

## Toczeń rumieniowaty układowy u pacjentki z hemosyderozą płuc

*A case report of a girl with pulmonary idiopathic hemosiderosis and systemic lupus erythematosus*

Agnieszka Gazda<sup>1</sup>, Lidia Rutkowska-Sak<sup>1</sup>, Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, kierownik Kliniki dr hab. med. Lidia Rutkowska-Sak

<sup>2</sup>Klinika Pediatrii i Nefrologii Samodzielnego Publicznego Dziecięcego Szpitala Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Maria Roszkowska-Blaim

**Słowa kluczowe:** młodzieńczy toczень rumieniowaty układowy, hemosyderoza, idiopatyczna hemosyderoza płucna, leczenie.

**Key words:** juvenile lupus erythematosus, hemosiderosis, idiopathic pulmonary hemosiderosis, treatment.

### Streszczenie

Hemosyderoza płuc jest chorobą, w której nawracające krwotoki do pęcherzyków płucnych prowadzą do gromadzenia się żelaza w przegrodach międzypęcherzykowych i w pęcherzykach płucnych w postaci hemosyderyny. Wyróżnia się postaci pierwotne tej choroby, wśród których najczęstsza u dzieci to idiopatyczna hemosyderoza płucna, oraz postaci wtórne towarzyszące m.in. układowym chorobom tkanki łącznej. W pracy przedstawiono przypadek pacjentki chorującej od wczesnego dzieciństwa na hemosyderozę płuc. W wieku 15 lat, po infekcji grypowej, u chorej wystąpiły objawy tocznia rumieniowatego układowego. Opisano trudności diagnostyczne oraz przebieg leczenia i jego powikłania.

### Summary

Pulmonary hemosiderosis is characterised by repeated episodes of intra-alveolar haemorrhage that lead to abnormal accumulation of iron as hemosiderin in alveolar macrophages and subsequent development of pulmonary fibrosis and severe anaemia. Pulmonary hemosiderosis can occur as primary disease of the lungs, e.g. idiopathic pulmonary hemosiderosis, or can be secondary to cardiovascular or inflammatory connective tissue diseases. We present the case of a girl suffering from idiopathic pulmonary hemosiderosis. At the age of 15, after influenza infection, she developed juvenile lupus erythematosus. We describe diagnostic difficulties and complications of treatment.

### Wstęp

Hemosyderoza płuc jest chorobą, w której występują nawracające krwotoki do pęcherzyków płucnych, czego następstwem jest gromadzenie się żelaza w postaci hemosyderyny w przegrodach międzypęcherzykowych i pęcherzykach płucnych.

Wyróżnia się postaci pierwotne i wtórne hemosyderozy, a autorzy w różny sposób klasyfikują tę chorobę. Stern w *Podręczniku pediatrii Nelsona* przedstawił 4 postaci pierwotnej hemosyderozy [1]:

- samoistną idiopatyczną hemosyderozę płuc,
- zespół Heiner'a, czyli postać skojarzoną z nadwrażliwością na mleko krowie,

- postać przebiegającą z zapaleniem mięśnia sercowego,
- zespół Goodpasture'a – postać przebiegającą z postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek.

Postacie wtórne hemosyderozy stwierdza się: u chorych ze zwężeniem zastawki mitralnej, z lewokomorową niewydolnością krążenia niezależnie od przyczyny, w skazach krwotocznych, w ciężkich infekcjach dolnych dróg oddechowych, nowotworach, toksycznych uszkodzeniach płuc oraz w przebiegu „kolagenoz”. W zapalnych układowych chorobach tkanki łącznej hemosyderoza wtórna może występować w toczniu rumieniowatym układowym, guzkowym zapaleniu tętnic, ziarniniakowości Wegenera oraz plamicy Schoenleina-Henocha.

