

PULMORENALINIS SINDROMAS

Emilija Judickienė

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Įvadas. Pulmorenalinis sindromas (PRS) yra reta, gyvybei grėsminga būklė, kuri susideda iš difuzinio kraujavimo į alveoles ir greitai progresuojančio glomerulonefrito. PRS susijęs su dideliu sergamumu ir mirštamumu (25-50 proc.), todėl labai svarbu greita šio sindromo diagnostika ir gydymas. Tačiau PRS diagnostika sukelia daug iššūkių, nes patofiziologinis, klinikinis ir radiologinis ligos manifestavimas priklauso nuo jį sukėlusios pagrindinės ligos. Daugiausia PRS sukeliančio ligos yra su antineutrofiliniais citoplazminiais antikūnais (ANCA) susijęs vaskulitas ir antikūnų prieš glomerulų bazinę membraną (anti-GBM) liga. PRS medikamentinis gydymas priklauso nuo jį sukėlusios patologijos, tačiau dažniausiai tai yra imunosupresinis gydymas, todėl labai svarbu paneigti galimą infekciją, prieš pradedant skirti imunosupresantus. Tam tikrais atvejais gydymas gali būti derinamas su plazmaferezėmis. Esant sunkiai ligos eigai, reikalingas gydymas intensyviosios terapijos skyriuje, skiriant organų pakaitinę terapiją (dirbtinę plaučių ventiliaciją ir/arba hemodializę).

Epidemiologija ir patogenezė. Pagrindinė plaučių pažeidimo priežastis PRS metu yra smulkiųjų kraujagyslių vaskulitas (arteriolių, kapiliarų ir venulių), kurį sukelia uždegiminis procesas, dažniausiai sukeltas neutrofilų infiltracijos į kraujagyslių endotelį. Šie procesai sukelia plaučių kraujagyslių sienelės vientisumo pažeidimą ir nekrozę, perfuzijos sutrikimus, kurie leidžia eritrocitų ekstravazaciją į alveoles, taip sukeldami difuzinį kraujavimą į alveoles.

Inkstuose PRS metu dažniausiai stebimas greitai progresuojantis / puseūnulinis glomerulonefritas, taip pat fibrinoidinė nekrozė, smulkiųjų kraujagyslių trombozė. Inkstų

kanalėlių atrofija ir fibrozė yra blogos ligos prognozės požymis. Nekrotizuojančios granuliuotos ir smulkiųjų kraujagyslių vaskulitas randami retai.

Pulmorenalinis sindromas gali būti sukeltas įvairių patologijų, ~70 proc. visų PRS atvejų yra susiję su ANCA asocijuotu vaskulitu, ~20 proc. - sukelia imuninių kompleksų vaskulitai (ANCA neigiami vaskulitai) kartu su anti-GBM liga, likusios priežastys PRS sukelia retai ir sudaro ~10 proc. Pulmorenalinio sindromo priežastys pateikiamos **1 lentelėje**.

ANCA susijęs vaskulitas (AAV). AAV apima mikroskopinį poliangentą (MPA), granuliomatozę su poliangitu (GPA) ir eozinofilinę granuliomatozę su poliangitu (EGPA). ANCA antikūnai randami net 95 proc. pacientų, sergančių AAV, ir leidžia pagrįsti MPA, GPA ir EGPA diagnozes. ANCA gali būti nustatomi netiesioginės imunofluorescencijos metodu arba ELISA. Antikūnai būna dviejų tipų, nukreipti prieš proteinazę-3 (PR3) arba prieš mieloperoksidazę (MPO).

Granuliomatozė su poliangitu sukelia imuninės kilmės kraujagyslių vaskulitą. GPA reikia įtarti pacientams, kuriems pasireiškia viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų pažeidimas ir glomerulonefritas. Apie 90 proc. pacientų, sergančių GPA, kvėpavimo sistemos pažeidimo simptomai yra kosulys, kraujavimas iš plaučių, dusulys, otitai, sinusitai. GPA paplitimas yra 1020 atvejų milijonui gyventojų.

