



TRUDNOŚCI DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE ZESPOŁU NERCZYCOWEGO U PACJENTA W WIEKU PODESZŁYM

Challenges in the diagnosis and treatment of nephrotic syndrome in an elderly patient



Weronika Caban, Mikołaj Kuncewicz, Grzegorz Spłocharski, Stanisław Niemczyk

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

Weronika Caban –  0009-0002-1530-4392

Mikołaj Kuncewicz –  0009-0006-0110-3505

Grzegorz Spłocharski –  0000-0002-7999-4196

Stanisław Niemczyk –  0000-0001-8151-860X

Streszczenie

Zespół nerczycowy to zespół objawów, charakteryzujący się przede wszystkim dobową utratą białka z moczem powyżej 3,5 grama, który może być wywołany przez szereg jednostek chorobowych. Przedstawiony przypadek 88-letniego pacjenta z zespołem nerczycowym obrazuje wyzwania związane z procesem diagnostycznym oraz leczeniem tego zespołu przy licznych obciążeniach i zaawansowanym wieku pacjenta. Mimo przeciwwskazań do wykonania biopsji nerki i braku jej wyniku, wdrożono leczenie, które pozwoliło na uzyskanie niepełnej, lecz znaczącej remisji w postaci istotnego zmniejszenia białkomoczu, obniżenia stężenia kreatyniny i uzyskania wartości przesączania kłębuszkowego na satysfakcjonującym poziomie. Opisany przypadek podkreśla konieczność leczenia zespołu nerczycowego u pacjentów w bardzo zaawansowanym wieku oraz pokazuje, że skuteczna terapia jest możliwa pomimo trudności diagnostycznych wynikających z przeciwwskazań do wykonania biopsji nerki.

Abstract

Nephrotic syndrome is a set of symptoms primarily characterized by daily protein loss in the urine exceeding 3.5 grams, which can be caused by a range of underlying conditions. The presented case of an 88-year-old patient with nephrotic syndrome illustrates the challenges associated with the diagnostic process and treatment of this disorder in the presence of multiple comorbidities and advanced age. Despite contraindications for biopsy and, consequently, the lack of histological findings, treatment was initiated, resulting in significant partial remission, marked by a substantial reduction in proteinuria, decreased creatinine levels, and a satisfactory eGFR. This case highlights the importance of treating nephrotic syndrome in elderly patients and demonstrates the possibility of effective therapy despite diagnostic difficulties arising from contraindications for renal biopsy.

Słowa kluczowe: pacjent geriatryczny; trudności diagnostyczne; zespół nerczycowy

Keywords: elderly patient; diagnostic challenges; nephrotic syndrome

DOI 10.53301/lw/196491

Praca wpłynęła do Redakcji: 17.11.2024

Zaakceptowano do druku: 26.11.2024

Autor do korespondencji:

Stanisław Niemczyk
Wojskowy Instytut Medyczny –
Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób
Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii,
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
e-mail: sniemczyk@wim.mil.pl

Wstęp

Zespół nerczycowy (ZN) to zespół objawów charakteryzujący się dobową utratą białka z moczem powyżej 3,5 grama oraz hipoalbuminemią, lipidurią, hiperlipidemią, nasilonymi obrzękami i przesiekami do jam ciała [1]. Występuje zarówno w przebiegu glomerulopatii pierwotnych, jak i wtórnie do chorób układowych, takich jak cukrzyca, amyloidozą czy toczeń rumieniowaty. Białkomocz nerczycowy wynika ze zniszczenia przez proces

chorobowy błony filtracyjnej kłębuszków nerkowych. Uszkodzeniu ulegają zwłaszcza błona podstawna i podocyty wraz z ich wypustkami stopowatymi. W konsekwencji poza uszkodzeniem mechanicznym zniesieniu ulega bariera elektrostatyczna i wzrasta przepuszczalność dla białek, głównie albumin [2].

