

Zespół nerczycowy u chorej z RZS leczonej etanerceptem

Etanercept jest rekombinowanym dimerem białka receptorowego dla ludzkiego TNF stosowanym z dobrym efektem w leczeniu RZS i innych chorób reumatycznych. W literaturze opisywano liczne powikłania leczenia etanerceptem: reakcje zapalne w miejscu iniekcji, zakażenia oportunistyczne, powikłania neurologiczne, choroby limfoproliferacyjne i zespoły toczniopodobne. Powikłania pod postacią glomerulopatii są niezwykle rzadkie. Przedstawiamy przypadek chorej leczonej etanerceptem z powodu RZS, powikłany wystąpieniem zespołu nerczycowego. Przedstawiliśmy przebieg, wyniki badań (w biopsji nerki stwierdzono ogniskowe segmentalne szklwienie kłębuszków nerkowych) oraz wyniki leczenia dużymi dawkami steroidów. Aktualnie, po dwóch latach obserwacji, stan chorej jest dobry, jest w pełnej remisji zespołu nerczycowego.

(NEFROL. DIAL. POL. 2008, 12, 262-265)

Nephrotic syndrome in rheumatoid arthritis (RA) patient treated with etanercept

Etanercept is a recombinant dimer of human TNF receptor often used in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) and other rheumatoid disease. The lot of etanercept side effects are documented; regional inflammatory reactions, increased risk of opportunistic infections, neurological complications, increased risk of lymphoproliferative disorders and lupoid syndrome. Glomerulopathies complications are very rare. We observed a women with rheumatoid arthritis treated with etanercept. Therapy was complicated with nephritic syndrome. The run of the disease, laboratory data and renal biopsy results (focal segmental glomerular sclerosis) were presented. After two years observation the patient is in good condition, complete remission of nephrotic syndrome is observed.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2008, 12, 262-265)

Wstęp

Etanercept jest rekombinowanym dimerem białka receptorowego dla ludzkiego TNF związanym z immunoglobuliną IgG1, uzyskiwanym na drodze inżynierii genetycznej. Jako receptor dimeryczny etanercept ma większe powinowactwo do TNF α niż monomeryczne receptory zlokalizowane w błonie komórkowej. Jego działanie polega na kompetywnym hamowaniu wiązania TNF α z receptorami zlokalizowanymi na powierzchni komórek [10].

Etanercept jest stosowany w leczeniu RZS i aktywnego młodzieńczego zapalenia stawów opornego na leki modyfikujące chorobę (w tym metotrexat) [17]. W ostatnich latach były próby stosowania leków z tej grupy w leczeniu układowych zapaleń naczyń z obecnością przeciwciał ANCA [18]. Podejmowane są też próby leczenia amyloidozy AA z zespołem nerczycowym przy użyciu leków anty TNF- α [5, 14].

Wśród działań niepożądanych jako najczęstsze opisywano reakcje zapalne w miejscu iniekcji oraz reakcje anafilaktyczne. U osób leczonych istnieje zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych (gruźlica, infekcji pneumocystis carini). Do rzadszych powikłań należą powikłania neurologiczne demielinizacyjne (rzut SM, zapalenie nerwu

wzrokowego), zwiększone ryzyko chorób limfoproliferacyjnych, leukoklastyczne zapalenie naczyń oraz zespoły toczniopodobne [2, 7, 8, 9, 13, 15, 18]. Częstym znaleziskiem u osób leczonych były dodatkowo miana przeciwciał ANA i Ds DNA w klasie IgM, rzadziej przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (pANCA) [3]. Powikłania ze strony nerek są rzadkie.

