

©Borgis

*Lidia Hyla-Klekot¹, Grażyna Kucharska², Karina Słonka¹, Katarzyna Karwicka²

Nieskuteczność agresywnej terapii immunosupresyjnej, leczenia biologicznego i plazmaferez w leczeniu młodzieńczego tocznia układowego z nieproliferacyjną postacią nefropatii toczniowej

The ineffectiveness of aggressive immunosuppressive therapy, biological therapy and plasmapheresis in the treatment of juvenile systemic lupus erythematosus with non-proliferative form of lupus nephritis

¹Institut Fizjoterapii, Wydział Wychowania Fizycznego i Fizjoterapii, Politechnika Opolska
Dyrektor Instytutu: dr hab. med. Krzysztof Wronecki, prof. P.O.

²Oddział Nefrologii Dziecięcej, Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii
Kierownik Oddziału: dr hab. med. Lidia Hyla-Klekot

Streszczenie

W pracy przedstawiono przypadek 20-letniej obecnie pacjentki, leczonej od 13 roku życia z powodu rodzinnej postaci tocznia trzewnego układowego. Choroba charakteryzowała się od początku bardzo dużą aktywnością kliniczną i serologiczną. W obrazie klinicznym dominowały objawy nefropatii ze stałą tendencją do progresji: od krwinkomoczu, poprzez ciężki zespół nerczycowy z nadciśnieniem tętniczym, do przewlekłej choroby nerek. Wykonana w pierwszym roku leczenia biopsja nerki wykazała nefropatię kl. II WHO, a po 4 latach nieskutecznego leczenia immunosupresyjnego, w powtórnej biopsji stwierdzono nefropatię kl. II z progresją w kierunku FSGS. Dane z piśmiennictwa wskazują na najczęstsze występowanie u młodzieży nefropatii proliferacyjnych kl. III lub IV wg WHO. W okresie 7 lat pacjentka otrzymywała agresywne, wielokrotnie modyfikowane leczenie immunosupresyjne, początkowo obejmujące podaż cyklofosfamidu, imuranu metyloprednizolonu, a następnie mykofenolanu mofetylu, cyklosporyny A, wreszcie rituksimabu i wykonanie plazmaferez. Nie uzyskano zmniejszenia aktywności klinicznej ani serologicznej choroby, a w przebiegu klinicznym dołączyły się objawy ciężkiej dysfunkcji układu krwiotwórczego, zapalenie trzustki oraz osierdza. Po 7 latach agresywnego leczenia pacjentka osiągnęła V stadium przewlekłej choroby nerek i rozpoczęła leczenie nerkozastępcze. Przyczyną niepowodzenia jest być może kumulacja kilku niekorzystnych czynników: dodatni wywiad rodzinny, ujawnienie choroby w okresie dojrzewania, nietypowa postać patomorfologiczna nefropatii, wysokie miano przeciwciał antykardiolipinowych.

Słowa kluczowe: toczeń młodzieńczy, nefropatia nieproliferacyjna, immunosupresja, leczenie biologiczne, rituksimab

Summary

The paper presents a case of a 20-year-old female patient, treated from the age of 13 due to familial systemic lupus erythematosus. From the beginning of its onset, the disease was characterized by high clinical and serological activity. The clinical picture was dominated by neuropathic symptoms with a progressive tendency: from microscopic hematuria (erythrocyturia), through nephritic syndrome with hypertension to chronic kidney disease. Renal biopsy performed during the first year of treatment revealed class II lupus nephritis, while a rebiopsy performed after four years of unsuccessful immunosuppressive therapy revealed class IIa nephritis with progression towards FSGS. Data from the literature indicate that proliferative forms of nephritis (WHO class III or IV) are most prevalent in young people. The patient had been receiving aggressive, repeatedly modified immunosuppressive treatment comprising the administration of cyclophosphamide, imuran, methylprednisolone, followed by mycophenolate mofetil, cyclosporin A and finally rituximab as well as plasmaphereses for the period of 7 years. Unfortunately, no reduction in clinical or serological activity was achieved. Additionally, symptoms of severe haematological dysfunction, pancreatitis as well as pericarditis occurred in the clinical course. After 7 years of aggressive therapy, the patient reached stage V chronic kidney disease and renal replacement therapy was initiated. This therapeutic failure probably re-

sulted from the accumulation of several unfavourable factors including a positive family history, disease onset at puberty as well as atypical pathomorphological form of nephropathy.

Key words: juvenile lupus, non-proliferative nephritis (nephropathy), immunosuppression, biological therapy, rituximab

WSTĘP

W ostatnich dwóch dekadach dokonał się znaczący postęp w wyjaśnieniu podstaw patofizjologicznych leżących u podłoża toczenia trzewnego układowego (1-5). Ustalono rolę poszczególnych ogniw układu odpornościowego w kaskadzie zjawisk immunologicznych w rozwoju tej choroby oraz mechanizmie utraty tolerancji ustroju na własne antygeny. Szczególnie istotne znaczenie dla zrozumienia patomechanizmu tych zaburzeń ma odkrycie wiodącej roli autoreaktywnych limfocytów B, uznawanych za centralne ogniwo dysfunkcji układu immunologicznego (1, 4, 6). W toczeniu trzewnym układowym limfocyty B wykazują na swej powierzchni ekspresję nie tylko antygenów MHC klasy II, lecz również nieprawidłowych antygenów błonowych świadczących o ich aktywacji, cząsteczek kostymulujących CD 80 i Cd86 oraz wysoką ekspresję receptora dla immunoglobulin. Limfocyty B pełnią rolę zarówno komórek prezentujących antygen, regulujących funkcję limfocytów T, jak i komórek dendrytycznych oraz produkujących przeciwciała. Są źródłem syntezy szeregu cytokin zaangażowanych w rozwój procesu zapalnego, w tym IL-4, IL-10 (1, 2). Odkryto także rolę receptorów Toll Like – TLR 7 i TLR9, w początkowej fazie indukcji wytwarzania autoprzeciwciał, oraz rolę białek układu dopełniacza w inicjowaniu i podtrzymywaniu zapalenia. Pomimo tego postępu, wyniki leczenia pacjentów z toczeniem nie uległy istotnej poprawie w ostatnich latach. Nadal 5-letnie przeżycie oceniane jest na 90%, zaś 10-letnie – 85% (6-8). Zdecydowanie gorsze wyniki leczenia raportowane są w młodzieńczej postaci toczenia, ujawniającej się w okresie dojrzewania płciowego. W tej grupie pacjentów wiodącą rolę w rozwoju toczenia przypisuje się czynnikom genetycznym, niedojrzałości układu immunologicznego oraz wpływowi zaburzeń hormonalnych występujących w okresie adolescencji (9). Choroba charakteryzuje się wówczas bardzo dużą aktywnością kliniczną i serologiczną, wczesnym zajęciem nerek, układu krwiotwórczego, OUN, trzustki, skóry i śluzówek oraz układu kostno-stawowego (6, 8-10). Zajęcie nerek jest często manifestowane u młodych pacjentów od początku choroby, a w 90% występuje przed upływem 2 lat od jej ujawnienia, co zdecydowanie pogarsza długoterminową prognozę zarówno co do przeżycia nerek, jak i samego pacjenta (4, 8, 10, 11). Specyfika młodzieńczego toczenia trzewnego wskazuje na konieczność prowadzenia wieloletniego, często modyfikowanego leczenia immunosupresyjnego, z całą świadomością generowania skumulowanych działań ubocznych. Poznanie podstaw patofizjologicznych choroby stało się

przyczynkiem do opracowania nowych protokołów terapii immunosupresyjnej z uwzględnieniem mykofenolanu mofetylu, cyklosporyny A, rituksimabu i innych leków biologicznych. Nadal niezastąpione w przewlekłej terapii pozostają glikokortykoidy, a w wielu ośrodkach indukcję remisji osiąga się, stosując dożylny puls cyklofosfamid (4, 6, 12, 13). Mimo postępu w terapii młodzieńczy toczeń trzewny jest przyczyną rozwoju schyłkowej niewydolności nerek u 25% pacjentów, a większość kobiet, które zachorowały w okresie dojrzewania, umiera przed 30 rokiem życia (6). Pozostaje wątpliwość, na ile te niezadawalające wyniki są następstwem przewlekłej aktywności i progresji samej choroby, a na ile skumulowanego działania jatrogennej agresywnej, wieloletniej terapii.

Przedstawiamy przypadek 20-letniej obecnie pacjentki, leczonej od 13 roku życia z powodu rodzinnej postaci toczenia młodzieńczego, u której pomimo zastosowania niemal wszystkich „historycznych” i nowoczesnych metod leczenia nie uzyskano zmniejszenia aktywności choroby, a postęp nefropatii doprowadził w 7 roku leczenia do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek i konieczności leczenia nerkozastępczego.

OPIS PRZYPADKU

19-letnia obecnie pacjentka (A.L.) była leczona w Oddziale Nefrologii Chorzowskiego Centrum Pediatrii i Onkologii od 13 roku życia do chwili osiągnięcia pełnoletności, z powodu nefropatii w przebiegu toczenia trzewnego układowego. U matki pacjentki, w 40 roku życia również rozpoznano toczeń trzewny. Choroba manifestowała się u niej bólami stawów, mięśni oraz wysokim mianem przeciwciał p/jądrowych. Przez cały okres leczenia u matki nie odnotowano symptomów zajęcia nerek procesem zapalnym. U naszej pacjentki choroba ujawniła się w 13 roku życia, w okresie letnim w 2004 roku. Od początku w obrazie klinicznym obserwowano zajęcie wielu narządów: polimorficzne wysypki skórne, „motyl” na twarzy, bóle i obrzęki stawów, następnie dołączyła się niedokrwistość i cechy nefropatii (tab. 1).

W badaniu moczu pojawił się krwinkomocz z niewielkim białkomoczem, parametry funkcji nerek były początkowo prawidłowe. Nie stwierdzono nadciśnienia tętniczego. Badania immunologiczne wykazały obecność przeciwciał p/jądrowych ANA oraz anty ds/DNA w wysokich mianach, co potwierdziło rozpoznanie toczenia trzewnego. Leczenie rozpoczęto od sterydoterapii: zastosowano metyloprednizolon w postaci pulsów dożylnych z kontynuacją terapii prednizonem 60 mg/24 godz., do której w krótkim czasie dołączono

Tabela 1. Manifestacja kliniczna tocznia trzewnego w okresie wieloletniego leczenia.

- układ kostno-stawowy (ból stawowe, ból mięśniowe)
- nefropatia (zespół nerczycowy, nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek)
- zakrzepica żył głębokich
- układ krwiotwórczy (niedokrwistość, leukopenia)
- osłabienie
- stany gorączkowe
- zapalenie trzustki
- zapalenie osierdzia
- uszkodzenie wątroby
- wypadanie włosów
- *livedo racemosa*

cyklofosfamid. Decyzję o intensyfikacji leczenia podjęto w związku z utrzymującą się dużą aktywnością kliniczną i serologiczną choroby.

W maju 2005 roku wykonano diagnostyczną biopsję nerki. Badanie histopatologiczne wykazało niewielki przyrost macierzy mezangium oraz segmentalny przyrost liczby komórek, przy braku zmian w kompartmentach śródmiąższowym i prawidłowym obrazie naczyń krwionośnych. W badaniu immunohistochemicznym uwidoczono silnie IgG-dodatnią reakcję wokół pętli naczyń i segmentalnie w mezangium. Obraz ten przemawiał za II klasą nefropatii toczniowej wg klasyfikacji WHO. **W latach 2005-2006 dziewczynka otrzymywała cyklofosfamid najpierw w odstępach miesięcznych (10 pulsów), a następnie co 3 miesiące (3 pulsy).** We wrześniu 2006 roku nadal utrzymywały się kliniczne objawy choroby pod postacią bólów stawowych, bólów mięśni, stanów gorączkowych oraz subnerczycowego białkomoczu z towarzyszącym krwinkomoczem. Obserwowano również utrzymywanie się wysokiego miana przeciwciał przeciwjądrowych (ANA 1:1000, dsDNA – 1,99). Wobec wykorzystania niemal maksymalnej dopuszczalnej, sumarycznej dawki cyklofosfamidu, podjęto decyzję o zmianie leczenia immunosupresyjnego. **Przez kolejne 6 miesięcy pacjentka otrzymywała imuran, nie uzyskując jednak poprawy profilu immunologicznego czy laboratoryjnego choroby.** Dziewczynka nadal skarżyła się na bóle stawowe, dołączyły się również wysokie wartości ciśnienia tętniczego. **W lutym 2007 roku rozpoczęto terapię cyklosporyną A.** Początkowo dziewczynka bardzo dobrze tolerowała lek. Ustąpiły objawy kliniczne choroby, w badaniu ogólnym moczu stwierdzano jedynie opalescencję białka, próby nerkowe były prawidłowe (kreatynina – 0,8 mg/dl, mocznik – 29,6 mg/dl, kwas moczy – 3,5 mg/dl). Parametry funkcji wątroby osiągnęły wartości prawidłowe. W badaniach immunologicznych zarejestrowano spadek wartości przeciwciał przeciwjądrowych ANA (1:100) oraz dsDNA. Po kilkumiesięcznej terapii cyklosporyną A pojawiły się bardzo silne bóle głowy, które uniemożliwiły kontynuowanie leczenia. Objawy te mogły być interpretowane jako kolejna manifestacja choroby, jednak po zaprzestaniu podawania cyklosporyny bóle głowy ustąpiły, co

przemawiało za ich jatrogenną przyczyną. Konieczność dalszej terapii immunosupresyjnej tocznia trzewnego z nefropatią toczniową oraz chęć zahamowanie postępu choroby skłoniła nas do sięgnięcia po leki nowszej generacji. **Od maja 2007 roku dziewczynka rozpoczęła terapię mykofenolanem mofetylu w dawce 2 x 1,0 g.** Pomimo dobrej tolerancji leku, w trakcie tej terapii obserwowano okresowe narastanie miana przeciwciał przeciwjądrowych (ANA do 1:3200, dsDNA do 3), nasilenie białkomoczu (dobowa utrata sięgała 2 g), spadek proteinemii w surowicy krwi. Wartości prób czynnościowych nerek utrzymywały się w granicach normy (kreatynina – 0,7 mg/dl, mocznik – 16 mg/dl, kwas moczowy – 6,1 mg/dl). W lipcu 2008 roku doszło do zaostrzenia choroby, pojawiły się uogólnione obrzęki, bóle stawowe, wysokie wartości ciśnienia tętniczego krwi. Badania laboratoryjne wykazały masywny krwimocz z nerczycowym białkomoczem, znaczny stopień hipoproteinemii (białko całkowite w surowicy krwi – 3,0 g/dl) i hipercholesterolemię, niedokrwistość (Hb 10,0 g/dl), upośledzenie funkcji nerek (kreatynina – 1,6 mg/dl, mocznik – 40,1 mg/dl, kwas moczowy – 7,7 mg/dl), wysokie miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA 1:3200, dsDNA – 5). W leczeniu utrzymywano podaż mykofenolanu mofetynu, włączono metyloprednizolon w postaci pulsów, podawano leki diuretyczne oraz przetoczono globuliny odpornościowe w ilości 100 g. Tak intensywne leczenie spowodowało przejściową poprawę stanu klinicznego pacjentki oraz wskaźników laboratoryjnych choroby. Nie uzyskano jednak normalizacji prób czynnościowych nerek (kreatynina – 1,1 mg/dl). W maju 2009 roku podjęto decyzję o wykonaniu powtórnej diagnostycznej biopsji nerki. Decyzja ta była podyktowana progresją kliniczną nefropatii toczniowej u pacjentki oraz utrzymywaniem się zaburzeń biochemicznych typowych dla aktywnej nefropatii pomimo wieloletniego intensywnego leczenia immunosupresyjnego. Biopsja ta wykazała segmentalne włóknienie kłębuszków nerkowych, przewlekłe nacieki zapalne w tkance śródmiąższowej oraz znaczną przebudowę błony podstawnej i zmiany destrukcyjne w podocytach (klasa II z transformacją w kierunku FSGS). **Poszukując przyczyny niezadawalającej odpowiedzi na terapię mykofenolanem mofetylu, wykonano u pacjentki badanie w kierunku infekcji CMV, które wykazało wysokie miano przeciwciał przeciw CMV w klasie IgM.** Po wykluczeniu obecności wirusa CMV metodą PCR, obecność przeciwciał cytomegawirusowych uznano za wynik „fałszywie dodatni”, co jest możliwe u chorych z zaburzeniami immunologicznymi. Kolejnym powikłaniem stosowanego leczenia, bądź też manifestacją choroby, była znacznego stopnia leukopenia. Nie mogąc jednoznacznie wykluczyć jatrogennej charakteru leukopenii, zaprzestano terapii mykofenolanem mofetylu, utrzymując jedynie podaż sterydów. W grudniu 2009 roku przetoczono pacjentce 100 g immunoglobulin. Pomimo tak intensywnego leczenia immunosupresyjnego (tab. 2), zamiast oczekiwanej remisji choroby obserwowano systematyczne

pogarszanie się stanu klinicznego pod postacią stanów gorączkowych, osłabienia, incydentów biegunki, zaburzeń diurezy z gwałtownym narastaniem obrzęków i nadciśnieniem.

Tabela 2. Zestawienia modyfikacji leczenia immunosupresyjnego w okresie 7 lat trwania choroby.

Okres choroby	Stosowane leczenie immunosupresyjne
wrzesień 2004	metyloprednizolon <i>i.v.</i> , prednizon
grudzień 2004- -listopad 2005	cyklofosfamid <i>i.v.</i> 1,0 g w odstępach 1 miesiąca (10 pulsów), równocześnie prednizon, arechina
listopad 2005-luty 2006	prednizon <i>p.o.</i> , arechina
luty-sierpień 2006	cyklofosfamid co 3 m-ce <i>i.v.</i>
wrzesień 2006-luty 2007	imuran
luty-maj 2007	CsA
maj 2007-grudzień 2008	mykofenolan mofetylu + prednizon
lipiec 2008-styczeń 2009	metyloprednizolon <i>i.v.</i> , mykofenolan mofetylu, immunoglobuliny 100 g
luty-marzec 2009	cyklofosfamid <i>i.v.</i>
marzec 2009- -styczeń 2010	mykofenolan mofetylu, prednizon
grudzień 2009	immunoglobuliny 100 g <i>i.v.</i>
styczeń 2010	plazmaferezy – 5 zabiegów, cyklofosfamid <i>i.v.</i>
23 stycznia 2010	rituksimab
6 lutego 2010	rituksimab
luty 2010	immunoglobuliny, prednizon, mykofenolan mofetylu
kwiecień 2010	mykofenolan mofetylu + CsA + prednizon
maj 2011	CsA, prednizon

Badania laboratoryjne wykazywały białkomocz z krwimoczem, hipoproteinemię rzędu 2,7 g/dl, postępujące upośledzenie funkcji nerek ze wzrostem kreatyninemia do 1,8 mg/dl oraz ciężką dysfunkcją układu krwiotwórczego, manifestującą się niedokrwistością z silnie dodatnim testem BTA. Utrzymywało się również wysokie miano przeciwciał przeciwjądrowych ANA, anty-dsDNA oraz szybkie narastanie miana przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgM (ich obecność, a szczególnie wzrost miana są uznany za czynniki złej prognozy w młodzieńczym toczniu trzewnym) (tab. 3). Stwierdzano również skrajnie niskie wartości składowych C3 i C4 dopełniacza.

Wobec utrzymywania się bardzo wysokiej aktywności klinicznej i serologicznej tocznia oraz braku reakcji na leczenie immunosupresyjne podjęto decyzję o wykonaniu pięciu zabiegów plazmaferez. Leczenie to przeprowadzono w Klinice Nefrologii Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii w Krakowie (Kierownik Kliniki: prof. dr hab. J. Pietrzyk). Po zabiegach plazmaferez podano cyklofosfamid dożylnie w celu zahamowania potencjalnej syntezy autoprzeci-

Tabela 3. Laboratoryjne wskaźniki aktywności choroby przed leczeniem rituksimabem.

	2005	2006	2007	2008	2009	2010
dsDNA index	0,7	2,14	3,01	6,6	0,5	8,43
IgG p/c kardiolipinie U/ml	11,7	25,8	3,56	2,9	1,3	0,98
IgM p/c kardiolipinie U/ml	4,37	33,5	74,2	52,8	5,18	46,3
białkomocz dobowy g/24 godz.	0,7	1,4	3,1	6,6	3,5	2,22
kreatynina mg/dl	0,8	0,9	0,9	1,4	0,9	1,2

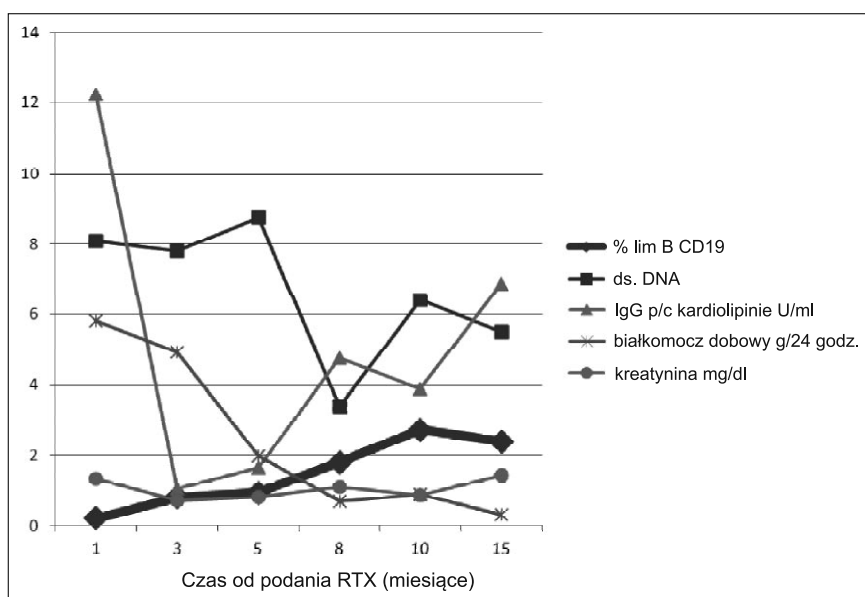
ciał. Po tym cyklu terapii miano przeciwciał p/jądrowych ANA obniżyło się do 1:100, lecz efekt ten był bardzo krótkotrwały i nie korespondował z poprawą stanu klinicznego. Badania laboratoryjne potwierdzały aktywną nefropatię z ciężkim zespołem nerczycowym, cechy przewlekłej choroby nerek w stadium II/III, nadciśnienie tętnicze, uszkodzenie układu krwiotwórczego (anemia, leukopenia). Zgodnie z doświadczeniami innych autorów w leczeniu przypadków tak aktywnych postaci tocznia młodzieńczego rituksimabem podjęto decyzję o podaniu tego leku. **Rituksimab podano dwukrotnie w odstępnie 14 dni w dawce 375 mg/m² powierzchni, uzyskując oczekiwaną deplecję limfocytów CD19 oraz pojawienie się w krążeniu komórek limfocytarnych z ekspresją nieznanymi antygenów powierzchniowych.** Świadczyło to o niezwykle głębokich zaburzeniach immunologicznych indukowanych terapią biologiczną, a nakładających się na złożoną dysfunkcję tego układu leżącą u podłoża choroby. Przez okres 9 miesięcy nie stwierdzono odnowy subpopulacji komórek B CD19, co nie miało wpływu na narastanie aktywności klinicznej i serologicznej choroby (tab. 4, ryc. 1). Powikłaniem było zapalenie płuc o średnio ciężkim przebiegu. Do leczenia ponownie włączono CsA. Rok po leczeniu biologicznym nadal utrzymywała się duża aktywność choroby, ciężka niedokrwistość (Hb 6,0-8,0 g/L), przewlekła choroba nerek w stadium III, miano przeciwciał ANA – 1:10000 o homogennym typie świecenia oraz skrajnie niskie stężenia składowych dopełniacza. W ciągu kolejnych miesięcy wystąpiło ciężkie zapalenie trzustki oraz progresja przewlekłej choroby nerek do stadium V. U pacjentki rozpoczęto terapię nerkozastępczą, odstąpiono od kontynuowania leczenia immunosupresyjnego.

OMÓWIENIE

Zachorowanie na młodzieńczą postać tocznia trzewnego układowego w 13 roku życia jest uznawane za najczęstszy statystycznie wiek ujawnienia tej choroby w wieku pokwitania. Wynika to z faktu, że większość zachorowań u młodzieży przypada na 16 rok życia, a ok. 5% poniżej 10 roku życia (2, 12). W tym okresie

Tabela 4. Laboratoryjne wskaźniki aktywności choroby po leczeniu rituksimabem.

	12 dni po	30 dni po	3 m-ce po	5 m-cy po	8 m-cy po	10 m-cy po	15 m-cy po
% lim. B CD19	3,3%	0,22%	0,82%	0,95%	1,8%	2,73%	2,4%
dsDNA index	11,2	8,09	7,8	8,76	3,39	6,41	5,5
IgG p/c kardiolipinie U/ml	4,1	12,25	1,05	1,65	4,76	3,88	6,87
IgM p/c kardiolipinie U/ml	86,0	12,4	30,1	45,4	58,2	68,3	50,25
białkomocz dobowy g/24 godz.	5,65	5,8	4,93	1,99	0,7	0,9	0,32
kreatynina mg/dl	1,0	1,35	0,73	0,83	1,12	0,87	1,44



Ryc. 1. Laboratoryjne wskaźniki aktywności choroby po leczeniu rituksimabem.

przewaga płci żeńskiej wynosi aż 10:1, co wskazuje na znaczącą rolę promującą żeńskich hormonów płciowych (6, 9, 10). Przedstawiona pacjentka zadekstrowała pierwsze, nasilone objawy tocznia w 13 roku życia, po wystąpieniu pierwszych krwawień miesięcznych. Matka dziewczynki była od 15 lat leczona z powodu tocznia trzewnego, bez akcesu nerkowego, ale z utrzymującą się przewlekłą dużą aktywnością serologiczną choroby. Wprowadzenie pierwsze objawy u dziewczynki dotyczyły skóry, mięśni i stawów, ale cechy nefropatii stwierdzano praktycznie od początku zachorowania. Młodzieńcza postać tocznia trzewnego charakteryzuje się wczesnym rozwojem nefropatii, a w ciągu 2 lat od wystąpienia choroby dotyczy ponad 90% chorych (7-11). W populacji młodzieńczej istnieją wskazania do wczesnego wykonania biopsji diagnostycznej w celu dokonania kwalifikacji patomorfologicznej glomerulopatii wg klasyfikacji WHO (5, 7, 10, 11). Konieczność wykonania biopsji wynika z braku korelacji kliniczno-morfologicznej w nefropatii toczniowej oraz uwarunkowania sposobu leczenia od obrazu patomorfologicznego. Wykonana w pierwszym roku choroby biopsja nerki u naszej pacjentki wykazała II klasę *lupus nephritis* (LN) wg WHO. Według wytycznych ARC u dorosłych II klasa LN nie wymaga

leczenia immunosupresyjnego, ewentualnie podania sterydów (14). W postaci młodzieńczej, przy dużej aktywności klinicznej i serologicznej choroby, zasadnym wydaje się zastosowanie leczenia indukującego remisję opartego na podaży cyklofosfamidu w comiesięcznych pulsach przez 6 kolejnych miesięcy, z kontynuacją co 3 miesiące przez okres 2 lat (7, 13). To tzw. „historyczne” leczenie wciąż uznawane jest za skuteczne, ale ze względu na jego niekwestionowaną toksyczność, szczególnie dla ludzi w okresie rozrodczym, coraz częściej rekomendowane jest zastąpienie cyklofosfamidu mykofenolanem mofetylu (MMF) (13). Z licznych doniesień z ostatnich lat wynika, że mykofenolan mofetylu jest bardzo dobrą alternatywą dla cyklofosfamidu zarówno w indukcji, jak i podtrzymaniu remisji (12, 13). U naszej pacjentki leczenie MMF włączono późno, co było podyktowane obowiązującą w tamtych latach zasadą, że jest on przeznaczony do podtrzymywania remisji w LN, nie był również powszechnie dostępny do stosowania poza transplantologią. Wprowadzenie MMF jako kolejnego leku immunosupresyjnego było w naszych warunkach, w tamtym okresie, postępowaniem innowacyjnym, zgodnym z coraz większym poparciem dla tego sposobu leczenia w piśmiennictwie. Niestety, w przypadku naszej

chorej, nie uzyskaliśmy tak oczekiwanej poprawy klinicznej ani serologicznej, a wręcz obserwowano pogarszanie się funkcji nerek i utrzymywanie się objawów aktywnej nefropatii z zespołem nerczycowym. Wykonana kontrolna biopsja nerki wykazała typ II LN wg WHO, z cechami ogniskowego włóknienia kłębuszków, bez cech wyraźnej proliferacji oraz przewlekłymi naciekami zapalnymi w tkance śródmiąższowej nerek. To rzadko spotykana i nietypowa postać LN u młodzieży. Według Brunnera (10) aż 66% młodych pacjentów rozwija proliferacyjne postaci GN klasy III lub IV i większość doniesień o skuteczności cyklofosfamidu, alternatywnie MMF, dotyczy tych przypadków. W dostępnej literaturze nie spotkaliśmy opisu młodzieńczej postaci *lupus nephritis* na podłożu ogniskowego stwardnienia kłębuszków, z przebudową błony podstawnej i podocytopatią. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o istotnej roli uszkodzenia podocytów w patogenezie LN (5). Być może dlatego nie uzyskaliśmy poprawy po zastosowaniu zalecanego postępowania immunosupresyjnego, a ciężka leukopenia przyczyniła się do podjęcia decyzji o odstawieniu MMF. Od 2005 roku pojawiły się liczne publikacje na temat zasadności i korzyści stosowania rituksimabu w przypadkach niepowodzeń konwencjonalnej terapii LN (1, 2, 12). W 2009 roku Boletis i wsp. opublikowali wyniki swych doświadczeń z zastosowaniem rituksimabu w LN, równocześnie z MMF (12). Autorzy ci stosowali 4 cotygodniowe wlewy rituksimabu w dawce 375 mg/m² powierzchni, uzyskując zmniejszenie białkomoczu. Vigna-Perez zastosowała 2 wlewy co 14 dni w dawce 1,0 g (2). Przejściowa deplecja limfocytów B powoduje wg tych autorów zmniejszenie aktywności prozapalnych cytokin, a tym samym wpływa na funkcje innych komórek immunologicznych. Zaburzona zostaje kooperacja między limfocytami T-helper i B, obniża się liczba krążących i rezydujących w tkankach limfocytów T. Liczni autorzy sugerują zasadność podania rituksimabu w indukcji remisji toczenia trzewnego w połączeniu z dożylną podażą metyloprednizolonu, a

nawet cyklofosfamidu (3, 4, 12). Wynika to z przesłanek patogenetycznych mówiących o centralnej roli limfocytów B w kaskadzie zjawisk immunologicznych zachodzących w toczniu. **W chwili zachorowania naszej pacjentki doświadczenia kliniczne w zakresie stosowania rituksimabu u dzieci były niewielkie. Jednak już w roku 2010 dysponowaliśmy dostatecznymi danymi potwierdzającymi korzyści z jego zastosowania w przypadkach LN u dzieci.** Nasza pacjentka otrzymała 2 wlewy rituksimabu w odstępach 2-tygodniowych. Uzyskaliśmy wielomiesięczną deplecję limfocytów B, co niestety nie korespondowało ze zmniejszeniem się klinicznej i serologicznej aktywności choroby (tab. 4, ryc. 1). Dostępne w literaturze przypadki zastosowania rituksimabu dotyczą nefropatii proliferacyjnych (kl. IV WHO). Przyczyn niepowodzenia można dopatrywać się w zbyt późnym zastosowaniu leku, w okresie powstania zaawansowanych przewlekłych zmian zapalnych w nerkach, specyficznej nieproliferacyjnej postaci glomerulopatii i wreszcie wiodącej roli czynników genetycznych w etiopatogenezie choroby u tej pacjentki. Mimo wieloletniej immunosupresji, z wykorzystaniem leków o różnych mechanizmach ingerowania w układ immunologiczny, dołączenie leku biologicznego nie spowodowało istotnych powikłań infekcyjnych czy narządowych (tab. 2). Nie udało się jednak zahamować niszczącego narządy autoagresyjnego procesu zapalnego. Chora osiągnęła w 20 roku życia stadium schyłkowej niewydolności nerek, a wskaźniki aktywności serologicznej tocznia wciąż są bardzo wysokie. Przedstawiony przypadek pokazuje, jak bardzo trudnym i nieprzewidywalnym przeciwnikiem dla lekarza jest młodzieńczy toczeń trzewny.

Przyczyną niepowodzenia jest być może kumulacja niekorzystnych czynników: dodatki wywiadu rodzinnego, ujawnienie choroby w okresie pokwitania, wysokie miano przeciwciał antykardiolipinowych oraz niecharakterystyczna dla tego wieku nieproliferacyjna postać nefropatii.

PIŚMIENNICTWO

- Sfikakis PP, Boletis JN, Tsokos GC: Rituximab anti B-cell therapy in systemic lupus erythematosus; pointing to the future. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17(50): 550-557.
- Vigna-Perez M, Hernandez-Castro B, Paredes-Saharopulos O: Clinical and immunological effects of rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Research & Therapy* 2006; 8, R83: 1-9.
- Marks SD, Tullus K: Targeted B-cell depletion therapy in childhood-onset systemic lupus erythematosus: progress to date. *Paediatr Drugs* 2007; 9(6): 371-378.
- Nwobi O, Abitbol CL, Chandar J et al.: Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 413-419.
- Trivedi S, Zeier M, Reiser J: Role of podocytes in lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3607-3612.
- Kamphuls S, Silverman ED: Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nature* 2010; 6: 538-546.
- Hobbs DJ, Barletta GM, Rajpal JS: Severe paediatric lupus erythematosus nephritis – a single centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 457-463.
- Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN et al.: Clinical and Laboratory Characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *The Journal of Pediatrics* 2008; 550-556.
- Descloux E, Durieu I, Cochat P et al.: Influence of age at disease onset in the outcome of paediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2009; 48: 779-784.
- Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D et al.: Difference in Disease Features Between Childhood-Onset and Adult-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatism* 2010; 52: 100-107.

- mic Lupus Erythematosus. Arthritis & Rheumatism 2008; 58(2): 556-562.
11. Bakkaloglu A: Lupus nephropathy in children. Nephrol Dial Transplant 2001; 16(6):126-128.
 12. Boletis JN, Marinaki S, Skalioti C et al.: Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 2157-2160.
 13. Paredes A: Can mycophenolate mofetil substitute cyclophosphamide treatment of pediatric lupus nephritis? Pediatr Nephrol 2007; 22: 1077-1082.
 14. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A et al.: American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care & Research 2012; 64(60): 797-808.

otrzymano/received: 20.02.2013

zaakceptowano/accepted: 10.04.2013

Adres/address:

*Lidia Hyla-Klekot
Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii
Oddział Nefrologii Dziecięcej
ul. Truchana 7, 41-500 Chorzów
tel.: +48 602-805-236
e-mail: lidiahylaklekot@gmail.com