

Zespół płucno-nerkowy**Pulmonary-renal syndrome**

Dariusz Gawryluk

Z III Kliniki Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc; Kierownik: Prof. K. Roszkowski-Śliż

Pneumonol. Alergol. Pol. 2004, 72, 405:408**Key words:** pulmonary – renal syndrome, ANCA vasculitis, MPA, Goodpasture syndrome

Zespół płucno-nerkowy (ZPN) definiuje się jako współistnienie 1) rozlanego krwawienia do pęcherzyków płucnych (krwawienie pęcherzykowe-KP) i 2) zapalenia kłębuszków nerkowych (ZKN) (6,13).

Pierwszy, opisany przez E. Goodpasture'a, przypadek odpowiadający ZPN pochodzi z 1919r. Eponim „zespół Goodpasture'a”- obejmujący KP i ZKN wprowadzono w 1958r., a wkrótce potem stwierdzono u chorych z tym zespołem linijne złogi immunoglobulin w kłębuszkach nerkowych oraz powiązano ich obecność z wykryciem przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych (anti-glomerular basement membrane antibodies: a-GBM Ab). Ponieważ jednocześnie okazało się, że a-GBM Ab występują tylko u części chorych z zespołem Goodpasture'a, dla opisu KP i ZKN bez a-GBM Ab wprowadzono wtedy określenie „zespół płucno-nerkowy”. Obecnie termin zespół lub choroba Goodpasture'a stosuje się jedynie w przypadkach z obecnością a-GBM Ab (choroba a-GBM), w których dochodzi do KP, co stanowi ok. 50% ogółu. Pewnego rodzaju paradoksem jest więc fakt, że pierwotny opis z 1919r. odpowiada bardziej chorobie wywołanej zapaleniem naczyń, niż a-GBM Ab (6,13,16,24).

Termin „zespół płucno-nerkowy” obejmuje wiele chorób o rozmaitej patogenezie, wśród których, poza chorobą Goodpasture'a, wymienia się przede wszystkim samoistne zapalenia naczyń ANCA-zależne i choroby tkanki łącznej (tab. 1). (13)

Bezpośrednią przyczyną wystąpienia objawów ZPN jest uszkodzenie drobnych naczyń płuc i nerek. W przeważającej większości tych chorób stwierdza się obecność autooprzeciwciał odgrywających bezpośrednią (a-GBM Ab), lub pośrednią (np. ANCA) rolę w patogenezie zarówno zmian płucnych jak i nerkowych (6,13,25). Nasilenie i rozległość stwierdzanych zmian w obu zajętych narządach mogą być

rozne: od niewielkiego krwioplucia i krwinkomoczu po wymagającą leczenia respiratorem niewydolność oddechową i kwalifikującą się do leczenia nerkozastępczego niewydolność nerek. (12,20,26) Spotykane w literaturze kryteria rozpoznania ZPN są więc zróżnicowane, chociaż wydaje się przeważać pogląd, że termin ten powinien być zarezerwowany dla najpoważniejszych zagrażających życiu przypadków, wymagających natychmiastowego podjęcia leczenia. (6,13,20)

Tabela 1 Przyczyny zespołu płucno-nerkowego
Table 1 Causes of the pulmonary-renal syndrome

Częste

ANCA-zależne samoistne zapalenia naczyń	60-70%
• Mikroskopowe zapalenie naczyń	
• Ziarniakowatość Wegenera	
• Zespół Churga-Strauss	
Choroba wywołana a-GBM 15-25%	
a) ze współistnieniem ANCA	

Rzadsze

Inne zapalenia naczyń lub choroby tkanki łącznej	10% ?
• Indukowane lekami zapalenia naczyń z obecnością ANCA	
• Penicylamina, hydralazyna, propyltiouracyl, kokaina, leki „antyleukotrienowe i in	
• Choroba Schoenleina-Henocha	
• Zapalenie naczyń w przebiegu krioglobulinemii	
• Choroba Behçeta	
• Układowy toczek rumieniowaty	
• Twardzina układowa	
• Reumatoidalne zapalenie stawów	
• Mieszana choroba tkanki łącznej	
• Zespół antyfosfolipidowy	
Inne „nieimmunologiczne” przyczyny ZPN	5% ?
• Zakrzepowa plamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy	
• Zatorowość cholesterolowa	
• Inne?	

Najczęstsze choroby imitujące ZPN

- Infekcje (atypowe bakterie, hantavirusy, leptospirozy, HIV)
- Nowotwory (gł. płuc i układu chłonnego)
- Zatorowość płucna (żylna choroba zatorowo-zakrzepowa)
- Niewydolność krążenia
- Zespoły z nadwrażliwości na leki

Wg 13 zmodyfikowana

Występowanie i przyczyny

Najczęstszą przyczyną ZPN są samoistne zapalenia naczyń (SZN). Zachorowalność na SZN wynosząca 42/1 000 000/rok w ostatnich latach wyraźnie wzrasta- co może po części wynikać także z efektywniejszej wykrywalności (25). Ok. 50% przypadków SZN stanowią tzw. ANCA-zależne zapalenia naczyń, do których zaliczają się: ziarniniakowatość Wegenera (ZW), mikroskopowe zapalenie naczyń (microscopic polyangiitis MPA), oraz zespół Churga-Strauss. Ta grupa zapaleń naczyń (przede wszystkim ZW i MPA) stanowi 60-70% przypadków ZPN (9,12,13,26).

