

## Zespół płucno-nerkowy w układowych chorobach tkanki łącznej

### *Pulmonary-renal syndrome in patients with systemic connective tissue diseases*

**Maria Majdan, Paweł Dudek**

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Akademii Medycznej w Lublinie,  
kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Maria Majdan

**Słowa kluczowe:** układowe choroby tkanki łącznej, krwotoczne zapalenie naczyń płucnych, zajęcie nerek, diagnostyka, terapia.

**Key words:** systemic connective tissue diseases, diffuse pulmonary hemorrhage, renal involvement, diagnosis, therapy.

#### Streszczenie

Zespół płucno-nerkowy (ZPN) jest zespołem chorobowym, który może wystąpić w wielu układowych chorobach tkanki łącznej. Należy do stanów zagrażających życiu. Na obraz kliniczny zespołu składa się rozlane, krwotoczne zapalenie drobnych naczyń oraz włośniczek pęcherzyków płucnych, wyrażające się mniej lub bardziej nasilonym krwawieniem z dróg oddechowych oraz gwałtownie postępujące zapalenie kłębuszków nerkowych, często powikłane ostrą niewydolnością nerek. Za ponad 2/3 przypadków zespołów płucno-nerkowych odpowiedzialne są układowe zapalenia naczyń ANCA(+), takie jak zespół Wegenera, mikroskopowe zapalenie naczyń, martwice i proliferacyjne zapalenie kłębuszków nerkowych, zespół Churga-Strauss. Zespół Goodpasture'a odpowiedzialny jest za ok. 20% przypadków ZPN. Znane jest również występowanie ZPN w przebiegu tocznia układowego rumieniowatego, twardziny układowej, w skojarzeniu z zespołem antyfosfolipidowym, w mieszanej chorobie tkanki łącznej, w reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz w przebiegu plamicy Schönleina-Henocha. Do niedawna ostre krwotoczne zmiany w płucach, skojarzone z gwałtownie pogarszającą się funkcją nerek z reguły rokowały niepomyślnie. Szybkie postępowanie diagnostyczne (identyfikacja przeciwciał, biopsja nerki, płuc) może pomóc w decyzji o intensywnej immunosupresji z zastosowaniem cyklofosfamidu, megadawkę glikokortykosteroidów oraz plazmaferezy. Jednocześnie w wielu przypadkach terapia powinna być uzupełniona sztuczną wentylacją oraz leczeniem nerkozastępczym. Przy właściwie postawionym rozpoznaniu i szybko podjętych decyzjach o intensywnym leczeniu immunosupresyjnym istnieje szansa na uzyskanie całkowitej remisji choroby. Stosowanie skojarzonej terapii doprowadziło do znacznej redukcji śmiertelności w ZPN.

#### Summary

Pulmonary-renal syndrome (PRS) can originate from several connective tissue diseases. It belongs to the potentially life-threatening conditions. Clinically PRS is a combination of diffuse pulmonary hemorrhage and renal involvement including glomerulonephritis, nephrotic syndrome or acute renal failure. Over two-thirds of cases of PRS is caused by various forms of primary systemic vasculitides associated with serum positivity for antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) like Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis, Churg-Strauss syndrome. Goodpasture's syndrome accounts for approximately 20% cases of PRS. PRS can be also caused by systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, antiphospholipid syndrome, mixed connective tissue disease, rheumatoid arthritis or Henoch-Schönlein purpura.

Until recently diffuse pulmonary hemorrhage connected with rapid progressive glomerulonephritis usually resulted in a bad prognosis. However now, rapid diagnostic process (antibodies identification, kidney and pulmonary biopsy) can speed up a difficult decision of using intense immunosuppressive therapy including cyclophosphamide, pulses of methylprednisolon and plasma exchanges. Simultaneously, the therapy should be supported by artificial ventilation and renal replacement therapy. In some cases such a treatment can be followed by a complete recovery from renal and pulmonary diseases. The combined therapy contributed to considerable reduction in mortality rate that recently has been achieved in PRS patients.

---

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Maria Majdan, Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Akademia Medyczna, SPSK 4, ul. Jaczewskiego 8, 20 090 Lublin, tel. +48 81 724 47 90, faks +48 81 742 51 03, e-mail: maria.majdan@am.lublin.pl

**Praca wpłynęła:** 16.08.2005

## Wstęp

W przebiegu chorób reumatycznych może wystąpić wiele stanów, wymagających natychmiastowej pomocy, często stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia chorego [1–3]. Mogą one wystąpić w przebiegu podstawowego schorzenia reumatycznego oraz z przyczyn jatrogennych. Ich obraz kliniczny może być charakterystyczny dla większości znanych stanów nagłych neurologicznych, kardiologicznych, nefrologicznych, gastrologicznych, pulmonologicznych, hematologicznych [1–3]. Stosunkowo często stany wymagające natychmiastowej pomocy mogą wystąpić u chorych na układowe choroby tkanki łącznej [2–8]. Podstawą właściwego leczenia stanów nagłych, z jakimi może się zetknąć lekarz opiekujący się pacjentami z chorobami reumatycznymi, jest dobre zrozumienie ich patogenetyki i przebiegu. Najczęściej występujące stany wymagające natychmiastowej pomocy zestawiono w tabeli I.

