

Andrzej Oko

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek — problemy postępowania terapeutycznego

STRESZCZENIE

Gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek jest postacią kliniczną zapalenia o szczególnie ciężkim przebiegu klinicznym prowadzącym w ciągu kilku tygodni do schyłkowej niewydolności nerek.

Spotyka się je najczęściej w przebiegu chorób układowych (toczeń, zapalenia małych naczyń z udziałem ANCA, krieglobulinemia samoistna mieszana, zespół Goodpasture'a i plamica Schönleina-Henocha), rzadziej występuje w postaci ograniczonej do nerek. Rokowanie co do życia jest niepewne, zależne od choroby podstawowej, gorsze w przypadkach zespołów płucno-nerkowych. Zaawansowanie zmian nerkowych i reakcja na leczenie decydują o rokowaniu co do zachowania lub powrotu czynności nerek. Skuteczność leczenia zależy przede wszystkim od wczesnego rozpoznania i wdrożenia adekwatnej terapii. Z uwagi na immunologiczne podłoże choroby, mimo odrębności etiopatogene-

tycznych, leczenie indukcyjne opiera się zwykle na stosowaniu skojarzonej terapii immunosupresyjnej, połączonej niekiedy z wymiennymi przetoczeniami osocza, zwłaszcza w przypadkach przebiegających z ostrą zapalną niewydolnością nerek. Metodą referencyjną w farmakoterapii gwałtownego postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek pozostaje skojarzenie glikokortykosteroidów z cyklofosfamidem w postaci doustnej lub dożyłnej. W leczeniu podtrzymującym, zwykle po 3 miesiącach od uzyskania remisji, wskazana jest konwersja cyklofosfamidu na mniej toksyczne leki, takie jak azatiopryna lub mykofenolan mofetylu. Doniesienia na temat stosowania leków biologicznych są, jak dotąd, skąpe i opierają się na wynikach badań eksperymentalnych lub prób klinicznych z udziałem małych grup chorych.

Forum Nefrologiczne 2009, tom 2, nr 4, 211–215

Słowa kluczowe: gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek, zapalenia naczyń, leczenie immunosupresyjne

WSTĘP

Gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek (RPGN, *rapidly progressive glomerulonephritis*) jest dość rzadką postacią pierwotnych kłębuszkowych zapaleń nerek, najczęściej występującą w przebiegu chorób układowych (toczeń, zapalenia małych naczyń z udziałem ANCA, krieglobulinemia samoistna mieszana, zespół Goodpasture'a i plamica Schönleina-Henocha), rzadziej objawia się

w postaci ograniczonej do nerek (postać pierwotna). Stąd u chorych stwierdza się różnorodne zaburzenia immunologiczne i objawy kliniczne zależne od choroby podstawowej [1–3].

Gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek **jest postacią kliniczną zapalenia o szczególnie ciężkim przebiegu klinicznym prowadzącym w ciągu kilku tygodni lub miesięcy do schyłkowej niewydolności nerek**. Charakterystyczną cechą i podstawowym warunkiem rozpoznania RPGN jest stwierdzenie

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Andrzej Oko
Oddział Kliniczny Nefrologii,
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49
60–355 Poznań
aoko@umed.poznan.pl

▶▶ Gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek jest postacią kliniczną zapalenia o szczególnie ciężkim przebiegu klinicznym prowadzącym w ciągu kilku tygodni lub miesięcy do schyłkowej niewydolności nerek ◀◀

▶▶ Stwierdzenie zmniejszonych wymiarów nerek w badaniu USG, obecność blizn i zwężenia warstwy korowej sugerują rozpoznanie przewlekłej nieodwracalnej nefropatii i przemawiają przeciwko rozpoznaniu RPGN ◀◀

w biopsji nerek obecności w obrębie kłębuszków charakterystycznych struktur zwanych półksiężycami (*crescents*).

Zapadalność roczna wynosi około 1 przypadku na milion, a w materiale biopsyjnym nerek RPGN nie przekracza zwykle 3% rozpoznań.

