



Kłębuszkowe zapalenie nerek w przebiegu zespołu autoimmunolinfoproliferacyjnego – opis przypadku

Glomerulonephritis in course of autoimmune lymphoproliferative syndrome – a case report

Anna Wieczorkiewicz-Plaza¹, Katarzyna Bernat-Sitarz², Beata Bienias¹, Karolina Kalicka¹, Przemysław Sikora¹

¹Klinika Nefrologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Klinika Immunologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

STRESZCZENIE

Zespół autoimmunolinfoproliferacyjny (ALPS) jest zespołem genetycznym o autosomalnym dominującym lub recesywnym sposobie dziedziczenia, charakteryzującym się łagodną limfoproliferacją oraz autoimmunizacją. Większość pacjentów z tą chorobą stanowią nosiciele heterozygotycznych mutacji genu kodującego receptor FAS, który w warunkach fizjologicznych poprzez połączenie ze swoim ligandem FASL aktywuje proces apoptozy limfocytów B i T. Rzadziej stwierdza się mutacje genu dla FASL oraz kaspazy 10 (CASP 10). Konsekwencją tych mutacji są zaburzenia regulacji procesów apoptozy, indukcja autoimmunizacji i rozwój niekontrolowanej limfoproliferacji. Do najczęstszych objawów klinicznych należą: limfadenopatia, hepato- i splenomegalia, cytopenie izolowane lub pancytopenia oraz choroby autoimmunizacyjne, takie jak zapalenie wątroby, naczyniówki, mózgu, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zespół Guillaina-Barrégo. Sporadycznie opisywane są glomerulopatie. Przedstawiamy przypadek 14-letniego chłopca z nawracającymi infekcjami dróg oddechowych, limfadenopatią, hepatosplenomegalią i pancytopenią, u którego rozwinęło się w wieku 12 lat kłębuszkowe zapalenie nerek. Z uwagi na kliniczne objawy sugerujące ALPS przeprowadzono diagnostykę immunologiczną, stwierdzając podwyższony poziom podwójnie negatywnych komórek T (DNT) i witaminy B12 oraz hipergammaglobulinemię. Badania genetyczne nie potwierdziły obecności mutacji w genach kodujących FAS i FASL, nie badano mutacji w genach kodujących CASP 10. U pacjenta pojawił się izolowany krwinkomocz, a po kilku miesiącach duży białkomocz (6 g/dobę), bez klinicznych objawów zespołu nerczykowego. W wyniku zastosowanej steroidoterapii uzyskano poprawę parametrów morfotycznych krwi po 10 dniach leczenia oraz ustąpienie białkomoczu po 8 tygodniach. Przedstawiony przypadek pokazuje, iż glomerulopatia może być jednym z objawów ALPS z dobrą reakcją na stosowane leczenie.

SŁOWA KLUCZOWE

ALPS, glomerulopatia, zespół autoimmunolinfoproliferacyjny

Received: 15.02.2017

Revised: 08.03.2017

Accepted: 10.03.2017

Published online: 28.04.2017

Adres do korespondencji: Dr n. med. Anna Wieczorkiewicz-Plaza, Klinika Nefrologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Antoniego Gębali 6, 20-093 Lublin, tel. +48 696 086 035, e-mail: anna.plaza@umlub.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl

**ABSTRACT**

Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) is a genetic disorder clinically characterized by chronic non-malignant lymphoproliferation and autoimmunity manifestations. The majority of patients with ALPS have mutations of the gene coding for the FAS receptor, which in normal conditions after integration with its ligand FASL, induces lymphocyte apoptosis. Mutations in genes encoding FASL or Caspase 10 (CASP 10) that activate the next step in programmed cell death were found in a handful of ALPS patients. Invalid lymphocyte homeostasis resulting from mutations in the FAS apoptotic pathway leads to autoimmunity and uncontrolled lymphoproliferation. Patients with ALPS commonly have lymphadenopathy, splenomegaly, cytopenias and multiple autoimmune disorders such as hepatitis, uveitis, encephalitis but glomerulonephritis is rarely observed. We describe a case of a 14-year-old boy with recurrent respiratory infections, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly and pancytopenia, who developed glomerulonephritis. Due to the suspicion of ALPS, laboratory investigations were extended to specific immunological tests. They revealed an elevated double negative T-cell (DNT) count, an elevated level of vitamin B12 and hypergammaglobulinemia. Although these findings suggested ALPS, no mutations in the FAS or FASL genes were found, however, the CASP 10 mutation was not examined. He presented with microscopic hematuria followed by heavy proteinuria (6g/day) without clinical features of nephrotic syndrome. Consecutive treatment with corticosteroids caused an increase in hemoglobin, neutrophil and platelet levels after ten days of treatment and complete remission of proteinuria after eight weeks. Our report shows that kidney involvement in the form of glomerulonephritis sensitive to corticosteroid treatment may be another feature of ALPS.

