

**Maja Sławińska-Morawska, Sławomir Lizakowski**

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Nefropatia błoniasta w przebiegu nieziarniczego chłoniaka złośliwego — opis przypadku

STRESZCZENIE

Nefropatia błoniasta, szczególnie u osób starszych, występuje często wtórnie do nowotworów. Najczęściej współwystępuje z nowotworami litymi, głównie płuc, przewodu pokarmowego i piersi. Opisywane są również przypadki tej nefropatii w przebiegu nowotworów układu krwiotwórczego.

W pracy przedstawiono przypadek chorego z zespołem nerczycowym, z potwierdzoną nefropatią błoniastą w przebiegu nieziarniczego chłoniaka złośliwego.

Forum Nefrologiczne 2009, tom 2, nr 3, 172–175**Słowa kluczowe: nefropatia błoniasta, zespół nerczycowy, nowotwory, chłoniak złośliwy**

WSTĘP

Nefropatia błoniasta (MGN, *membranous glomerulonephritis*) stanowi jedną z najczęstszych przyczyn zespołu nerczycowego u osób dorosłych i drugą pod względem częstości przyczynę schyłkowej niewydolności nerek wśród glomerulopatii pierwotnych. W patogenezie MGN zwraca się szczególną uwagę na udział odkładających się w kłębuszkach kompleksów immunologicznych — zarówno krążących, jak i formujących się *in situ* w przestrzeni podnabłonkowej (na skutek odkładania antygenów — egzo- lub endogennych) [1, 2]. Nefropatia ta może występować jako postać pierwotna (tzw. idiopatyczna nefropatia błoniasta), która stanowi 70% przypadków, oraz jako postać wtórna, w przebiegu takich schorzeń, jak toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie tarczycy, infekcje (wirus wątroby typu B [HBV, *hepatitis B virus*], wirus wątroby typu C [HCV, *hepatitis C virus*]) czy jako zespół pareneoplazmatyczny [1, 2]. Wtórna nefropatia błoniasta jest przyczyną około 70%

zespołów nerczycowych (ZN) u chorych na nowotwory narządowe [3].

Nefropatia błoniasta jest najczęstszym typem glomerulopatii występujących wraz z procesem nowotworowym [1].

Związek między współistnieniem MGN i nowotworów złośliwych jest opisywany w literaturze od dawna. Częstość rozpoznań nowotworów złośliwych u chorych na MGN waha się, według różnych statystyk, od 1,4% do 7%, a w grupie chorych powyżej 60. roku życia nawet do 22% [4]. Warto podkreślić fakt, że współwystępowanie obu patologii wyraźnie wzrasta z wiekiem chorych i osiąga maksimum powyżej 65. roku życia. Najczęstszą przyczyną nefropatii błoniastej są nowotwory lite (płuc, przewodu pokarmowego i piersi), ale może się ona także pojawiać w przebiegu chłoniaków [5, 6]. Najczęstszy jest związek chłoniaków ziarnicznych ze zmianami minimalnymi oraz chłoniaków nieziarnicznych z błoniasto-rozplelowym kłębuszkowym zapaleniem nerek oraz nefropatią błoniastą [7].

Adres do korespondencji:

dr n. med. Sławomir Lizakowski
Katedra i Klinika Nefrologii,
Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych GUMed
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
e-mail: slizak@wp.pl

Poniżej zaprezentowano przypadek chorego z nefropatią błoniastą w przebiegu niezłaziennego chłoniaka złośliwego.

OPIS PRZYPADKU

Chory w wieku 58 lat został przyjęty do Kliniki Nefrologii Akademii Medycznej w Gdańsku w celu przeprowadzenia diagnostyki uogólnionych obrzęków, które wystąpiły 6 tygodni przed hospitalizacją.

W badaniu przedmiotowym stwierdzano uogólnione obrzęki (masywne obrzęki kończyn dolnych, zewnętrznych narządów płciowych oraz tułowia). Ciśnienie tętnicze wynosiło 140/90 mm Hg, a rytm serca 88/min. Poza tym w badaniu przedmiotowym nie stwierdzano zmian. Węzły chłonne obwodowe nie były badalne.