### Adres do korespondencji:

lek. Agnieszka Gazda, Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 844 87 74, e-mail: krwr@ir.ids.pl

**Praca wpłynęła:** 15.10.2008 r.

Hemosyderoza występuje rzadko, u dzieci jej najczęstszą postacią jest idiopatyczna hemosyderoza płuc. Zapadalność na samoistną hemosyderozę wynosi w różnych krajach od 0,24 do 1,23 przypadku na 100 000 dzieci na rok [2].

Etiopatogeneza idiopatycznej hemosyderozy jest nieznana, bierze się pod uwagę toksyczne działanie czynników środowiskowych, mechanizmy immunologiczne prowadzące do uszkodzenia błony podstawnej naczyń, a także czynniki genetyczne. Wśród czynników środowiskowych zwrócono uwagę na toksyczny grzyb *Stachybotrys* [3], pestycydy [4] oraz białko gryki [5].

Przyczyną krwawień do tkanki płucnej jest pierwotne upośledzenie elastyczności naczyń włosowatych. W samoistnej idiopatycznej hemosyderozie nie występują zmiany zapalne w naczyniach płucnych. Choroba występuje głównie u dzieci i młodych dorosłych, wyjątkowo u osób starszych.

Klasyczna triada objawów hemosyderozy obejmuje:

- krwioplucie,
- nacieki w obrazie radiologicznym płuc,
- niedokrwistość.

Nawracające epizody krwawień do pęcherzyków płucnych klinicznie przejawiają się: kaszlem, krwiopluciem, dusznością z nierzadko towarzyszącą gorączką, a u młodszych dzieci wymiotami z krwią. Choroba ma cykliczny przebieg, wyodrębniono fazę podostrą, fazę ostrego krwawienia trwającą kilka dni (2–4) oraz fazę remisji.

W diagnostyce hemosyderozy często pierwszym objawem jest ciężka niedokrwistość mikrocytarna, w badaniach laboratoryjnych krwi stwierdza się również retikulocytozę, zmniejszone stężenie żelaza, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipoksemię. W diagnostyce różnicowej poszczególnych postaci hemosyderozy należy uwzględnić obecność przeciwciał przeciwko błonie podstawnej pęcherzyków płucnych (anty-GBM), przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (cANCA) oraz stężenie IgE.

W badaniach radiologicznych płuc w okresie ostrego krwawienia występują niejednolite nacieki, głównie w dolnych polach płuc, które ustępują w ciągu kilku, kilkunastu dni, a w dalszym przebiegu choroby pojawiają się w płucach zmiany śródmiąższowe. W diagnostyce wykorzystywane są badania tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT), zwłaszcza do oceny postępującego procesu włóknienia płuc.

Ważnym elementem w diagnostyce jest bronchoskopia i płyn z BAL, w którym poszukuje się makrofagów obładowanych hemosyderyną. Makrofagi można również oceniać w treści aspirowanej z żołądka i w płwocinie. W trudnych diagnostycznie przypadkach stosowana jest scyntygrafia płuc. Ostatecznym potwierdzeniem hemosyderozy jest biopsja płuc. W obrazie histopatologicznym w idiopatycznej hemosyderozie

płucnej stwierdza się: rozsiane krwotoki w pęcherzykach, liczne makrofagi obładowane hemosyderyną, błony hialinowe, cechy włóknienia śródmiąższowego, ogniska śródpęcherzykowych zwapnień otoczonych przez komórki olbrzymie.

Leczenie samoistnej hemosyderozy płucnej polega na leczeniu objawowym w okresach ostrych krwawień (przetoczenia masy erytrocytarnej) oraz na terapii immunosupresyjnej. Stosowane są glikokortykosteroidy (GKS), azatiopryna [6], endoksan [7] i hydroksychlorochina. Długoterminowa terapia immunosupresyjna wg niektórych jest kontrowersyjna, wg innych poprawia rokowanie długoterminowe [8], GKS i leki immunosupresyjne mogą być skuteczne również podczas ostrego epizodu krwawienia.

