

¹Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

²Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split ♦ Spinčićeva 1 ♦ 21000 Split

SKLERODERMIJSKA BUBREŽNA KRIZA SCLERODERMA RENAL CRISIS

Jadranka Morović-Vergles¹ ♦ Melanie Ivana Čulo¹ ♦ Dušanka Martinović Kaliterna²

*Rad je nastao iz projekta JMV "Patogeneza sustavnih poremećaja u reumatoidnom artritisu"
br. 198-1081874-0183 odobrenom od MZOS RH*

Sažetak

Sistemska skleroza (SSc) sustavna je bolest nepoznatog uzroka čija su glavna obilježja krvožilne i fibrozne promjene kože i unutarnjih organa. Sklerodermijska bubrežna kriza (SBK) javlja se u oko 5% bolesnika s najčešće difuznim oblikom SSc, a očituje se malignom hipertenzijom i oligo/anuričnim akutnim bubrežnim zatajenjem.

Proгноза SBK je znatno bolja nakon otkrića i primjene inhibitora enzima konvertaze angiotenzina I (ACE-inhibitora). Liječenje sklerodermijske bubrežne krize zasniva se na redovitim kontrolama krvnog tlaka i agresivnom liječenju hipertenzije primjenom ACE-inhibitora uz dodatak, ako je potrebno, drugih antihipertenzivnih lijekova.

Ključne riječi

sistemska skleroza, bubrežna lezija, sklerodermijska bubrežna kriza, liječenje

Summary

Systemic sclerosis (SSc) is a multisystem disease whose clinical manifestations result from inflammation, vascular injury and obliteration, and cutaneous and visceral fibrosis. Scleroderma renal crisis (SRC) occurs in 5% of patients with particularly diffuse form of SSc. It is characterized by malignant hypertension and oligo/anuric acute renal failure. SRC was once a uniformly

fatal complication of SSc. The prognosis of SRC has significantly improved with the introduction of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) as treatment. The treatment of SRC relies on tight control of blood pressure and aggressive treatment with ACEi, if needed in combination with other types of antihypertensive drugs.

Keywords

systemic sclerosis, renal lesion, scleroderma renal crisis (SRC), treatment

Sistemska skleroza (SSc) je sustavna bolest nepoznatog uzroka čija su klinička obilježja posljedica obliteracije krvnih žila, upale te fibroze kože i unutarnjih organa (1,2). Prevalencija SSc razlikuje se među različitim populacijama i varira od 200 do 260 bolesnika na milijun stanovnika u SAD i u Australiji (3), od 100 do 200 bolesnika na milijun stanovnika u Europi te od 20 do 50 bolesnika na milijun stanovnika u Aziji (4,5).

Godine 1952. Moore i Seehan su prvi opisali tipičnu histopatološku leziju bubrega u bolesnika sa sklerodermijskom bubrežnom krizom (SBK) (6). SBK se javlja u 4-6% bolesnika s difuznim i u manje od 2% bolesnika s limitiranim kožnim oblikom SSc (7), a očituje se novonastalom hipertenzijom i/ili brzim zatajivanjem bubrežne funkcije često udružena s mikroangiopatskom hemolizom (8). Pojava SBK češća je u bolesnika liječenih glukokortikoidima, a rizik za nastanak

prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti

Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

e-mail: jmorovic@kbd.hr

SBK povećava se s visinom primjenjene doze (9). U više od 75% bolesnika SBK se javlja u prve četiri godine trajanja SSc (10).

