



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Anna Wojteczek¹, Zbigniew Zdrojewski¹, Żaneta Smoleńska¹, Sławomir Lizakowski²,
Bolesław Rutkowski²

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Twardzinowy przełom nerkowy u chorej z twardziną układową — opis przypadku

Scleroderma renal crisis in patient with systemic sclerosis — case report

ABSTRACT

Systemic sclerosis is an autoimmune disease characterized by progressive fibrosis of the skin and internal organs, injury of blood vessels and the presence of autoantibodies. A rare, but life-threatening complication is scleroderma renal crisis characterized by acute renal failure and hypertension. Treatment options include angiotensin converting en-

zyme inhibitors (ACEI), however, half of the patients required renal replacement therapy. A case concerns 65-year-old woman who had scleroderma renal crisis. The use of treatment led to improvement in renal function and withdrawal from renal replacement therapy.

Forum Nefrol 2016, vol 9, no 1, 27–30

Key words: scleroderma renal crisis, systemic sclerosis, renal replacement therapy

WSTĘP

Twardzina układowa jest chorobą autoimmunologiczną z grupy przewlekłych układowych chorób tkanki łącznej. Charakteryzuje się postępującym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych, uszkodzeniem naczyń krwionośnych oraz występowaniem autoprzeciwciał [1]. Uszkodzenie naczyń jest jedną z najważniejszych składowych choroby. Zajęcie naczyń przejawiające się głównie objawem Raynauda oraz mikroangiopatią naczyń włosowatych może prowadzić do groźnych powikłań narządowych, tj. do tętniczego nadciśnienia płucnego oraz twardzinowego przełomu nerkowego (SRC, *scleroderma renal crisis*).

Twardzinowy przełom nerkowy jest najgroźniejszą manifestacją zajęcia nerek, która charakteryzuje się ostrym uszkodzeniem ne-

rek oraz nadciśnieniem tętniczym. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie przypadku pacjentki z twardziną układową, przebiegającą z hipertensyjnym SRC.

OPIS PRZYPADKU

Chora, lat 65, po raz pierwszy zaobserwowała objaw Raynauda dotyczący rąk w 2000 roku. W 2003 roku pojawiły się u niej następne objawy choroby: stwardnienie skóry rąk, duszność wysiłkowa, spadek masy ciała oraz bóle stawów rąk, łokciowych i kolanowych. Z powodu tych dolegliwości pacjentka była hospitalizowana w kwietniu 2004 roku w Wojewódzkim Zespole Reumatologicznym (WZR) w Sopocie. Wówczas w badaniu przedmiotowym stwierdzono następujące odchylenia od normy: wzmożone napięcie skóry

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.
Zbigniew Zdrojewski
Katedra i Klinika Chorób
Wewnętrznych, Chorób Tkanki
Łącznej i Geriatrii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
tel./faks: 58 349 28 32
e-mail: zzdrej@gumed.edu.pl

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne twardziny układowej według *American College of Rheumatology* z 1980 r.

Kryterium duże	Proksymalne stwardnienie skóry
Kryteria małe	Sklerodaktylia
	Naparstkowate blizny lub ubytki tkanek w opuszkach palców
	Obustronne włóknienie przypodstawnych segmentów płuc

Do rozpoznania choroby konieczne jest spełnienie kryterium dużego lub co najmniej dwóch kryteriów małych

