

Anna Bednarek-Skublewska<sup>1,2</sup>, Agnieszka Monika Grzebalska<sup>1</sup>,  
Andrzej Woliński<sup>2</sup>, Anna Krajewska<sup>2</sup>, Andrzej Książek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Nefrologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup>NZOZ Diaverum, Stacja Dializ, Lublin Chodźki

## Powikłany nawracającymi epizodami choroby podstawowej przebieg dializoterapii otrzewnowej u pacjentki z rodzinną gorączką śródziemnomorską

### The medical problems appearing in Mediterranean fever inflammatory patient treated with peritoneal dialysis disrupted by recurrent primary disease attacks

#### ABSTRACT

We presented the medical complications which happened during the peritoneal dialysis (PD) treatment in mediterranean fever inflammatory amyloidosis in a 26-year-old Armenian woman with the end stage renal failure.

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive disease seen primarily in Sephardic Jews, Turks, and Armenians. The disease manifests as recurrent attacks of fever and serositis and arthritis.

After twenty months of the uncomplicated PD treatment in this well being patient, suddenly, recurrent severe FMF attacks appeared, whose symptoms were similar to bacterial peritonitis. For these reasons, PD treatment had to be terminated. The retrospective analysis showed that Colchicine treatment, disruption done by the patient, could have brought the FMF attacks.

Forum Nefrol 2016, vol 9, no 4, 236–240

**Key words:** familial mediterranean fever, peritoneal dialysis, peritonitis

▶▶ Rodzinna gorączka śródziemnomorska jest chorobą dziedziczną o nieznannej etiologii. Za jej wystąpienie odpowiada mutacja genu M694V, który koduje białko *pyrin*, regulujące procesy zapalne◀◀

Adres do korespondencji:  
dr hab. n. med.

Anna Bednarek-Skublewska  
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej  
Diaverum Lublin Chodźki — Stacja Dializ  
20–093 Lublin, ul prof. A. Gębali 6  
tel.: 81 740 46 59, faks: 81 742 73 03  
e-mail: anna.bednarek@diaverum.com

#### WSTĘP

Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF, *familial Mediterranean fever*), schorzenie zaliczane do grupy „zespołów autozapalnych”, występuje u osób zamieszkujących rejon Morza Śródziemnego, głównie Turków, Armeńczyków i Arabów [1, 2].

Rodzinna gorączka śródziemnomorska jest chorobą dziedziczną o nieznannej etiologii [3]. Za jej wystąpienie odpowiada mutacja

genu M694V, który koduje białko *pyrin*, regulujące procesy zapalne.

W warunkach fizjologii białko to wykazuje działanie przeciwzapalne [1, 4]. Natomiast jego zmutowana postać stymuluje proces zapalny poprzez pobudzenie syntezy zarówno interleukiny 1, jak i surowiczego amyloidu A (SAA, *serum amyloid A*) oraz zwiększa napływ granulocytów do zajętych tkanek. Obrazowi klinicznemu FMF nie towarzyszą żadne specyficzne dla tej choroby zaburzenia. Najczęstszy-

mi objawami FMF, występującymi w postaci ustępujących samoistnie ataków, są: gorączka, zmiany skórne, zapalenie otrzewnej, opłucnej i/lub osierdzia, jak również proces zapalny obejmujący pojedynczy lub kilka stawów. Objawy te zalicza się do kryteriów dużych choroby [5, 6].

Schorzenie to jest często rozpoznawane na podstawie obecności zarówno kryteriów dużych, jak i kryteriów dodatkowych, obejmujących wywiad rodzinny, pochodzenie etniczne oraz młody wiek pacjenta [6]. Badania genetyczne dotyczące stwierdzenia mutacji genu M694V wykonuje się w przypadku istniejących wątpliwości co do rozpoznania. Natomiast badania biochemiczne nie odgrywają istotnej roli w diagnozowaniu FMF ze względu na ich niespecyficzność, są jednak wykorzystywane do monitorowania procesu chorobowego [1, 7]. Powikłaniem FMF jest amyloidoza wtórna typu AA prowadząca do schyłkowej niewydolności nerek [8]. Kolchicina jest lekiem z wyboru dla pacjentów z FMF, stosowanym w celu zapobiegania zarówno ostrym atakom choroby, jak i powstaniu amyloidozy wtórnej [9, 10].

