

Zespół Goodpasture'a

Zespołem Goodpasture'a określa się zapalenie naczyń obejmujące naczynia włosowate kłębuszków nerkowych i/lub naczynia włosowate płuc z występowaniem przeciwciał przeciwko błonie podstawnej. W artykule przedstawiono obecny stan wiedzy na temat patogenetyki i obrazu klinicznego zespołu Goodpasture'a i jak i zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia tego zespołu.

(NEFROL. DIAL. POL. 2016, 20, 105-108)

Goodpasture's disease

Vasculitis affecting glomerular capillaries, pulmonary capillaries, or both, with autoantibodies against glomerular basement membranes is defined as Goodpasture's syndrome. In this paper the current knowledge of pathogenesis and clinical picture of Goodpasture's syndrome and recommendations concerning its diagnostic and treatment were presented.

(NEFROL. DIAL. POL. 2016, 20, 105-108)

Definicja: zapalenie naczyń obejmujące naczynia włosowate kłębuszków nerkowych i/lub naczynia włosowate płuc z występowaniem przeciwciał przeciwko błonie podstawnej (anty-GBM).

Patogeneza

Czynnikiem patogenetycznym zespołu Goodpasture'a są przeciwciała anty-GBM (podklas IgG1 i IgG3) skierowane przeciwko niekolagenowej domenie łańcucha $\alpha 3$ kolagenu typu IV [$\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$] występującej m.in. w błonach podstawnych naczyń włosowatych w nerkach i w płucach.

Obraz kliniczny

Poza objawami ogólnymi (zmniejszenie masy ciała, złe samopoczucie, gorączka, ból stawów, nudności, biegunka, bladość skóry) mogą występować objawy szybko postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek (krwimocz, dolegliwości dyzuryczne, obrzęki obwodowe, bóle w okolicy łędziowej, nadciśnienie tętnicze) i/lub objawy krwawienia pęcherzykowego (kaszel, krwioplucie, duszność).

U 60-80% chorych objawy płucne współistnieją z zajęciem nerek. W 20-40% choroba dotyczy jedynie nerek a w 10% jedynie płuc. Objawy płucne występują częściej u osób młodych. Przebieg choroby zwykle jest gwałtowny, prowadzi do niewydolności nerek i ostrej niewydolności oddechowej. Objawy jednak mogą mieć charakter zmienny, z okresami przemijającej poprawy, bądź od początku piorunujący, ze stanami bezpośredniego zagrożenia życia. Zgony obserwuje się głównie z powodu krwotoku płucnego i niewydolności oddechowej. Powikłaniami przewlekłymi są: przewlekła choroba nerek, zwłóknienie płuc i przewlekła niewydolność oddechowa. U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek w przebiegu zespołu Goodpasture'a, u których wykonano zabieg przeszczepienia nerki w okresie trwającej przynajmniej 12 miesięcy remisji (serologicznej i klinicznej), rzadko dochodzi do nawrotu choroby (jedynie u 1-3%). U chorych z zespołem Alporta po przeszczepieniu nerki w 5% przypadków rozwija się choroba anty-GBM, która do-

prowadza do utraty nerki przeszczepionej.

Częstość występowania i rokowanie

Zapadalność wynosi 0,5-1/1 000 000 mieszkańców/rok. Występują dwa szczyty zachorowań - w wieku 20-30 i 50-65 lat. Wyniki opublikowanych w ostatnich latach obserwacji wskazują że u rasy kaukaskiej zespół Goodpasture'a z podobną częstością występuje u kobiet i mężczyzn.

Przy zastosowaniu odpowiedniego leczenia 5 letnie przeżycie stwierdza się u 80% chorych, a 30% wymaga przewlekłego leczenia nerkozastępczego. Rokowanie odległe zależy od stopnia upośledzenia czynności nerek w momencie rozpoznania choroby. Chorzy z oligurią, z kreatyniną powyżej 500 $\mu\text{mol/l}$ oraz ci, u których w badaniu histopatologicznym biopsji stwierdzono występowanie półksiężyców w ponad połowie kłębuszków nerkowych, charakteryzują się krótkim czasem przeżycia i częściej wymagają przewlekłego leczenia nerkozastępczego. U chorych którzy wymagali dializoterapii w momencie rozpoznania choroby lub u których stwierdzono w badaniu biopsyjnym występowanie półksiężyców we wszystkich (100%) kłębuszkach pomimo leczenia zazwyczaj nie obserwuje się powrotu czynności nerek.

