



NABYTA HEMOFILIA A I ZESPÓŁ ANTYFOSFOLIPIDOWY W PRZEBIEGU TOCZNIA RUMIENIOWATEGO UKŁADOWEGO Z ZAJĘCIEM NEREK

Acquired hemophilia A and antiphospholipid syndrome
in the course of systemic lupus erythematosus with
renal manifestation



Hanna Minkiewicz, Joanna Olędzka, Magdalena Sułek-Jakóbczyk, Stanisław Niemczyk

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Polska

Streszczenie: Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) to choroba autoimmunologiczna, której objawy wynikają z odkładania się kompleksów immunologicznych w różnych narządach i prowadzą do przewlekłego procesu zapalnego. Nie jest znana etiologia choroby. Predisponuje ona także do wystąpienia innych chorób z autoagresji. Jedną z nich jest zespół antyfosfolipidowy (APS) związany z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych oraz występowaniem zakrzepicy żyłnej i niepowodzeń położniczych. Innym przykładem jest nabyta hemofilia A (AHA) wynikająca z obecności przeciwciał przeciwko VIII czynnikowi krzepnięcia. Głównym jej objawem jest skaza krwotoczna. Różnorodność i mnogość schorzeń objawiających się w konsekwencji tocznia sprawia wiele problemów w diagnostyce i leczeniu. W artykule został przedstawiony rzadki przypadek pacjentki chorującej na SLE z manifestacją głównie nerkową, a także z zajęciem innych narządów, która rozwinęła zarówno zespół antyfosfolipidowy, jak i nabytą hemofilię A o ciężkim przebiegu.

Abstract: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease whose symptoms result from the deposition of immune complexes in various organs and lead to a chronic inflammatory process. The etiology of the disease is unknown. It also predisposes to other autoimmune diseases. One of them is antiphospholipid syndrome (APS) associated with the presence of antiphospholipid antibodies and the occurrence of venous thrombosis and obstetric failures. Another example is acquired hemophilia A (AHA), resulting from the presence of antibodies to coagulation factor VIII. Its main symptom is a hemorrhagic diathesis. Due to variety and multitude of diseases manifested as a consequence of SLE, the diagnosis and treatment that follows, are difficult to navigate. In this article we present a rare case of a patient with SLE, with predominantly renal manifestation and involvement of other organs, who developed both antiphospholipid syndrome and severe, acquired hemophilia A.

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy, zespół antyfosfolipidowy, nefropatia toczniowa, nabyta hemofilia A.

Keywords: systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, lupus nephritis, acquired hemophilia A.

DOI 10.53301/lw/153517

Praca wpłynęła do Redakcji: 05.08.2022

Zaakceptowano do druku: 05.09.2022

Autor do korespondencji:

Magdalena Sułek-Jakóbczyk

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut
Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii
i Dializoterapii, Warszawa

e-mail: msulek1@wim.mil.pl

Wstęp

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym. Na jej patogenezę wpływają czynniki: genetyczne, hormonalne, środowiskowe oraz złożone zaburzenia immunologiczne. Dochodzi do wzmożonej produkcji autoprzeciwciał skierowanych przeciwko własnym komórkom organizmu, które tworzą kompleksy immunologiczne i odkładają się w różnych tkankach i narządach. Prowadzi to do uogólnionego stanu zapalnego oraz dysfunkcji narządowej [1]. Szczególnie charakterystyczne dla SLE są zmiany skórne, objawy hematologiczne oraz zaburzenia w układzie ruchu, nerkach i układzie nerwowym [1]. Z reguły przez dłuższy czas dominują objawy ze strony jednego narządu i zależnie od postaci, przebieg może znacznie różnić się między chorymi. Do zajęcia nerek dochodzi u ok. 60% pacjentów, co stanowi

główną przyczynę śmierci związaną z zajęciem narządów w przebiegu tocznia [2]. Celem leczenia jest wydłużenie życia oraz zapobieganie uszkodzeniom narządów poprzez stosowanie leków działających objawowo, w tym glikokortykosteroidów, leków przeciwmalarycznych i immunosupresyjnych. Chorzy, którzy nie odpowiadają na podstawowe leczenie, wymagają leczenia wysokospecjalistycznego obejmującego między innymi dożylnie wlewy immunoglobulin, zabiegi plazmaferezy lub podawanie leków biologicznych [3].

