



Agnieszka Tarasewicz<sup>1</sup>, Barbara Bułto<sup>1</sup>, Adam Majewski<sup>2</sup>, Bolesław Rutkowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup>Stacja Dializ „EL-VITA” w Elblągu

# Trudności terapeutyczne u pacjentki z ziarniniakowatością Wegenera leczonej przewlekłe hemodializami — opis przypadku

## Therapeutic problems in a patient with Wegener's granulomatosis treated with chronic hemodialysis — case report

### ABSTRACT

Wegener's granulomatosis (WG) belongs to ANCA-associated small vessel vasculitis. The disease usually involves the upper and lower respiratory tract and the kidneys. The course of renal disease is commonly rapid and progressive, and renal biopsy shows necrotizing glomerulonephritis with crescent formation. The paper presents a case of 49-year old patient who was diagnosed with WG at the time of advanced renal disease. The treatment

with steroids and cyclophosphamide led to rapid remission of changes in upper and lower airways, but did not achieve improvement in kidney function, and chronic renal replacement treatment was required. The consequence of immunosuppressive therapy were infectious complications, which indicated extreme caution in choosing maintenance therapy.

Forum Nefrologiczne 2012, vol. 5, no 1, 44–51

**Key words:** Wegener's granulomatosis, maintenance therapy, hemodialysis

### WSTĘP

Ziarniniakowatość (ziarniniak, *granulomatosis*) Wegenera (ZW) należy do grupy układowych zapaleń małych naczyń z obecnością przeciwciał ANCA (*antinuclear cytoplasmic antibodies*). Zmiany występujące w ścianie naczyń dają obraz ziarniniakowatego zapalenia, z obecnością martwicy. Choroba najczęściej zajmuje górne i dolne drogi oddechowe oraz nerki [1, 2]. Zmiany laryngologiczne mogą się manifestować jako nawracające zapalenia zatok, niedrożność nosa, krwawienia z nosa,

obecność nadżerek w jamie ustnej i inne. W płucach mogą występować pojedyncze cienie krągłe, cienie z rozpadem (tzw. nacieki jamiste) oraz rozsiane zmiany śródmiąższowe jako wyraz zmian naczyniowych w krążeniu płucnym [3]. W przebiegu ZW występują również inne zmiany narządowe: skórne, oczne, zmiany w centralnym układzie nerwowym czy polineuropatia, bóle mięśniowe i stawowe. Jednak obecność zmian laryngologicznych oraz w nerkach jest typowa i charakterystyczna. Nefropatia ma najczęściej przebieg szybki, postępujący, a w biopsji nerki rozpoznaje się

**Adres do korespondencji:**  
dr n. med. Agnieszka Tarasewicz  
Katedra i Klinika Nefrologii,  
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk  
tel.: (58) 349 25 05  
faks: (58) 346 11 86  
e-mail: ataras@gumed.edu.pl

martwicze zapalenie kłębuszków nerkowych z półksiężycami. Gdy półksiężyce są obecne w ponad 50% kłębuszków, to rozpoznaje się rozplemowe zewnątrzwołniczkowe kłębuszkowe zapalenie nerek (*crescentic glomerulonephritis*), którego manifestacją kliniczną jest gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek (RPGN, *rapidly progressive glomerulonephritis*) [4, 5]. W latach 70. ubiegłego wieku była to choroba śmiertelna, która w ciągu kilku miesięcy od rozpoznania prowadziła do zgonu. Ogromną rolę pomocną w diagnostyce ZW odegrały wykryte w latach 80. przeciwciała ANCA, które powszechnie stwierdza się w surowicy chorych z ZW. W ograniczonej postaci laryngologicznej mogą nie być obecne i wtedy rozpoznanie choroby potwierdza się w badaniu histopatologicznym zmian. Obecnie wiedza na temat ZW czy innych postaci zapaleń małych naczyń jest dość szeroka i te schorzenia są powszechnie rozpoznawane i leczone. Po wielu latach trwania choroby u chorych zaczynają występować również powikłania wieloletniej immunosupresji. Kolejnym problemem terapeutycznym jest dobór odpowiedniego schematu leczenia w ZW, który ma być efektywny i jednocześnie bezpieczny w stosowaniu przewlekłym [6–8]. U pacjentów z niewydolnością nerek czy poddawanych terapii nerkozastępczej ten problem szczególnie jest wyrażony, gdyż wiele leków immunosupresyjnych nie powinno się podawać w tej grupie chorych, podobnie małe są doświadczenia na temat immunosupresji i jej dawkowania u chorych dializowanych [9, 10]. Poniżej przedstawiono przypadek kliniczny pacjentki, u której rozpoznanie choroby postawiono dopiero w momencie zdiagnozowania niewydolności nerek, natomiast duże problemy terapeutyczne pojawiły się w okresie leczenia nerkozastępczego.

