

Multiple arterijske tromboze pri bolniku z membranskim glomerulonefritisom

Multiple arterial thrombosis in patient with membranous glomerulonephritis

Eva Jakopin
Breda Pečovnik Balon
Robert Ekart
Dušan Ferluga

Izvleček

V članku predstavljamo primer 52-letnega bolnika z nefrotskim sindromom v sklopu membranskega glomerulonefritisa. Primarnega vzroka MGN nismo odkrili. Po amputaciji leve spodnje okončine zaradi tromboze leve arterije iliace communis in leve arterije femoralis superficialis ter po terapiji z inhibitorjem angiotenzinske konvertaze in blokatorjem angiotenzinskega receptorja je prišlo do popolne remisije. Glede na podatke iz literature ima bolnik dobro prognozo z nizkim tveganjem za trajno poškodbo ledvic.

Abstract

In this article we present a 52-years old male patient with nephrotic syndrome due to membranous glomerulonephritis. The primary cause of disease could not be undoubtedly identified. The patient made full recovery after left lower limb amputation due to thrombosis of left common iliac artery and left femoral superficial artery and treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers. Considering all the data, the patient has an excellent prognosis with low risk for chronic renal injury.

¹Eva Jakopin, dr. med.

²Prof. dr. Breda Pečovnik Balon, dr. med.

³Mag. Robert Ekart, dr. med.

⁴Prof. dr. Dušan Ferluga, dr. med.

¹Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

²Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

³Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

Ključne besede

kronični venski ulkus, membranski glomerulonefritis, tromboza arterije carotis communis levo, tromboza arterije iliace communis levo, tromboza arterije femoralis superficialis levo

Key Words

chronic venous ulcer, membranous glomerulonephritis, thrombosis of left common carotid artery, thrombosis of left common iliac artery, thrombosis of left femoral superficial artery

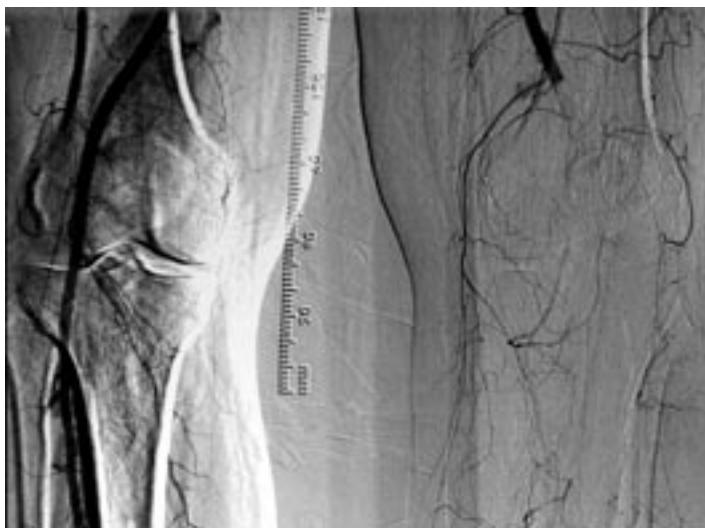
Uvod

Membranski glomerulonefritis (MGN) je bolezen glomerulov, za katero je značilna zadebelitev stene glomerulnih kapilar, kar je posledica subepiteljskega in situ nastajanja in odlaganja krožečih imunskih kompleksov. MGN predstavlja enega najpogostejših vzrokov nefrotskega sindroma v odrasli populaciji. Dvakrat pogosteje so prizadeti moški med 30. in 50. letom. Pri eni tretjini bolnikov je sekundaren, pri večini primerov pa idiopatski (1). Vzroki sekundarnega MGN so naštet v tabeli 1.

V članku predstavljam primer bolnika z MGN s polno razvitim nefrotskim sindromom. Primarnega vzroka MGN nismo odkrili. Po amputaciji leve spodnje okončine zaradi trombemboličnih (TE) zapletov ter po terapiji z zaviralcem angiotenzinske konvertaze (ACEI) in blokatorjem angiotenzinskega receptorja (ARB) je prišlo do popolne remisije.

