

Zapalenie małych naczyń jako przyczyna pogorszenia czynności nerek u chorej w wieku podeszłym

Alicja E. GRZEGORZEWSKA

Monika MŁOT-MICHALSKA

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Stanisław Czekański

Słowa kluczowe:

- mikroskopowe uogólnione zapalenie naczyń
- niewydolność nerek
- wiek podeszły

Key words:

- microscopic polyangiitis
- renal insufficiency
- older age

U chorej C.G., lat 72, w trakcie hospitalizacji rozpoznano przewlekłą niewydolność nerek w przebiegu przewlekłego cewkowo-śródmiąższowego infekcyjnego zapalenia nerek, zapalenie małych naczyń (p-ANCA – 31,8 IU/ml) i zapalenie płuc z odczynem opłucnowym. Po rozpoczęciu leczenia powtarzaną hemodializą włączono terapię metyloprednizolonem. Chorą wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym. W ciągu kolejnych miesięcy chora była 3-krotnie hospitalizowana z powodu infekcji i trudności z dostępem naczyniowym. Kontynuowano leczenie metyloprednizolonem, stwierdzając sukcesywne obniżanie się stężenia p-ANCA do 10,5 IU/ml. Po upływie około tygodnia od ostatniej hospitalizacji chora została ponownie przyjęta do Kliniki z powodu trudnego do opanowania krwawienia z nosa. W trakcie pobytu rozpoznano obustronne zapalenie płuc. Po odpowiednim nawodnieniu chorej zaobserwowano wzrost diurezy z około 500 ml do ponad 3000 ml. Po usunięciu cewnika do dializ odstąpiono od ich wykonywania w związku z nie podwyższaniem się stężenia mocznika i kreatyniny. Wynik badania w kierunku obecności p-ANCA był ujemny. Chorą wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym. Mimo występujących nadal infekcji (dodatnie posiewy moczu, zapalenie płuc), chora w ciągu 16 miesięcy od ostatniego wypisu nie wymagała leczenia dializacyjnego.

(NEFROL. DIAL. POL. 2007, 11, 37-39)

Microscopic polyangiitis as a cause of deterioration of renal function in an older patient

In a woman C.G, aged 72, diagnosis of chronic renal failure, chronic pyelonephritis, microscopic polyangiitis (p-ANCA – 31.8 IU/ml) and pneumonia with pleuritis was established during hospitalization. After initiation of hemodialysis therapy, treatment with methylprednisolone was introduced. The patient was discharged home in good condition. During the next few months the patient was hospitalized three times because of infections and difficulties with vascular access. Methylprednisolone therapy was continued and p-ANCA concentration decreased to 10.5 IU/ml. After one week since last hospitalization, the patient was admitted to the hospital again because of difficulties with nasal bleeding. Additionally, bilateral pneumonia was diagnosed. After hydration daily diuresis increased from 500 ml to 3000 ml. Hemodialysis therapy was stopped and dialysis catheter was removed. An increase in serum creatinine and urea concentration was not observed. Control examination of p-ANCA was negative. The patient was discharged home in good condition. Despite susceptibility to infections (urinary track infections, pneumonia), the patient did not require hemodialysis treatment since last discharge 16 months ago.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2007, 11, 37-39)

Wstęp

Zgodnie z kryteriami ACR i *Chappel Hill International Consensus* układowe zapalenia naczyń obejmują ziarniniaka *Wegenera* (WG), mikroskopowe uogólnione zapalenie naczyń (MPA), zespół *Churg-Straussa* (CSS), krieglobulinemię, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skórnych, plamicę *Henocha-Schönleina* i postać mikroskopową guzkowego zapalenia tętnic. U osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) różne postaci zapalenia naczyń występują z częstością ok. 43% [8]. U osób starszych naj-

częściej wykazywano MPA (53,1%), następnie leukocytoklastyczne zapalenie naczyń (12,5%), plamicę *Henocha-Schönleina* (6,2%), WG (6,2%) i krieglobulinemię (3,1%). Znaczna liczba przypadków pozostała niesklasyfikowana.

Przedstawiony przypadek uważamy za interesujący ze względu na odwracalność uszkodzenia nerek w przebiegu MPA leczonego kortykosteroidami u osoby w wieku podeszłym.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Alicja E. Grzegorzewska
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
60-355 Poznań, Przybyszewskiego 49
Tel.: (61) 8691700; Fax: (61) 8691688
e-mail: alicja_grzegorzewska@yahoo.com

Omówienie przypadku

Chora C. G., lat 72, została przyjęta do Kliniki Nefrologii 17.08.2004 z podejrzeniem p-ANCA dodatniego zapalenia naczyń z zajęciem nerek. Rozpoznanie wstępne postawiono w szpitalu rejonowym na przełomie czerwca i lipca 2004 r., gdzie stwierdzono obecność p-ANCA, zmiany włókniste w dolnych partiach obu pól płucnych, podwyższone stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy oraz niedokrwistość.

