

Remisja w toczniowym zapaleniu nerek – opis trzech przypadków

Remission in lupus nephritis – report of three cases

Dorota Suszek, Anna Wójcik, Maria Majdan

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Słowa kluczowe: toczniowe zapalenie nerek, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid.

Key words: lupus nephritis, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide.

Streszczenie

W pracy przedstawiono przebieg toczniowego zapalenia nerek (TZN) u trzech chorych leczonych agresywnie od początku choroby glikokortykosteroidami (GKS), cyklofosfamidem (CYC), a następnie mykofenolanem mofetylu (MMF). U dwóch chorych potwierdzono IV klasę TZN oraz rozpoznano wtórny zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS). Zastosowanie CYC w terapii indukującej remisję oraz MMF w leczeniu podtrzymującym doprowadziło do remisji objawów nerkowych, ale łączyło się z wystąpieniem powikłań infekcyjnych zarówno w czasie leczenia CYC, jak i MMF.

Zastosowanie agresywnego leczenia od początku TZN przy uwzględnieniu ryzyka możliwych powikłań daje szansę na osiągnięcie całkowitej remisji choroby.

Summary

In this paper we present the course of lupus nephritis (LN) of three patients who were treated aggressively from the onset of the disease with glucocorticoid (GC), cyclophosphamide (CYC) and then mycophenolate mofetil (MMF). In two patients class IV of LN was confirmed in the renal biopsy and secondary antiphospholipid syndrome (APS) was diagnosed. Applying the treatment regimen based on CYC in the induction of remission and then MMF as the maintenance therapy led to the remission of kidney symptoms, but both stages of treatment were correlated with infectious complications.

Applying aggressive treatment from the onset of the disease while considering simultaneously the risk of possible complications gives the chance to achieve complete remission of LN.

Wstęp

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest chorobą zapalną o podłożu autoimmunizacyjnym, w przebiegu której dochodzi do uszkodzenia wielu narządów, w tym nerek, płuc czy serca. Najczęstszą formą uszkodzenia nerek w TRU są kłębuszkowe zapalenia nerek (KZN) wywołane obecnością kompleksów immunologicznych. Zażycie nerek może dotyczyć 29–75% chorych na TRU i najczęściej przejawia się białkomoczem, „aktywnym” osadem moczu, upośledzeniem funkcji wydalniczej nerek [1, 2]. Obecnie stosowana jest klasyfikacja toczniowego zapalenia nerek (TZN) wg Międzynarodowego Towarzystwa Nefrologicznego oraz Grupy Roboczej Patologów Nerek (*International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*) z 2003 r., która dzieli je na 6 klas na podstawie obrazu morfologicznego [3]. Postacie rozplemowe KZN: ogniskowe rozplemowe KZN (klasa III) oraz rozlane rozplemowe i błoniasto-rozplemowe KZN (klasa IV) najczęściej prowadzą do

niewydolności nerek i wymagają agresywnego leczenia od początku choroby. Leczenie tych postaci przebiega w 2 fazach: indukcji i leczenia podtrzymującego remisję. Proponowane są różne schematy leczenia indukcyjnego z zastosowaniem glikokortykosteroidów (GKS) i cyklofosfamidu (CYC). Obecnie najbardziej powszechna jest opcja leczenia wg schematu „Euro-Lupus”. W porównaniu z podawaniem dużych dawek CYC w dłuższych odstępach czasu (schemat NIH – *National Institute of Health*), schemat „Euro-Lupus” wykazuje większy profil bezpieczeństwa przy porównywalnej skuteczności. Wyniki wielu badań potwierdziły również skuteczność mykofenolanu mofetylu (MMF) w indukcji remisji rozplemowych postaci KZN. Po uzyskaniu całkowitej lub częściowej poprawy konieczne jest zastosowanie leczenia podtrzymującego, najczęściej z wykorzystaniem MMF lub azatiopryny (AZA) [4]. Na każdym etapie leczenia TZN stosuje się leki antymalaryczne (chlorochina – CQ; hydroksychlorochina – HCQ) oraz GKS w dawce dostosowanej do aktywności choroby.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Dorota Suszek, Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin, tel. +48 81 724 47 90, faks +48 81 724 45 15, e-mail: suszekdorota@wp.pl

Opisy przypadków

Przypadek 1.