▶▶Badania immunologiczne wykazały wysoko dodatnie miano przeciwciał przeciwko topoizomerazie I◀◀

rąk, sklerodaktylię, naporstkowate owrzodzenia na opuszkach skóry palców rąk, zwężenie czerwieni wargowej, teleangiektazje na skórze twarzy oraz wygładzenie rysów twarzy. W badaniach laboratoryjnych z odchyłen od normy stwierdzono: niedokrwistość normocytarną, nadpłytkowość, przyspieszone OB oraz cechy infekcji układu moczowego ze śladowym białkomoczem. Zastosowano leczenie przeciwbakteryjne. Parametry określające funkcję nerek pozostawały w normie. Wykonane badania immunologiczne wykazały wysoko dodatnie miano przeciwciał przeciwko topoizomerazie I (przeciwciała przeciwko Scl 70 > 200 RU/ml). Z uwagi na zgłaszaną duszność wykonano tomografię komputerową klatki piersiowej wysokiej rozdzielczości, w której stwierdzono w segmentach dolnych i przypodstawnych płuc linijne zagęszczenia układające się na wzór plastra miodu, będące wyrazem zwłóknienia. W badaniu echokardiograficznym wykazano śladowy wysięk w jamie osierdzia, natomiast nie stwierdzono cech nadciśnienia płucnego. Na podstawie stosowanych wówczas kryteriów klasyfikacyjnych (sklerodaktylii, ubytków tkanek w opuszkach palców oraz obustronnego włóknienia przypodstawnych segmentów płuc) rozpoznano twardzinę układową (tab. 1). W leczeniu zastosowano pentoksyfilinę oraz enalapril w dawce 2 × 2,5 mg.

▶▶Na podstawie stosowanych wówczas kryteriów klasyfikacyjnych (sklerodaktylii, ubytków tkanek w opuszkach palców oraz obustronnego włóknienia przypodstawnych segmentów płuc) rozpoznano twardzinę układową◀◀

W maju 2004 roku pacjentka była ponownie hospitalizowana w WZR w Sopocie w celu oceny stopnia zaawansowania choroby. W badaniu przedmiotowym zaobserwowano wzmożenie napięcia skóry rąk, natomiast w badaniach dodatkowych stwierdzono białkomocz, erytrocyturię oraz zmniejszenie klirensu kreatyniny z 77,6 ml/min do 49,5 ml/min (tab. 2). Z uwagi na znaczną aktywność choroby podstawowej zdecydowano o włączeniu metyloprednizolonu w dawce 8 mg/dobę oraz o rozpoczęciu terapii cyklofosfamidem (600 mg *i.v.* w pulsach co 4 tygodnie). Pomimo wdrożonego leczenia w czerwcu 2004 roku obserwowano progresję zmian niedokrwienych lewej ręki pod postacią martwicy opuszek palców drugiego i piątego. W leczeniu zastosowano

leki poprawiające ukrwienie oraz kontynuowano leczenie immunosupresyjne (cyklofosfamid 1000 mg *i.v.* i metyloprednizolon *p.o.* 8 mg/dobę).

W lipcu 2004 roku podczas kolejnej hospitalizacji w WZR w Sopocie, związanej z podażą cyklofosfamidu, stwierdzono pogorszenie funkcji nerek (kreatynina 2 mg/dl), obrzęki obwodowe oraz wzrost ciśnienia tętniczego do 180/100 mm Hg, w związku z czym przeniesiono pacjentkę do Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku.

W Klinice, po wykluczeniu hemolitycznych przyczyn niedokrwistości, przetoczono 2 jednostki koncentratu krwinek czerwonych oraz pogłębiono diagnostykę o badania immunologiczne, w których stwierdzono kompleksy immunologiczne, dodatnie przeciwciała przeciwjadrowe (przeciwciała ANA Hep2 1:1280 II/IV) oraz obniżenie składowych dopełniacza C3 i C4. Z powodu wzrostu kreatyninemiai do 3,6 mg/dl oraz cech aktywności procesu immunologicznego, podejrzewając mieszaną chorobę tkanki łącznej lub zespół nakładania, zdecydowano o intensyfikacji leczenia immunosupresyjnego. Zastosowano w leczeniu pulsy z wodorobursztynianu metyloprednizolonu (3 × 500 mg *i.v.*), 600 mg cyklofosfamidu *i.v.* oraz wykonano trzy zabiegi plazmaferezy. Następnie kontynuowano podtrzymującą immunosupresję (metyloprednizolon w dawce 20 mg *p.o.* na dobę oraz 600 mg cyklofosfamidu *i.v.* co 4 tygodnie), enalapril w dawce 2 × 10 mg oraz amlodypinę. Kontynuowano leczenie cyklofosfamidem *i.v.* do sierpnia 2005 roku (dawka sumaryczna 7,4 g) oraz stopniowo redukowano dawkę metyloprednizolonu *p.o.* do dawki 8 mg dziennie. Nie potwierdzono obecności przeciwciał przeciw rybonukleoproteinie U1 (przeciwciała przeciwko U1-RNP) oraz przeciw cytoplazmie neutrofilów (przeciwciała ANCA).