Przy przyjęciu do Kliniki stan chorej był ciężki. Pacjentka zgłaszała osłabienie, okresowo pojawiającą się duszność oraz spadek masy ciała o około 9 kg w przeciągu 6 miesięcy.

W wywiadzie podawała nawracające infekcje układu oddechowego. Objawów dysurycznych nie zgłaszała. W badaniu przedmiotowym stwierdzono wyniszczenie (wskaznik masy ciała (BMI) – 15,6 kg/m²), wskaźniki odwodnienia oraz zapalenia płuc potwierdzone badaniem radiologicznym (RTG) klatki piersiowej. Ciśnienie tętnicze krwi wynosiło 100/60 mmHg.

Z odchyłem w badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone stężenie białka C-reaktywnego w surowicy (CRP) – 87,2 mg/l, kwasicy metaboliczną (pH – 7,20, HCO₃⁻ – 8,7 mmol/l), niedokrwistość normocytarną (Hb – 10,7 g/dl, MCV – 86,3 fl), podwyższone stężenie kreatyniny (4,9 mg/dl) i mocznika (280 mg/dl) w surowicy, obniżone stężenie białka całkowitego (5,8 g/dl) i albumin (2,0 g/dl) w surowicy, niewielki białkomocz (0,54 g/d) i erytrocyturię (4-6 krwinek w polu widzenia) oraz leukocyturię (25-30 leukocytów w polu widzenia). W posiewie moczu wykonanym przy przyjęciu wyhodowano *Enterococcus cloacae* i *Enterococcus faecalis* w liczbie 10⁵ cfu/ml. Klirens kreatyniny wyliczony wg *Cockcrofta-Gaulta* wynosił 7,06 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała. Potwierdzono obecność p-ANCA, których stężenie w surowicy w kolejnych badaniach wzrastało z 19,4 IU/ml (23.08.2004) do 31,8 IU/ml (27.09.2004). Obecności c-ANCA i anty-dsDNA nie wykazano.

Badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej wykazało małe nerki (prawa: 8,9 x 3,1 cm, lewa: 10,2 x 4,3 cm) o nieregularnej warstwie korowej i nieregularnym obrysie (blizny). Innych odchyłem w badaniu USG nie stwierdzono.

U chorej rozpoznano przewlekłą niewydolność nerek, prawdopodobnie w przebiegu przewlekłego cewkowo-śródmiąższowego infekcyjnego zapalenia nerek, zapalenie małych naczyń i zapalenie płuc z odczynem opłucnowym. Nie można było wykluczyć, że stwierdzona niewydolność nerek uległa nasileniu wskutek objęcia naczyń nerkowych procesem zapalnym. Biopsji nerki nie wykonano ze względu na obraz morfologiczny nerek w badaniu USG oraz ciężki stan ogólny chorej.

W trakcie antybiotykoterapii uzyskano wyraźne zmniejszenie ilości płynu w lewej jamie opłucnej oraz ustąpienie zagęszczeń zapalnych. W obu dolnych polach płucnych opisano w RTG zmiany marskie. Leukocyturia ustąpiła, kolejny posiew moczu był jałowy, stężenie CRP w surowicy obniżyło się do wartości poniżej 5 mg/l (17.09.2004).

21.08.2004 wytworzono u chorej przetokę tętniczo-żylną, która jednak wkrótce po wykonaniu zakrzepła. 03.09.2004 wykonano kolejną przetokę. 08.09.2004 z powodu wystąpienia obrzęku płuc założono cewnik do hemodializy (HD) i wykonano

pierwszą HD, po której, podano chorej pierwszy puls metyloprednizolonu (250 mg i.v.). Kolejne 3 pulsy po 250 mg metyloprednizolonu każdy, podawane były co drugi dzień. Od 16.09.2004 podawano doustnie 32 mg metyloprednizolonu.

Podczas hospitalizacji wykluczono u chorej gruźlicę, infekcje wirusami zapalenia wątroby typu B i C, HIV oraz CMV, EBV i HSV.