Rokowanie w samoistnej hemosyderozie płuc jest poważne. Zgony występują w fazie ostrego krwawienia do płuc lub w następstwie postępującej niewydolności oddechowej.

## Opis przypadku

Dziewczynka była hospitalizowana po raz pierwszy w wieku 4 lat w Klinice Pneumonologii z powodu suchego kaszlu, wymiotów po kaszlu podbarwionych krwią, bladoci powłok skórnych oraz powiększenia wątroby. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: niedokrwistość Hgb – 4,8 g/dl, zmniejszone stężenie żelaza – 11 µg/l, przyspieszony OB – 31 mm/godz., stężenie bilirubiny – 1,6 mg/dl.

W badaniu radiologicznym płuc zaobserwowano obustronne znacznego stopnia zwiększenie podścieliska obu płuc z obecnością nacieków pęcherzykowych. Wysłunięto podejrzenie hemosyderozy. W leczeniu zastosowano: przetoczenie masy erytrocytarnej (ME) oraz dietę bezmleczną, podejrzewając zespół Heinera (hemosyderoza skojarzona z alergią na białka mleka krowiego). Stan dziewczynki uległ poprawie, po 6 dniach nastąpiła samoistna regresja zmian radiologicznych w płucach.

W czasie kolejnych 2 lat dziewczynka była wielokrotnie hospitalizowana z powodu napadów duszności z kaszlem, krwistymi wymiotami oraz narastającą bladocią powłok skórnych. W badaniach laboratoryjnych wykazywano typowe dla hemosyderozy nieprawidłowości: niedokrwistość niedobarwliwą (Hgb – 7,9 mg/dl, erytrocyty – 2,9 T/l), retikulocytozę 46–80%, zwiększone stężenie bilirubiny wolnej i syderopenię. Radiologicznie stale utrzymywały się zmiany śródmiąższowe w płucach, a w okresach zaostrzeń występowały masywne plamiste zagęszczenia. W tym okresie prowadzono leczenie głównie objawowe: przetoczenia ME, antybiotykoterapię, podawano salbutamol, ketotifen, Rutinoscorbin oraz witaminę C. Epizody objawów płucnych zawsze były poprzedzone bólami stawów biodrowych. W badaniu ultrasonograficznym opisywano: wzdłuż zarysów szyjki kości udowej lewej, w obrębie torebki stawowej

warstwa niejednorodnego płynu ok. 4 mm oraz pogrubienie torebek stawowych obustronnie do 3 mm, co zinterpretowano jako obraz sugerujący krwawienie i/lub toczący się proces zapalny. Dolegliwości stawowe ustępowały wraz z regresją objawów płucnych.

W wieku 6 lat, ze względu na nieustaloną etiologię schorzenia (samoistna hemosyderoza płuc? zespół Heintera? hemosyderoza wtórna?) oraz obciążony wywiad (toczeń rumieniowaty układowy w rodzinie), dziecko skierowano do Kliniki Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii. W wykonanych badaniach immunologicznych w surowicy stwierdzono wówczas: przeciwciała przeciwjądrowe w niskim mianie 1 : 40, obecne kompleksy immunologiczne w klasie IgG, prawidłową całkowitą aktywność hemolityczną dopełniacza CH 50–47, nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwko nDNA, przeciwciał antykardiolipinowych czy czynnika reumatoidalnego.

Analizując obraz kliniczny i badania immunologiczne, nie rozpoznano tocznia rumieniowatego układowego (TRU).

W tym samym roku, po kolejnym masywnym krwawieniu płucnym, wystąpiły u dziecka cechy niewydolności oddechowej. Dziewczynkę leczono na OIOM, była przez 32 dni sztucznie wentylowana.

Początkowo stosowano w leczeniu: desferal, antybiotyki, przetoczenia masy erytrocytarnej oraz aminy katecholowe. Poprawę parametrów wentylacyjnych i upowietrzenia płuc uzyskano dopiero po wprowadzeniu do leczenia GKS.