Wstępnie zakwalifikowano pacjentkę do leczenia nerkozastępczego metodą automatycznej dializy otrzewnowej, w związku z czym w listopadzie 2004 roku założono cew-

Tabela 2. Parametry laboratoryjne i kliniczne w trakcie kolejnych hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych

Parametr	IV 2004	V 2004	VI 2004	VII 2004	VIII 2004	XI 2004	III 2006	I 2007	VII 2010	X 2015
Hemoglobina [g/dl]	9,7	8,0	8,9	8,0	10,9	10,8	13,1	12,2	13,0	13,7
Eryocyty [T/l]	3,4	3,0	3,09	2,6	3,9	3,24	4,0	3,6	4,0	4,11
Średnia objętość krwinki czerwonej [fl]	–	81	83	–	89	94	100	95	99	100
Leukocyty [G/l]	4,9	7,7	8,5	9,3	14,32	8,6	10,29	10,81	15,44	16,98
Płytki krwi [G/l]	544	613	497	383	293	313	276	263	243	196
Kreatynina w surowicy [mg/dl]	0,6	0,68	1,1	2,0	3,6	2,9	3,0	2,3	1,4	1,9
Mocznik w surowicy [mg/dl]	19,2	35,9	51,9	71,6	196,8	132,6	107	102,7	–	107,6
Klirens kreatyniny [ml/min]	77,6	49,5	–	20,5	–	–	18,4*	23,31*	36,54*	26*
Białko w moczu z pojedynczej próbki [mg/dl]	Ślad (śląd**)	100	30	100 (0,88**)	30	100	–	Nieobecne	–	Nieobecne
Eryocyty w moczu (w polu widzenia)	0–3	15–20	–	20–30	0–3	–	–	3–6	–	0–3
Leukocyty w moczu (w polu widzenia)	8–10	10–15	–	1–3	0–5	6–10	–	0–1	–	1–5
Ilość moczu na dobę [ml]	1350	950	–	–	2000	–	1400	–	–	–
Masa ciała [kg]	56	51,5	48,5	54	50	46,7	46,4	–	–	–
Ciśnienie tętnicze [mm Hg]	120/80	120/80	180/100	120/80	135/80	110/70	110/65	115/70	120/80	120/70

*Wielkość przesączania kłębuszkowego według wzoru MDRD [ml/min/1,73 m²]

**Dobowa utrata białka z moczem [g]

nik Tenckhoffa do jamy brzusznej. Z uwagi na utrzymujący się stabilny poziom kreatyniny między 2 a 3 mg/dl oraz zadowalającą diurezę (1–1,5 l moczu/dobę) nie zdecydowano się na rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego. W marcu 2006 roku usunięto cewnik Tenckhoffa. Podczas wizyt kontrolnych obserwowano stopniowe obniżanie się stężenia kreatyniny w surowicy (tab. 2). Obecnie pacjentka znajduje się pod opieką Poradni Reumatologii, Chorób Wewnętrznych i Układowych Schorzeń Tkanki Łącznej oraz Poradni Nefrologicznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. Stwierdza się niską aktywność choroby podstawowej, natomiast parametry funkcji nerek pozostają na stabilnym poziomie (kreatynina w surowicy — 1,72–1,94 mg/dl). Wyniki parametrów laboratoryjnych i klinicznych w trakcie kolejnych hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych przedstawiono w tabeli 2.

