



Ewa Grześkowiak, Anna Wasik-Olejnik, Ilona Idasiak-Piechocka, Andrzej Oko

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

## Przypadek gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek (choroba Goodpasture'a)

### STRESZCZENIE

Opisany przypadek 37-letniego pacjenta z chorobą Goodpasture'a jest przykładem zespołu płucno-nerkowego o gwałtownym przebiegu. Początek choroby sugerował zakażenie górnych dróg oddechowych, rozpoznano zapalenie oskrzeli i chory był leczony przez lekarza rodzinnego antybiotykiem. Nie uzyskano poprawy, po 3 tygodniach od początku choroby pojawiły się skąpomocz i krwiomocz. Wynik wykonanej w trybie pilnym biopsji nerki oraz dodatni wynik badania krwi na obecność przeciwciał anti-GBM pozwoliły na postawienie rozpoznania choroby Goodpasture'a. Niezwłocznie zastosowano

skojarzoną terapię immunosupresyjną glikokortykosteroidami i cyklofosfamidem z jednoczesnym leczeniem wymiennymi przetaczaniami osocza. Wystąpienie pancytopenii polekowej zmusiło do przerwania terapii cyklofosfamidem. Zastosowane leczenie umożliwiło uzyskanie remisji zmian płucnych bez powrotu czynności nerek. Aktualnie chory jest w dobrym stanie ogólnym, pozostaje w ambulatoryjnym programie przewlekłych hemodializ i pobiera podtrzymujące dawki glikokortykosteroidów.

Forum Nefrologiczne 2009, tom 2, nr 4, 232–235

**Słowa kluczowe:** gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek, choroba Goodpasture'a, leczenie immunosupresyjne, powikłania polekowe

Choroba Goodpasture'a odpowiada za 20% gwałtownie postępujących kłębuszkowych zapaleń nerek, choć występuje z częstością zaledwie 1 osoby/mln/rok. W swoim przebiegu klinicznym charakteryzuje się szybką progresją do schyłkowej niewydolności nerek oraz zagrażającymi życiu krwotokami płucnymi. Istota choroby polega na uszkodzeniu błon podstawnych kłębuszków nerkowych i pęcherzyków płucnych przez autoprzeciwciała skierowane przeciwko antygenowi błony podstawnej (anty-GBM).

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek pacjenta z chorobą Goodpasture'a zdiagnozowanego i leczonego na Oddziale Klinicznym Nefrologii Szpitala Klinicznego im. H. Święcickiego w Poznaniu. Chory lat 37, informatyk, został przekazany 29 września 2008 roku ze Szpitala MSWiA w Poznaniu z powodu gwałtownie

postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek z towarzyszącym zapaleniem płuc.

Początek choroby był związany z infekcją górnych dróg oddechowych (8.09.2008), którą pacjent najpierw leczył sam. Chory odczuwał duszność o charakterze napadowym początkowo wysiłkową, a następnie spoczynkową, towarzyszył jej suchy kaszel oraz stan podgorączkowy. Po tygodniu odnotował wzrost gorączki do 39°C, ból gardła, drżenia mięśniowe i dalsze pogorszenie samopoczucia, które skłoniły chorego do wizyty w poradni lekarza rodzinnego, gdzie rozpoznano zapalenie oskrzeli — zalecono przyjmowanie amoksyliny z kwasem klawulanowym. Mimo leczenia stan pacjenta się pogarszał i 24 września 2008 roku wystąpiły oliguria (200 ml/d.) oraz brunatne zabarwienie moczu. W okresie 26.09.08–

#### Adres do korespondencji:

lek. Ewa Grześkowiak  
Oddział Kliniczny Nefrologii,  
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytet Medyczny  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Przybyszewskiego 49  
60–355 Poznań

–29.09.2008 chory był hospitalizowany w Szpitalu MSWiA z rozpoznaniem ostrej niewydolności nerek w przebiegu gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek. W badaniach laboratoryjnych odnotowano kreatyninemię 726  $\mu\text{mol/l}$  oraz stężenie mocznika w surowicy 28,7  $\text{mmol/l}$ .

