

Zbigniew Heleniak, Alicja Dębska-Ślizień, Bolesław Rutkowski

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Nawrót zapalenia związanego z IgA (plamicy Henocha-Schönleina) u pacjentki po transplantacji nerki — opis przypadku

Recurrence of vasculitis associated with IgA (Henoch-Schönlein purpura) in patient after kidney transplantation — case report

ABSTRACT

Vasculitis IgA (HSP, Henoch-Schönlein purpura) is an inflammation of the small vessels, most commonly manifested as skin lesions of purpura, articular pain, abdominal pain, and quite often is accompanied by glomerulonephritis. Renal involvement is manifested by hematuria and/or proteinuria in urine and sometimes increase of serum creatinine level. The disease can lead to the development of end-stage renal disease and fi-

nally renal replacement therapy, including kidney transplantation. Recurrence of HSP in the renal graft is an important clinical problem because if undiagnosed and not treated can lead to graft lost. The following case shows that the early diagnosis of HSP recurrence and intensive treatment allowed the achievement of disease remission and preservation of graft function.

Forum Nefrologiczne 2014, vol 7, no 3, 169–173

Key words: vasculitis associated with IgA, chronic kidney disease, kidney transplantation

WSTĘP

Choroba Henocha-Schönleina (HSP, *Henoch-Schönlein purpura*) to zapalenie drobnych naczyń, przebiegające z dominującą obecnością złogów IgA, zlokalizowanych w skórze, jelicie i kłębuszkach nerkowych. Objawia się najczęściej zmianami skórными pod postacią plamicy, bólami stawowymi, dolegliwościami brzuszными i dosyć często towarzyszy tym objawom zapalenie kłębuszków nerkowych. Zażęcie nerek najczęściej przejawia się zmianami w badaniu ogólnym moczu (krwinkomocz i/lub białkomocz), a w niektórych przypadkach rozwijającą się niewydolnością nerek. Nawrót HSP w nerce przeszczepionej jest ważnym klinicznym problemem, ponieważ nieleczo-

ny może doprowadzić do utraty przeszczepu. Wymaga zatem czujności diagnostycznej i podjęcia w odpowiednim czasie istotnych decyzji terapeutycznych. Celem pracy było przedstawienie opisu przypadku pacjentki po transplantacji nerki z nawrotem HSP.

OPIS PRZYPADKU

Chora w wieku 59 lat, po transplantacji nerki w 2000 roku, została przyjęta do Kliniki w październiku 2011 roku z powodu rozlanego bólu brzucha, zmian skórnych o charakterze plamisto-grudkowej wysypki zlokalizowanej na kończynach dolnych (ryc. 1), dolegliwości bólowych stawów oraz stanów podgorączkowych do 37,6°C.

Adres do korespondencji:

Ilek. Zbigniew Heleniak
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
e-mail: zth1@gumed.edu.pl



Rycina 1. Zmiany skórne przed leczeniem

Pierwsze objawy choroby podstawowej pod postacią rozlanych bólów brzucha, dolegliwości bólowych stawów i stanów podgorączkowych pojawiły się w 1992 roku (tab. 1). Wówczas białkomocz dobowy wynosił 0,65 g, kreatynina 0,7 mg/dl, a w badaniu ogólnym moczu stwier-

dzano krwinkomocz. Na przestrzeni kolejnych trzech lat utrzymywały się nadal zmiany w moczu, którym towarzyszyły stopniowy wzrost stężenia kreatyniny (2,6 mg/dl) i dobowego wydalania białka z moczem (2,5 g). W wykonanej w 1995 roku biopsji nerki stwierdzono cechy nefropatii IgA. W kwietniu 1997 roku z powodu progresji choroby nerek (kreatynina 11,9 mg/dl) rozpoczęto leczenie powtarzanymi hemodializami. W 1998 roku ponownie pojawiły się zmiany skórne pod postacią wybroczyn. Wtedy też rozpoznano HSP i zastosowano terapię prednizonem (Encorton) w początkowej dawce 40 mg. Leczenie prednizonem w stopniowo zmniejszanych dawkach kontynuowano do 2000 roku (łącznie 2 lata). W październiku 2000 roku chorej przeszczepiono nerkę od dawcy zmarłego (tab. 2). Po transplantacji nie obserwowano ostrego odrzucania ani opóźnionego pojęcia funkcji przez nerkę przeszczepioną. Przebieg potransplantacyjny był powikłany trzykrotną reperacją z powodu zacieku moczu i krwiaka okołonerkowego. Po wymienionych interwencjach obserwowano refluks moczu do nerki przeszczepionej, który nie stanowił problemu klinicznego. Przez