Hemofilia A jest schorzeniem z grupy osoczowych skaz krwotocznych. Nabyta hemofilia A (AHA) jest chorobą autoimmunologiczną, spowodowaną obecnością przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII krzepnięcia. Jest bardzo rzadka i występuje u obu płci. U około połowy przypadków występuje postać idiopatyczna, a wtórna najczęś-

ciej pojawia w przebiegu innych chorób autoimmunologicznych, nowotworów złośliwych, chorób alergicznych oraz u ciężarnych i w ciągu 12 miesięcy po porodzie [4]. Około 1% przypadków zachorowania na wtórną hemofilię A występuje w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego [4]. Objawy nabytej hemofilii A pojawiają się nagle, w postaci rozległych wylewów podskórnych, krwawień śluzówkowych lub śródmięśniowych. U pacjentów z AHA unika się procedur inwazyjnych, ponieważ krwotoki z ran po zabiegach operacyjnych są wyjątkowo trudne do opanowania. Leczeniem z wyboru u chorych na AHA są koncentrat rekombinowanego aktywnego cz. VIII oraz leczenie immunosupresyjne [4].

Opis przypadku

34-letnia kobieta z rumieniem wielopostaciowym została przyjęta do kliniki z powodu podejrzenia toczenia układowego z zajęciem nerek i wtórnych zaburzeń układu krzepnięcia. W wykonanych ambulatoryjnie badaniach zwracała uwagę niedokrwistość, podwyższone parametry nerkowe: kreatynina 2,5 mg/dl, mocznik 51 mg/dl oraz nieoznaczalny czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT). Wcześniej pacjentka zgłosiła się do lekarza POZ z powodu łatwego siniaczenia się od ok. 2 tygodni. W wywiadzie chora stosowała naproksen z powodu bólu w okolicy pachwinowej prawej, dodatkowo zgłaszała bóle stawowe, nocne poty, od roku brak miesiączki. Ponadto pacjentka przeżyła zakrzepicę żył głębokich podudzia lewego przed dwoma laty (od roku bez leczenia przeciwkrzepliwego) oraz poronienie w przeszłości.

W badaniu przedmiotowym z odchył w obrębie skóry stwierdzono: kilkanaście podbiegnięć krwawych, liczne białe przebarwienia na skórze tułowia, rozsiane zmiany o typie rumienia obrączkowatego na skórze ud oraz obrzęk ciastowaty podudzi. Ponadto wystąpiła niewielka limfadenopatia pachowa i pachwinowa. Pacjentka była wydolna krążeniowo i oddechowano z podwyższonym ciśnieniem tętniczym 170/100 mmHg. W badaniu elektrokardiograficznym nie wykazano odchył. Wykluczono aktywne krwawienie z przewodu pokarmowego, przetestowano 3j Koncentratu Krwinek Czerwonych.

Na podstawie oceny klinicznej i dodatkowych badań wysunięto podejrzenie toczenia układowego z zajęciem nerek i wtórnym uszkodzeniem układu krzepnięcia.

W ramach pogłębionej diagnostyki wykonano USG jamy brzusznej, gdzie opisano nieznacznie podwyższoną echogeniczność warstwy korowej miąższu nerek oraz płyn w zatoce Douglasa. Płyn został również wykryty w jamach opłucnowych. Natomiast w RTG klatki piersiowej wykazano pasmowate zagęszczenia w polu środkowym lewego płuca. Przeprowadzono także badania USG innych okolic ciała. Węzły chłonne pachowe były powiększone do 29 mm długości po prawej, a do 27 mm długości po lewej stronie. Wykluczono zakrzepicę żył kończyn dolnych oraz żył nerkowych. Tarczycza była niepowiększona o prawidłowej echogeniczności, jednak ze wzmożonym unaczynieniem miąższowym.

W echokardiografii stwierdzono powiększenie jam lewego serca z łagodną dysfunkcją rozkurczową lewej komory i frakcją wyrzutową 60%, a oprócz tego zwłóknienia płat-

ków zastawki mitralnej z małą falą zwrotną. Tomografia wysokiej rozdzielczości bez kontrastu wykazała nieznaczną splenomegalię, obecność w 1. segmencie płuca prawego obwodowo zlokalizowanego guzka o gładkim konturze i dł. 6,5 mm, dodatkowo zmiany włókniste o niewielkim nasileniu u podstawy płatów dolnych obu płuc.