Do stosunkowo rzadkich oraz mało znanych stanów nagłych, które mogą wystąpić w większości układowych chorób tkanki łącznej należy zespół płucno-nerkowy (ZPN). Na obraz kliniczny zespołu składają się objawy rozlanego, krwotocznego zapalenia drobnych naczyń oraz włósniczek pęcherzyków płucnych, przejawiające się mniej lub bardziej nasilonym krwawieniem z dróg oddechowych oraz gwałtownie postępującym zapaleniem kłębuszków nerkowych, często przebiegającym z ostrą niewydolnością nerek [3, 6–12].

Obserwacje kliniczne, większa dostępność nowoczesnych metod diagnostycznych pozwoliły na zmianę dotychczasowych poglądów, że objawy zespołu płucno-nerkowego występują głównie w zespole Goodpasture'a [13]. Obecnie wiadomo, że zespół Goodpasture'a odpowiada tylko za ok. 20% przypadków ZPN. Natomiast ponad 60% przypadków ZPN występuje w przebiegu układowych zapaleń małych naczyń, przebiegających z obecnością przeciwciał przeciwko składnikom cytoplazmy granulocytów wielojądrowych ANCA(+) [6, 7, 10, 11, 13, 14]. Znane jest również występowanie ZPN w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego (TRU), twardziny układowej (TU), w skojarzeniu z zespołem antyfosfolipidowym, w mieszanej chorobie tkanki łącznej, w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) oraz w przebiegu plamicy Schönleina-Henocha. ZPN może też być następstwem niepożądanego działania różnych leków, także stosowanych w reumatologii. Opisywano klasyczne objawy zespołu płucno-nerkowego w przebiegu infekcji bakteryjnych i wirusowych. Przy właściwie postawionym rozpoznaniu i szybko podjętych decyzjach o intensywnym leczeniu immunosupresyjnym istnieje szansa na uzyskanie całkowitej remisji, a stosowanie skojarzonej terapii doprowadza do znacznej redukcji śmiertelności w ZPN.

**Tabela I.** Stany wymagające natychmiastowej pomocy w chorobach reumatycznych  
**Table I.** *Emergencies in rheumatology*

<p><b>1. Dotyczące stawów/relative to joints</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– septyczne zapalenia stawów/septic arthritis</li> <li>– ostre zapalenie wielostawowe/acute polyarthritis</li> <li>– podwichnięcie lub złamanie zęba obrotnika/atlanto-axial dislocation</li> </ul>
<p><b>2. Neurologiczne/neurological</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– udar naczyniowy mózgu/cerebrovascular accident</li> <li>– zakrzepica żył mózgowych/cortical vein thrombosis</li> <li>– drgawki/seizures</li> <li>– ostre psychozy/acute psychosis</li> </ul>
<p><b>3. Kardiologiczne/cardiological</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– tamponada serca/cardiac tamponade</li> <li>– ostre zapalenie mięśnia serca/acute myocarditis</li> <li>– zawał serca/myocardial infarction</li> </ul>
<p><b>4. Okulistyczne/oculistic</b></p> <p>zagrożenie utratą wzroku w/threat of blindness in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– chorobie Behçeta/Behçet disease</li> <li>– zapaleniu tętnicy skroniowej/temporal arteritis</li> <li>– seronegatywnych spondyloartropatiach/seronegative spondyloarthritis</li> </ul>
<p><b>5. Nefrologiczne/nephrological</b></p> <p><b>ostra niewydolność nerek w chorobach reumatycznych/acute renal failure:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– polekowa/after drugs</li> <li>– twardzinowa kryza nerkowa/scleroderma renal crisis</li> <li>– katastrofalny zespół antyfosfolipidowy/catastrophic antiphospholipid syndrome</li> <li>– zespół płucno-nerkowy/pulmonary-renal syndrome</li> </ul>
<p><b>6. Pulmonologiczne/pulmonary</b></p> <p>niewydolność oddechowa wentylacyjna</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ARDS/adult respiratory distress syndrome</li> <li>– obustronne zapalenie płuc/bilateral pneumonitis</li> <li>– rozlane krwawienie dopęcherzykowe/diffuse alveolar hemorrhage</li> <li>– zespół płucno-nerkowy/pulmonary-renal syndrome</li> </ul>
<p><b>7. Gastrologiczne/gastrointestinal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– krwawienia z przewodu pokarmowego/gastro-intestinal bleeding</li> <li>– perforacje jelitowe/intestinal perforation</li> <li>– ostre zapalenie trzustki/pancreatitis</li> </ul>
<p><b>8. Hematologiczne/haematologic</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ostre cytopenie/leukopenia, thrombocytopenia</li> <li>– niedokrwistość autoimmunohemolityczna/autoimmunohemolytic anemia</li> <li>– zespół hemofagocytarny/hemophagocytic syndrome</li> </ul>

W opracowaniu podjęto próbę dokonania przeglądu piśmiennictwa na temat patogenezy, obrazu klinicznego, nowoczesnych metod diagnostyki oraz postępowania terapeutycznego w ZPN towarzyszącemu wybranym układowym chorobom tkanki łącznej [4, 5, 7, 9, 12, 15–23].