Wspólną cechą RPGN niezależnie od pierwotnej przyczyny jest rozwój rozplamowego zapalenia zewnątrzwołniczkowego (*glomerulonephritis extracapillaris, crescentic glomerulonephritis*). W obrębie kłębuszka stwierdza się niekiedy także segmentalną martwicę włóknikowatą wołniczek (*vasculitis*), proliferację mezangium (nefropatia IgA), pogrubienie błon podstawnych (toczeń, krieglobulinemia). Obraz histologiczny biopsji nerek pozwala wprawdzie na potwierdzenie rozpoznania RPGN, nie odpowiada jednak na pytanie o charakter choroby podstawowej. W celu postawienia ostatecznego rozpoznania konieczne jest uzyskanie wyniku badania immunopatologicznego skrawka nerek i wykonanie celowanych badań serologicznych.

Rokowanie co do życia jest niepewne, zależne od choroby podstawowej, gorsze w przypadkach zespołów płucno-nerkowych. Zaawansowanie zmian nerkowych i reakcja na leczenie decydują o rokowaniu co do zachowania lub powrotu czynności nerek. Wystąpienie ostrej zapalnej niewydolności nerek lub stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 6 mg/dl w chwili rozpoznania, zajęcie większości kłębuszków przez półksiężyce, obecność półksiężyców włóknistych w biopsji nerek istotnie pogarszają rokowanie, gdyż uzyskanie korzystnej reakcji na leczenie immunosupresyjne jest w tych przypadkach bardzo wątpliwe [4].

LECZENIE

Skuteczność leczenia i rokowanie w RPGN zależy przede wszystkim od wczesnego rozpoznania i wdrożenia adekwatnej terapii. Niestety, bardzo często się zdarza, że chorzy na RPGN trafiają do specjalisty nefrologa zbyt późno, by uzyskać zadowalający efekt terapeutyczny. Początkowe objawy choroby nierzadko są nietypowe dla szybko postępującej nefropatii, mają charakter pseudogrypowy lub pseudoreumatyczny, co powoduje skierowanie postępowania diagnostycznego i terapeutycznego na fałszywe tory. Zmiany płucne u chorych z zespołami płucno-nerkowymi rozpoznawane są wstępnie najczęściej jako zmiany zapalne o etiologii bakteryjnej i nieskutecznie

leczone przez kilka tygodni antybiotykami (patrz przypadek kliniczny). W takich sytuacjach zaniechanie wykonania prób czynnościowych nerek czy choćby standardowego badania ogólnego moczu przy pojawieniu się pierwszych objawów choroby może decydować o błędnym rozpoznaniu i dalszym losie chorego. Uzasadniona wydaje się opinia, że wczesne rozpoznanie choroby i, co za tym idzie, wczesne wdrożenie leczenia mają przynajmniej równoważne znaczenie dla końcowego efektu terapeutycznego jak charakter choroby podstawowej i jej dynamika. Wstępne kliniczne rozpoznanie choroby nerek o gwałtownym przebiegu stanowi podstawę do dalszej, celowanej diagnostyki dla jak najszybszego ustalenia ostatecznego rozpoznania. Podstawowe znaczenie ma wykonanie badań serologicznych, takich jak: testy na obecność przeciwciał ANA, anty-dsDNA, ANCA, anty-GBM oraz wykonanie biopsji nerek bez zbędnej zwłoki, z uwzględnieniem wyniku badania ultrasonograficznego nerek w celu różnicowania RPGN z zaostrzeniem przewlekłej ich niewydolności. Stwierdzenie zmniejszonych wymiarów nerek w badaniu USG, obecność blizn i zwężenia warstwy korowej sugerują rozpoznanie przewlekłej nieodwracalnej nefropatii i przemawiają przeciwko rozpoznaniu RPGN. Biopsja nerek jest wówczas niecelowa i naraża chorego na niepotrzebne powikłania związane z inwazyjnym zabiegiem diagnostycznym. Pobrany biopsja powinien zostać poddany badaniu histopatologicznemu i immunopatologicznemu w celu ustalenia rozpoznania choroby podstawowej. Obecność półksiężyców komórkowych w kłębuszkach nerkowych i wykładników martwicy włóknikowatej daje wprawdzie podstawę do rozpoznania wczesnej postaci RPGN, ale nie rozstrzyga o ostatecznym rozpoznaniu. Bardzo przydatna jest w takim przypadku ocena immunomorfologiczna. Linijne świecenie błon podstawnych wraz z obecnością przeciwciał anty-GMB w surowicy stanowią o rozpoznaniu zespołu Goodpasture'a albo pierwotnej glomerulopatii o tej patogenizie, obecność ziarnistych złogów IgA i C3 składowej dopełniacza pozwala na rozpoznanie nefropatii IgA lub zespołu Schönleina-Henocha, ziarniste złogi o swoistości IgM i IgG, C1q, C2, C3 i C4 w zestawieniu z obfitym naciekaniami monocytami kłębuszków oraz obecność krieglobulin w surowicy sugerują mieszaną krieglobulinemię, ubóstwo lub brak złogów przy obecności ANCA dają podstawę do rozpoznania układowego zapalenia