## OPIS PRZYPADKU

Pacjentka M.C., w wieku 49 lat, została przyjęta 31.12.2008 roku do Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z podejrzeniem choroby układowej (ziarniniakowatości Wegenera) w celu dalszej diagnostyki i leczenia. Od maja 2008 roku chora obserwowała krwawienia z nosa, nawracające zapalenia zatok, bóle i obrzęki stawów. Około miesiąc przed hospitalizacją pojawiły się duszność, kaszel, odkrztuszanie krwistej wydzieliny, fuzowate wymioty oraz stany gorączkowe.

Dnia 22.12.2008 roku pacjentka trafiła na oddział chorób wewnętrznych szpitala w Elblągu. W badaniach laboratoryjnych stwierdzano wysokie wartości wskaźników niewydolności nerek (kreatynina 7,5 mg/dl), głęboką niedokrwistość (Hb 6,7 g/dl), w badaniu RTG klatki piersiowej liczne zlewające się zągęszczenia średnio-drobnoguzkowe w obu płucach, a w gastroskopii — krwotoczne zapalenie błony śluzowej żołądka. Dnia 24.12.2008 roku rozpoczęto leczenie nerkozastępcze. Z uwagi na pogarszający się stan chorej i podejrzenie ziarniniakowatości Wegenera tydzień później została przeniesiona do tutejszej kliniki.

Przy przyjęciu chora była w stanie ogólnym ciężkim, z nasiloną dusznością spoczynkową. W wykonanym w trybie pilnym TK płuc stwierdzano obustronnie nasilone zmiany mięszone o obrazie mlecznej szyby, które sugerowały atypowe zapalenie płuc. W tabeli 1 umieszczono dane kliniczne, wyniki badań obrazowych, immunologicznych i konsultacji. Pacjentce podawano meropenem (2 × 250 mg i.v. przez 21 dni), trimetoprym/sulfametoksazol (2 × 480 mg i.v. przez 12 dni), azytromycynę (500 mg i.v. przez 12 dni). Z uwagi na podejrzenie choroby układowej w dniu przyjęcia zdecydowano o leczeniu steroidami. Podano 6 bolusów metylprednisolonu po 0,5 g dożylnie, a następnie doustnie prednizon w dawce 55 mg (1 mg/kg mc.). Konsultujący laryngolog stwierdził obecność zmian śluzówkowych charakterystycznych dla choroby układowej (ziarniniak Wegenera, ew. chłoniak) — całkowicie wyścielające jamy nosowe szaro-czerwone strupy mocno związane ze śluzówką, w jamie ustnej i krtani obrączkowate blade-czerwone zmiany płaskie z białą otoczką. Przez tydzień wykonywano codzienne zabiegi hemodializy, a następnie kontynuowano 3 razy w tygodniu. Obserwowano stopniową poprawę stanu ogólnego oraz regresję zmian mięszo-wych w badaniu RTG płuc. Na podstawie obrazu klinicznego, badań radiologicznych oraz immunologicznych [przeciwciała ANCA 1:80 (norma 1:40) oraz PR3 49,39 RU/ml (norma < 20 RU/ml)] postawiono rozpoznanie ziarniniakowatości Wegenera. W trakcie hospitalizacji obserwowano przejściowo małopłytkowość, z towarzyszącym podwyższeniem wykładników hemolizy, D-dimerów, obecnością schistocytów w rozmazie krwi obwodowej oraz dodatnim bezpośrednim i pośrednim odczynem Coombsa. Z powodu anemizacji, mimo stosowanego leczenia czynnikiem stymulującym erytropoezę, w trakcie 5-tygodniowej hospitalizacji