Autorzy przedstawiają problemy kliniczne, jakie pojawiły się po 20 miesiącach niepowikłanego leczenia w programie przewlekłych dializ otrzewnowych (DO) u 26-letniej pacjentki, pochodzącej z Armenii, ze schyłkową niewydolnością nerek spowodowaną amyloidozą wtórna w przebiegu FMF.

## WYWIAD CHOROBY

Pacjentka w wieku 26 lat, pochodząca z Armenii, z FMF rozpoznana badaniem genetycznym 22 lata wcześniej, z postępującą przewlekłą chorobą nerek z powodu amyloidozy AA (zdiagnozowaną na podstawie biopsji nerki), przyjechała do Polski pod opiekę dalekich krewnych w czerwcu 2014 roku. Decyzja ta była uwarunkowana nadzieją na możliwość skorzystania z — coraz pilniej koniecznego — leczenia nerkozastępczego, którego dostępność w Armenii jest znacznie ograniczona.

Zaraz po przyjeździe do Polski pacjentka wymagała przyjęcia w trybie pilnym do Kliniki Nefrologii z powodu zagrażających życiu objawów schyłkowej niewydolności nerek. U chorej stwierdzono znaczny stopień hiperazotemii, nasiloną niedokrwistość, hypoalbuminemię oraz uogólnione cechy przewodnienia. Pacjentka wyraziła zgodę na konieczne leczenie nerkozastępcze, ale tylko metodą DO. Terapia ta, zaraz po wypisaniu chorej z Kliniki, była kontynuowana w stacji dializ NZOZ Dia-

verum. Ze względu na stan ogólny oraz brak diurezy zalecono pacjentce ciągłą cykliczną DO. Schemat leczenia obejmował wykonanie: w godzinach nocnych — automatycznej DO [całkowita objętość płynu 7600 ml, 4 wymiany trwające 9 godzin, objętość wymiany 1900 ml, ostatnie napełnianie cyklera: 1500 ml Extranealu (płyn zawierający ikodekstrynę)]; w dzień — pięciogodzinnej wymiany ręcznej o objętości 1500 ml płynu o stężeniu glukozy 1,36%.

Dzięki DO u pacjentki ze wskaźnikiem masy ciała 21 kg/m<sup>2</sup>, będącej „wolnym transporterem”, już po 4 miesiącach leczenia uzyskano następujące wyniki dotyczące adekwatności DO: całkowity wskaźnik Kt/V: 3,5 l/tydzień/1,73 m<sup>2</sup>, całkowity tygodniowy klirens kreatyniny: 96,3 l/tydzień/1,73 m<sup>2</sup>.

Satysfakcjonujące były również wyniki stężeń licznych parametrów biochemicznych: hemoglobina 11,7 g/dl, ferrytyna 498 ng/ml, albuminy 4,0 mg/dl, mocznik 88,0 mg/dl, kreatynina 7,6 mg/dl, HCO<sub>3</sub> 26,2 mmol, białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) 3,89 mg/l.

Pacjentka kontynuowała w trybie ambulatoryjnym przyjmowanie zleconej od wielu lat kolchicyny w dawce 3 razy dziennie po 0,5 mg. Wobec dobrego stanu zdrowia oraz normalizacji wielu parametrów biochemicznych po kilkumiesięcznym okresie leczenia DO chorą zaczęto poddawać badaniom w celu zakwalifikowania na listę biorców przeszczepu nerki.

## OPIS PRZYPADKU

W kwietniu 2016 roku stan pacjentki uległ nagłemu pogorszeniu z powodu wzrostu temperatury do 38°C, dolegliwości bólowych ze strony jamy brzusznej, nudności, wymiotów oraz zmętnienia dializatu. W związku z podejrzeniem dializacyjnego zapalenia otrzewnej (DZO) chora została skierowana do szpitala w celu dalszego diagnozowania i leczenia.