## Diagnostyka różnicowa zespołów płucno-nerkowych

Wiadomo, że choroby przebiegające z jednoczesnym zajęciem nerek i płuc mają poważne rokowanie oraz stanowią duże wyzwanie diagnostyczno-terapeutyczne. ZPN dzieli się na specyficzne – pierwotne i niespecyficzne – w przebiegu różnorodnych schorzeń, wśród których przede wszystkim należy wziąć pod uwagę infekcje, niewydolność krążenia oraz niepożądane działania leków [3, 7, 8, 10, 11, 16, 20–22]. Dlatego przy postawieniu rozpoznania ZPN u chorego na układową chorobę tkanki łącznej należy w postępowaniu różnicowym uwzględnić następujące stany chorobowe:

- ostrą niewydolność nerek u chorego z pierwotnie rozwijającą się niewydolnością oddechową spowodowaną przez niespecyficzne czynniki, takie jak posocznica lub wstrząs,
- skojarzenie ostrej niewydolności nerek i niewydolności oddechowej, rozwijających się wtórnie do pewnych specyficznych infekcji (legionelloza, leptospiroza, zakażenie wirusem Hanta),
- objawy ZPN rozwijającego się wtórnie, jako wyraz działań niepożądanych leków i związków chemicznych, np. po propylotioouracylu, D-penicylaminie, narażeniu na działanie związków organicznych, toksycznych oparów, farb,
- skojarzenie istniejącej nefropatii (towarzyszącej chorobie podstawowej, cukrzycowej, pierwotnej kłębuszkowej) z ostrymi chorobami płuc przebiegającymi z krwawieniem z dróg oddechowych, takimi jak nowotwory płuc, zatorowość płucna, zapalenia płuc, gruźlica.

W ustaleniu rozpoznania bardzo istotny jest wywiad, zwrócenie uwagi na wcześniej występujące objawy ogólnoustrojowe, artralgie, zmiany skórne, neurologiczne typowe dla choroby układowej. Wstępne objawy kliniczne mogą być bardzo niecharakterystyczne. Często choroba zaczyna się wysoką gorączką, stwierdza się podwyższoną leukocytozę wyraźnie podwyższone stężenia białek ostrej fazy.

Bardzo pomocne w postępowaniu diagnostycznym jest oznaczenie autoprzeciwciał, dzięki czemu można różnicować różne typy ZPN. W zależności od profilu serologicznego można mieć ZPN:

- z obecnością ANCA,
- z obecnością autoprzeciwciał przeciw niekolagenowej domenie łańcucha alfa 3 IV typu kolagenu błon podstawnych pęcherzyków płucnych i kłębuszków nerkowych (anty-GBM),
- z obecnością ANCA i anty-GBM,
- bez obecności ANCA i anty-GBM, ale z obecnymi przeciwciałami anty-dsDNA, przeciwjądrowymi, antyfosfolipidowymi, krioglobulinami, czynnikiem reumatoidalnym, przeciwciałami przeciwko cyklicznemu cytrulinowemu peptydowi (anty-CCP),
- bez obecności autoprzeciwciał [6, 7, 10, 20, 21].

Badania diagnostyczne układu oddechowego obejmują: zdjęcie radiologiczne (charakterystyczny jest szybko zmieniający się obraz płuc), tomografię płuc o wysokiej rozdzielczości, badanie bronchoskopowe z wykonaniem płukania oskrzelikowego, które wykazuje obecność makrofagów obciążonych hemosyderyną, określenie zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO) – zwykle zwiększa się >30%. W niektórych przypadkach do postawienia ostatecznego rozpoznania konieczna jest biopsja płuca.

Badania diagnostyczne nerek obejmują ocenę ich funkcji wydalniczej oraz konieczną do ustalenia ostatecznego rozpoznania ocenę histopatologiczną biopunktatu nerki. Poza oceną morfologiczną zmian w mikroskopie świetlnym, która pozwala na rozpoznanie gwałtownie postępującego proliferacyjnego zapalenia nerek z obecnością półksiężyców powstających z proliferujących komórek torebki Bowmana oraz cech martwiczego kłębuszkowego zapalenia nerek, w przypadku zapaleń naczyń bardzo istotna jest ocena w mikroskopie immunofluorescencyjnym. W zespole Goodpasture'a stwierdza się obecność liniowych złogów IgG i dopełniacza wzdłuż błony podstawnej kłębuszków. W chorobach z obecnością kompleksów immunologicznych (TRU, plamica Schönleina-Henocha, krioglobulinemia) obecne są ziarniste złogi. Natomiast dla ANCA-zależnych zapaleń naczyń charakterystyczny jest brak lub występowanie niewielkich złogów immunologicznych.