Patogeneza SBK nije u potpunosti jasna. Tipične lezije arterija koje se vide u SBK posljedica su proliferacije intime sa sljedstvenim suženjem lumena krvne žile i smanjenim protokom krvi. U bolesnika sa SBK ili progresivnim bubrežnim zatajenjem značajno je snižen protok krvi u kori (korteksu) bubrega za razliku od bolesnika sa SSc u kojih bubreg nije zavačen. Međutim, ni doplerskim pregledom niti perfuzijskom scintigrafijom bubrega nije moguće identificirati bolesnike s rizikom za razvoj SBK. Vaskularne lezije u bubregu nalikuju, ali nisu identične, onima koje nalazimo u bolesnika s malignom hipertenzijom. Promjene arteriola identične onima koje se nalaze u SBK mogu se naći i u bolesnika sa sklerodermijskom bubrežnom bolešću u odsustvu hipertenzije (11,12). Čini se da renin-angiotenzin-aldosteronski sustav ima važnu ulogu u patofiziologiji SBK. Angiotenzin može direktno poticati spazam krvnih žila i proliferaciju intime. No s obzirom na činjenicu da svi bolesnici sa SSc nemaju povišene renine, a da vaskularne promjene i hiperreninemija mogu biti prisutne i u asimptomatskih bolesnika sa SSc očito je da su i drugi čimbenici uključeni u nastanak SBK. Brojni čimbenici (primjerice, nefrotoksični lijekovi (nesteroidni antireumatici), dehidracija, sepsa, srčane aritmije, srčana dekompenzacija) koji su odgovorni za sniženje protoka krvi kroz bubrege mogu biti otporcem za nastanak SBK (13). Nadalje, brojne tvari, uključujući kokain, ciklosporin i glukokortikoide, potiču nastanak SBK (9). Helfrich i suradnici ukazali su na povezanost visokih doza GK (>30mg/dan) primjenjenih u bolesnika sa SSc i normotenzivnom SBK, ali nije razjašnjen mehanizam kojim GK potiču nastanak SBK (9). Smatra se da je u nastanku SBK značajan i endotelin-1 (ET-1) budući je u bolesnika sa SSc i SBK kao i u onih s plućnom hipertenzijom utvrđena povišena razina ET-1. Naime, lokalno oslobođeni ET-1 može stimulirati proliferaciju intime i biosintezu matriksa. Najvjerojatnije je jedan ili više čimbenika značajno u početnoj ozljedi krvnih žila, a zatim uz druge medijatore u daljnjem, progresivnom nastanku fibroze intime i okluzije krvnih žila.

Klinička obilježja SBK su novonastala, neregulirana hipertenzija (više od 90% bolesnika s SBK ima krvni tlak viši od 150/90 mmHg) i/ili oligo/anurično akutno bubrežno zatajenje (9). Hipertenzija može nastati naglo. Opisani su bolesnici u kojih su izmjerene uredne vrijednosti krvnog tlaka dan uoči nastanka SBK. Dominantni klinički znaci SBK potječu od maligne hipertenzije s hipertenzivnom encefalopatijom, srčane dekompenzacije, aritmija i epi napadaja. Hipertenzivna encefalopatija očituje se konfuzijom, glavoboljom, akutnim ili subakutnim nastankom letargije, slabošću, poremećajima

vida (uključujući sljepoću) i epi napadajima. Ako se hipertenzivna encefalopatija neadekvatno liječi, a posebice ako je prisutna i trombotična mikroangiopatija, može nastati krvarenje u mozak, koma i smrt. U drugih bolesnika dominantno kliničko obilježje može biti brzo napredujuća zaduha kao posljedica srčane dekompenzacije (nastale zbog hipertenzije ili dijastoličke disfunkcije srca) ili obilan perikardijalni izljev.

U oko 10% bolesnika SBK nastaje u odsutnosti hipertenzije (12) i u njih je često prisutna trombocitopenija, mikroangiopatska hemoliza i bubrežna insuficijencija. Nerijetko bolesnici s normotenzivnom SBK uzimaju glukokortikoide dva mjeseca ili dulje uoči pojave SBK. Prognoza ovih bolesnika znatno je lošija u odnosu na one s hipertenzivnom sklerodermijskom bubrežnom krizom (jednogodišnje preživljenje je 13% u odnosu na 35%).

Od laboratorijskih nalaza, u bolesnika sa SBK, kreatinin u serumu može biti izrazitije povišen, a nerijetko je prisutna proteinurija, obično nenefrotskog ranga, i mikroskopska hematurija. U oko 40% bolesnika prisutna je hemolitička anemija i trombocitopenija (trombotička mikroangiopatija) (13). Često se u bolesnika sa SBK nalaze antinuklearna protutijela. Za nastanak SBK prediktivna su anti-RNA polimeraza III antitijela. Ova se antitijela, gotovo isključivo, nalaze u bolesnika s difuznim oblikom SSc. Antitopizomerazna antitijela kao i antitijela na centromeru nisu prediktivna za SBK (14).

Diferencijalno dijagnostički pri akutnom bubrežnom zatajivanju u bolesnika sa SSc potrebno je isključiti hipovolemiju čije posljedice mogu nalikovati SBK. Nadalje, treba isključiti toksično djelovanje d-penicilamina na bubreg (koje se klinički najčešće očituje proteinurijom nefrotskog ranga a kojoj je u podlozi membranska nefropatija) kao i nesteroidnih antireumatika koji, također, mogu biti odgovorni za nastanak proteinurije nefrotskog ranga. Treba isključiti i stenoza bubrežne arterije koja može biti uzrokom maligne hipertenzije.