W okresie hospitalizacji w wykonanych kilkukrotnie posiewach dializatu nie stwierdzono jednak wzrostu bakterii. Biorąc pod uwagę pojawiające się nagle zaburzenia stężeń wielu badanych parametrów biochemicznych (tab. 1), podejrzewano więc, że występujące u chorej objawy z dominującą gorączką oraz wzrostem pleocytozy w dializacie mogły być spowodowane atakiem FMF pod postacią, między innymi, surowiczego zapalenia otrzewnej. Po dziesięciodniowym pobycie w szpitalu pacjentka w stanie dobrym została wypisana do domu ze zleceniem kontynuowania DO.

►►Obrazowi klinicznemu FMF nie towarzyszą żadne specyficzne dla tej choroby zaburzenia. Najczęstszymi objawami FMF, występującymi w postaci ustępujących samoistnie ataków, są: gorączka, zmiany skórne, zapalenie otrzewnej, opłucnej i/lub osierdzia, jak również proces zapalny obejmujący pojedynczy lub kilka stawów◀◀

►►Kolchicina jest lekiem z wyboru dla pacjentów z FMF, stosowanym w celu zapobiegania zarówno ostrym atakom choroby, jak i powstaniu amyloidozy wtórnej◀◀

**Tabela 1.** Wybrane wyniki badań laboratoryjnych

Parametr	Kwiecień 2016	Maj 2016
Hemoglobina [g/dl]	9,5	8,6
Żelazo [ $\mu$ g/dl]	17,0	37
Ferrytyna [ng/ml]	420,0	714
Białko C-reaktywne [mg/l]	45,8	175,0
Prokalcytonina [ng/ml]	0,68	18,79
Fibrynogen [g/l]	7,32	8,04
Albumina [g/dl]	3,1	2,51
Białko całkowite [g/dl]	5,6	5,01
Cholesterol całkowity [mg/dl]	113,0	110,0
Sód [mmo/l]	139,0	133,0
Wapń całkowity [mg/dl]	8,3	7,9
Potas [mmol/l]	3,3	2,4
Fibrynogen [g/l]	8,0	9,09
GGTP [jm./l]	31,0	42,0
Lipaza [jm./l]	34,5	34
Amylaza [jm./l]	39,0	2,0
Pleocytoza w dializacie [tys./ $\mu$ l]	12,3	4,5

▶▶Zwiększona w ostatnich latach migracja ludności stwarza większe prawdopodobieństwo, że osoby pochodzące z różnych stron świata, chorujące na rzadkie w Polsce schorzenia, przebywając w naszym kraju, mogą wymagać objęcia czasową lub stałą opieką medyczną◀◀

▶▶U pacjentów z FMF wiele czynników może spowodować nagłe pogorszenie stanu zdrowia pod postacią wystąpienia niespecyficznych objawów. Czynnikiem tymi mogą być: stres emocjonalny, duży wysiłek fizyczny, miesiączka, posiłek obfitujący w tłuszcz lub zakażenie bakteryjne◀◀

Miesiąc później chora ponownie w trybie pilnym wymagała hospitalizacji. Powodem skierowania do szpitala było również podejrzenie DZO oraz odwodnienie spowodowane biegunką, skutkującą znaczną hipotonią i hiponatremią.

Pomimo antybiotykoterapii (celafosporyny trzeciej generacji, wancomycyna, aminoglikozyd) u chorej przez kilka dni stwierdzano wysokie stężenie prokalcytoniny (tab. 1). Również tym razem w wykonanych posiewach dializatu nie zaobserwowano wzrostu bakterii ani też grzybów czy prątków gruźlicy.

Wykluczono także podłoże zakaźne luźnych stolców, nie wykazując obecności antygeny *Clostridium difficile* ani adenowirusów oraz rotawirusów. Ujemny był również posiew z odbytu w kierunku bakterii *Salmonella*, *Shigella* (SS).