KEY WORDS

ALPS, glomerulonephritis, autoimmune lymphoproliferative syndrome

WSTĘP

Zespół autoimmunolimfoproliferacyjny (ALPS) jest zespołem genetycznym o autosomalnym dominującym lub recesywnym sposobie dziedziczenia, charakteryzującym się łagodną limfoproliferacją oraz autoimmunizacją [1]. Większość pacjentów z tą chorobą stanowią nosiciele heterozygotycznych mutacji genu kodującego powierzchniowy receptor FAS, który w warunkach fizjologicznych poprzez połączenie ze swoim ligandem FASL aktywuje proces apoptozy limfocytów B i T. Rzadziej stwierdza się mutacje genu dla FASL oraz kaspazy 10 (CASP 10), która bierze udział w dalszym procesie programowanej śmierci komórki [1]. Konsekwencją są zaburzenia regulacji procesów apoptozy, indukcja autoimmunizacji i rozwój niekontrolowanej limfoproliferacji [2]. Do najczęstszych objawów klinicznych należą: limfadenopatia, hepato- i splenomegalia, cytopenie izolowane lub pancytopenia oraz choroby autoimmunizacyjne, takie jak zapalenie wątroby, naczyńówki, mózgu, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zespół Guillaina-Barrégo. Sporadycznie opisywane są glomerulopatie [3].

OPIS PRZYPADKU

Przedstawiamy przypadek 14-letniego chłopca z nawracającymi infekcjami dróg oddechowych, limfadenopatią, hepatosplenomegalią i pancytopenią, u którego rozwinęło się zapalenie kłębuszków nerkowych (KZN). Od 3 r.ż. uwagę zwracały nawracające zapalenia krtani, a od 7 r.ż. pokrzywki o podłożu alergicznym – uczulenie na pyłki drzew, żółtko jaja kurzego, kakao i mąkę żytnią. Od 12 r.ż. obserwowano znaczne powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i nadobojczykowych oraz splenomegalię, miernie nasiloną niedokrwistość, małopłytkowość oraz leukopenię, a także izolowany krwinkomocz. W ramach wykonanych badań laboratoryjnych, z odchyień od normy stwierdzono podwyższony poziom IgA, IgE i witaminy B12 oraz obniżoną liczbę limfocytów T pomocniczych. Z uwagi na kliniczne objawy sugerujące ALPS przeprowadzono szczegółową diagnostykę w tym kierunku, stwierdzając dodatkowo podwyższony poziom podwójnie negatywnych komórek T (DNT) oraz komórek CD8+, a także obniżoną liczbę komórek NK. Badania wirusologiczne w kierunku aktywnego zakażenia EBV, CMV, HBV, HCV i HIV były ujemne. Diagnostyka obrazowa wykazała hepatosplenomegalię oraz powiększone węzły chłonne szyjne, nadobojczykowe, pachowe i krezkowe. Badania molekularne nie ujawniły obecności mutacji w genach kodujących FAS i FASL, a wykonanie diagnostyki w kierunku możliwych mutacji w genach kodujących CASP 10 nie było niestety osiągalne. W 12 r.ż. oprócz krwinkomoczu wystąpił również duży białkomocz (6 g/dobę) bez objawów klinicznych zespołu nerczycowego. Funkcja nerek pozostawała prawidłowa, nie obserwowano nadciśnienia tętniczego. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono hipergammaglobulinemię IgA