Często pierwszą manifestacją kliniczną zauważaną przez chorego są obrzęki. Wśród innych objawów wymienienia się ogólne osłabienie, bóle brzucha i głowy,

nudności, wymioty, utratę apetytu, niedożywienie oraz przesięki do jam ciała.

Diagnostyka pacjentów z ZN ma trzy zasadnicze cele: identyfikację choroby podstawowej, ocenę powikłań oraz określenie histologicznego typu zmian w kłębuszkach nerkowych [3]. Proces diagnostyczny musi uwzględniać najczęstsze przyczyny występowania ZN w danej grupie wiekowej, a także indywidualne obciążenia pacjenta, takie jak historia przyjmowania leków czy przebyte infekcje. U pacjentów geriatrycznych szczególnie ważne jest uwzględnienie możliwej etiologii nowotworowej.

Do realizacji trzeciego celu, jakim jest określenie dokładnej etiologii, nierzadko niezbędne jest wykonanie przezskórnej biopsji nerki. Uzyskiwany biopat poddawany jest następnie ocenie w mikroskopii świetlnej, fluorescencyjnej i elektronowej, co stanowi złoty standard diagnostyki chorób miąższowych nerek [4].

Leczenie ZN jest utrudnione ze względu na brak jednoznacznych wytycznych opartych na wynikach badań naukowych [3]. Obowiązujące zalecenia, oparte na konsensusie ekspertów, dostarczają jedynie kilka ogólnych wytycznych [5]. W przypadku ustalenia etiologii, należy wdrożyć leczenie przyczynowe. Dodatkowo terapia obejmuje zalecenia dietetyczne (ograniczenie sodu i płynów), redukcję obręzków, kontrolę białkomoczu, a także zapobieganie powikłaniom i ich leczenie.

Do najczęstszych powikłań zespołu nerczycowego należą: ostre uszkodzenie nerek, przewlekła choroba nerek (PChN), zakażenia i zakrzepica żylna. Przeglądy systematyczne nie potwierdzają zasadności rutynowego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej ani przeciwinfekcyjnej, jednak ważne jest monitorowanie stężenia albuminy w surowicy, a w przypadku jego niskich wartości (poniżej 2,5 g/dl) – podawanie heparyn drobnocząsteczkowych [6, 7].

Dodatkowym czynnikiem mogącym utrudniać diagnostykę i leczenie ZN – podobnie jak wielu innych chorób – jest zaawansowany wiek pacjenta. Osoby w wieku podeszłym często cierpią na wielochorobowość, co może zacierać objawy i osłabiać czujność, szczególnie chorego. Pacjenci geriatryczni wymagają szczególnej uwagi, ponieważ w ich przypadku nie zawsze możliwe jest zastosowanie inwazyjnych lub agresywnych procedur, co utrudnia proces terapeutyczny.

Opis przypadku

88-letni mężczyzna został przyjęty do Kliniki Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego po przywiezieniu do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego z powodu zaskórniaka. W ciągu ostatnich sześciu miesięcy pacjent był czterokrotnie hospitalizowany na różnych oddziałach. Obecna hospitalizacja stanowiła swego rodzaju kontynuację diagnostyki prowadzonej wcześniej podczas dwóch pobytów w Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Wiodącą jednostką chorobową będącą przedmiotem diagnostyki i powodem hospitalizacji był ZN w przebiegu PChN w stadium G3aA3 w momencie przyjęcia. Dodatkowo pacjent cierpił na liczne choroby przewlekłe, m.in. nadciśnienie tętnicze, przewlekły zespół wieńcowy leczony angioplastyką wieńcową z implantacją stentu uwalniającego lek w gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej (przed 15 laty), chorobę węzła zatokowego z bradykardią, polineuropatię ruchowo-czuciową o typie aksonopatii, wielopoziomowe zmiany zwyrodnieniowe i dyskopatyczne kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego, stan po kompresyjnym złamaniu trzonu L1, łagodny rozrost gruczołu krokowego, zmiany torbielowe w trzustce o typie pozapalnym oraz jedną zmianę o typie wewnątrzprzewodowego brodawkowego nowotworu śluzowego trzustki (ang. *intraductal papillary mucinous neoplasm*, IPMN), chorobę wrzodową żołądka i dwunastnicy, zanik błony śluzowej żołądka, depresję, obustronny niedosłuch, stan po udarze z niedowładem twarzowo-ramiennym lewostronnym, naczyniopochodne zmiany istoty białej oraz uogólnione zaniki korowo-podkorowe.