Opis przypadku

54-letnia kobieta od 1,5 roku leczona w Klinice Reumatologicznej z powodu RZS, została przeniesiona do naszej Kliniki z powodu cech zespołu nerczycowego. Od 1,5 roku była leczona z powodu RZS początkowo Metotrexatem w dawce 7,5 mg/dobę, następnie wobec nieskuteczności leczenia otrzymała leflunomid. Ze względu na cechy uszkodzenia mięszu wątroby (wzrost transaminaz) lek odstawiono po kilku miesiącach terapii. Ponadto stosowano domięśniowo i dostawowo iniekcje steroidów oraz doraźnie niesteroidowe leki przeciwzapalne. Na 2 miesiące przed hospitalizacją w Klinice Nefrologii została przyjęta do Kliniki Reumatologicznej z powodu zaostrzenia choroby. Stwierdzono bolesność 12, obrzęk 9 stawów, a w badaniach laboratoryjnych nasilenie procesu zapalnego: OB 94mm, CRP 42 mg/l, czynnik reuma-

Ewa FILIPOWICZ¹

Stanisław NIEMCZYK¹

Agnieszka PERKOWSKA-PTASIŃSKA²

Kinga GIERS¹

Zuhier SHEBANI¹

Joanna MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA¹

¹Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med.
Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

²Kliniki Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Instytutu Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med.
Magdalena Durlik

Słowa kluczowe:

- zespół nerczycowy
- antagoniści TNF alfa
- etanercept
- przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek
- RZS

Key words:

- nephrotic syndrome
- TNF alfa inhibitors
- etanercept
- chronic glomerulonephritis
- rheumatoid arthritis (RA)

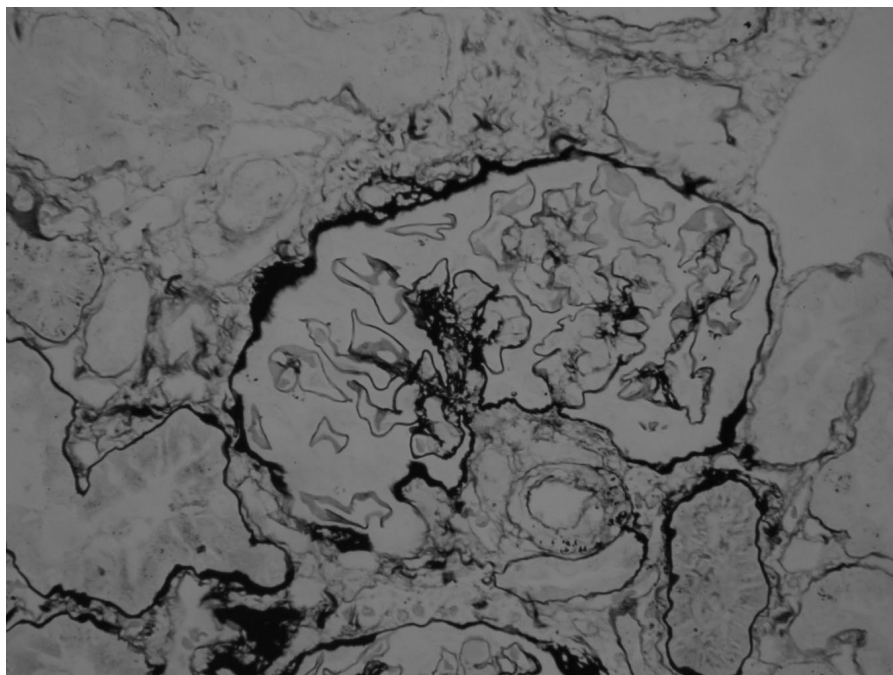
Adres do korespondencji:

Dr Ewa Filipowicz
Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a
Tel.: 0220 5992658
e-mail: sniemcz@amwaw.edu.pl