W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono zmniejszenie wielkości obu nerek o zatartej strukturze korowo-rdzeniowej, bez zmian patologicznych w zakresie wątroby i trzustki. Uwagę zwracała natomiast śledziona powiększona do 165 mm.

Biorąc pod uwagę nagłe pojawienie się licznych objawów chorobowych, skutkujących pogorszeniem stanu zdrowia, należy z dużym prawdopodobieństwem podejrzewać, że mogły one być także spowodowane epizodem nawrotu FMF pod postacią, między innymi, surowi-

czego zapalenia otrzewnej. Dlatego zdecydowano o zaprzestaniu poddawania pacjentki DO i kontynuowaniu leczenia nerkozastępczego w programie przewlekłych hemodializ przy zastosowaniu, w pierwszym etapie, tunelizowanego cewnika naczyniowego.

## DYSKUSJA

Zdaniem autorów niniejszego artykułu przebieg leczenia chorej ze schyłkową niewydolnością nerek z powodu amyloidozy w przebiegu FMF, dializowanej otrzewnowo, jest wart prezentacji z kilku powodów.

Przede wszystkim autorzy chcieli zwrócić uwagę na fakt, że w naszym kraju coraz częstsza może być konieczność objęcia przewlekłym leczeniem pacjenta ze schorzeniem bardzo rzadko występującym w Polsce, obecnym zaś w populacji zamieszkującej region Morza Śródziemnego. Zwiększona w ostatnich latach migracja ludności stwarza większe prawdopodobieństwo, że osoby pochodzące z różnych stron świata, chorujące na rzadkie w Polsce schorzenia, przebywając w naszym kraju, mogą wymagać objęcia czasową lub stałą opieką medyczną.

Obecność u pacjentki schyłkowej niewydolności nerek spowodowanej amyloidozą wtórną nie wyklucza konieczności monitorowania przebiegu FMF. U chorej nadal możliwe jest pogorszenie stanu zdrowia związane z pojawieniem się zarówno ataków FMF, jak i zmian narządowych w przebiegu amyloidozy. Złogi amyloidu odkładają się bowiem nie tylko w naczyniach kłębuszków nerkowych, ale są także obecne w wątrobie, śledzionie, przewodzie pokarmowym oraz w sercu [8].

U pacjentów z FMF wiele czynników może spowodować nagłe pogorszenie stanu zdrowia pod postacią wystąpienia niespecyficznych objawów [2]. Czynnikiem tymi mogą być: stres emocjonalny, duży wysiłek fizyczny, miesiączka, posiłek obfitujący w tłuszcz lub zakażenie bakteryjne. Czas trwania i częstość ustępujących samoistnie ataków różnią się znacznie nawet u tego samego chorego — epizod może się przeciągać do 7–10 dni [11]. Wymienione przyczyny ataków FMF były rozważane również u opisywanej pacjentki. Jednak na podstawie szczegółowego wywiadu ustalono, że wystąpienie dwóch ataków FMF mogło być związane z odstawieniem na krótki okres kolchicyny z powodu podróży. Kolchicyna, lek stosowany z dobrym efektem od 1972 roku u wielu pacjentów z FMF, u 5–10% chorych

nie zapobiega jednak atakom oraz wystąpieniu amyloidozy, nawet przy stosowaniu dużych dawek [9, 10]. Dlatego już od kilku lat poszukuje się innych leków pozwalających na zmniejszenie częstości ataków, jak również hamujących rozwój amyloidozy. Lekiem spełniającym takie oczekiwania może być anakinra, będąca inhibitorem interleukiny 1 [12, 13].

