

Ocena przydatności cystatyny C do oceny filtracji kłębuszkowej we wczesnym okresie po transplantacji nerki

Piotr EDYKO¹
Ewa MAJEWSKA²

¹Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Pirogowa w Łodzi Odział Urologii i Transplantacji Nerek
Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Józef Matych

²Zakład Patofizjologii i Immunologii Klinicznej
Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Baj

Słowa kluczowe:

- cystatin C
- filtracja kłębuszkowa
- przeszczep nerki

Key words:

- cystatin C
- glomerular filtration rate
- kidney transplantation

Stężenie kreatyniny w surowicy, powszechnie stosowane do oceny funkcji nerek, nie jest dobrym markerem zmian wielkości filtracji kłębuszkowej zachodzących w krótkim okresie czasu. Dlatego na jej podstawie nie można jednoznacznie funkcji nerki bezpośrednio po transplantacji. W niniejszej pracy porównywano wielkość filtracji kłębuszkowej (eGFR *estimated glomerular filtration rate*) przed transplantacją i po upływie dwunastu godzin od transplantacji, wyliczoną w oparciu o stężenie kreatyniny i innego markera filtracji kłębuszkowej - cystatyny C. Badaniem objęto 24 biorców przeszczepu nerkowego. U 7 biorców rozpoznano opóźnioną funkcję nerki przeszczepionej, zaś prawidłową funkcję nerki przeszczepionej stwierdzono u 17 z nich. Uzyskane wyniki potwierdziły większą przydatność oznaczania stężenia cystatyny C do oceny filtracji kłębuszkowej w pierwszej dobie po transplantacji.

(NEFROL. DIAL. POL. 2013, 17, 137-139)

Evaluation of the usefulness of cystatin C for assessment of glomerular filtration rate in the early post-kidney transplantation period

Serum creatinine, commonly used for evaluation of renal function, is not a good marker of rapid changes in glomerular filtration rate. Therefore it cannot constitute a basis for a clear determination of renal function directly post transplantation. This study compares the estimated glomerular filtration rate (eGFR) before the transplantation and within 12 hours post transplantation, calculated based on creatinine level and on another glomerular filtration marker - cystatin C. Twenty four kidney transplant recipients were included in the study. A delayed function of the transplanted kidney was diagnosed in 7 recipients, and a normal renal function was diagnosed in 17 of them. Those results confirmed a higher usefulness of cystatin C measurement in assessment of glomerular filtration during the first day after the transplantation.

(NEPROL. DIAL. POL. 2013, 17, 137-139)

Wstęp

Jednym z najczęstszych powikłań po transplantacji nerki jest niepodjęcie funkcji przez narząd bezpośrednio po zabiegu. Nosi ono nazwę opóźnionej funkcji przeszczepu (*delayed graft function*, DGF). Wystąpienie DGF wpływa negatywnie na odległą funkcję nerki przeszczepionej [3,10]. Częstość wystąpienia DGF wynosi od 5 do 10% w przypadku przeszczepienia nerki pochodzącej od żywego dawcy i od 5 do 50% w przypadku nerki pochodzącej od dawców zmarłych [19]. Główną przyczyną tak dużej różnicy w częstości występowania DGF jest brak powszechnie akceptowalnych kryteriów jej rozpoznania [18]. Jednym z najczęściej stosowanych kryteriów rozpoznania DGF, użytych także w niniejszej pracy, jest konieczność wykonania dializy w ciągu pierwszych 7 dni od transplantacji.

Wcześniejsze rozpoznanie DGF (czyli przed upływem 7 dni od transplantacji) mogłoby pozwolić na modyfikację terapii polegającą na zmniejszeniu dawki inhibitorów kalcineuryny (*calcineurin inhibitor CNI*). Stanowią one obecnie fundament terapii immunosupresyjnej, lecz ich nefrotoksyczne działanie jest jedną z możliwych przyczyn wystąpienia DGF [13]. Tak więc zmniejszenie dawek, bądź odroczenie rozpoczęcia

terapii CNI może przyczynić się do obniżenia częstości wystąpienia DGF [14,15].