Chorą wypisano do domu (23.09.2004 r.) w stanie ogólnym dobrym z zaleceniem kontynuacji leczenia powtarzaną HD, przyjmowania metyloprednizolonu w zmniejszających się dawkach oraz digoksyny, kwasu acetylosalicylowego w dawce kardiologicznej, karwedilolu, furosemidu, węglanu wapnia, alfacalcydolu, pantoprazolu i piracetamu.

17.12.2004 chora została ponownie przyjęta do Kliniki Nefrologii z podejrzeniem zapalenia płuc. Zgłaszała znaczne osłabienie, duszność oraz suchy kaszel utrzymujący się od 7 dni. Gorączka (39°C) wystąpiła po raz pierwszy w dniu przyjęcia do Kliniki podczas zabiegu HD.

W badaniu przedmiotowym utrzymywały się wskaźniki wyniszczenia. Stwierdzono także osłabienie szmeru pęcherzykowego po stronie prawej, a w badaniu RTG klatki piersiowej zagęszczenia o charakterze zapalnym obwodowo w obu środkowych polach płucnych, zwłaszcza po stronie prawej, niejednorodne zagęszczenia przysercowo po stronie lewej oraz spłycenie prawego kąta przeponowo-żebrowego. Z odchyłem w badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone stężenie w surowicy CRP (106 mg/l), mocznika (89 mg/dl), kreatyniny (5,0 mg/dl), kwasu moczowego (7,6 mg/dl) i cholesterolu całkowitego (257 mg/dl), niedokrwistość (Hb – 6,5 g/dl) i obniżone stężenie albumin w surowicy (2,9 g/dl).

W związku z utrzymywaniem się gorączki przez 5 dni pomimo antybiotykoterapii wykonano posiew krwi i moczu. W posiewie moczu wyhodowano 10⁴5 cfu/ml *Citrobacter freundii complex*, a w posiewie krwi – *Staphylococcus epidermidis*. Po kolejnej modyfikacji prowadzonej antybiotykoterapii uzyskano normalizację temperatury ciała, ustąpienie zmian osłuchowych w płucach, obniżenie stężenia CRP w surowicy do 16,5 mg/l (03.01.2005) oraz jałowy kontrolny posiew krwi. Nie udało się uzyskać jałowego posiewu moczu.

Kontrolne stężenie p-ANCA w surowicy wynosiło 26,6 IU/ml. W trakcie hospitalizacji stopniowo zmniejszono dawkę metyloprednizolonu z 28 do 16 mg co drugi dzień.

Podjęto nieudaną próbę nakłucia wykonanej we wrześniu przetoki tętniczo-żylnnej, wokół której utworzył się krwiak. Po konsultacji z chirurgiem naczyniowym i badaniu dopplerowskim przetoki zdecydowano o zabiegu jej rekonstrukcji. Zabieg wykonano 13.01.2005. Po dwóch dniach chorą wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym z zaleceniem kontynuacji leczenia powtarzaną HD, przyjmowania metyloprednizolonu w dawce 16 mg co drugi dzień, i kontynuowania terapii pantoprazolem, furosemidem, karwediolem, alfacalcydolem, allopurinolem i atorwastatyną.

Kolejna hospitalizacja chorej (16.03.2005) była spowodowana krwawieniem z przetoki tętniczo-żylnnej. W badaniu przedmiotowym stwierdzono krwiak obejmujący część przysrodkową przedramienia lewego, boczna i około 1/2 tylnej i 1/3 przedniej powierzchni klatki piersiowej oraz okolice bocz-

ną lewą brzucha. W badaniach laboratoryjnych wykazano znaczną niedokrwistość (Hb – 6,6 g/dl) i podwyższone stężenie CRP (35,6 mg/dl) w surowicy. W związku obecnością krwiaka włączono osłonowo antybiotyk i uzyskano spadek stężenia CRP do < 5 mg/dl (21.03.2005).

Odstąpiono od celowanej antybiotykoterapii zakażenia układu moczowego (wyhodowano *Citrobacter freundii complex*) ze względu na brak objawów dysurycznych.

Kontrolne stężenie p-ANCA w surowicy wynosiło 10,5 IU/ml – kontynuowano więc stopniowe zmniejszanie dawek metyloprednizolonu do 8 mg co drugi dzień.

Po konsultacji chirurga naczyniowego ustalono termin wytworzenia przetoki ze sztucznym naczyniem na 02.04.2005. Chorą wypisano do domu w stanie ogólnym dość dobrym 26.03.2005, z zaleceniem kontynuowania leczenia powtarzaną HD i utrzymaniem leczenia jak po ostatniej hospitalizacji, z uwzględnieniem niższej dawki metyloprednizolonu (8 mg co drugi dzień) i odstawieniem atorwastatyny (stężenie całkowitego cholesterolu w surowicy – 123 mg/dl).

