

# Vzácný případ Goodpastureovy nemoci u batolete

MUDr. Eva Šváblová<sup>1</sup>; MUDr. Naděžda Šimánková<sup>1</sup>; MUDr. Martin Kment, Ph.D.<sup>2</sup>; doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha; <sup>2</sup>Pracoviště klinické a transplantační patologie IKEM, Praha

**KLÍČOVÁ SLOVA:** anti-GBM nemoc - děti - Goodpastureova nemoc - hematurie - chronické onemocnění ledvin

## Kazuistika

V našem kazuistickém sdělení popisujeme vzácný případ Goodpastureovy nemoci u dosud zdravého batolete.

Sedmnáctiměsíční pacientka s třídní anamnézou intermitentní makroskopické hematurie byla vyšetřena praktickým lékařem pro děti, který stav uzavřel jako akutní infekci močových cest. Nasazení perorální antibiotické léčby však nevedlo ke zlepšení klinického stavu dítěte. Dívka byla subfebrilní až febrilní, začala opakovaně zvracet a rozvinuly se u ní průjemovité stolice. Pro intoleranci perorálních antibiotik a suspekci na akutní pyelonefritidu byla pacientka přijata na pediatrické oddělení lokální nemocnice. Při přijetí byla dívka febrilní, bledá, normotenzní, byl zjištěn systolický šelest dvě šestiny nad hrotem a mírné otoky dolních končetin, diuréza byla normální. Při laboratorním vyšetření byla patrná mikrocytární anémie

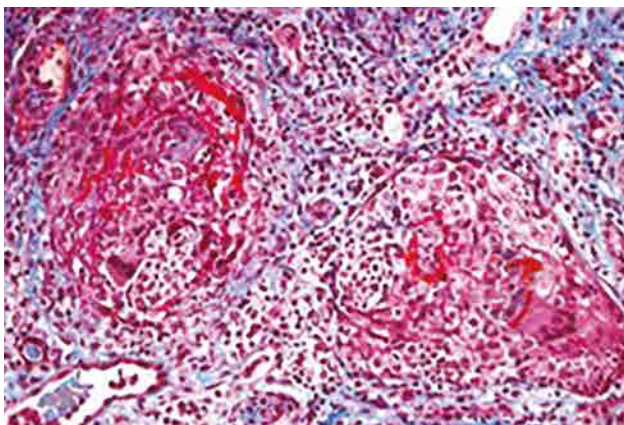
s tendencí k progresi, trombocytóza, snížená glomerulární filtrace, hypoalbuminémie a elevace hodnot renálních parametrů. Chemické vyšetření moči prokázalo hraniční leukocyturii a patologickou proteinurii i hematurii. Vzhledem ke zmíněným klinickým a laboratorním nálezům (**tab. 1**) bylo vysloveno podezření na akutní glomerulonefritidu a dívka byla přeložena na naše pracoviště.

Pro výraznou anémii jsme pacientce vstupně podali transfuzi erytrocytů. Při nálezů vysokých hodnot závažných parametrů a trvání febrilií jsme pokračovali v parenterální antibiotické léčbě. V rámci diferenciální diagnostiky možné infekční příčiny obtíží byla doplněna široká mikrobiologická vyšetření s negativním nálezem: výtěr z nazofaryngu na polymerázovou řetězovou reakci (PCR) respiračních virů, výtěr z krku, z rekta, PCR ze stolice, hemokultivace, PCR virů z plné krve – virus

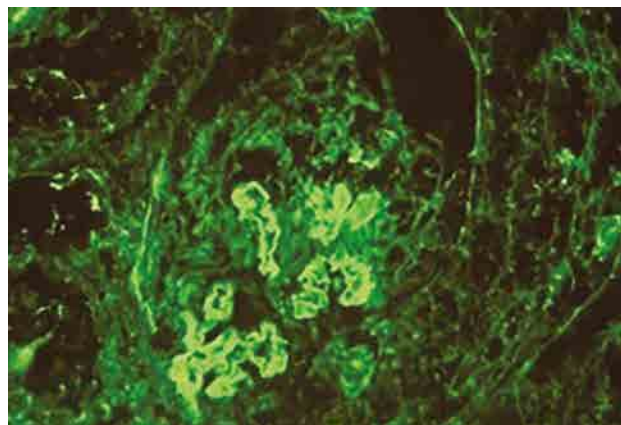
**TAB. 1** Vývoj biochemických parametrů během hospitalizace ve FN Motol