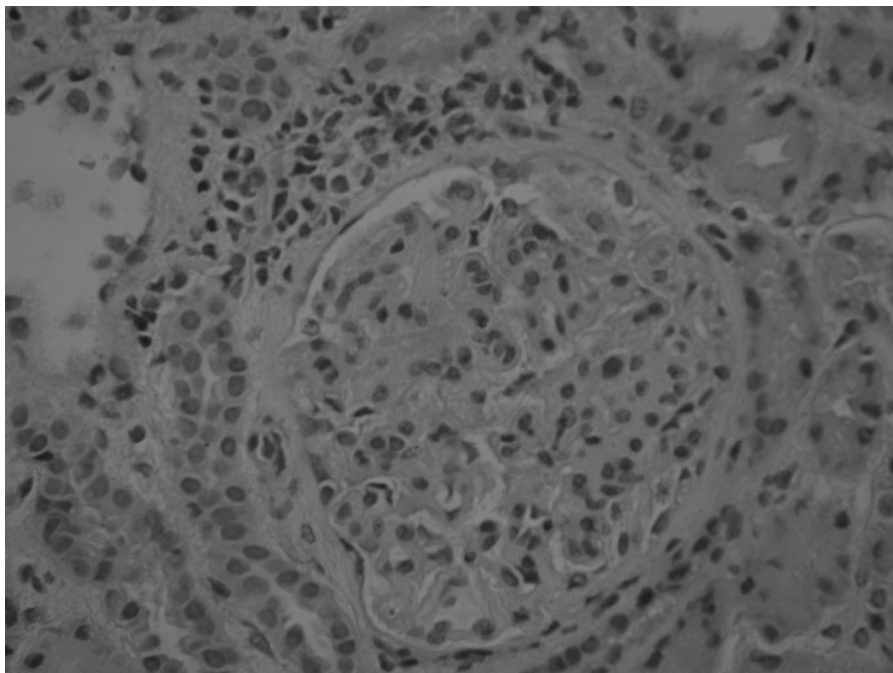
toidalny 1520 IU/ml. W surowicy obecne były przeciwciała przeciwjądrowe w mianie 1:160 (n. do 1:320) o typie świecenia plamistym, stężenie składowej C3 dopełniacza 139 mg /dl (n. 55-120), a składowej C4 16 mg/dl (n.16-47 mg/dl). Stężenie kreatyniny wynosiło 0,99 mg/dl. Skład morfologiczny krwi przy przyjęciu; Erytrocyty 4,22 mln, Hb 12,2 g/dl, Ht 38%, Leukocyty 6,2 tys, Plt 326 tys. Nie stwierdzono białkomoczu. Włączono metotrexat w dawce 17,5 mg raz w tygodniu oraz Etanercept (Enbrel) w dawce 25 mg podskórnie 2 razy w tygodniu. Nie stwierdzono nietolerancji leków. Została wypisana z zaleceniem ambulatoryjnej opieki reumatologicznej. Po 1,5 miesiącu leczenia Etanerceptem pacjentka zaobserwowała obrzęki podudzi i stóp. Otrzymała furosemid w dawce 1 x 40 mg doustnie, badania moczu nie wykonano. Obrzęki stopniowo narastały a masa ciała wzrosła o 7 kg. Nie stwierdzono gorączki, dreszczy, zmian skórnych, objawów infekcji. W dniu hospitalizacji w Klinice Reumatologii wykonano badanie ogólne moczu, w którym stwierdzono białkomoczu 474 mg w 100 ml, bez leukocyturii, krwinkomoczu, wałeczkomoczu. Stężenie kreatyniny wynosiło 1.13 mg/dl (GFR 84 ml/min. wg wzoru C-G). Chora została przeniesiona do Kliniki Nefrologii.