**Tabela 1.** Obraz kliniczny i wyniki badań dodatkowych u pacjentki z rozpoznaniem ZW

Objawy	Wyniki badań dodatkowych i konsultacji
<b>Laryngologiczne:</b> krwawienia z nosa, nawracające zapalenia zatok z krwisto-ropną wydzieliną	<b>Konsultacja laryngologiczna (01.2009 r.):</b> nos — drożność upośledzona, w obu jamach nosowych szaro-czerwone strupy mocno związane ze śluzówką i całkowicie wyściełające jamy nosowe, wydzielina (-), obrzęk (-), krwawienie (-), jama nosowa, gardło — w przedsionku jamy ustnej, na czerwieni wargowej oraz śluzówkach podniebienia miękkiego i twardych obrączkowate zmiany blado-czerwone, płaskie z białą otoczką, na tylnej ścianie gardła brunatna wydzielina; krtań — zmiany opisywane w jamie ustnej na nagłośni, fałdy głosowe blade przykryte brunatną wydzieliną. <b>Wnioski:</b> zmiany śluzówkowe w przebiegu choroby układowej (zespół Wegenera, ew. chłoniak) <b>RTG zatok przynosowych (01.2009 r.):</b> przysicenne zgrubienia śluzówkowe w obu zatokach szczękowych, przymglenie zatok czołowych, nie wykazano osteolizy kostnej
<b>Płucne:</b> duszność, kaszel, krwioplucie	<b>RTG klatki piersiowej (12.2008 r.):</b> w dolnych i środkowych polach płucnych, po stronie prawej także podobojczykowo są widoczne bardzo liczne zlewające się ze sobą zgęszczenia średnio- i drobnoguzkowe, bardziej masywne przywnękowo. <b>TK klatki piersiowej (12.2008 r.):</b> Jamy opłucnowe wolne. Rozsiane, znacznie nasilone zmiany miąższowe o obrazie mlecznej szyby w obu płucach, bez wydzielających się guzków, o największym nasileniu u podstawy płuca prawego i najmniejszym nasileniu w segmencie 1 i 2 płuca lewego. Rozlane zmiany miąższowo-śródmiąższowe bez guzków sugerują raczej pneumonię atypową, ew. ARDS z wysiękiem. <b>TK klatki piersiowej (05.2009 r.):</b> Jamy opłucnowe wolne. W obu płucach obszary matowej szyby o największym nasileniu w segmentach przy tylnej ścianie klatki piersiowej. W segmencie szczytowym płuca lewego obwodowo, pojedynczy guzek śr. 4 mm. Oskrzela obustronnie drożne. W porównaniu z dostarczonym badaniem TK — regresja zmian płucnych.
<b>Nefrologiczne:</b> białkomocz, krwinkomocz, nie- wydolność nerek	<b>USG nerek (12.2008 r.):</b> nerki prawa i lewa prawidłowej wielkości, nie zawierają złogów.
<b>Immunologiczne</b>	<b>(01.2009 r.):</b> cANCA 1:80 (< 1:40); anty-PR3 49,39 RU/ml (< 20) anty-MPO 3,12 RU/ml (< 20) Czynnik reumatoidalny (IgA + IgG + IgM) 162,34 (≤ 40); ANA ujemne; anty-GBM ujemne; <b>(05.2009 r.):</b> cANCA ujemne; anty-PR3 1,21 RU/ml (< 20); <b>(10.2009 r.):</b> cANCA ujemne; anty-PR3 0,46 RU/ml (< 20);

przetoczono 9 j. KKCZ. W dniu 13.01.2009 roku podano pierwszy bolus cyklofosfamidu w dawce 500 mg *i.v.* W dniu 29.01.2009 roku wykonano biopsję nerki. W badaniu histopatologicznym stwierdzono aktywne, dość zaawansowane martwicze *pauci immune* zapalenie kłębuszków nerkowych z półksiężycami. W 10 z 38 kłębuszków uwidoczniło półksiężycy komórkowe, w 15 — komórkowo-włókniste, 10 kłębuszków było całkowicie stwardniałych (tab. 2). Podczas pobytu w klinice pacjentka pozostawała w oligurii, wobec czego została zakwalifikowana do leczenia nerkozastępczego w rejonowej stacji dializ. W marcu 2009 roku została wytworzona przetoka tętniczo-żylna na lewym ramieniu, miesiąc później wykonano zabieg podwiązania obocznic. Z powodu problemów z uzyskaniem

stałego dostępu naczyniowego pacjentka w tym czasie była dializowana za pomocą cewnika czasowego. Do 08.05.2009 roku podano 6 bolusów cyklofosfamidu w dawce 500 mg w odstępach 3-tygodniowych, po czym wykonano kontrolne badania immunologiczne oraz TK klatki piersiowej w celu oceny aktywności choroby podstawowej i podjęcia decyzji co do dalszego postępowania.

Dnia 27.05.2009 roku pacjentkę przekazano do tutejszej kliniki z oddziału chorób wewnętrznych szpitala w Elblągu w celu diagnostyki osłabienia, stanów gorączkowych, potów. Na podstawie obrazu zastawki mitralnej w badaniu echo (dodatkowe echo na przednim płątku zastawki mitralnej, bardzo długi okres utrzymywania cewnika czasowego) wysunięto

podejrzanie infekcyjnego zapalenia wsierdza. Kontynuowano rozpoczętą antybiotykoterapię (wankomycyna i aminoglikozyd). Uzyskano informacje o dodatnim posiewie końcówki cewnika do dializy usuniętego podczas hospitalizacji w szpitalu rejonowym. W przezprzełykowym badaniu echokardiograficznym wykazano dodatkowe echo na zastawce mitralnej, mogące odpowiadać niewielkiej vegetacji w fazie organizacji, wobec czego rozpoznano infekcyjne zapalenie wsierdza. Leczenie wankomycyną kontynuowano do 27.06.2009 roku. Pacjentka nie gorączkowała, kontrolne posiewy krwi były ujemne, a laboratoryjne wykładniki stanu zapalnego były niskie.