Objawy chorobowe zgłaszane przez pacjentkę podczas nagłego pogorszenia stanu zdrowia mogły sugerować wystąpienie ataku FMF, ale także wskazywać na pojawienie się DZO. O tym najczęściej występującym powikłaniu DO mogły świadczyć zarówno silne dolegliwości bólowe ze strony jamy brzusznej, zmętnienie dializatu, pleocytoza, jak i utrzymujące się wysokie stężenia parametrów stanu zapalnego (CRP, prokalcytonina). Dlatego, wobec utrzymywania się powyższych objawów, nieodzowna była antybiotykoterapia, po uprzednim pobraniu dializatu na posiew.

Ze względu na burzliwy przebieg drugiego ataku w różnicowaniu brano także pod uwagę obecność wielu innych patogenów chorobotwórczych, które mogły przebiegać z wysoką gorączką, biegunką oraz utrzymującymi się wysokimi stężeniami parametrów stanu zapalnego. Żadne z wykonanych w tym celu badań nie wykazało obecności infekcyjnych przyczyn pogorszenia stanu zdrowia. Wykluczono również możliwość wystąpienia reakcji alergicznej zarówno na płyn dializacyjny z dodatkiem iodekstryny, jak i na cewnik dializacyjny.

Liczba publikacji, w których analizuje się zarówno przebieg DO u pacjentów z FMF, jak i bezpieczeństwo tego rodzaju leczenia nerko-zastępczego, jest znikoma.

Kilkuletnie doświadczenie zdobyte podczas leczenia DO chorych na FMF przed-

stawili Sahin i wsp. [14]. Autorzy artykułu wykazali, że u chorych z FMF — schorzeniem określanym jako napadowe zapalenie wielosuwrowicze — poddanych DO częściej występują powikłania infekcyjne oraz hipalbuminemia w porównaniu z dializowanymi pacjentami ze schyłkową niewydolnością nerek spowodowaną innymi przyczynami. Dlatego, w opinii autorów, chorzy z amyloidozą w przebiegu FMF powinni być kwalifikowani do DO tylko wówczas, gdy nie ma możliwości leczenia ich w programie przewlekłych hemodializ.

Kolejne możliwe zagrożenia występujące u pacjentów z FMF podczas DO wskazują inni autorzy. Ardalan i wsp. [15] dokumentują u chorych zwiększone ryzyko ostrego zapalenia trzustki. Natomiast Simon i wsp. [16] podkreślają możliwość pojawienia się u tych pacjentów nietypowych dolegliwości bólowych jamy brzusznej, utrudniających rozpoznanie DZO lub wykluczenie bądź potwierdzenie ataków FMF. Jednak obserwacje innych autorów nie dają podstaw do stwierdzenia, że DO u chorych na FMF jest obciążona większą liczbą powikłań w porównaniu z osobami przewlekle hemodializowanymi [17].

Podsumowując, dializoterapia otrzewnowa była wyborem opisywanej pacjentki i jej opiekunów. Dzięki 20-miesięcznemu okresowi tego leczenia chora, będąc w dobrym stanie zdrowia, mogła podjąć pracę zawodową oraz rozpocząć wykonywanie badań kwalifikacyjnych do przeszczepu nerki.

Niestety dwa ataki FMF, występujące po sobie w krótkim czasie, nie tylko znacząco spowodowały pogorszenie stanu zdrowia pacjentki, ale również wykluczyły ją z leczenia w programie przewlekłych dializ otrzewnowych.

▶▶ Kolchicina, lek stosowany z dobrym efektem od 1972 roku u wielu pacjentów z FMF, u 5–10% chorych nie zapobiega jednak atakom oraz wystąpieniu amyloidozy, nawet przy stosowaniu dużych dawek ◀◀

## STRESZCZENIE

W niniejszej pracy przedstawiono problemy kliniczne, które wystąpiły po 20 miesiącach od rozpoczęcia przewlekłej dializoterapii otrzewnowej (DO) u pochodzącej z Armenii pacjentki w wieku 26 lat ze schyłkową niewydolnością nerek spowodowaną amyloidozą wtórną w przebiegu rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej (FMF).

Rodzinna gorączka śródziemnomorska jest chorobą dziedziczną o nieznanym etiologii, charakteryzującą się nawracającymi epizodami gorączki oraz zapaleniem błon surowiczych i/lub stawów.