W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu stwierdzono masywne obrzęki stóp, podudzi, dłoni i powiek. Ciśnienie tętnicze wynosiło 160/95 mm Hg, czynność serca miarową 84 na minutę. Nad polami płucnymi stwierdzono słupienie odgłosu opukowego i ściszenie szmeru pęcherzykowego u podstaw obu płuc, z większym słupieniem po stronie prawej. W badaniu RTG kłp stwierdzono płyn w obu jamach opłucnowych: śladową ilość po stronie lewej, po stronie prawej sięgał do 6 międzyżebra. W badaniu USG opisano nerki prawidłowej wielkości, bez zastojów moczu i obecności złożeń. W badaniach biochemicznych: Erytrocyty 3,47 mln/mm³, Hb 10 g/dl, Ht 29,1%, Leukocyty 5,9 tys/mm³, Plt 362 tys/mm³, OB 113mm/ 1 godz., CPR 5.6 mg/l, stężenie kreatyniny 1,46 mg/dl, mocznika 30 mg/dl, sodu 136 mmol/l, potasu 3,8 mmol/dl, wapnia 2,06 mmol/l, cholesterolu całkowitego 260 mg/dl, LDL 167 mg/dl, albuminy 2,8 mg/dl, fibrynogenu 530 mg/dl. W badaniu ogólnym moczu stwierdzono; białkomoczu 410 mg/dl, L. 0-2 wpw, E. 0-2 wpw, nie stwierdzono wałeczków. Białkomoczu dobowy wynosił 5,7 g. Przeciwciała ANA, anty DS. DNA, anty GBM, p-ANCA, c-ANCA były ujemne. W badaniu dopplerowskim wykluczono zakrzepicę żył nerkowych.

Zmodyfikowano leczenie hipotensyjne: włączono enalapril 2 x 20 mg na dobę, bisoprolol 5 mg na dobę, lacydypinę 4 mg na dobę. Dawkę furosemidu zwiększono do 2x 80 mg na dobę. Włączono simwastatynę 20 mg na dobę. Wykonano biopsję nerki w której stwierdzono cechy zapalenia kłębuszków nerkowych o typie ogniskowo segmentalne szklawienie kłębuszków (FSGS) o miernym stopniu nasilenia, bez cech obecności złożeń immunoglobulin IgG, M, A, składowych dopełniacza C3, C1q, lekkich łańcuchów immunoglobulin ?, ? ani fibrynogenu. Barwienia na obecność amyloidu (badanie z tioflawiną, czerwienią Kongo i Saturna) wypadły ujemnie. Nie stwierdzono obecności zmian śródmiąższowych co świadczyło o krótkim czasie trwania zapalenia. Badanie w mikroskopie elektronowym wykazało odcinkowe



Rycina 1
Barwienie metodą Jones'a: widoczne dokonujące się odcinkowe twardnienie pętli naczyńkowej.
Jones staining - segmental hardening of capillary loops.



Rycina 2
Barwienie metodą PAS. Widoczny mierny rozplęgnięcie mezangium w kłębuszkach.
PAS staining- moderate mesangial proliferation in the glomeruli.

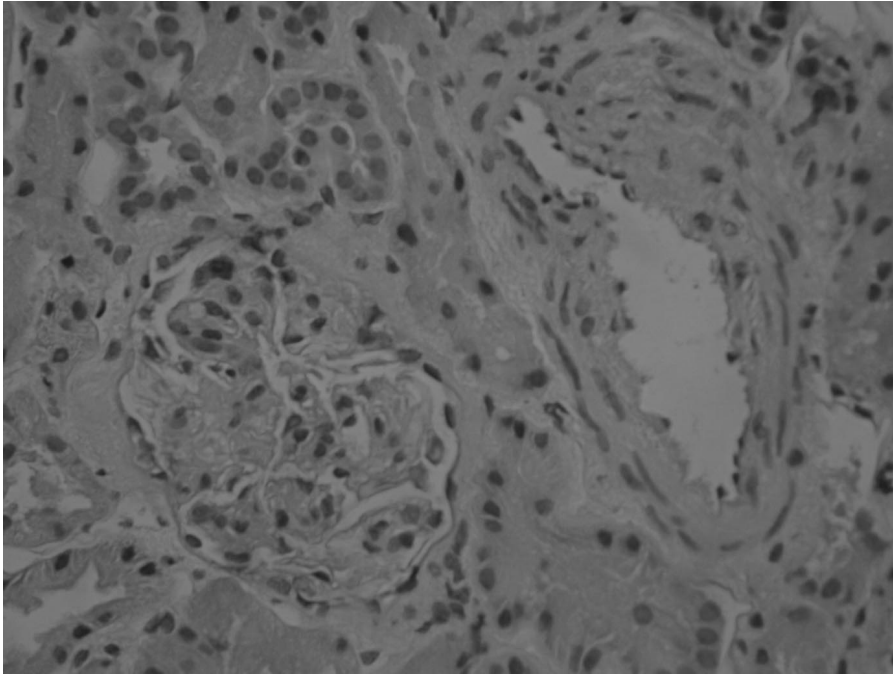
twardnienie pętli naczyńkowej przy większości zachowanych wypustek stopowatych podocytów. Stanowi to podstawę rozpoznania wtórnego twardnienia kłębuszków. Wyniki przedstawiają ryciny 1-4.