BADANIA LABORATORYJNE

- Hb 10,1 g/dl; hematokryt 28%; Rbc 3,2; Wbc 4,6 g/l; Plt 301
- Badanie ogólne moczu: c. wł. 1020; białko > 1000 g/l; erytrocyty (świeże) 11–15 wpw; leukocyty 1–5 wpw
- Białkomocz dobowy 11,2 g/24 h
- Albumina w surowicy 20 g/l
- Białko całkowite w surowicy 39 g/l
- Kreatynina w surowicy 2,75 mg/dl,
- eGFR MDRD 25,4 ml/min
- Cholesterol całkowity 379 mg/dl; trójglicerydy 226 mg/dl; cholesterol frakcji LDL 50 mg/dl
- HBsAg (–) ujemny; przeciwciała anti-HCV ujemne

PRZEBIEG LECZENIA

Po odwodnieniu chorego o 21 kg wykonano biopsję nerki. Przed uzyskaniem wyniku biopsji u chorego włączono leczenie bolusami metyloprednizolonu ($3 \times 1 \text{ g i.v.}$ w ciągu 3 kolejnych dni), a następnie prednizon w dawce 0,5 mg/kg mc. W otrzymanym wyniku biopsji nerki stwierdzono nefropatię błoniastą (nie wykonano badania w mikroskopie elektronowym). Przeprowadzono skrining nowotworowy (gastroskopia, badanie radiologiczne klatki piersiowej, oznaczenie stężenia swoistego antygenu sterczowego [PSA, *prostate-specific antigen*]); wyniki badań były prawidłowe. W badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono natomiast przesunięcie ogona i trzonu trzustki przez widoczne zmiany ogniskowe o wymia-

rach: jedna $59 \times 51 \text{ mm}$, a pozostałe od 15 do 20 mm — najpewniej powiększone węzły chłonne, niemniej jednak nie można było wykluczyć, że największa nie wychodzi z trzustki.

Wykonano badanie tomograficzne jamy brzusznej. Na wysokości wnęki wątroby do przodu od trzustki widoczna była zmiana ogniskowa o wymiarach $58 \times 48 \text{ mm}$, lita — pakiet węzłowy? Ponadto stwierdzono zauważalne liczne węzły chłonne we wnęcie śledziony, we wnęcie wątroby oraz wewnątrzotrzewnowo o wymiarach do 13 mm.

Wykonano oligobiopsję pakietu węzłowego. W badaniu histopatologicznym stwierdzono rozlany naciek monomorficznej populacji średniej wielkości limfocytów linii B (CD20+/CD3–). Całość obrazu przemawiała za rozpoznaniem chłoniaka złośliwego, lecz skąpość dostarczonego materiału uniemożliwiała wykonanie pełnej fenotypizacji rozrostu. W związku z takim rozpoznaniem zdecydowano o konieczności wewnątrzbrzusznej pobrania patologicznych węzłów chłonnych. Na podstawie otrzymanego materiału rozpoznano chłoniaka złośliwego B-komórkowego z komórek płaszczka (*Lymphoma malignum B-limfocyticum — mantle cell lymphoma*). Chory został zakwalifikowany do chemioterapii według schematu CHOP (winkrystyna + cyklofosfamid + dokso-rubicyna + enkorton) — w czasie 6 miesięcy otrzymał 6 cykli takiego leczenia. Między cyklami chemioterapii pacjentowi podawano prednizon w dawce 0,5 mg/kg mc./dobę (co nie należy do stosowanego schematu chemioterapii, lecz zostało ustalone z hematologami). Po zakończeniu leczenia hematologicznego powoli zmniejszano dawkę prednizonu do całkowitego odstawienia leku (łącznie po 8 miesiącach leczenia). Kontrolne badania obrazowe (USG jamy brzusznej, tomografia jamy brzusznej oraz PET/CT) wykonane po 5 miesiącach od rozpoznania wykazały pełną remisję choroby.

W trakcie wizyt w poradni nefrologicznej stwierdzano stopniowe obniżanie się stężenia kreatyniny w surowicy, do normalizacji po 3 miesiącach leczenia. Ponadto stwierdzano powolne, lecz systematyczne zmniejszanie białkomoczu. Po 7 miesiącach od zakończenia leczenia hematologicznego białkomocz dobowy wynosił 0,69 g/24 h, a stężenie kreatyniny — 0,96 mg/dl.