Laboratoryjnie stwierdzono ciężki zespół nerczycowy z wydalaniem białka 10 g/d, hipoalbuminemią (1,9 g/dl), hipoproteinemią (6,0 g/dl) i hipercholesterolemią (cholesterol całkowity 237 mg/dl). Poza tym stwierdzono nieprawidłowe wykładniki funkcji nerek (kreatynina 2,1 mg/dl, eGFR 29 ml/min). W badaniu w mikroskopie kontrastowo-fazowym stwierdzono krwinkomocz kłębuszkowy (90% erytrocytów dysmorficznych). Wykładniki stanu zapalnego pozostawały w normie (CRP 0,4 mg/dl). Dodatkowe badania wykazały podwyższony poziom przeciwciał anty-dsDNA (wysoki poziom 293 IU/ml) oraz przeciwciała p/beta2-glikoproteinie I (19 U/ml), a także znaczący niedobór składowych C3 i C4 układu dopełniacza (C3: 49 mg/dl, C4: 4 mg/dl). Nieobecne były przeciwciała ANA, ANCA, antykardiolipinowe oraz antykoagulant toczeniowy.

Po analizie wyników parametrów krzepnięcia krwi, które wskazywały na ciężkie zaburzenia: APTT > 180s, aktywność czynników krzepnięcia VIII i XII < 1%, a czynnika von Willebranda 236%, postawiono diagnozę hemofilii wtórnej do choroby tkanki łącznej. Oceniono aktywność toczenia na 16 pkt. zarówno wg wskaźnika aktywności choroby SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), jak i kryteriów klasyfikacyjnych toczenia rumieniowatego układowego EULAR (*European League Against Rheumatism*). Z powodu zaburzeń krzepnięcia nie zdecydowano się na wykonanie biopsji nerki.

Rozpoczęto leczenie w postaci dożylnych wlewów metyloprednizolonu 500 mg/dobę przez 5 dni, a 10 dni później podano 250 mg/dobę przez 3 dni, po czym włączono doustnie prednizon 40 mg/d. Po wykluczeniu przeciwwskazań okulistycznych dołączono hydroksychlorochinę 2 x 200 mg.

Włączono leczenie hipotensyjne oraz diuretyczne uzyskując optymalizację ciśnienia tętniczego i redukcję obrzęków obwodowych. Z powodu cech zakażenia układu moczowego i dodatniego posiewu moczu (*E. faecalis*) włączono antybiotykoterapię amoksyycyliną zgodnie z antybiogramem.

Z powodu złego stanu uzębienia chorej (brak wizyt u stomatologa od 20 lat), przed włączeniem leczenia immunosupresyjnego, konsultowano się z chirurgiem twarzowo-szczękowym, który zalecił ekstrakcję dziewięciu zębów z korzeniami zgorzelinowymi. Jednak z powodu rozpoznanej hemofilii nabytej, zabieg nie mógł zostać przeprowadzony.

Trzy tygodnie później pacjentka zgłosiła się do kliniki na planową hospitalizację celem oceny aktywności choroby. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono umiarkowaną niedokrwistość (Hb 9,2 g/dl), białkomocz (w dobowej zbiórce moczu białko 6,7 g), hipoalbuminemię (2,6 g/dl), hipercholesterolemię (cholesterol całkowity 286 mg/dl) i kreatyninę 1,6 mg/dl. Z uwagi na podwyższone stężenie

kwasy moczowego (7,6 mg/dl), zwiększono dawkę allo-purinolu. Poprawie natomiast uległ APTT (58,6 s) oraz składowa dopełniacza C3 (82 mg/dl), a także nastąpiła redukcja ilości przeciwciał anty-dsDNA (46 IU/ml).

Stwierdzono objawy zakażenia układu moczowego o etiologii *E. coli*, wdrożono antybiotykoterapię.

Następnie podano 3 wlewy metyloprednizolonu po 500 mg, zredukowano dawkę prednizonu do 30 mg/dobę.