Objawy ZKN ma ok. 90% chorych na MPA i 80% chorych na ZW (25), chociaż w momencie rozpoznania ZW-ZKN stwierdza się jedynie w 20-40% przypadków (22,32). Ok. 22% chorych na ZW w ciągu choroby wymaga leczenia dializami (1,18).

U ok. 40-50% chorych na ZW i MPA stwierdza się histologicznie cechy zapalenia włosowatych naczyń płucnych (capillaritis). (33) W podobnym odsetku chorych na ZW stwierdza się subkliniczne KP, na podstawie zmian stwierdzanych w BALF (płyn z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego) (27). Niewydolność oddechowa wywołana krwawieniem pęcherzykowym występuje nawet u 12% chorych na ZW z zajęciem układu oddechowego i zwykle występuje wtedy łącznie z niewydolnością nerek (10,17).

ZPN opisywano także w przebiegu choroby Schoenleina-Henocha oraz zapalenia naczyń w przebiegu krioglobulinemii i choroby Behceta (13).

Wśród chorych z ZPN w przebiegu zapalenia naczyń obserwuje się przewagę mężczyzn. Średnia wieku zachorowania w tej grupie wg różnych badań waha się od 48 do 65 lat (9,10,12,38).

Drugą przyczyną ZPN jest choroba a-GBM, która stanowi około 20% ZPN. Zachorowalność na tę chorobę wynosi 0,5-1 / 1 000 000/rok (13,23). Średnia wieku chorych wynosi 40 lat. U ok. 62% chorych obserwuje się KP- zwłaszcza u palaczy papierosów. Nieco częściej chorują mężczyźni (6,13,16).

Szacuje się, że do 10% przypadków ZPN występuje w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej, przede wszystkim układowego tocznia trzewnego (systemic lupus erythematosus- SLE). (13) Chociaż KP opisywano u ok. 2% chorych na SLE, u których, w większości występowały również zmiany w nerkach, to w jednym z badań autopsyjnych tylko dwa z 29 przypadków KP u chorych na SLE

wynikało z choroby podstawowej (37). Pojedyncze opisy ZPN u chorych na SLE świadczą, że ich bezpośrednią przyczyną były powikłania SLE : infekcja lub zespół antyfosfolipidowy (9, 12, 20).

Pojedyncze przypadki ZPN opisywano również w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (7,19) i mieszanej choroby tkanki łącznej. (9) Opisano także 11 przypadków ZPN w przebiegu twardziny układowej. W większości tych przypadków rozwój ZPN był poprzedzony kilkuletnim wywiadem twardziny, zwykle powikłanej włóknieniem płuc. (5)

Spośród innych chorób mogących przebiegać jako ZPN wymienić należy: pierwotny i wtórny zespół antyfosfolipidowy (20), zakrzepową plamicę małopłytkową (zespół hemolityczno-mocznicowy) (21), zatory cholesterolowe (35).

Poza tym w przebiegu niektórych nowotworów może wystąpić zapalenie naczyń- będące przyczyną ZPN. (12,20) Opisano także przypadki wtórnego zapalenia naczyń po lekach: penicylaminie, hydralazynie, propylotiouracylu i kokainie (20).

Objawy krwawienia z układu oddechowego oraz zmiany w osadzie moczu (krwinkomocz i białkomocz) mogą też wynikać z innych przyczyn, często występując w przebiegu dwóch lub więcej chorób o odmiennej patogenezie (a więc nie będąc w rzeczywistości ZPN). W jednym z największych opracowań dotyczących ZPN obejmującym grupę 88 chorych – 30% stanowił „pseudo” zespół płucno-nerkowy. Do najczęstszych przyczyn zmian płucnych lub nerkowych w tej grupie chorych należały: zatorowość płucna, infekcje (w tym bakteryjne zapalenia wsierdza), nowotwory oraz pierwotne glomerulopatie, nefropatia cukrzycowa, martwica cewek nerkowych i nefropatia w przebiegu AIDS (20). (tab.I)

Objawy

Zwykle są to objawy ogólne, jak: zmęczenie, ubytek masy ciała, bóle stawowe występujące głównie u chorych na samoistne zapalenie naczyń, które poprzedzają wystąpienie innych objawów średnio o 3 miesiące. Okres ten jest krótszy w przypadku choroby anty-GBM (9,10,26).

