

## Wieloletnia obserwacja chorego z zespołem nerczycowym powikłanym zespołem antyfosfolipidowym

*Long-term observation of patient with nephrotic syndrome complicated by antiphospholipid syndrome*

Anna Bednarek-Skublewska<sup>1</sup>, Bożena Targońska-Stępnia<sup>2</sup>, Andrzej Książek<sup>1</sup>, Maria Majdan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Nefrologii Akademii Medycznej w Lublinie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Andrzej Książek

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Akademii Medycznej w Lublinie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Maria Majdan

**Słowa kluczowe:** zespół antyfosfolipidowy, zespół nerczycowy, mezangialno-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek, hemodializa.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, nephrotic syndrome, mesangioproliferative glomerulonephritis, haemodialysis.

### Streszczenie

W pracy przedstawiono wieloletnią obserwację chorego oraz pojawiające się u niego problemy diagnostyczno-terapeutyczne w trakcie przewlekłej hemodializy z powodu schyłkowej choroby nerek w przebiegu mezangialno-rozplamowego kłębuszkowego zapalenia nerek, przebiegającego z zespołem nerczycowym z towarzyszącym zespołem antyfosfolipidowym.

### Summary

The authors describe the long-term observation and diagnostic and therapeutic problems in a patient with antiphospholipid syndrome treated with haemodialysis. The end stage renal failure was caused by mesangioproliferative glomerulonephritis with nephrotic syndrome.

### Wstęp

Zespół antyfosfolipidowy (ZAF) jest chorobą o nieznannej etiologii, skojarzoną z obecnością heterogennej grupy autoprzeciwciał skierowanych przeciwko białkom osocza, tworzących kompleksy z fosfolipidami znajdującymi się w błonie komórkowej [1, 2]. Stwierdzone w ZAF zmiany zakrzepowe mogą obejmować łożysko naczyniowe każdego narządu [3]. Zespół występujący samoistnie, bez innej towarzyszącej choroby autoimmunologicznej, jest określany jako pierwotny [4], natomiast stwierdzany w przebiegu innych schorzeń jest definiowany jako wtórny ZAF [5].

Zajęcie nerek w przebiegu ZAF przejawia się głównie powikłaniami zakrzepowymi w naczyniach krwionoś-

nych, o czym sygnalizował już w pierwszym opisie ZAF Huges, podkreślając związek zmian zakrzepowych z objawami klinicznymi [6]. W aktualizowanych ostatnio kryteriach kwalifikacyjnych ZAF nie uwzględniono jednak objawów klinicznych, będących następstwem zmian zakrzepowych w nerkach [7]. Jednoznaczne powiązanie zmian histopatologicznych stwierdzanych w mięszu nerkowym i objawów klinicznych wynikających z zajęcia nerek w przebiegu ZAF jest trudne, ze względu na ograniczenia diagnostyczne. Biopsja nerki pozwalająca na rozpoznanie ZAF z zajęciem nerek jest badaniem wykonywanym sporadycznie – zarówno z uwagi na występujące skąpe i często niespecyficzne objawy kliniczne, jak i ryzyko związane z zabiegiem, szczególnie

---

### Adres do korespondencji:

dr med. Anna Bednarek-Skublewska, Katedra i Klinika Nefrologii, Akademia Medyczna, ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin, tel. + 48 81 740 46 58, e-mail: anna.bednarek@gambro.pl

u osób z zaburzeniami krzepnięcia oraz towarzyszącą trombocytopenią. W przebiegu pierwotnego ZAF opisywano współwystępowanie ze zmianami zakrzepowymi różnych postaci kłębuszkowej choroby nerek – mezangialno-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek, ogniskowo-segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych, submikroskopowego oraz najczęściej opisywanego – błoniastego kłębuszkowego zapalenia nerek [8, 9]. Objawy kliniczne pozostające w związku z glomerulopatią, które występują w ZAF, to:

- umiarkowane lub ciężkie nadciśnienie tętnicze,
- białkomocz,
- krwinkomocz,
- zespół nerczycowy,
- przewlekła choroba nerek w różnych stadiach jej rozwoju.