Tabela 1. Objawy choroby

	Początek choroby	3 lata	5 lat	6 lat	8 lat	8 lat
Kreatynina [mg/dl]	0,7	2,6	11,9	–	–	Przeszczepienie nerki
Rok	1992	1995	1997	1998	2000	2000
Objawy kliniczne	Stan podgorączkowy, bóle brzucha, bóle stawowe	Stan podgorączkowy, bóle brzucha, bóle stawowe	Stan podgorączkowy, bóle brzucha, bóle stawowe	Stan podgorączkowy, bóle brzucha, bóle stawowe, zmiany skórne	–	–
Objawy laboratoryjne	Białkomocz 0,65 g/d. Erytrocyturia	Białkomocz 2,5 g/d. Erytrocyturia	–	–	–	–
Inne	–	Biopsja nerki Nefropatia IgA	Rozpoczęcie hemodializ	Rozpoznanie choroby Włączenie leczenia steroidami	Zakończenie leczenia steroidami	Immunosupresja AZA, CsA, P

AZA — azatiopryna; CsA — cyklosporyna; P — prednizon

Tabela 2. Przebieg leczenia

Data	2000 — wypis po przeszczepie	2005	2010	Czerwiec 2011	Październik 2011	Listopad 2011	2013	2014
Kreatynina [mg/dl]	0,9	0,8	0,76	0,71	0,77	0,72	0,73	0,76
Objawy kliniczne	–	–	–	Stan podgorączkowy, bóle brzucha	Stan podgorączkowy, bóle brzucha, zmiany skórne	Niewielkie zmiany skórne	–	–
Objawy laboratoryjne	–	–	–	Białkomocz Erytrocyturia	Białkomocz Erytrocyturia	Erytrocyturia	–	–
Leczenie	P, CsA, AZA	Bz	Bz	Bz	Bolusy MP, MP p.o. Zwiększone dawki CsA	P, CsA, AZA na MMF	P, CsA, MMF + perindopril	Bz

AZA — azatiopryna; Bz — bez zmian; CsA — cyklosporyna; MMF — mykofenolan mofetylu; MP — metylprednizonol; P — prednizon

11 lat funkcja przeszczepu była prawidłowa (kreatynina < 1 mg/dl), a w badaniu ogólnym moczu nie stwierdzano białkomoczu ani krwinkomoczu. W 2006 roku wystąpił incydent podgłośniowego zwężenia krtani. Z tego powodu chora przebyła zakończony powodzeniem zabieg laserowy. W czerwcu 2010 roku pacjentka zachorowała na podostre zapalenie tarczycy. Jako leczenie stosowano miejscowo okłady rozgrzewające oraz zwiększono dawkę prednizonu z 5 mg do 30 mg. W ciągu 3 miesięcy dawkę zredukowano do 10 mg, a po kolejnych 3 miesiącach do 5 mg/dobę. W kolejnych 6 miesiącach prednizon zamieniono na metyprednizolon (Metypred).

W czerwcu 2011 roku (po 4 miesiącach od zmniejszenia dawki leków steroidowych) pojawiły się bóle brzucha i stawów, zmiany skórne i stany podgorączkowe ze zmiennym nasileniem. Były one przyczyną dwóch hospitalizacji w szpitalu rejonowym, gdzie w związku z dolegliwościami bólowymi brzucha podejrzewano kamicę pęcherzyka żółciowego i rozważano nawet wykonanie zabiegu operacyjnego. Poprawę przyniosło jednak leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i rozkurczowymi, co znacznie zmniejszyło dolegliwości bólowe brzucha. Natomiast zmiany skórne utrzymywały się ze zmiennym nasileniem. W październiku 2011 roku przy przyjęciu do kliniki stan chorej był dobry, na kończynach dolnych obecne były zmiany o charakterze plamicy (ryc. 1), stwierdzono także tkliwość okolicy śródbrzucha, nerka przeszczepiona była niebolesna. Ciśnienie tętnicze było prawidłowo kontrolowane na terapii hipotensyjnej (lacidipinum, indapamid). W badaniach dodatkowych stwierdzono: krwinkomocz i ślad białka w badaniu ogólnym moczu, 0,2 g utraty białka w dobowej zbiórce moczu, CRP — 34,1 mg/l (n < 5 mg/l). Parametry nerkowe były w normie [kreatynina 0,77 mg/dl, azot mocznika (BUN, *blood urea nitrogen*) 21,2 mg/dl], stężenie składowej C3 dopełniacza we krwi było w zakresie wartości referencyjnych, a stężenie składowej C4 było obniżone do 0,03 G/l (n: 0,1–0,4 G/l). Na biopsję nerki przeszczepionej chora nie wyrażała zgody. Wobec całości obrazu klinicznego rozpoznano nawrót HSP. Do momentu nawrotu choroby chora stosowała jako immunosupresję podtrzymującą po przeszczepieniu nerki: metyprednizolon (Metypred — 4 mg), cyklosporynę (Neoral — 2 × 75 mg) i azatioprynę (Imuran — 2 × 75 mg) (tab. 2). W trakcie hospitalizacji w leczeniu początkowym podano 3 bolusy metyprednizolonu (Solume-