02.04.2005 chora została przyjęta do Kliniki Nefrologii z powodu pokrwawienia z miejsca po założeniu przetoki tętniczo-żylnnej z protezą naczyniową. W badaniu przedmiotowym obserwowano resorbujący się krwiak opisany wyżej. Z istotnych odchyłem w badaniach laboratoryjnych obecne było podwyższone stężenie CRP w surowicy (37,0 mg/dl) i umiarkowana niedokrwistość (Hb – 10,3 g/dl). Po ustaniu krwawienia i okresie obserwacji chora została wypisana do domu 08.04.2005 w stanie ogólnym dość dobrym z zaleceniem kontynuowania dotychczasowego leczenia.

Ponownie chora została przyjęta do Kliniki Nefrologii 15.04.2005 z powodu trudnego do opanowania krwawienia z nosa, które wystąpiło w trakcie HD. Po opanowaniu krwawienia leczenie szpitalne kontynuowano z powodu wystąpienia stanów podgorączkowych (37,6°C) i suchego kaszlu. W badaniu przedmiotowym nad dolnymi partiami obu płuc słyszalne były trzeszczenia i furczenia, a w RTG klatki piersiowej stwierdzono w obu dolnych polach płucnych zagęszczenia bronchopneumoniczne oraz wzmożenie rysunku zrębu płucnego.

W badaniach laboratoryjnych obserwowano podwyższone stężenie w surowicy CRP (38,4 mg/l), mocznika (136 mg/dl), kreatyniny (4,3 mg/dl) i cholesterolu całkowitego (249 mg/dl) oraz niedokrwistość (Hb – 8,7 g/dl).

W wyniku antybiotykoterapii uzyskano normalizację temperatury ciała i ustąpienie zmian osłuchowych w płucach oraz spadek stężenia CRP w surowicy do 27,5 mg/l (25.04.2005). Po otrzymaniu wyniku posiewu z końcówki cewnika do dializy (*Staphylococcus epidermidis*) zmieniono podawaną antybiotyk.

Po usunięciu cewnika do HD odstąpiono od wykonywania HD, gdyż po odpowiednim nawodnieniu chorej stwierdzono wzrost diurezy z około 500-1000 ml do ponad 3000 ml. Kontrolny wynik stężenia p-ANCA w surowicy był ujemny, a stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło 4,3 mg/dl.

W posiewie moczu po raz kolejny wyhodowano *Citrobacter freundii complex*, ale z powodu braku objawów dysurycznych odstąpiono od leczenia.

Chorą wypisano do domu 29.04.2005 w stanie ogólnym dobrym, bez potrzeby dalszego leczenia powtarzaną HD, z zaleceniem przyjmowania 8 mg metyloprednizolonu co drugi dzień oraz kontynuowania terapii pantoprazolem, furosemidem, karwedilem, alfaalkacydolem, allopurinolem i atorwastatyną.

W obserwacji ambulatoryjnej stwierdza się dodatnie bezobjawowe posiewy moczu, a w lipcu 2006 r. wystąpiło zapalenie płuc.

Po 16 miesiącach od zakończenia leczenia HD stan chorej jest dobry. BMI wzrósł do 19,4 kg/m². Stężenie kreatyniny w surowicy wynosi 3,5 mg/dl, a klirens kreatyniny obliczony wg wzoru *Cockcrofta-Gaulta* – 12,8 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała. Metyloprednizolon chora otrzymuje w dawce 4 mg co drugi dzień.

Omówienie

U badanej chorej rozpoznano MPA, najczęściej opisywaną postać uogólnionego zapalenia naczyń u osób w wieku podeszłym [8]. U osób dorosłych, nie selekcjonowanych pod względem wieku, MPA występuje w 27% przypadków zapaleń naczyń. Choroba najczęściej obejmuje nerki (67% przypadków) i płuca (53% przypadków) [8]. W innych postaciach układowych zapaleń naczyń zmiany w nerkach opisywano w 45% (CSS) - 90% (postać mikroskopowa guzkowego zapalenia tętnic) przypadków [5].