## Zespół płucno-nerkowy w przebiegu pierwotnych układowych zapaleń naczyń oraz zespołu Goodpasture'a

Skojarzenie krwawienia z dróg oddechowych z kłębuszkowym zapaleniem nerek zostało opisane po raz pierwszy w 1919 r. przez Goodpasture'a, a nazwę zespół Goodpasture'a dla tego skojarzenia objawów klinicznych wprowadzono w 1958 r. [7, 9, 12–14]. Dopiero w latach 90. ubiegłego wieku przyjęła się nazwa zespołu płucno-nerkowego (ZPN) do opisanego skojarzenia rozlanego krwawienia z dróg oddechowych i kłębuszko-

wego zapalenia nerek, kiedy to stało się oczywiste, że ten zespół chorobowy może się rozwinąć w wyniku działania różnych mechanizmów patogenetycznych w różnych chorobach.

Wiadomo obecnie, że najczęściej przyczyną ZPN są pierwotne układowe zapalenia naczyń (UZN), należące do grupy zapaleń małych naczyń wg klasyfikacji z Chapel Hill [24] z obecnymi autoprzeciwciałami ANCA. Są one przyczyną ok. 2/3 przypadków ZPN. Drugą pod względem częstości przyczyną ZPN jest klasyczny zespół Goodpasture'a, w którym stwierdza się u chorych obecność przeciwciał anti-GBM, wywołujących kłębuszkowe zapalenie nerek oraz objawy krwawienia z dróg oddechowych [7, 9, 12–14].

Główną przyczyną wystąpienia objawów ZPN jest zapalenie małych naczyń płuc oraz nerek o różnym podłożu patogenetycznym w różnych schorzeniach prowadzących do tego zespołu. ANCA-dodatnie zapalenia naczyń, w których może wystąpić ZPN, to zespół Wegenera, mikroskopowe zapalenie naczyń, zespół Churga-Strauss. Przeciwciała przeciw proteinazie-3 (cANCA) są stwierdzane u ok. 90% chorych z ziarniniakiem Wegenera. W mikroskopowym zapaleniu naczyń obecność przeciwciał przeciwko mieloperoksydazie (pANCA) stwierdza się u ok. 60% chorych. W zespole Churga-Strauss również występuje obecność przeciwciał ANCA; u części chorych mogą występować jednocześnie cANCA i pANCA, chociaż u większości chorych stwierdza się obecność pANCA (ok. 60%). O rozpoznaniu typu zapalenia naczyń, poza obecnością przeciwciał ANCA, decyduje obraz kliniczny choroby. U części chorych zdarza się, że w momencie badania przeciwciała ANCA są nieobecne, co nie wyklucza rozpoznania poszczególnych typów układowych zapaleń małych naczyń [7, 8, 10, 11, 21, 22].

Obraz kliniczny ZPN w poszczególnych typach UZN oraz zespole Goodpasture'a bywa podobny. Częściej niż objawy choroby nerek w pierwszej fazie zespołu pojawiają się objawy ze strony układu oddechowego – kaszel, duszność, nawracające krwiopłucie. Czasem w początkowej fazie choroby objawy są stosunkowo łagodne i nagle może dojść do bardzo gwałtownego zaostrzenia w postaci masywnego krwawienia z dróg oddechowych oraz niewydolności oddechowej wymagającej wspomaganego oddychania.

U części chorych przed objawami zajęcia układu oddechowego pojawiają się objawy choroby nerek. Są to najczęściej objawy zespołu nefrytycznego: krwinkomocz, nadciśnienie, wzrost stężenia kreatyniny. Białkomocz zwykle nie jest duży. Zespół nerczycowy występuje bardzo rzadko. Dla ZPN charakterystyczna jest nagła szybka progresja objawów chorobowych ze strony zarówno układu oddechowego, jak i moczowego.

Po fazie objawów stosunkowo łagodnych, traktowanych zwykle jako infekcyjne, może dojść do nagłego ciężkiego krwawienia z dróg oddechowych oraz rozwoju oligurycznej niewydolności nerek.