Objawy ze strony układu oddechowego: kaszel, duszność i stosunkowo najrzadziej występujące krwioplucie stwierdza się u ok 70% chorych z ZPN. Zwykle poprzedzają one wystąpienie niewydolności nerek o kilka tygodni, ale czasem objawy te trwają ponad rok przed wystąpieniem ZPN (15, 26). W jednym z badań obejmującym 40 chorych krwioplucie

poprzedzało niewydolność nerek w 15 przypadkach, a tylko w 6 pojawiło się po rozpoznaniu niewydolności nerek (26). W części przypadków dochodzi do gwałtownego narastania cech niewydolności oddechowej i konieczności mechanicznej wentylacji w ciągu kilku dni od wystąpienia pierwszych objawów ze strony układu oddechowego (15,17).

Rozpoznanie KP ustala się w oparciu o obraz kliniczny: objawy ze strony układu oddechowego – zwłaszcza krwioplucie – czasem niedokrwistość oraz rozlane zmiany o typie wypełnienia pęcherzyków płucnych w obrazie RTG lub lepiej TKWR (tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości) (10,20,26). Stwierdzenie cech włóknienia płuc czy choroby nowotworowej, jak również nieobecność jakichkolwiek zmian w RTG klatki piersiowej nie wyklucza jednak ZPN (9,12,20).

Pomocnym może być także badanie zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO) – jej wzrost o 30% powyżej normy jest charakterystyczną cechą KP, co wynika z dodatkowego wiązania tlenu węgla przez wynaczynioną do płuc krew. Badania tego nie można wykonać u chorych w ciężkim stanie. Jego przydatność jest także ograniczona czasem (wyniki są miarodajne do ok. 48 godz. od wystąpienia KP), a współistniejąca niewydolność nerek może powodować zaniżenie wartości DLCO (10,29).

KP może sugerować również badanie płynu z BALF, w którym stwierdza się obecność świeżych erytrocytów, lub wysoki odsetek makrofagów wypełnionych hemosyderyną (ponad 20% ogółu makrofagów) (10).

W przypadkach wątpliwych, gdy stan chorego na to pozwala wskazane jest badanie histologiczne wycinka z płuca. Choć niekiedy stwierdza się cechy zapalenia włosniczek płucnych w oligobiopsji (cienkoigłowa biopsja przezoskrzelowa), to otwarta biopsja płuca jest metodą bardziej polecaną z uwagi na większą szansę uzyskania reprezentatywnego materiału (10,13). Należy przy tym pamiętać, że zapalenie włosowatych naczyń płucnych może występować w różnych zespołach chorobowych (także poza samoistnym zapaleniem naczyń) (10,13,29).

Typowym dla ZPN jest obraz gwałtownie postępującego ZKN. W badaniu moczu stwierdza się krwinki czerwone, wałeczki erytrocytarne lub ziarniste oraz białko. Zespół nerczycowy bardzo rzadko występuje w przebiegu samoistnego zapalenia naczyń, jak również choroby a-GBM i wskazuje raczej na SLE lub na pierwotne glomerulopatie (13,34). U większości chorych z ZPN stwierdza się cechy niewydolności nerek. Stężenie kreatyniny w surowicy jest zwykle

wyższe w chorobie a-GBM (12,15,20). W biopsji nerki stwierdza się ZKN z obecnością półksiężyców, oraz cechy martwiczego ZKN (w przypadku zapalenia naczyń). Wczesne zmiany obejmują ogniskową segmentarną martwicę naczyń włosowatych kłębuszków z naciekami granulocytów obojętnochłonnych, a następnie komórek jednojądrowych, po czym następuje pęknięcie błony podstawnej i tworzenie tzw. półksiężyców. Po pewnym czasie dochodzi do włóknienia kłębuszków (25). Cechy zapalenia naczyń w biopsji nerki stwierdza się rzadko – u około 14% chorych na ZKN w przebiegu SZN (11). Obserwowane niekiedy okołokłębuszkowe pseudoziarniniaki nie są odpowiednikiem ziarniniaków spotykanych w ZW. Nacieki z komórek kwasochłonnych nakazują brać pod uwagę zespół Churga-Strauss (25).

W oparciu o badania immunohistologiczne (IH) lub immunofluorescencyjne (IF) wykazujące obecność złogów immunoglobulin i/lub dopełniacza można odróżnić zmiany w przebiegu ANCA-zależnych zapaleń naczyń – zwykle bez złogów immunologicznych (pauci immune), od choroby a-GBM – z linijnymi złogami wzdłuż błony podstawnej kłębuszków, oraz zmian w przebiegu chorób z obecnością kompleksów immunologicznych, jak: SLE, choroba Schoenleina-Henocha, oraz kriegoglobulinemia, w których stwierdza się obecność ziarnistych złogów (25). Podobne zmiany można wykazać również w badaniu IF w materiale z biopsji płuca.

Przezskórna biopsja nerki w przypadku ZPN o niejasnej przyczynie jest metodą z wyboru dla ustalenia rozpoznania, co się udaje w ok. 90% przypadków. Biopsja może być też wykonana u chorych w ciężkim stanie sztucznie wentylowanych (13). Badanie to w pewnych przypadkach choroby a-GBM i zapaleń naczyń może mieć też znaczenie rokownicze (4,11,16,38).