DYSKUSJA

Uszkodzenie nerek u pacjentów z twardziną układową występuje bardzo często. Według analiz przeprowadzonych na podstawie badań autopsyjnych częstotliwość sięga około 60–80% [2]. Najbardziej poznana i charakterystyczną formą zajęcia nerek w twardzinie układowej pozostaje SRC, który występuje u 10–15% pacjentów z twardziną układową uogólnioną i u 1–2% pacjentów z twardziną układową ograniczoną [3].

W przedstawionym przypadku klinicznym występował szereg czynników ryzyka SRC. Należały do nich: czas trwania choroby < 4 lat, szybko postępujące twardnienie skóry, niedokrwistość oraz wysięk w jamie osierdza. Na podstawie przebiegu klinicznego choroby, w którym odnotowano wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, białkomocz, erytrocyturę, narastające obrzęki oraz akcelerację ciśnienia tętniczego, można stwierdzić, że doszło do rozwoju SRC. Maksymalne stężenie kreatyniny wzrosło do 3,6 mg/dl. Jednoczesne stosowanie immunosupresji oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny I (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitors*) ustabilizowało funkcję nerek, a następnie obserwowano poprawę ich wydolności. Z tego też powodu nie podjęto leczenia nerkozastępczego, a stężenie kreatyniny po 6 latach od kryzy nerkowej wynosiło 1,4 mg/dl. Przez kolejnych 5 lat obserwacji stężenie kreatyniny w surowicy uległo niewielkiemu wzrostowi do 1,9 mg/dl.

Trzeba zwrócić uwagę na jednoczesność odchyłań charakterystycznych dla kryzy nerkowej i obserwowanych w przedstawionym przypadku klinicznym, ponieważ nowo występujące nadciśnienie bez postępującego wzrostu stężenia kreatyniny i/lub bez zmian w badaniu ogólnym moczu nie daje podstaw do rozpoznania SRC [4]. Ponadto obecność nadciśnienia tętniczego pozwala na rozróżnienie typów SRC na hipertensyjny oraz normotensyjny, który stanowi ok. 10% przypadków SRC [5]. Wzrostowi ciśnienia tętniczego mogą towarzy-

▶▶Charakterystyczną formą zajęcia nerek w twardzinie układowej pozostaje SRC, który występuje u 10–15% pacjentów z twardziną układową uogólnioną i u 1–2% pacjentów z twardziną układową ograniczoną◀◀

▶▶Jednoczesne stosowanie immunosupresji oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny I ustabilizowało funkcję nerek, a następnie obserwowano poprawę ich wydolności◀◀

▶▶Przełomem
w leczeniu SRC
było zastosowanie
ACEI◀◀

szyć objawy, takie jak: encefalopatia nadciśnieniowa, zastoinowa niewydolność serca, krwawienie do pęcherzyków płucnych, retinopatia, hiperreninemia, niedokrwistość hemolityczna i trombocytopenia [5].

Przełomem w leczeniu SRC było zastosowanie ACEI. Po ich wprowadzeniu doszło do znacznej poprawy 10-letniego przeżycia w populacji pacjentów z twardziną układową z 52% do 65%, natomiast wśród pacjentów z SRC — z 10% do 65% [6]. Według zaleceń EUSTAR (*European Scleroderma Trials and Research Group*) ACEI (a w szczególności kaptopril) są lekami pierwszego rzutu z uwagi na krótki okres półtrwania pozwalający na szybkie dostosowanie dawki do wartości ciśnienia tętniczego. W leczeniu drugiego rzutu zaleca się stosowanie antagonistów wapnia. Nie stwierdzono skuteczności antagonistów receptora angiotensyny II stosowanych w monoterapii [5]. W ostatnich latach zwraca się uwagę na brak działania profilaktycznego ACEI na wystąpienie SRC; ich stosowanie wręcz zwiększa ryzyko gorszego przebiegu klinicznego SRC i konieczność stosowania przewlekłej dializoterapii [5]. W przedstawionym przypadku pacjentka przyjmowała ACEI w niskich dawkach (enalapril $2 \times 2,5$ mg) na 4 miesiące przed rozwinięciem się objawów SRC, co zgodnie z oczekiwaniami nie wpłynęło na wystąpienie kryzy nerkowej. Dopiero zastosowanie