Predstavitev primera

52-letni bolnik je bil sprejet v UKC Maribor zaradi 2 dni trajajoče izgube vida na levo oko, ob tem je bila ugotovljena okluzija arterije centralis retinae. Zaradi dolge anamneze se za lizo strdka niso odločili. Tekom hospitalizacije na Oddelku za oftalmologijo je bilo ugotovljeno tudi poslabšanje ulkusa na levi goleni. Konziliarni žilni kirurg je ob tem ugotavljal ishemijo leve spodnje okončine in ga premestil na Oddelek za žilno kirurgijo, opravljena je bila urgentna angiografija, ki je pokazala zaporo arterije carotis communis (ACC) in arterije femoralis superficialis (AFS) (slika 1) levo ter emboluse na več mestih v medeničnih arterijah. Indicirana je bila embolektomija arterije iliace communis (AIC) in AFS



Slika 1. Angiografija: zapora arterije femoralis superficialis levo.

levo, vendar se je kljub revaskularizaciji stanje slabšalo, zato so opravili nadkolensko amputacijo levo. Opažali so izrazito otekanje spodnjih okončin in slabše diureze, v laboratoriju pa so bili prisotni znaki blage ledvične insuficience ter hujše hipoproteinemije, zato je bil premeščen na Interni oddelek.

Ob premestitvi na Oddelek za nefrologijo bolnik ni navajal simptomov akutne ali kronične okužbe, alergij ali drugih sistemskih simptomov, zanikal je rizično vedenje ali nedavna potovanja, družinska in dosedanja anamneza glede malignomov je bila negativna. Zdravil ni jemal. Do sedaj se je zdravil zaradi posttrombotične razjede leve goleni po poškodbi medenice in posledični globoki venski trombozi (GVT) leta 1985. Zaradi poslabšanj razjede v obliki hujših lokalnih vnetij je bil v vmesnem času večkrat hospitaliziran na Oddelku za dermatologijo.

Ob sprejemu je bil neprizadet, orientiran, acianotičen, anikteričen, afebrilen, evpnoičen v mirovanju, RR 160/100 mmHg, pulz 64/min. Dihanje je bilo čisto, srčna akcija je bila ritmična, normokardna, toni jasni, brez šumov. Trebuh je bil nad nivojem prsnega koša, palpatorno mehak, neboleč, brez tipnih rezistenc, peristaltika je bila slišna, ledveni poklep je bil obojestransko neboleč. Prisoten je bil izrazit edem v področju penisa in skrotuma. Vidno je bilo stanje po nadkolenski amputaciji leve spodnje okončine ter obsežni edemi obeh spodnjih okončin.

V laboratorijskih izvidih smo ugotavljali v lipidogramu zvišan celokupni holesterol (10,3 mmol/l), ob tem je bil povišan LDL (7,49 mmol/l) in trigliceridi (3,23 mmol/l). Vrednosti retentov, elektrolitov in jetrnih testov so bile v mejah normale, cistatin C je bil le prehodno povišan (do 1,40 mg/l), očistek kreatinina je znašal 91,3 ml/min. Vnetni parametri niso bili povišani. Od tumorskih markerjev smo ugotavljali povišan CA 125 (399U/ml), ki je tekom hospitalizacije spontano upadal, vrednosti ostalih (PSA, AFP, CEA, CA 19-9) so bile v mejah normale. V serumu smo ugotavljali hipoproteinemijo (39 g/l). V elektroforezi serumskih proteinov smo ob tem ugotavljali hujšo hipoalbuminemijo (20,41 g/l), predvsem na račun povišane alfa-2 in beta frakcije. Vrednosti lipoproteinov, feritina, IgA, IgM in komplementa C3 in C4 so bile v mejah normale, nekoliko znižana je bila le vrednost IgG ter lambda in kapa lahkih verig. Imunološke preiskave na revmatoidni faktor, protijedrna protitelesa, anti-nevtrofilna citoplazmatska protitelesa, protitelesa proti nDNA, antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant in protitelesa proti glomerulni bazalni membrani so bile negativne, nekoliko povišani so bili krioglobulini (260mg/l). Vrednost TSH je bila blago povišana (6,07 mIU/l), ob tem so bile vrednosti