Wykonane w maju 2009 roku badania immunologiczne były prawidłowe, jednak w badaniu TK płuc nadal uwidoczono obszary o charakterze matowej szyby. Po konsultacji kardiologicznej (nie ma przeciwwskazań do leczenia immunosupresyjnego z uwagi na przebyte zapalenie wsierdza), zdecydowano o kontynuacji leczenia immunosupresyjnego. Dnia 16.07.2009 roku i 22.10.2009 roku podano VII i VIII bolus cyklofosfamidu. Stopniowo zredukowano dawkę steroidów. W leczeniu podtrzymującym zastosowano azatioprynę. Obecnie leczenie immunosupresyjne składa się z metylprednizonu w dawce 4 mg i azatiopryny w dawce 25 mg na dobę. Wyniki badań immunologicznych pozostawały w normie (przeciwciała ANCA i PR3 w maju 2011 r. były ujemne). Pacjentka znajduje się pod opieką stacji dializ w Elblągu. Została zgłoszona na listę oczekujących na przeszczepienie nerki.

## DYSKUSJA

Niewydolność nerek należy do najpoważniejszych powikłań ZW, ale także innych postaci układowych zapaleń naczyń (*vasculitis*). Według obecnych badań epidemiologicznych, u około 20% chorych z rozpoznaniem ANCA-dodatnich zapaleń naczyń rozwija się przewlekła niewydolność nerek, co stanowi na przykład w Wielkiej Brytanii 4% wszystkich przyczyn niewydolności nerek [4, 5, 12]. Rokowanie u pacjentów z *vasculitis* poprawiło się znacząco wraz z wprowadzeniem schematów leczenia w postaci pulsów steroidowych i cyklofosfamidu [13, 14]. Kolejnym krokiem w terapii było wprowadzenie zabiegów plazmaferezy w najcięższych klinicznych postaciach zapaleń naczyń. Zarówno wprowadzenie leczenia cytostatykiem, jak i zabiegów wymiany osocza umożliwiło efektywniejsze leczenie niewydolności nerek. W okresie bardzo

**Tabela 2.** Wynik badania biopsyjnego nerki (dr med. A. Perkowska-Ptańska, Instytut Transplantologii, WUM)

Ocena morfologiczna bioptatu nerki (z dnia 29.01.2009 r.)
<p>Skrawki obejmują fragmenty kory i rdzenia nerki łącznej długości około 1,5 cm.</p> <p><b>Kłębuszki (38):</b> w 10 kłębuszkach są widoczne półksiężycy komórkowe, w 15 kłębuszkach — półksiężycy komórkowo-włókniste i włókniste, 10 kłębuszków prawdopodobnie są stwardniałe w całości.</p> <p><b>Śródmiąższ:</b> miernie rozległy naciek zapalny z komórek jednojądrowych, miernie rozległe włóknienie zrębu.</p> <p><b>Cewki:</b> obrzemie cytoplazmy nabłonka części cewek, w świetle niektórych cewek są widoczne skupiska erytrocytów, drobne ogniska zaniku cewek.</p> <p><b>Naczynia tętnicze:</b> miernego stopnia redukcja światła tętnic związana z obecnością tkanki łącznej włóknistej w obrębie błony wewnętrznej.</p>
<p><b>W badaniu IFL</b> wykazano obecność złożeń fibrynogenu w obrębie półksiężyców, nie wykazano obecności złożeń IgG, IgM, IgA, C3, C1q ani łańcuchów <math>\lambda</math>, <math>\kappa</math> w badanej nerce.</p>
<p><b>Rozpoznanie:</b> Aktywne dość zaawansowane martwicze <i>pauci immune</i> zapalenie kłębuszków nerkowych z półksiężycami w 25 z 28 niestwardniałych kłębuszków. W 10 z 28 niestwardniałych kłębuszków półksiężycy mają charakter komórkowy. Obraz może odpowiadać RPGN na tle ziarniniakowości Wegenera. Miernie rozległe włóknienie zrębu, zanik cewek. Arterioskeroza — z miernego stopnia redukcją światła tętnic.</p>