Rycina 2. Zmiany skórne po zastosowanym leczeniu

drol 3 × 1 g). Następnie zwiększono dawkę podtrzymującą metyprednizolonu w formie doustnej do 32 mg/dobę i cyklosporyny do 2 × 100 mg/dobę. Stężenie Co cyklosporyny w surowicy po modyfikacji dawki wynosiło 136 μg/l. Po 4 tygodniach zastosowanego leczenia zaobserwowano ustąpienie dolegliwości bólowych brzucha i zmniejszenie nasilenia zmian skórnych (ryc. 2). W kontrolnych badaniach laboratoryjnych nadal utrzymywał się krwinkomocz, ale nie obserwowano białkomoczu. Wobec tylko częściowej remisji choroby zamieniono dotychczas stosowaną azatioprynę na mykofenolan mofetylu (Cellcept). Początkowo zastosowano dawkę 3 × 500 mg/dobę, a następnie po 2 tygodniach zmniejszono dawkę leku do 2 × 500 mg/dobę. Po 3 tygodniach od włączenia leku nie stwierdzono krwinkomoczu i uzyskano całkowitą remisję choroby podstawowej. Pacjentkę przekazano pod opiekę Poradni Transplantacyjnej, gdzie dołączono do leczenia inhibitor konwertazy angiotensyny (perindopril 5 mg/d.). Podczas ponad 2-letniej obserwacji w poradni nie stwierdzono podczas wizyt objawów klinicznych świadczących o kolejnym nawrocie choroby HSP ani pojawienia się białkomoczu czy erytrocyturii w badaniu ogólnym moczu. Stężenie kreatyniny we wspomnianym okresie wynosiło poniżej 1 mg/dl.

DYSKUSJA

Dane dotyczące nawrotu HSP po przeszczepieniu nerki różnią się w zależności od cytowanej pracy. W badaniu Meulders i wsp. [1] nawrót tej choroby obserwowano u 35%

►► Nawrót HSP
nastąpił po 11 latach
od przeszczepienia
nerki ◀◀

dorośli chorych w trakcie 5-letniej obserwacji (u 11% stwierdzono utratę funkcji przeszczepu). Autorzy pracy stwierdzili ponadto, że większe ryzyko nawrotu choroby wiąże się z krótszym i bardziej agresywnym przebiegiem HSP przed rozwinięciem schyłkowej niewydolności nerek [1]. Na podstawie innych danych wskazuje się, że nawrót HSP w nerce przeszczepionej występuje u 2,5–11,5% przypadków odpowiednio podczas 5- i 10-letniej obserwacji [2]. Zaobserwowano również, że do nawrotu choroby dochodzi częściej u osób po przeszczepieniu nerki od dawcy żywego niż od osoby zmarłej [3]. Więcej danych dotyczących nawrotu HSP po przeszczepieniu nerki pochodzi z populacji dziecięcej. Opiswane ryzyko nawrotu choroby podstawowej w tej populacji wynosiło 21% w ciągu 5 lat [1]. We włoskim badaniu wieloośrodkowym przeżył 10-letnie nerek przeszczepionych wynosiło w populacji pediatrycznej 90%, natomiast u dorosłych 76% [4]. Hasegawa i wsp. [5] opisali grupę 15 dzieci po 17 przeszczepieniach nerki, u których doszło do nawrotu choroby w 50% przypadków w ciągu 10 lat, z czego u dwóch doszło do utraty funkcji przeszczepu.