naczną albo postaci pierwotnej *pauci-immune glomerulonephritis*.

Ustalenie ostatecznego rozpoznania i określenie dynamiki i stanu zaawansowania choroby stanowią o wyborze metody terapii. Z uwagi na immunologiczne podłoże choroby, mimo odrębności etiopatogenetycznych, leczenie opiera się zwykle na stosowaniu skojarzonej terapii immunosupresyjnej. Jej zastosowanie, wybór określonych leków i ich dawkowanie należy dostosować indywidualnie, biorąc pod uwagę charakter, aktywność i stan zaawansowania choroby podstawowej, wiek pacjenta oraz choroby współistniejące, zwłaszcza obecność aktywnego zakażenia. Stwierdzenie nasilonej sklerotyzacji kłębuszków, obecność półksiężyców włóknistych, zwłaszcza u chorego wymagającego leczenia nerkozastępczego jest rokowniczo niekorzystne co do powrotu czynności nerek i nakazuje rozważyć celowość intensywnej immunosupresji, która prawdopodobnie nie przyniesie pacjentowi korzyści, a narazi go na dalsze powikłania, niekiedy groźne dla życia. Jej zastosowanie może jednak okazać się konieczne w sytuacji chorego z zajęciem narządów ważnych dla życia, jak to ma miejsce w przypadku zespołów płucno-nerkowych (patrz przypadek kliniczny). Wówczas intensywne leczenie immunosupresyjne, niekiedy połączone z wymiennymi przetoczeniami osocza, może uratować życie pacjenta, nawet przy założeniu konieczności przewlekłego leczenia nerkozastępczego. Wprawdzie korzyść z wykonywania plazmaferez w RPGN pozostaje kontrowersyjna, to jednak ich zastosowanie wydaje się uzasadnione przynajmniej u chorych z zespołem Goodpasture'a oraz w innych przypadkach RPGN niereagujących na farmakoterapię i przebiegających z ostrą zapalną niewydolnością nerek [5–8]. Częstotliwość i liczba zabiegów zależą od choroby podstawowej i doraźnych wyników leczenia. U pacjentów z zespołem Goodpasture'a należy się liczyć nawet z codziennym wykonywaniem plazmaferez przez 14 dni, aż do uzyskania ujemnego wyniku na obecność krążących przeciwciał anti-GBM. W innych przypadkach przeprowadzenie cyklu 5–6 zabiegów może się okazać wystarczające [6]. W razie konieczności zastosowania leczenia nerkozastępczego można stosować plazmaferezy alternatywnie co drugi dzień z dializami.

Metodą referencyjną w farmakoterapii indukującej remisję RPGN pozostaje skojarzenie glikokortykosteroidów z cyklofosfamidem w postaci doustnej lub dożylniej [6, 9]. Wy-

daje się, że droga dożylna jest postępowaniem z wyboru w przypadkach RPGN w przebiegu tocznia układowego. W pozostałych przypadkach RPGN opinie nie przemawiają jednoznacznie na korzyść jednej z podanych metod. Należy uwzględnić, że droga doustna podawania cyklofosfamidu wiąże się prawdopodobnie z mniejszą skłonnością do nawrotów, lecz z większą dawką kumulacyjną i bardziej nasilonymi działaniami niepożądanymi, do których należą: zagrożenie posocznicą, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, niepłodność i nowotworzenie. W przypadkach RPGN klasyczna, comiesięczna terapia wlewami cyklofosfamidu może być niewystarczająca. W badaniu *Daily oral versus pulse cyclophosphamide for renal vasculitis (CYCLOPS)* [10] stosowano pierwsze 3 pulsy cyklofosfamidu w odstępach 2-tygodniowych, a następne w odstępach 3-tygodniowych. W leczeniu podtrzymującym, zwykle po 3 miesiącach od uzyskania remisji, wskazana jest konwersja cyklofosfamidu na mniej toksyczne leki, takie jak azatiopryna lub mykofenolan mofetylu [11, 12].