W wywiadzie stwierdzono ponadto: od listopada 2008 roku cukrzycę (oznaczony panel przeciwciał nie określił jednoznacznie typu schorzenia, sugerując istnienie zaburzeń autoimmunologicznych), wole guzkowe tarczycy (w eutyreozy), astmę oskrzelową od lutego 2006 roku.

Przy przyjęciu na Oddział Nefrologii stan ogólny pacjenta określono jako średni. Chory był przytomny z zachowanym kontaktem logicznym, wysoko gorączkujący (ciepłota ciała 39–40°C), występowały obrzęki kończyn dolnych, ciśnienie tętnicze wynosiło 145/80 mm Hg, czynność serca miarowa 108/min, osłuchowo stwierdzono trzeszczenia w okolicy podłopatkowej prawej. Nie obserwowano i nie odnotowano w trakcie późniejszej hospitalizacji incydentów krwotoku z płuc ani krwioplucia.

Na zdjęciu RTG klatki piersiowej stwierdzono zmiany zapalne w prawym płucu z odczynem opłucnowym w prawym kącie przeponowo-żebrowym.

W badaniach laboratoryjnych wyjściowe parametry czynnościowe nerek wynosiły: stężenie kreatyniny w surowicy — 9 mg/dl, mocznika — 180 mg/dl, wartość szacunkowej filtracji kłębuszkowej obliczonej według wzoru Cockcrofta-Gaulta — 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Obserwowano wykładniki niedokrwistości: Hgb 8,7 g/dl, Ht 24,1%, MCV 86,6 fl, stężenie żelaza w surowicy 13  $\mu\text{g/dl}$ ; w gazometrii włósniczkowej stwierdzono wykładniki kwasicy metabolicznej. Ponadto zanotowano znacznie podwyższone parametry stanu zapalnego: CRP 370 mg/l, OB 120 mm/godz.

W ocenie USG: nerka prawa o wielkości 14,2 × 6,3 cm z obrzękniętą warstwą korową szerokości 25 mm z widocznymi obrzękniętymi piramidami i zatartą granicą między korą a echem centralnym; nerka lewa o wymiarach 14,0 × 6,2 cm, warstwa korowa szerokości 22–24 mm, zatarta granica między korą a echem centralnym.

W pierwszej dobie hospitalizacji na oddziale nefrologicznym, z uwagi na gwałtownie postępującą niewydolność nerek, założono cewnik Shaldona, włączając chorego w program hemodializ. Następnego dnia wykonano biopsję nerki.

Opis badania histopatologicznego biopsjatu nerki z dnia 30.09.2008 roku: *Glomeru-*

*lonephritis membrano-proliferativa. Glomerulonephritis extracapillaris.*

W skrawkach seryjnych znajdowało się 6 kłębuszków, w tym 1 zmieniony sklerotycznie. W pozostałych była zaznaczona struktura zrazikowa, zwiększenie liczby komórek w obszarach mezangialnych, w świetle licznych pętli skrzepliny. We wszystkich kłębuszkach występowały półksiężycowate zrosty pętli z torebką Bowmana. Zanotowano liczne ogniska włóknienia i mniej liczne nacieki zapalne w śródmiaższu. W preparatach impregnowanych solami srebra według Jonesa było widoczne podwójne okonturowanie ścian wielu pętli włósniczkowych. Obraz najbardziej odpowiadał zapaleniu błoniasto-rozplemowemu. Konieczna była korelacja z obrazem immunofluorescencyjnym.