Po wielomiesięcznym niepowikłanym leczeniu DO u pacjentki dwukrotnie miały miejsce nawroty choroby podstawowej sugerujące wystąpienie dializacyjnego zapalenia otrzewnej. Ze względu na nawracające ataki pod postacią, między innymi, surowiczego zapalenia otrzewnej, u chorej zaprzestano DO. Czasowe przerwanie stosowania przez pacjentkę długotrwałe przyjmowanej kolchicyny mogło mieć związek z pojawieniem się nawrotów FMF.

Forum Nefrol 2016, tom 9, nr 4, 236–240

**Słowa kluczowe:** rodzinna gorączka śródziemnomorska, dializa otrzewnowa, zapalenie otrzewnej

1. Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology* 2004; 43: 410–415.
2. Ben-Chetrit E., Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the World. *Arthrit. Care Res.* 2009; 61: 1447–1453.
3. Rowczenio D.M., Iancu D.S., Trojer H. i wsp. Autosomal dominant familial Mediterranean fever in Northern European Caucasians associated with deletion of p.M694 residue—a case series and genetic exploration. *Rheumatology (Oxford)* 2016 May 5. pii: kew058. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27150194.
4. Park Y.H., Wood G., Kastner D.L., Chae J.J. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases. FMF and HIDS. *Nat. Immunol.* 2016; doi: 10.1038/ni.3457.
5. Padeh S., Berkun Y. Familial Mediterranean fever. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2016 May 8. [Epub ahead of print] DOI: 10.1097/BOR.0000000000000315.
6. Livneh A., Langevitz P., Zemer D. i wsp. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1879–1885.
7. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol. Int.* 2006; 26: 489–496.
8. Obici L., Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun. Rev.* 2012; 12: 14–17.
9. Oner A., Erdoğan O., Demircin G., Bülbül M., Memiş L. Efficacy of colchicine therapy in amyloid nephropathy of familial Mediterranean fever. *Pediatr. Nephrol.* 2003; 18: 521–526.
10. Terreri M.T., Bernardo W.M., Len C.A., da Silva C.A. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes familial Mediterranean fever. *Rev. Bras. Reumatol. Engl. Ed.* 2016; 56: 37–43.
11. Isselbacher K.J., Epstein A. Choroba uchyłkowata, choroby naczyniowe oraz inne choroby jelit i otrzewnej. W: Fauci A., Braunwald E., Kasper D. i wsp. *Interna Harrisona*, wyd. XIV. Lublin: Wydawnictwo Czelej 1998, 2856–2858.
12. Stankovic Stojanovic K., Delmas Y., Torres PU. i wsp. Dramatic beneficial effect of interleukin-1 inhibitor treatment in patients with familial Mediterranean fever complicated with amyloidosis and renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 1898–1901.
13. Kucuksahin O., Yildizgoren M.T., Ilgen U. i wsp. Anti-interleukin-1 treatment in 26 patients with refractory familial mediterranean fever. *Mod. Rheumatol.* 2016; 22: 1–6.
14. Sahin S., Sahin G.M., Ergin H., Kantarci G. The effect of dialytic modalities on clinical outcomes in ESRD patients with familial Mediterranean fever. *Ren. Fail.* 2007; 29: 315–319.
15. Ardalan M.R., Shoja M.M., Ghabili K. i wsp. Fulminant acute pancreatitis in a patient with familial mediterranean fever on CAPD: what caused the pancreatitis? *Perit. Dial. Int.* 2009; 29: 676–678.
16. Simon A., van der Meer J.W., Drenth J.P. Familial Mediterranean fever — a not so unusual cause of abdominal pain. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2005; 19: 199–213.
17. Altıparmak M.R., Pamuk O.N., Ataman R., Serdengeçti K. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in familial Mediterranean fever amyloidosis patients with end-stage renal failure: a single-centre experience from Turkey. *Nephron Clin. Pract.* 2004; 98: 119–123.