Występujące przy wstępnej ocenie objawy zajęcia innych narządów sugerujące zapalenie naczyń, jak: zmiany skórne, poli- i mononeuropatie (szczególnie mononeuritis multiplex), zmiany oczne (zapalenie nadtwardówki, spojówek, błony naczyniowej), czy zmiany otolaryngologiczne, stwierdza się w połowie przypadków chorych z ZPN w przebiegu SZN (13). Dokładne badania w celu stwierdzenia tego typu zmian (łącznie z biopsją), jak również cech kolagenozy ułatwiają dalsze postępowanie.

Znaczenie diagnostyczne autoprzeciwciał

Jednym z najistotniejszych elementów diagnostyki chorych z ZPN jest ocena autoprzeciwciał w suro-

wicy. W oparciu o typ stwierdzanych autoprzeciwciał można podzielić chorych na ZPN na 3 główne grupy:

A. chorzy z obecnością ANCA (anti -neutrophil cytoplasmatic antibodies- p-ciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów)

B. chorzy z obecnością a-GBM Ab

C. chorzy bez ANCA i a-GBM Ab

W każdej z grup – najczęściej w grupie C- można stwierdzić obecność innych przeciwciał: anty ds-DNA, przeciwiądrowych (anti-nuclear antibodies-ANA), antykardiolipinowych, krioglobulin.

ANCA zostały wykryte na początku lat 80-tych. Istnieją dwie podstawowe, powszechnie dostępne metody oznaczania ANCA: 1) metoda pośredniej immunofluorescencji (IIF) oraz 2) metoda immunoenzymatyczna. Głównymi autoantygenami, wykrywanymi w metodzie immunoenzymatycznej (ELISA-enzyme linked immunosorbent assay) są: proteinaza 3 (PR3) która, zwykle odpowiada c-ANCA wykrywanym metodą IIF, oraz mieloperoksydaza (MPO) najczęściej odpowiadająca p-ANCA. Obie metody wzajemnie się uzupełniają i powinny być stosowane łącznie (28).

ZW, MPA i zespół Churga- Strauss tworzą grupę ANCA-zależnych SZN. Za najściślej związaną z określonym typem ANCA uważa się ZW (12,25,28). ANCA stwierdza się u 81-91% chorych na ZW (22,25,28). Odsetek ten przekracza 95% wśród chorych z objawami zajęcia nerek (36). Olbrzymią większość (do 95%) u chorych na ZW stanowią c-ANCA i/lub anty-PR3.

W przypadku MPA nie istnieje już tak ściśle powiązanie z konkretnym typem ANCA. Częściej występujące p-ANCA i/lub anty-MPO stwierdza się w 40-80% MPA (25). U około 10% chorych na MPA w ogóle nie stwierdza się ANCA (14).

Wśród chorych na zespół Churga-Strauss anty-PR3 stanowią 10%, anty-MPO – 60%, a u pozostałych 30% nie wykrywa się żadnego z tych typów ANCA (14).

Czułość dodatniego oznaczenia ANCA metodą IIF dla wszystkich ANCA-zależnych SZN łącznie wynosi 76%, przy

swoistości 97%, a przy jednoczesnym dodatnim badaniu ELISA swoistość może wzrosnąć nawet do 99,6% (28).

Nieobecność ANCA w obu testach nie wyklucza więc SZN. U części chorych, zwłaszcza z objawami KP, SZN może przebiegać z dominacją p-ciał w klasie IgM, niewykrywalnych standardowymi metodami (określającymi IgG). Opisywano zmianę typu przeciwciał z IgM na IgG po ustąpieniu KP (13).

Problemy wynikające z niedoskonałości technik diagnostycznych mogą się również zdarzyć w ZPN w przebiegu choroby a-GBM. W 2-3% przypadków p-ciała te są niewykrywalne standardowymi metodami. Można je dopiero wykazać przy pomocy trudno dostępnych technik z użyciem biosensorów (23). Rozpoznanie choroby w tych przypadkach można więc oprzeć o obraz kliniczny i charakterystyczne zmiany w ocenie biopsji nerki.

ANA obecne są w 95% aktywnego i nieleczzonego wcześniej SLE. Wykrywa się je również w przebiegu innych chorób tkanki łącznej, a także niektórych nowotworów i infekcji (10). Przeciwciała anty-dsDNA stwierdza się w 50-75% chorych na SLE i w połączeniu z obniżonym stężeniem C3 dopełniacza wykazują one wysoką swoistość dla SLE. W przypadkach jednoczesnej obecności ANA

Ryc. 1 Częstość występowania poszczególnych typów autoprzeciwciał wśród chorych z ZPN

i ANCA u jednego chorego wyniki IIF są trudne do interpretacji (10).

Współistnienie różnych typów autooprzeciwciał u jednego chorego spotyka się dość często w ZPN (8,9). (ryc.1) Najczęstsze i najistotniejsze z klinicznego punktu widzenia jest współistnienie a-GBM Ab i ANCA. Obecność ANCA stwierdza się w około 30% przypadków chorych z a-GBM Ab. Główny typ w tych przypadkach stanowią p-ANCA (30).