Chory, 26 lat, był obserwowany od grudnia 2010 r. Objawy choroby wystąpiły kilka tygodni wcześniej, kiedy stwierdzono: szybko rozwijający się zespół nerczycowy (ZN) z upośledzeniem filtracji kłębuszkowej (eGFR), zakrzepicę żył głębokich prawej kończyny dolnej, trombocytopenię, obniżenie składowej C3 dopełniacza, obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) i antykardiolipinowych w klasie IgG (aCL IgG) oraz antykoagulant toczniowy (*lupus anticoagulant* – LAC), wysokie miana przeciwciał anti-dsDNA (tab. I). Rozpoznano TRU i zespół APS. W leczeniu stosowano GKS w pulsach dożylnych, CQ, rozpoczęto podawanie CYC – początkowo wg schematu „Euro-Lupus”, a następnie w odstępach 4-tygodniowych. Chory otrzymywał leczenie przeciwzakrzepowe (enoksaparyna, warfaryna). Podczas kolejnych hospitalizacji obserwowano ustąpienie białkomoczu, poprawę funkcji nerek. Leczenie CYC kontynuowano do września 2011 r. – podano 6 g leku. W leczeniu podtrzymującym remisję zastosowano MMF w dawce maksymalnej 1,5 g/dobę. We wrześniu 2012 r. chory nie miał objawów klinicznych TRU. Uzyskano całkowitą remisję ZN i poprawę eGFR (72 ml/min). Nadal utrzymuje się krwinkomocz. Chory przyjmuje MMF 1 g/dobę, CQ 0,5 g/dobę i prednizon (PDN) 5 mg/dobę.

Przypadek 2.

Chora, 22 lata, obserwowana od grudnia 2008 r. Objawy choroby wystąpiły 6 miesięcy wcześniej: szybko narastający ZN z obniżeniem eGFR i składowej C3 dopełniacza, niedokrwistość autoimmunohemolityczna (AIHA), wysokie miano przeciwciał ANA, aCL IgG i anti-dsDNA. W biopsji nerki rozpoznano IV klasę TZN. W terapii stosowano wlewy dożylnie immunoglobulin, GKS, a następnie CYC w schemacie „Euro-Lupus”. Jednocześnie chora otrzymywała leczenie przeciwzakrzepowe (enoksaparyna, warfaryna) i CQ. Leczenie CYC kontynuowano jedynie przez 6 tygodni z uwagi na nawracające infekcje dróg oddechowych. W dalszej terapii stosowano MMF 2,5 g/dobę. Nie uzyskano remisji objawów nerkowych i w kwietniu 2009 r. powrócono do leczenia CYC – dobową utratę białka z moczem wynosiła 7 g. Po 3 miesiącach leczenia uzyskano znaczne zmniejszenie białkomoczu i poprawę funkcji nerek (dawka sumaryczna CYC wynosiła 4,5 g). W leczeniu podtrzymującym remisję ponownie zastosowano MMF w dawce 2 g/dobę, a następnie metotreksat (MTX) 15 mg/tydzień (tab. I). W czerwcu 2011 r. odstawiono GKS, w grudniu 2011 r. przerwano stosowanie warfaryny, zalecono kwas acetylosalicylowy (ASA). W styczniu 2012 r. z powodu utrzymującego się białkomoczu ponownie podano GKS w małych dawkach. Obecnie chora nie ma objawów klinicznych TRU, uzyskano całkowitą remisję ZN, norma-

lizację eGFR i stężenia składowej C3 dopełniacza. Przeciwciała anti-dsDNA są nieobecne. Chora przyjmuje PDN 5 mg/dobę, MTX 15 mg/tydzień i CQ 0,25 g/dobę.

Przypadek 3.

Chora, 47 lat, obserwowana od grudnia 2010 r. Od kilku lat występowały bóle stawów rąk i migrenowe bóle głowy. W 2005 r. chora przeżyła zakrzepicę żyły udowej. W wywiadzie ginekologicznym kobieta podaje 2 utraty ciąży i poród przedwczesny w 34. tygodniu ciąży. W listopadzie 2010 r. wystąpił ZN ze znacznym upośledzeniem eGFR. Stwierdzono wówczas wysokie miano anti-dsDNA i aCL IgG, obecność LAC. W biopsji nerki rozpoznano IVb klasę TZN. W leczeniu stosowano immunoglobuliny, GKS w pulsach dożylnych, rozpoczęto podawanie CYC w schemacie „Euro-Lupus” oraz leczenie przeciwzakrzepowe (enoksaparyna, warfaryna). Do kwietnia 2011 r. chora otrzymała 3,4 g CYC (tab. I). W leczeniu podtrzymującym remisję stosowano MMF w dawce maksymalnej 2 g/dobę; 2-krotnie przerywano leczenie MMF z powodu powikłań infekcyjnych (półpasiec, urosepsa). W lipcu 2012 r. chora nie miała objawów klinicznych TRU, uzyskano całkowitą remisję ZN i poprawę eGFR (78 ml/min). Utrzymuje się krwinkomocz, przeciwciała anti-dsDNA są ujemne. Chora przyjmuje PDN w dawce 5 mg/dobę, HCQ 0,2 g/dobę, kontynuuje leczenie przeciwzakrzepowe.