W opisywanym w niniejszej pracy przypadku nawrót nastąpił po 11 latach od przeszczepienia nerki. Warto zaznaczyć, że do ostatecznego rozpoznania HSP i wdrożenia leczenia doszło dopiero po 6 latach od pierwszych oznak choroby, gdy chora była już dializowana (tab. 1). Nawrót HSP po transplantacji nerki miał podobny obraz kliniczny jak jej początek 18 lat wcześniej i — podobnie jak w przypadku nerek własnych — nie towarzyszyła mu niewydolność przeszczepu. W obrazie klinicznym nawrotu występowały wszystkie typowe objawy ogólne (skórne, stawowe, brzuszne) oraz charakterystyczne zmiany w badaniach dodatkowych (tab. 2). Nawrót HSP u opisywanej chorej mógł być wyindukowany przebiegiem podostrego zapalenia tarczycy, które było leczone dużymi dawkami leków steroidowych. W wyniku klinicznej poprawy dawki tych leków były dość szybko zredukowane.

Obecnie brak jednoznacznych wskazań dotyczących leczenia nawrotu HSP u pacjentów po transplantacji nerki. Wynika to z małej grupy dotkniętych tym problemem chorych. Niektórzy autorzy (w tym Soler i wsp. [6]) utrzymują, że leczenie immunosupresyjne stosowane w terapii podtrzymującej po transplantacji nerki (cyklosporyna, takrolimus, mykofenolan mofetylu, rapamycyna, steroidy) nie chroni przed nawrotem choroby. Dodatkowo wzmocnienie immunosupresji poprzez poda-

nie dodatkowych dawek leków steroidowych (metylprednizolon *i.v.*) czy cyklofosfamidu (*p.o.* lub *i.v.*) nie ma wpływu na ochronę przed nawrotem choroby i postępującą dysfunkcją przeszczepu [7]. Istnieją jednak doniesienia wskazujące na zmniejszenie częstości nawrotu HSP po zastosowaniu w schemacie immunosupresji mykofenolanu mofetylu. Dane te są oparte na opisach pojedynczych pacjentów lub niewielkich grup chorych [8]. Natomiast przykładem skuteczności mykofenolanu mofetylu w leczeniu postaci HSP bez zajęcia nerek jest praca Martin i wsp. [9]. Znajduje się tam opis przypadku HSP z pierwotnym, masywnym zajęciem przewodu pokarmowego u 8-letniego chłopca. U tego pacjenta, mimo leczenia objawowego i zastosowania metyloprednizolonu, nie doszło do remisji choroby. Dopiero zastosowanie mykofenolanu mofetylu spowodowało ustąpienie objawów choroby.

W opisywanym przez autorów przypadku w leczeniu nawrotu HSP zwiększono dawkę cyklosporyny i podano 3 bolusy metyloprednizolonu z następowym zwiększeniem dawki dostupnych leków steroidowych. Po zastosowaniu tej terapii zaobserwowano jedynie częściową remisję choroby: ustąpiły objawy brzuszne, zmniejszyły się zmiany skórne, wycofał się białkomocz, lecz pozostał krwinkomocz. Dopiero po konwersji z azatiopryny na mykofenolan mofetylu uzyskano trwałą remisję HSP (ustąpienie zmian skórnych i krwinkomoczu). Należy podkreślić, że intensywne leczenie nawrotu HSP było włączone po 6 miesiącach od wystąpienia pierwszych objawów nawrotu, co najprawdopodobniej uchroniło chorą przed nieodwracalnym uszkodzeniem przeszczepu i jego niewydolnością, co obserwowano przed laty w przypadku nerek własnych. W pracy Han i wsp. [10] opisali grupę 20 dorosłych chorych, u których doszło do nawrotu choroby w nerce przeszczepionej i poza typową immunosupresją zastosowano w leczeniu plazmaferezy, uzyskując remisję choroby. Według Soler i wsp. [6] w przypadku obecności białkomoczu istnieją dodatkowe wskazania do zastosowania inhibitorów enzymu konwertującego i/lub antagonistów receptora AT-1 ze względu na ich właściwości nefroprotektoryjne. U opisywanej pacjentki, także włączono do leczenia preparat inhibitora konwertazy angiotensyny (perindopril). Opisany przypadek jest przykładem, jak analiza całego przebiegu klinicznego (18 lat) umożliwiła postawienie diagnozy i co za tym idzie — włączenie intensywnego leczenia, które do tej pory okazało się skuteczne w prawie 2-letniej obserwacji.

