

Lidia Hyla-Klekot^{1,2}, Grażyna Kucharska², Ewa Gacka²

Received: 06.12.2010

Accepted: 10.12.2010

Published: 31.12.2010

Podstawy immunopatogenetyczne i doświadczenia kliniczne zastosowania leków biologicznych w terapii przewlekłych kłębuszkowych zapaleń nerek u dzieci

Immunopathogenetic basics and clinical trials with regard to the application of biological drugs in the treatment of chronic glomerulonephritis in children

¹ Wydział Wychowania Fizycznego i Fizjoterapii Politechniki Opolskiej.

Dyrektor Instytutu Fizjoterapii: dr hab. n. med. Krzysztof Wronecki

² Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii. Kierownik Oddziału: dr hab. n. med. Lidia Hyla-Klekot

Adres do korespondencji: Oddział Nefrologii Dziecięcej, Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii, ul. Truchana 7, 41-500 Chorzów, e-mail: lidiahylaklekot@gmail.com

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Zespół nerczycowy u dzieci, rozwijający się najczęściej na podłożu zmian minimalnych, ogniskowego szkliwienia kłębuszków nerkowych bądź w przebiegu chorób układowych, jest następstwem dysfunkcji układu immunologicznego. Pośrednim tego dowodem jest ustępowanie klinicznych i laboratoryjnych objawów choroby pod wpływem steroidów nadnerczowych oraz leków immunosupresyjnych. Występowanie steroido-opornych, alkilooopornych, a także steroido- i cyklosporynozależnych przypadków stwarza konieczność poszukiwania nowych form terapii. Dużą nadzieję wiąże się z grupą leków określanych mianem leków biologicznych. Ich działanie jest precyzyjnie ukierunkowane na wybrane ogniwa układu immunologicznego, zaangażowane w etiopatogenezę pierwotnych i wtórnych glomerulopatii. W nefrologii dziecięcej do chwili obecnej znalazł zastosowanie jedynie rytuksymab – chimeryczne przeciwciało monoklonalne przeciw antygenowi CD20 limfocytów B. Lek ten wywołuje deplecję limfocytów B, a w efekcie hamuje syntezę hipotetycznych czynników przepuszczalności białka czy też produkcję patologicznych autooprzeciwciał. Stosowanie rytuksymabu u dzieci uznawane jest za „terapię ratunkową”, dopuszczoną jedynie w przypadkach niepowodzenia innych form leczenia. Wskazania obejmują: steroidooporny zespół nerczycowy na podłożu FSGS, MCNS, nefropatie w przebiegu tocznia trzewnego, nawrót FSGS w nerce przeszczepionej. Pomimo zadowalających wyników leczenia biologicznego, raportowanych przez większość autorów, nie w pełni zrozumiałym i przewidywalnym jest zakres zaburzeń w układzie immunologicznym, indukowany jego podaniem. Wywoływanie i podtrzymywanie remisji zespołu nerczycowego nie pozostaje w prostej zależności ze stopniem i czasem trwania deplecji limfocytów B, a powodzenie leczenia bywa zależne od aktywności choroby, nasilenia białkomoczu i stosowanego uprzednio leczenia immunosupresyjnego. Pełna ocena przydatności i bezpieczeństwa leczenia biologicznego w glomerulopatiach u dzieci wymaga dalszych badań z udziałem większej liczby chorych. Najistotniejsze wydają się właściwa kwalifikacja dzieci do tej formy leczenia oraz podjęcie decyzji o jego zastosowaniu we właściwym momencie.

Słowa kluczowe: zespół nerczycowy, kłębuszkowe zapalenia nerek, immunopatogeneza, nefropatia toczniowa, limfocyty B, leki biologiczne, rytuksymab

Summary

Nephrotic syndrome in children, most frequently developing secondary to minimal changes, focal hyalinisation of glomerulus or in the course of systematic diseases, is a result of the immunological system dysfunction. The indirect proof of the above statement is the abatement of clinical and laboratory symptoms of the disease under the influence of adrenal steroids and immunosuppression drugs. The occurrence of steroid-resistant and alkyl-resistant cases as well as of steroid dependant and cyclosporin-dependant cases necessitates search for new forms of treatment. Great hopes are placed in a new group of drugs, referred to as biological drugs. Their impact is precisely aimed at selected cells of immuno-

logical system, engaged in ethiopathogenesis of primary and secondary glomerulopathies. Up till now, the only drug that has found application in children nephrology is rituximab – a chimeric monoclonal antibody against the CD20 antigen on B lymphocytes. This drug causes depletion of B lymphocytes, and in effect impedes the synthesis of hypothetical factors of protein permeability or production of pathological autoantibodies. The application of rituximab in children is considered a “rescue treatment”, allowed only in the case when other forms of therapy have failed. The indications include: steroid-resistant nephrotic syndrome secondary to FSGS, MCNS, nephropathy in the course of systemic lupus erythematosus, FSGD recurrence in a transplanted kidney. Despite of satisfactory results of biological treatment reported by most researches, the scope of disturbances in immunological system induced by the administration of such biological drugs is not yet fully comprehensible and predictable. Causing and maintaining nephrotic syndrome remission is not directly transferable to the degree and duration of B lymphocytes depletion, and the treatment success sometimes depends on the disease activity, exacerbation of proteinuria and previously applied immunosuppression treatment. Full assessment of the usefulness and safety of the biological treatment of glomerulopathies in children requires further research involving a greater number of patients. It seems that the most essential issue is the proper qualification of children to this form of treatment and decision on its application in due time.