U bolesnika s kliničkim tipičnim očitovanjem SBK nije neophodna biopsija bubrega za potvrdu dijagnoze i u praksi se obično ne radi.

Rizični čimbenici za nastanak SBK su: 1. difuzno i brzo progresivno zadebljanje kože, 2. trajanje SSc do 4 godine, 3. novonastala anemija, 4. novonastali perikardijalni izljev ili srčana dekompenzacija, 5. prisustvo anti-RNA polimeraza III antitijela, 6. primjena prednizona u dozi >15-20 mg/dnevno odnosno ekvivalentna doza drugog GK (13). Bolesnicima s rizičnim čimbenicima za razvoj SBK neophodno je redovito mjeriti krvni tlak.

Za dobar ishod bolesnika najvažnije je čim ranije prepoznati SBK i odmah započeti liječenje primjenom ACEi (15). Cilj liječenja je čim ranije postizanje i održavanje normotenzije. Ako ni primjenom maksimalnih

doza ACEi nije postignuta normalizacija krvnog tlaka primjenjuju se i ostali antihipertenzivi: blokatori kalcij-skih kanala, nitrati ili drugi vazodilatatori (16). U bolesnika sa SBK primjena glukokortikoida je kontraindicirana, a imunosupresivni lijekovi kao i plazmafereza su neučinkoviti. Liječenje dijalizom (kadkad ograničenog trajanja do 2 godine od početka SBK) potrebno je u više od 50% bolesnika sa SBK (17). Odluka o eventualnoj transplantaciji bubrega donosi se nakon dvije godine od početka liječenja dijalizom (17).

Profilaktička primjena ACEi i dalje je predmetom rasprave s obzirom na činjenicu da je u nekih bolesnika i tijekom primjene ACEi nastala sklerodermijska bubrežna kriza.

Do otkrića ACEi, sklerodermijska bubrežna kriza bila je smrtonosna komplikacija u bolesnika sa SSc.

Prognoza ovih bolesnika primjenom ACEi je značajno bolja premda i dalje 39% do 50% bolesnika ima lošu prognozu, uključujući trajnu dijalizu i smrt. Rano prepoznavanje SBK i liječenje primjenom ACEi od izuzetne je važnosti, no očito, zbog i dalje visokog mortaliteta, nedovoljno (14).

Zaključno treba naglasiti da je u današnje vrijeme, SBK rijetka, ali i dalje izuzetno ozbiljna komplikacija SSc. Primjena GK, nefrotoksičnih lijekova kao i hipovolemija mogu pogodovati nastanku SBK. Treba istaći da je izuzetno važno bolesnicima sa SSc, a posebice onima s rizičnim čimbenicima za nastanak SBK, redovito mjeriti krvni tlak, a da je za dobar ishod SBK neobično važno čim ranije prepoznati i započeti liječenje SBK primjenom ACEi uz, ako je potrebno, dodatak i drugih antihipertenziva.

Literatura

1. Tuffanelli DL, Winkleman RK. Systemic sclerosis: a clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol* 1961;84:359-71.
2. Strehlow D, Korn JH. Biology of the scleroderma fibroblast. *Curr Opin Rheum* 1998;10:572-8.
3. Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010;9:A311-8.
4. Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillemin L. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1129-37.
5. Tamaki T, Mori S, Takehara K. Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo. *Arch Dermatol Res* 1991;283:366-71.
6. Moore, Sheehan H. The kidney of scleroderma. *Lancet* 1 1952;(ii):68-70.
7. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR scleroderma trials and research group database. *Ann Rheum Dis* 2007;66:754-63.
8. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:315-333.
9. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989;32:1128-1134.
10. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:861-78.
11. Kovalchik MT, Guggenheim SJ. The kidney in progressive systemic sclerosis: a prospective study. *Ann Int Med* 1978;89:881-7.
12. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Berezne A, Agard C, Mehrenberger M. i dr. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67:110-6.
13. Steen VD, Medsger TA, Osial TA, Ziegler GL, Shapiro AP, Rodnan GP. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1984;76:779-86.
14. Mouthon L, Berezne A, Bussone G, Noel LH, Villiger PM, Guillemin L. Scleroderma Renal Crisis: a rare but severe complication of systemic sclerosis. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2009 DOI 10. 1007/sl 2016-009-8191-5.
15. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990;113:352-357.
16. Denton CP, Black CM. Scleroderma - clinical and pathological advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:271-290.
17. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940-944.