Po uzyskaniu wyników biopsji pacjentka otrzymała trzykrotnie wlewy dożylnie z 1000 mg metylprednizolonu, a następnie encorton doustnie w dawce 60 mg na dobę. Etanercept oraz metotrexat i niesterydowe leki p-zapalne odstawiono. Użytkano szybką remisję zespołu nerczycowego. W kontroli po 3 miesiącach stan ogólny pacjentki uległ poprawie, zgłaszała miernie nasilone obrzęki stawów międzypaliczkowych występujące okresowo. Ciśnienie tętnicze wynosiło 100/60 mmHg, Stężenie

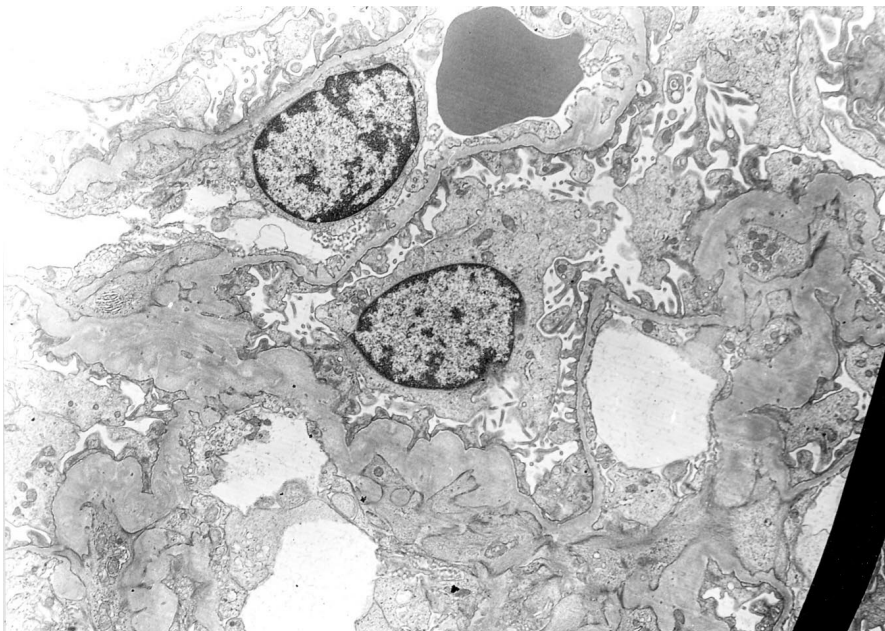
kreatyniny 1,0 mg/dl, GFR 85 ml/min. Białkomoczu nie stwierdzono. Otrzymała IV puls z 1000 mg metylprednizolonu, dawkę encortonu zredukowano do 30 mg/dobę. Po kolejnych trzech miesiącach stężenie kreatyniny wynosiło 1.12 mg/dl, badanie ogólne moczu było prawidłowe. Podano V puls z metylprednizolonu, a dawkę encortonu zredukowano do 15 mg. Pacjentka od 18 miesięcy jest w pełnej remisji zespołu nerczycowego, a funkcja nerek jest prawidłowa (GFR 92 ml/min).

Omówienie

U osób leczonych z powodu RZS najczęstszą przyczyną zespołu nerczycowego



Rycina 3
Barwienie metodą PAS. Widoczny mierny rozplm mezangium w kłębuszkach.
PAS staining- moderate mesangial proliferation in the glomeruli.