aktywnej choroby układowej, zgodnie z nomenklaturą *European League Against Rheumatism* (EULAR), rozpoznawanej jako stadium uogólnione albo ciężkie, u większości chorych rozwija się niewydolność nerek, wymagająca w ostrym okresie terapii nerkozastępczej [9]. W wyniku wymienionej powyżej łączonej terapii immunosupresyjnej można uzyskać poprawę funkcji nerek, a w pojedynczych przypadkach nawet powrót prawidłowej funkcji nerek. Jak jednak podkreślono, dotyczy to pojedynczych przypadków klinicznych. Znaczny procent pacjentów, u których rozpoznaje się klinicznie gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek, wymaga długotrwałego leczenia dializami. Obecne kierunki w terapii zapaleń naczyń kładą nacisk nie tylko na leczenie zmian aktywnych, ale leczenie powinno być na tyle efektywne, by występowanie zmian przewlekłych (*damage*) zmniejszyć do minimum. Właśnie jednym z poważniejszych problemów, dotyczących generalnie chorych z rozpoznaniem *vasculitis*, jest niewydolność nerek i jej powikłania oraz jej wpływ na przeżycie chorego [15–17].

Opisano powyżej przypadek kliniczny chorej, u której rozpoznano ZW dopiero w momencie rozwoju niewydolności nerek. Pacjentka od kilku miesięcy zgłaszała dolegliwości ze strony górnych dróg oddechowych,

►► Według obecnych badań epidemiologicznych, u około 20% chorych z rozpoznaniem ANCA-dodatnich zapaleń naczyń rozwija się przewlekła niewydolność nerek ◀◀

a przewlekłość ich występowania powinna wywołać niepokój u laryngologów. Obraz objawów laryngologicznych był dosyć typowy dla pacjentów z ZW. Z czasem doszło do objawów wielonarządowych, a z powodu zaawansowanej niewydolności nerek chora trafiła na oddział nefrologiczny ze stacją dializ w Elblągu. Wymagała leczenia nerkozastępczego w trybie nagłym. Ponadto dołączyły się objawy ze strony płuc, radiologicznie opisane jako obraz zapalenia śródmiąższowego (*vasculitis* w płucach). Obraz kliniczny nie powodował trudności i w Elblągu postawiono rozpoznanie ZW. Następnie z powodu pogarszającego się stanu klinicznego, narastania objawów niewydolności oddechowej pacjentkę przekazano do Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W klinice kontynuowano dializoterapię, podano immunosupresję standardową, czyli pulsy steroidowe i cyklofosfamidu. Już w okresie kilku dni uzyskano ustąpienie duszności, cofnięcie się zmian płucnych. Tak szybka poprawa stanu klinicznego oraz stosunkowo niskie poziomy przeciwciał cANCA i antyPR-3 wpłynęły na decyzję o nieprzeprowadzaniu zabiegów plazmaferezy. Zmiany w płucach częściowo mogły być wynikiem przewodnienia, a badania radiologiczne sugerowały również atypowe zapalenie płuc, dlatego zastosowano szeroko spektralną antybiotykoterapię. Jednak według obowiązujących standardów w terapii ANCA-dodatnich zapaleń naczyń, rekomendowanych przez EULAR czy *European Vasculitis Study group* (EUVAS), było wskazanie do przeprowadzenia tego typu zabiegów i to niezależnie od poprawy stanu klinicznego na standardowej immunosupresji [9].

Kolejnym krokiem w diagnostyce choroby nerek było wykonanie biopsji nerki, która potwierdziła sugestię kliniczną. Postawiono rozpoznanie *crescentic pauci-immune glomerulonephritis*. Jednak obecność dużego stopnia zmian przewlekłych sugerowała, że doszło do nieodwracalnego uszkodzenia nerek i pacjentka będzie wymagała długotrwałego leczenia dializami. Zatem kontynuowano leczenie nerkozastępcze oraz leczenie immunosupresyjne, uzyskując remisję kliniczną choroby.

W okresie prowadzenia leczenia immunosupresyjnego pojawił się jednak inny problem, związany z dializoterapią, a mianowicie brak odpowiedniego dostępu naczyniowego. Powikłaniem zakażenia cewnika do hemodializy było bakteryjne zapalenie wsierdza, którego efektem było czasowo wstrzymanie leczenia immunosupresyjnego, a które kontynuowano

po wyleczeniu infekcji. W przypadku chorego dializowanego przewlekłe, który musi otrzymywać leczenie immunosupresyjne, najlepszą metodą dializoterapii jest hemodializa przy użyciu przetoki naczyniowej z naczyń własnych. Wówczas ryzyko infekcji jest mniejsze i zdecydowanie łatwiejsze jest leczenie przeciwbakteryjne, jeżeli dojdzie do zakażenia dostępu naczyniowego. W pojedynczych przypadkach możliwe jest leczenie dializą otrzewnową, ale generalnie niezalecane, ze względu na wysokie ryzyko zapalenia otrzewnej.