Biochemické parametry – krev	Příjem k hospitalizaci FN Motol	Dimise po měsíční hospitalizaci
Urea	9,8 mmol/l	10,8 mmol/l
Kreatinin	152 μmol/l	65 μmol/l
Hemoglobin	56 g/l	74 g/l
Trombocyty	1 599 × 10 <sup>9</sup> /l	597 × 10 <sup>9</sup> /l
CRP	132 mg/l	< 0,5 mg/l
Biochemické parametry – moč		
Protein-kreatininový index	1 006 mg/mmol kreatininu	285 mg/mmol kreatininu
Albumin-kreatininový index	128 mg/mmol kreatininu	176 mg/mmol kreatininu
Alfa-1-mikroglobulin	142,09 mg/l	

CRP – C-reaktivní protein.



OBR. 1 Barvení AFOG (Acid Fuchsin Orange G) – glomeruly s nekrózou a srpkem. Fotodokumentace renální biopsie – MUDr. Martin Kment, Pracoviště klinické a transplantační patologie, IKEM, Praha.



OBR. 2 Imunofluorescence – IgG-lineární pozitivita GBM v glomerulu zanikajícím pod srpkem. GBM – glomerulární bazální membrána; IgG – imunoglobulin G.

Epsteina-Barrové (EBV), cytomegalovirus (CMV), virus herpes simplex (HSV), virus varicella zoster (VZV), lidský humánní herpetický virus (HHV6), HHV7, parvovirus B19, adenovirus, sérologie *Toxoplasma gondii*, sérologie *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, brucelózy, tularemie, listeriózy, *Yersinia enterocolitica*, antigen rodů *Candida* a *Aspergillus*. Na ultrazvuku břicha byla popsána pouze difuzní parenchymová léze ledvin bez další patologie. Rentgen hrudníku ukázal pouze nevýrazný zánětlivý infiltrát vlevo parahilózně. Bylo doplněno základní imunologické vyšetření (imunoglobuliny, autoprotilátky: antinukleární protilátky [ANA], protilátky proti cytoplasmě neutrofilních leukocytů [ANCA], protilátky proti dvouvláknové DNA [dsDNA], protilátky proti extrahovatelnému nukleárnímu antigenu [ENA], C3 a C4 složka komplementu) – vše v normě. V moči přetrvával nález nefrotické proteinurie smíšeného rázu. Šestý den hospitalizace byla provedena renální biopsie s překvapivým nálezem – anti-GBM floridní nekrotizující glomerulonefritidy s objemnými epitelovými srpkami s rozsáhlým postižením všech glomerulů ve vzorku (obr. 1). V intersticiu byl nález difuzního lymfocytárního infiltrátu s počínající fibroprodukcí. Imunofluorescenční vyšetření odhalilo lineární depozita imunoglobulinu G (IgG) podél glomerulární bazální membrány (obr. 2), složka C3 byla pozitivní pouze fokálně v cévách. V séru byl následně zjištěn vysoký titer anti-GBM protilátek 18887 CU. Pacientce byl zaveden akutní hemodialyzační katétr a byla zahájena agresivní imunosupresivní léčba rychle progredující glomerulonefritidy. Podali jsme tři pulzy methylprednisolonu

