

snadné. K průkazu primárně renální etiologie nás navedou kromě anamnestických údajů především normální výsledky elektro a echokardiografie s relativně nízkými hodnotami natriuretických peptidů. Zde je nutno počítat s jejich vyšší hodnotou pro renální eliminaci. V prvním kroku vylučujeme široké spektrum reverzibilních příčin akutního renálního selhání prerenální a postrenální etiologie. Po klinickém vyšetření pokračujeme v dalších krocích ultrazvukem močových cest. Dále pak provádíme laboratorní odběry, zvláště dusíkaté katabolity, mineralogram, acidobázi, vyšetření moči biochemicky, močového sedimentu a kvantifikaci proteinurie. Po vyloučení nejčastějších příčin akutního selhání ledvin zvažujeme i možnou glomerulonefritidu. Při suspekci na RPGN cíleně pátráme po známkách plicní složky onemocnění. Rozšířenou diagnostiku v případě pulmorenálního syndromu pak tvoří vyšetření protilátek, složek komplementu, CT vyšetření plic a bronchoskopie. Úskalí v diagnostickém procesu může nastat v případě izolovaného nebo nedostatečně rozvinutého plicního nebo renálního postižení.

Z diagnostických autoprotilátek lze detekovat anti-GBM protilátky. Přítomnost protilátek je zásadní v časně diagnostice a možnosti zahájení léčby. Titr protilátek v době diagnostiky koreluje s prognózou. Také remise i případný relaps jsou detekovatelné právě na dynamice titru protilátek. Detekce nízkého titru může být u pacientů s izolovaným plicním postižením nebo v nejčasnější fázi renálního onemocnění. U 10 % pacientů bývají protilátky negativní a diagnostika je stanovena na základě klinického obrazu a imunohistologie (6). Tzv. dvojitá pozitivita protilátek, tj. anti-GBM a ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, protilátky proti cytoplasmě neutrofilů) je přítomná u 1/3 pacientů. Zde je charakter úvodních projevů renálního selhání s plicními hemoragiemi příznačný pro anti-GBM nefritidu. Dále však nese i znaky typické pro ANCA vaskulitidy, tedy vyšší věk, delší systémové prodromy, vyšší šanci renální reparační, ale i riziko relapsu (7, 8).

Podezření na RPGN je indikací k provedení renální biopsie. Biopsickým vyšetřením vzorku prokazujeme typický histologický obraz srpkovitě GN. Na základě imunofluorescenčního vyšetření poté rozlišujeme několik typů RPGN, a to anti-GBM onemocnění s lineárními depozity IgG podél GBM, pauciimunní ANCA vaskulitidy s minimem nebo zcela chybějícími depozity a imunokomplexové s granulárními depozity (postinfekční etiologie nebo při onemocnění pojiva). Při pokročilém stadiu glomerulárního zánětu může být architektura glomerulu natolik poškozená, že světelná mikroskopie zobrazí jen nekrozu a imunofluorescenční vyšetření biopsického vzorku neprokáže žádná lineární depozita (3, 9).

Při poškození plicního parenchymu se na rentgenovém snímku hrudníku zobrazí nespecifické bilaterální retikulární opacity a jejich kompletní obraz se rozvíjí v průběhu 2–3 týdnů. Specifičtější zobrazovací metodou je CT. Zde při známkách alveolárního poškození pozorujeme tzv. opacity mléčného skla (ground glass opacity, GGO). Zánětlivé poškození plic vede k DAH s přítomností krve v alveolu prokazatelné bronchoalveolární laváží. V průběhu několika dnů dochází k akumulaci hemosiderinem naplněných makrofágů v intersticiu, tzv. siderofágů, s charakteristickým obrazem na CT hrudníku, tzv. crazy paving neboli obraz dláždění netříděným kamenem (1, 10).

Diagnostika musí být provedena časně z důvodu možné rychlé progresy nemoci, a tím ovlivnění prognózy pacienta. V léčbě představuje účinnou metodu v odstranění autoprotilátek plazmaferéza. Ta vede v průběhu několika týdnů ke kompletní eliminaci protilátek. Nevýhodou je neselektivní odstranění všech plazmatických složek s nutností jejich substituce a aktivace komplementu při kontaktu s umělým povrchem. To může při vysoké frekvenci plazmaferéz spolu s imunosupresí vést ke vzniku těžkých oportunních infekcí. Další nevýhodou je schopnost odstranit jen cirkulující protilátky, přičemž zánětlivý proces probíhá hlavně ve tkáních. Proto nemusí dojít k dostatečnému potlačení zánětu a z toho vyplývá i nutnost použití kombinované imunosupresivní terapie ke zvýšení efektu. I přes relativní nevýhody plazmaferézy je tato metoda extrémně účinná v porovnání mortality před jejím zavedením do praxe, která činila 96 %. Dle observačních studií je nyní 5leté přežití u více než 90 % pacientů, kteří jsou včas adekvátně léčeni (4, 7, 11, 12).

V případě anti-GBM nefritidy jsou indikovány denní plazmaferézy po dobu 2–3 týdnů, eventuálně do vymizení positivity autoprotilátek. V naší kazuistice bylo provedeno jen 5 plazmaferéz s ohledem na nepříznivý nále v renální biopsii (postižení 75 % glomerulů okludujícími srpkami) a progredující renální dysfunkci s nutností zahájení dialyzační léčby při nevýznamném plicním postižení. Kontrolní vyšetření titru protilátek bylo provedeno až s odstupem 1 měsíce po ukončení plazmaferéz. Standardem je kontrola titru časněji již v průběhu plazmaferéz. Ta by však zde nevedla ke změně postupu. V současné době je doporučována kombinace vysokodávkovaných kortikosteroidů v kombinaci s p. o. cyklofosfamidem. U našeho pacienta byla zvolena pulzní léčba i. v. cyklofosfamidem z důvodu menší kumulativní dávky, a tak i nižšího rizika hematotoxicity při cytopenii.

Potenciálně novou léčbu představuje imlifidáza (IdeS = Immunoglobulin G Degrading Enzyme of *Streptococcus pyogenes*). Tato vysoce specifická endopeptidáza bakterie *Streptococcus pyogenes* štěpí všechny podtypy IgG. Mechanismem účinku je porušení vazby Fc fragmentu IgG na GBM jako kauzálního mechanismu renálního poškození. Ve studiích byla prokázána účinnost této molekuly u pacientů bez plicního postižení refrakterních na konvenční terapii a dependentních na hemodialýze i po několika plazmaferézách. Zde po aplikaci došlo k eliminaci anti-GBM protilátek z cirkulace do 2–6 hodin po podání. Právě použití imlifidázy by mohlo zefektivnit konvenční terapii a rozšířit možnosti v léčbě refrakterních onemocnění (13, 14).

U refrakterního onemocnění, s incidencí do 10 %, je záchrannou terapií rituximab. Významnou roli může sehrávat u dvojitě pozitivních pacientů, kdy svou buněčně i komplement mediovanou cytotoxicitou efektivněji suprimuje tvorbu ANCA protilátek. Rituximab je odstraňován plazmaferézou, proto je důležité podání správně načasovat ve vztahu k plazmaferéze (15, 16).

U anti-GBM nefritidy bez plicního postižení s negativitou autoprotilátek po dobu alespoň 6 měsíců již není další udržovací imunosuprese nutná. Relaps onemocnění je vzácný, avšak možný především při pokračujícím kouření či u trvající expozice inhalačním toxinům (4).