Wśród chorych na ZPN dominują ANCA (antyPR3+ antyMPO stwierdzone łącznie u 65% chorych). Autooprzeciwciała a-GBM stanowią drugi co do częstości występowania rodzaj p-ciał (łącznie 24% chorych). W ok. 20% przypadków ZPN nie stwierdza się autooprzeciwciał, chociaż odsetek ten wydaje się zawyżony z uwagi na włączenie do cytowanych badań również części przypadków o charakterze „pseudo-ZPN” (8,9,20,26). Nieobecność autooprzeciwciał, chociaż nie wyklucza choroby autoimmunologicznej, nakazuje jednak ponowne rozważenie innych przyczyn KP i ZKN oraz zachowanie szczególnej ostrożności w podejmowaniu decyzji terapeutycznych (6,20).

Samo stwierdzenie u chorego na ZPN obecności autooprzeciwciał, chociaż bardzo pomocne w diagnostyce, nie jest wystarczające do ustalenia konkretnego rozpoznania. Problem ten dotyczy szczególnie chorych z obecnością ANCA, u których ostateczne rozpoznanie określonego typu zapalenia naczyń można wstępnie ustalić w około połowie przypadków (20,26).

Część autorów uważa, że większość ZPN jest wywołana przez MPA. Wynika to w pewnej mierze

z ułatwień klasyfikacyjnych. Rozpoznanie MPA można bowiem ustalić w oparciu o obraz kliniczny. Potwierdzenie ZW wymaga poza cechami zapalenia drobnych naczyń również wykazania zmian o typie martwiczego zapalenia z obecnością ziarniaków w materiale tkankowym (najczęściej z dróg oddechowych) (6,9,20). Tym niemniej w części przypadków rozpoznanych wstępnie jako MPA (z obecnością jedynie zapalenia włosowatych naczyń płucnych w badaniu bioptycznym) na podstawie badań autopsyjnych wykazano typowe cechy ZW. (20) W związku z tym, dla określenia ZPN z ANCA- bez jednoznacznych cech konkretnego typu zapalenia naczyń- używane są różne określenia: „związane z ANCA- KP i ZKN”, „martwicze zapalenie naczyń płucnych i nerkowych”, „idiopatyczny ZPN” lub „ZPN związany z ANCA” (6,20).

Inne badania

U większości chorych na ZPN stwierdza się niedokrwistość, zwykle bardziej nasiloną przy maszynowych zmianach płucnych (9,15). Spośród badań pomocnych w diagnostyce różnicowej wymienić należy: ocenę układu krzepnięcia, wydolności wątroby i serca (ECHO), ewentualną diagnostykę w kierunku zatorowości płucnej, jak również badania bakteriologiczne (z uwzględnieniem prątków gruźlicy i infekcji atypowych), wirusologiczne (w kierunku wzw i AIDS) i inne.

Algorytm postępowania w przypadku podejrzenia ZPN przedstawia rycina 2.

Ryc.2 Schemat diagnostyki zespołu płucno-nerkowego

Wg 13 zmodyfikowana

Leczenie

Szybka diagnostyka ZPN i możliwie najwcześniejsze włączenie leków są kluczowe nie tylko dla zmniejszenia śmiertelności we wczesnym okresie choroby, ale również zmniejszają ryzyko odległych następstw, takich jak krańcowa niewydolność nerek (9,15,20,26).

Wybór metody leczenia zależy od: 1) stanu chorego; 2) nasilenia zmian płucnych i nerkowych i 3) typu zmian będących podłożem ZPN (rodzaju stwierdzanych przeciwciał).

Obecnie podstawę stanowi leczenie immunosupresyjne. Najlepiej sprawdzonym i najczęściej stosowanym schematem jest podawanie cyklofosfamid (CTX) i kortykosteroidów (KS) (13,16,20,26).

Najpowszechniej stosowanym KS jest prednizon (pred). Podaje się go w dawce początkowej 1mg/kg m.c./dobę z następującą stopniową redukcją dawki do 10mg/d po 3 miesiącach leczenia (25). W początkowym okresie choroby, zwłaszcza u chorych z ANCA i stężeniem kreatyniny powyżej 5,7mg% (500 umol/l) można również podać metylprednizolon w dawce 15mg/kg m.c. dożylnie przez 3 dni (25).