Diagnostyka

Rozpoznanie zespołu Goodpasture'a wymaga stwierdzenia występowania w surowicy przeciwciał anty-GBM za pomocą testu bezpośredniej immunofluorescencji lub komercyjnie dostępnych testów immunosorpcji enzymozależnej (ELISA) (o czułości > 95% i swoistości 91-100%). Wysokie miana przeciwciał anty-GBM w surowicy są niekorzystnym czynnikiem rokowniczym u chorych z zespołem Goodpasture'a. Oznaczanie miana przeciwciał anty-GBM w surowicy służy również do monitorowania skuteczności leczenia. U 10-38% chorych zespołem Goodpasture'a stwierdza się również występowanie przeciwciał ANCA w surowicy (głównie p-ANCA). W badaniach laboratoryjnych obserwuje się zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego w surowicy, niedokrwistość hipochromiczną normo- lub mikrocytową, leukocytozę (często z eozy-

Marcin ADAMCZAK¹

Agnieszka PERKOWSKA-PTASIŃSKA^{2*}

¹Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik: Prof. dr hab. med. Andrzej Więcek

²Pracownia Histopatologii Kliniki Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych. Instytut Transplantologii im. prof. Tadeusza Orłowskiego. Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Dr hab. med. Agnieszka Perkowska-Ptasińska

Słowa kluczowe:

- Zespół Goodpasture'a
- zapalenie naczyń
- przeciwciała przeciwko błonie podstawnej

Key words:

- Goodpasture's syndrome
- vasculitis
- autoantibodies against glomerular basement membranes

*Autor odpowiedzialny za obraz morfologiczny i dokumentację fotograficzną.

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Marcin Adamczak
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
E-mail: madamczak1@op.pl

Dr hab. med. Alicja Perkowska-Ptasińska
Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Instytutu Transplantologii im. prof. Tadeusza Orłowskiego, Warszawski Uniwersytet Medyczny
E-mail: aggabe@poczta.onet.pl

nofilią), biochemiczne cechy uszkodzenia nerek. W badaniach radiologicznych klatki piersiowej stwierdza się zmiany typowe dla krwawienia pęcherzykowego.

U chorych z objawami kłębuszkowego zapalenia nerek (krwimocz, krwinkomocz, białkomocz, wałeczki czerwone w moczu i/lub niewydolność nerek) wskazana jest biopsja nerki, która umożliwia postawienie definitywnego rozpoznania. W materiale bioptycznym, w mikroskopie świetlnym obserwuje się rozlane kłębuszkowe zapalenie nerek z występowaniem półksiężyców. Szczegółowy obraz histopatologiczny nerek w zespole Goodpasture'a został przedstawiony poniżej.

Obraz w mikroskopie świetlnym

Kłębuszki:

- odcinkowa martwica pętli naczyniowej,
 - przerwy w ciągłości GBM,
 - występowanie półksiężyców, często w wiązach z liż (częściową, całkowitą) torebek Bowmana oraz z okołokłębuszkowym naciekiem zapalnym (*periglomerular inflammation*), który niekiedy ma charakter zapalenia ziarniniakowego (układ komórek nabłonkowych, niekiedy z komórkami wielojądrowymi) (*periglomerular granulomatous inflammation*),
 - bez rozplemu w mezangium i kapilarach,
 - niekiedy zmiany typu mikroangiopatii zakrzepowej,
 - wtórne ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków.
- Śródmiaższ i cewki:**
- ogniskowe polimorficzne nacieki zapalne (dominują limfocyty, mniej liczne plazmocyty, neutrofile) w śródmiaższu, niekiedy akcentowane wokół kłębuszków, w których doszło do lizy torebki Bowmana,

- naciekanie nabłonka cewkowego przez komórki zapalne,
- światło części cewek wypełnione erytrocytami,
- ogniskowe włóknienie zrębu i zanik cewek.