Etiopatogeneza zmian naczyniowych wiąże się przypuszczalnie z występowaniem w surowicy chorych przeciwciał skierowanych przeciwko składnikom cytoplazmy granulocytów obojętnochłonnych (ANCA) lub z gromadzeniem kompleksów immunologicznych w ścianach naczyń [7]. Najczęściej wykrywane ANCA skierowane są przeciwko proteinazie 3 (cANCA) lub mieloperoksydazie (pANCA). Wymienione przeciwciała zaangażowane są przypuszczalnie w proces aktywacji granulocytów, prowadzący do uszkodzenia komórek śródbłonna i

powstawania nacieków zapalnych w ścianach naczyń [7]. U prezentowanej chorej objawom choroby nerek towarzyszyło narastanie w surowicy stężenia pANCA, a remisja choroby przebiegała z niewykrywaniem tych przeciwciał w surowicy chorej.

Zajęcie nerek w MPA przebiega z objawami kłębuszkowego zapalenia nerek (zmiany w osadzie moczu, białkomocz), ale nadciśnienie tętnicze jest rzadkie, gdyż choroba nie obejmuje dużych i średnich naczyń krwionośnych [9]. Zmiany w nerkach prowadzą do upośledzenia ich czynności w 40% przypadków, przy czym u 26% chorych rozwija się schyłkowa niewydolność nerek [8]. W opisywanym przypadku także doszło do znacznego pogorszenia czynności nerek, które miało charakter częściowo odwracalny, umożliwiając dalsze leczenie chorej bez stosowania terapii nerkozastępczej.

W diagnostyce różnicowej wykluczono inne choroby, przebiegające z obecnością ANCA: ziarniniaka *Wegenera* – wobec niewystępowania w surowicy chorej cANCA; postać klasyczną guzkowego zapalenia tętnic – wobec nie stwierdzenia nadciśnienia tętniczego, a postać mikroskopową i SCC – wobec prawidłowej eozynofilii.

W leczeniu MPA znaczącą rolę odgrywają kortykosteroidy i dożylny pulsacyjny lub doustny podawanie cyklofosfamidu [2]. U chorych w podeszłym wieku leczenie takie stosowano w połowie przypadków, przy czym wszyscy leczeni chorzy wykazywali zajęcie nerek [8]. Inne metody terapii obejmują podawanie trimetoprimu z sulfametoksazolem [9], metotreksatu, azatiopryny, cyklosporyny [3], infliksimabu, etanerceptu, rituksimabu i deoksypergualiny [6].

Doniesienia na temat długoterminowego rokowania u chorych z MPA są rozbieżne. Chorzy leczeni cyklofosfamidem wykazywali długoterminową remisję w 60-85% przypadków [1,4]. Nie można wykluczyć, że u osób starszych gorsze rokowanie zwią-

zane jest z obawą stosowania cyklofosfamidu [8].

Piśmiennictwo

1. Falk R.J., Hogan S.L., Carey T.S. et al.: Clinical course of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann. Intern. Med.* 1990, 113, 656.
2. Fauci A.S., Katz P., Haynes B.F. et al.: Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 1979, 301, 235-238.
3. Ghez D., Westeel P.F., Henry I. et al.: Control of a relapse and induction of long-term remission of Wegener's granulomatosis by cyclosporine. *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 40, E6.
4. Hogan S.L., Nachman P.H., Wilkman A.S. et al.: Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996, 7, 23.
5. Jennette J.C., Falk R.J.: *Renal and systemic vasculitis.* Harcourt Publishers Limited, 2000.
6. Joy M.S., Hogan S.L., Jennette Ch., Falk R.J., Nachman P.H.: A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005, 20, 2725-2732.
7. Klinger M., Oko A., Bułto B.: Rozpoznawanie i leczenie nefropatii w przebiegu chorób układowych. [W:] *Standardy postępowania w rozpoznawaniu i leczeniu chorób nerek.* Red. B. Rutkowski, S. Czekalski. Wyd. Medyczne MAKmed. Gdańsk, 2001, 77-88.
8. Panagiotakis S., Perisinaki G., Linardakis Ch. et al.: Systemic vasculitides of small vessels in a geriatric population, classification, prevalence, treatment and prognosis. *Syllabus - Lectures and Abstracts.* 8th Int. Conf. Geriatric Nephrol. Urol. Thessaloniki, 5-8.05.2005, 204.
9. Shaw S., Tisher C.C.: Nerki w chorobach układowych. [W:] *Nefrologia, C.C. Tisher, Ch.S. Wilcox.* Wyd. I polskie. Red. M. Klinger. Wyd. Medyczne Urban & Partner, Wrocław, 1997, rozdz. 6, 43-56.
10. Stegeman C.A., Tervaert J.W., De Jong P.E. et al.: Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996, 335, 16.