PULMO-RENALNI SINDROM: ETIOPATOGENEZA, DIJAGNOSTIKA I LEČENJE

Aleksandra Nikolić¹, Marina Petrović², Predrag Đurđević³, Mirjana Veselinović⁴, Dejan Petrović⁵

¹ Odeljenje alergologije sa kliničkom imunologijom, Klinika za internu medicinu, KC Kragujevac,

² Centar za pulmologiju, Klinika za internu medicinu, KC Kragujevac, Kragujevac

³ Centar za hematologiju, Klinika za internu medicinu, KC Kragujevac, Kragujevac

⁴ Odeljenje reumatologije, Klinika za internu medicinu, KC Kragujevac, Kragujevac

⁵ Centar za nefrologiju i dijalizu, Klinika za urologiju i nefrologiju, KC Kragujevac, Kragujevac

PULMONARY-RENAL SYNDROME: ETHIOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Aleksandra Nikolic¹, Marina Petrovic², Predrag Djurdjevic³, Mirjana Veselinovic⁴, Dejan Petrovic⁵

¹ Department of Allergy and Clinical Immunology, Clinical for Internal Medicine, Clinical Center of Kragujevac

² Center of Pulmonology, Clinical for Internal Medicine, Clinical Center of Kragujevac

³ Center of Hematology, Clinic for Internal Medicine, Clinical Center of Kragujevac

⁴ Department of Rheumatology, Clinical for Internal Medicine, Clinical Center of Kragujevac

⁵ Center of Nephrology and Dialysis, Clinic for Urology and Nephrology, Clinical Center of Kragujevac

SAŽETAK

Pulmo-renalni sindrom je klinički sindrom koji se odlikuje difuznom alveolarnom hemoragijom i brzoprogresivnim glomerulonefritisom. Cilj rada je da utvrdi patogenetske mehanizme razvoja pulmo-renalnog sindroma i da ukaže na klinički značaj ranog otkrivanja i pravovremenog lečenja bolesnika sa pulmo-renalnim sindromom. Analizirani su stručni radovi i kliničke studije koje se bave etiopatogeneza, dijagnostikovanjem i lečenjem pulmo-renalnog sindroma. Patogeneza pulmo-renalnog sindroma je kompleksna i uključuje antitela na bazalnu membranu glomerula (anti-GBM-antitela), antineutrofilna citoplazmatska antitela (ANCA antitela), imunokomplekse i trombotičnu mikroangiopatiju. U osnovi oštećenja pluća nalazi se vaskulitis malih krvnih sudova koji zahvata arteriole, venule i kapilare alveola, a u osnovi oštećenja bubrega je fokalni proliferativni glomerulonefritis. Sindrom se može ispoljiti kliničkom slikom teške respiratorne i/ili bubrežne insuficijencije, kada bolesnici zahtevaju hospitalizaciju i pojačan dijagnostičko-terapijski monitoring. Sindrom karakteriše nagli početak i brzoprogresivni tok bolesti, koji može uzrokovati i završni stadijum bolesti bubrega. Lečenje se sastoji u primeni velikih doza kortikosteroida, citotoksičnih agenasa i primeni plazmafereze. Rano dijagnostikovanje i pravovremena primena odgovarajućeg lečenja znatno smanjuju stopu smrtnosti bolesnika obolelih od pulmo-renalnog sindroma.

Ključne reči: bubrež, pluća, sindrom, anti-glomerularna bolest bazalne membrane, anti-neutrofilnim citoplazmatskim antitelom udružen vaskulitis.

UVOD

Pulmo-renalni sindrom je klinički sindrom koji se odlikuje difuznom alveolarnom hemoragijom-DAH i brzoprogresivnim glomerulonefritisom (1-4). Stopa mortaliteta bolesnika sa pulmo-renalnim sindromom u jedinicama intenzivnog lečenja je visoka i iznosi 25-50%

ABSTRACT

Pulmonary-renal syndrome is clinical syndrome characterized by diffuse alveolar haemorrhage and rapidly-progressive glomerulonephritis. The study aimed at finding pathogenetic mechanisms for progression of pulmonary-renal syndrome and highlighting clinical importance of premature finding, prevention and timely treatment of patients with pulmonary-renal syndrome. Expert surveys and clinical studies that deal with ethiopathogenesis, diagnosing and treatment of pulmonary-renal syndrome have been analyzed. Pathogenesis of pulmonary-renal syndrome is complex and it involves antibodies on glomerular basal membrane (anti-GBM-antibodies), antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA antibodies), immune complexes and thrombotic microangiopathy. The basis of pulmonary impairment stems from vasculitis of small blood vessels which affect arterioles, venules and alveolar capillaries and the basis for kidney impairment is focal proliferative glomerulonephritis. The syndrome can be revealed by clinical picture of severe respiratory and/or renal insufficiency, when patients are required to be hospitalized and to have increased monitoring in diagnosing and therapy. The syndrome is characterized by abrupt emergence and rapidly-progressive flow of the disease, which can cause even the final stage of the renal disease. The treatment includes the application of large doses of corticosteroids, cytotoxic agents and plasmapheresis application. Premature diagnosing and timely implementation of adequate treatment will to great extent reduce the mortality rate of patients struck with pulmonary-renal syndrome.

Keywords: kidney, lung, syndrome, anti-glomerular basement membrane disease, anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.

(1-4). Etiopatogeneza pulmo-renalnog sindroma je kompleksna i uključuje antitela na bazalnu membranu glomerula (anti-GBM-antitela), antineutrofilna citoplazmatska antitela (ANCA antitela), imunokomplekse i trombotičnu mikroangiopatiju, tabela 1 (1-5).

Patogeneza pulmo-renalnog sindroma

Vaskulitis malih krvnih sudova je glavni uzročnik oštećenja pluća kod bolesnika sa pulmo-renalnim sindromom, a karakteriše se zapaljenskim procesom na arteriolama, venulama i kapilarima alveola (nekrotišući pulmonalni kapilaritis/*necrotic pulmonary capillaritis*) (3–7). Ta oštećenja dovode do prekida kontinuiteta zida

kapilara pluća i ektravazacije krvi u alveolarnom prostoru, i razvoja kliničke slike difuzne alveolarne hemoragije-(DAH) (3-7). Fokalni proliferativni glomerulonefritis, fibrinoidna nekroza i mikrovaskularni trombi su čest nalaz u glomerulima bolesnika sa pulmo-renalnim sindromom. Stvaranje polumeseca određuje brzoprogresivni tok bolesti, a infiltracija intersticijuma, fibroza i atrofija tubula su loši prognostički faktori (5–7).

Tabela 1. Pulmo-renalni sindromi

• Pulmo-renalni sindrom povezan sa anti-GBM-antitelima: Goodpasture's syndrome
<ul style="list-style-type: none"> • Pulmo-renalni sindrom u ANCA pozitivnim sistemskim vaskulitisima • <i>Wegener's granulomatosis</i> • <i>Microscopic polyangiitis</i> • <i>Churg-Strauss syndrome</i>
• Pulmo-renalni sindrom u ANCA negativnim sistemskim vaskulitisima
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Henoch-Schönlein purpura</i> • Mešovita krioglobulinemija • <i>Behcet's disease</i> • IgA nefropatija
• ANCA pozitivan pulmo-renalni sindrom bez sistemskog vaskulitisa
<ul style="list-style-type: none"> • Slaboimuni nekrotišući glomerulonefritis i pulmonalni kapilaritis
• Pulmo-renalni sindrom u ANCA pozitivnom vaskulitisu izazvanom lekovima
<ul style="list-style-type: none"> • Propiltiouracil • D-penicilamin • Hidralazin • Alopurinol • Sulfasalazin
• Pulmo-renalni sindrom u autoimunim reumatskim bolestima
<ul style="list-style-type: none"> • Sistemski eritemski lupus • Sklerodermija • Polimiozitis • Reumatoidni artritis • Mešovita bolest vezivnog tkiva
• Pulmo-renalni sindrom u trombotičnoj mikroangiopatiji
<ul style="list-style-type: none"> • Antifosfolipidni sindrom • Trombotična trombocitopenijska purpura • Infekcije • Neoplazme
• Pulmo-renalni sindrom kod bolesnika sa pozitivnim anti-GBM antitelima i pozitivnim ANCA antitelima

ANCA – antineutrofilna citoplazmatska antitela

Tabela 2. Dijagnostički značaj određivanja autoantitela

AUTOANTITELA	KLINIČKI ZNAČAJ
ANA, anti-dsDNA-antitela	Sistemski eritemski lupus/lupus nefritis
Anti-GBM-antitela	<i>Goodpasture's</i> sindrom
Antifosfolipidna antitela/anti-kardiolipinska antitela	Antifosfolipidni sindrom
Antineutrofilna citoplazmatska antitela – pANCA	Mikroskopski poliangiitis/ <i>Churg-Strauss</i> sindrom
Antineutrofilna citoplazmatska antitela – cANCA	<i>Wegener</i> -ova granulomatoza

Modifikovano prema referenci (7).

Pulmo-renalni sindrom povezan sa anti-GBM-antitelima označava se još kao Gudpaščerov sindrom (*Goodpasture's syndrome*), a karakteriše se difuznom alveolarnom hemoragijom i brzoprogresivnim glomerulonefritsom (5–7). Nekolageni domen alfa 3 lanca kolagena tip IV (NC1 $\alpha 3$ IV) u bazalnoj membrani glomerula i alveola reaguje sa anti-GBM-antitelima, pri čemu dolazi do aktivacije komplementa i proteaza, koje dovode do destrukcije zida kapilara glomerula, protenurije i stvaranja polumesečastih formacija, a destrukcija alveolo-kapilarnog zida praćena je razvojem difuzne alveolarne hemoragije (5–7).

Primarni sistemski vaskulitisi malih krvnih sudova koji zahvataju pluća su ANCA pozitivni vaskulitisi, kao što su *Wegenerova* granulomatoza-WG, mikroskopski poliangiitis-MPA i *Churg–Straussov* sindrom-CSS (5–8).

Klinička slika

Najčešći uzročnici pulmo-renalnog sindroma su: ANCA vaskulitis, *Goodpastures* sindrom, sistemski eritemski lupus i antifosfolipidni sindrom (5–11). Sindrom karakteriše nagli početak i brzoprogresivni tok bolesti,

Tabela 3. Pulmorenalni sindrom: osnovni podaci za dijagnozu i praćenje bolesnika

R. br.	KLINIČKI PARAMETRI
1.	Anamneza, fizikalni pregled (uključujući pregled rektuma, karlice i dojki)
2.	Sedimentacija, broj leukocita, leukocitarna formula
3.	Metabolički profil: ureja, kreatinin, ac.uricum, glikemija, proteini, albumin, lipidni status
4.	Analiza urina: sediment urina (proteini, eritrociti izmenjenog oblika, eritrocitni cilindri)
5.	ANCA IgG/IgM klase (pANCA/cANCA)
6.	Anti-GBM-antitela
7.	ANA, anti-dsDNA-antitela
8.	HbsAg, anti-HCV-antitela, anti-HIV-antitela
9.	Radiografija seca i pluća
10.	Ehokardiografija
11.	Test difuzije ugljen monoksida
12.	Bronhoskopija sa bronhoalveolarnom lavezom
13.	Kompjuterizovana tomografija sa pulmonalnom angiografijom
14.	Biopsija bubrega i pluća

Modifikovano prema referenci (7).

ANCA – antineutrofilna citoplazmatska antitela, GBM – bazalna membrana glomerula, ANA – antinuklearna antitela

Tabela 4. EUVAS (*European Vasculitis Study Group*) preporuke za procenu težine bolesti i izbora lečenja prve linije za fazu indukcije remisije bolesti

Klasifikacija bolesti	Simptomi bolesti	Funkcija bubrega	Oštećena funkcija organa	Terapijska opcija za indukciju
Ograničena	ne	Kreatinin u serumu < 120 μ mol/l (< 1.4 mg/dl)	ne	Kortikosteroidi ili metotreksat ili azatioprin
Rana, generalizovana	da	Kreatinin u serumu < 120 μ mol/l (< 1.4 mg/dl)	ne	Ciklofosamid + kortikosteroidi ili metotreksat + kortikosteroidi
Aktivna, generalizovana	da	Kreatinin u serumu < 500 μ mol/l (< 5.7 mg/dl)	da	Ciklofosamid + kortikosteroidi
Teška	da	Kreatinin u serumu > 500 μ mol/l (> 5.7 mg/dl)	da	Ciklofosamid + kortikosteroidi + plazmafereza
Refraktarna	da	Svako povećanje kreatinina u serumu	da	Upotreba novih agenasa

Modifikovano prema referencama (6, 7).

koji može uzrokovati i završni stadijum bolesti bubrega. Oštećenje pluća ispoljava se osećajem gušenja, hemoptizijama, povišenom temperaturom, a u težim slučajevima i akutnim respiratornim distres sindromom, i ono obično prethodi razvoju oštećenja bubrega (5–11). Najčešće bubrežne manifestacije pulmo-renalnog sindroma su: hematurija, proteinurija, aktivni sediment, brzoprogresivni porast azotnih materija i razvoj oligo-anurije (5–11). Ukoliko se bolest rano ne dijagnostikuje i ne leči na odgovarajući način može uzrokovati završni stadijum hronične slabosti bubrega i lečenje hemo-dijalizom (5–11). Bolesnici kod kojih se pulmorenalni sindrom ispolji kliničkom slikom teške respiratorne i/ili bubrežne insuficijencije zahtevaju hospitalizaciju i pojačan dijagnostičko-terapijski monitoring u jedinicama intenzivnog lečenja (5–11).

Wegenerova granulomatoza-(WG) je najčešći ANCA pozitivan vaskulitis malih krvnih sudova. Klinički se odlikuje trijadom koju čini: bolest gornjih disajnih puteva, bolest donjih disajnih puteva i glomerulonefritis (5–11). *Churg–Straussov* sindrom-(CSS) takođe je ANCA pozitivan vaskulitis, označava se još i kao eozinofilna bolest pluća (hronična eozinofilna pneumonija). Sindrom odlikuje trijada: astma, hipereozonofilija i nekrotišući vaskulitis. Bolest se klinički ispoljava kroz tri faze: inicijalno se javlja bronhijalna astma, sledi faza eozinofilije i na kraju faza vaskulitisa. U okviru ovog sindroma javlja se plućna hemoragija i glomerulonefritis (5–11). Mikroskopski poliangiitis-(MPA) je ANCA pozitivni vaskulitis malih krvnih sudova koji se odlikuje razvojem brzoprogresivnog glomerulonefritisa, a alveolarna hemoragija (zahvaćenost pluća) prisutna je kod 10–30% bolesnika (5–11).

Dijagnoza/diferencijalna dijagnoza

Grafija pluća pokazuje bilateralne infiltrate u plućima, pretežno lokalizovane perihilarno, u srednjim i donjim partijama pluća (5–11). U sedimentu urina prisutni su eritrociti izmenjenog oblika i eritrocitni cilindri. Proteinurija je obično nefrotskog ranga, retko kada se javlja proteinurija nefrotskog ranga, a ureja i kreatinin u serumu pokazuju brzoprogresivni porast (5–11). Imunološka ispitivanja uključuju određivanje anti-GBM-antitela, anti-dsDNA-antitela, pANCA, cANCA, antifosfolipidna antitela, (5–11), tabela 2.

Kod bolesnika sa simptomima obolelih pluća i bubrega diferencijalno dijagnostički treba posumnjati na sledeća klinička stanja: sistemski eritemski lupus, mikroskopski poliangiitis, *Wegenerovu* granulomatozu, *Henoch–Schönleinovu* purpuru, emboliju pluća udruženu sa trombozom bubrežnih arterija, mešovitu IgG/IgM krioglobulinemiju i mešovitu bolest vezivnog tkiva, (5–11), tabela 3.

Lečenje

Preporuke za lečenje vaskulitisa malih krvnih sudova zavise od težine bolesti, a ona se procenjuje na osnovu stepena aktivnosti bolesti (broj zahvaćenih sistema organa, stepen oštećenja bubrega i prisutnost DAH). Prema preporukama EUVAS (*European Vasculitis Study Group*) razlikujemo pet stadijuma težine bolesti:

- stadijum 1: ograničena bolest;
- stadijum 2: rana generalizovana bolest;
- stadijum 3: aktivna generalizovana bolest;
- stadijum 4: teška bolest i
- stadijum 5: refraktarna bolest, (6, 7), tabela 4.

Ograničena bolest odslikava lokalizovanu bolest gornjih disajnih puteva, tj. odsustvo sistemskih simptoma bolesti, odsustvo poremećaja funkcije organa, kao i odsustvo zahvaćenosti bubrega. Za lečenje ovog stadijuma bolesti koriste se kortikosteroidi ili azatioprin ili metotreksat. Većina autora ukazuje na zaštitno dejstvo trimetoprim/sulfametoksazola (T/S) (6, 7).

Rani stadijum generalizovane bolesti definiše se kao aktivna generalizovana bolest, bez poremećaja funkcije organa. Za lečenje bolesnika sa ovim stadijumom bolesti terapija prve linije podrazumeva primenu ciklofosfamida i kortikosteroida. U ovom stadijumu bolesti rezultati kliničkih studija ukazuju i na značaj primene metotreksata u kombinaciji sa kortikosteroidima (6, 7).

Aktivna, generalizovana bolest zahteva lečenje primenom ciklofosfamida i kortikosteroida. Primena ciklofosfamida u vidu *i. v.* pulseva je efikasnija u kontroli bolesti i ima manja neželjena dejstva nego *per os* primena ciklofosfamida (6, 7).

Teška bolest definiše se prisustvom znatnog oštećenja bubrega (koncentracija kreatinina u serumu > 500 $\mu\text{mol/l}$ (> 5.7 mg/dl), DAH ili drugih kliničkih stanja koja ugrožavaju vitalne funkcije bolesnika. Lečenje bolesnika sa teškim stadijumom bolesti podrazumeva kombinaciju ciklofosfamida, kortikosteroida i plazmafereze (pulsna doza metilprednizolona 500 mg *i. v.* infuzija jednom dnevno, svaki dan u toku tri dana, a zatim pulsna doza ciklofosfamida 500–1000 mg/m² telesne površine *i. v.* infuzija jednom mesečno u toku šest meseci, a potom jednom u tri meseca u toku dve godine). Dodatna terapija bolesnika sa DAH uključuje aktivni humani faktor VII koji se koristi za indukciju hemostaze (6, 7).

Refraktarna bolest se definiše kao bolest kod koje nema dobrog odgovora nakon primene ciklofosfamida+kortikosteroida i plazmafereze. Za tu malu grupu bolesnika na raspolaganju su novi agensi. Terapija sa agensima kao što su: infliximab, rituximab i antitimocitni globulin, kao i *i. v.* globulini mogu se koristiti za lečenje bolesnika sa refraktarnim oblikom bolesti (6, 7).

Terapija pulmo-renalnog sindroma sastoji se iz dve faze: faze indukcije remisije i faza održavanja remisije. U fazi indukcije remisije pulmo-renalnog sindroma povezanog sa ANCA vaskulitisom primenjuju se pulsne doze metilprednizolona (*methylprednisolone* 500–1000mg i. v. inf./dnevno – 3 dana), a zatim se lečenje nastavlja pronizonom 0,5 mg/kgtt/dan *per os*. Terapija kortikosteroidima kombinuje se sa ciklofosfamidom (*Cyclophosphamide* 500–1000 mg/m² i. v. inf. jednom mesečno u toku šest meseci, a potom jednom u tri meseca u toku dve godine). Kod pojedinih bolesnika pored kombinovane terapije kortikosteroidima i ciklofosfa-midima primenjuje se i plazmafereza (6, 7). Sa primenjenom terapijom kod približno 85% bolesnika ostvaruje se remisija. Terapija održavanja remisije traje 6–12 meseci posle primene indukciono terapije i sastoji se u primeni malih doza kortikosteroida i citotoksičnih agenasa (6, 7).

Kod bolesnika koji su rezistentni na primenjenu terapiju primenjuju se novi agensi: blokatori TNF α (etanercept, infliximab), mikofenolat mofetil (blokator B i T limfocita), rituximab (anti-CD-20-antitelo za B-limfocite), agensi koji uzrokuju depleciju B limfocita (blokatori B-limfocita), *leflunomide* i antitimidocitni globulin (blokator T limfocita) (12–15).

ZAKLJUČAK

Rano dijagnostikovanje i pravovremena primena odgovarajućeg lečenja znatno smanjuju stopu smrtnosti bolesnika obolelih od pulmo-renalnog sindroma.

LITERATURA

1. Papiris S, Manali ED, Kalomenidis I, Kapotsis GE, Karakatsani A, Roussos C. Pulmonary-renal syndromes-an update for the intensivist. *Critical Care* 2007; 11(3): 213.
2. Jara JL, Vera-Lastra O, Calleja MC. Pulmonary-Renal vasculitis disorders: Differential diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep.* 2003; 5(2): 107–15.
3. Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 2010; 137(5): 1164–71.
4. Ioachimescu OI. Diffuse alveolar hemorrhage: Diagnosing it and finding the cause. *CCJM* 2008; 75(4): 258–80.
5. Mansi IA, Opran A, Rosner F. ANCA Associated small-vessel vasculitis. *Am Pham Physician* 2002; 65(8): 1615–20.
6. Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, Meehan RT, Brown KK. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest* 2006; 129(2): 452–65.
7. Brown KK. Pulmonary vasculitis. *Proceed Am Thoracis Soc.* 2006; 3(1): 48–57.
8. Eustace JA, Nadasdy T, Choi M. The Churg strauss syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10(9): 2048–55.
9. Bolton WK. Pulmonary renal syndrome and emergency therapy. In: *Cardiorenal Syndromes in Critical Care.* Ronco C, Bellomo R, McCullough PA, eds. *Contrib Nephrol, Basel, Karger, 2010; 165: 166–73.*
10. Kamesh L, Harper L, Savage COS. ANCA positive vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13(7): 1953–60.
11. Gomez-Puerta JA, Hernandez-Rodriguez J, Lopez-Soto A, Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest* 2009; 136(4): 1101–11.
12. Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *JAMA* 2007; 298(6): 655–69.
13. Rhee EP, Laliberte KA, Niles JL. Rituximab as maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(8): 1394–40.
14. Jayne D. Rituximab treatment for vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(8): 1359–62.
15. Seror R, Paginoux C, Ruivard M, et al. Treatment strategies and outcome of induction-refractory Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis: analysis of 32 patients with first-line induction-refractory disease in the WEGENT trial. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(12): 2125–30.