Naczynia tętnicze:

- występowanie przeciwciał anti-GBM nie wiąże się ze zmianami zapalno-martwiczymi w tętnicach i arterioliach,

UWAGA: stwierdzenie zmian martwiczych i zapalnych w tętnicach i/lub arterioliach sugeruje współistnienie nefropatii spowodowanej przeciwciałami ANCA.

Obraz immunofluorescencyjny

- rozlane i globalne linijne złogi IgG i lekkich łańcuchów lambda i kappa (99-100% przypadków) wzdłuż okonturowania kapilar kłębuszkowych,
- odcinkowe linijne lub ziarniste złogi C3 w tej samej lokalizacji (w około 90% przypadków), zwykle mniej obfite (słabiej świecące),

Uwaga: w przypadkach bardzo znaczącego uszkodzenia GBM barwienie IFL może nie ujawnić złogów (obraz fałszywie ujemny),

- w części przypadków linijne złogi złogi IgM, i/lub IgA, i/lub C1q w tej samej lokalizacji, mniej obfite (słabiej świecące),
- w części przypadków linijne złogi IgG i lekkich łańcuchów λ i κ w ścianie cewek nerkowych (głównie cewek dystalnych),
- złogi fibrynogenu w rejonach objętych martwicą i w obrębie półksiężyców.

Obraz ultrastrukturalny (niespecyficzny):

- niewystępowanie złogów typu kompleksów immunologicznych (elektronowo-gęstych amorficznych lub drobnoziarnistych),
 - pęknięcia w GBM, torebkach Bowmana
- Diagnostyka różnicowa
1. Martwicze zapalenie „*pauci immune*” na tle obecności przeciwciał ANCA
 - decyduje obraz immunomorfologiczny

oraz wynik oznaczeń serologicznych

- w części przypadków współistnienie obu form zapalenia martwiczego.

2. Glomerulopatia na tle obecności białka monoklonalnego (MIDD: *monoclonal immunoglobulin deposition disease*)

- występowanie tylko jednego z lekkich łańcuchów (zwykle obecne są złogi kappa),
- rzadko zmiany martwicze w kłębuszkach, półksiężyce jeśli są, to zwykle w niewielkim odsetku kłębuszków.

3. Zapalenie martwicze z kompleksami immunologicznymi w kłębuszkach

- zwykle zmiany rozplamowe i nacieki zapalne w kapilarach i/lub mezangium,
- ziarniste, a nie linijne złogi kompleksów immunologicznych

4. Błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych współistniejące z zapaleniem martwiczym na tle obecności przeciwciał anti-GBM

- rozstrzyga obraz ultrastrukturalny, który ujawnia amorficzne złogi podnabłonkowe typowe dla nefropatii błoniastej,

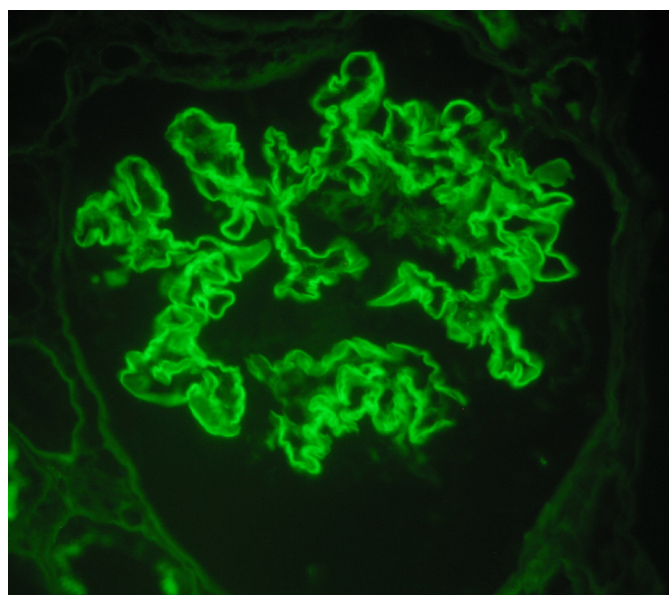
- interpretacja obrazu IFL może być trudna ze względu na kolokalizację linijnych i ziarnistych złogów IgG.

5. Błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych współistniejące z zapaleniem martwiczym na tle obecności przeciwciał ANCA

- rozstrzygają obrazy IFL i ultrastrukturalny: ziarniste złogi kompleksów immunologicznych w ścianie kapilar kłębuszkowych (IFL) korespondują z ziarnistymi amorficznymi złoгами w rejonie podnabłonkowym GBM (ME),
- badania serologiczne ujawniają obecność przeciwciał ANCA

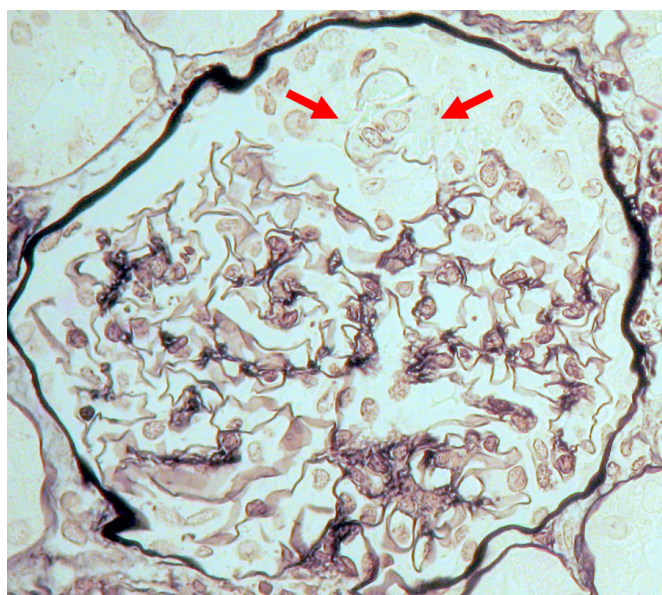
6. Nefropatia cukrzycowa

- charakteryzuje się występowaniem niespecyficznego linijnego świecenia w GBM, torebkach Bowmana i w błonach podstawnych cewek w preparatach barwionych na obecność IgG, lekkich łańcuchów λ, κ i albumin, bez obecności złogów C3,
- występują niekiedy pojedyncze półksiężyce (mogą powstać wtórnie do wy-



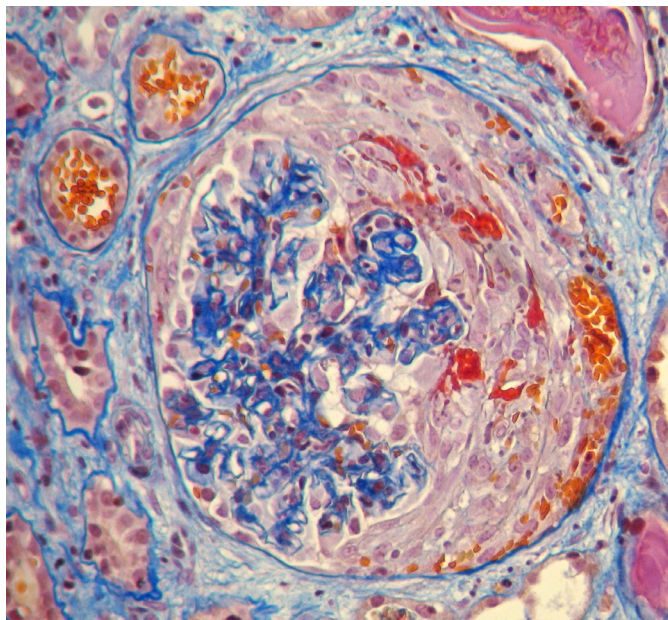
Rycina 1

Zespół Goodpasture'a. Linijne złogi IgG (a także lekkich łańcuchów λ, κ) wzdłuż okonturowania kapilar kłębuszkowych. Badanie immunofluorescencyjne. Goodpasture's disease. Linear IgG (as well as light chains λ, κ) deposits along GBM. Immunofluorescencemicroscopy.



