

Zespół płucno-nerkowy w przebiegu układowego zapalenia naczyń związanego z ziarniniakowością i obecnością przeciwciał antyneutrofilowych

Pulmonary-renal syndrome in the course of systemic anti-neutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis

Dorota Brodowska-Kania, Alicja Karzecka, Wawrzyniec Żmudzki, Stanisław Niemczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii CSK MON WIM w Warszawie;
kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Niemczyk

Streszczenie. Zespół płucno-nerkowy (PRS) to współistnienie rozlanego krwawienia do pęcherzyków płucnych i kłębuszkowego zapalenia nerek. Etiologia jest różnorodna, jednak do rozwoju PRS dochodzi najczęściej w wyniku ANCA-zależnych samoistnych zapaleń naczyń. Najbardziej charakterystyczne objawy to krwiotłucie i gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek. Leczenie polega na indukcji remisji poprzez podanie cyklofosfamid, glikokortykosteroidów oraz, w szczególnych przypadkach, zastosowania plazmaferez. W pracy przedstawiono przypadek 55-letniej pacjentki z masowym krwawieniem do pęcherzyków płucnych i gwałtownie pogarszającymi się parametrami funkcji nerek. Wdrożono terapię cyklofosfamidem według schematu CYCLOPS, glikokortykosteroidami oraz zastosowano plazmaferezę. Przypadek pacjentki dowodzi, iż zespół płucno-nerkowy może być stanem zagrożenia życia, a jego leczenie powinno być zindywidualizowane i wymaga dużego doświadczenia ze strony lekarza prowadzącego.

Słowa kluczowe: zespół płucno-nerkowy, ANCA, gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek

Abstract. Pulmonary-renal syndrome (PRS) is a combination of diffuse alveolar hemorrhage and glomerulonephritis. Its etiology is diverse but the majority of cases are related to ANCA-associated vasculitis. The most characteristic symptoms are hemoptysis and rapidly progressing glomerulonephritis. Treatment consists in induction of remission by application of cyclophosphamide, corticosteroids and, in particular cases, carrying out plasmapheresis. The paper presents a case of a 55-year-old female with massive alveolar hemorrhage and acute renal failure. The patient underwent initial treatment with cyclophosphamide, according to the CYCLOPS trial, corticosteroids and plasmapheresis. This case proves that the PRS may be a life-threatening systemic disease. Its treatment must be individualized and require considerable experience from the attending physician.

Key words: pulmonary-renal syndrome, ANCA, rapid progressive glomerulonephritis

Nadesłano: 13.11.2016. Przyjęto do druku: 13.03.2017
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2017; 95 (2): 173–177
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji

dr n. med. Dorota Brodowska-Kania
Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii
CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
tel. +48 261 816 811
e-mail: dbrodowska-kania@wim.mil.pl

Wstęp

Zespół płucno-nerkowy (*pulmonary renal syndrome* – PRS) to współistnienie rozlanego krwawienia do pęcherzyków płucnych i kłębuszkowego zapalenia nerek (KZN).

Pierwszy przypadek został opisany w 1919 roku przez Goodpasture'a. Bezpośrednią przyczyną wystąpienia objawów zespołu płucno-nerkowego jest uszkodzenie drobnych naczyń płuc i nerek w różnych mechanizmach [1]. Mimo iż pierwszy opis przypadku dotyczył pacjenta

z obecnymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko błonie podstawnej (*antiglomerular basement membrane antibodies* – anty-GBM), to w przeważającej większości PRS związany jest ANCA-zależnymi samoistnymi zapaleniami naczyń, m.in. ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń [2]. Zapadalność wynosi 8,5/mln (5,2–12,9/mln) z podobną częstością u obu płci [3]. Symptomatologia tego zespołu jest różnorodna, można wyróżnić objawy ze strony układu oddechowego i nerek. Nagłe wystąpienie duszności, oliguria, niedokrwistość oraz zacienienia w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej są najczęstszymi przesłankami klinicznymi PRS, jednak mało specyficznymi [4]. Zasady leczenia ujęte w wytycznych KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) dzielą sposób postępowania na indukcję remisji, leczenie podtrzymujące oraz leczenie nawrotów [5]. PRS jako stan zagrożenia życia wymaga dokładnej diagnostyki oraz szybkiego wdrożenia leczenia, co poprawia rokowanie i zmniejsza śmiertelność [6]. Prezentujemy przypadek pacjentki z ciężką postacią zespołu płucno-nerkowego.