Uważa się, że najcięższy przebieg kliniczny i najgorsze rokowanie mają ZPN przebiegające z obecnością przeciwciał anti-GBM. W przebiegu tej choroby stosunkowo często występuje jawne krwawienie z dróg oddechowych (u ponad 20% chorych). W zespole Wegenera do niewydolności oddechowej z krwawieniem do pęcherzyków i niewydolnością nerek dochodzi u ok. 12% chorych. W mikroskopowym zapaleniu naczyń krwawienie pęcherzykowe może być obecne u 20–30% chorych, 1/5 z nich wymaga wspomaganego wentylacji, 1/4 jest leczona nerkozaścępczo, nawroty choroby występują u ok. 50% chorych. W zespole Churga-Strauss krwawienia do pęcherzyków występują znacznie rzadziej niż w ziarniniaku Wegenera i mikroskopowym zapaleniu naczyń [3, 7, 10–12, 14, 20, 23].

Wiadomo, że szybkie zdiagnozowanie ZPN oraz możliwie wczesne rozpoczęcie leczenia często w istotny sposób determinują śmiertelność oraz odległe następstwa w postaci nieodwracalnej niewydolności nerek. Zalecany schemat terapii zależy od stanu ogólnego chorego, nasilenia zmian płucnych oraz nerkowych oraz od etiologii zmian, będących podłożem ZPN (rodzaj przeciwciał). W pierwszej fazie najistotniejsze jest leczenie objawowe + stabilizacja układu oddechowego, zapewnienie w razie potrzeby leczenia objawowego niewydolności nerek bądź terapii nerkozaścępczej [3, 7, 11–13, 20, 23].

Następny etap do rozważenia to terapia immunosupresyjna, leczenie mające na celu usunięcie przeciwciał (plazmafereza lub immunoabsorpcja), wlewy immunoglobulin, antybiotykoterapia do czasu wykluczenia infekcji. Leczenie immunosupresyjne stanowi podstawę terapii w ANCA-zależnych ZPN oraz w ZPN w przebiegu zespołu Goodpasture'a. Remisja indukowana jest cyklofosfamidem podawanym doustnie (2 mg/kg masy ciała/dobę) lub dożylnie w pulsach, jednocześnie podawane są glikokortykosteroidy doustnie prednizon (1 mg/kg masy ciała/dobę) lub w pulsach metylprednizolon 1 g/dobę przez 3 kolejne dni. Zamiast cyklofosfamidu w niektórych schematach podaje się azatioprynę (2 mg/kg masy ciała na dobę). Wspomagana terapia indukująca remisję, stosowana w ciężkich przypadkach ANCA-zależnych ZPN, obejmuje dożylnie podawanie metylprednizolonu po 1 g/dobę przez 3 kolejne dni oraz wymiany osocza. Plazmaferezy są szczególnie wskazane wtedy, gdy chory od początku wymaga leczenia nerkozaścępczego. Uważa się, że wymiany osocza mają przewagę nad pulsami metylprednizolonu w perspektywie

3-miesięcznej terapii. Szczególne wskazania do leczenia wymianami osocza istnieją w zespole Goodpasture'a. Zaleca się stosowanie wymiany 50 ml osocza/kg masy ciała (maksymalnie 4 litry) codziennie przez 14 dni lub do czasu uzyskania usunięcia przeciwciał anti-GBM. Stosowanie wymian osocza daje szansę na powrót funkcji nerek oraz na zahamowanie krwawień. W ANCA-zależnych ZPN plazmaferezy stosuje się w innych schematach (nie w takiej liczbie i nie tak często).

Okresy leczenia indukującego remisję w ANCA-zależnych ZPN i anti-GBM-zależnych ZPN różnią się. W anti-GBM-zależnych ZPN cyklofosamid stosuje się przez 2–3 mies., prednizon przez 6–9 mies., ponieważ nawroty na ogół występują we wczesnym okresie choroby. W ANCA-zależnych ZPN nawroty w 25–50% przypadków występują w ciągu 2 lat od rozpoznania, dlatego terapię przeciąga się do 2 lat [7, 10–12, 14, 21, 22].

Mimo podkreślania przez autorów oceniających większe grupy chorych na ZPN wagi wczesnej intensywnej immunosupresji dla opanowania objawów chorobowych, bardzo wyraźnie zwraca się również uwagę na ryzyko działań niepożądanych związanych z tą terapią. Neutropenia związana ze stosowaniem cyklofosfamidu oraz infekcje były główną przyczyną 6 z 7 zgonów chorych z ZPN, opisanych przez Gallagher i wsp. [12]. Tylko 1 chorych zmarł z powodu aktywnego zapalenia naczyń. Grupa ta zmieniła protokół terapii ZPN w celu zmniejszenia ryzyka infekcji przez ograniczenie terapii pulsami metylprednizolonu na rzecz bardzo szybko wprowadzanych zabiegów plazmaferezy, po których stosowano megadawki immunoglobulin.