Rycina 2

Zespół Goodpasture'a. Przerwy w ciągłości błony podstawnej w górnym segmencie kłębuszka (strzałka). Srebrzenie metodą Jonesa. Goodpasture's disease. Breaks in GBM in upper glomerular segment (arrows). Silver staining.



Rycina 3
Zespół Goodpasture'a. Martwicze zapalenie kłębuszków nerkowych. Widoczne wypełnienie przestrzeni Bowmana globalnym półksiężycem komórkowym. W obrębie półksiężycy i w sąsiadujących z kłębuszkiem cewkach widoczne są erytrocyty. Barwienie AFOG.
Goodpasture's disease. Necrotic GN. Bowman's space is filled by global cellular crescent. There are erythrocytes present in the crescent and in tubular lumens. AFOG staining.

naczynienia krwi do przestrzeni Bowmana wywołanego pęknięciem mikrotętniaka), martwica pęczka naczyniowego nie należy jednak do obrazu tej nefropatii. Występowanie zmian martwiczych narzuca konieczność wykonania serologicznych oznaczeń przeciwciał ANCA i anti-GBM.

Atypowe zapalenie spowodowane występowaniem przeciwciał anti-GBM

Obraz w mikroskopie świetlnym

Kłębuszki:

Obraz zróżnicowany, wymienione zmiany mogą współistnieć:

- zmiany rozplamowe w kapilarach, i/lub w mezangium,
- mikroangiopatia zakrzepowa:
 - mezangioliza,
 - obrzmienie rejonu podśródbłonkowego w kapilarach,
 - obecność fragmentocytów,
 - obecność skrzeplin w świetle kapilar
- guzkowe twardnienie mezangium,
- półksiężyce, zwykle w mniej niż 50% kłębuszków,

• wtórne FSGS

Śródmiaższ i cewki:

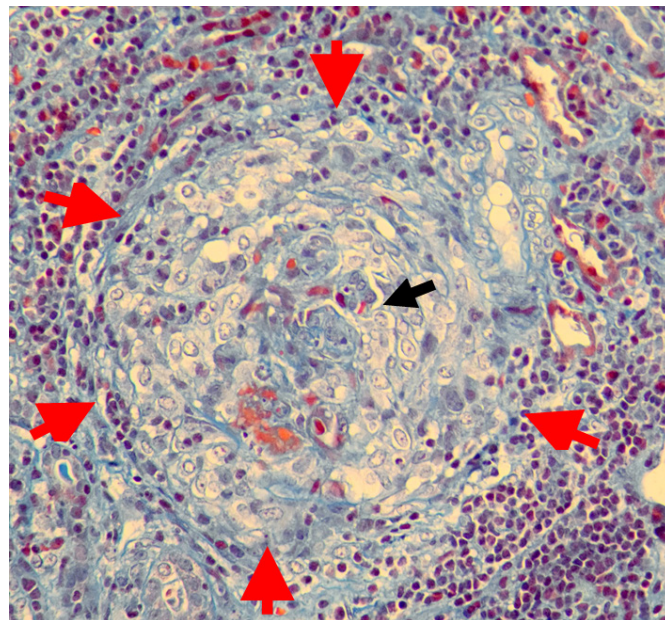
- ogniskowe nacieki zapalne,
- erytrocyty w świetle części cewek,
- ogniskowy zanik cewek i włóknienie zrębu

Naczynia tętnicze:

• obraz niespecyficzny, nie ma doniesień o występowaniu zmian martwiczych, ani zakrzepowych

Obraz immunomorfologiczny

- linijne złogi IgG i lekkich łańcuchów lambda, kappa w kapilarach kłębuszkowych,
 - niekiedy restrykcja jednego z lekkich łańcuchów
- ogniskowo linijne złogi IgG i lekkich łańcuchów lambda, kappa w ścianie cewek.