Wcześniejsze zdiagnozowanie DGF wymaga zastosowania innego kryterium rozpoznania niż konieczność wykonania dializy w ciągu pierwszego tygodnia o przeszczepu. Kreatynina nie jest dobrym wskaźnikiem rozwoju DGF, gdyż jej stężenie w surowicy nie odzwierciedla szybkiego spadku filtracji kłębuszkowej zachodzącego w trakcie ostrego uszkodzenia nerek [12]. W ciągu minionych lat poszukiwano, zarówno w moczu jak i surowicy, biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek, które umożliwiłyby szybkie rozpoznanie DGF. Pod uwagę brano między innymi NGAL (*Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* - Lipokalina związana z żelatynazą neutrofilii), IL-18 (interleukina-18), KIM (*kidney injury molecule* - cząsteczka uszkodzenia nerek oraz cystatynę C [4-6], która jest alternatywnym do kreatyniny markerem filtracji kłębuszkowej, a jej oznaczenie jest powszechnie dostępne.

Cystatyna C jest inhibitorem proteinaz cysteinowych o masie cząsteczkowej 13,3 kDa wytwarzanym przez wszystkie komórki jądrowe. W przeciwieństwie do kreatyniny jej stężenie w surowicy nie zależy od masy ciała czy płci. Ulega ona przesączaniu w

Adres do korespondencji:

Piotr Edyko
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Pirogowa w Łodzi Odział Urologii i Transplantacji Nerek
90- 531 Łódź ul. Wólczańska 191/ 195
Tel. 426368081
Fax 426372577
e-mail: edykop@mp.pl

kłębuszkach nerkowych i całkowitej reorpcji w kanalikach proksymalnych. Przy sprawnej funkcji cewek nerkowych w moczu stwierdza się tylko śladowe ilości cystatyny C. Jej zwiększenie stężenia w surowicy powodowane jest głównie spadkiem filtracji kłębuszkowej.

Celem pracy jest porównanie przydatności kreatyniny i cystatyny C do oceny filtracji kłębuszkowej wśród pacjentów, których nerka podjęła czynność bezpośrednio po zabiegu (grupa IGF, *immediate graft function*, natychmiastowa funkcja przeszczepu) bądź nie podjęła czynności bezpośrednio po zabiegu (grupa DGF).

Materiały i metody

Grupę badaną stanowiło 24 biorców przeszczepu nerkowego. U 7 z nich doszło do rozwoju DGF, zaś u pozostałych 17 nerki podjęły funkcje bezpośrednio po zabiegu IGF. Zabiegi transplantacji nerek przeprowadzono w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym im. Pirogowa w Łodzi w Oddziale Urologii i Transplantacji Nerek.

Pobranie, przechowywanie i przeszczepienie narządów odbywało się według procedur obowiązujących w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym im. Pirogowa w Łodzi w Oddziale Urologii i Transplantacji Nerek.

Krew od biorców pobierano bezpośrednio przed i po przeszczepie - w dwanaście godzin po zabiegu. Przed przeszczepem krew pobierano „na skrzep” z dostępnej żyły obwodowej. Po przeszczepie - wklucia centralnego założonego do żyły podobojczykowej lub żyły szyjnej wewnętrznej, a w przypadku jego braku z dostępnej żyły obwodowej. Następnie wirowano z szybkością 3500 obrotów na minutę przez 10 minut. W uzyskanych surowicach oznaczono stężenie kreatyniny (S_{Cr}) i cystatyny C (Scys). Stężenie cystatyny C badano z użyciem testu Tina-quant Cystatin C firmy Roche (metoda immunoturbidymetryczna wzmocniona cząstkami lateksu). Następnie wyliczono wielkość filtracji kłębuszkowej wg. poniższych wzorów:

MDRD:

$$eGFR \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times (S_{Cr})^{-1,154} \times (\text{wiek})^{-0,203} \times (0,742 \text{ jeśli kobieta}) \times 1,21 \text{ jeśli Afro-Amerykanin [7]}$$

CKD-Epi Inker kreatynina + cystatyna C:

$$eGFR = 135 \times \min(Scr/k, 1)^{-a} \times \max(Scr/k, 1)^{-0,601} \times \min(Scys/0,8, 1)^{-0,375} \times \max(Scys/0,8, 1)^{-0,711} \times 0,995^{\text{wiek}} [x 0,969 \text{ kobieta } [x 1,08 \text{ jeśli Afro-Amerykanin }];$$

gdzie k wynosi 0,7 dla kobiet i dla mężczyzn 0,9, a równa się -0,329 dla kobiet, -0,411 dla mężczyzn, min oznacza minimum S_{Cr}/k lub 1, zaś max oznacza maksymalną S_{Cr}/k lub 1 [9].

CKD-Epi Inker cystatyna C:

$$eGFR = 133 \times \min(Scys/0,8, 1)^{-0,499} \times \max(Scys/0,8, 1)^{-1,328} \times 0,996^{\text{wiek}} [x 0,932 \text{ jeśli kobietaj; min oznacza minimum } S_{Cr}/k \text{ lub 1, zaś max oznacza maksymalną } S_{Cr}/k \text{ lub 1 [9].}$$

Analiza statystyczna

Oceny statystycznej wyników dokonano za pomocą programu komputerowego Statistica 10.0 PL, stosując test U Mann – With-

Tabela I
Charakterystyka biorców.
Characteristics of recipients.

	Pacjenci	Pacjenci z DGF	Pacjenci z IGF
Wiek	41 ± 15 lat	53 ± 13 lat	36 ± 13 lat
Płeć	Mężczyźni - 13	4	9
	Kobiety- 11	3	8
Czas dializoterapii	31 ± 21 miesięcy	38 ± 24 miesiące	28 ± 18 miesiące
Liczba pacjentów z wykonaną dializą bezpośrednio przed przeszczepem		3	7
Przyczyna niewydolności nerek	kłębuszkowe zapalenie nerek - 12	2	10
	cukrzycowa choroba nerek - 3	2	1
	śródmiąższowe zapalenie nerek - 1	0	1
	torbielowatość nerek - 1	0	1
	uropatia zaporowa -1	0	1
	nefronofityza -1	0	1
	nowotwór nerek - 1	1	0
przyczyna nieznana - 4	2	2	
Rodzaj dializoterapii	hemodializa - 18	7	11
	dializa otrzewnowa - 4	0	4
	przeszczep przed dializami - 2	0	2
Choroby towarzyszące	nadciśnienie tętnicze- 21	7	14
	cukrzyca - 4	2	2
Chorzy poddawani pierwszej transplantacji - 22		5	17
Chorzy poddawani drugiej transplantacji - 2		2	0
CIT (czas zimnego niedokrwienia <i>cold ischemic time</i>)	854 ± 322 minut	1037 ± 233 minuty	780 ± 331 minut
Liczba pacjentów z MM HLA (niezgodność HLA z dawcą, HLA mismatch)	0 MM	0	0
	1 MM	1	0
	2 MM	3	0
	3 MM	13	5
	4 MM	7	2
	5 MM	0	0
Schemat leczenia - dawki leków zgodne z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego	Cyklosporyna - 9 chorych		3
	Tacrolimus - 15 chorych		4
	Mykofenolan sodu- 5 chorych		2
	Mykofenolan mofetylu- 19 chorych		5
	sterydy 24 pacjentów		24
indukcja Basiliximab - 2 chorych		0	
PRA (panel reactiv antybody) wartość maksymalna	0- 49%		6
	> 50%		1
PRA (panel reactiv antybody) wartość ostatnia	0- 49%		6
	> 50%		1

ney. Ryciny przedstawiają wartości median, pierwszy (25%) i trzeci (75%) kwartyl oraz wartość minimalną i maksymalną. Za istotne statystycznie przyjęto wartość poziomu istotności $p \leq 0,005$.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, numer decyzji RNN/98/07/KB

Wyniki

Wyliczane wartości eGFR przed przeszczepem nie różniły się w badanych grupach pacjentów bez względu na to czy obliczenia wykonywano w oparciu o stężenie cystatyny C, kreatyniny czy też obu markerów jednocześnie (Tabela II).