Równocześnie stosuje się CTX doustnie w dawce dziennej 2mg/kg m.c. pod kontrolą morfologii krwi – liczba leukocytów powinna utrzymywać się powyżej 4 tys/uL (13,25,26). Alternatywą jest podawanie leku w pulsach dożylnych w dawce 750-1000mg co 2-4 tygodnie. Dawka CTX powinna być dostosowana do wieku i klirensu kreatyniny (2,13). U chorych dializowanych hemodializę wykonuje się po 6 godzinach od zakończenia dożylnego wlewu CTX (2). Zastosowanie pulsów dożylnych redukuje dawkę kumulacyjną CTX i przez to zmniejsza działania uboczne. Prawdopodobnie jednak ten sposób leczenia wiąże się z częstszym występowaniem nawrotów choroby (dotyczy to chorych na ANCA-zależne zapalenia naczyń) (25). Zamiast CTX można też stosować azatioprynę w dawce 2mg/kg m.c., chociaż jest to lek o mniejszej skuteczności w indukowaniu remisji (26), częściej natomiast jest proponowana po 3-6 miesiącach stosowania CTX jako lek podtrzymujący remisję u chorych na ZPN z obecnością ANCA (13,25,26). Metotreksat również jest stosowany dla podtrzymania remisji u chorych na ZW przy czym jest przeciwwskazany przy stężeniu kreatyniny powyżej 2mg%. Może on również wywoływać zapalenie pęcherzyków płucnych (pneumonitis) (22,25).

Wymiana osocza łącznie z immunosupresją jest szczególnie wskazana u chorych z chorobą a-GBM. W tej grupie chorych zaleca się wymianę 50ml osocza/kg m.c. (najwyżej 4 l) codziennie przez 14 dni lub do czasu uzyskania negatywizacji oznaczeń a-GBM w surowicy, oraz podawanie 150-300 ml świeżo mrożonego osocza przy objawach aktywnego KP (16). Nie wykazano jednoznacznie, by zastosowanie wymiany osocza obok leczenia immunosupresyjnego u chorych z „pauci immune” lub ziarnistym gwałtownie postępującym ZKN przynosiło dodatkowe korzyści (38). Tym niemniej zaleca się wymianę osocza, chociaż mniej

intensywną niż w chorobie a-GBM, u chorych z ZPN i obecnością ANCA przy stężeniu kreatyniny powyżej 5mg% jako alternatywę pulsów metylprednizolonu (25). Niektórzy autorzy proponują wymianę osocza u wszystkich chorych z ZPN w przebiegu ANCA-zależnych zapaleń naczyń. Rola tego zabiegu miałaby polegać na eliminacji zlokalizowanych głównie w przestrzeni naczyniowej ANCA w klasie IgM (13).

Okres leczenia ZPN różni się u chorych z a-GBM Ab i chorych z ANCA. W przypadku a-GBM Ab proponuje się leczenie CTX przez 2-3 miesiące, a pred. przez 6-9 miesięcy. Wynika to z faktu, że nawroty w tej chorobie spotyka się we wczesnym okresie leczenia i są one zależne od utrzymywania się a-GBM Ab w surowicy. Późne nawroty są rzadkie (16).

W przypadku ANCA-zależnych zapaleń naczyń nawroty występują w 25-50% przypadków i częściej dochodzi do nich w dwóch początkowych latach od rozpoznania choroby. (13,15,25) Proponuje się więc, by długość leczenia chorych z ANCA (także ANCA i a-GBM Ab) wynosiła 1 do 1,5 roku (13).

Spośród innych metod leczenia- w przypadkach ANCA-zależnych zapaleń naczyń jako dodatkowe leczenie we wstępnej fazie (oraz przy nawrotach) można stosować dożylnie wlewy immunoglobulin (w dawce łącznej 2g/kg m.c. podanej w ciągu 3-5 dni).

Wśród nowych leków stosowanych przy opornym na klasyczne leczenie ZPN w przebiegu zapaleń naczyń z ANCA wymienia się mykofenolan mofetilu (9,25) i etanercept (anty-TNF) (31). W przypadku zapaleń naczyń w przebiegu krieglobulinemii, jak również opornej na standardowe leczenie choroby Goodpasture’a opisano ostatnio skuteczne zastosowanie przeciwciał anty CD-20 (3).

Rokowanie

Rokowanie u chorych z ZPN zależy od stopnia nasilenia zmian płucnych i nerkowych. Ogólna śmiertelność w ZPN wynosi 12-57% (9,12,15,26) i jest największa w grupie chorych z niewydolnością oddechową wymagających leczenia respiratorem (ok. 50-57%) (12,17,20). Większość zgonów notuje się w ciągu 2 miesięcy od przyjęcia do szpitala. Najistotniejszą przyczyną wczesnych zgonów stanowią infekcje, często związane z wikłającą leczenie neutropenią (9,17).

Uważa się również, że chorzy z a-GBM Ab mają gorsze rokowanie (6).

Ustąpienie cech KP w wyniku leczenia obserwuje się średnio po ok. 5,8 dnia (nieco dłużej w przypadku choroby a-GBM). Choć poprawa radiologiczna jest równie szybka, to resztkowe zmiany w RTG płuc można obserwować do 3 tyg od wystąpienia KP. Trwałe zmiany widoczne w RTG po wielu miesiącach obserwuje się głównie u chorych na ZW (12). U części chorych po incydencie KP (również w przebiegu choroby Goodpasture'a) obserwuje się również zaburzenia funkcji układu oddechowego, jak np. obniżenie DLCO (12). U 24% chorych w następstwie ZPN w przebiegu MPA stwierdzono trwałe zmiany spirometryczne (15).