Rycina 4
Zespół Goodpasture'a. Zapalenie okołokłębuszkowe (periglomerular glomerulonephritis) w przebiegu zapalenia kłębuszków z obecnością anti-GBM. Na skutek lizy torebki Bowmana granice kłębuszka są zatarte (czerwone strzałki). Przestrzeń Bowmana jest wypełniona komórkowym półksiężycem. W centrum widoczny fragment uciśniętego pęczka naczyniowego (czarna strzałka). W otaczającym śródmiaższu widoczny naciek zapalny z komórek jednojądrowych. Barwienie AFOG.
Goodpasture's disease. Periglomerular glomerulonephritis in a course of GN with anti-GBM antibodies. Glomerular borders are effaced due to Bowman's capsule lysis (red arrows). Bowman's space is filled with a cellular crescent. Centrally there is a collapsed tuft present (black arrow). An interstitial inflammation surrounds the glomerulus.

Izolowane objawy płucne są wskazaniem do biopsji tkanki płucnej. W materiale uzyskanym w biopsji płucnej stwierdza się cechy krwawienia do pęcherzyków i makrofagi zawierające hemosyderynę. W badaniu immunofluorescencyjnym występują linijne złogi immunoglobuliny G.

Leczenie

Jak dotąd nie przeprowadzono odpowiednich randomizowanych badań klinicznych nad metodami leczenia zespołu Goodpasture'a. Poniżej zalecany sposób postępowania wynika głównie z wniosków wynikających z wyników badań retrospektywnych i obserwacji serii przypadków.

Leczenie zespołu Goodpasture'a polega na usunięciu już wytworzonych i krążących przeciwciał anti-GBM z krążenia (przy pomocy m.in. plazmaferezy) i zapobieganiu powstawaniu nowych przeciwciał (stosując leczenie immunosupresyjne). W opublikowanych zaleceniach KDIGO zaleca się stosowanie plazmaferezy i leczenia immunosupresyjnego u wszystkich chorych z zespołem Goodpasture'a za wyjątkiem chorych którzy wymagali dializoterapii w momencie rozpoznania choroby lub u których stwierdzono w badaniu bioptycznym występowanie półksiężyców we wszystkich kłębuszkach. W razie krwawienia z płuc powyższe leczenie należy zastosować również u chorych którzy wymagali dializoterapii w momencie rozpoznania choroby lub u których stwierdzono w badaniu histopatologicznym bioptatu nerki występowanie półksiężyców we wszystkich kłębuszkach. Ponieważ progresja choroby jest bardzo szybka, to zgodnie z zaleceniami KDIGO leczenie należy rozpocząć natychmiast po

rozpoznanie choroby, a gdy rozpoznanie takie jest bardzo prawdopodobne leczenie należy rozpocząć przed uzyskaniem wyników badań potwierdzających podejrzenie zespołu Goodpasture'a (tj. oznaczeń przeciwciał anti-GBM w surowicy lub wyniku biopsji nerki).

Zabiegi plazmaferezy należy wykonywać codziennie lub co drugi dzień najczęściej przez 2-3 tygodnie. Skuteczność zabiegów plazmaferezy u chorych z zespołem Goodpasture'a opisana w obserwacjach serii przypadków została potwierdzona w randomizowanym badaniu klinicznym. Plazmaferezy należy wykonywać co najmniej przez 14 dni lub do uzyskania całkowitej remisji serologicznej. Alternatywą do plazmaferezy jest immunoadsorpcja. Skuteczność obu metod w usuwaniu przeciwciał anti-GBM jest podobna. W opublikowanych zaleceniach *American Society of Apheresis* zaleca się stosowanie plazmaferezy u wszystkich chorych z zespołem Goodpasture'a za wyjątkiem tych którzy wymagali dializoterapii w momencie rozpoznania choroby.