Ocenia się, że w przyszłości rokowanie w ZPN powinno się poprawić dzięki wczesnemu rozpoznaniu zespołu chorobowego, wczesnej agresywnej terapii oraz zastosowaniu terapii, która będzie alternatywą dla bardzo toksycznego cyklofosfamidu. Wydaje się, że szerzej powinny być brane pod uwagę wczesne wskazania do plazmaferez, również w przebiegu ZPN skojarzonego z obecnością przeciwciał ANCA. Wymiany osocza są wskazane u chorych z obecnością przeciwciał anti-GBM. Wydaje się, że wysokie miana przeciwciał ANCA również powinny być wczesnym wskazaniem do zastosowania tych zabiegów. Terapią w niedalekiej przyszłości wydaje się zastosowanie leków blokujących czynnik martwicy nowotworów (anty-TNF), przeciwciał anti-CD20 oraz specyficznie wiążącej autoprzeciwiata immunoabsorpcji [7, 10–12, 21, 22].

## Zespół płucno-nerkowy w przebiegu tocznia układowego

Zespół płucno-nerkowy w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego jest stanem zagrażającym ży-

ciu, przebiega w postaci ostrego masywnego krwawienia do pęcherzyków płucnych u chorych ze współistniejącym aktywnym toczniowym zapaleniem nerek.

Najczęściej w chwili wystąpienia objawów ostrego krwawienia płucnego rozpoznanie TRU jest już postawione, ale może również się zdarzyć, że wystąpienie ostrego, rozlanego krwawienia płucnego jest pierwszym objawem tocznia. Świadomość możliwości wystąpienia takiego początku TRU ułatwia szybkie rozpoznanie i wczesne rozpoczęcie leczenia przyczynowego, co zwiększa szanse chorego na przeżycie. ZPN występuje rzadko u chorych na TRU, a wystąpienie tej manifestacji tocznia wiąże się ze złym rokowaniem – wskaźnik umieralności wynosi od 50 do 90% [3, 4, 7, 10, 16–19].

Objawy kliniczne są niespecyficzne i obejmują: duszność, gorączkę, krwioplucie, kaszel, nagłe zmniejszenie stężenia hemoglobiny, w badaniu podmiotowym podczas ostuchiwania nad polami płucnymi stwierdza się obecność patologicznych szmerów oddechowych, na zdjęciu RTG klatki piersiowej widoczne są rozlane zagęszczenia śródmiąższowe. Objawy te zazwyczaj pojawiają się nagle, rozwijają się od kilku godzin do kilku dni i prowadzą do rozwoju niewydolności oddechowej. W rozpoznaniu krwawienia do pęcherzyków płucnych pomocne są następujące badania: zdjęcie RTG klatki piersiowej, tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości, podwyższona wartość zdolności dyfuzyjnej tlenu węgla (DLCO), bronchoskopia z BAL, w którym obecne są świeże erytrocyty lub makrofagi przeładowane hemosyderyną, oraz przezoskrzelowa biopsja płuc, w materiale pobranym tą drogą można wykryć obecność złogów kompleksów immunologicznych w ścianach pęcherzyków płucnych [9, 10, 16, 18, 19, 21].

Krwawienie do pęcherzyków płucnych w przebiegu TRU zwykle przebiega jednocześnie z rozplemową formą kłębuszkowego zapalenia nerek (najczęściej klasy III i IV zmian wg klasyfikacji WHO), bardzo rzadko u pacjentów bez klinicznych cech choroby nerek. U podłoża toczniowej waskulopatii nerkowej oraz krwawienia do pęcherzyków płucnych leży zapalenie naczyń włosowatych (*capillaritis*) w przebiegu choroby kompleksów immunologicznych (odkładania depozytów złożonych z immunoglobulin i składowych dopełniacza C3, C4, C1q) [10, 16, 18, 19].

Wskazuje się również na zjawisko apoptozy jako odgrywające kluczową rolę w zapoczątkowaniu i podtrzymywaniu reakcji autoimmunologicznej, które przyczynia się do rozwoju nekrotyzującej mikroangiopatii toczniowej. Zmiany naczyniowe (mikroangiopatia toczniowa) w nerkach i płucach w zespole płucno-nerkowym w TRU przebiegają, co szczególnie ważne, bez cech udziału granulocytów. W badaniu morfologicznym i histochemicznym (*TUNEL labeling*) cechy apop-