Z powodu wymienionych wyżej chorób pacjent był leczony w ramach złożonej terapii. PChN była do momentu przyjęcia leczona glikokortykosteroidami (GKS) – początkowo w formie wlewów dożylnych, następnie doustnie. W związku z pozostałymi chorobami pacjent przyjmował na stałe: prednizon, omeprazol, kwas acetylosalicylowy, walsartan, amlodypinę, sertralinę, rosuwastatynę, tamsulozynę, finasteryd, allopurynol i pregabalinę.

Przy przyjęciu pacjent był w stanie dość dobrym, w kontakcie logiczno-słownym. W badaniu przedmiotowym stwierdzono obrzęki podudzi oraz objawy zastojów w płucach. W badaniach laboratoryjnych zwracały uwagę podwyższone parametry funkcji nerek: stężenie kreatyniny wynosiło 1,5 mg/dl, szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*, GFR) – 47 ml/min/1,73 m², stężenie mocznika – 76 mg/dl. W badaniu ogólnym moczu odnotowano obniżony ciężar właściwy, białkomocz powyżej 3 g/l oraz krwinkomocz – 17,1/μl (norma: do 13,6/μl).

Ze względu na przeciwwskazania odstąpiono od wykonania biopsji nerki. Dalsza diagnostyka wymagała posługiwania się mniej obciążającymi badaniami, a nacisk został położony na opanowanie objawów. W pierwszej kolejności wykluczono glomerulopatie wtórne. Prawidłowe wartości glikemii oraz stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) pozwoliły odsunąć podejrzenie nefropatii cukrzycowej. Niskie stężenie surowiczego amyloidu A oraz brak cech odkładania złogów amyloidu w badaniu echokardiograficznym wykluczyły amyloidozę.

Ze względu na istotny wzrost frakcji gamma globulin w surowicy wysunięto podejrzenie dyskracji plazmatycznej, jednak z powodu prawidłowego indeksu wolnych łańcuchów lekkich i braku białka monoklonalnego w badaniach immunofiksacji wykonanych z surowicy i moczu odrzucono tę możliwość. Biorąc pod uwagę wiek pacjenta, rozważano również zespół paranowotworowy, jednak obszerne badania obrazowe (gastroskopia, ultrasonografia, tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny jamy brzusznej oraz miednicy) nie wykazały podejrzanych zmian, poza stabilnym obrazem IPMN w trzustce.

Wykonano również panel badań immunologicznych, obejmujący oznaczenie przeciwciał p-ANCA, c-ANCA, ANA, anty-dsDNA oraz anty-PLA-2R a także stężenie składowych C3 i C4 dopełniacza. Uzyskane wyniki pozwoliły wykluczyć szereg chorób o tle autoimmunizacyjnym, w tym nefropatię błoniastą, czyli jedyną pierwotną glomerulopatię możliwą do rozpoznania bez wykonywania biopsji nerki. Przeciwnie temu rozpoznaniu przemawiała również obecność krwinkomoczu, który nie jest typowy dla tej jednostki.

Ostatecznie jako najbardziej prawdopodobną przyczynę uznano pierwotną glomerulopatię, bez możliwości wskazania dokładniejszego rozpoznania. Zdecydowano się na zintensyfikowanie leczenia, dołączając do GKS takrolimus w formie doustnej. Pacjenta objęto dalszą obserwacją w oczekiwaniu na spodziewaną odpowiedź kliniczną.