Otrzymane przez pacjentkę leczenie w postaci 6 pulsów cyklofosfamidu stanowiło terapię indukcyjną, która okazała się efektywna, bo uzyskano remisję choroby. Natomiast wybór leczenia podtrzymującego w tym przypadku nie był jednoznaczny. Sam fakt leczenia nerkozastępczego ograniczał liczbę leków, które można było zastosować w tym konkretnym przypadku. Metotreksat jest zalecany w leczeniu podtrzymującym u chorych z *vasculitis* w dawkach docelowych 20–25 mg na tydzień. Jest to jednak dawkowanie u pacjentów z prawidłową funkcją nerek. *European League Against Rheumatism* czy EUVAS nie podają dokładnych zaleceń odnośnie bezpieczeństwa dawkowania leku u chorych z nieprawidłową funkcją nerek i nie rekomenduje się stosowania leku u chorych ze stężeniem kreatyniny powyżej 1,2 mg/dl. Dane z piśmiennictwa dotyczące zastosowania metotreksatu u pacjentów hemodializowanych są skąpe, dotyczą chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, ale jednoznacznie wskazują na ogromne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w tej grupie chorych. Obserwowano przypadki ciężkiej pancytopenii, łącznie ze zgonem, po podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg metotreksatu. U pacjenta z niewydolnością nerek mieralne stężenia leku we krwi mogą się utrzymywać nawet przez 12 dni po zastosowaniu pojedynczej dawki 2,5 mg i 20 dni — po zastosowaniu 5 mg, mimo leczenia za pomocą hemoperfuzji lub plazmaferezy. Czynniki ryzyka rozwoju najcięższego, potencjalnie śmiertelnego powikłania, czyli pancytopenii, są, oprócz upośledzonej funkcji nerek i dawki metotreksatu, powikłania infekcyjne, hypoalbuminemia, zaawansowany wiek, obniżone stężenie kwasu foliowego (czemu sprzyja również trimetoprim/sulfametoksazol), podwyższony wskaźnik średniej objętości krwinki czerwonej (MCV, *mean corpuscular volume*), podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz stosowanie co najmniej 5 dodatkowych leków. Wobec ogromnego ryzyka związanego

z tym leczeniem, metotreksat nie jest zalecany nie tylko u pacjentów hemodializowanych, ale według niektórych autorów nawet u pacjentów z klirensiem kreatyniny  $< 50$  ml/min [10, 11, 18, 19]. Świeżo przeżyta infekcja, świadcząca o zaburzeniach odporności u chorej, niedokrwistość wymagająca przetoczeń krwi oraz badanie przedmiotowe i badania laboratoryjne wskazujące na niedożywienie chorej, sugerowały, że w tym konkretnym przypadku leczenie metotreksatem jest obarczone możliwością wystąpienia nawet zagrażających życiu powikłań.

Kolejnym lekiem zalecanym w terapii podtrzymującej jest leflunomid [9, 20]. W tym przypadku zakres dawek leku jest dość szeroki, co umożliwia podawanie małych dawek u chorych z upośledzoną funkcją nerek. Lek jest hepatotoksyczny. Doświadczenie, dotyczące stosowania u chorych dializowanych, jest znikome. Obecnie nie mamy jednoznacznych zaleceń na temat podawania leku w niewydolności nerek lub w okresie leczenia nerkozastępczego. Leczenie jest kosztowne, a w naszym kraju lek jest zarejestrowany jedynie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Natomiast azatiopryna jest lekiem dobrze znanym, powszechnie stosowanym i od prawie 20 lat rekomendowana przez EUVAS w leczeniu podtrzymującym układowych zapaleń naczyń [9, 21, 22]. Ze względu na stan kliniczny chorej i przebyte poważne powikłania infekcyjne dializoterapii również to leczenie pozostawało dyskusyjne. Obawiano się również nasilenia niedokrwistości po azatioprynie, ale bezwzględnych przeciwwskazań do podawania leku u chorej nie było. Zatem w klinice ostatecznie zdecydowano o podaniu jeszcze 2 pulsów cyklofosfamidu, tym razem jako rodzaj terapii podtrzymującej, a następnie konwersji do azatiopryny. Ze względu na potencjalną toksyczność leku, by maksymalnie zniwelować jej działania niepożądane, zaproponowano na początku małe dawki — 25mg na dobę, do dawki docelowej 50–75 mg, w zależności od tolerancji leku. W czasie terapii zwracano dokładną uwagę na stan kliniczny oraz występowanie działań niepożądanych, głównie mielotoksyczności. Lek miałby być wstrzymany, gdyby utrzymywała się przewlekłe leukopenia, limfopenia oraz niedokrwistość oporna na leczenie erytropoetyną. Lek był dobrze przez chorą tolerowany, ale należy zwrócić uwagę, że chora przyjmowała bardzo małe dawki.