Dyskusja

Leczenie nefropatii toczniowej powinno być dostosowane do aktywności TRU oraz klasy zmian morfologicznych. Cyklofosamid jest lekiem bardzo skutecznym, ale istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń, nowotworów, uszkodzenia gonad, szpiku. Z tego powodu coraz częściej wykorzystuje się pochodne kwasu mykofenolowego (MMF) w leczeniu podtrzymującym i indukującym remisję rozplemowych postaci TZN. Wykazano, że MMF wywołuje mniej powikłań w postaci utraty funkcji rozrodczych, tysienia czy leukopenii. Ryzyko infekcji w różnych obserwacjach było różne [5, 6].

U pierwszego chorego w leczeniu indukującym remisję zastosowano CYC i GKS, w leczeniu podtrzymującym – MMF. Po 9 miesiącach leczenia uzyskano remisję ZN i normalizację funkcji nerek. Druga chora z IV klasą TZN otrzymywała początkowo CYC, a następnie z powodu powikłań infekcyjnych MMF. W czasie leczenia MMF obserwowano narastanie białkomoczu i ponownie zastosowano CYC z dobrym efektem. W dalszym leczeniu podtrzymującym remisję stosowano MMF, a następnie MTX. Uzyskano całkowitą remisję objawów nerkowych. U trzeciej chorej stosowano CYC przez 3 miesiące, a następnie MMF. Po 7 miesiącach przerwano leczenie MMF z powodu powikłań infekcyjnych.

Tabela 1. Przebieg choroby oraz zastosowane leczenie u chorych na TRU i TZN
Table 1. The course of disease and treatment in SLE and LN patients

Wiek/płeć	Chory 1		Chora 2.		Chora 3.	
	26 lat/M	22 lata/K	22 lata/K	47 lat/K		
Pierwsze objawy TRU	listopad 2010 r.: obrzęki, ↑ RR, płyn w opłucnej, zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych	czerwiec 2008 r.: osłabienie, obrzęki, ↑ RR		2001 r.: bóle stawów, migrenowe bóle głowy; 2005 r.: zakrzepica żyły udowej, poronienie w 16. i 32. hbd, poród przedwczesny w 34. hbd; 2010 r.: obrzęki, ↑ RR, płyn w osierdziu		
Morfologia	Hb – 9,7 g/dl, WBC – 5,6 tys./ μ l, PLT – 106 tys./ μ l	Hb – 8,7 g/dl – AIHA, WBC – 7,2 tys./ μ l, PLT – 116 tys./ μ l		Hb – 8,3 g/dl, WBC – 7,2 tys./ μ l, PLT – 169 tys./ μ l		
Analiza moczu	krwinkomoc, leukocyturia, białkomoc 12–4,5 g/dobę	krwinkomoc, leukocyturia, białkomoc 3,5–5 g/dobę		krwinkomoc, leukocyturia, białkomoc 19 g/dobę		
Badania biochemiczne	białko całkowite – 4,8 g/dl, albuminy – 2,6 g/dl, eGFR – 47, C3 – 41	białko całkowite – 5,1 g/dl, albuminy – 3,1 g/dl, eGFR – 37, C3 – 46		białko całkowite – 4,3 g/dl, albuminy – 1,9 g/dl, eGFR – 18, C3 – 77		
Badania immunologiczne	ANA 1 : 640, homogeny typ świecienia, anty-dsDNA > 1000 j./ml, aCL IgG – 90 GPL, LAC	ANA > 12, anty-dsDNA > 500 j./ml, aCL IgG > 280 GPL, LAC		ANA 1 : 5120, homogeny typ świecienia, obecne SS-A, Ro-52; anty-dsDNA 717 j./ml, aCL IgG – 100 GPL, LAC		
Biopsja nerki	–	IV klasa TZN		IVb klasa TZN		
Rozpoznanie	grudzień 2010 r.	grudzień 2008 r.		grudzień 2010 r.		
Leczenie indukujące remisję	GKS 2,5 g i.v. → PDN 70 mg/dobę; CYC – 6 g; CQ – 0,25 g/dobę	Ig, GKS 3,0 g i.v. → PDN 20 mg/dobę; CYC – 4,5 g; MMF – 1–2,5 g/dobę; CQ – 0,25 g/dobę		Ig, GKS 1,5 g i.v. → PDN 20 mg/dobę; CYC – 3,4 g; CQ – 0,25 g/dobę		
Leczenie towarzyszące	enoksaparyna → warfaryna	enoksaparyna → warfaryna → ASA 75 mg		enoksaparyna → warfaryna		
Leczenie podtrzymujące remisję	MMF 1–1,5 g/dobę, CQ 0,5 g/dobę, PDN 15–5 mg/dobę	MMF 1–2 g/dobę, MTX 10–15 mg/tydzień, CQ 0,25 g/dobę, PDN 10–5 mg/dobę		MMF 1–2 g/dobę, HCQ 0,2 g/dobę, PDN 12,5–5 mg/dobę		
Czas do uzyskania remisji TZN	9 miesięcy częściowa remisja (krwinkomoc)	19 miesięcy całkowita remisja		17 miesięcy częściowa remisja (krwinkomoc)		