Rokowanie co do zachowania własnej funkcji nerek zależy od:

- 1) wydolności nerek (stężenia kreatyniny) przed włączeniem leczenia (granica 6,8mg%-600umol/l) (12,13)
- 2) nasilenia i charakteru zmian mikroskopowych w nerkach
- 3) rodzaju stwierdzanych przeciwciał.

Wśród chorych z chorobą a-GBM 55% wymaga natychmiastowej dializoterapii w chwili rozpoznania. Spośród tych chorych w zaledwie 8% przypadków (niezależnie od wstępnego stężenia kreatyniny) udaje się uniezależnić od hemodializ. Wykazano, że w pozostałej grupie chorych (45%) przy prawidłowym leczeniu w ok. 80% przypadków można utrzymać własną funkcję nerek po 1 roku. Obserwacja ta dotyczy zarówno chorych z początkowym stężeniem kreatyniny powyżej, jak i poniżej 5,7mg%. Jednocześnie stwierdzono, że chorzy z objawami KP w przebiegu choroby a-GBM mają istotnie niższe wstępnie stężenie kreatyniny. Wiąże się to zapewne z wcześniejszym wystąpieniem objawowej choroby (zmiany płucne) i tym samym z wcześniejszym rozpoznaniem (16).

W przypadku ZPN z obecnością ANCA (również łącznie z a-GBM Ab) 40-90% chorych początkowo wymagających leczenia nerkozastępczego może w wyniku leczenia uniezależnić się od dializ. Nierzadko stwierdza się przypadki normalizacji stężenia kreatyniny (1,2). Do poprawy umożliwiającej uniezależnienie się od leczenia nerkozastępczego dochodzi zwykle po ok 10 dniach (3-21dni). Im dłuższy jest okres dializoterapii, tym mniejsze są

szanse powrotu własnej funkcji nerek. Uważa się, że konieczność leczenia nerkozastępczego przez 2-3 mies. od rozpoczęcia leczenia nie rokuje już poprawy (18).

Spośród zmian histologicznych w przypadkach choroby a-GBM złym prognostycznie objawem jest duży odsetek kłębuszków z półksiężycami. Stwierdzenie 100% zajętych kłębuszków praktycznie uniemożliwia przywrócenie własnej czynności nerek. (16) W jednym z badań oceniających czynniki prognostyczne w ZKN związanym z ANCA wykazano natomiast, że chorzy z większym odsetkiem półksiężyców w biopsji nerki lepiej odpowiadają na leczenie i dłużej utrzymują się bez leczenia nerkozastępczego. (38) Jednak zmianą najsilniej korelującą z zachowaniem własnej funkcji nerek jest odsetek prawidłowych kłębuszków (4,11).

Chorzy z jednoczesną obecnością ANCA i a-GBM Ab mają rokowanie zbliżone do tych, u których stwierdzono jedynie ANCA (8).

Podsumowanie

Zespół płucno-nerkowy jest zagrażającym życiu stanem, w którym stwierdza się krwawienie do pęcherzyków płucnych i zapalenie kłębuszków nerkowych występujące w przebiegu choroby autoimmunologicznej. Funkcjonuje jako rozpoznanie „robocze” ukierunkowujące dalszą diagnostykę i leczenie. Użyteczność tego rozpoznania wynika z następujących faktów:

1. Choroby przebiegające z objawami ZPN pomimo różnej patogenezy mają podłoże autoimmunologiczne –co determinuje wspólny dla nich sposób leczenia
2. Wstępne rozpoznanie ZPN jest możliwe przy użyciu dostępnych i nieskomplikowanych badań dodatkowych
3. Wczesna, szybka i ukierunkowana dalsza diagnostyka a w jej konsekwencji odpowiednie leczenie w obliczu zmian bezpośrednio zagrażających życiu wpływa na zmniejszenie śmiertelności i ograniczenie późnych zmian narządowych
4. Szybkość narastania zmian prowadzących do niewydolności nerek i/lub oddychania często uniemożliwia ustalenie ostatecznego rozpoznania