Dożylnie wlewy immunoglobulin mogą wprawdzie znaleźć zastosowanie u chorych z obecnością ciężkich zakażeń lub znacznie upośledzoną funkcją szpiku uniemożliwiającą intensywną immunosupresję, to jednak ich skuteczność w przypadkach RPGN jest wątpliwa, zwłaszcza w odniesieniu do dłuższego okresu obserwacji (> 3 miesięcy). Ponadto w przypadkach stosowania roztworów opartych na dekstrozie donoszono o zagrożeniu wystąpienia ostrej niewydolności nerek (toksyczny efekt osmotyczny) [13].

Zagadnieniem podlegającym nadal dyskusji jest czas trwania terapii immunosupresyjnej po uzyskaniu remisji choroby. Teoretycznie powinien on być na tyle długi, by umożliwił uzyskanie trwałej remisji i uniknięcie nawrotów, oraz na tyle krótki, by zminimalizował ryzyko działań niepożądanych terapii i powikłań (zakażenia oportunistyczne, nowotwory). W tym zakresie brakuje jednoznacznych standardów postępowania. Należy kierować się indywidualnie charakterem choroby podstawowej, jej dynamiką i stanem zaawansowania, skłonnością do nawrotów, wiekiem pacjenta, współistniejącymi chorobami i tolerancją leków. W większości przypadków 6–12-miesięczna terapia może być wystarczająca, choć w określonych przypadkach z dużą skłonnością do nawrotów (ziarniniak Wegenera) zaleca się przynajmniej 18-miesięczne leczenie.

►►Metodą referencyjną w farmakoterapii indukującej remisję RPGN pozostaje skojarzenie glikokortykosteroidów z cyklofosfamidem◀◀

PERSPEKTYWY LECZENIA W PRZYSZŁOŚCI

Terapia biologiczna

Udział zaburzeń odporności w zakresie limfocytów T i B oraz udział cytokin prozapalnych w patogenezie RPGN uzasadniają próby wykorzystania terapii biologicznej w celu uzyskania remisji choroby. Doniesienia na temat stosowania leków biologicznych są, jak dotąd, skąpe i opierają się na wynikach badań eksperymentalnych lub prób klinicznych z udziałem małych grup chorych [14].

Nie wykazano wyraźnych i długoterminowych korzyści za stosowania globuliny antytymocytarnej [14], pewne nadzieje należy zaś wiązać z przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko cząsteczce CD20 na limfocytach B (rituximab). Pełną lub częściową remisję udało się bowiem uzyskać u 9 chorych z RPGN w przebiegu zapalenia naczyń z ANCA, u których stosowano rituximab w cotygodniowej dawce dożylniej 500 mg przez 2–4 tygodnie [15]. W odniesieniu do RPGN w przebiegu choroby anty-GBM istnieją kazuistyczne doniesienia o pozytywnym efekcie takiego postępowania.

Terapia anty-TNF α

U chorych z RPGN stwierdza się wzrost aktywności TNF- α , stąd próby zastosowania terapii infliximabem (chimeryczne przeciwciało anty-TNF- α) oraz etanerceptem (rozpuszczalny receptor dla TNF związany z FcIgG). W wieloośrodkowym badaniu [16] odnoszącym się do leczenia chorych z zapaleniami naczyń wykazano, że infliximab był skuteczny w skojarzeniu z klasyczną terapią prednizonem i cyklofosfamidem (88% remisji). Wyniki badania *Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial* (WGET) nie potwierdziły natomiast większej skuteczności dodatkowego podawania etanerceptu w stosunku do placebo u chorych z ziarniniakiem Wegenera [17].