Wykonano biopsję otwartą płuca, a wynik histopatologiczny potwierdził hemosyderozę płucną. Ustalono rozpoznanie: hemosyderoza płucna, niewydolność oddechowa, ARDS. Powikłaniem był przejściowy niedowład połowiczny prawostronny i niedowidzenie.

W ciągu dwóch lat powtarzały się kolejne epizody krwawień z płuc. Od 7. roku życia dziewczynka jest stale leczona GKS, w czasie zaostrzeń w dawce 1 mg/kg m.c., następnie w mniejszych dawkach podtrzymujących. Od 9. roku życia obserwowano u dziecka złagodzenie przebiegu choroby, nie występowały klinicznie jawne krwawienia płucne. W wieku 15 lat dziewczynka przeżyła grypę o ciężkim przebiegu. Po ustąpieniu objawów ostrej infekcji pojawiły się stany gorączkowe, podgorączkowe, rumień twarzy w kształcie motyla, silne bóle i obrzęki stawów, zmiany w badaniu ogólnym moczu – białkomocz, erytrocyturia, wrażliwość skóry na światło oraz nasilone wypadanie włosów.

Dziewczynka została przyjęta do Kliniki Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii. W Klinice stwierdzono: niedobór wzrostu, cechy otyłości – typ cushingoidalny, rumień w kształcie motyla na twarzy z drobnymi owrzodzeniami, silne bóle stawów, obrzęki: stawu nadgarstkowego lewego, drobnych stawów rąk, ograniczenia ruchomości w stawach związane z bólem; sztywność poranną, codzienne wyżki temperatury ciała do 38–39°C, bóle głowy.

Wykonane badania laboratoryjne wykazały: OB – 35 mm/godz., stężenie CRP w normie, morfologia krwi w normie, układ krzepnięcia w normie, w badaniu ogólnym moczu: białko – 100 mg/dl, erytrocyturia, białkomocz dobowy 1 g/dobę. W badaniach immunologicznych surowicy stwierdzono obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) w mianie 1 : 320 o typie świecenia homogennym i plamistym, ANA profil Western-Blot: Sm B++, anty-SSA+, obecne przeciwciała przeciwko dsDNA, przeciwciała antykardiolipinowe (aCL) w klasie IgG – 0,136 = 5SD, przeciwciała pANCA+. Obecne były kompleksy immunologiczne w klasie IgG. Wartości składowych dopełniacza wyniosły: C3 – 60 mg/dl, C4 – 12 mg/dl. Nie stwierdzono obecności czynnika reumatoidalnego, przeciwciał antykoagulantu toczniowego, przeciwciał anty-GMB, USR – ujemny.

W badaniu ultrasonograficznym w stawach biodrowych i międzypaliczkowych rąk nie stwierdzono odchyleń od normy, w USG nadgarstka lewego – wysięk bez zmian w błonie maziowej; w RTG kości rąk zaobserwowano nieharmonijny rozwój procesu kostnienia, osteoporozę, pojedyncze geody w kościach nadgarstka. Stwierdzono zaburzenia rozwojowe w kościach nadgarstka i przedramienia. Obraz RTG mózgu odpowiadać młodzieńczemu idiopatycznemu zapaleniu stawów (MIZS) do różnicowania z TRU. W badaniu radiologicznym kości tworzące stawy biodrowe nie wykazywały cech destrukcji. W RTG płuc: podejrzenie o drobnoguzkowe zaciemnienie w polach dolnych płuc, poza tym płuca bez zagęszczeń. W spirometrii stwierdzono cechy restrykcji, zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (*diffusing capacity for carbon monoxide* – DLCO) była poniżej normy dla wieku. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (*high resolution computer tomography* – HRCT) płuc uwidoczniła w płatach dolnych bardzo dyskretne guzki wewnątrzrazikowe powodujące zmniejszoną przejrzystość mięszu płucnego. Zmiany te są mało widoczne i mogą odpowiadać zmianom w przebiegu hemosyderozy. Niewielkie pozapalne pasemkowate zagęszczenia u podstawy płuca prawego bez znaczenia klinicznego, poza tym płuca bez zmian ogniskowych. W Klinice Nefrologii Samodzielnego Publicznego Dziecięcego Szpitala Klinicznego wykonano biopsję nerki, a obraz histopatologiczny odpowiadał zmianom o typie *lupus glomerulonephritis* III gr. WHO.