W półrocznej kontroli udało się uzyskać częściową, ale satysfakcjonującą klinicznie remisję. Stężenie białka w moczu, które w szczytowym okresie choroby wynosiło 6,59 g/l, obniżyło się do 0,58 g/l, co odpowiada dobowej utracie białka na poziomie do 1,5 g. Stężenie kreatyniny zmniejszyło się z wartości przekraczającej 1,5 mg/dl do 1,1 mg/dl, natomiast eGFR wzrósł z 47 ml/min/1,73 m² do 64 ml/min/1,73 m². Po uzyskaniu opisanej remisji częściowej zdecydowano się odstawić GKS i pozostać przy monoterapii takrolimusem. W rocznej obserwacji prowadzonej w ramach Poradni Nefrologicznej uzyskane parametry kliniczne i laboratoryjne utrzymywały się na podobnym poziomie.

Omówienie

Przedstawiony przypadek prezentuje trudności w procesie terapeutycznym związane z licznymi obciążeniami chorobowymi pacjenta geriatrycznego. Głównym wyzwaniem było ustalenie etiologii ZN przy braku możliwości wykonania biopsji nerki. Weryfikacja histopatologiczna pozwala w najpewniejszy sposób określić rozpoznanie, a co za tym idzie – wdrożyć skuteczne leczenie. W omawianym przypadku postępowanie diagnostyczne opierało się na wykonywaniu szeregu mniej inwazyjnych badań i kolejnym wykluczaniu chorób najbardziej prawdopodobnych ze względów epidemiologicznych.

Po wykluczeniu glomerulopatii wtórnych do chorób układowych, autoimmunizacyjnych, a także dyskrazji plazmocytowych czy zespołu paranowotworowego uznano, że choroba najprawdopodobniej należy do grupy glomerulopatii pierwotnych. W populacji dorosłych najczęstszą przyczyną ZN są czynniki pierwotne, natomiast u osób starszych dominują wtórne, będące wynikiem wieloletniego przebiegu chorób przewlekłych [8]. Z tego powodu tak ważna jest szeroka diagnostyka różnicowa. Powinna ona uwzględniać poszukiwanie zarówno oznak nowych chorób, np. poprzez wykonanie badania echokardiograficznego z oceną obecności złogów amyloidu, jak i ocenę kontroli chorób przewlekłych, np. poprzez oznaczenie poziom HbA_{1c}.

Jak wspomniano, dokładna diagnoza wymaga oceny histopatologicznej, jednak nawet w przypadku braku przeciwwskazań należy rozważyć, czy biopsja jest konieczna, bowiem wiek pacjenta wpływa również na oczekiwane

efekty leczenia. W przypadku osoby młodej, prawdopodobnie bez wahania zdecydowano by się na pobranie biopsji, aby jak najszybciej wdrożyć agresywne, skuteczne leczenie, które pozwoliłoby choremu na długoletnie przeżycie. W opisywanym przypadku pacjent ma 88 lat i choć jest w stanie dobrym jak na swój wiek, to jego prognozowane przeżycie nie jest tak długie. Pozwala to na nieco większą tolerancję resztkowych objawów, których negatywne skutki mogą ujawnić się dopiero w dłuższej perspektywie. Co więcej, u osoby młodej oczekiwana wartość eGFR wynosi powyżej 90 ml/min/1,73m², jednak maleje ona o 1 ml/min/1,73m² rocznie już od początku trzeciej dekady życia [9]. Z tego powodu uzyskany po pół roku wynik na poziomie 64 ml/min/1,73m² u opisywanego pacjenta jest całkowicie satysfakcjonujący. Warto zauważyć również, że pacjent, który znajdował się w stadium G3aA3 PChN, obecnie może być obecnie zakwalifikowany jako G2A3, co również świadczy o sukcesie terapeutycznym.