Inne metody terapii wykorzystujące blokadę kostymulacji, blokadę interleukiny 1 czy podawanie rekombinowanych preparatów in-

terleukin 4 i 10 wykazały wprawdzie korzystne działanie w odniesieniu do zmniejszenia produkcji przeciwciał anty-GBM i naciekania kłębuszków przez makrofagi w badaniach eksperymentalnych, wymagają jednak potwierdzenia w dalszych badaniach doświadczalnych i ewentualnych próbach klinicznych [14].

PODSUMOWANIE

W leczeniu chorych na RPGN:

Należy:

- w indukcji remisji stosować leczenie skojarzone glikokortykosteroidami i cyklofosfamidem,
 - doustnie (mniejsza skłonność do nawrotów, większa dawka kumulacyjna, więcej działań niepożądanych),
 - dożylnie (nieco wyższy odsetek remisji, lecz większa skłonność do nawrotów, mniejsza dawka kumulacyjna, mniej działań niepożądanych).

Warto:

- po osiągnięciu remisji zastosować konwersję cyklofosfamidu na azatioprynę (większe bezpieczeństwo przy długotrwałym stosowaniu),
- w przypadku zespołu Goodpasture'a, krioglobulinemii, a także w innych zapaleniach naczyń przy braku efektu w indukcji remisji i z zajęciem narządów ważnych dla życia zastosować plazmaferezy,
- u chorych z ziarniniakiem Wegenera, zmianami w górnych drogach oddechowych i obecności *S. aureus* stosować długotrwanie kotrimoksazol.

Można rozważyć:

- przy braku skuteczności lub przeciwwskazaniach do leczenia azatiopryną stosowanie cyklosporyny lub mykofenolanu mofetylu,
- przy braku skuteczności lub przeciwwskazaniach do leczenia farmakologicznego zastosowanie dożylnych wlewów immunoglobulin (2 g/kg mc.) — efekt korzystny, lecz krótkotrwały.

1. D'Amico G., Sinico R.A., Ferrario F. Renal vasculitis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 9: 69–74.
2. Appel G.B., Radhakrishnan J., D'Agati V.D. Secondary glomerular diseases. W: Brenner B., Levine S.A. (red.). *The Kidney*. Wyd. 6. W.B. Saunders, Philadelphia 2000.
3. Jennette J.C., Falk R.J. Renal and systemic vasculitis. W: Johnson R.J., Feehally J. (red.). *Comprehensive Clinical Nephrology*. Harcourt Publishers Limited 2000.
4. Little M.A., Nazar L., Farrington K. Outcome in glomerulonephritis due to systemic small vessel vasculitis: effect of functional status and non-vasculitic co-morbidity. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 2: 356.
5. Little M.A., Pusey C.D. Rapidly progressive glomerulonephritis: current and evolving treatment strategies. *J. Nephrol.* 2004; 17 (supl. 8): 510.
6. Tam F. Current pharmacotherapy for the treatment of crescentic glomerulonephritis. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2006; 15: 1353.
7. Gaskin G., Pusey C.D. Long term outcome after immunosuppression and plasma exchange for severe vasculitis associated glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 101 A.
8. Jayne D., Gaskin G., Rasmussen N. i wsp. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 2180.
9. Haubnitz M., Schellong S., Gobel U. i wsp. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 1835.
10. Levy J. New aspects in the management of ANCA-positive vasculitis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 7: 1314.
11. Stassen P.M., Kallenberg C.G.M., Stegeman C.A. Use of mycophenolic acid in non-transplant renal diseases. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 1013.
12. Nowack R., Gobel U., Klocker P. i wsp. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegeners granulomatosis and microscopic polyangiitis, a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 1965.
13. Schonfeld Y., Sherer Y., Langevitz P., Levy Y. Treatment of 13 patients with vasculitis and other autoimmune diseases with intravenous immunoglobulin. *Clin. Exp. Immunol.* 2000; 120 (supl. 1): 12.
14. Lee R.W., D'Cruz D.P. Novel therapies for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Drugs* 2008; 68: 747.
15. Walsh M., Jayne D. Rituximab in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis and systemic lupus erythematosus: past, present and future. *Kidney Int.* 2007; 72: 676.
16. Booth A., Harper L., Hammad T. i wsp. Prospective study of TNFalpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 717.
17. Wegener's Granulomatosis Entarecept Trial (WGET) Research Group. Entarecept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 351.