W artykule przedstawiono opis wieloletniej obserwacji oraz towarzyszących problemów diagnostyczno-terapeutycznych dotyczących chorego z ZAF, obecnie przewlekle hemodializowanego z powodu schyłkowej choroby nerek w przebiegu mezangialno-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia.

## Opis przypadku

Chory, lat 51, pierwszy raz był hospitalizowany w 1998 r. z powodu zespołu nerczycowego oraz procesu zakrzepowego w naczyniach żylnych kończyn dolnych. Zanotowano wzrost masy ciała o 18 kg na skutek obrzęków. W wywiadzie ustalono, że przez 2 tyg. poprzedzające hospitalizację chory był leczony chirurgicznie, w związku z koniecznością usunięcia zropiałego kaszaka. W badaniach dodatkowych wykazano obecność zmian w moczu w postaci masywnego białkomoczu (z dobową utratą białka do 20 g) oraz erytrocyturią mikroskopową. We krwi stwierdzono obniżenie stężenia białka całkowitego – 44 g/l, albuminy – 19 g/l, Hb – 9,2 mmol/l (14,8 g/dl), liczby płytek krwi – 217 tys./mm<sup>3</sup>, cholesterolu całkowitego – 14 mmol/l (541 mg/dl), kreatyniny – 150,3 μmol/l (1,7 mg/dl) oraz prawidłowe stężenie frakcji C 3 dopełniacza – 90 mg/dl (norma 56–108); nie stwierdzono zaburzeń w układzie krzepnięcia. Ze względu na obecność zespołu nerczycowego wykonano biopsję nerki, stwierdzając w materiale biopsyjnym 15 kłębuszków z cechami wyraźnego rozplemu komórek mezangium. W badaniu z użyciem fioletu metylu, czerwieni Kongo oraz z tioflawiną S nie wykazano obecności amyloidu. Ponadto, oceniając preparat metodą immunofluorescencyjną, stwierdzono ujemny odczyn z przeciwciałami przeciwko IgG, IgA, IgM, a także przeciwko frakcji C1q i C3 dopełniacza. Ocena preparatu w mikroskopie elektronowym nie była możliwa ze względu na brak utkania nerki.

W terapii chorego zastosowano glikokortykosteroidy (3 g metylprednizolonu w dawkach pulsacyjnych po 1 g co 2. dzień), a następnie prednizon doustnie w dawce 0,5 g/kg m.c. Do leczenia dołączony został również cyklofosfamid, podawany w pulsach po 1 g w odstępach miesięcznych. Uzyskano częściową remisję zespołu nerczycowego – utrata białka z moczem obniżyła się do 3 g/dobę, ustąpienie obrzęków (redukcja masy ciała o 14 kg) oraz normalizację stężenia kreatyniny. Kontynuowano leczenie w warunkach ambulatoryjnych.

Chory był ponownie hospitalizowany w 2000 r. z powodu wystąpienia rozległych wylewów krwawych podskórnych i śluzówkowych oraz uogólnionych obrzęków. W wywiadzie ustalono, że 2 tyg. wcześniej chory był leczony ambulatoryjnie z powodu infekcji układu oddechowego. W badaniach biochemicznych wykazano stężenie:

- kreatyniny – 247 μmol/l (2,8 mg/dl),
- cholesterolu – 16 mmol/l (618 mg/dl),
- białka całkowitego – 44 g/l,
- albuminy – 28 g/l,
- liczbę trombocytów – 1000 tys./mm<sup>3</sup>.