TRU – toczniowe zapalenie nerek, AIHA – niedobrowistość autoimmunohemolityczna, APS – zespół antyfosfolipidowy, Eger – przesączanie kłębuszkowe (ml/min/1,73 m²), C3 – składowa C3 dopełniacza (mg/dl), ANA – przeciwciała antyjądrowe, aCL IgG – przeciwciała antykarđiolipinowe w klasie IgG, LAC – antykoagulant tocznia, Ig – immunoglobuliny, PDN – prednizon, GKS – glikokortykosteroidy, CYC – cyklofosfamid, CQ – chlorochina, HCQ – chlorochina, MMF – mykofenolan mefetylu, MTX – metotreksat, ASA – kwas acetylosalicylowy.

U opisanych chorych powikłania infekcyjne obserwowano zarówno w czasie leczenia CYC, jak i MMF, podobnie jak w obserwacjach Appel i wsp. [5]. W każdym przypadku stwierdzano wysokie miana przeciwciał aPL, u dwóch chorych rozpoznano APS. Wydaje się, że przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe u chorych na TZN z czynnikami ryzyka zakrzepicy, takimi jak obecność przeciwciał aPL lub APS, istotnie poprawia wyniki leczenia [7]. U wszystkich chorych po zastosowanym leczeniu obserwowano całkowitą remisję ZN, normalizację eGFR. U dwóch chorych utrzymywał się krwinkomocz. Obecność izolowanego krwinkomoczu może wynikać z przyczyn niezapalnych, takich jak stosowanie CYC czy leczenia przeciwzakrzepowego. Obecność w osadzie moczu krwinek dysmorficznych i walczków czerwonych jest czułym wskaźnikiem uszkodzenia kłębuszków nerkowych [8].

W czerwcu 2012 r. opublikowano zalecenia ACR (*American College of Rheumatology*) dotyczące postępowania u chorych na TZN. *American College of Rheumatology* zaleca u każdego chorego stosowanie HCQ, co jest podyktowane udowodnionym działaniem przeciwzakrzepowym oraz mniejszą częstością nawrotów uszkodzenia nerek. W leczeniu indukującym remisję III lub IV klasy TZN rekomenduje się MMF lub CYC podawany dożylnie w połączeniu z dużymi dawkami GKS. Leczenie MMF powinno być kontynuowane przez 6 miesięcy w dawce 2–3 g/dobę. W leczeniu podtrzymującym remisję rekomenduje się stosowanie MMF lub AZA [9]. Coraz więcej jest badań z zastosowaniem leków biologicznych w leczeniu TZN, w tym rytuksymabu, belimumabu i epratuzumabu [10].

Nadal nie ma jednoznacznych odpowiedzi na pytania, co powinno być lekiem pierwszego rzutu w leczeniu ciężkiego TZN oraz jak długo należy kontynuować daną terapię. Być może w przyszłości celowana terapia biologiczna będzie stanowić cenne uzupełnienie leczenia immunosupresyjnego TZN.

Autorki deklarują brak konfliktu interesów i źródeł zewnętrznego finansowania.

Piśmiennictwo

1. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677-2686.
2. Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Nefrologia* 2012; 32 Suppl. 1: 1-35.
3. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revised. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 241-250.
4. Majdan M. Toczeń rumieniowaty układowy. *Reumatologia* 2012; 50: 103-110.
5. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1103-1112.
6. Bomback AS, Appel GB. Updates on the treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 2028-2035.
7. Majdan M. Zespół antyfosfolipidowy a choroby nerek. *Pol Merk Lek* 2010; 167: 341-344.
8. Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus in clinical trials. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 421-432.
9. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 797-808.
10. Lateef A, Petri M. Biologics in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 504-509.