Cyklosporyna jest rzadko podawana u pacjentów z rozpoznaniem *vasculitis*. W grupie chorych z niewydolnością nerek praktycznie

nie jest stosowana ze względu na objawy nefrotoksyczności [23]. W przewlekłym podawaniu cyklosporyny powinno się monitorować stężenia leku w surowicy, które powinny się utrzymywać w zakresie 100–120 ng/ml. Cyklosporyna może być stosowana u chorych leczonych przewlekłe nerkozastępczo. Jednak bardzo trudno jest ustalić dawkowanie leku i monitorować jego stężenie w surowicy, a jest to związane z prowadzeniem zabiegów hemodializy. W opisanym przypadku klinicznym nie zdecydowano się na leczenie cyklosporyną ze względu na możliwość wystąpienia powikłań infekcyjnych związanych z kumulacją dawki oraz z powodu właściwości trombogenicznych leku. Leczenie cyklosporyną w tym przypadku mogło nasilić procesy zakrzepowe.

Istnieje jeszcze lek, który mógłby być zastosowany w tym konkretnym przypadku klinicznym, czyli mykofenolan mofetilu. Jest to generalnie lek bezpieczny, u chorych z niewydolnością nerek dawki leku obniża się nawet do ilości  $2 \times 250$  mg na dobę. Dawka dobową leku zalecana w leczeniu podtrzymującym przez EULAR wynosi  $2 \times 1,0$  g na dobę [9, 21]. Jednak w niewydolności nerek dochodzi do kumulacji leku, a w konsekwencji do nasilenia objawów niepożądanych, głównie infekcji wirusowych. Należy unikać tych powikłań poprzez radykalne zmniejszanie dawek leku. Dawkowanie leku jest uzależnione od kilku czynników, jak: masa ciała, stopień odżywienia chorego, wiek, stan immunologiczny. Podawanie małych dawek, na przykład  $2 \times 250$  mg na dobę, a u chorych dializowanych nawet  $1 \times 250$  mg na dobę, może wywierać odpowiedni efekt kliniczny i immunosupresyjny. Obecnie na rynku krajowym jest kilka preparatów mykofenolanu mofetilu. W Polsce lek nie jest zarejestrowany w terapii zapaleń naczyń u dorosłych, posiada jedynie rejestrację w terapii immunosupresyjnej u chorych po przeszczepieniu narządów.

W opisanym przypadku klinicznym przedstawiono, jak ważnym problemem pozostaje wybór leczenia immunosupresyjnego u pacjenta dializowanego z powodu wtórnej glomerulopatii, będącej wynikiem układowego zapalenia naczyń. Nie istnieją dokładne zalecenia na temat stosowania leków immunosupresyjnych w grupie chorych leczonych nerkozastępczo [9, 24]. Wybór terapii jest uzależniony od doświadczeń danego ośrodka klinicznego. Bezpieczeństwo stosowania leków immunosupresyjnych, ich dawkowanie, czas trwania terapii zdecydowanie się różnią u chorych z niewydolnością

▶▶ W leczeniu podtrzymującym u pacjentów leczonych nerkozastępczo, u których układowe zapalenie naczyń było przyczyną niewydolności nerek i którzy wymagają terapii immunosupresyjnej, jedynie azatioprynę i mykofenolan mofetilu można bezpiecznie podawać przewlekle◀◀

nerek, w porównaniu z chorymi, u których ten problem nie istnieje. Z kilku leków rekomendowanych przez EULAR w leczeniu podtrzymującym tylko pojedyncze są potencjalnie bezpieczne. Wydaje się, że podawanie małych dawek azatiopryny lub MMF, kontrolując morfologię, enzymy wątrobowe, obecność powikłań infekcyjnych, jest najbardziej bezpieczne, a jednocześnie skuteczne. Na pewno problem leczenia immunosupresyjnego u chorych leczonych nerkozastępczo wymaga prowadzenia dalszych badań. Leczenie immunosupresyjne u chorego dializowanego powinno być dosto-

sowane do konkretnego przypadku klinicznego. W leczeniu podtrzymującym u pacjentów leczonych nerkozastępczo, u których układowe zapalenie naczyń było przyczyną niewydolności nerek i którzy wymagają terapii immunosupresyjnej, jedynie azatioprynę i mykofenolan mofetilu można bezpiecznie podawać przewlekle. Warto zatem, aby mykofenolan mofetilu znalazł się na liście leków refundowanych nie tylko dla chorych po transplantacji narządów, ale również w innych jednostkach chorobowych, jak właśnie powikłania nerkowe układowych zapaleń naczyń.

