

Liečba systémového lupus erythematosus intravenóznymi imunoglobulínmi – kazuistiky

J. Rovenský, A. Tuchyňová, E. Straková, K. Köhler, S. Blažičková

Súhrn

Systémový lupus erythematosus (SLE) je autoimunitné ochorenie s rozmanitým klinickým obrazom, chronickým priebehom so sklonom k exacerbáciám, ako aj mnohým komplikáciám, ktoré vyplývajú zo základného ochorenia, ako aj podávanej kombinovanej imunosupresívnej terapie. V prípade nedostatočného efektu imunosupresívnej liečby alebo jej kontraindikácie sa hľadajú iné terapeutické postupy, ktoré by umožnili zvládnutie aktivity ochorenia. V práci opisujeme dve kazuistiky pacientok s SLE s polyorgánovým postihnutím a infekčnými komplikáciami, úspešne liečených podaním intravenózných imunoglobulínov.

Kľúčové slová

systémový lupus erythematosus – intravenózne imunoglobulíny

Summary

Treatment of systemic lupus erythematosus with intravenous immunoglobulins – case studies. Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease with varied clinical picture and chronic course that might be associated with recurrent exacerbations and many potential complications resulting from the disease itself as well as the combined immunosuppressive therapy. If the effect of immunosuppressive treatment is insufficient or if such treatment is contraindicated, other therapeutic modalities are being sought that would allow management of the disease. The present paper describes two case studies of patients with SLE with multisystem involvement and infectious complications successfully treated with intravenous immunoglobulins.

Keywords

systemic lupus erythematosus – intravenous immunoglobulins

ÚVOD

Systémový lupus erythematosus (SLE) je autoimunitné ochorenie s rozmanitým klinickým obrazom, chronickým priebehom, výskytom exacerbácií, ako aj mnohých komplikácií, ktoré sú prejavom aktivity základného ochorenia, ako aj podávanej kombinovanej imunosupresívnej liečby. Podávanie intravenózných imunoglobulínov (IVIG) je považované za účinnú a bezpečnú imunomodulačnú liečbu systémového lupus erythematosus. Viaceré práce potvrdili účinnosť podania IVIG pri rezistentnej forme lupusovej glomerulonefritídy, hemolytickej anémii, trombocytopénii, neurologických komplikáciách, antifosfolipidovom syndróme a sekundárnej imunodeficiencii [1].

Kazuistika 1

36-ročná pacientka s anamnézou histologicky verifikovaného diskoidného lupus

erythematosus v r. 1992, u ktorej sa na jar v r. 2008 objavili epizodické artritídy drobných kĺbov rúk, zápästí a členkov. Stav bol úvodne hodnotený ako reumatoidná artritída s následne zahájenou liečbou prednizónom a antimalarikami. Vo februári 2009 sa u pacientky objavila kožná vaskulitída na prstoch rúk, pre ktorú sa do liečby pridal metotrexát. V júli 2009 bola pacientka hospitalizovaná na spádovom internom oddelení pre septické teploty, hmotnostný úbytok 12 kg, gastrofibroskopicky verifikovanú hemoragickú gastritídu, progredujúcu anémiu a trombocytopéniu.

Dňa 5. 8. 2009 bola preložená do Národného ústavu reumatických chorôb pre podozrenie na systémové ochorenie spojiva. V popredí klinického nálezu pri prijatí boli prejavy kožnej vaskulitídy na prstoch rúk, sufúzie na dolných končatinách, edémy predkolení,

rana na pravom lýtku a počínajúci deku-bit v lumbosakrálnej oblasti. Pacientka mala od prijatia teploty do 38,5 °C. Na rtg snímke fludiothorax, ďalšími vyšetreniami sa zistil ascites, ezofageálna vs kandidová mykóza.

Z hrdla sa vykultivovali polyrezistentné kmene *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. *Klebsiella pneumoniae* bola vykultivovaná aj vo vzorke moču a z rany na predkolení.

Vyšetrením laboratórnych parametrov sa zistila vysoká humorálna aktivita (FW 97/147; CRP 50,7 mg/l), pancytopenia (Hb 76 g/l; Le 3 200/mm³; Tr 20 000/mm³), hypoproteinémia (CB 61,3 g/l; albumín 18,3 g/l), pozitívny D-dimér, AT III 62,1 %, vysoké hladiny autoprotilátok – ANA 4z, anti-DNP 113,8 U/ml, anti-dsDNA 300 U/ml, ENA SSA/Ro 300 U/ml, SSB/La 300 U/ml, CH50 43, z parametrov bunkovej imu-

nity: expresivita HLA-DR na monocytoch 25 %. Pozitívny bol močový nálež (Er 70; Le 45; KVP 1,26 g/24 hod), so zníženou glomerulovou filtráciou bez retencie dusíkatých látok.

Na základe klinického obrazu a laboratórnych nálezov sme potvrdili diagnózu SLE s pancyclopéniou, polyserozitídou, nefritídou, vysokou autoprotilátkovou aktivitou, hyperkoagulačným stavom, sekundárnou imunodeficienciou a následnou sekundárnou infekciou. Vzhľadom na ťažkú trombocytopeniu v úvode hospitalizácie sme podali pulzy metylprednizolonu (4 × 500 mg a 4 × 250 mg) pod clonou kombinovanej antimikrobiálnej a antimykotickej liečby.

Vzhľadom ku klinickým prejavom základného ochorenia – nefritída, trombocytopenia (pri ktorej pravdepodobne úlohu zohrávala aj konzumpčná koagulopatia) a sekundárnej bakteriálnej infekcii sme pacientke podali intravenózne imunoglobulíny (v dávke 400 mg/kg hmotnosti/deň po dobu piatich dní).

Pri aplikovanej liečbe už počas hospitalizácie zaznamenávame pokles humorálnej aktivity, úpravu počtu trombocytov, pokles D-dimérov a úpravu antitrombínu III.

Po prepustení pacientky sa pokračovalo v liečbe prednizónom, ku ktorému sa v októbri 2009 pridal azatioprin. Pri uvedenej liečbe došlo k poklesu zápalovej aktivity, hladín autoprotilátok, vymiznutiu proteinúrie, úprave hemoglobínu a trombocytov, miernemu zvýšeniu hladiny celkového komplementu. Pre leukopéniu sa ukončila liečba azatiopri- nom a do liečby sa pridal cyklosporín A.

Kazuistika 2

26-ročná pacientka, u ktorej sa SLE diagnostikoval vo februári 2009 v piatom mesiaci tehotenstva. V klinickom obraze bol motýľový erytém, Raynaudov fenomén a edémy dolných končatín. V laboratórnych parametroch sa zistilo zvýšenie dusíkatých katabolitov (kreatinín 373,4 umol/l), anémia (Hb 86 g/l), trombocytopenia (127 000/mm³), pozitivita ANA, anti-dsDNA, anti-nukleozómových a antihistónových proti-

látok a prejavy nefrotického syndrómu (KVP 10,1 g/24 hod). Pre rýchloprogredujúcu renálnu insuficienciu sa tehotenstvo ukončilo a zahájila sa pulzná liečba metylprednizolonom a cyklofosfamidom podávaná v 4-týždňových intervaloch.

Po prvom cykle pulznej liečby sa pre oligúriu a progredujúcu retenciu dusíkatých katabolitov v marci 2009 zahájila hemodialyzačná liečba. Vzhľadom na pretrvávanie proteinúrie bola začiatkom apríla 2009 podaná kúra intravenóznymi imunoglobulínmi v dávke 50 mg/kg hmotnosti/deň počas piatich dní. Pri aplikovanej liečbe došlo k poklesu zápalových parametrov (FW zo 60 na 42/hod), k poklesu proteinúrie (KVP 8,6 g/24 hod) a vymiznutiu anti-dsDNA protilátok. V ďalšom priebehu pokračovala pulzná liečba metylprednizolonom a cyklofosfamidom i perorálna liečba prednizónom. Pre zlepšenie obličkových parametrov sa v auguste 2009 ukončila hemodialyzačná liečba.

V októbri 2009, deň po podaní siedmeho pulzu, mala pacientka epiparoxysmus, následne realizované MR mozgu s nálezom suspektným pre SLE. Súčasne sa zvýraznil motýľový erytém tváre, pridružili sa teploty, kašeľ a na rtg snímke hrudníka obraz centrálnych bronchopneumónie. V liečbe podávané antiepileptiká, antibiotiká a súčasne aj kúra intravenóznymi imunoglobulínmi v celkovej dávke 40 g s následným ústupom teplot, kožných zmien, poklesom zápalových markerov, leukocytózy, proteinúrie (2,19 g/24 hod). Po preliečení infekcie pokračovala pulzná liečba metylprednizolonom a cyklofosfamidom, pri ktorej je klinický stav pacientky stabilizovaný.

DISKUSIA

Účinnosť a bezpečnosť IVIG bola popísaná vo viacerých prácach. Stále diskutovanou však zostáva otázka nielen ich indikácie, ale aj dĺžky podávania a dávky.

Jednou z indikácií podania IVIG pri SLE sú rezistentné formy lupusovej glomerulonefritídy. Zvyčajne sú podávané v dávke 400 mg/kg počas piatich

dní, pričom ich účinok nastupuje v priebehu niekoľkých dní a pretrváva niekoľko týždňov po podaní poslednej infúzie [2].

Viacerí autori potvrdili účinnosť IVIG v liečbe lupusovej nefritídy nielen zlepšením nefritického syndrómu [3,4], ale aj zlepšením histologického nálezu respektíve prechodu do ľahšej formy glomerulonefritídy pri rebiopsii obličky [5]. Súčasne sa u týchto pacientov pozoroval pokles autoprotilátok, vzostup zložiek C3 a C4, i celkového komplementu, úprava trombocytopenie, hemoglobínu a pokles sérového kreatinínu [6].

Podanie nízkych dávok IVIG (cca 0,5 mg/kg hmotnosti) bolo účinné na viaceré klinické prejavy SLE, s následným poklesom SLEDAI skóre, tieto dávky však nevedli k ovplyvneniu trombocytopenie, alopecie a vaskulitídy [7].

U našej druhej pacientky nízke dávky IVIG viedli k parciálnemu zlepšeniu močového nálezu, poklesu zápalových reaktantov a vymiznutiu protilátok, avšak v prípade reaktivácie základného ochorenia vo forme CNS lupusu sa podávali vyššie dávky IVIG, po ktorých došlo aj k výraznejšiemu poklesu proteinúrie.

Ďalšou indikáciou podania IVIG pri SLE je prítomnosť závažnej trombocytopenie a leukopénie [1,8]. U oboch našich pacientok došlo po podaní IVIG k zlepšeniu, resp. úprave krvného obrazu.

Problematickou zostáva liečba pacientok s antifosfolipidovým syndrómom a opakovanými spontánnymi potratmi. Pericone et al [9] vo svojej práci uvádzajú úspešnú liečbu vysokými dávkami IVIG u 12 pacientok s opakovanými spontánnymi potratmi. U týchto pacientok pozoroval pokles klinickej aktivity i hladín autoprotilátok, pričom u všetkých sa tehotenstvo skončilo úspešne.

Zandman et al [10] vo svojej prehľadnej práci uvádzajú úspešné podanie IVIG aj pri ďalších klinických prejavoch SLE – autoimúna hemolytická

anémia, pancytopenia, pneumonitída, perikarditída, myokarditída, CNS postihnutie pri SLE. K zlepšeniu kardiálneho nálezu u pacienta s perikardiálnym výpotkom a kardiálnym zlyhaním, pancytopeniou došlo pri kombinovanej pulznej liečbe metylprednizolonom, cyklofosfamidom a troch kúr IVIG [11].

Karim et al [12] popísali účinnosť IVIG u pacientov s reaktiváciou SLE sprevádzanou septickým stavom.

ZÁVER

IVIG sú bezpečnou a účinnou liečbou viacerých klinických prejavov systémového lupus erythematosus, ako aj SLE so súčasne prebiehajúcou sekundárnou infekciou. Ich podanie viedlo k zlepšeniu viacerých klinických a laboratórnych parametrov v kombinácii s imunosupresívnou liečbou, ale aj k preklenutiu obdobia, kým táto liečba mohla byť zavedená.

Literatúra

1. Corveta A, Della Bitta R, Gabrielli A et al. Use of high-dose intravenous immunoglobulin in systemic

lupus erythematosus: report of three cases. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7(3): 295-299.

2. Rauova L, Lukac J, Levy Y et al. High-dose intravenous immunoglobulins for lupus nephritis – a salvage immunomodulation. *Lupus* 2001; 10(3): 209-213.

3. Levy Y, Sherer Y, George J et al. Intravenous immunoglobulins treatment of lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29(5): 321-327.

4. Sugisaki T, Schiwachi S, Yonekura M et al. High-dose intravenous gamma globulin for membranous nephropathy, membranoproliferative glomerulonephritis and lupus nephritis. *Fed Proc* 1982; 41: 692.

5. Lin CY, Hsu HC, Chiang H. Improvement of histological and immunological change in steroid and immunosuppressive drug-resistant lupus nephritis by high-dose intravenous gamma globulin. *Nephron* 1989; 53: 321-327.

6. Francioni C, Galeazzi M, Fiorovanti R et al. Long-term i.v. Ig treatment in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12(2): 163-168.

7. Sherer Y, Kuechler S, Jose Scali J et al. Low-dose intravenous immunoglobulin in systemic lupus erythematosus: analysis of 62 cases. *Isr Med Assoc J* 2008; 10(1): 55-57.

8. Maier WP, Gordon DS, Howard RF et al. Intravenous immunoglobulin therapy in systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia. *Arthritis Rheum* 1990; 33(8): 1233-1239.

9. Perricone R, De Carolinis C, Kröegler B et al. Intravenous immunoglobulin therapy in pregnant patients affected with systemic lupus erythemato-

sus and recurrent spontaneous abortion. *Rheumatology* 2008; 47(5): 646-651.

10. Zandman-Goddard G, Levy Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy and systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 29(3): 219-228.

11. van der Laan-Baalbergen NE, Mollema SA, Kritikos H et al. Heart failure as presenting manifestation of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Neth J Med* 2009; 67(9): 295-301.

12. Karim MY, Pisoni CN, Khamashta MA. Update on immunotherapy for systemic lupus erythematosus – what's hot and what's not! *Rheumatology* 2009; 48(4): 332-341.

prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP¹

MUDr. Alena Tuchyňová, PhD.¹

MUDr. Eva Straková²

MUDr. Karol Köhler²

doc. Ing. Stanislava Blažičková, PhD.³

¹Národný ústav reumatických chorôb
Piešťany, Inštitút fyzioterapie,
balneológie a liečebnej rehabilitácie,
Trnavská univerzita v Trnave

²Reumatologická ambulancia,
FNsP J. A. Reimana Prešov

³Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce,
Trnavská univerzita v Trnave
rovensky@nurch.sk