Ponadto w surowicy nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwplatek, przeciwjadrowych oraz c-ANCA i p-ANCA, stężenie frakcji C3 dopełniacza było prawidłowe. Początkowo małopłytkowość wiązano z objawami niepożądanymi terapii hipercholesterolemii. Polekowe uszkodzenie szpiku zostało wykluczone na podstawie prawidłowego wyniku trepanobiopsji. Badanie w kierunku wtórnych trombofilii – negatywne. Biorąc pod uwagę obecność wylewów podskórnych i podśluzówkowych z trombocytopenią, oznaczono miano przeciwciał antyfosfolipidowych (AF), stwierdzając w klasie IgM wzrost – 39,32 MPL (dodatnie >15), bez zmian w klasie IgG – 4,19 MLP (dodatnie >15). Ponadto u chorego stwierdzono obecność antykoagulantu toczeniowego. Chory nie wyraził zgody na powtórny biopsję nerki.

W leczeniu zastosowano dożylny puls z metylprednizolonu w dawce 1000 mg przez 3 kolejne dni, ponadto 4 jednostki masy płytkowej, leki przeciwplatekowe. W wyniku terapii uzyskano ustąpienie objawów skazy z normalizacją liczby płytek, bez istotnej poprawy w stężeniu kreatyniny – 197 μmol/l (2,2 mg/dl).

Glikokortykoterapię oraz podawanie leków antyagregacyjnych kontynuowano w warunkach ambulatoryjnych. Miano przeciwciał af w klasie IgM utrzymywało się niezmiennie w podwyższonych wartościach: 19–27 MPL. W sierpniu 2003 r., ze względu na wystąpienie u chorego objawów schyłkowej niewydolności nerek, rozpoczęto leczenie przewlekłymi hemodializami (HD). Stabilny, przez 16 mies. niepowikłany przebieg leczenia pozwolił pod koniec 2004 r. na wpisanie chorego na „Centralną listę biorców przeszczepu”.

Ponowne pojawienie się wylewów śluzówkowych w jamie ustnej oraz wylewów podskórnych na całym ciele, z towarzyszącym krwakiem w okolicy zespolenia tętniczego stwierdzono u chorego w połowie 2005 r. Powyższym zmianom towarzyszyła małopłytkowość – 22 tys./mm<sup>3</sup>, obecność antykoagulantu toczeniowego, wzrost miana przeciwciał AF w klasie IgM – 43,3 MPL (miano przeciwciał w klasie IgG w normie).

W leczeniu ambulatoryjnym leki przeciwkrzepliwe zostały zastąpione heparyną małocząsteczkową, podawaną również w trakcie hemodializ. Ze względu na jednoczesne pojawienie się u chorego wysokiego miana przeciwciał limfocytotoksycznych (96%) konieczne było czasowe odstąpienie od zabiegu przeszczepienia nerki. Intensyfikacja glikokortykoterapii oraz zastosowanie immunoglobulin spowodowało ustąpienie skazy krwotocznej oraz normalizację liczby płytek z nieznacznym zmniejszeniem zarówno miana przeciwciał AF w klasie IgM (24 MGL), jak i miana przeciwciał limfocytotoksycznych do 46%. Kolejne objawy skazy krwotocznej z małopłytkowością – 39 tys./mm<sup>3</sup>, poprzedzone tym razem infekcją układu moczowego, wystąpiły w 2006 r. Normalizację stanu zdrowia uzyskano po podaniu pulsacyjnie metylprednizolonu. Obecnie chory otrzymuje 10 mg prednizolonu doustnie, miano przeciwciał af w klasie IgM utrzymuje się na stabilnym poziomie – 20–22 MPL. Kontynuowane jest leczenie heparyną małocząsteczkową w dawce 60 mg podawaną zarówno w trakcie hemodializy, jak i między zabiegami, bez objawów klinicznych skazy.