W leczeniu immunosupresyjnym należy stosować metyloprednizolon dożylnie, w dawce 15-30 mg/kg, do dawki maksymalnej 500-1000 mg przez 3 dni, następnie prednizon, w dawce doustnej 1 mg/kg m.c./24h, do dawki maksymalnej 80 mg/24h, w dawkach stopniowo zmniejszanych po uzyskaniu remisji (zazwyczaj do dawki 20 mg/24h w 11 tygodniu leczenia i 10 mg/24h w 15 tygodniu leczenia). Glukokortykosteroidy stosuje się w skojarzeniu z cyklofosfamidem podawanym doustnie w dawce 2 mg/kg m.c./24h. U chorych, u których doszło w krótkim czasie do klinicznej i serologicznej

remisji leczenie cyklofosfamidem należy kontynuować przez 3 miesiące a prednizolem przez 6 miesięcy. U chorych u których nie doszło do klinicznej i serologicznej remisji po 3 miesiącach leczenia, leczenie immunosupresyjne należy utrzymać przez 6-9 miesięcy. W razie ewidentnych objawów nietolerancji cyklofosfamidu można próbować zastosować azatioprynę w dawce 1,5-2 mg/kg m.c./24h.

Ponieważ zespół Goodpasture'a nie wykazuje częstej nawrotowości, zgodnie z zaleceniami KDIGO, dłuższe (tj. ponad 6-9 miesięcy) kontynuowanie leczenia immunosupresyjnego nie jest celowe. Rzadko (u 2-14% chorych) po 1-10 latach może dojść do nawrotu choroby. W leczeniu nawrotu zespołu Goodpasture'a należy zastosować podobne leczenie jak w pierwszym rzucie choroby.

Opisy przypadków wskazują, że alternatywnymi metodami leczenia immunosupresyjnego zespołu Goodpasture'a, może być stosowanie przeciwciała monoklonalnego prowadzącego do deplekcji komórek CD20 – rituximabu lub mykofenolanu mofetylu. Ritux-

ximab lub mykofenolan mofetylu stosowano zarówno jako leczenie podstawowe jak i w przypadku oporności lub nietolerancji opisanego powyżej leczenia standardowego. Tym niemniej, uwzględniając niewielką liczbę opisanych jak dotąd chorych, u których zastosowano taką terapię obecnie nie zaleca się stosowania rituximabu lub mykofenolanu mofetylu w leczeniu zespołu Goodpasture'a w codziennej praktyce klinicznej.

Podczas leczenia immunosupresyjnego u chorych z zespołem Goodpasture'a należy stosować profilaktykę *Pneumocystis jiroveci* podając preparat zawierający trimetoprim i sulfametoksazol.

Wg. zaleceń KDIGO zabieg przeszczepienia nerki u chorego ze schyłkową niewydolnością nerek spowodowaną zespołem Goodpasture'a można wykonać po trwającym przynajmniej 6 miesięcy okresie remisji serologicznej (tj. nie występowaniu przeciwciał anti-GBM w surowicy).

Piśmiennictwo

1. **Diagnostic Pathology:** Kidney Diseases, 2nd Edition, By Robert B Colvin, MD and Anthony Chang, MD,

Elsevier, 2016.

2. **Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M. et al:** Goodpasture's syndrome: a clinical update. *Autoimmun Rev.* 2015; 14: 246-253.
3. **Hellmark T, Segelmark M:** Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun.* 2014; 48-49: 108-112.
4. **Heptinstall's Pathology of the Kidney,** 7. Edycja, rozdział 15, Wolters Kluwer 2015.
5. **KDIGO clinical guidelines for glomerulonephritis.** Chapter 14. Anti-glomerular basement membrane antibody glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012; 2 (Suppl.): 240-242.
6. **Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD:** Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 1033-1142.
7. **Nasr SH, Collins AB, Alexander MP, Schraith DF, Herrera Hernandez L et al:** The clinicopathologic characteristics and outcome of atypical anti-glomerular basement membrane nephritis. *Kidney Int.* 2016; 89: 897-908.
8. **Zhang YY, Tang Z1, Chen DM, Gong DH, Ji DX, Liu ZH:** Comparison of double filtration plasmapheresis with immunoadsorption therapy in patients with anti-glomerular basement membrane nephritis. *BMC Nephrol.* 2014; 15: 128.