Piśmiennictwo

1. Aasarød K. i wsp.: Renal histopatology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16,953-960;
2. Andrassy K. i wsp.: Wegener's granulomatosis with renal involvement: patient survival and correlations between initial renal function, renal histology, therapy and renal outcome. *Clin Nephrol* 1991;35,139-147;
3. Arzoo K., Sadeghi S., Liebman HA.: Treatment of refractory antibody mediated autoimmune disorders with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Ann Rheum Dis* 2002;61,922-924;
4. Bajema I. i wsp.: Kidney biopsy as a predictor for renal outcome in ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999; 56,1751-1758;
5. Bar J. i wsp.: Pulmonary-renal syndrome in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30,403-410;
6. Bosch X., Font J.: The pulmonary-renal syndrome: a poorly understood clinicopathologic condition. *Lupus* 1998;8,258-262;
7. Bosch X., Mirapeix E., Font J., Cervera R. i wsp.: Anti-myeloperoxidase autoantibodies in patients with necrotizing glomerular and alveolar capillaritis. *Am J Kidney Dis* 1992; 20,231-239;
8. Bygren P. i wsp.: Anti-neutrophil cytoplasm antibodies, anti-GBM antibodies and anti-dsDNA antibodies in glomerulonephritis. *Eur J Clin Invest* 1992; 22,783-792;
9. Gallagher H., Kwan J.T.C., Jayne D.R.W.: Pulmonary-renal syndrome: a 4-year, single center experience. *Am J Kidney Dis* 2002;39,42-47;
10. Green R.J. i wsp.: Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. *Chest* 1996;110,1305-1316;
11. Haroun M.K. i wsp.: Correlation of percentage of normal glomeruli with renal outcome in Wegener's granulomatosis. *Am J Nephrol* 2002;22,497-503;
12. Holdsworth S. i wsp.: The clinical spectrum of acute glomerulonephritis and lung haemorrhage (Goodpasture's syndrome). *Q J M* 1985;55,75-86;
13. Jayne D.: Pulmonary-renal syndrome. *Sem Respir Crit Care Med* 1998;19,69-77;
14. Jennette J.Ch., Thomas D.B., Falk R.J.: Microscopic polyangiitis (microscopic polyarteritis). *Semin Diagn Pathol* 2001;18,3-13;
15. Lauque D. i wsp.: Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies „Orphelines” Pulmonaires (GERM”O”P)*. *Medicine (Baltimore)* 2000;79,222-233;
16. Levy J.B. i wsp.: Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001;134,1033-1042;
17. ter Maaten J.C. i wsp.: Respiratory failure in ANCA-associated vasculitis. *Chest* 1996;110,357-362;
18. Mekhail T.M., Hoffman G.S.: Longterm outcome of Wegener's granulomatosis in patients with renal disease requiring dialysis. *J Rheumatol* 2000;27,1237-1240;
19. Naschitz J.E. i wsp.: Recurrent massive alveolar hemorrhage, crescentic glomerulonephritis, and necrotizing vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1989;149,406-408;
20. Niles J.L. i wsp.: The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually ANCA-associated condition. *Arch Intern Med* 1996;156,440-445;
21. Panoskaltzis N. i wsp.: Thrombotic thrombocytopenic purpura in pulmonary-renal syndromes. *Am J Hematol* 2000;65,50-55;
22. Reinhold-Keller E. i wsp.: An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis. Long-term outcome in 155 patients. *Arth Rheum* 2000;43,1021-1032;
23. Salama A.D. i wsp.: Goodpasture's disease in the absence of circulating anti-glomerular basement membrane antibodies as detected by standard techniques. *Am J Kidney Dis* 2002;39,1162-1167;
24. Salama A.D., Levy J.B., Lightstone L., Pusey Ch.D.: Goodpasture's disease. *Lancet* 2001;358,917-920;
25. Savage C.O.S.: ANCA-associated renal vasculitis. *Kidney Int* 2001;60,1614-1627;
26. Saxena R. i wsp.: Circulating autoantibodies as serological markers in the differential diagnosis of pulmonary-renal syndrome. *J Intern Med* 1995;238,145-152;
27. Schnabel A. i wsp.: Subclinical alveolar bleeding in pulmonary vasculitides: correlation with indices of disease activity. *Eur Respir J* 1999;14,118-124;
28. Schönemärck U. i wsp.: Prevalence and spectrum of rheumatic diseases associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and myeloperoxidase-ANCA. *Rheumatology* 2001;40,178-184;
29. Sharma Om P.: The problem of diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Curr Op Pulm Med* 1998;4,247-250;
30. Short A.K., Esnault V.L.M., Lockwood C.M.: Anti-neutrophil cytoplasm antibodies and anti-glomerular basement membrane antibodies: two coexisting distinct autoreactivities detectable in patients with rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1995;26,439-445;
31. Stone J.H. i wsp.: Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis. *Arth Rheum* 2001;44,1149-1154;
32. Sullivan E.J., Hoffman G.S.: Wegener's granulomatosis. *Semin Respir Crit Care Med* 1998;19,13-25;
33. Travis W.D. i wsp.: Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. *Am J Surg Pathol* 1991;15,315-333;
34. Tse W. i wsp.: Association of vasculitic glomerulonephritis with membranous nephropathy: a report of 10 cases. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12,1017-1027;
35. Vacher-Coponat H. i wsp.: Pulmonary-renal syndrome responding to corticosteroids: consider cholesterol embolization. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12,1977-1979;
36. Westman K.W. i wsp.: Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1998;9,842-852;
37. Zamora M.R. i wsp.: Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1997;76,192-202;
38. Zäuner I. i wsp.: Predictive value of initial histology and effect of plasmapheresis on long-term prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002;39,28-35.

Wpłynęła: 14.03.2003

Adres: III Klinika Chorób Płuc IGiChP, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa