

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ
CASE REPORTS

**БОЛНА СЪС СИСТЕМЕН ЛУПУС ЕРИТЕМАТОДЕС, ВИСОКИ pANCA АНТИТЕЛА
И ТЕРМИНАЛНА БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ**

**Р. Ганчева¹, Ц. Петранова¹, М. Иванова¹, И. Шейтанов¹, Ат. Кундурджиев², М. Николова²,
Н. Колева¹, Р. Стоилов¹, Р. Рашков¹**

¹Клиника по ревматология, УМБАЛ "Св. Ив. Рилски", МУ – София

²Клиника по нефрология, УМБАЛ "Св. Ив. Рилски", МУ – София

Резюме. Представя се болна на 47-годишна възраст с активен системен лупус еритематодес – кожна, ставна, хематологична, бъбречна форма. Пациентката е с бързопрогресиращ, вероятно некротизиращ гломерулонефрит при комбинация от многократно завишени anti-dsDNA и pANCA антитела. Постъпи в Клиниката с терминална бъбречна недостатъчност. Проведе се активно патогенетично лечение – пулсове с Метилпреднизолон, Имуновенин и пулс с Ендоксан. Проведе се още кръвопреливания и опити за стимулиране на диурезата с Фурантрил. Започна се хемодиализа поради непостигането на адекватен диуретичен отговор и повишаване на азотните тела. На базата на насложена инфекция с *E. fecalis* и *E. durans* болната разви дисеминирана интравазална коагулопатия, която протече с картината на полиорганна недостатъчност и завърши летално.

Ключови думи: системен лупус еритематодес, засягане на бели дробове и бъбреци, pANCA, сепсис

ВЪВЕДЕНИЕ

Системният лупус еритематодес е системно заболяване на съединителната тъкан, при което предимно антинуклеарни и фосфолипидни антитела реагират кръстосано с кожата и вътрешните органи, обуславяйки разнообразна клинична картина. Заболяването засяга от 15 до 48 души на 100 000 хиляди население. По-често и тежко боледуват афроамериканците. Болестта рядко започва преди пубертета и след 60 години. Жените боледуват 7-10 пъти по-често от мъжете [1]. Бъбречното, белодробното засягане, васкулитът и септичните усложнения и вторичният антифосфолипиден синдром често са сред факторите, определящи прогнозата на пациента.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме болна на 47-годишна възраст, която постъпи в Клиниката с дифузна оточност на долните крайници с давност от 2 месеца, намален обем на отделената урина до 100-200 ml/24 h, болка в малките стави на ръцете, афти в устата и изразена отпадналост с лесна умо-

ряемост. От проведени в амбулаторни условия изследвания 2 месеца преди хоспитализацията стойността на креатинина е 180 $\mu\text{mol/l}$, има положителен белтък в урината и отрицателни антифосфолипидни антитела.

Болната от 18 години е с поставена диагноза системен лупус еритематодес – кожна, ставна, хематологична форма. Лекува се с Медрол 8 mg/ден и Резохин 250 mg/ден. През годините са прилагани пулсове с по 500 mg Метилпреднизолон и Имуновенин. През 2015 г. е диагностициран септичен артрит, ангажиращ дясната радиокарпална става. През 2014 г. е проведена балонна ангиопластика на а. поплитеа дextrа и ампутация на 5-и пръст на дясното стъпало. Поставена е диагноза болест на Бюргер и са включени Агапурин и Еликвис. През 2007 г. е била проведена радикална хистеректомия по повод карцином на шийката на матката. Пациентката е бивш пушач.

Болната постъпи в увредено общо състояние. Афебрилна, с дребни влажни хрипове в дясната белодробна основа. Сърдечната дейност беше ритмична, с наличен систолен шум 2/6 степен по целия прекордиум. Черният дроб беше на ре-

брената дъга. Бяха налични тестовати отоци по долните крайници и деформация на пръстите на ръцете тип Jaccoud.

От изходните изследвания се установиха: анемичен синдром, данни за нехемолитична нормоцитна нормохромна анемия, Hb – 67 g/l, WBC – $7,36 \times 10^9/l$; Ly – 9,8%; NEUT – 87%; PLT – $358 \times 10^9/l$, повишени възпалителни маркери СУЕ – 75 mm/h; CRP – 17,60 mg/l; хипопротеинемия с хипоалбуминемия TP – 60,90 g/l; Alb – 22,4 g/l; креатинин – 453 $\mu\text{mol/l}$; K – 6,10 mmol/l. Чернодробните ензими бяха в норма, концентрацията на белтък в урината беше 2,76 g/l; eGFR, изчислен по MDRD – 9,7 ml/min. От имунологичните изследвания: anti-dsDNA screen > 200, ниски нива на C3 и C4, pANCA > 1:1280, отрицателни anti-PR3, anti-MPO и отрицателен квантиферонов тест. От рентгена на бели дробове и сърце се установи воалирана дясна белодробна основа с плевродиафрагмални адхезии (фиг. 1). От рентгенографията на длани и пръсти е налична анкилоза на радиокарпал-

ните, карпалните и карпометакарпалните стави вдясно. Луксация на някои от метакарпофалангеалните и интерфалангеалните стави (фиг. 2). От проведен нативен КТ на гръден кош се откриха дифузни едемни промени в подкожната мастна тъкан, двустранни плеврални изливи, вляво, слабо изразени, дифузно пръснати зони тип „матово стъкло“ и адхезионни промени в дясната белодробна основа (фиг. 3).

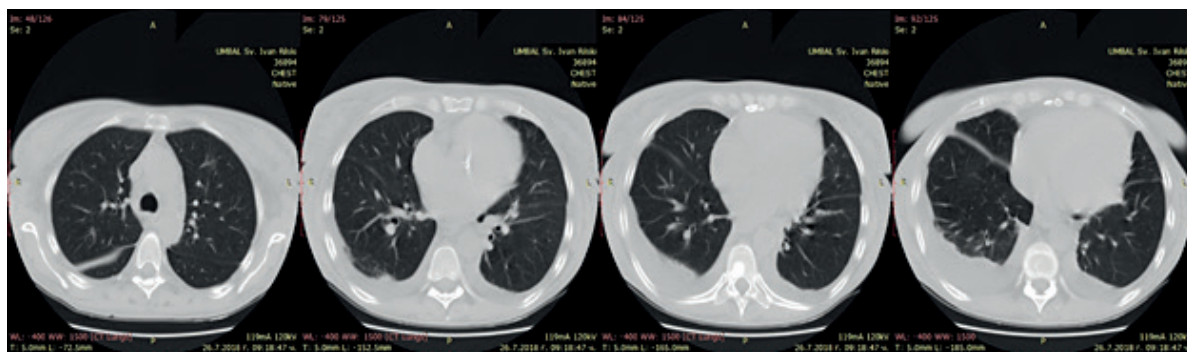
Започна се лечение с кръвопреливане на еритроцитен концентрат; 3 пулса с МП от 1 g; пулс с Ендоксан 500 mg; пулсове с Имуновенин (90 амп.); хуманалбумин; опити за стимулиране на диурезата с Фурантрил (5-10 амп./ден) и Фраксипарин 0,4 ml/ден. В хода на така провежданото лечение стойностите на Hb стигат до 91 g/l, острофазовите показатели се нормализират. Поради задържащите се стойности на креатинина, изразената азотемия (урея до 49 mmol/l) и персистиращата хипоалбуминемия се започна хемодиализа.



Фиг. 1. Изходна рентгенография на бели дробове и сърце



Фиг. 2. Изходна рентгенография на длани и пръсти



Фиг. 3. Изходен нативен КТ на гръден кош

Еднократният vomitus на хематинни материи наложи да се проведе гастроскопия, с която се установиха кандидозен езофагит, хиатална херния и хроничен гастрит. Ехография на коремните органи показва бъбреци със съхранени размери и дифузно повишена ехогенност на паренхима. Има данни за чернодробен застой, асцит, чернодробен хемангиом. От трансторакална ехокардиография не се визуализират вегетации, но има МИ III ст, AoII II ст, ТИ III ст, ФИ – 30%, перикарден излив около 70 ml. Последват още няколко кръвопреливания на еритроцитен концентрат и пулс с МП 1,0 g. Включиха се Ceftriaxone 1,0 g/дн. и Kandizol (300 mg).

След това се появила периферна цианоза и нарастващ по големина хематом по медиалната повърхност на лявото бедро, в мястото на централния венозен път, и в пубисната област. От проведените контролни изследвания се регистрираха: WBC – $18 \times 10^9/l$; LYM – 2,4%; NEUT – 95,6%, Hb – 102 g/l; отчете се спад на PLT – $75 \times 10^9/l$; хипоалбуминемия с хипопротеинемия; повишаване на чернодробните ензими ASAT – 193,10 U/l; ALAT – 411,50 U/l; GGT – 335 U/l; отрицателни серологични проби за хепатит А, В и С и промени в коагулационния статус – повишаване на D-dimer, първоначално до 625 ng/ml (< 255); спад на фибриногена първоначално до 1,93 g/l (2-4); aPTT, което не коагулира и PT – 23,4 sec.

През следващите 2 дни се спряха антибиотикът и приемът на антимикотик; спря се приложението на Фраксипарин; проведе се безхепаринова диализа; започна се с преливането на прясно замразена плазма и тромбоцитен концентрат. Въпреки това стойностите на тромбоцитите стигнаха до $8 \times 10^9/l$; D-dimer – 5535; Fbg – 0,85; PT – 32,8 sec; aPTT – 37 sec; ASAT – 2008; ALAT – 1850; LDH – 12297; GGT – 440. От алкално-киселинното равновесие: pH-7,35; pCO_2 -3,54 kPa; pO_2 -6,7 kPa; BEecf – 11,2 mmol/l; SBC-16,9 mmol/l; sat O_2 -84%.