Kolejną planową hospitalizację (lipiec 2020 r.) poprzedził pobyt pacjentki w Klinice Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii z uwagi na wyprysk alergiczny o znacznym nasileniu, najprawdopodobniej w wyniku reakcji polekowej. Z tego powodu czasowo wstrzymano terapię hydroksychlorochiną. Z powodzeniem został tamże przeprowadzony zabieg usunięcia zgorzeli zębów.

W kontrolnych badaniach aktywność cz. VIII pozostawała w dolnej granicy normy (55%), we krwi nie stwierdzono antykoagulantu toczniowego. Ponadto wydłużone APTT do 36 s, wydalanie białka 1,5 g/dobę, albuminy 2,8 g/dl przy 4,7 g/dl białka całkowitego. Wynik przeciwciał anty-dsDNA był negatywny (0,61 U/ml), jednak ilość składowej dopełniacza C3 uległa obniżeniu (69 mg/dl). Z powodu ciągłego wahanía wykładników funkcji nerek, zdecydowano o intensyfikacji farmakoterapii, włączono mykofenolan mofetilu (MMF) 2 x 1 g oraz zmniejszono dawkę prednizonu do 20 mg, utrzymano hydroksychlorochinę. Z uwagi na kolejny epizod zakażenia układu moczowego włączono sulfametoksazol z trimetoprimem, po uzyskaniu dodatniego wyniku posiewu moczu (*E. coli* ESBL+) antybiotykoterapię skonwertowano do meropenemu.

Dwa miesiące później (wrzesień 2020 r.) chora została przyjęta do kliniki z powodu zaostrzenia zespołu nerczycowego. Intensyfikowano leczenie immunosupresyjne, podnosząc dawkę MMF do 3x1g/d, nie zmieniając dawki prednizonu.

Kolejny pobyt w klinice odbył się 7 miesięcy później (kwiecień 2021 r.) i był on spowodowany kolejnym rzutem choroby oraz opornym zakażeniem układu moczowego o etiologii *E. coli* ESBL+. Po wyleczeniu zakażenia zaplanowano terapię cyklofosfamidem (CYC).

Podano łącznie 3 dawki cyklofosfamidu (3 x 500 mg) w ostrości mesny. Początkowo tolerancja leczenia była dobra. Po otrzymaniu 3. dawki pacjentka rozwinęła ostre polekowe uszkodzenie wątroby, co potwierdziły badania laboratoryjne (AspAT 1520 U/l, AlAT 2289 U/l, bilirubina 2,1 mg/dl) i obrazowe (w USG jamy brzusznej opisano obraz uszkodzenia wątroby). Wykluczono zakrzepicę żył wątrobowych i żyły wrotnej oraz zakażenie wirusami potencjalnie hepatotoksycznymi. Po wdrożeniu leczenia hepatoprotekcyjnego parametry wątrobowe uległy poprawie.

Podjęto decyzję o zaprzestaniu podawania cyklofosfamidu, ponownie włączono MMF 2 x 1 g oraz utrzymano prednizon 20 mg/dobę, a następnie zredukowano dawkę

do 10 mg/dobę, utrzymano hydroksychlorochinę. Dołączono leczenie przeciwkrzepliwe.

W wyniku zastosowanego leczenia udało się uzyskać jedynie częściową remisję zespołu nerczycowego.

Celem analizy postępu choroby i zmian parametrów z nią związanych, wybrane wyniki badań laboratoryjnych pacjentki znajdują się w Tabeli.