i IgG, podwyższone stężenie trójglicerydów. Nie wykazano obecności istotnych mian autoprzeciwciał cANCA, pANCA, ANA, anti GBM, dsDNA oraz czynnika RF, a poziomy składowych dopełniacza C3 i C4 znajdowały się w granicach normy. Obraz USG układu moczowego z oceną przepływów w naczyniach nerkowych był prawidłowy. Ze względu na brak zgody rodziców nie wykonano biopsji nerki. Ponieważ zastosowanie ACE-inhibitora (enalapril) w typowej dawce nefroprotektoryjnej nie doprowadziło do istotnej redukcji białkomoczu, biorąc pod uwagę chorobę podstawową, w leczeniu zastosowano prednizon w dawce 60 mg/m². Już po 10 dniach leczenia zauważono znacząco poprawę parametrów morfotycznych krwi, tj. wzrost poziomu hemoglobiny (z 9,2 g/dl na 11,7 g/dl), liczby granulocytów obojętnochłonnych (z 510 x 10³/ul do 1,33 x 10³/ul) oraz płytek krwi (z 135 x 10³/ul do 161 x 10³/ul). Po 3 tygodniach terapii uzyskano zmniejszenie, a po 8 tygodniach całkowite ustąpienie białkomoczu. Następnie rozpoczęto stopniową redukcję dawki prednizonu i kontynuowano ją do dawki 2,5 mg co 48 h, kiedy to wystąpił nawrót białkomoczu i ponowne pogorszenie parametrów morfotycznych krwi. W ten sposób empirycznie ustalono dawkę podtrzymującą na poziomie 5 mg codziennie, która nadal jest stosowana. Zastosowane leczenie spowodowało czasowe zmniejszenie limfadenopatii, ale bez wpływu na splenomegalię, obserwowano również redukcję epizodów infekcji dróg oddechowych.

DYSKUSJA

ALPS jest dość niedawno zdefiniowanym zespołem objawów klinicznych i laboratoryjnych opisanym po raz pierwszy w latach 90. ubiegłego wieku. Mimo iż znane są uwarunkowania genetyczne tej choroby, to jej patomechanizm wciąż pozostaje przedmiotem badań. W tym celu stworzono doświadczalny model tej choroby u myszy, które w wyniku mutacji genów FAS lub FASL rozwijają tzw. zespół lpr (*lymphoproliferation*)/gld (*generalized lymphadenopathy*) [4]. Najwięcej danych o ALPS pochodzi z National Institutes of Health Clinical Center (USA), który obecnie prowadzi badanie kliniczne nad przebiegiem naturalnym i charakterystyką zespołu oraz jego leczeniem. Do chwili obecnej opisano tam 150 pacjentów ALPS-FAS oraz 63 zdrowych nosicieli mutacji. Dowiedziono, że w przypadku mutacji genu kodującego FAS jego penetracja wynosi < 60% z mniejszą częstością u osób z mutacją zewnątrzkomórkowej molekuly [3]. Brak jest korelacji genotypowo-fenotypowej, a chorzy mogą rozwijać zarówno pełnoobjawowy zespół chorobowy, jak i izolowane limfadenopatie, choroby z autoagresji, a u krewnych – nosicieli mutacji – obserwowane są często pojedyncze objawy zespołu [3,5]. Wiadomo również, iż

mutacja wewnątrzkomórkowej molekuly receptora FAS sprzyja rozwojowi nowotworów, głównie chłoniaków ziarniczych i nieziarniczych [5,6]. Stwierdzono, że u płci męskiej częściej rozwija się postać pełnoobjawowa, co jest nietypowe dla chorób z autoagresji. Wydaje się, iż w patomechanizmie ALPS istotne znaczenie mają czynniki środowiskowe lub czynniki genetyczne do tej pory nieznane, odpowiedzialne za tzw. drugie uderzenie [5,6]. Spektrum obserwowanych objawów klinicznych ALPS jest bardzo szerokie. W praktyce klinicznej zazwyczaj pierwszym z nich jest splenomegalia z towarzyszącą limfadenopatią u zdrowego dotąd dziecka. Objawowe nawracające lub przewlekłe cytopenie występują głównie we wczesnym dzieciństwie z tendencją do ustępowania wraz z wiekiem. Większość pacjentów prezentuje epizody zasłabnięć, bledności, żółtaczki związanych z niedokrwistością hemolityczną, tworzenia się samoistnych wybroczyn oraz krawień spowodowanych małopłytkowością oraz infekcji bakteryjnych związanych z neutropenią [3,7]. Anemia jest zwykle stałym objawem, ze względu na kombinację kilku czynników, takich jak hipersplenizm, autoimmunizacja i niedobór żelaza. Eozynofilia i monocytopenia są również często obserwowane, aczkolwiek ich patogeneza nie jest jasna. Niedawno zaproponowano kryteria pozwalające na bardziej precyzyjne postawienie rozpoznania (tab. I). Cechą charakterystyczną, uznawaną obecnie za bezwzględne kryterium choroby, jest podwyższona liczba komórek CD3+αβ+ CD4-CD8- nazywanych podwójnie negatywnymi komórkami T (DNT). Natomiast poliklonalna hipergammaglobulinemia, podwyższony poziom witaminy B12 oraz obecność różnorodnych autoprzeciwciał należą do dodatkowych kryteriów ALPS obserwowanych u większości pacjentów z ALPS [1,3]. Zgodnie z nowymi kryteriami za diagnozę pewną uważa się spełnienie obu tzw. bezwzględnych kryteriów oraz jednego dodatkowego głównego. Diagnoza prawdopodobna stawiana jest w przypadku spełnienia obu bezwzględnych kryteriów oraz jednego dodatkowego pobocznego [8]. W przypadku braku potwierdzenia genetycznego choroby proponuje się określenie ALPS, a chorych traktuje się jako podejrzanych o ALPS. Nie zmienia to w praktyce sposobu postępowania [3].