Mikroskopinio poliangito paplitimas yra apie 20 atvejų milijonui gyventojų. MPA pasireiškia greitai progresuojančiu nekrotiniu glomerulonefritu (8090 proc. pacientų), odos pažeidimais, artralgija, plaučių pažeidimas nustatomas rečiau nei prie GPA (2550 proc.

1 lentelė. Pulmorenalinio sindromo priežastys

| | |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ANCA teigiami vaskulitai | Granulimatozė su poliangitu Mikroskopinis poliangitas Eozinofilinė granulimatozė su poliangitu |
| ANCA neigiami vaskulitai | IgA liga Krioglobulinemija |
| Antikūnų prieš glomerulų bazinę membraną liga (Goodpasture sindromas) | |
| Autoimuninės jungiamojo audinio ligos | Sisteminė raudonoji vilkligė Sisteminė sklerozė Polimiozitas |
| Vaistų sukeltas vaskulitas | Kokainas D-penicilaminas Hidralazinas |
| Idiopatinis PRS | |

Santrumpos: ANCA – antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai; IgA – imunoglobulinas A; PRS – pulmorenalinis sindromas.

pacientų), tačiau kraujavimas iš plaučių būna dažniau.

Eozinofilinės granulimatozės su poliangitu paplitimas yra 13 atvejai milijonui gyventojų. EGPA kliniškai pasireiškia astma, sinusitu, nosies polipoze, ligai progresuojant vystosi eozinofilija ir vaskulitas. Eozinofilinė infiltracija gali sukelti įvairių organų pažeidimą (širdies, odos, nervų sistemos), inkstų pažeidimas yra retesnis nei prie kitų AAV. ANCA būna teigiama tik apie 3040 proc. pacientų, tačiau jų radimas susijęs su sunkesne ligos eiga.

Anti-GMB liga (*Goodpasture* sindromas) yra labai reta. Jos paplitimas vienas atvejis milijonui gyventojų, dažniausiai pasireiškia 2030 metų amžiuje. Anti-GMB ligą sukelia antikūnai (dažniausiai IgG klasės), nukreipti prieš IV tipo kolageną (jo alfa-3 grandinės nekolageninį domeną (NC1)). Šie antigenai daugiausia išreikšti ant glomerulų ir alveolinių kapiliarų pamatinės membranos, tačiau randami ir inkstų kanalėlių, ragenos, sraigės pamatinėse membranose. Anti-GMB antikūnai, prisijungę prie bazinės membranos, ak-

tyvuoja komplemento sistemą ir proteazes. Inkstuose šis procesas sukelia Baumano kapsulės ir filtracijos sutrikimus, vedančius prie proteinurijos ir pusmėnulių formavimosi glomeruluose. Plaučiuose stebima alveolinių kapiliarų sienelės nekrozė, kuri kliniškai pasireiškia difuziniu kraujavimu į alveoles (pasireiškia ~60 proc. pacientų). Rūkymas, prieš tai persirgtos respiracinės infekcijos, inhaliuojamų toksinų vartojimas (pvz., kokaino) yra rizikos veiksniai išsivystyti kraujavimui iš plaučių sergant anti-GMB liga.

Klinikiniai požymiai ir diagnostika. PRS klinikiniai požymiai priklauso nuo jį sukėlusios ligos, tačiau kraujavimas iš plaučių ir glomerunefritas yra būtini simptomai. Įtariant PRS, labai svarbu nuodugniai surinkti anamnezę apie gretutines ligas (astmą, sinusitus, autoimunines jungiamojo audinio ligas), narkotikų vartojimą, klinikinio tyrimo metu atkreipti dėmesį į sąnarių patinimus, akių, odos, nosies ir burnos pažeidimus. Glomerulonefritą reikėtų įtarti esant pokyčiams šlapimo tyrime – proteinurijai, mikroskopiniai hematurijai, eritrocitiniams cilindrams ir

padidėjus šlapimo nusėdimui. Kraujo tyrime randamas padidėjęs kreatinino kiekis. Kraujavimas iš plaučių dažniausiai pasireiškia kraujo atkosėjimu – hemoptize. Ji gali būti įvairaus laipsnio, tačiau apie trečdalį pacientų, esant kraujavimui iš plaučių, hemoptizė nepasireiškia. Kitų respiracinių simptomų pasireiškimas, kosulio, dusulio, esant hemoglobino sumažėjimui, gali padėti įtarti PRS. Apie 50 proc. pacientų dėl kraujavimo iš plaučių išsivysto kvėpavimo funkcijos nepakanakumas, reikalaujantis gydymo intensyviosios terapijos skyriuje ir mechaninės ventiliacijos.

Įtariant kraujavimą iš plaučių indikuotina atlikti bronchoskopiją su bronchoalveoliniu lavažu (BAL). Šis tyrimas nerodo kraujavimo priežasties, tačiau patvirtina kraujavimą. BAL citologiniame tyrime stebimi makrofagai su hemosiderino intarpais. Tyrimo metu taip pat galima paimti medžiagos tyrimui dėl galimos infekcijos, nes PRS dažnai painiojamas su pneumonija, retais atvejais PRS gali būti sukeltas pneumonijos.

Esant difuziniam kraujavimui į alveoles plaučių funkcijos tyrimo metu galima rasti padidėjusį anglies monoksido (CO) sunaudojimą, dėl kraujo ekstravazacijos. DLCO (CO perne-

šimo veiksnys) būna padidėjęs daugiau kaip 30 proc. Dažniausiai šis tyrimas PRS metu neatliekamas dėl sunkios pacientų būklės.

PRS etiologijai diagnozuoti labai svarbūs laboratoriniai tyrimai. Kraujo tyrime galima rasti normocitinę normochrominę anemiją (dėl kraujavimo į plaučius), padidėjusį šlapalą ir kreatiną (dėl glomerulonefrito). Taip pat svarbu atlikti koaguliogramą, kuri gali rodyti antrines kraujavimo priežastis. Trombocitopenija būdinga prie sisteminės raudonosios vilkligės (SRV). Eozinofilija leidžia įtarti EGPA. Imunologiniuose kraujo tyrimuose galime stebėti padidėjusį ANCA titrą, o tai leidžia įtarti AAV. Anti-GMB antikūnų padidėja prie anti-GMB ligos. Antikūnai prieš dvigubą DNR spiralę yra itin specifiški sistemei raudonajai vilkligėi (SRV), o anti-C1q antikūnai susiję su inkstų liga sukelta SRV. Lupus antikoaguliantas ir antikūnai prieš kardiolipiną randami esant antifosfolipidiniam sindromui, plaučių embolijai. Reumatoidinis faktorius padidėjimas ir antikūnų prieš ciklinį citrulininį peptidą (anti-CCP) radimas būdingas reumatoidiniam artritui. Sergantiems sisteme skleroze randami anti-Scl70 antikūnai. Teigiami hepatitų tyrimai ir krioglobulinai stebimi esant krioglobulinemijai.

2 lentelė. Serologiniai ir pataloginiai tyrimai randami prie vaskulito sukkelto PRS.

| | GPA | MPA | EGPA | Anti-GMB liga |
|-------------------------------|-----------------|----------------|----------------------------------|-------------------|
| Serologiniai tyrimai: | ANCA | ANCA | ANCA | Anti-GMB |
| jautrumas | 60–90 proc. | 60–70 proc. | 30–40 proc. | 90–100 proc. |
| tikslinis antigenas | PR-3 (75 proc.) | MPO (65 proc.) | MPO (45 proc.) PR-3 (5 proc.) | IV tipo kolagenas |
| Patologiniai pokyčiai: | | | | |
| nekrotizuojantis vaskulitas | + | + | + | +/- |
| granulomos | + | - | + | - |

Santrumpos: GPA – granulomatozė su poliangitu, MPA – mikroskopinis poliangitas, EGPA – eozinofilinė granulomatozė su poliangitu, anti-GMB liga – antikūnų prieš glomerulų bazinę membraną ligą, ANCA – antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai, PER-3 – proteinazė-3, MPO – mieloperoksidazė, anti-GMB – antikūnai prieš glomerulų bazinę membraną.