Leczenie wdrożone u pacjenta początkowo polegało na podażu w pulsach wysokich dawek GKS, następnie na kontynuowaniu terapii w formie doustnej, a w kolejnym półroczu – dołączeniu doustnego inhibitora kalcyneuryny w postaci takrolimusu. Po uzyskaniu częściowej remisji podjęto decyzję o deeskalacji terapii i odstawieniu GKS ze względu na ich szerokie ogólnoustrojowe działanie i ryzyko licznych powikłań wynikających z przewlekłego stosowania. Zadowalające wyniki utrzymały się po rocznej obserwacji w trakcie monoterapii takrolimusem. Jeżeli stan pacjenta powtórnie zacznie się pogarszać należy przeprowadzić analizę potencjalnych zysków i zagrożeń związanych z dalszą terapią, w tym z powtórным włączeniem GKS. Jednocześnie należy dążyć do prowadzenia możliwie skutecznego leczenia.

Uzyskana częściowa remisja pozwala sformułować najważniejszy wniosek płynący z opisywanego przypadku: pomimo zaawansowanego wieku pacjenta, ZN powinien być leczony aktywnie. Białkomocz jest głównym czynnikiem rokowniczym postępu PChN, zatem jego opanowanie zmniejsza ryzyko progresji choroby do wyższych stadiów [10, 11]. Ma to szczególne znaczenie w kontekście wielu leków przyjmowanych przez pacjenta, których dawki musiałyby zostać dostosowane lub które należałoby odstawić. Mogłoby wywołać to rozchwianie wrażliwej homeostazy organizmu 88-letniego pacjenta [12].

Podsumowanie

Leczenie immunosupresyjne ZN jest bardzo ważne i może być skuteczne nawet u osób w podeszłym wieku. Trudności diagnostyczne, wynikające z braku możliwości wykonania biopsji nerki, powinny być wskazaniem do wnikliwej diagnostyki różnicowej. Takie podejście często umożliwia zastosowanie skutecznej terapii.

Piśmiennictwo

1. Szczeklik A, Gajewski P. Interna Szczeklika 2021. Kraków, Medycyna Praktyczna, 2021.
2. Machado JR, Rocha LP, Neves PD, Cobô Ede C, et al. An overview of molecular mechanism of nephrotic syndrome. Int J Nephrol, 2012; 2012: 937623. doi: 10.1155/2012/937623

3. Kodner C. Diagnosis and management of nephrotic syndrome in adults. *Am Fam Physician*, 2016; 93: 479–485
4. Schnuelle P. Renal biopsy for diagnosis in kidney disease: indication, technique, and safety. *J Clin Med*, 2023; 12: 6424. doi: 10.3390/jcm12196424
5. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide) lines – application to the individual patient. *Kidney Int*, 2012; 82: 840–856. doi: 10.1038/ki.2012.280
6. Glasscock RJ. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: a clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol*, 2007; 18: 2221–2225. doi: 10.1681/ASN.2006111300
7. Wu HM, Tang JL, Cao L, Sha ZH, Li Y. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 2012: CD003964. doi: 10.1002/14651858.CD003964.pub3
8. Gorsane I, Ayed TB, Hajji M, Barbouch S, Abdallah TB. Nephrotic syndrome in elderly: Etiologies, management, and prognosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2021; 32: 1388–1396. doi: 10.4103/1319-2442.344759
9. Waas T, Schulz A, Lotz J, et al. Distribution of estimated glomerular filtration rate and determinants of its age dependent loss in a German population-based study. *Sci Rep*, 2021; 11: 10165. doi: 10.1038/s41598-021-89442-7
10. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, et al. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. “Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia” (GISEN). *Kidney Int*, 1998; 53: 1209–1216. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00874.x
11. Locatelli F, Marcelli D, Comelli M, et al. Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure. Northern Italian Cooperative Study Group. *Nephrol Dial Transplant*, 1996; 11: 461–467. doi: 10.1093/ndt/11.3.461
12. Vrdoljak D, Borovac JA. Medication in the elderly – considerations and therapy prescription guidelines. *Acta Med Acad*, 2015; 44: 159–168. doi: 10.5644/ama2006-124.142