wyższych dawek ACEI (enalapril 2×10 mg) w okresie pogorszenia funkcji nerek i akceleracji nadciśnienia tętniczego doprowadziło do poprawy stanu klinicznego. Pomimo stosowania terapii ACEI około 50% pacjentów z SRC wymaga dializoterapii. Szacuje się jednak, że u około 50% dializowanych pacjentów po okresie 6–24 miesięcy od początku SRC można zrezygnować z dializoterapii. Pacjenci, u których nie dojdzie do poprawy funkcji nerek, mogą być po tym czasie kwalifikowani do przeszczepienia nerki [3].

Opisywanej pacjentce po 17 miesiącach od wystąpienia kryzy nerkowej wszczepiono cewnik Tenckhoffa, jednak z uwagi na dobrą odpowiedź na leczenie okazał się on nieprzydatny. Zabiegi plazmaferezy wykonano z powodu wysokiej aktywności immunologicznej choroby i obecności krążących kompleksów immunologicznych, podejrzewając wystąpienie zespołu nakładania. Plazmaferezy w leczeniu SRC nie są zalecane. Korzyści wynikające z ich zastosowania opisywano u pacjentów z SRC przebiegającym z mikroangiopatyczną niedokrwistością hemolityczną i SRC opornym na stosowanie ACEI [7].

Podsumowując, w każdym przypadku twardziny układowej, w którym dochodzi do pogorszenia funkcji nerek, białkomoczu i akceleracji ciśnienia tętniczego, należy podejrzewać wystąpienie SRC. Zastosowanie ACEI w leczeniu tych chorych poprawia rokowanie.

STRESZCZENIE

Twardzina układowa jest chorobą autoimmunologiczną, która charakteryzuje się postępującym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych, uszkodzeniem naczyń krwionośnych oraz występowaniem autooprzeciwciał. Rzadkim, ale zagrażającym życiu powikłaniem jest twardzinowy przełom nerkowy (SRC), charakteryzujący się ostrym uszkodzeniem nerek oraz nadciśnieniem tętniczym.

W leczeniu stosuje się inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), jednak połowa pacjentów wymaga leczenia nerkozastępczego. Opis przypadku dotyczy 65-letniej kobiety, u której wystąpił SRC. Zastosowane leczenie doprowadziło do poprawy funkcji nerek oraz odstąpienia od leczenia nerkozastępczego.

Forum Nefrol 2016, tom 9, nr 1, 27–30

Słowa kluczowe: twardzinowy przełom nerkowy, twardzina układowa, leczenie nerkozastępcze

Piśmiennictwo

1. Kowal-Bielecka O., Bielecki M. Twardzina układowa. W: Puszczewicz M. (red). Reumatologia. Medical Tribune Polska, Warszawa 2010: 127–141.
2. Shanmugam V.K., Steen V.D. Renal manifestations in scleroderma: evidence for subclinical renal disease as a marker of vasculopathy. *Int. J. Rheumatol.* 2010; 8: article 538589.
3. Denton C.P. Renal manifestations of systemic sclerosis-clinical features and outcome assessment. *Rheumatology* 2008; 47: 54–56.
4. Steen V.D. Kidney involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2014; 43: 305–314.
5. Shanmugam V.K., Steen V.D. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012; 24: 669–676.
6. Bose N., Chiesa-Vottero A., Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2015; 44: 687–694.
7. Cozzi F., Marson P., Cardarelli S. i wsp. Prognosis of scleroderma renal crisis: a long-term observational study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 4398–4403.