Badanie immunopatologiczne: średnia liczba kłębuszków w skrawku — 6–8; zmiany w kłębuszkach obecne, zajęcie kłębuszków rozlane, zakres zmian globalny, typ zmian linijny (GBM); lokalizacja złogów obwodowa, naczyniowa; intensywność złogów drobnoziarnista. Immunoglobuliny — obecne IgA, IgM, IgG, składowe komplementu C3, C1q i C4. Fibrynogen dodatni, torebka — wynik dodatni. Zmiany w kanalikach obecne, typ zmian linijny, ziarnisty. Lokalizacja w świetle naczyń C3, C1q, w komórkach nabłonka C3, C1q, w błonie podstawnej C3, C1q. Zmiany w ścianach pozakłębuszkowych obecne, skład złogów w ścianach C3, C1q.

Wnioski: proces o dużej aktywności immunologicznej. Obecny linijny typ fluorescencji. W 6 z 8 kłębuszków obecne komórkowe półksiężyce.

## LECZENIE

W fazie indukcji remisji zastosowano dawki pulsacyjne metyloprednizolonu 500 mg dożylnie przez 3 kolejne dni, a następnie doustnie w dawce 64 mg. Z uwagi na otrzymany dodatni wynik na obecność przeciwciał anti-GBM w surowicy przy jednocześnie ujemnych przeciwciałach ANCA dołączono do terapii cyklofosfamid w dawce 2 × 50 mg oraz zabiegi plazmaferoz — łącznie wykonano 6 zabiegów.

Z uwagi na trudności diagnostyczne różnicowania zmian w płucach (nacieki zapalne w przebiegu choroby podstawowej v. zakażenie) przy ujemnych wynikach badania bakteriologicznego krwi i płwociny włączono szerokospektralną antybiotykoterapię empiryczną.

►►Pojawienie się duszności wysiłkowej, a później spoczynkowej u chorego w młodym wieku i brak poprawy po zastosowaniu empirycznej antybiotykoterapii powinno skłonić do pilnej weryfikacji rozpoznania i wykonania choćby podstawowych badań laboratoryjnych◄◄

Po zastosowaniu leczenia obserwowano stopniową poprawę stanu ogólnego pacjenta. W trzeciej dobie hospitalizacji ciepłota ciała znormalizowała się. Odnotowano ponadto remisję zmian zapalnych w płucach (kliniczną i radiologiczną), zaobserwowano pełną remisję wykładników stanu zapalnego (spadek CRP z 370 do 3 mg/l). Parametry nerkowe w trakcie leczenia nerkozastępczego obniżyły się: stężenie kreatyniny w surowicy do 5,5 mg/dl, mocznika do 80 mg/dl, potasu z 7 do 4,3 mmol/l.

W trakcie leczenia obserwowano jednak pogłębiającą się tendencję początkowo do anemizacji (spadek stężenia Hgb do 6,7 g/dl), a następnie trombocytopenii (liczba płytek obniżyła się z 300 do 47 G/l) i wreszcie supresji trzech linii komórkowych (liczba leukocytów przy steroidoterapii systemowej wynosiła tylko 4,4 G/l). W tej sytuacji, z uwagi na prawdopodobne mielotoksyczne działanie cyklofosfamidu odstąpiono od skojarzonego leczenia immunosupresyjnego, kontynuując terapię glikokortykosteroidami. Chory był dalej leczony w długotrwałym programie przewlekłych hemodializ, wymagał przetaczania preparatów krwi oraz ze względu na niskie stężenie białka całkowitego — świeżo mrożonego osocza. W trakcie zabiegów plazmaferez przetaczano 20% albuminy.

W piątym tygodniu hospitalizacji uzyskano ujemny wynik badania na obecność przeciwciał anti-GBM, jednak bez powrotu funkcji nerek. Z uwagi na wskazania do przewlekłego leczenia nerkozastępczego wytworzono stały dostęp naczyniowy w postaci przetoki Brescia, przekazując pacjenta pod dalszą opiekę ambulatoryjną. Aktualnie chory jest w dobrym stanie ogólnym, pobiera podtrzymujące dawki glikokortykosteroidów doustnie, wrócił do wcześniej wykonywanego zawodu. W badaniach laboratoryjnych utrzymuje się umiarkowana niedokrwistość, tendencja do hiperkaliemii oraz hiperfosfatemia. Kontrolowane badania immunologiczne wykazują stan remisji choroby.