(700 mg/m<sup>2</sup>) a zároveň bylo zahájeno podávání intravenózního cyklofosfamidu (6 dávek 500 mg/m<sup>2</sup> à 3 týdny). Pacientka podstoupila sérii imunoabsorpce (IA), celkem 18 procedur. Kortikoidní terapie byla následně převedena na perorální formu s postupným snižováním dávky. Pro anemizaci dostávala dívka během hospitalizace opakovaně transfuze erytrocytů. Pro hypertenzi jsme pacientce nasadili kombinaci betablokátoru (propranolol) a blokátoru kalciového kanálu (amlodipin) s dobrým efektem. Diuréza byla po celou dobu hospitalizace dostatečná. Pacientka byla zcela bez plicní symptomatologie, v rámci dovyšetření jsme navíc vzhledem k diagnóze doplnili výpočetní tomografi (CT) plic, která byla bez průkazu alveolární hemoragie. Po měsíčním pobytu na našem pracovišti jsme dívku propouštěli s výraznou renální lézí (glomerulární filtrace [GFR] 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), zároveň došlo k významnému poklesu koncentrace anti-GBM protilátek k hodnotě 620 CU. Pro trvající anémii při poklesu GFR jsme zahájili podávání darbepoetinu v dávce 1 µg/kg/14 dní. Krevní tlak byl před dimisí korigován kombinovanou antihypertenzní terapií (amlodipin, propranolol, ramipril).

Aktuálně (15 měsíců od manifestace onemocnění) je dívka ve velmi dobrém klinickém stavu, prospívá, neprodělala žádnou závažnou infekci. Laboratorní hodnoty prokazují zlepšení funkce ledvin, GFR 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (odpovídá chronickému onemocnění ledvin [CKD] 2. stupně), krevní tlak je v mezích normy na zavedené terapii, v moči přetrvává mírná proteinurie (protein-kreatininový index 50 mg/mmol, avšak negativní albuminurie), koncentrace anti-GBM protilátek je nízká – méně než 2,9 CU.

## KOMENTÁŘ

Goodpastureova nemoc (GN), jinak také nazývaná anti-GBM nemoc, je vzácná vaskulitida postihující malé cévy. Onemocnění je způsobeno v krvi cirkulujícími protilátkami namířenými proti bazální membráně glomerulů a plicních alveolů. V ledvi-

nách se nemoc projeví jako rychle progredující glomerulonefritida (RPGN), v plicích vzniká alveolární krvácení, to však nemusí být přítomno u všech pacientů. Uváděná incidence GN je < 2/1 000 000 obyvatel.<sup>1</sup> GN se typicky vyskytuje ve dvou

věkových kategoriích – ve třetí dekádě a poté v šesté až sedmé dekádě života. Výskyt GN v dětském věku je extrémně vzácný, představuje pouze asi 3 % všech případů RPGN.<sup>2</sup> Onemocnění často předchází plicní nebo renální inzult. Mezi nejčastější patří respirační infekci, kouření cigaret, litotrypse, ANCA asociovaná vaskulitida. Je popisována i léky indukovaná anti-GBM nemoc (tab. 2).<sup>3</sup> Pacienti udávají často v předchorobí nespecifické symptomy, jako je únava, bolesti kloubů, úbytek hmotnosti, horečky.

Manifestace GN probíhá pod obrazem RPGN v 80–90 %, plicní hemoragie různé závažnosti se rozvine u 25–60 % případů. Výjimečně se může GN projevit izolovaným plicním nálezem. Symptomatologie je variabilní a je závislá na závažnosti celkového stavu – dušnost, hemoptýza, bolesti na hrudi, hypertenze, otoky, hematurie a další. Postižen může být i centrální nervový systém, což se projeví nejčastěji vznikem křečí.<sup>4</sup>

V patogenezi nemoci hrají zásadní roli anti-GBM protilátky třídy IgG, které se váží na  $\alpha_3$ -řetězec kolagenu IV v glomerulární bazální membráně, který je zároveň přítomen i v alveolární bazální membráně. Tvorba protilátek může předcházet manifestaci choroby o mnoho měsíců. Následně dochází k aktivaci komplementu a k zánětlivé odpovědi neutrofilů.<sup>5</sup> Předpokládá se, že spouštěč (infekce, environmentální faktor) iniciálně způsobí odkrytí antigenního epitopu kolagenu s následnou tvorbou anti-GBM protilátek.<sup>6</sup> U části pacientů pozorujeme duální pozitivitu anti-GBM protilátek s protilátkami ANCA.