Znamiennie wyższą filtracją kłębuszko-

wą po przeszczepie wykazano w grupie IGF w porównaniu do grupy DGF, gdy do szacowania filtracji kłębuszkowej były wykorzystane wzoru CKD-Epi kreatynina + cystatyna C lub CKD-Epi cystatyna C. Wielkości filtracji kłębuszkowej obliczane z wykorzystaniem wzoru MDRD nie różniły się w grupach pacjentów DGF i IGF (Tabela III).

Dyskusja

Istnieją nieliczne dane literaturowe opisujące przydatność cystatyny C do oceny funkcji nerki przeszczepionej w okresie ustabilizowanej funkcji nerki oraz w sytuacji gwałtownych zmian filtracji występujących bezpośrednio po transplantacji [2,8,17]. Hall i wsp. [5] wykazali, że stężenie cystatyny C w surowicy w pierwszej dobie po transplantacji może być przydatne do prognozowania funkcji nerki po przeszczepie i konieczności wykonania zabiegu hemodializy. Autorzy porównując stężenie cystatyny C w surowicy w dniu przeszczepu z jej stężeniem w pierwszej dobie po przeszczepie, a także oceniając procentową zmianę jej stężenia w tym okresie wykazali, że stężenie cystatyny C odzwierciedla funkcją nerki po transplantacji lepiej niż kreatynina, gdyż jej stężenie we krwi nie zależy od masy mięśniowej, płci czy też wydzielenia cewkowego [16]. Wydaje się, że stężenie cystatyny C w pierwszej dobie po przeszczepie nerki może być nie tylko markerem funkcji nerki, ale także czynnikiem predykcyjnym rozwoju DFG. W kolejnych dobach po przeszczepie jej przydatność diagnostyczna jest ograniczona ze względu na przyjmowane przez biorców przeszczepu sterydy, które zwiększają stężenie cystatyny C w surowicy [2,11]. Autorzy tych prac wykazali, że wzrost stężenia cystatyny C pod wpływem sterydów obserwuje się od piątej doby po transplantacji. Wcześniejsza praca Bjarnadottir i wsp. oceniająca wpływ deksametazonu na produkcję cystatyny C w hodowlach komórek HeLa wykazała, iż minimalny czas od podania sterydów do wzrostu produkcji cystatyny C to czterdzieści osiem godzin [1]. Tak więc stężenie cystatyny C w ciągu pierwszych dwunastu godzin od zabiegu jest wiarygodnym markerem filtracji kłębuszkowej.

Poczynione w niniejszej pracy obserwacje potwierdzają przydatność oznaczania stężeń cystatyny C do diagnozowania funkcji nerki przeszczepionej bezpośrednio po zabiegu.

Wnioski

Uzyskane wyniki potwierdzają większą przydatność oceny stężenia cystatyny C niż kreatyniny w surowicy do oceny filtracji kłębuszkowej nerki przeszczepionej w

Tabela II

Wartości mediany, 1-szego i 3-ciego kwartyla eGFR [ml/min] przed przeszczepem u pacjentów z DGF lub IGF. Value of mediana, first and third quartile of eGFR [ml/min] recipients with DGF or IGF before transplantation.

	grupa DGF	grupa IGF	
MDRD	9 (7,5; 12)	9,5 (7; 12,7)	NS
CKD-Epi Inker kreatynina + cystatyna C	6 (6; 8)	8 (6; 8,2)	NS
CKD-Epi Inker cystatin C	6 (4,5; 8,5)	7 (5,7; 8)	NS

Tabela III

Wartości mediany, 1-szego i 3-ciego kwartyla eGFR [ml/min] po przeszczepie u pacjentów z DGF lub IGF. Value of mediana, first and third quartile of eGFR [ml/min] recipients with DGF or IGF after transplantation.

	grupa DGF	grupa IGF	
MDRD	8(7;10,5)	10,5(9;15,2)	NS
CKD-Epi Inker kreatynina + cystatyna C	7(5,5;8)	16(10,5;16,2)	p≤0,002
CKD-Epi Inker cystatin C	7(6;9,5)	18(12;28,5)	p≤0,004

pierwszej dobie po transplantacji i być może również przewidywania wystąpienia opóźnionej funkcji nerki przeszczepionej.

Wykonanie badań finansowano z projektu badawczego Narodowego Centrum Nauki 507-17-007

Literatura:

- Bjarnadottir M., Grubb A., Olafsson I.: Promoter-mediated, dexamethasone-induced increase in cystatin C production by HeLa cells. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1995, 55, 617.
- Geramizadeh B., Azarpira N., Ayatollahi M. et al.: Value of serum cystatin C as a marker of renal function in the early post kidney transplant period. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2009, 20, 1015.
- Grosso G., Corona D., Mistretta A. et al.: Delayed graft function and long-term outcome in kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 2012, 44, 1879.
- Hall I.E., Doshi M.D., Poggio E.D., Parikh C.R.: A comparison of alternative serum biomarkers with creatinine for predicting allograft function after kidney transplantation. *Transplantation* 2011, 91, 48.
- Hall I.E., Doshi M.D., Reese P.P. et al.: Association between peritransplant kidney injury biomarkers and 1-year allograft outcomes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012, 7, 1224.
- Hall I.E., Yarlagadda S.G., Coca S.G. et al.: IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010, 21, 189.
- Hallan S., Asberg A., Lindberg M., Johnsen H.: Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am. J. Kidney Dis.* 2004, 44, 84.
- Herget-Rosenthal S., Trabold S., Huesing J. et al.: Cystatin C - an accurate marker of glomerular filtration rate after renal transplantation? *Transpl. Int.* 2000, 13, 285.
- Inker L.A., Schmid C.H., Tighiouart H. et al.: Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine

- and cystatin. *C. N. Engl. J. Med.* 2012, 367, 20.
- Johnston O., O'Kelly P., Spencer S. et al.: Reduced graft function (with or without dialysis) vs immediate graft function - a comparison of long-term renal allograft survival. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006, 21, 2270.
- Mendiluce A., Bustamante J., Martin D. et al.: Cystatin C as a marker of renal function in kidney transplant patients. *Transplant. Proc.* 2005, 37, 3844.
- Moran S.M., Myers B.D.: Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int.* 1985, 27, 928.
- Peralta C.A., Shlipak M.G., Judd S. et al.: Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA.* 2011, 305, 1545.
- Sharif A., Shabir S., Chand S. et al.: Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011, 22, 2107.
- Silva L.A., Felipe C.R., Park S.I. et al.: Impact of initial exposure to calcineurin inhibitors on kidney graft function of patients at high risk to develop delayed graft function. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2006, 39, 43.
- Symonides B., Wieteska M., Bobilewicz D.: The usefulness of plasma cystatin C determination as a marker of glomerular filtration rate. *Przegl. Lek.* 2007, 64, 54.
- White C., Akbari A., Hussain N. et al.: Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin C-based methods. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 3763.
- Yarlagadda S.G., Coca S.G., Garg A.X. et al.: Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 23, 2995.
- Yarlagadda S.G., Klein C.L., Jani A.: Long-term renal outcomes after delayed graft function. *Adv. Chron. Kidney Dis.* 2008, 15, 248.