DYSKUSJA

Współwystępowanie kłębuszkowych zapaleń nerek z procesem nowotworowym jest

►► Nefropatia błoniasta jest najczęstszym typem glomerulopatii występujących wraz z procesem nowotworowym ◀◀

zjawiskiem udowodnionym i znanym od wielu lat. Najczęstszym typem glomerulopatii występującej z nowotworami jest nefropatia błoniasta, jednak opisywane są także inne postacie kłębuszkowych zapaleń nerek (KZN), takie jak: nefropatia IgA, błoniasto-rozplemowe KZN, zmiany minimalne, KZN z półksiężycami czy też nefropatia anty-GBM [2, 7]. U mężczyzn częściej rozpoznaje się błoniasto-rozplemowe KZN oraz nefropatię błoniastą, u kobiet zaś zmiany minimalne [2]. Natomiast w odniesieniu do typu nowotworu, u chorych z guzami litymi dominuje glomerulopatia błoniasta, w ziarnicy złośliwej — przede wszystkim zmiany minimalne, w białaczkach — nefropatia błoniasta, a w chłoniakach nieziarnicznych — zarówno zmiany minimalne, jak i nefropatia błoniasta [6, 7].

W patogenezie zajęcia kłębuszków nerkowych w przebiegu procesu rozrostowego za najbardziej prawdopodobny uważa się udział czynników immunologicznych, takich jak antygeny nowotworowe, uległe reekspresji antygeny płodowe czy też antygeny wirusowe [8, 9]. Za tłem immunologicznym zmian powstających w kłębuszkach w przebiegu nowotworu przemawia brak związku między typem nowotworu, jego wielkością czy lokalizacją a obrazem histopatologicznym KZN [2, 10]. Dokładne określenie związku przyczynowo-skutkowego między współistnieniem procesu nowotworowego oraz glomerulopatii nadal nie zostało w pełni poznane i jest przyczyną wielu kontrowersji [11].

Nefropatia błoniasta może towarzyszyć wielu nowotworom. W szczególności zwraca się uwagę na nowotwory płuc i przewodu pokarmowego. Nie należy jednak zapominać, że może ona także współwystępować z chorobami nowotworowymi układu krwiotwórczego, takimi jak w opisywanym wyżej przypadku [2, 6, 7].

Najczęstszą formą manifestacji klinicznej nefropatii w przebiegu procesu nowotworowego jest zespół nerczycowy [2, 7]. Zwraca się uwagę na fakt, że jawny zespół nerczycowy w przebiegu glomerulopatii błoniastej w 40–50% przypadków wyprzedza rozpoznanie nowotworu złośliwego [11]. Opisywano przypadki, w których okres ten przekraczał 12 miesięcy [10, 12]. Dlatego **czujność onkologiczną powinien wzbudzać każdy przypadek zespołu nerczycowego rozpoznany u chorych powyżej 50. roku życia oraz każdy chory z rozpoznaniem nefropatii błoniastej** (u osób w młodszym wieku szczególną uwagę należy zwrócić na możliwość wystąpienia nowotworów układu krwiotwórczego).

Wśród podstawowych badań przesiewowych zaleca się w tych przypadkach: badanie kału na krew utajoną, USG jamy brzusznej, badania endoskopowe przewodu pokarmowego, zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej czy mammografię u kobiet. Należy pamiętać, że nawet w przypadku prawidłowych wyników wymienionych powyżej badań pacjenci ci powinni stale pozostawać pod ścisłą obserwacją lekarską nie tylko pod kątem nefrologicznym, lecz również onkologicznym.