W analizowanym materiale stwierdzono 13 kłębków, w tym 4 całkowicie zeszkliwiałe. W pozostałych – przybytek komórkowości i martwicę segmentalną pętli z odkładaniem włókniaka w pojedynczych kłębkach, w jednym kłębku półksiężyc włóknisty. W śródmiejszu naciek zapalny z komórek jednojądrowych. W badaniu immunofluorescencyjnym złogi IgM, IgG, IgA od +1 do +3 oraz składowych dopełniacza C1, C3 od +1 do +2 wzdłuż pętli nacyniowych i na terenie mezangium. W mikroskopie elektronowym widoczny przybytek macierzy z licznymi elektronowo gęstymi złogami. Błony podstawne pętli po-

grubiałe z podśródbłonkowymi elektronowo gęstymi zło-gami ziarnistymi. W kilku pętłach błony znacznie pogru-białe ze zło-gami podnabłonkowymi o strukturze mikro-tubul dających obraz kolców. W tego typu pętłach naczyń-wych silnie obrzęknięte komórki śródbłonka. Wypustki stopowate podocytów całkowicie złane.

W densytometrii stwierdzono gęstość kości poniżej normy dla wieku Z score L2-L4 (-3,1). ECHO serca w nor-mie. Rozpoznano toczeń rumieniowaty układowy, sto-sując kryteria *American Rheumatology Association* (ARA) dla TRU u dorosłych z 1997 r. [9]. U dziewczynki spełnione zostały następujące kryteria: rumień twarzy, wrażliwość na światło, zapalenie stawów, kłębuszkowe zapalenie nerek, obecność przeciwciał ANA, anty-nDNA oraz aCL. Rozpoznano ponadto hemosyderozę płucną, niedobór wzrostu i osteoporozę.

W leczeniu od początku hospitalizacji zastosowano glikokortykosteroidy *i.v.* 1 mg/kg m.c., zaplanowano pul-sy z endoksanu oraz leczenie osteoporozy (alendronian, preparaty wapnia, witamina D<sub>3</sub>). Zastosowanie zwiększonej dawki GKS od początku hospitalizacji przyczyni-ło się do poprawy samopoczucia ogólnego chorej, ustą-pienia stanów gorączkowych, dolegliwości ze strony stawów, zmniejszania się zmian skórnych i białkomo-czu. Leczenie to było powikłane nadciśnieniem, szybkim przybytkiem masy ciała oraz masywnymi rozstępami skórnymi. Podano 2 wlewy dożylnie endoksanu. Dziesięć dni po podaniu drugiego „pulsu” wystąpiło powikłanie w postaci prawostronnego zapalenia płuc mającego ce-chy zapalenia bakteryjnego z wysokimi wskaźnikami zapalnymi, leukocytozą. Nie stwierdzono zajęcia opłuc-nej ani zwiększenia aktywności immunologicznej TRU.

Mimo wielotygodniowej antybiotykoterapii (Tie-nam®, Zinnat, Klacid), zmiany radiologiczne w płucach ustępowały bardzo powoli, pozostawiając w dole płuca prawego zrosty po przebyłym ostrym procesie zapal-nym. Wystąpił także wtórny niedobór odporności: IgG – 400 mg/dl, gammaglobuliny – 9%, a wyjściowo para-metry te były w granicach normy. Kolejnym powikła-niem było zakażenie dróg moczowych (*Proteus mirabi-lis* ESBL – ujemny >100 000).