Болната беше преведена в реанимация с тези показатели, където лечението продължи с МП 80 mg/дн., Ceftriaxone 1,0 g/ден и Fraxiparine 0,4 ml. От хемокултура се изолира Enterococcus faecalis, а от урокултура се изолира Enterococcus durans, което наложи смяната на Ceftriaxone с Unasyn 1,5 g/дн. От проведена контролна рентгенография на бели дробове и сърце е снижена просветляемостта на долния десен белодробен дял, неравно и неясно очертан е десният белодробен купол и има хиповентилационни промени (фиг. 4).



Фиг. 4. Контролна рентгенография на бели дробове и сърце

Лечението продължи с кислород 4-10 l/h; МП 100 mg/дн.; Unasyn – 1,5 g/дн.; аферезни тромбоцити; прясно замразена плазма; Еритропоетин 2000 E sc; Fraxiparine 0,2 – 0,4 ml/дн. и всекидневни или през ден хемодиализи. Болната разви гангрена на пръстите на ръцете и стъпалата, едновременно гингиворагия и тромбозирание на кръвта в централния венозен път. От последните лабораторни изследвания се регистрираха: WBC – $1,37 \times 10^9/l$; NEUT – 65,7%; LYM – 11,7%; Hb – 77 g/l; PLT – $24 \times 10^9/l$; креатинин – 283 μ mol/l; Урея – 35,09 mmol/l; K – 4,32 mmol/l; ASAT – 46,59 U/l; ALAT – 65,83 U/l; CRP – 63,07 mg/l.

Въпреки проведеното в пълен обем патогенетично лечение, полиорганната недостатъчност прогресира и завърши летално.

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА И ЗНАЧЕНИЕ НА PANCA ПРИ СЛЕ

Диференциалната диагноза, на първо място включва дисеминирана интравазална коагулопатия, при която се установяват следните промени – ниски тромбоцити; кървене и тромбоза; удължени PT и aPTT; висок D-dimer и подлежаща причина. На второ място, тромботична тромбоцитопенична пурпура, която се характеризира с ниски тромбоцити; няма кървене; налична е системна микросъдова тромбоза; нормални PT/aPTT; леко повишен D-dimer и 5-10% шистоцити от кръвна натрипка. На трето място, в диференциалнодиагностичния план влиза индуцираната от хепарин тромбоцитопения, при която няма кървене; налична е системна микросъдова тромбоза; нормални PT и aPTT и леко повишен D-dimer. На четвърто място е катастрофалният антифосфолипиден синдром със следната кон-

стелация: леко понижени или нормални стойности на тромбоцитите; остра съсирваемост едновременно на множество места; РТ и аРТТ в норма и леко завишен D-dimer.

Приехме, че на базата на насложена инфекция с *Enterococcus fecalis* и *Enterococcus durans* [2] болната разви дисеминирана интравазална коагулопатия, свързана с инфекцията [2] и с ANCA антитела [3], която протече с картината на полиорганна недостатъчност (дихателна и бъбречна недостатъчност и периферна гангрена) и голям хематом, довел до развитието на фатални коагулационни нарушения и завърши летално.

ЗНАЧЕНИЕ НА ВИСОКИЯ ТИТЪР НА рANCA ПРИ ЛУПУСЕН НЕФРИТ

рANCA се откриват чрез индиректна имунофлуоресценция при 20% от болните със системен лупус еритематодес. Срещат се при болни с лупусен нефрит, при които стойността на anti-dsDNA също е висока. Асоциират се с наличието на дифузен пролиферативен гломерулонефрит (клас IV). При пациентите с високи рANCA настъпват бърза прогресия към бъбреч-

на недостатъчност [5, 6]. Освен това възможно е върху лупусния нефрит да се развие свързаният с ANCA некротизиращ и бързопрогресиращ гломерулонефрит. Биопсиите на тези болни разкриват некротизиращ гломерулонефрит с фибриноидна некроза, руптура на гломерулната базална мембрана, вътре- и извънкапилярно отлагане на фибрин. Случаите се интерпретират, като показващи характеристики на ANCA-асоцииран некротизиращ и бързопрогресиращ гломерулонефрит и лупусен нефрит [7]. Известно е, че ANCA могат да причинят ендотелна увреда и последваща тромбоза [3]. За съжаление, при нашата пациентка не можахме да извършим пункционна бъбречна биопсия за верифициране на типа гломерулни и съдови увреждания поради тежкото общо състояние.

В заключение, представяме пациентка с висока активност на системен лупус, положителни рANCA и данни за дисеминирана интравазална коагулация на фона на ентерококов сепсис, голям хематом и васкулит. Въпреки адекватното лечение при пациентката се разви полиорганна недостатъчност, довела до фатален край.