Jak wspomniano we wstępie, opisane u naszego pacjenta kłębuszkowe zapalenie nerek jest rzadką manifestacją ALPS u ludzi, a częstą we wspomnianym mysim modelu choroby. W europejskim badaniu wielośrodkowym, obejmującym 90 pacjentów z ALPS dotyczyło ono tylko 2 pacjentów. U jednego z nich po okresie ostrej niewydolności nerek doszło do samoistnej remisji choroby, podczas gdy u drugiego rozwinął się klinicznie zespół nerczycowy wymagający leczenia. U obu pacjentów w biopsji nerki stwierdzono mezangialne KZN z obecnością półksiężyców i złogów IgA [5]. Opisano również przypadek chłopca, któ-



Tabela I. Zaktualizowane kryteria diagnostyczne dla ALPS oparte na First International ALPS Workshop 2009 r. [8]
Table I. Revised diagnostic criteria for ALPS based on First International ALPS Workshop 2009 [8]

Kryteria bezwzględne:	
1.	Przewlekła > 6 miesięcy niezłośliwa, nieinfekcyjna limfadenopatia i/lub splenomegalia
2.	Podwyższona liczba komórek CD3+αβ+ CD4-CD8- DNT (> 1,5% liczby całkowitej limfocytów lub > 2,5% limfocytów CD3+) z prawidłową lub podwyższoną liczbą limfocytów
Kryteria dodatkowe:	
Główne:	
1.	Defekt apoptozy indukowanej aktywacją FAS
2.	Mutacja genu FAS, FASL lub CASP 10
Poboczne:	
3.	Podwyższony poziom sFASL (> 200 pg/ml), podwyższony poziom IL-10 (> 20 pg/ml), podwyższony poziom witaminy B12 (> 1500 ng/L), podwyższony poziom IL-18 (> 500 pg/ml)
4.	Typowy obraz immunohistopatologiczny opisany przez ekspertów
5.	Autoimmunologiczne cytopenie (anemia hemolityczna, trombocytopenia, neutropenia) z hipergammaglobulinemią
6.	Dodatni wywiad rodzinny w kierunku niezłośliwych i nieinfekcyjnych chorób limfoproliferacyjnych z lub bez autoimmunizacji

ry przebył w okresie niemowlęcym glomerulopatię, która miała postać zespołu nefrytycznego, natomiast objawy sugerujące ALPS rozwinęły się dopiero po kilku latach. W biopsji nerki, wykonanej już po rozpoznaniu choroby podstawowej, stwierdzono mezangialne KZN ze zmianami w śródmiąższu pod postacią nacieków z limfocytów i komórek plazmatycznych. W badaniu genetycznym pacjenta i członków rodziny stwierdzono mutacje genu FAS. Co ciekawe, u wujka oraz ciotki chłopca (nosicieli mutacji) w dzieciństwie rozpoznano glomerulopatię, których objawy ustąpiły bez specjalistycznego leczenia [9]. Inny przypadek dotyczył dziewczynki z mutacją FAS, u której objawy KZN wystąpiły w wieku 6 lat. W biopsji nerki stwierdzono zmiany typowe dla V klasy tocznia układowego wg WHO. Po zastosowaniu steroidów w wysokich dawkach uzyskano remisję choroby, jednak w dalszym jej przebiegu pacjentka wymagała zastosowania cyklofosfamidu z powodu zajęcia CUN [10]. U innej chorej glomerulopatię rozpoznano już w wieku 2 lat, czemu towarzyszyło upośledzenie funkcji nerek, a w biopsji ujawniono mezangialne KZN z obecnością półksiężyców. Po splenektomii wykonanej z powodu nasilonej anemii objawy niewydolności nerek