PODSUMOWANIE

Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek na tle HSP są dobrymi kandydatami do przeszczepienia nerki, mimo że istnieje ryzyko nawrotu choroby w przeszczepie. U prezentowanej pacjentki obserwowano nawrót HSP po 11 latach od transplantacji nerki. Prawdopodobnym mechanizmem, który doprowadził do nawrotu choroby były incydent podostrego zapalenia tarczycy i szybka redukcja dawki glikokortykosteroidów zastosowanych w leczeniu

tej choroby. W opisanym przypadku nawrotu HSP uzyskano całkowitą remisję choroby, ale wymagało to zastosowania indukcyjnego leczenia lekami steroidowymi oraz zmiany schematu podstawowej immunosupresji. Dodatkowo jako leczenie nefroprotecyjne zastosowano preparat inhibitora konwertazy angiotensyny. Opis przypadku dokumentuje, że nawrót HSP może wystąpić po kilkunastu latach i że szybkie rozpoznanie i intensywne leczenie mogą doprowadzić do remisji HSP i zachowania prawidłowej czynności przeszczepu.

▶▶W opisanym przypadku nawrotu HSP uzyskano całkowitą remisję◀◀

STRESZCZENIE

Zapalenie związane z IgA (plamica Henocha-Schönleina; HSP; *Henoch-Schönlein purpura*) to zapalenie drobnych naczyń, objawiające się zmianami skórnyymi o charakterze plamicy, bólami stawowymi, bólami brzucha oraz często zapaleniem kłębuszków nerkowych. Zajęcie nerek przejawia się stwierdzanymi w badaniu moczu: krwinkomoczem i/lub białkomoczem, a czasem również wzrostem stężenia kreatyniny. Choroba może prowadzić do rozwoju schyłkowej

niewydolności nerek i konieczności wdrożenia leczenia nerkozastępczego, w tym transplantacji nerki. Nawrót HSP w nerce przeszczepionej jest ważnym klinicznym problemem, ponieważ nierozpoznany i nieleczone może doprowadzić do utraty przeszczepu. W opisie przypadku pokazano, że wczesne rozpoznanie nawrotu HSP oraz intensywne leczenie pozwoliły na osiągnięcie remisji i zachowanie funkcji przeszczepu.

Forum Nefrologiczne 2014, tom 7, nr 3, 169–173

Słowa kluczowe: zapalenie naczyń związane z IgA, przewlekła choroba nerek, transplantacja nerki

1. Meulders Q., Pirson Y., Cosyns J.P. i wsp. Course of Henoch-Schonlein nephritis after renal transplantation. Report on ten. *Transplantation* 1994; 58: 1179–1186.
2. Kanaan N., Mourad G., Thervet E. i wsp. Recurrence and graft loss after kidney transplantation for henoch-schonlein. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 1768–1772.
3. Choy B.Y., Chan T.M., Lo S.K. i wsp. Renal transplantation in patients with primary immunoglobulin nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 2399–2404.
4. Coppo R., Andrulli S., Amore A. i wsp. Predictors of outcome in Henoch-Schonlein nephritis in children and adults. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 47: 993–1003.
5. Hasegawa A., Kawamura T., Ito H. i wsp. Fate of renal grafts with recurrent Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Transplant. Proc.* 1989; 21 (1 Pt 2): 2130–2133.
6. Soler M.J., Mir M., Rodriguez E. i wsp. Recurrence of IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura after kidney. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 3705–3709.
7. Moroni G., Gallelli B., Diana A. i wsp. Renal transplantation in adults with Henoch-Schonlein purpura: long-term outcome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 3010–3016.
8. Floege J. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation: an update. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 1260–1265.
9. Martin S., Cramer C.H., Heikenen J. i wsp. Gastrointestinal Symptoms of Henoch-Schonlein Purpura Treated with Mycophenolate Mofetil. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006; 43: 245–247.
10. Han S.S., Sun H.K., Lee J.P. i wsp. Outcome of renal allograft in patients with Henoch Schönlein nephritis: single-center experience and systematic review. *Transplantation* 2010; 89: 721–726.

Piśmiennictwo