Key words: nephrotic syndrome, glomerulonephritis, immunopathogenesis, lupus nephropathy B lymphocytes, biological drugs, rituximab

WPROWADZENIE

W ostatnich latach dokonał się ogromny postęp w wyjaśnianiu struktury i funkcji kłębuszkowej bariery filtracyjnej, jak również w rozszyfrowaniu mechanizmów patofizjologicznych leżących u podłoża różnych postaci przewlekłych kłębuszkowych zapaleń nerek. Udokumentowano kluczową rolę podocytów w zachowaniu integralności błony filtracyjnej, jak również udział poszczególnych białek w budowie błony szczelinowatej⁽¹⁻³⁾. Pozwoliło to na wyjaśnienie patomechanizmu białkomoczu kłębuszkowego.

Pomimo tych osiągnięć kłębuszkowe zapalenia nerek nadal stanowią swoistą zagadkę współczesnej nefrologii, a ich leczenie jest jednym z najtrudniejszych problemów w praktyce lekarza nefrologa. Wymaga ono zarówno wiedzy, jak i intuicji, cierpliwości i rozważań. Brak satysfakcjonujących efektów leczenia tej heterogennej grupy chorób wynika z wciąż nie do końca poznanej etiopatogenezy uszkodzenia bariery filtracyjnej, jak również z nieuniknionych skutków ubocznych wieloletniej terapii immunosupresyjnej.

Zarówno pierwotne, jak i wtórne glomerulopatie występujące w wieku dziecięcym, z wyjątkiem genetycznie uwarunkowanych defektów strukturalnych bariery filtracyjnej, są w swej istocie chorobami o podłożu immunologicznym, a więc wyrazem ogólnoustrojowych zaburzeń funkcji układu odporności⁽¹⁻⁴⁾.

Najczęściej występującą pierwotną glomerulopatią wieku dziecięcego jest idiopatyczny zespół nerczycowy. Rozwijają się zwykle na podłożu zmian minimalnych bądź FSGS. Choroba ta jest z reguły podatna na steroidoterapię, jednakże ponad 50% dzieci wykazuje tendencję do częstych nawrotów. Steroidozależność i nawrotowość zespołu nerczycowego jest powodem decyzji o intensyfikacji leczenia z wykorzystaniem leków

immunosupresyjnych – cyklofosfamidu, mykofenolanu mofetilu, cyklosporyny A^(4,5). Mniej więcej 1/4 dzieci jest skazana na wieloletnią, modyfikowaną terapię immunosupresyjną, gdyż poza steroidozależnością wytwarza się także cyklosporynozależność. Dzieci, u których zespół nerczycowy rozwija się na podłożu FSGS, cechują się pierwotną steroidoopornością, a także opornością na inne formy leczenia immunosupresyjnego^(4,6-8). Przewlekłe leczenie immunosupresyjne, prowadzone niejednokrotnie od okresu wczesnego dzieciństwa, niesie ze sobą ryzyko rozwoju poważnych powikłań, takich jak upośledzenie wzrostu, uszkodzenie gonad, rozwój nadciśnienia tętniczego, upośledzenie funkcji nerek, wzrost ryzyka nowotworzenia. Stąd w ostatnich latach obserwuje się dążenie do poszukiwania nowych opcji terapeutycznych, których podstawą będą odkrycia w dziedzinie immunologii, biologii molekularnej i genetyki klinicznej. Dzięki coraz lepszej znajomości mechanizmów immunologicznych, leżących u podłoża kłębuszkowych chorób nerek, duże nadzieje pokłada się w nowej grupie leków – lekach biologicznych. Leki biologiczne są obecnie uznawane za formę tak zwanej „terapii ratunkowej”, rekomendowanej w przypadkach ciężkich, opornych na inne metody leczenia pierwotnych i wtórnych glomerulopatii^(4-6,9,10).

ROLA UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO W ETIOPATOGENEZIE PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH KŁĘBUSZKOWYCH ZAPALEŃ NEREK

Idiopatyczny zespół nerczycowy rozwija się na podłożu podocytopenii wywołanej działaniem tzw. czynników przepuszczalności białka krążących w osoczu chorego^(2-4,11). Czynniki te mogą oddziaływać na pierwotnie prawidłową błonę filtracyjną kłębuszków nerkowych

bądź też ich działanie nakłada się na niemy dotąd klinicznie i uwarunkowany genetycznie defekt mikrostruktury kłębuszków^(3,4). Według aktualnie obowiązującej opinii miejscem syntezy „krążącego” czynnika przepuszczalności są limfocyty B. Doświadczalnie wykazano, że istnieje grupa związków, o masie cząsteczkowej około 30-50 kDa, z których jedne wykrywane są u pacjentów z MCNS, a inne u chorych z ogniskowym stwardnieniem kłębuszków (FSGS). Czynniki te zostały scharakteryzowane jako cząsteczki o niskiej masie cząsteczkowej, ujemnym ładunku elektrycznym, przypominające swą strukturą fragmenty immunoglobulin^(4,12,13).

Ich synteza ma być następstwem oddziaływania pobudzonych klonów limfocytów T na limfocyty B w warunkach zaburzonej kooperacji między tymi komórkami^(12,14). Kemper w 2003 roku badał aktywność limfocytów T i B u dzieci ze steroidowrażliwym zespołem nerczycowym poprzez ocenę rozpuszczalnej IL-2 i receptora dla IgE. Wykazał wzrost zarówno sCD23 (marker aktywacji limfocytów B), jak i sCD25 (marker aktywacji limfocytów T) w czasie zaostrzenia zespołu nerczycowego⁽¹⁴⁾.

Aktywność „czynników przepuszczalności” w warunkach fizjologii jest równoważona przez działanie naturalnych inhibitorów, apolipoproteiny E2, E4 i J. Zaburzenie tej równowagi powoduje uszkodzenie błony szczelinowatej, co skutkuje wystąpieniem białkomoczu. Poparciem hipotezy, że to właśnie limfocyty B są źródłem czynnika przepuszczalności, jest fakt obniżenia liczby tych komórek w czasie remisji zespołu nerczycowego, a także wywołanie remisji choroby poprzez deplecję limfocytów B^(4,12,14).

Nowe spojrzenie na rolę limfocytów B w etiopatogenezie najczęstszych glomerulopatii wieku dziecięcego nie zmniejsza znaczenia dotychczasowych odkryć w zakresie immunopatogenezy tych chorób. Dotyczą one:

- defektu odpowiedzi komórkowej, nadmiernego pobudzenia klonów limfocytów T;
- zaburzenia równowagi wzajemnej relacji Th1/Th2;
- uwolnienia cytokin pozapalnych przez limfocyty T – wzrostu aktywności IL-4 i IL-13 oraz ich receptorów na podocytach^(4,5,12,14).

LEKI BIOLOGICZNE – NOWA OPCJA TERAPEUTYCZNA W KŁĘBUSZKOWYCH ZAPALENIACH NEREK

Leki biologiczne stanowią nową grupę leków wprowadzonych do praktyki klinicznej, dzięki postępowi, jaki dokonał się w zakresie poznania i zrozumienia roli poszczególnych ogniw układu immunologicznego w etiopatogenezie wielu chorób, w tym przewlekłych zapaleń kłębuszków nerkowych. Istotą leczenia biologicznego jest celowane, precyzyjne oddziaływanie na wybrane elementy odpowiedzi immunologicznej, naśladujące ich funkcję bądź hamujące ich działanie^(5,13,15).

Leki biologiczne mają strukturę polipeptydów, białek czy immunoglobulin, a do ich uzyskania konieczne jest wprowadzenie kodujących je genów do hodowli żywych komórek bądź zastosowanie metod rekombinacji genetycznej DNA. Obecnie otrzymuje się je wyłącznie drogą biotechnologii⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Cząsteczki tych leków mają dużą masę cząsteczkową i bardzo złożoną budowę. Pod względem budowy cząsteczkowej można je podzielić na 3 grupy:

- przeciwciała monoklonalne;
- białka fuzyjne;
- rekombinowane ludzkie cytokiny⁽¹⁶⁾.

Przeciwciała monoklonalne to immunoglobuliny łączące się specyficznie z białkami obecnymi na powierzchni komórek, biorącymi udział w odpowiedzi immunologicznej i powodujące zahamowanie aktywności tych białek. Pierwsze mysie przeciwciała zaczęto modyfikować tak, aby były bardziej skuteczne i mniej immunogenne, dlatego też z mysich powstały najpierw chimeryczne (25% białka mysiego i 75% białka ludzkiego), potem humanizowane (tylko 10% białka mysiego), a obecnie całkowicie ludzkie przeciwciała monoklonalne pochodzące od transgenicznych myszy lub wytwarzane przy wykorzystaniu bibliotek fagowych⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

W międzynarodowej nazwie poszczególnych przeciwciał monoklonalnych zawarta jest końcówka *-ab* oraz określony jest typ przeciwciała: *-iximab* (przeciwciała chimeryczne), *-izumab* (przeciwciała humanizowane), *-umab* (przeciwciała ludzkie)⁽¹⁶⁾.

Białka fuzyjne to dwuelementowe cząsteczki. Pierwsza cząsteczka posiada dwie domeny wiążące, które rozpoznają specyficzne białko receptorowe, a druga cząsteczka to fragment Fc ludzkiej immunoglobuliny. Ich międzynarodowa nazwa zawiera końcówkę *-cept*⁽¹⁶⁾.

Rekombinowane cytokiny to kopie ludzkich białek bądź ich fragmentów, a w swojej nazwie posiadają przedrostek *rhu-*⁽¹⁶⁾.

W 1980 roku po raz pierwszy zastosowano eksperymentalnie przeciwciała monoklonalne przeciw antygenom obecnym na komórkach chłoniaka (Ab 89), a stosowany do dnia dzisiejszego hormon wzrostu wprowadzono do leczenia w 1985 roku^(15,16). Jednak, dzięki postępowi biotechnologii, dopiero ostatnie 20 lat pozwoliło na wytworzenie całej gamy leków biologicznych i ich rozpowszechnienie. Leki biologiczne znalazły zastosowanie między innymi w leczeniu chorób nowotworowych, reumatoidalnych, w transplantologii i neurologii oraz dermatologii^(15,16,18). W ostatnich latach pojawił się szereg doniesień o zastosowaniu klinicznym leków biologicznych w leczeniu opornych na inne formy terapii, pierwotnych i wtórnych glomerulopatii, także u dzieci^(6,10,12,13,19).

Podstawą opracowania oraz zastosowania leków biologicznych jest znajomość roli poszczególnych ogniw układu immunologicznego w patofizjologii chorób, które stają się celem ataku farmakologicznego.

Leki biologiczne, których zastosowanie ma swoje uzasadnienie w leczeniu glomerulopatii, mogą wywoływać następujące działania w układzie immunologicznym:

- **deplecję limfocytów:**
 - przeciwciała anti-CD20 – rytuksymab,
 - przeciwciała anti-CD22 – epratuzumab;
- **blokadę kostymulacji między limfocytami T i B:**
 - przeciwciała anti-CD154 – ruplizumab,
 - CTLA4Ig – abatacept, belatacept;
- **blokadę stymulacji limfocytów B:**
 - przeciwciała anti-CD40;
- **usuwanie patogennych przeciwciał:**
 - preparaty wiążące dsDNA – abetimus;
- **działanie przeciwcytokinowe (anty-TNF- α):**
 - infliksymab, rekombinowane białko receptora TNF- α (etanercept)⁽²⁰⁾.

W dostępnej literaturze pojawiły się nieliczne, lecz obiecujące doniesienia o zastosowaniu rytuksymabu u dzieci w leczeniu zespołu nerczycowego na podłożu zmian minimalnych oraz ogniskowego szkliwienia kłębuszków nerkowych^(5,9,12,13,21). Inne, wymienione powyżej formy terapii biologicznej nie znalazły do chwili obecnej zastosowania w nefrologii dziecięcej.

RYTUKSYMAB

Rytuksymab to monoklonalne przeciwciała chimeryczne skierowane przeciwko antygenowi CD20 limfocytów B^(6,15,18). Jest glikozylowaną immunoglobuliną składającą się z łańcuchów ciężkich klasy IgG1 oraz z łańcuchów lekkich κ . Antygen CD20 jest markerem limfocytów B znajdującym się na niedojrzałych komórkach pre-B oraz na dojrzałych limfocytach B. Antygen ten jest charakterystyczny wyłącznie dla limfocytów B, nie ma formy rozpuszczalnej i nie jest złączony z powierzchni komórek, a także nie podlega internalizacji po połączeniu z rytuksymabem. Dzięki temu komórki nie zmniejszają swojej wrażliwości na to przeciwciała^(9,15,22). Mechanizm działania tego leku polega na lizie limfocytów B zależnej od aktywacji kaskady dopełniacza oraz od cytotoksyczności zależnej od przeciwciał⁽²³⁾. Podanie rytuksymabu wywołuje szybką eliminację limfocytów B z krążenia. Mniej znane działania leku to uwrażliwienie komórek nowotworowych na standardowe leczenie, działanie antyproliferacyjne, indukcja apoptozy oraz tzw. działanie „szczepionkowe”⁽¹⁵⁾.

Rytuksymab aktywuje dopełniacz drogą klasyczną. Kaskada ta jest uruchomiona poprzez związanie fragmentu Fc leku ze składową C1q, co pozwala na wytworzenie kompleksu C5b-9. Liza komórki następuje poprzez uwolnienie z jej wnętrza jonów, składników odżywczych i wniknięcie wody, czynników bakteriobójczych oraz antybiotyków^(15,22). Cytotoksyczność zależna od przeciwciał polega na aktywowaniu komórek efektorowych za pośrednictwem receptora dla fragmentu Fc przeciwciała. Komórki efektorowe (makrofagi,

monocyty, neutrofile, komórki NK, eozynofile) niszczą komórki docelowe w drodze fagocytozy bądź też poprzez uwalnianie enzymów cytolitycznych ze swych ziarnistości⁽¹⁵⁾. Proapoptyczne działanie leku polega na zatrzymaniu cyklu komórkowego w fazie G1 poprzez indukcję jego inhibitora – białka p27⁽¹⁵⁾. Rytuksymab działa synergistycznie z wieloma lekami, między innymi z lekami alkilującymi, antymetabolitami, antracyklinami czy glikokortykosteroidami. Najmniej poznanym mechanizmem działania leku jest tzw. efekt szczepionkowy. Polega on na tym, że maksymalna odpowiedź na farmaceutyk może wystąpić dopiero po pewnym czasie od podania leku. Po zniszczeniu przez lek komórek we krwi krążą wolne antygeny tych komórek i to one są wychwytywane przez komórki dendrytyczne i prezentowane cytotoksycznym limfocytom T. Wynika z tego tzw. efekt wzmacniacza, czyli szybka odpowiedź dopiero po kolejnej dawce bioleku⁽¹⁵⁾.

LEKI BIOLOGICZNE W LECZENIU PRZEWLEKŁEGO KŁĘBUSZKOWEGO ZAPALENIA NEREK U DZIECI

Leczenie biologiczne u dzieci jest zawsze terapią ratunkową i sięga się po nią po wyczerpaniu innych, lepiej poznanych możliwości terapeutycznych. Przed jej rozpoczęciem oraz w trakcie terapii monitoruje się liczbę limfocytów B CD19, ponieważ to one stanowią najpełniejsze odzwierciedlenie populacji limfocytów B. Lek podaje się w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała. Liczba podanych dawek jest różna i zależy od stopnia deplecji limfocytów B oraz przebiegu klinicznego i nawrotowości choroby^(7,9,10).

Haffner i Fischer w swojej publikacji dokonali, na podstawie dostępnej literatury, retrospektywnej oceny skuteczności rytuksymabu u dzieci z zespołem nerczycowym. Cytowane przez autorów dane wskazują, że u pacjentów ze steroidoopornym zespołem nerczycowym sukces osiągnięto u 9 z 10 dzieci. W przypadku 27 dzieci ze steroido- i cyklosporynozależnym zespołem nerczycowym u wszystkich uzyskano całkowitą lub częściową remisję⁽⁵⁾. Na podstawie analizy przebiegu leczenia dzieci z zespołem nerczycowym z wykorzystaniem rytuksymabu Haffner i Fischer wysunęli niezwykle interesującą hipotezę. Zasugerowali, iż skuteczność leku jest zależna w dużym stopniu od obecności białkomoczu na początku terapii. U pacjentów bez białkomoczu podaż rytuksymabu pozwalała najczęściej na całkowitą bądź znaczną redukcję pozostałych leków immunosupresyjnych i zapobiegała kolejnym nawrotom choroby. Z kolei podaż rytuksymabu w okresie nasilonego białkomoczu nie była tak skuteczna i nie zapobiegała zaostrzeniom choroby⁽⁵⁾.

Benz i wsp. przedstawiają przypadek 16-letniego chłopca chorującego na steroidooporny zespół nerczycowy od 2. roku życia. U pacjenta odnotowano 35 nawroty,

a w wieku 15 lat dołączyła się idiopatyczna plamica małopłytkowa. Chłopiec wymagał cotygodniowych wlewów immunoglobulin celem utrzymania prawidłowej liczby płytek krwi. Jako terapię ratunkową, po wyczerpaniu innych opcji terapeutycznych, podano dziecku 4 cotygodniowe dawki rytuksymabu. Leczenie to nie tylko pozwoliło utrzymać właściwą liczbę płytek, ale także zapobiegło kolejnym nawrotom zespołu nerczycowego⁽⁷⁾.

U pediatricznego pacjenta ze steroidoopornym zespołem nerczycowym opisanego przez Gilberta remisja choroby utrzymywała się przez 9 miesięcy. Po tym okresie liczba limfocytów B CD19 wzrosła i stwierdzono nawrót choroby. Po powtórny podaniu rytuksymabu uzyskano remisję trwającą do końca obserwacji (16 miesięcy)⁽¹⁰⁾.

Suri i wsp. opisali przypadek jednego z najmłodszych pacjentów, u którego rytuksymab zastosowano w 11. miesiącu życia. U dziecka w okresie wczesnego niemowlęctwa rozpoznano idiopatyczny zespół nerczycowy oporny na standardową terapię. Biopsja nerki wykazała zmiany charakterystyczne dla FSGS, a badania genetyczne wykluczyły uwarunkowaną genetycznie podocytopatię. Z powodu nieskuteczności steroidów rozpoczęto leczenie cyklosporyną A, która u dziecka wyindukowała zespół hemolityczno-mocznicowy. Lecniczo zastosowano wówczas plazmaferezy i dokonano konwersji cyklosporyny na mykofenolan mofetilu. Jako terapię ostatniej szansy, która miała poprzedzić obustronną nefrektomię, podano 4 dawki rytuksymabu w standardowej dawce. Leczenie to spowodowało ustąpienie wszystkich objawów zespołu nerczycowego, a chłopiec pozostaje w pełnej remisji (obserwacja 3-miesięczna)⁽²¹⁾.

W dostępnej literaturze znajdują się także doniesienia o wykorzystaniu rytuksymabu w leczeniu nawrotu FSGS po przeszczepieniu nerki u dzieci. U 2 dzieci osiągnięto pełną remisję utrzymującą się przez okres 9 miesięcy, kolejne 2 dzieci uzyskało częściową remisję, a pozostałych 2 pacjentów nie zareagowało na lek⁽⁶⁾.

Polskie doświadczenia w zakresie stosowania leków biologicznych w nefrologii dziecięcej są niewielkie. W dostępnej literaturze można znaleźć opis przypadku 7-letniego chłopca, który był leczony w Chorzowskim Centrum Pediatrii i Onkologii z powodu steroidoopornego zespołu nerczycowego na podłożu ogniskowego szkliwienia kłębuszków nerkowych. W ciągu 2-letniej terapii prowadzono wielokrotnie modyfikowane leczenie immunosupresyjne z wykorzystaniem steroidów, cyklosporyny A, cyklofosfamidu, mykofenolanu mofetilu, nie uzyskując remisji choroby. Wobec braku efektów terapeutycznych po zastosowaniu standardowych leków immunosupresyjnych podjęto decyzję o rozpoczęciu leczenia rytuksymabem, jako terapii ratunkowej. Lek podano czterokrotnie w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała w odstępach jednego

tygodnia. W chwili rozpoczęcia leczenia wartość GFR wynosiła 32 ml/min/1,73 m². Leczenie biologiczne spowodowało częściową remisję zespołu nerczycowego, jednak zaobserwowano szybkie narastanie parametrów niewydolności nerek. Wartość GFR w ciągu 2 miesięcy zmniejszyła się z 32,8 do 18,0 ml/min/1,73 m². Terapia była również powikłana zapaleniem płuc o ciężkim przebiegu⁽⁹⁾.

Jarmużek i wsp. z Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie przedstawili przypadek 5,5-letniego chłopca, u którego zastosowano rytuksymab z powodu nawrotu zespołu nerczycowego po transplantacji nerki. U dziecka zespół nerczycowy na podłożu ogniskowego segmentalnego szkliwienia kłębuszków nerkowych rozpoznano w wieku 15 miesięcy. Wobec oporności na standardowe leczenie immunosupresyjne i masywny białkomocz wykonano obustronną nefrektomię, a po okresie dializoterapii przeprowadzono transplantację nerki. W pierwszej dobie po transplantacji nerki powrócił białkomocz, cechujący się zależnością od plazmaferez. Podano wówczas rytuksymab, uzyskując remisję zespołu nerczycowego i możliwość odstąpienia od plazmaferez⁽¹¹⁾.

ZASTOSOWANIE LEKÓW BIOLOGICZNYCH W LECZENIU GLOMERULOPATII WTÓRNYCH U DZIECI

Glomerulopatie wtórne są definiowane jako heterogenna grupa kłębuszkowych zapaleń nerek, charakteryzujących się pozanerkowym pochodzeniem czynnika etiologicznego. Większość wtórnych glomerulopatii stanowi nerkowe powikłanie chorób układowych. W nefrologii dziecięcej najczęściej mamy do czynienia z nefropatią toczniową. Toczeń trzewny układowy jest uznawany za prototyp kłębuszkowej choroby nerek mediowanej przez kompleksy immunologiczne⁽²⁴⁾. U podłoża tej choroby leżą zaburzenia immunologiczne uwarunkowane genetycznie, hormonalnie, jak również środowiskowo. Patomechanizm opiera się na utracie tolerancji na własne antygeny i produkcji autoprzeciwciał, które tworzą kompleksy immunologiczne odkładające się między innymi w nerkach^(20,24,25). Zażycie nerek jest jedną z najpoważniejszych manifestacji choroby.

W nefropatii toczniowej zaburzona jest zarówno wrodzona, jak i nabyta odpowiedź immunologiczna^(19,20,22,24). W ostatnich latach udokumentowano rolę Toll-like receptorów jako elementów wrodzonej odpowiedzi immunologicznej w etiopatogenezie nefropatii toczniowej⁽²⁰⁾. Proponowany cykl zdarzeń rozpoczyna się od wiązania DNA lub rybonukleoproteazy, pochodzącej z nieprawidłowo przetworzonych resztek jądrowych z autoprzeciwciałami, z następowym tworzeniem kompleksów immunologicznych. Kompleksy te są następnie poddawane fagocytozie. W kwaśnym

środowisku fagolizosomu rozpadają się, a uwolnione DNA aktywuje TLR-9, zaś RNA TLR-7. Pobudzenie tych receptorów uruchamia szlaki biologiczne syntezy INF- α przez plazmatyczne komórki dendrytyczne. Limfocyty B są stymulowane do zwiększonej produkcji cytokin oraz ekspresji molekuł kostymulujących⁽²⁰⁾.

W nabytej odpowiedzi immunologicznej biorą udział nadreaktywne limfocyty B. Upośledzenie funkcji limfocytów B dotyczy zarówno produkcji przeciwciał skierowanych przeciwko obcym antygenom, jak i ich roli jako komórek prezentujących antygen i regulujących funkcję innych komórek immunologicznych^(20,24). Nowo poznane mechanizmy dotyczą również uszkodzenia podocytów, które w nefropatii toczniowej przybierają formę komórek immunologicznie aktywnych⁽²⁶⁾. Czynnikiem uszkadzającym komórki nabłonkowe kłębuszka są przeciwciała anty-dsDNA reagujące krzyżowo z białkiem podocytów, np. γ -aktyniną 4^(2,3,24). Podocyty zaangażowane są również w rozwój klasycznej zewnątrzwośniczkowej proliferacji. Wykryto bowiem ich obecność w półksiężycach komórkowych, a także w procesach reparacyjnych uszkodzonego śródbłona naczyniowego⁽²⁶⁾.

Pomimo nowych odkryć w zakresie zaburzeń immunologicznych złotym standardem leczenia nefropatii toczniowej pozostają nadal glikokortykosteroidy, cyklofosfamid, cyklosporyna oraz mykofenolan moferilu⁽²⁷⁾. Liczne ograniczenia klasycznych schematów leczenia oraz brak spektakularnych sukcesów skłoniły do poszukiwania innych sposobów leczenia, które są oparte na selektywnym oddziaływaniu na określone elementy odpowiedzi immunologicznej. W literaturze medycznej coraz częściej pojawiają się doniesienia kazuistyczne, jak również opracowania badań z udziałem większej grupy pacjentów, w których celem zmniejszenia aktywności nefropatii toczniowej zastosowano rytuksymab^(19,20,25,28,29).

Wskazaniem do zastosowania leczenia biologicznego jest głównie IV i V klasa nefropatii toczniowej wg WHO. Opisywane programy leczenia rekomendują podanie rytuksymabu w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała co 7 dni czterokrotnie lub też 1000 mg co 14 dni dwukrotnie. Nie wykazano wyższości żadnego z podanych sposobów ordynowania leku^(23,25,26,29). Hobbs i wsp. przedstawili najliczniejszą grupę – 21 pediatrycznych pacjentów z nefropatią toczniową – u których poza standardowym leczeniem zastosowano rytuksymab. Po 12 miesiącach obserwacji u żadnego z badanych pacjentów nie stwierdzono nerkowej manifestacji choroby⁽¹⁹⁾.

W Chorzowskim Centrum Pediatrii i Onkologii rytuksymab podano 17-letniej pacjentce z rzadką (II a) ciężką postacią nefropatii toczniowej. U pacjentki stosowano wieloletnie, modyfikowane leczenie immunosupresyjne, które było wzmacniane okresowo cyklem plazmaferez. Po podaniu dwóch dawek rytuksymabu 1,0 g w odstępie 14 dni osiągnięto częściową remisję choroby (redukcja białkomoczu, normalizacja parametrów

czynnościowych nerek, ustąpienie obrzęków). Zaobserwowano jednak bardzo nasilone zaburzenia we wzorze odsetkowym subpopulacji limfocytów oraz hipogamaglobulinemię. Nie można jednoznacznie ocenić, w jakim stopniu stwierdzane zaburzenia immunologiczne były wynikiem podania rytuksymabu, a w jakim wypadkową wieloletniej immunosupresji. Pomimo zaburzeń w układzie odporności nie obserwowano u pacjentki powikłań infekcyjnych (opis przypadku przygotowywany do druku).

WIODĄCE ZABURZENIA IMMUNOLOGICZNE PO ZASTOSOWANIU RYTUKSYMABU I ICH NASTĘPSTWA

Autorzy większości doniesień zgodnie podkreślają, iż stosowanie leków biologicznych jest terapią stosunkowo bezpieczną^(15,17,22).

Do najbardziej oczywistych skutków ubocznych stosowania rytuksymabu należy deplecja limfocytów B z następowym zahamowaniem syntezy i spadkiem stężenia podstawowych klas immunoglobulin w surowicy⁽³⁰⁾. Zaburzenia te osiągają szczyt w okresie od 3 do 6 miesięcy po podaniu cyklu leczenia i utrzymują się przez okres około roku. Towarzyszą im głębokie przesunięcia we wzorze odsetkowym subpopulacji limfocytów. Klinikną manifestacją tych zaburzeń mogą być infekcje o różnej etiologii i niejednokrotnie dramatycznym przebiegu. Rekomendowanym w takiej sytuacji postępowaniem jest substytucyjna, dożylna podaż preparatów immunoglobulin. W nielicznych doniesieniach o zastosowaniu rytuksymabu w leczeniu glomerulopatii pojawiają się sugestie o możliwym wpływie leku na przyspieszenie włóknienia tkanki śródmiąższowej nerek z następowym rozwojem niewydolności nerek^(15,16).

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Lavin P.J., Gbadegesin R., Damodaran T.V., Winn M.P.: Therapeutic targets in focal and segmental glomerulosclerosis. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008; 17: 386-392.
2. Durvasula R.V., Shankland S.J.: Podocyte injury and targeting therapy: an update. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2006; 15: 1-7.
3. Asanuma K., Mundel P.: The role of podocytes in glomerular pathobiology. *Clin. Exp. Nephrol.* 2003; 7: 255-259.
4. Taraszkiewicz J., Hyla-Klekt L., Wystrychowski A.: Idiopatyczny zespół nerczycowy na podłożu zmian minimalnych – aspekty patogenetyczne „wczoraj i dziś”. *Nefrol. Dial. Pol.* 2009; 13: 244-249.
5. Haffner D., Fischer D.C.: Nephrotic syndrome and rituximab: facts and perspectives. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 1433-1438.
6. Peters H.P., van de Kar N.C., Wetzels J.F.: Rituximab in minimal change nephropathy and focal segmental glo-

- merulosclerosis: report of four cases and review of the literature. *Neth. J. Med.* 2008; 66: 408-415.
7. Benz K., Dotsch J., Rascher W.: Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19: 794-797.
 8. Grenda R.: Steroidooporne i steroidozależne submikroskopowe kłębuszkowe zapalenie nerek. *Nefrol. Dializoter. Pol.* 2006; 10: 1-6.
 9. Hyla-Klekot L., Grenda R., Pulcer B.: Nieskuteczność rituximabu w leczeniu ciężkiego zespołu nerczycowego na podłożu ogniskowego segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych u dziecka z niedomogą czynności nerek. *Pol. Merk. Lek.* 2008; 25: 519-522.
 10. Rodney D.G., Hulse E., Rigden S.: Rituximab therapy for steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21: 1698-1700.
 11. Jarmużek W., Piątoś B., Rubik J., Grenda R.: Skuteczność rituximabu w leczeniu nawrotu zespołu nerczycowego po transplantacji nerki o przebiegu klinicznym zależnym od plazmaferazy – opis przypadku. *Forum Nefrologiczne* 2009; 2: 241-245.
 12. Nakayama M., Kamei K., Nozu K. i wsp.: Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 481-485.
 13. Ahmed M.S., Eong C.F.: Rituximab and nephrotic syndrome: a new therapeutic hope? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 11-17.
 14. Kemper M.J., Zepf K., Klaassen I. i wsp.: Changes of lymphocyte populations in pediatric steroid-sensitive nephrotic syndrome are more pronounced in remission than in relapse. *Am. J. Nephrol.* 2005; 25: 132-136.
 15. Bil J., Winiarska M.: Molekularne mechanizmy aktywności terapeutycznej rytuksymabu – przeciwciała monoklonalne anty-CD20. *Postępy Biol. Komórki* 2007; 34: 335-359.
 16. Huryś A., Bielecka-Grzela S., Klimczowicz A. i wsp.: Rola leków biologicznych w dermatologii. *Ann. Acad. Med. Stetin.* 2007; 53: 8-13.
 17. Nowicki M., Zimmer-Nowicka J.: Leki biologiczne i biopodobne w nefrologii i onkologii – nadzieja i zagrożenia. W: Więcek A., Kokot F.: *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Tom VIII. Medycyna Praktyczna*, 2009: 141-145.
 18. Pescovitz M.D., Greenbaum C.J., Krause-Steinrauf H. i wsp.: Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N. Engl. J. Med.* 2009; 26: 2143-2152.
 19. Hobbs D.J., Barletta G.M., Rajpal J.S i wsp.: Severe paediatric systemic lupus erythematosus nephritis – a single-centre experience. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 457-463.
 20. Mazanowska O., Klinger M.: Toczniove zapalenie nerek: nowe spojrzenie na patogenezę oraz przesłanki leczenia czynnikami biologicznymi. *Nefrol. Dializoter. Pol.* 2008; 12: 119-123.
 21. Suri M., Tran K., Sharma A.P.: Remission of steroid-resistant nephrotic syndrome due to focal and segmental glomerulosclerosis using rituximab. *Int. Urol. Nephrol.* 2008; 40: 807-810.
 22. Olesińska M., Chwalińska-Sadowska H., Mielnik P. i wsp.: Biologiczne terapie toczenia rumieniowatego układuowego. *Pol. Merk. Lek.* 2006; 20: 371-373.
 23. Nascimento C.O., Birne R.I., Parreira L.F i wsp.: Rituximab in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Port. J. Nephrol. Hyper.* 2007; 21: 67-70.
 24. Wardle E.N.: Systemic lupus erythematosus conundrums. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2009; 20: 731-7352.
 25. Vigna-Perez M., Hernández-Castro B., Paredes-Saharopulos O. i wsp.: Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res. Ther.* 2006; 8: R83.
 26. Trivedi S., Zecer M., Reiser J.: Role of podocytes in lupus nephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 3607-3612.
 27. Pepper R., Griffith M., Kirwan C. i wsp.: Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reuction in maintenance steroids. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 3717-3723.
 28. Melander C., Sallee M., Trolliet P. i wsp.: Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 579-587.
 29. Schieppati A., Remuzzi G.: Novel therapies of lupus nephritis. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008; 17: 156-161.
 30. Sfikakis P.P., Boletis J.N., Tsokos G.C.: Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2005; 17: 550-557.

Dalszy ciąg piśmiennictwa do pracy Marii K. Kornackiej i Justyny Tolłoczko pt.: „Zaburzenia oddychania u noworodków urodzonych »blisko terminu«” ze strony 290.

20. Aly H.: Zaburzenia oddychania u noworodków: identyfikacja i metody diagnostyczne. *Pediatrics po Dyplomie* 2005; 9: 54-62.
21. Yodern B.A., Gordon M.C., Barth W.H. Jr: Late-preterm birth: does the changing obstetric paradigm alter the epidemiology of respiratory complications? *Obstet. Gynecol.* 2008; 111: 814-822.
22. Engle W.A.; American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn: Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics* 2008; 121: 419-432.
23. Abman S.H.: Neonatal pulmonary hypertension: a physiologic approach to treatment. *Pediatr. Pulmonol. Suppl.* 2004; 26: 127-128.
24. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled nitric oxide. *Pediatrics* 2000; 106: 344-345.
25. Konduri G.G., Solimano A., Sokol G.M. i wsp.: Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group: A randomized trial of early versus standard inhaled nitric oxide therapy in term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure. *Pediatrics* 2004; 113: 559-564.
26. Barrington K.J., Finer N.N.: Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005, Issue 1.