ustąpiły, a w kolejnych badaniach utrzymywał się jedynie śladowy białkomocz [4]. Wyniki badań wielośrodkowych pozwoliły na zmianę podejścia do choroby i jej leczenia. Obecnie w terapii jako leki pierwszego rzutu zaleca się glikokortykoidy. Korzystny efekt się uzyskuje się również przy użyciu mykofenolanu mofetilu i sirolimusa. W szczególnych przypadkach stosowany jest rituximab. Zaleca się natomiast unikanie splenektomii [7,8].

WNIOSKI

W monitorowaniu pacjentów z ALPS należy brać pod uwagę możliwość rzadkiej manifestacji choroby pod postacią kłębuszkowego zapalenia nerek. Przebiega ono najczęściej z prawidłową funkcją nerek, z dobrą odpowiedzią na stosowane leczenie glikokortykoidami w wysokich dawkach, co przyczynia się również do złagodzenia objawów pozanerkowych. Konieczna wydaje się natomiast stała terapia immunosupresyjna w dawkach podtrzymujących remisję.

PIŚMIENNICTWO

1. Sneller M.C., Wang J., Dale J.K., Strober W., Middleton L.A., Choi Y., Fleisher T.A., Lim M.S., Jaffe E.S., Puck J.M., Lenardo M.J., Straus S.E. Clinical, immunologic, and genetic features of an autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with abnormal lymphocyte apoptosis. *Blood*. 1997; 89: 1341–1348.
2. Fisher G.H., Rosenberg F.J., Straus S.E., Dale J.K., Middleton L.A., Lin A.Y., Strober W., Lenardo M.J., Puck J.M. Dominant interfering Fas gene mutations impair apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Cell* 1995; 81(6): 935–946.
3. Rao K.V., Oliveira J.B. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood* 2011; 118: 5741–5751.
4. Sneller M.C., Straus S.E., Jaffe E.S., Jaffe J.S., Fleisher T.A., Stetler-Stevenson M., Strober W. A novel lymphoproliferative/autoimmune syndrome resembling murine lpr/gld disease. *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 334–341.
5. Neven B., Magerus-Chatinet A., Florin B., Gobert D., Lambotte O., De Somer L., Lanzarotti N., Stolzenberg M.C., Bader-Meunier B., Aladjidi N., Chantre C., Bertrand Y., Jeziorski E., Leverger G., Michel G., Suarez F., Oksenhendler E., Hermine O., Blanche S., Picard C., Fischer A., Rieux-Laucat F. A survey of 90 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome related to TNFRSF6 mutation. *Blood* 2011; 118: 4798–4807.
6. Price S., Shaw P.A., Seitz A., Joshi G., Davis J., Niemela J.E., Perkins K., Hornung R.L., Folio L., Rosenberg P.S., Puck J.M., Hsu A.P., Lo B.,



Pittaluga S., Jaffe E.S., Fleisher T.A., Rao V.K., Lenardo M.J.. Natural history of autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with FAS gene mutations. *Blood* 2014; 123: 1989–1999.

7. Teachey D.T. New advances in the diagnosis and treatment of autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr. Opin. Pediatr.* 2012; 24: 1–8.

8. Oliveira J.B., Blesing J.J., Dianzani U., Fleisher T.A., Jaffe E.S., Lenardo M.J., Rieux-Laucat F., Siegel R.M., Su H.C., Teachey D.T., Rao V.K. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune

lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood* 2010; 116: e35–e40.

9. Kanegane H., dos Santos Vilela M.M., Wang Y., Futatani T., Matsukura H., Miyawaki T. Autoimmune lymphoproliferative syndrome presenting with glomerulonephritis. *Pediatr. Nephrol.* 2003; 18: 454–456.

10. Vaishnav A.K., Toubi E., Ohsako S., Drappa J., Buys S., Estrada J., Sitarz A., Zemel L., Chu J.L., Elkon K.B. The spectrum of apoptosis defects and clinical manifestations, including systemic lupus erythematosus, in humans with CD95 (Fas/ APO-1) mutations. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 1833–1842.