tozy były identyfikowane w ścianach pęcherzyków płucnych zawierających złogi kompleksów immunologicznych i ścianach tętniczek nerek zajętych przez mikroangiopatię toczniową. Test TUNEL dostarcza dowodów na temat rozpadu (fragmentacji) wewnątrzjądrowego (internukleosomalnego) DNA w komórkach ścian tętniczek i pęcherzyków płucnych. Za najlepszy morfologiczny dowód na obecność apoptozy uważa się rozpad jądra komórkowego (*karyorrhexis*), który wykazano w mikroangiopatii toczniowej nerek oraz w ścianach pęcherzyków płucnych w przebiegu krwawienia pęcherzykowego (zespołu płucno-nerkowego). W nerkach kompleksy immunologiczne odkładają się podśródbłonkowo, głównie w tętniczkach doprowadzających kłębuszków nerkowych (eozynofilne podśródbłonkowe złogi widoczne w mikroskopie świetlnym). Ściana pęcherzyków płucnych nie wykazuje obecności homogennych, eozynofilnych mas, obserwowanych w tętniczkach doprowadzających kłębuszków nerkowych. Przyczyną tego zjawiska jest prawdopodobnie fakt, że ściana pęcherzyków płucnych jest cienka i brak w niej warstwy środkowej (błony mięśniowej), w której obserwowana jest apoptoza w tętniczkach nerkowych. W płucach apoptyczne komórki znajdujące się poza ścianą pęcherzyków płucnych, w niektórych pęcherzykach obecne są liczne ciała apoptotyczne (otoczone błoną małe fragmenty komórek powstające w wyniku śmierci komórki na drodze apoptozy), mogą to być fragmenty komórek nabłonkowych pęcherzyków płucnych [18].

W diagnostyce różnicowej ZPN w przebiegu TRU należy brać pod uwagę choroby infekcyjne płuc, obrzęk płuc, mocznicowe zapalenie płuc, niewydolność lewokomorową w przebiegu *mio-* i *endocarditis*, wtórny zespół antyfosfolipidowy (APS), szczególnie postać o ostrym, ciężkim przebiegu (katastrofalny zespół antyfosfolipidowy) [3, 4, 9, 10, 12, 15, 21].

Czynniki prognostyczne powodujące wzrost umieralności nie są do końca poznane. Mogą do nich należeć: konieczność stosowania mechanicznej wentylacji, infekcje, zajęcie wielu narządów przez proces chorobowy (wysoki wskaźnik aktywności choroby SLEDAI, SLAM przed wystąpieniem objawów zespołu płucno-nerkowego, jak też utrzymywanie się wysokich wartości tych wskaźników w trakcie leczenia) [4, 15–18], konieczność leczenia nerkozastępczego. Niektórzy zaliczają do nich również stosowanie cyklofosfamidu we wcześniejszym leczeniu [15].

Podstawową zasadą wpływającą na poprawę przeżycia pacjentów z zespołem płucno-nerkowym w przebiegu TRU jest wczesne rozpoznanie oraz jak najszybsze rozpoczęcie agresywnego leczenia immunosupresyjnego. W leczeniu podstawą są podawane dożylnie

wysokie dawki glikokortykosteroidów, cyklofosfamidu, w dawkach zależnych od funkcji nerek. Plazmaferezy są traktowane jako leczenie alternatywne przy braku adekwatnej klinicznej reakcji na leczenie kortykosteroidami i cyklofosfamidem [3, 4, 7, 8, 15–18].

## Zespół płucno-nerkowy w przebiegu twardziny układowej

Zespół płucno-nerkowy w twardzinie układowej jest rzadkim i prowadzącym zazwyczaj do śmierci powikłaniem, polegającym na piorunującym przebiegu ostrej niewydolności nerek powiązanej z rozległym krwawieniem do pęcherzyków płucnych. Patogeneza oraz czynniki wywołujące zespół płucno-nerkowy w przebiegu twardziny układowej nie są znane. Przyczyną wystąpienia krwawienia do pęcherzyków płucnych jest prawdopodobnie zapalenie włośniczek ścian pęcherzyków płucnych, występujące wraz z cechami śródmiąższowego włóknienia płuc, natomiast w nerkach obserwowano zmiany polegające na uszkodzeniu śródbłonka naczyń kłębuszka, martwicy pętli naczyń, tworzeniu półksiężyców komórkowych [3, 5, 7, 10, 21, 23].

Wyraźną cechą kliniczną zespołu płucno-nerkowego w przebiegu twardziny jest niewydolność nerek, przebiegająca z prawidłowym ciśnieniem krwi, w przeciwieństwie do najczęstszych obrazów twardzinowych zmian w nerkach: twardzinowego przetomu nerkowego, w przebiegu którego cechą charakterystyczną jest nadciśnienie – często w postaci kryz ciśnieniowych z szybko rozwijającą się niewydolnością nerek. Mechanizm powstania normotensyjnej niewydolności nerek w przebiegu zespołu płucno-nerkowego w twardzinie nie jest znany. Rokowanie ZPN w twardzinie jest bardzo złe. Z opisanych 11 pacjentów z zespołem płucno-nerkowym w przebiegu twardziny układowej wszyscy zmarli w okresie 6 mies. Do czynników pogarszających rokowanie można zaliczyć rozlaną postać twardziny, przebiegającą ze śródmiąższowym włóknieniem płuc [3].

