): 42 otrzymało narząd od dawcy żywego i 25 od dawcy zmarłego. Trzyletnie przeżycie pacjentów i przeszczepionych nerek wyniosło odpowiednio 97,5% i 87,1%. Ostre odrzucanie wystąpiło u 28% biorców, 5 pacjentów utraciło przeszczepiony narząd. W indukcji stosowano tymoglobulinę lub Zenapax, a w leczeniu długotrwałym takrolimus, MMF oraz prednizon. Akalin i wsp. [9] wykazali skuteczność mniejszych dawek immunoglobulin. Pacjentom uczulonym z dodatnią próbą krzyżową CDC z limfocytami B i dodatnim testem wykonywanym metodą cytometrii przepływowej autorzy podawali 3 wlewy IgG w dawce 100 mg/kg mc. w dniu transplantacji i co 2. dzień po zabiegu, łącznie z indukcją tymoglobuliną stosowaną przez 5 dni.

W Klinice Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii WUM zastosowano zredukowane do 1 g/kg mc. dawki immunoglobuliny ludzkiej ze względu na jej wysoki koszt. W przypadku opisanej pacjentki uzyskano obniżenie stopnia immunizacji (redukcja PRA ze 100% do 66%), co pozwoliło na dobór dawcy i przeszczepienie nerki. Nie uchroniło to chorej od wystąpienia reakcji ostrego odrzucenia, którą rozpoznano dzięki biopsjom protokolarnym.

Stan kliniczny i wyniki badań dodatkowych (USG, badania laboratoryjne) nie wskazywały na toczący się proces odrzucania. W ocenie histopatologicznej nie stwierdzono humoralnego komponentu odrzucania, która wyraża się obecnością złogów C4d w kapilarach okołocewkowych.

WNIOSKI

Stosowanie dużych dawek immunoglobuliny ludzkiej do odczulania pacjentów wy-

soko immunizowanych jest bezpieczną i skuteczną metodą zwiększającą szansę uczulonego pacjenta na przeszczepienie nerki. Leczenie to nie chroni jednak przed wystąpieniem reakcji ostrego odrzucania przeszczepionego narządu. Dlatego ważne jest przestrzeganie protokołu obejmującego wykonywanie biopsji i, jeśli to możliwe, oznaczanie poziomu przeciwciał przeciwko dawcy (DSA, *donor specific antibody*). Wysokie koszty immunoglobuliny ludzkiej oraz badań immunologicznych ograniczają możliwości ich stosowania.

»»Wysokie koszty immunoglobuliny ludzkiej oraz badań immunologicznych ograniczają możliwości ich stosowania««

1. Terasami P.I. Humoral theory of transplantation. *Am. J. Transplant.* 2003; 3: 665–673
2. Boratyńska M. Transplantacja nerki wysoko uczulonym biorcom. *Post. Hig. Med. Dosw.* 2005; 59: 377–385.
3. Durlík M. Management of highly sensitized patients — deceased donor. *Ann. Transplant.* 2006; 2: 32–34.
4. Glotz D., Antonie C., Julia P. i wsp. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg). *Am. J. Transplant.* 2002; 2 (8): 758–760.
5. Glotz D., Antonie C. Intravenous immunoglobulins and transplantation for patients with anti-HLA antibodies. *Transpl. Int.* 2004; 17: 1–8.
6. Jordan S.C., Vo A., Bunnapradist S. i wsp. Intravenous immunoglobulins treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients. *Transplantation* 2003; 76 (4): 631–636.
7. Jordan S.C., Tyan D., Stablein D. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of NIH IG02 trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 3256–3262.
8. Jordan S.C., Vo A.A., Peng A., Toyoda M., Tyan D. Intravenous gammaglobulin (IVIg): a novel approach to improve transplant rates and outcomes in highly HLA-sensitized patients. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 459–466.
9. Akalin E., Ames S., Sehgal V. i wsp. Intravenous immunoglobulin and thymoglobulin facilitate kidney transplantation in complement-dependent cytotoxicity B-cell and flow cytometry T- or B-cell crossmatch-positive patients. *Transplantation* 2003; 76: 1444–1447.

Piśmiennictwo