Rycina 4
Badanie w mikroskopii elektronowej: Odcinkowe twardnienie pętli naczyniowej przy zachowanych wyrostkach stopowatych podocytów.
Electronic microscope image - segmental sclerosis of vascular loop with preserved podocyte foot processes.

i niewydolności nerek jest amyloidozą AA. Rzadko można się spotkać z wystąpieniem zapaleń kłębuszków nerkowych wywołanych stosowanymi lekami. W przeszłości, przy częstszym niż obecnie stosowaniu penicylaminy i soli złota obserwowano nefropatię błoniastą.

Leki biologiczne (etanercept, adalimumab, infliximab), wpływające na aktywność cytokin pozapalnych i odpowiedź immunologiczną są skuteczne w leczeniu niektórych chorób autoimmunologicznych, ale też mogą być przyczyną innych schorzeń z tej grupy (np. SLE) [6,7,8,11,12,13,15].

Do chwili obecnej opisano pojedyncze przypadki wystąpienia kłębuszkowych zapaleń nerek u osób leczonych lekami biologicznymi [1,4,16]. Pierwszy przypadek wystąpienia zespołu nerczycowego w przebiegu leczenia anty TNF α opisał A.A den Broeder w 2003r. U chorego leczonego Adalimumabem wystąpił zespół nerczycowy. W biopsji nerki stwierdzono nefropatię błoniastą, aczkolwiek przebieg choroby był bardziej typowy dla nefropatii zmian minimalnych. Białkomocz ustąpił po odstawieniu leku i włączeniu encortonu [1].

M.B. Stokes w 2005r. opisał 5 chorych z

wieloletnim ciężkim RZS, u których w trakcie leczenia wystąpił białkomocz nerczycowy, krwinkomocz i niewydolność nerek. Opisanych 5 pacjentów było przez wiele (10-30) lat leczonych z powodu ciężkich postaci RZS z licznymi zmianami stawowymi i deformacjami w obrębie licznych stawów. Leki biologiczne stosowane były przez długi okres (3-30 miesięcy). U 4 osób rozwinęła się niewydolność nerek. W surowicach stwierdzono u 4 osób wysokie miano przeciwciał przeciwjądrowych ANA, ds. DNA, u 2 osób obniżone stężenie C3 i C4 dopełniacza, u 2 osób dodatnie miano przeciwciał ANCA. U 1 chorego nie stwierdzono odchyleń w badaniach serologicznych. W biopsjach nerki stwierdzono u 2 osób toczniowe zapalenie nerek (klasy III i IV), u jednej osoby nefropatię błoniastą, u 2 osób skąpoimmunologiczne zapalenie kłębuszków nerkowych z obecnością półksiężców. U 4 osób przerwano leczenie lekiem biologicznym, wdrożono leczenie immunosupresyjne (steroidy, cyklofosfamid, cyklosporynę A, MMF). U pacjenta, u którego kontynuowano leczenie etanerceptem wystąpiły objawy zapalenia naczyń płucnych (krwotoki płucne), leczenie przerwano, natomiast chory zginął najprawdopodobniej z powikłań infekcyjnych [16]. Także w 2005 r. G. Chin opisał przypadek wystąpienia zespołu nerczycowego u młodej kobiety leczonej infliximabem z powodu łuszczycy. Białkomocz wystąpił po krótkim okresie leczenia (chora otrzymała łącznie 4 dawki leku). W biopsji nerki rozpoznano nefropatię błoniastą. Po włączeniu sterydów i odstawieniu infliximabu uzyskano remisję choroby [4].

Pacjentka leczona w naszym ośrodku otrzymywała leczenie anty TNF α przez stosunkowo krótki okres (6 tygodni). W tym czasie nie przyjmowała innych leków mogących być potencjalną przyczyną glomerulopatii (NLPZ, soli złota, penicylaminy). Białkomocz stwierdzono po raz pierwszy już po rozpoczęciu leczenia etanerceptem, a brak zmian śródmiąższowych w badaniu biopsyjnym przemawiał za krótkim czasem trwania glomerulopatii. W surowicy pacjentki nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwjądrowych (aczkolwiek były one obecne przed rozpoczęciem terapii etanerceptem), przeciwciał ANCA ani anty GBM. Nie opisano dotychczas podobnej sytuacji klinicznej.

Opisany przypadek wydaje się być szczególnie istotny ze względu na rzadkość powikłania, przebieg schorzenia oraz konieczność różnicowania z innymi patologiami, przede wszystkim amyloidozą (do czego najbardziej przydatne było wykonanie biopsji nerki) jak również korzystne rokowanie po wdrożeniu leczenia. Leczenie dużymi dawkami steroidów było u naszej chorej w pełni skuteczne.

Piśmiennictwo

1. den Broeder A.A., Assmann K.J., van Riel P.L.: Nephrotic syndrome as a complication of anti TNF alpha in a patient with rheumatoid arthritis. *Neth. J. Med.* 2003, 61, 137.
2. Cairns A.P., Ouncen M.K., Hinder A.E.: New onset systemic lupus erythematosus in a patient receiving etanercept for rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2002, 61, 1031.
3. Charles P.J., Sneek R.J., de Jong J.: Assessment of antibodies to double stranded DNA induced in rheumatoid arthritis" patients following treatment with

infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-labeled and randomized placebo-control trials. *Arthritis Rheum.* 2000, 43, 2383.

4. **Chin G., Luxton G., Harvey J.M.:** Infliximab and nephritic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005, 20, 2824.
5. **Drewe E., Mc Dermott E.M., Powell R.J.:** Treatment of the nephrotic syndrome with etanercept in patients with the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000, 343, 1044.
6. **Guillerin L., Mouthon L.:** Tumor necrosis factor ? blockade and risk of vasculitis. *J. Rheumat.* 2004, 31, 1885.
7. **Hyrich K., Stilian A.:** Anti tumour necrosis factor ? agents for rheumatoid arthritis: assessing longer safety. *J. Rheumatol.* 2006, 33, 831.
8. **Flendie M., Creemers M.C.W., Welsing P.M.J.:** Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agent in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2003, 62, 30.
9. **Hyrich K.L., Stijnen A.J., Watson K.D.:** Anti-tumour necrosis factor ? therapy in rheumatoid arthritis: an update and safety. *Ann. Rheum. Dis.* 2004, 63, 1538.
10. **Moreland L.W., Baumgartner S.W., Schiff M.H.:** Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant tumor necrosis factor receptor(p75)-Fc fusion protein. *N. Engl. J. Med.* 1997, 337,141.
11. **Moreland L.W., Schiff M.H., Baumgartner S.W.:** Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Ann. Int. Med.* 1999, 130, 478.
12. **Moreland L.W., Schiff M.H., Baumgartner S.W.:** Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Ann. Int. Med.* 1999, 130, 478.
13. **Nash P.T., Florin T.H.J.:** Tumour necrosis factor inhibitors. *Med. J. Aust.* 2005, 183, 205.
14. **Ravindran J., Shenter N., Bhalla A.K.:** Case report: response in proteinuria due to AA amyloidosis but not Felty's syndrome in a patient treated with TNF-? blockade. *Rheumatology* 2004, 43, 669.
15. **Shakoor N., Michalska M., Harris C.P.:** Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002, 359, 579.
16. **Stokes M.B., Foster K., Markowitz G.S.:** Development of glomerulonephritis during anti-TNF-a therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005, 20, 1400.
17. **Weinblatt M.E., Kremer J.M., Bankhurst A.D.:** A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein in patients with Rheumatoid Arthritis receiving methotrexate. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340, 253.
18. **Zaenker M., Arbach O., Helmchen U.:** Crescentic glomerulonephritis associated with myeloperoxidase-antineutrophil -cytoplasmic antibodies: first report on the efficacy of primary anti TNF-alpha treatment. *Int. J. Tissue React.* 2004, 26, 85.