Mała liczba opisanych przypadków nie pozwala na wysnucie wiążących wniosków dotyczących leczenia. Opierając się na fakcie, że kombinacja glikokortykosteroidów i cyklofosfamidu jest skuteczna w leczeniu rozlanego krwawienia pęcherzykowego w przebiegu innych chorób o podłożu autoimmunologicznym, można wnioskować, że agresywniejsze podejście do leczenia wysokimi dawkami kortykosteroidów w połączeniu z cyklofosfamidem może poprawić złe prognozy dotyczące przeżycia pacjentów z zespołem płucno-nerkowym w przebiegu twardziny układowej. Zważywszy na możliwy udział autoprzeciwciał i cytokin w patogenezie śródbłonkowego uszkodzenia naczyń w twardzinie, również stosowanie plazmaferez oraz dożylnych wle-

wów immunoglobulin może przynieść oczekiwane rezultaty w leczeniu ZPN w przebiegu twardziny układowej [3, 5, 7, 10, 21, 23].

## Zespół płucno-nerkowy w innych chorobach układowych tkanki łącznej

Opisywano pojedyncze przypadki rozwoju ZPN w takich chorobach układowych tkanki łącznej, jak reumatoidalne zapalenie stawów, mieszana choroba tkanki łącznej, pierwotny zespół antyfosfolipidowy. Zwykle w tych chorobach, mających ciężki przebieg, dochodziło do jednoczesnego wtórnego zapalenia naczyń, w tym naczyń nerkowych oraz płucnych, wyrażającego się klinicznie jako ZPN [3, 7, 9, 10, 12, 14, 21].

### Piśmiennictwo

1. Kumar A, Marwaha V, Grover R. Emergencies in rheumatology. *J Indian Med Assoc* 2003; 101: 520-4.
2. Smith EC, Bervy H, Scott DL. The clinical need for an acute rheumatology referral service. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 389-91.
3. Camargo JF, Tobon GJ, Fonseca N, et al. Autoimmune rheumatic diseases in the intensive care unit: experience from tertiary referral hospital and review of the literature. *Lupus* 2005; 14: 315-20.
4. Badsha H, The CL, Kong KO, et al. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 33: 414-21.
5. Bar J, Ehrenfeld M, Rozenman J, et al. Pulmonary-renal syndrome in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 403-10.
6. Falk RJ, Jennette JC. ANCA small-vessel vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 314-22.
7. Gawryluk R, Olędzka-Oręziak M, Wiatr E. i wsp. Zespół płucno-nerkowy. W: Pierwotne układowe zapalenia naczyń. Wardyn KA, Życińska K (red.). Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2004: 117-31.
8. Savage BJ, Gupta RK, Angle J, et al. Takayasu arteritis presenting as a pulmonary-renal syndrome. *Am J Med Sci* 2003; 325: 275-81.
9. Tuleja E, Twardowska M, Królikowski W. Krwawienie śródpecherzykowe przyczyną ostrej niewydolności oddechowej w katastrofalnym zespole antyfosfolipidowym. *Pol Arch Med Wewn* 2001; 106: 951-4.
10. Bosch X, Font J. The pulmonary-renal syndrome: a poorly understood clinicopathologic condition. *Lupus* 1998; 9: 258-62.
11. De Groot K, Gross WL, Schnabel A. Das Pulmorenale syndrome. *Internist* 2005; 46: 769-82.
12. Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR. Pulmonary-renal syndrome: a 4 year, single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2002 39: 42-7.
13. Goodpasture EW. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the aetiology of pneumonia. *Am J Med Sci* 1919; 158: 863-70.
14. Kalluri R, Meyers K, Mogyorosi A, et al. Goodpasture syndrome involving overlap with Wegener's granulomatosis and anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1795-800.
15. Henning BF, Grone HJ, Tepel M. A rare cause of pulmonary-renal syndrome. *Nephron* 2002; 91: 516-20.
16. Hughson MD, He Z, Henegar J, et al. Alveolar hemorrhage and renal microangiopathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Path Lab Med* 2001; 125: 475-83.
17. Wu CY, Chiou YH, Chiu PC, et al. Severe pulmonary hemorrhage as initial manifestation in systemic lupus erythematosus with active nephritis. *Lupus* 2001; 10: 879-82.
18. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler HJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Chest* 2000; 118: 1083-90.
19. Chang MY, Fang JT, Chen YC, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. A single center retrospective study in Taiwan. *Ren Fail* 2002; 24: 791-802.
20. Vassilopoulos D, Niles JL, Villa-Forte A, et al. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with various pulmonary diseases or multiorgan dysfunction. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 151-5.
21. Jara LJ, Vera-Lastra O, Calleja MC. Pulmonary-renal vasculitic disorders: differential diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5: 107-15.
22. Keven K, Akar H, Kutlay S, et al. MPO-ANCA – associated pulmonary-renal vasculitis in a patient with diabetes mellitus. *J Nephrol* 2002; 15: 720-3.
23. Dark CT, Jimenez SA. Goodpasture-like syndrome induced by D-penicillamine in a patient with systemic sclerosis: report and review of literature. *J Rheumatol* 2003; 30: 1616-20.
24. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.