Ze względu na powikłania infekcyjne i niskie warto-ści immunoglobulin w surowicy odstąpiono od leczenia endoksanem. Zastosowano wlewy immunoglobulin *i.v.* 1 g/kg m.c. w odstępach miesięcznych oraz cyklo-sporynę *per os*. Obecnie pacjentka czuje się dobrze. Ro-kowanie przy współistniejących poważnych chorobach oraz powikłaniach leczenia jest poważne.

## Omówienie

Znany jest fakt współistnienia idiopatycznej hemosy-derozy płucnej z innymi chorobami z autoagresji: z celi-akią [10], młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem sta-

wów [11], twardziną ograniczoną [12]. W przypadku tej pacjentki prawdopodobnie hemosyderoza jest procesem pierwotnym w postaci idiopatycznej hemosyderozy płuc-nej, współistniejącym z TRU, a nie procesem wtórnym w przebiegu TRU. Chronologicznie najpierw wystąpiły ob-jawy hemosyderozy, a po 11 latach trwania choroby do-szło do rozwoju TRU. Stosowane leczenie GKS mogło wpłynąć na czas wystąpienia i przebieg TRU. Podczas roz-ważań, czy hemosyderoza jest procesem pierwotnym czy wtórnym do TRU, nasuwa się kolejne pytanie – czy jest możliwe, by hemosyderoza była pierwszym objawem tocznia, praktycznie bez innych objawów klinicznych i wy-kładników immunologicznych TRU? W dostępnym piś-miennictwie nie znaleziono opisów takiego przebiegu. Niestety, z przyczyn technicznych nie jest możliwa po-wtórna ocena preparatów histopatologicznych biopsji płuc. Uzupelnienie ich o badania immunofluorescencyjne byłoby pomocne w różnicowaniu tych chorób.

W rozważaniach diagnostycznych należy wykluczyć zespół Heinera, ponieważ wieloletnia dieta bezmleczna nie przyniosła poprawy klinicznej, oraz zespół Goodpa-sture’a (brak przeciwciał anty-GBM, wynik biopsji nerki).

## Piśmiennictwo

1. Stern RC. Hemosyderoza płucna. W: Podręcznik pediatrii Nelsona. Behrman RE (red.). PWN, Warszawa 1996; 1241-1242.
2. Napchan GD. Hemosiderosis. Medscape J Med 2007.
3. Elidemir O, Colasurdo GN, Rossmann SN, Fan LL. Isolation of *Stachybotrys* from the lung of a child with pulmonary hemosiderosis. *Pediatrics* 1999; 104: 964-966.
4. Kayser K, Plodzisewska M, Waiter E, et al. Diffuse pulmonary hemosiderosis after exposure to pesticides. A case report. *Respiration* 1998; 65: 214-218.
5. Agata H, Kondo N, Fukutomi O, et al. Pulmonary hemosiderosis with hypersensitivity to buckwheat. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 233-237.
6. Airaghi L, Ciceri L, Giannini S, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in an adult. Favourable response to azathioprine. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56: 211-213.
7. Huang SH, Lee PY, Niu CK. Treatment of pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis with low-dose cyclophosphamide. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1618-1621.
8. Saeed MM, Woo MS, Maclaughlin EF, et al. Prognosis in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Chest* 1999; 116: 721-725.
9. Tan E, Cohen A, Fries J, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 331-335.
10. Ploier R, Emhofer J, Dorninger L, et al. Immunological aspects of a child with idiopathic pulmonary hemosiderosis and celiac disease. *Klin Padiatr* 1998; 210: 409-412.
11. Topaloğlu R, Kiper N, Göçmen A, et al. Pulmonary hemosiderosis with Juvenile rheumatoid arthritis: case report. *Turk J Pediatr* 2000; 42: 148-150.
12. Chaer RA, Massad MG, Evans A, et al. Systemic sclerosis complicated by diffuse alveolar hemorrhage. *Med Sci Monit* 2001; 7: 1013-1015.