W przypadku stwierdzenia pełnoobjawowego zespołu nerczycowego zaleca się leczenie objawowe, to jest: inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany, leki moczopędne oraz leki hipolipemizujące. W związku z tym, że u tych chorych współwystępuje kilka stanów zwiększających ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej (zespół nerczycowy w przebiegu nefropatii błoniastej, odwadnianie, choroba nowotworowa), w szczególności należy pamiętać o prawidłowej profilaktyce przeciwzakrzepowej. Nie zaleca się natomiast leczenia immunosupresyjnego, z dobrym skutkiem stosowanego w przypadku idiopatycznej nefropatii błoniastej, ponieważ takie postępowanie może doprowadzać do progresji choroby nowotworowej [1, 7]. W literaturze porusza się jednak rolę dodatkowego zastosowania glikokorykosteroidów w celu zwiększenia skuteczności leczenia przyczynowego MGN w przebiegu procesu nowotworowego. Zwraca się uwagę na znaczący udział glikokortykoidów w tłumieniu wzbudzonej obecnością antygenów nowotworowych odpowiedzi immunologicznej, wiodącej do rozwoju ZN. Przy takim założeniu zastosowanie glikokortykoidów spełnia rolę leczenia objawowego [11]. Tego typu założenie przyjęto, podejmując decyzję o stosowaniu prednizonu między cyklami chemioterapii w opisywanym przypadku.

Całkowita remisja ZN jest często obserwowana po wdrożeniu skutecznego leczenia onkologicznego — chemioterapii, radioterapii i/lub radykalnego leczenia chirurgicznego. Jednocześnie podkreśla się możliwość nawrotu ZN wraz ze wznową nowotworu [2]. Niektórzy autorzy sugerują nawet traktowanie ponownego pojawienia się białkomoczu jako swoistego markera nawrotu nowotworu [12].

Uważa się, że współistnienie białkomoczu z procesem nowotworowym znacząco pogarsza rokowanie [7]. Rokowanie u pacjentów z MGN w przebiegu nowotworów jest związane przede wszystkim ze stopniem zaawansowania procesu złośliwego, jak również z możliwością podjęcia terapii przeciwnowotworowej i jej

►► Najczęstszą formą manifestacji klinicznej nefropatii w przebiegu procesu nowotworowego jest zespół nerczycowy ◀◀

skutecznością. Prawidłowo prowadzona diagnostyka u chorych z nefropatią błoniastą może w wielu przypadkach pozwolić na rozpoznanie

choroby nowotworowej we wczesnym stadium, co znacząco zwiększa szanse na odpowiednie leczenie i powodzenie tego leczenia.

Piśmiennictwo

1. Czekalski S., Oko A. Leczenie błoniastego kłębuszkowego zapalenia nerek. *Nefrol. Dial. Pol.* 2006; 10: 58–61.
2. Mazanowska O., Klinger M. Kłębuszkowe zapalenia nerek w nowotworach narządowych. *Pol. Mer. Lek.* 2005; 110: 211.
3. Deegens J.K., Wetzels J.F. Diagnosis and treatment of primary glomerular diseases. Membranous nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis and IgA nephropathy. *Minerva Urol. Nefrol.* 2005; 57 (3): 211–236.
4. Lefaucheur C. i wsp. GN-PROGRESS Study Group. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int.* 2006; 70 (8): 1510–1517.
5. Ponticelli C. Membranous nephropathy. *J. Nephrol.* 2007; 20 (3): 268–287.
6. Da'as N., Polliack A., Cohen Y. i wsp. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients. *Eur. J. Haematol.* 2001; 67 (3): 158–164.
7. Bacchetta J., Juillard L., Cochat P., Drozd J.P. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2009; 70 (1): 39–58.
8. Trznadel K., Lenko J. Układ narządów moczowych w chorobie nowotworowej. *Urol. Pol.* 1990; 43: 2–10.
9. Mallouk A., Pham P.T., Pham P.C. Concurrent FSGS and Hodgkin's lymphoma: case report and literature review on the link between nephrotic glomerulopathies and hematological malignancies. *Clin. Exp. Nephrol.* 2006; 10 (4): 284–289.
10. Galesic K., Bozic B., Heinzl R., Scukanec-Spoljar M., Bozicov V. Pleural mesothelioma and membranous nephropathy. *Nephron* 2000; 84 (1): 71–74.
11. Valcamonica F., Ferrari V., Simoncini E. Paraneoplastic nephrotic syndrome in advanced breast cancer patient. A case report. *Tumori* 2004; 90 (1): 154–156.
12. Boon E.S., Vrij A.A., Nieuwhof C., van Noord J.A., Zeppenfeldt E. Small cell lung cancer with paraneoplastic nephrotic syndrome. *Eur. Respir. J.* 1994; 7 (6): 1192–1193.