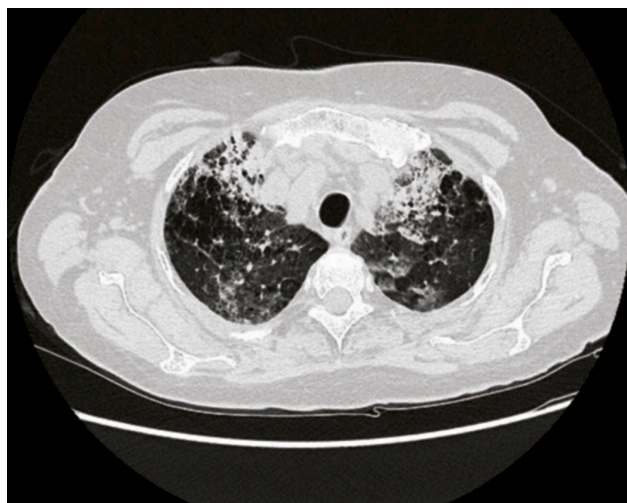
Opis przypadku

55-letnia kobieta została przyjęta do Kliniki Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Wojskowego Instytutu Medycznego w trybie nagłym z powodu masywnego krwiopłucia z towarzyszącą niewydolnością oddechową, które pojawiło się 3 dni przed zgłoszeniem się do szpitala. Od 3 miesięcy utrzymywały się stany podgorączkowe, poty nocne oraz bóle mięśniowo-stawowe. Z tego powodu chora diagnozowana była na oddziale reumatologicznym. Rozpoznano wówczas polimialgię reumatyczną. W ramach diagnostyki różnicowej wykonano oznaczenie przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – ANCA). Pacjentka nie otrzymała wyniku. W wywiadzie nadczynność tarczycy w przebiegu wola guzowatego, nadciśnienie tętnicze, choroba zwyrodnieniowa stawów kolanowych, stan po usunięciu macicy z przydatkami z powodu nowotworu złośliwego macicy. Stwierdzono wówczas krwinkomocz dysmorficzny, białkomocz subnerczycowy (0,722 g/d), utrzymujące się w granicach normy parametry retencji azotowej (stężenie kreatyniny 0,8 mg/dl [N <0,8 mg/dl], stężenie mocznika 43 mg/dl [N 15–36 mg/dl], hipoalbuminemię 3,3 g/dl [N 3,9–4,9 g/dl]), dodatnie przeciwciała skierowane przeciwko ziarnistościom cytoplazmy neutrofilii – anty-PR3 (*cytoplasmic ANCA* – c-ANCA). W badaniu przedmiotowym stan ogólny średni, RR 150/70 mm Hg, czynność serca miarowa – 100/min, *tachypnoe*, SpO₂ bez tlenu 83%, osłuchowo obustronnie liczne świsty nad polami płucnymi. W badaniach laboratoryjnych zwracały uwagę: głęboka niedokrwistość – stężenie hemoglobiny (Hgb) 5,5 g/dl (N 11,0–18,0 g/dl), średnia objętość



Rycina 1. RTG klatki piersiowej PA – masywne zmiany śródmiąższowe
Figure 1. Chest X-ray PA – massive interstitial changes

krwinki czerwonej (MCV) 79 fl (N 80–100 fl), hematokryt (HCT) 19% (N 35–55%), zwiększone wartości wskaźników stanu zapalnego: CRP (*C-reactive protein*) 19,5 mg/dl (N 0–0,8 mg/dl), odczyn Biernackiego (OB) po 1 h 120 mm (N 0–12 mm), wyższe niż miesiąc wcześniej parametry nerkowe: stężenie kreatyniny 6,2 mg/dl, stężenie mocznika 142 mg/dl. W badaniu ogólnym moczu stwierdzono aktywny osad moczu. Podejrzewając immunologiczne tło zaburzeń, wykonano panel badań immunologicznych. Nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwjądrowych ANA (*anti-nuclear antibodies*), przeciwciał skierowanych przeciwko dwuniciowemu DNA – anty-dsDNA (*double-stranded DNA*), przeciwciał przeciwko mieloperoksydazie – anty-MPO (*perinuclear ANCA* – p-ANCA), uzyskano natomiast pozytywny wynik oznaczenia przeciwciał anty-PR3 (63 IU/ml). W badaniu przeglądowym klatki piersiowej RTG opisano drobnoguzkowe zagęszczenia, obejmujące obustronnie całe pola płucne, z nieregularnym zacienieniem górnego bieguna wnęki lewej z drobnoguzkowymi zagęszczeniami w szczycie płuca prawego, serce miernie powiększone, obecne cechy zastoiny w krążeniu małym (ryc. 1.). W badaniu tomografii komputerowej dużej rozdzielczości klatki piersiowej (*high-resolution computed tomography* – HRCT) stwierdzono masywne zagęszczenia miąższowe w obu płucach, zlewające się zacienienia obejmujące gronka, mniej nasilone w płatach dolnych – obraz odpowiadał krwawieniu do pęcherzyków płucnych (ryc. 2.). W związku ze stwierdzonym przed 4 tygodniami dodatnim mianem przeciwciał anty-PR3 (wynik uzyskano z oddziału reumatologicznego) rozpoznano zespół płucno-nerkowy spowodowany ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń.



Rycina 2. HRCT klatki piersiowej – masywne zagęszczenia miąższone w obu płucach – obraz odpowiada krwawieniu do pęcherzyków płucnych

Figure 2. HRCT – massive interstitial densities in both lungs, pulmonary hemorrhage picture

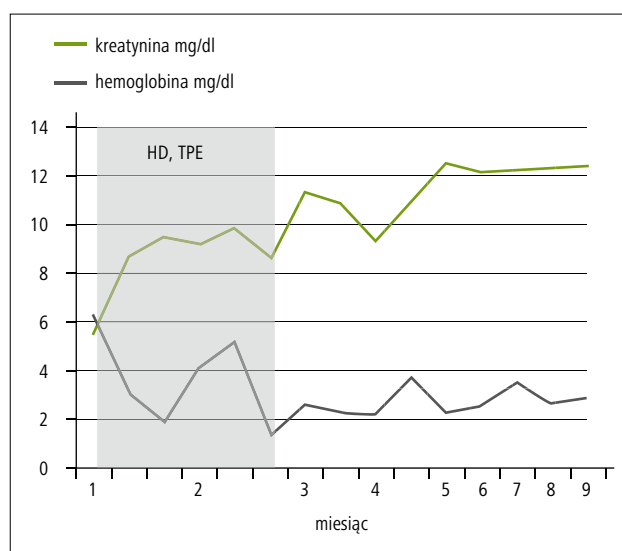


Rycina 3. HRCT klatki piersiowej – nasilenie zmian o charakterze mlecznej szyby i rozlanego krwawienia dopęcherzykowego

Figure 3. Chest HRCT – intensified lesions consistent with ground-glass opacity and diffuse alveolar hemorrhage

Stan kliniczny chorej systematycznie ulegał pogorszeniu. Narastała niewydolność oddechowa. Zastosowano intensywne leczenie. Nie czekając na aktualne wyniki oznaczeń przeciwciał antyneutrofilowych, rozpoczęto terapię. Podawano wlewy z metyloprednizolonu (łącznie podano 5 g). Następnie leczenie skonwertowano na doustny prednizon w dawce 1 mg/kg mc. Równolegle stosowano leczenie objawowe krwawienia dopęcherzykowego. Podawano 8 j. świeżo mrożonego osocza (*fresh frozen plasma* – FFP), etamsylat, kwas traneksamowy, a z powodu narastających zaburzeń oddechowych dołączono wspomagające leczenie metodą nieinwazyjną stałym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (*continuous positive airway pressure* – CPAP). W związku z anurią, nasilającymi się obrzękami obwodowymi oraz narastaniem parametrów niewydolności nerek (maksymalne stężenie kreatyniny 6,5 mg/dl, maksymalne stężenie mocznika 162 mg/dl) implantowano cewnik ostry udowy lewostronny oraz rozpoczęto leczenie nerkoza-stepcze metodą hemodializy (HD).

W celu intensyfikacji leczenia przyczynowego, z powodu krytycznego stanu chorej wymagającego respiratoroterapii, pacjentkę zakwalifikowano do zabiegów terapeutycznej wymiany osocza – plazmaferezy (*therapeutic plasma exchange* – TPE). Wykonano 5 zabiegów TPE, trudnych technicznie z powodu nasilonej skazy krwotocznej. Konieczność stosowania heparyny nasilała niedokrwiłość oraz krwawienie dopęcherzykowe (ryc. 3.). Jednocześnie rozpoczęto leczenie cyklofosfamidem (CYC) wg schematu CYCLOPS [3,7]. Ciężka niedokrwiłość w przebiegu krwawienia śródpecherzykowego oraz z nosogardła wymagała przetoczenia łącznie 12 j. koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) i 8 j. FFP.



Rycina 4. Wykres przedstawiający zmiany stężenia kreatyniny oraz hemoglobiny w czasie

Figure 4. Graph showing changes in hemoglobin and serum creatinine over time

W efekcie zastosowanego leczenia uzyskano: poprawę stanu ogólnego, ustąpienie duszności, krwioplucia, systematyczny powrót diurezy oraz zmniejszenie parametrów nerkowych i stabilizację stężenia hemoglobiny. Pacjentka wymagała jedynie 9 zabiegów HD. Na rycinie 4. przedstawiono zmianę stężenia kreatyniny i hemoglobiny w ciągu 9 miesięcy obserwacji.

Pacjentkę w stanie ogólnym dość dobrym wypisano po 26 dniach hospitalizacji, bez konieczności HD.

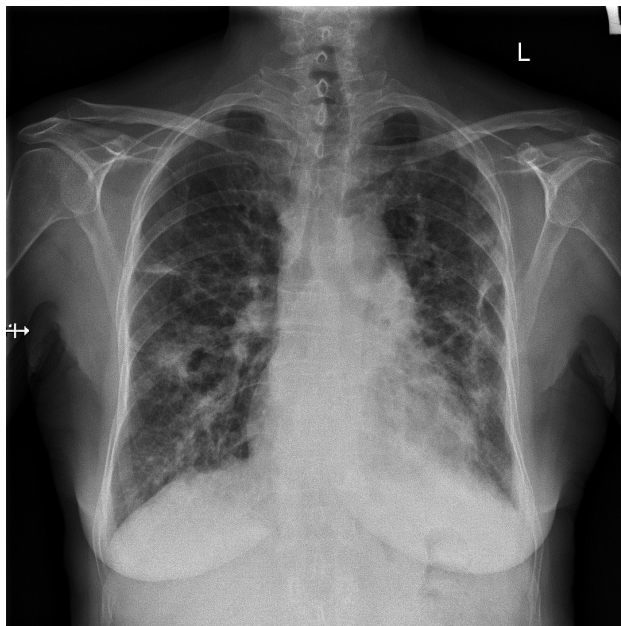


Rycina 5. Kontrolne HRCT klatki piersiowej – znaczne nasilenie zmian płucnych – obszary zagęszczeń miąższowych typu matowej szyby, zmiany włókniste i włóknisto-niedodmowe, rozedmowe, rozstrzeniowe, zgrubienia okołoskrzelowe. Powiększone węzły chłonne.

Figure 5. Control chest HRCT – significant intensification of lung lesions – areas of ground-glass opacity parenchymal densities, fibrotic and fibrous-atelectatic lesions, emphysemic, bronchiectatic peribronchial thickening. Swollen lymph nodes.

Po niespełna 2 tygodniach chora ponownie zgłosiła się do szpitala z powodu nasilającej się napadowej duszności, stanów przedomdleniowych, kołatania serca, zwiększonego pragnienia oraz asymetrycznych obrzęków kończyn dolnych. Pacjentka negowała ból w klatce piersiowej, utratę przytomności, objawy dyzuryczne, gorączkę i krwiotłucie.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono pojedyncze obustronne świsty nad polami płucnymi. Diureza wynosiła 2,6–2,7 l/d. W ramach diagnostyki różnicowej duszności wykonano szereg badań dodatkowych. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono nasilonej niedokrwistości: Hgb 13 g/dl. Wykładniki stanu zapalnego – WBC (*white blood cells*) 16,56 tys./ml (N 4,0–11,0 tys./ml), rozmaz neutrofilowy (NEUT w.b): 15,16 tys./ml (N 1,9–8,0 tys./ml), CRP 4,3 mg/dl, stężenie prokalcytoniny 0,7 ng/ml (N <0,3) – były zwiększone. W rozszerzonym badaniu koagulogramu stwierdzono: stężenie D-D 6,74 µg/ml (N 0,00–0,50 µg/ml), stężenie fibrynogenu 554 mg/dl (N 200–400 mg/dl), bez innych zaburzeń. Nie stwierdzono zaostrzenia niewydolności nerek – stężenie kreatyniny 2,6 mg/dl (wartość stabilna w stosunku do poprzedniej hospitalizacji). W badaniu ogólnym moczu bez cech zakażenia układu moczowego. W posiewie moczu stwierdzono wzrost *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ (*extended-spectrum beta-lactamases*). Stężenie przeciwciał anti-PR3 było mniejsze niż pod koniec poprzedniej hospitalizacji – 5,7 IU/ml. W badaniach zwracała uwagę znacznie zwiększona wartość



Rycina 6. RTG klatki piersiowej. Liczne plamiste obszary zagęszczeń w obu polach płucnych.

Figure 6. Chest X-ray. Numerous areas of patchy densities in both lung fields.

N-końcowego fragmentu (pro) peptydu natriuretycznego typu B (*N-terminal pro b-type natriuretic peptide* – NT-proBNP) 27 261,0 pg/ml (N <222,0 pg/ml). W RTG klatki piersiowej liczne plamiste obszary w obu polach płucnych (ryc. 5.). W HRCT znaczne nasilenie zmian płucnych w porównaniu z poprzednimi badaniami. Stwierdzono obszary zagęszczeń miąższowych typu matowej szyby, zmiany włókniste, rozstrzeniowe, rozedmowe, zgrubienia okołoskrzelowe i niewielką ilość płynu w jamach opłucnowych (ryc. 6.). W badaniu echokardiograficznym przezklatkowym (*transthoracic echocardiogram* – TTE) uwidoczniono niewielką ilość płynu w osierdziu, niedomykalność zastawki mitralnej i trójdzielnej oraz cechy nadciśnienia płucnego – poszerzony pień płucny do 3 cm z umiarkowaną niedomykalnością zastawki trójdzielnej, z gradientem ciśnienia niedomykalności trójdzielnej wynoszącym 55 mm Hg.

Przeprowadzenie szerokiej diagnostyki różnicowej nie dało jednoznacznej odpowiedzi, co było główną przyczyną duszności w analizowanym przypadku. W leczeniu zastosowano więc antybiotykoterapię imipenemem 2 × 1 g (dawka dostosowana do aktualnego eGFR) przez 14 dni. Zastosowano również diuretyki dożylnie i kontynuowano podawanie prednizonu. Brak możliwości ostatecznego wykluczenia zatorowości płucnej (duże ryzyko nefropatii kontrastowej i zły stan ogólny uniemożliwiający wykonanie scyntygrafii perfuzyjnej płuc) były podstawą do podania heparyny drobnocząsteczkowej w dawce leczniczej: enoksaparyna 2 × 40 mg.

Tabela 1. Przyczyny zespołu płucno-nerkowego
Table 1. Causes of pulmonary-renal syndrome

częste	
ANCA-zależne samoistne zapalenia naczyń	60–70%
mikroskopowe zapalenie naczyń	
ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń	
eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń	
choroba wywołana anty-GBM	15–25%
rzadsze	
inne zapalenia naczyń lub choroby tkanki łącznej	10%
indukowane lekami zapalenia naczyń z obecnością ANCA:	
penicylamina, hydralazyna, propylotioracyl	
plamica Schoenleina i Henocha	
zapalenie naczyń w przebiegu krieglobulinemii	
toczeń rumieniowaty układowy	
twardzina układowa	
reumatoidalne zapalenie stawów	
mieszana choroba tkanki łącznej	
zespół antyfosfolipidowy	
inne, nieimmunologiczne przyczyny PRS:	5%
zakrzepowa plamica małopłytkowa i zespół	
hemolityczno-mocznicowy	
zatorowość cholesterolowa	
najczęstsze choroby imitujące PRS	
infekcje: bakterie atypowe, wirus Hanta, leptospirozy,	
HIV	
nowotwory: głównie płuca i układu chłonnego	
zatorowość płucna	
niewydolność krążenia	
zespoły nadwrażliwości na leki	

Leczenie zaowocowało poprawą stanu klinicznego i redukcją wykładników stanu zapalnego. Po 14 dobach antybiotykoterapii imipenemem podano kolejny puls CYC (750 mg). Kontynuowano leczenie indukujące remisję CYCLOPS. Podano łącznie 7,75 g CYC. Stopniowo redukowano dawkę prednizonu. Następnie rozpoczęto leczenie podtrzymujące mykofenolanem mofetylu (MMF) z dobrą tolerancją leczenia.

Omówienie

Zaprezentowany przypadek dotyczy 55-letniej pacjentki o ciężkim przebiegu PRS spowodowanym ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń c-ANCA. Pacjentka prezentowała typowe objawy zespołu płucno-nerkowego, takie jak krwawienie do pęcherzyków płucnych, które objawiało się masywnym krwiopłuciem z towarzyszącą niewydolnością oddechową. Ponadto stwierdzono cechy gwałtownie postępującego KZN. Początkowo występowały jedynie łagodne objawy (gorączka, bóle stawowe, krwinkomocz). Opisany ciężki rzut choroby wymagał wdrożenia intensywnego leczenia immunosupresyjnego. Natychmiastowe rozpoczęcie leczenia steroidami

oraz plazmaferezami i CYC doprowadziło do uzyskania remisji. Każdy zabieg TPE wiązał się z dużym ryzykiem wystąpienia powikłań krwotocznych, przez co wymagał zmniejszenia dawki heparyny oraz podawania świeżo mrożonego osocza. Omawiany przypadek obrazuje, jak różnorodny i gwałtowny może być obraz zespołu płucno-nerkowego.

Podsumowanie

Zespół płucno-nerkowy najczęściej spowodowany jest układowymi zapaleniami naczyń. Jest to stan zagrażający życiu pacjenta. Istotne jest, aby przeprowadzić szybką diagnostykę, wykluczając inne stany chorobowe. Celem leczenia inicjującego jest jak najszybsze uzyskanie remisji. Zarówno diagnostyka wstępna, jak i ocena odpowiedzi na leczenie wymagają dużego doświadczenia i indywidualnego podejścia do każdego pacjenta. Najlepiej kierować takich chorych do ośrodków, które dysponują doświadczoną kadrą specjalistów.

Piśmiennictwo

- Gawryuk D. Zespół płucno-nerkowy. *Pneumonol Alergol Pol*, 2004; 72, 405–408
- Papiris SA, Manali ED, Kalomenidis I, et al. Bench-to-bedside review: pulmonary-renal syndromes—an update for the intensivist. *Crit Care*, 2007; 11 (3): 213
- Nath A, Rajagopala S. Pulmonary renal syndromes: A pulmonologist's view. *Clinical Queries: Nephrology*, 2015; 4: 1–8
- Lee RW, D'Cruz DP. Pulmonary renal vasculitis syndromes. *Autoimmun Rev*, 2010; 9 (10): 657–660
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis, 2012
- Kostianovsky A, Hauser T, Pagnoux C, et al. Alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitides: 80 patients features and prognostic factors. *Clin Exp Rheumatol*, 2012; 30 (Suppl 70): S77–82
- Oiwa H, Yamasaki S, Endo K, et al. Experience with seven Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with remission-induction therapy with intravenous cyclophosphamide according to the CYCLOPS protocol. *Intern Med*, 2014; 53 (20): 2291–2296