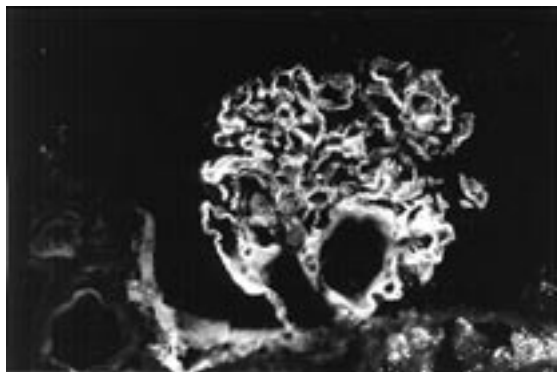
T3 in T4 normalne. Serologija na viruse hepatitisa B in C je bila negativna. Od transfuzioloških preiskav je bil blago podaljšan trombinski čas, ter zvišan fibrinogen, faktor VIII (2,36E) in protein C (220 %). Protein S in antitrombin III sta bila normalna, zapiralni čas je bil blago znižan (77s), D-Dimer ni bil povišan.

Ob sprejemu je bila prisotna proteinurija z vrednostjo Biureta 13,1 g/dan. V urinu smo ugotavljali tudi blago mikroskopsko eritrociturijo.

Pri bolnik smo se glede na klinično sliko nefrotskega sindroma s trombemboličnimi zapleti odločili za ledvično biopsijo. Končni izvid biopsije je pokazal, da gre za membranski glomerulonefritis v I. razvojnem stadiju po Ehrenreichu in Churgu (slika 2), vendar je možno, da je že pred tem šlo za manjši zagon MGN z manjšimi histomorfološkimi posledicami.

Po prejemu izvida biopsije smo želeli opredeliti vzrok MGN, iskali smo maligno bolezen ter v ta namen opravili mrežo slikovnih in laboratorijskih preiskav. Na UZ trebuha z izjemo povečanih, steatotičnih jeter in prisotnosti približno pol litra proste tekočine ni bilo videti sprememb. Za izključitev patologije s strani prebavil smo opravili še endoskopske preiskave (gastroskopija, kolo­skopija), s katerimi smo ugotovili le kronični gastritis. Zatrdlin v testisih ni imel, ščitnica je bila ultrazvočno v mejah normale, prav tako rentgen pljuč. V transfuzioloških izvidih smo od prokoagulantnih faktorjev ugotavljali nekoliko zvišan fibrinogen, ob tem pa so bil nekoliko zvišani tudi fibrinolitični faktorji. Tudi na UZ srca je bil izvid v mejah normale, brez vidnih trombotskih mas v srčnih votlinah, EKG znakov motenj ritma ni bilo. Glede na negativne imunološke preiskave in odsotnost sistemskih simptomov ter znakov, smo z veliko verjetnostjo izključili tudi avtoimuno sistemsko bolezen.

Možen vzrok glomerulonefritisa tako ostaja kronični nesaniiran ulkus leve spodnje okončine.



Slika 2. Drobnno zrničasti depoziti IgG v steni glomerulnih kapilar. Direktna imunofluorescenca, x 130.

Bolnika smo zdravili z ACEI in ARB zaradi protei­nurije ter z direktikom zanke zaradi edmov. Zaradi hiperkoagulabilnega stanja je prejemal nizkomolekularni heparin (LMWH), zaradi hiperlipidemije tudi kombinacijo hipolipemikov. Užival je neslano, nebeljakovinsko dieto. V nekaj dneh je prišlo do normalizacije diureze in krvnega tlaka, edemi so postopoma uplahnili, protei­nurija je izginila.

Pred odpustom smo ga napotili še v Ambulanto za amputirance, kjer so se odločili za protetično oskrbo. Za naprej smo mu močno svetovali redne kontrole v območni nefrološki ambulanti ter ambulanti za koagulopatije.

Razprava

MGN je lahko idiopatski ali sekundaren. Antigenov, povezanih s primarnim MGN ne poznamo, redki pa so tudi znani antigeni, povezani s sekundarnim MGN. Mednje prištevamo npr. viruse hepatitisa in ščitnične antigene. Ne glede na sprožilni dejavnik poteka imunska reakcija po humoralni poti, kjer se v končni fazi odlagajo IgG in komplement na zunanjo površino glomerulne kapilarne stene. Imunski kompleksi najverjetneje nastajajo in situ, povečana prepustnost GBM in posledična neselektivna proteinurija je nato posledica sub­litičnih učinkov komplementnega sistema. Kot posledica depozitov pride do zadebelitve glomerulne bazalne membrane in sčasoma do nastanka glomerulne skleroze in intersticijske fibroze (4). Po eni študiji so v biopsijskih vzorcih bolnikov z idiopatskim GN imunohistokemično odkrili B-celično infiltracijo, kar kaže tudi na možno vključenost B-celic, kot antigen-predstavljalajočih celic, v patogenezo MGN (1). Pri MGN v povezavi z malignomom so najpogostejši vzrok solidni tumorji pljuč, ledvic in gastrointestinalnega trakta. Krožeče imunske komplekse v tem primeru sestavljajo tumorski antigeni (5). Pri našem bolniku smo z veliko verjetnostjo izključili malignom, avtoimune bolezni, okužbo ali izpostavljenost toksičnim substancam. Glede na to, da je pri bolniku po amputaciji leve noge prišlo do popolne remisije, ostaja kot možen vzrok kronični nesaniiran ulkus leve goleni. Stanje bolnika se je začelo izboljševati en teden po posegu. Obstaja tudi možnost povezave med poslabšanji venske razjede v preteklosti in znaki predhodnih zagonov MGN, ki jih je pokazala ledvična biopsija. Seveda je lahko šlo tudi za idiopatski MGN.

Bolezen se začne prikrito, prvi znak so običajno obsežne neboleče simetrične otekline. Pri 80 % bolnikov ugotavljamo nefrotski sindrom z neselektivno protei­nuri­jo več kot 5g /dan. Pri 20 % ugotavljamo arterijsko hipertenzijo, pogosti so tudi TE zapleti. Pri 40 – 60 % ugotavljamo mikroskopsko eritrociturijo. Ledvično de-

lovanje je običajno normalno ali malo zmanjšano (4). Vsi zgoraj naštetih znaki so bili prisotni tudi pri našem bolniku.

Pri bolnikih z nefrotskim sindromom obstaja večje tveganje za trombozo, pri tem sta najpogostejši GVT in tromboza ledvične vene (RVT). Tveganje je sorazmerno s stopnjo nefrotskega sindroma in še posebej narašča pri vrednosti serumskih albuminov pod 20 g/l (6). Arterijske tromboze pri nefrotskem sindromu so redke, v glavnem jih vidimo le pri otrocih. Najbolj dovzetna za trombozo je femoralna arterija, sicer pa so bili opisani TE dogodki že na vseh večjih arterijah, med drugim tudi na karotidi in oftalmični arteriji. Razlogov za prokoagulabilno stanje je več; spremenjene koncentracije koagulacijskih in fibrinolitičnih proteinov, hiperagregacija trombocitov, povečana viskoznost krvi in administracija steroidov in/ali diuretikov. Zvišanje prokoagulacijskih faktorjev (fibrinogen, faktorji V, VII, VIII in X) povzroči hipoalbuminemija, ki sproži njihovo sintezo v jetrih. Ob tem pride zaradi proteinurije sočasno tudi do zmanjšanja koncentracije različnih fibrinolitičnih faktorjev, zlasti plazminogena in antitrombina. (7) Na zgoraj omenjenih predilekcijskih arterijah so bile prisotne tromboze tudi pri našem bolniku, ob tem ni bilo večjih odstopanj v vrednostih prokoagulacijskih in fibrinolitičnih faktorjev.

V laboratoriju v primeru nefrotskega sindroma ugotavljamo hipoalbuminemijo, hiperholesterolemijo in proteinurijo, kar smo ugotavljali tudi pri našem bolniku, rezultati ostalih biokemijskih, imunoloških in seroloških preiskav pa so odvisni predvsem od vzroka GN. Za

dokončno diagnozo je nujna ledvična biopsija. Zdravljenje delimo na nespecifično in specifično oziroma imunološko. K nespecifičnemu zdravljenju štejemo neslano, nebeljakovinsko dieto, diuretik, ACEI oziroma ARB in hipolipemike, vloga antikoagulantne terapije pa je kontroverzna in odvisna predvsem od klinične slike. K specifičnemu zdravljenju štejemo terapevtske sheme s kortikosteroidi in ciklofosamidom ter ciklosporin, potekajo pa tudi študije glede uporabe mofetil mikofenolata in rituksimaba. Za imunološko zdravljenje velja, da z njim začnemo pri dolgotrajni nefrotski proteinuriji (8 g/dan več kot 6 mesecev ali 4 g/dan več kot 1 leto), ki je nismo uspeli zmanjšati z neimunološkimi ukrepi. (1,4) Po izkušnjah du Buf – Verejkenja in sodelavcev se je pokazalo, da so imunosupresivi potrebni pri bolnikih z ledvično insuficienco (S-kreatinin > 135µmol/l), saj obstaja pri njih večja verjetnost, da bo prišlo do končne ledvične odpovedi. Zdravljenje s ciklosporinom naj bi bilo primerno le za bolnike z neokrnjenim ledvičnim delovanjem. Za bolnike z nizkim tveganjem za končno ledvično odpoved je priporočljivo nespecifično zdravljenje in opazovanje (8).

Glede na izid zdravljenja delimo bolnike v tri, približno enako velike skupine na takšne, pri katerih:

- pride do popolne spontane remisije
- vztraja proteinurije
- bolezen napreduje do končne ledvične odpovedi (1)

Tabela 1. vzroki sekundarnega membranskega glomerulonefritisa (1, 2, 3)

Avtoimune bolezni	Infekcijske bolezni	Malignomi	Zdravila	Razno
<ul style="list-style-type: none"> • Ankilozantni spondilitis • Dermatomiozitis • Mb. Graves • Mb. Hashimoto • Mešane vezivno- tkivne bolezni • Revmatoidni artritis • Sjögrenov sindrom • Sistemski lupus eritematozus • Sistemski skleroza • Primarna biliarna ciroza • Dermatitis herpetiformis • Bulozni pemfigoid • Sindrom Guillain-Barre 	<ul style="list-style-type: none"> • Enterokokni endokarditis • Filariaza • Hepatitis B in C • HIV • Citomegalovirus • Virus Ebstein-barr • Parvovirus B19 • Hidatidna cista • Gobavost • Malarija • Shistosomiazia • Sifilis 	<ul style="list-style-type: none"> • Karcinom • Levkemija • Limfom • Melanom 	<ul style="list-style-type: none"> • Kaptopril • Zlato • Litij • Živosrebrni pripravki • Nesteroidni antirevmatiki • Penicilamin • Probenecid 	<ul style="list-style-type: none"> • Presajena ledvica • Diabetes • Mb. Kimura • Sarkoidoza • Anemija srpastih celic • Sistemski mastocitoza

Laluck in Cattran sta proučevala prognozo po popolni remisiji pri idiopatskem MGN. 70 % bolnikov, pri katerih je prišlo do remisije, v prvih 6 mesecih ni prejelo specifičnega zdravljenja, 23 % pa jih je prejelo kortikosteroid ali kombinacijo kortikosteroida z imunosupresivom. Ugotovila sta, da sta dejavnika, ki najbolj ugodno vplivata na doseg remisije in njeno trajanje, nizka proteinurija in ženski spol. Ugotavljala sta tudi, da popolna remisija pomeni odlično dolgoročno prognozo (9). Po mnenju Troyanova in sodelavcev pa na prognozo vplivajo določene histološke spremembe (odsotnost oziroma prisotnost tubulointersticijskih sprememb). Pokazatelji trajne poškodbe ledvic so po njegovem mnenju starost, krvni tlak in očistek kreatinina ob sprejemu, ne pa tudi hitrost progressa bolezni in od začetne proteinurije (10). Rihova in sodelavci so sledili bolnike s sekundarnim MGN in pri bolnikih, kjer je bil vzrok zdravlilo, ugotavljali popolno remisijo že samo po prenehanju

jemanja le-tega. Pri bolnikih z avtoimuno boleznijo je prišlo do dobrih rezultatov po terapiji z imunosupresivi, slabša pa je bila prognoza bolnikov z malignomom, kot vzrokom MGN (2).

Naš bolnik je prejel le nespecifično terapijo v smislu hipolipemika, ACEI, ARB in antikoagulantno terapijo zaradi TE zapletov. Ob navedenem zdravljenju je tekom hospitalizacije prišlo do popolne remisije. Glede na to, da smo z amputacijo leve spodnje okončine odstranili tudi morebiten možen vzrok MGN – kronični venski ulkus, ima bolnik dobro prognozo. Prognoza je glede na podatke iz literature zanj dobra tudi zaradi odsotnosti zgoraj naštetih dejavnikov tveganja za trajno poškodbo ledvic: proteinurija je izginila, očistek kreatinina je bil skoraj normalen, uredili smo krvni tlak, v biopsijskem vzorcu pa ni bilo videti napredovalih sprememb.

Literatura

1. Mansur A. Membranous Glomerulonephritis. Available at:
2. <http://www.emedicine.com/med/topic885.htm>. (accessed December 2nd, 2006)
3. Rihova Z, Honsova E, Merta M, et al. Secondary membranous nephropathy – one center experience. *Ren Fail* 2005; 27 (4): 397–402.
4. Kawasaki Y. Secondary nephrotic syndrome induced by infection. *Nippon Rinsho*. 2004 Oct; 62 (10): 1925–1929.
5. Kveder R. Membranski glomerulonefritis. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*, 3rd Edition. Ljubljana: Littera picta, 2005: 1000-1004.
6. Mazanowska O, Klinger M. Glomerulonephritis in neoplastic disease. *Pol Merkur Lekarski* 2005 Aug; 19 (110): 211–214.
7. Radhakrishnan J. Renal vein thrombosis and hypercoagulability in nephrotic syndrome. Available at: <http://www.uptodate.com>. (accessed 27th November, 2006)
8. Fahal IH, McClelland P, Hay CR, Bell GM. Arterial thrombosis in the nephrotic syndrome. *Postgrad Med J* 1994; 70: 905-909
9. Du Buf – Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF. Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of a treatment strategy. *Am J Kidney Dis* 2005 Dec; 46 (6): 1012–1029.
10. Laluck BJ Jr, Cattran DC. Prognosis after a complete remission in adult patients with idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999 Jun; 33 (6): 1026 – 1032.
11. Troyanov S, Roasio L, Pandes M, Herzenberg AM, Cattran DC. Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: a new perspective. *Kidney Int* 2006 May; 69 (9): 1641 – 1648.