## Dyskusja

Rozpoznanie ZAF na podstawie ustalonych kryteriów laboratoryjnych, klinicznych oraz badań pomocniczych postawiono u chorego w 2 lata od pierwszych objawów kłębuszkowego zapalenia nerek. Skąpe immunologiczne zmiany histopatologiczne stwierdzone w biopunkcie nerki, bez zmian zakrzepowych w naczyniach kłębuszków, nie dawały w początkowym etapie choroby podstaw rozpoznania zarówno pierwotnego, jak i wtórnego ZAF. Oceniając wieloletni przebieg kliniczny choroby, można było podejrzewać, że procesy infekcyjne dotyczące początkowo skóry (zropiały kaszak), układu oddechowego oraz układu moczowego miały związek z okresowym podwyższonym mianem przeciwciał af. W opinii Vaarala i wsp. [10] nie wszystkie indukowane infekcjami przeciwciała af odgrywają rolę w patogenezie zmian zakrzepowych. Ponadto, przy szacowaniu ryzyka zakrzepicy należy uwzględnić klasy przeciwciał [11, 12]. Uważa się bowiem, że przeciwciała klasy IgM mają wyraźnie mniejsze znaczenie kliniczne. Należy podejrzewać, że w prezentowanym przypadku obserwowano tylko jeden epizod zakrzepowy w naczyniach kończyny dolnej oraz brak zmian zakrzepowych w naczyniach kłębuszków, które mogły

mieć związek z obecnością przeciwciał af w klasie IgM. Ponadto zastosowana w 9-letniej obserwacji kompleksowa terapia ZAF z wykorzystaniem immunosupresji, leczenia antyagregacyjnego, antykoagulacyjnego oraz immunomodulacyjnego mogła zapobiec zmianom zakrzepowym w naczyniach, szczególnie w okresie hemodializoterapii. Należy również brać pod uwagę fakt, że zarówno mocznica, jak i prowadzona u chorego terapia nerkozastępcza – mając działanie immunosupresyjne – mogły mieć wpływ na nietypowy przebieg ZAF.

Prowadząc wieloletnią obserwację przebiegu klinicznego schorzenia, nie można w sposób jednoznaczny stwierdzić, czy o wystąpieniu ZAF u chorego zdecydował charakter nefropatii, czy też był to pierwotny ZAF przebiegający z zajęciem nerek i prowadzący do szybkiej utraty ich funkcji w przebiegu zakrzepicy małych naczyń nerkowych. Mikroangiopatia zakrzepowa, będąca następstwem zakrzepicy rozwijającej się w drobnych naczyniach krwionośnych nerek, jest najczęstszą i najbardziej charakterystyczną zmianą towarzyszącą nefropatii w przebiegu ZAF. W sferze rozważań teoretycznych pozostaje pytanie, czy leczenie przeciwkrzepliwe zastosowane od początku choroby zapobiegłoby postępowi choroby w kierunku schyłkowej choroby nerek?

## Piśmiennictwo

1. Harris EN. Syndrom of the black swan. *Br J Rheumatol* 1987; 26: 324-326.
2. Cervera R, Asherson RA. Clinical and epidemiological aspects in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiol* 2003; 207: 5-11.
3. Samaritano LR. Antiphospholipid syndrome: Review. *South Med J* 2005; 98: 617-625.
4. Asherson RA. The primary antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine Baltimore* 1998; 68: 366-374.
5. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; 287: 1088-1089.
6. Hughes GRV. Hughes' syndrome: the antiphospholipid syndrome. A historical view. *Lupus* 1998; 7: (suppl. 2): S1-4.
7. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
8. Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome and the kidneys. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 360-367.
9. Fakhouri F, Noël LH, Zuber J, et al. The expanding spectrum of renal diseases associated with antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1205-1211.
10. Vaarala O, Palosuo T, Kleemola M. Anticardiolipin response in acute infection. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 41: 8-15.
11. Swadzba J, Iwaniec T, Wilińska J, Musiał J. Zespół antyfosfolipidowy w przebiegu chorób autoimmunologicznych. *Pol Arch Med Wew* 2006; 5: 432-437.
12. Musiał J, Swadzba J, Motyl A, Iwaniec T. Clinical significance of antiphospholipid protein antibodies. Receiver operating characteristic plot analysis. *J Rheumatol* 2003; 30: 723-730.