## OMÓWIENIE

Opisany przypadek pacjenta z chorobą Goodpasture'a jest przykładem zespołu płuc-

no-nerkowego o gwałtownym przebiegu [1–3]. Początek choroby sugerował zakażenie górnych dróg oddechowych, rozpoznano zapalenie oskrzeli i chory był leczony przez lekarza rodzinnego antybiotykiem. Taki początek choroby jest często spotykany w przebiegu zespołów płucno-nerkowych [3]. Tym niemniej, pojawienie się duszności wysiłkowej, a później spoczynkowej u chorego w młodym wieku i brak poprawy po zastosowaniu empirycznej antybiotykoterapii powinno skłonić do pilnej weryfikacji rozpoznania i wykonania choćby podstawowych badań laboratoryjnych (RTG klatki piersiowej, morfologia, OB, badanie ogólne moczu). Wykazanie białkomoczu i zmian w osadzie moczu powinno być z kolei wskazaniem do wykonania badań czynnościowych nerek (stężenie kreatyniny w surowicy, oszacowanie GFR). Stwierdzenie zmian naciekowych w płucach i wykładników choroby nerek o gwałtownym przebiegu byłoby wówczas podstawą do skierowania chorego do dalszej pilnej diagnostyki w jednostce specjalistycznej [2]. Niestety, chory został skierowany do szpitala dopiero po 3 tygodniach i po wystąpieniu makroskopowego krwimoczu i skąpomoczu.

Wynik wykonanej w trybie pilnym biopsji nerki oraz dodatni wynik badania krwi na obecność przeciwciał anti-GBM pozwoliły na postawienie rozpoznania choroby Goodpasture'a. Niezwłoczne zastosowanie skojarzonej terapii immunosupresyjnej glikokortykosteroidami i cyklofosfamidem (w 3. dobie po wykonaniu biopsji nerki) z jednoczesnym leczeniem wymiennymi przetaczaniami osocza (w 9. dobie pobytu i po ustaleniu ostatecznego rozpoznania). Niestety, pojawienie się pancytopenii interpretowanej jako polekowe uszkodzenie szpiku zmusiło do przerwania terapii cyklofosfamidem. Nie można wykluczyć, że brak powrotu czynności nerek u chorego, mimo że obraz patomorfologiczny biopsji nerki sugerował wczesny okres zmian, wynikał z niedostatecznej immunosupresji [4, 5]. Zastosowane leczenie umożliwiło jednak uzyskanie remisji zmian płucnych, co należy uznać za zadowalający wynik terapii, zważywszy, że krwotoki płucne stanowią istotne zagrożenie życia u chorych z zespołem Goodpasture'a [1, 6].

1. Appel G.B., Radhakrishnan J., D'Agati V.D. Secondary glomerular diseases. W: Brenner B.M. (red.). *The Kidney*. Wyd. 6. W.B. Saunders, Philadelphia 2000.
2. Klinger M., Oko A., Mazanowska O., Bułto B. Rozpoznawanie i leczenie neuropatii w przebiegu chorób układowych. W: Rutkowski B., Czekalski S. (red.). *Rozpoznawanie i leczenie chorób nerek — wytyczne, zalecenia i standardy postępowania*. Termedia, Poznań 2008; 82–93.
3. Hruby Z. Pierwotne kłębuszkowe zapalenia nerek. W: Myśliwiec M. (red.). *Nefrologia*. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009; 142–163.
4. Little M.A., Pusey C.D. Rapidly progressive glomerulonephritis: current and evolving treatment strategies. *J. Nephrol.* 2004; 17 (supl. 8): 510.
5. Tam F. Current pharmacotherapy for the treatment of crescentic glomerulonephritis. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2006; 15: 1353.
6. 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.