### STRESZCZENIE

Ziarniniakowość Wegenera (ZW) należy do grupy układowych zapaleń małych naczyń z obecnością przeciwciał ANCA. Choroba najczęściej zajmuje górne i dolne drogi oddechowe oraz nerki. Nefropatia ma najczęściej przebieg szybki, postępujący, a w biopsji nerki rozpoznaje się martwicze zapalenie kłębuszków nerkowych z półksiężycami. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 49-letniej pacjentki, u której rozpoznanie ZW postawiono w momencie stwierdzenia zaawansowanej choroby

nerek. Zastosowane leczenie steroidami i cyklofosfamidem doprowadziło do szybkiej remisji zmian w górnych i dolnych drogach oddechowych, ale nie uzyskano poprawy funkcji nerek i chora wymagała leczenia nerkozastępczego przewlekle. Konsekwencją leczenia immunosupresyjnego były powikłania infekcyjne, które wskazywały na szczególną ostrożność przy wyborze leczenia podtrzymującego.

**Forum Nefrologiczne 2012, tom 5, nr 1, 44–51**

**Słowa kluczowe: ziarniniakowość Wegenera, leczenie podtrzymujące, hemodializa**

### Piśmiennictwo

1. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. i wsp. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994; 37 (2): 187S–192S.
2. Hoffman G.S., Drucker Y., Cotch M.F. i wsp. Wegener's granulomatosis. Patient-reported effects of disease on health, function and income. *Arthritis Rheum.* 1998; 41 (12): 2257S–2262S.
3. Sullivan E.J., Hoffman G.S. Pulmonary vasculitis. *Chest* 1998; 19 (4): 759S–776S.
4. Jayne D. The diagnosis of vasculitis. *Best Prac. Research Clin. Rheumatol.* 2009; 23: 445S–453S.
5. van Wijngaarden R.A.F., Hauer H.A., Wolterbeek R. i wsp. Chances of renal recovery for dialysis-dependent ANCA-associated glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 2189S–2197S.
6. Jennette J.C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003; 63: 1164S–1177S.
7. Carruthers D., Sherlock J. Evidence-based management of ANCA vasculitis. *Best Prac. Research Clin. Rheumatol.* 2009; 23: 367S–378S.
8. Holle J.U., Gross W.L. ANCA-associated vasculitides: Pathogenetic aspects and current evidence-based therapy. *J. Autoimmunity* 2009; 32: 163S–171S.
9. Mukhtyar C., Guillevin L., Cid W.L. i wsp. EULAR recommendations for the management of primary small vessel vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 310S–317S.
10. Al-Hasani H., Roussou E. Methotrexate for rheumatoid arthritis patients who are on hemodialysis. *Rheumatol. Int.* 2011; 31: 1545S–1547S.
11. Lionaki S., Hogan S.L., Jennette C.E. i wsp. The clinical course of ANCA small-vessel on chronic dialysis. *Kidney Int.* 2009; 76: 644S–651S.
12. Jayne D. Treatment of ANCA-associated systemic small-vessel vasculitis. *APMIS* 2009; 117 (supl. 127): 3S–9S.
13. de Groot K., Adu D., Savage C.O. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16 (10): 2018S–2027S.
14. Haubitz 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. *Arthritis Rheum.* 1998; 41 (10): 1835S–1844S.
15. Cohen B.A., Clark W.F. Pauc-immune renal vasculitis: natural history, prognostic factors and impact of therapy. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 36 (5): 914S–924S.
16. Reinhold-Keller E., Beuge N., Latza U. i wsp. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum.* 2000; 43 (5): 1021S–1032S.
17. Seo P. Wegener's granulomatosis: managing more than inflammation. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2008; 20: 10S–16S.

18. Basile C., Montanaro A., Semeraro A. Should low-dose methotrexate therapy be prescribed to dialysis patients? *Nephrol. Dial. Transpl.* 2002; 17 (3): 530–531.
19. Pagnoux C., Mahr A., Hamidou M.A. i wsp. Azathiopryne or Methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (26): 2790S–2803S.
20. Metzler C., Miehle N., Manger K. i wsp. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2007; 46: 1087S–1091S.
21. Hiemstra T.F., Walsh M., Mahr A. i wsp. Mycophenolate mofetil vs azathiopryne for remission maintenance in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated vasculitis. *JAMA* 2010; 304 (21): 2381S–2388S.
22. Jayne D., Rasmussen N., Andrassy K. i wsp. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N. Engl. J. Med* 2003; 349 (1): 36S–44S.
23. Haubitz M., Koch K.M., Brunkhorst R. Cyclosporin for prevention of disease reactivation in relapsing ANCA-associated vasculitis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 2074S–2076S.
24. Khasnis A., Langford C.A. Update on vasculitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123 (6): 1226S–1236S.