Dyskusja

Toczeń rumieniowaty układowy jest chorobą autoimmunologiczną, której obraz kliniczny zależy od zajętych narządów. Najczęstsze objawy to zmiany rumieniowe na skórze, ból głowy i stawów, objawy ze strony układu moczowego (białkomocz, krwinkomocz) oraz zajęcie ośrodkowego układu nerwowego [5]. Co więcej, SLE może predysponować do rozwinięcia się innych chorób, szczególnie tych o podłożu autoimmunologicznym. U przedstawionej pacjentki, oprócz typowych objawów, wystąpiła rzadka manifestacja tocznia w postaci nabytej hemofilii A. Przyczyną choroby jest występowanie przeciwciał przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII, co skutkuje upośledzeniem jego funkcji i zwiększoną skłonnością do krwawień. W odróżnieniu od częstszej postaci tej choroby – hemofilii wrodzonej – poziom czynnika VIII nie zawsze koreluje ze stopniem ciężkości skazy krwotocznej oraz bardzo rzadko obserwuje się samoistne krwawienia do stawów. Najczęstszym objawem AHA są rozległe wlewy krwi pod skórą oraz krwawienia śluzówkowe i z ran po operacjach chirurgicznych czy po ekstrakcji zębów [4]. Rozpoznanie stawiane jest na podstawie przedłużonego czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji aPTT przy prawidłowych pozostałych parametrach hemostazy. U połowy przypadków AHA nie udaje się ustalić przyczyny choroby. Około 10% AHA jest powikłaniem nowotworów złośliwych, a u 8% pacjentek występuje w trakcie ciąży lub w okresie 12 miesięcy po porodzie. Choroby autoimmunologiczne również predysponują do wystąpienia AHA, ocenia się, że dotyczy to 10% chorych, a SLE stanowi 1% przypadków [4]. Omawiana pacjentka spełniała kryteria konieczne do rozpoznania nabytej hemofilii A. Dodatkowo w morfologii chorej stwierdzono znaczną niedokrwistość, która z uwagi na brak objawów klinicznych prawdopodobnie rozwijała się od dłuższego czasu, a pacjentka była do niej dobrze zaadaptowana. W związku z ryzykiem krwawienia z ran, opóźniono ekstrakcję próchnicznych zębów do czasu ustabilizowania się parametrów hemostazy, a to z kolei opóźniło możliwość wdrożenia leczenia immunosupresyjnego. Kolejną trudnością, wynikającą z zaburzeń krzepnięcia, był brak możliwości wykonania biopsji nerki – badania, które jest złym standardem w ocenie stadium choroby, rokowania oraz w wyborze leczenia [6].

Zespół antyfosfolipidowy (APS) również jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych. Objawia się zakrzepicą naczyń oraz niepowodzeniami położniczymi. Aby rozpoznać APS, należy spełnić minimum jedno kryterium kliniczne oraz minimum jedno kryterium laboratoryjne. Do kryteriów klinicznych zalicza się co najmniej 1 epizod zakrzepicy naczyń lub niepowodzenia położnicze. Natomiast kryteria laboratoryjne obejmują wykrycie

Tabela. Wyniki badań w trakcie leczenia.

rok	miesiąc	biał- kow moczu [0-10 mg/dl]	białko całko- wite [6,4-8,3 g/dl]	dopel- niacz C3 [90-180 mg/dl]	dopel- niacz C4 [10-40 mg/dl]	p/ciała anty- dsDNA IgG [IU/ ml]	p/ciała przeciwią- drowe ANA	kreatynina [0,5-0,9 mg/dl]	eGFR [ml/ min/1,73m ²]	mocznik [15-43 mg/dl]	Hb [11-18 g/dl]	Hct [35-55 %]	RBC [3,5-5,5 x10 ¹² /l]	APTT [23-35 sek.]	czynnik VIII (ak- tywność) [50-150 %]
2020	marzec	100	6.3	53	3			2.3	26	50	8.0	23	2.89		
		705.7	6.0	49	4	293 poz.		2.3	29	139	8.7	25	3.14	>180	<1
	kwiecień	100	5.6					2.0	30	195	8.9	25	3.23	104.1	
								3.8	14	172	9.2	27	3.3	92.2	
								1.9	32	168					
	maj	300	4.7	82	15	46 poz.		1.1	39	89	9.2	27	3.14	58.6	
								1.9	32	114	10.3	29	3.56		
	czerwiec	100	5.08					1.39	43.4	92	11.2	32	3.79	32.22	45.81
								1.53	38.85	98	11.6	34.1	3.92	30.8	62.3
								1.27	47.89	90	12.7	37.1	4.41		66.84
2021	lipiec	27.46	4.38					1.4	45	60	10.7	30	3.56	36	55.6
		1000	4.7	69	13			1.4	45	60	10.7	30	3.56	36	55.6
		67				0.6 neg.	0.1 neg.	2.3	26	79					
	wrzesień	1000	5	103	21			1.3	50	78	11.1	31	3.83	30.7	172
		98.7					36 poz.	0.1 neg.							
		300	5	150	30			1.7	36	56	12.2	36	4.67	30.1	
	kwiecień	143.5				19 poz.	3.4 poz.				12.7	39	4.97	34.5	
		300	5.4	110	21			1.6	39	60	12.2	37	4.66	30.4	
	maj	100	6.1					1.4	45	71	11.7	35	4.25	31	
	czerwiec										11.7	35	4.32	30.4	
lipiec	68	6.1					1.7	36	74	12.6	37	4.58			

w osoczu co najmniej dwukrotnie w odstępach nie krótszych niż 12 tygodni antykoagulantu toczeniowego lub przeciwciał antykardiolipinowych lub przeciwciał przeciwko beta2-glikoproteinie I. APS często współwystępuje w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego [7]. Wówczas zwiększone jest ryzyko rozwoju przewlekłej choroby nerek, a także rośnie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Co więcej APS może wystąpić w wyniku infekcji, szczepienia, choroby nowotworowej, czy jako objaw uboczny przyjmowanych leków. Natomiast u około 1-3% zdrowych osób mogą być obecne przeciwciała antyfosfolipidowe, pomimo braku objawów klinicznych [8]. Nasza pacjentka przebyła w 2018 r. zakrzepicę żył głębokich kończyny dolnej lewej, a w przeszłości występowały u niej poronienia. Dodatkowo choruje na nadciśnienie tętnicze. Obecność antykoagulantu toczeniowego oraz przeciwciał przeciwko beta2-glikoproteinie I w surowicy wraz z obrazem klinicznym pozwoliło rozpoznać zespół antyfosfolipidowy. Zapobieganie objawom APS polega na przewlekłym stosowaniu antagonistów witaminy K [7]. W tym wypadku, ze względu na hemofilię, terapię przeciwkrzepliwą rozpoczęto z opóźnieniem, po ustabilizowaniu się APTT i czynników krzepnięcia.

W ok. 60% przypadków toczenia rumieniowatego układowego dochodzi do zajęcia nerek przez kompleksy immunologiczne i naciek zapalny prowadzące do uszkodzenia narządu [9]. Może ono przybierać różne postaci, od zmian wyłącznie w mezangium, przez segmentalne i rozlane zapalenie proliferacyjne, na zaawansowanym stwardnieniu kłębuszków nerkowych kończąc [10]. O białkomoczu nerczycowym możemy mówić, gdy białko w dobowej zbiorce moczu wynosi ponad 3500 mg/24 h. Jeżeli dodatkowo występuje obniżenie stężenia albuminy poniżej dolnej granicy normy oraz obrzęki - rozpoznajemy zespół nerczycowy. Najbardziej charakterystyczne dla pacjentów z powikłaniami nerkowymi w przebiegu SLE są przeciwciała przeciwko natywnemu DNA (anty-dsDNA) [2]. Często występuje tzw. aktywny osad moczu (erytrocyty wyługowane i dysmorficzne, wałeczki erytrocytowe) świadczący o proliferacyjnej nefropatii toczeniowej. Białkomocz występuje u wszystkich pacjentów z SLE, u których dochodzi do zajęcia nerek, a u 40-60% występuje białkomocz nerczycowy [11], który prezentowała nasza pacjentka. Wśród chorych niereagujących na leczenie około 50% będzie wymagać dializoterapii. Szacuje się, że przy braku remisji nefropatii 5-letnie i 10-letnie przeżycie wynosi odpowiednio 70% i 60% [11].

Na podstawie wyników chorej (Tabela 1) można zaobserwować korelację wysokiego miana przeciwciał anty-dsDNA oraz niskich wartości składowych dopełniacza w surowicy z występowaniem białkomoczu. Takie parametry świadczą o wysokiej aktywności immunologicznej choroby i wskazują na niekorzystny przebieg. W trakcie licznych hospitalizacji następowała poprawa, jednak nie udało się uzyskać trwałej remisji zespołu nerczycowego. Wahania wartości GFR znajdowały się między 14 a 51 ml/min/1,73 m². Ponadto pacjentka cierpiała na nawracające zakażenia układu moczowego, leczone zgodnie z antybiogramem.

Podstawowym lekiem w SLE są sterydy. Pomocniczo stosuje się hydroksychlorochinę, jednak z uwagi na ryzyko retinopatii, może być włączona do leczenia dopiero po

wykluczeniu przeciwwskazań okulistycznych [12]. Ponadto stosuje się metotreksat, azatioprynę, mykofenolan mofetylu. Wyboru leku dokonuje się na podstawie lokalizacji zmian, ich ciężkości, planów prokreacyjnych i działań niepożądanych [11]. Pomocne w diagnostyce i decyzji o postępowaniu są skale, np. SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), klasyfikacja wg ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism). W ciężkich, opornych na leczenie przypadkach stosuje się cyklofosamid - cytostatyk wykorzystywany głównie w onkologii i reumatologii. Podaje się go parenteralnie, w comiesięcznych pulsach, według schematu EUROLUPUS 2019. Nie należy przekraczać dawki kumulacyjnej, która wynosi 0,3 g/kg masy ciała.

U przedstawionej pacjentki jednoczesne stosowanie hydroksychlorochiny i prednizonu spowodowało ustąpienie objawów skórnych, bólu stawów oraz wysięku w jamie opłucnej, jednak nie uzyskano pełnej remisji zespołu nerczycowego. Intensyfikacja leczenia u chorej nastąpiła dopiero po usunięciu zębów, będących aktywnymi ogniskami infekcji. Wówczas rozszerzono leczenie o MMF, jednak nie zaobserwowano wystarczającej poprawy. Po wdrożeniu terapii cyklofosamidem, wg schematu EUROLUPUS 2019, nastąpiło stopniowe zmniejszanie się białkomoczu, aczkolwiek nadal utrzymywało się dodatnie miano przeciwciał anty-dsDNA. Z powodu polekowego uszkodzenia wątroby konieczna była konwersja do leczenia mniej toksycznym mykofenolanem mofetylu. U większości pacjentów obserwuje się powrót prawidłowej funkcji wątroby po odstawieniu cyklofosamidu, pomocniczo można zastosować tymonacyk.

Opisywana chora jest przykładem trudności wynikających z jednoczesnego występowania wielu schorzeń, terapii wielolekowej i jej skutków ubocznych. Poszczególne choroby uniemożliwiały diagnostykę i terapię pozostałych, natomiast wybór efektywnego leczenia wiązał się z szeregiem groźnych konsekwencji.

Piśmiennictwo

1. Apostolopoulos D, Hoi AY. Systemic lupus erythematosus - When to consider and management options. *Aust Fam Physician*, 2013; 42 (10): 696-700
2. Yung S, Chan TM. Mechanisms of Kidney Injury in Lupus Nephritis - the Role of Anti-dsDNA Antibodies. *Front Immunol*, 2015; 6: 475, doi:10.3389/fimmu.2015.00475
3. Samotij D. Treatment of systemic lupus erythematosus - future challenges and prospects. *Forum Derm*, 2018; 4 (2): 70-77
4. Windyga J, Baran B, Odnoczek E. Wytyczne postępowania w nabytej hemofilii A. *Ginekologia i perinatologia Prakt*, 2018; 3 (4): 175-188
5. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*, 2008; 67 (2): 195-205, doi:10.1136/ard.2007.070367
6. Jakuszko K, Krajewska M, Klinger M. Diagnostyka toczeniowego zapalenia nerek - aktualny stan wiedzy. *Forum Nefrologiczne*, 2014; 7 (2): 65-74
7. Antkowiak-Piątyszek K. Zespół antyfosfolipidowy - opis

- przypadku i przegląd literatury. Forum Rheumatol, 2019; 5 (3): 137-143
8. Ostenek L. Diagnostyka i leczenie zespołu antyfosfolipidowego. Przegląd Reumatologiczny, 2010; 5: 1-3
 9. Beck LH Jr, Salant DJ. Treatment of membranous lupus nephritis: where are we now? J Am Soc Nephrol, 2009; 20 (4): 690-691, doi:10.1681/ASN.2009020216
 10. Manson JJ, Rahman A. Systemic lupus erythematosus. Orphanet. J Rare Dis, 2006; 1: 1-6, doi:10.1186/1750-1172-1-6
 11. Bułło-Piontecka B, Liberek T, Rutkowski B. Mykofenolan mofetilu w leczeniu nefropatii toczniowej. Forum Nefrologiczne, 2012; 5 (4): 351-360
 12. Woźniacka A. Antimalarials - old drugs are new again. Postepy Dermatol Alergol, 2022; 39 (2): 239-244, doi:10.5114/ada.2021.108423