V rámci diagnostiky GN pátráme po přítomnosti anti-GBM protilátek v séru či v biotickém vzorku ledviny. Zvýšený titr sérových anti-GBM protilátek zjišťujeme u 90 % pacientů. V renální biopsii typicky nacházíme RPGN a přítomnost IgG podél glomerulárních kapilár, někdy též podél distálních tubulů. Vzácně může být namísto IgG zjištěna pozitivita IgA či IgM.

Terapie dětí s GN vychází z léčebných schémat pro dospělé pacienty. Podáváme intenzivní kombinovanou imunosupresi – kortikoidy (iniciálně tři pulzy methylprednisolonu, dále prednison), cyklofosfamid, zároveň zahajujeme eliminační léčbu – plazmaferézu nebo imunoabsorpci s cílem zastavit tvorbu anti-GBM protilátek, potlačit zánět a současně eliminovat již

**TAB. 2 Léky indukovaná Goodpastureova nemoc**

Monoklonální protilátky	alemtuzumab (anti-CD52), etanercept, adalimumab (anti-TNF $\alpha$ )
Inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce	nivolumab, pembrolizumab, tremelimumab, dabrafenib, trametinib
Vakcíny proti SARS-CoV-2	všechny typy

SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TNF $\alpha$  – tumor nekrotizující faktor alfa.

vytvořené protilátky a imunitní působky. Eliminační léčba je indikována do poklesu titru anti-GBM protilátek pod detekční mez či alespoň po dobu 14 dní.<sup>7</sup> V případě, že je podání cyklofosfamidu kontraindikováno, lze podat rituximab, monoklonální anti-CD20 protilátku, kterou někteří autoři doporučují i jako přídatnou terapii u velmi závažných případů.<sup>8</sup> Provedení transplantace ledviny je vhodné u jedinců v konečné fázi CKD, u kterých šest měsíců nedetekujeme anti-GBM protilátky, jelikož jejich přítomnost zvyšuje významně riziko rekurence onemocnění. De novo anti-GBM nemoc se může rozvinout u pacientů s X-vázaným Alportovým syndromem. Mezi experimentální léčbu GN řadíme imlifidázu – IgG degradující enzym *Streptococcus pyogenes* či léky cílící na cytokiny tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF $\alpha$ ) nebo interleukin 11. Prognóza onemocnění závisí na časnosti stanovení diagnózy, většina pacientů dosáhne sérologické remise, jednorocní mortalita dospělých pacientů dosahuje < 40 %, roční přežití ledvin je 25–30 %.<sup>3</sup> Vzhledem k minimálnímu výskytu GN v dětském věku však nemáme k dispozici pediatriká data.

Prezentujeme vzácný případ GN u batolete. Naše kazuistika dokládá, že je potřeba v diferenciální diagnostice glomerulonefritid u dětí myslet i na onemocnění, která se typicky vyskytují v dospělé populaci. Opoždění stanovení diagnózy GN u naší pacientky bylo dáno méně dramatickou manifestací nemoci i velmi raritním výskytem GN v takto časném věku.

#### LITERATURA

- McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1162–1172.
- Maliakkal JG, Hicks MJ, Michael M, et al. Renal Survival in Children with Glomerulonephritis with Crescents: A Pediatric Nephrology Research Consortium Cohort Study. *J Clin Med* 2020;9:2385.
- Bharati J, Jhaveri KD, Salama AD, Oni L. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease: Recent Updates. *Adv Kidney Dis Health* 2024;31:206–215.
- Gittins N, Basu A, Eyre J, et al. Cerebral vasculitis in a teenager with Goodpasture's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:3168–3171.
- Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun* 2014;48–49:108–112.
- Yang R, Hellmark T, Zhao J, et al. Levels of epitope-specific autoantibodies correlate with renal damage in anti-GBM disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1838–1844.
- de Graeff N, Groot N, Brogan P, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides – the SHARE initiative. *Rheumatology* 2019;58:656–671.
- Yang XF, Jia XY, Yu XJ, et al. Rituximab for the treatment of refractory anti-glomerular basement membrane disease. *Ren Fail* 2022;44:1123–1129.