Krūtinės ląstos rentgenogramose esant PRS dažniausiai matomi abipusiai plaučių pokyčiai su ir (be) orinėmis bronchogramomis. Pokyčiai paprastai stebimi vidurinėse ir apatinėse plaučių dalyse, tačiau net apie ketvirtadalį pacientų rentgenogramos gali būti be pokyčių. Krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos (KT) tyrime matomos konsolidacijos ir matinio stiklo zonos, tarp nepažeistų plaučių zonų. Kavitacijos dažniausiai stebimos esant GPA, panašius pokyčius taip pat gali sukelti nekrozuojanti pneumonija, tuberkuliozė, navikinis procesas, todėl labai svarbi šių ligų diferencinė diagnostika. EGPA būdingas kvėpavimo takų sienelių suplonėjimas ir dauginiai maži židiniai, be kavitacijos. KT angiografija gali padėti lokalizuoti kraujavimo šaltinį, parodyti esamas kraujagyslines malformacijas. Adenopatija PRS yra nebūdingas požymis, todėl jai esant reikėtų pagalvoti apie kitą galimą patologiją – infekciją, maligninį procesą.

Išliekant neaiškiai PRS priežastčiai, rekomenduojama atlikti inkstų arba plaučių audinio biopsiją. Dažniau yra atliekama inkstų biopsija. Plaučių biopsiją rekomenduojama atlikti tik tada, jei diagnozės neįmanoma nustatyti kitais tyrimais, nes biopsija, ypač esant sunkiai paciento būklei, turi daug rizikos veiksnių. Torakoskopinė plaučių biopsija, dėl galimo gausesnės biopsinės medžiagos paėmimo yra labiau pageidautina nei transbronchinė.

Gydymas. PRS mirštamumas yra didelis, todėl gydymas turi būti pradėtas kuo greičiau. PRS gydymas priklauso nuo jį sukėlusios priežasties, tačiau daugeliu atveju jį sudaro imunosupresinė terapija, plazmaferezė. Prieš pradėdant imunosupresinį gydymą, labai svarbu atmesti galimą infekciją. Esant sunkiai ligos eigai, progresuojant dauginiam organų nepakankamumui, reikalingas gydymas intensyvosios terapijos skyriuje, skiriant pakaitinę inkstų terapiją, mechaninę ventiliaciją, hemodinamikos palaikymą inotropiniais vaistais.

Nepaisant adekvataus skiriamo gydymo ~66 proc. pacientų ketverių metų eigoje išsivysto terminalinės stadijos inkstų nepakankamumas, reikalaujantis inkstų transplantacijos.

PRS gydymas, sukeltas AAV. Imunosupresantai yra svarbiausia sudedamoji grandis gydant PRS, sukeltą AAV. Gydymas pradedamas nuo indukcijos fazės, dažniausiai skiriama metilprednizolono pulsterapija (0,51g/parai, 35 dienas), po pulsterapijos dozė sumažinama iki 1mg/kg, vėliau gliukokortikoidų (GKK) dozė mažinama laipsniškai. Esant išplitusiai arba sunkiai ligos eigai, rekomenduojama derinti gydymą GKK su kita imunosupresine terapija – ciklofosfadu, rituksimabu. Plazmaferezė derinimas su imunosupresiniu gydymu kelia daug diskusijų, vieni tyrimai rodo, kad tai padeda išsaugoti inkstų funkciją, ypač kai kreatinino koncentracija plazmoje >500 μmol/L, kituose – plazmaferezė nauda prie AAV sukkelto PRS abejotina. Palaikomąjį gydymą mažomis GKK dozėmis rekomenduojama tęsti mažiausiai 18 mėn. Esant teigiamiems PR3-ANCA, gydymą GKK rekomenduojama tęsti mažiausiai dvejus metus, dėl didesnės ligos atkryčio rizikos. Dėl didelio ciklofosfamido toksiškumo ilgalaikio naudojimo atvejais, palaikomajai imunosupresinei terapijai jis nerekomenduojamas. Palaikomajam gydymui rekomenduojama tęsti mažų dozių GKK skyrimą, derinant su azatioprinu, rituksimabu, metotreksatu arba mikofenolato mofetiliu.

Anti-GMB ligos gydymas. Plazmaferezė yra auksinis standartas anti-GMB ligos gydyme. Dažniausiai plazmaferezė kursas trunka 14 dienų, tačiau gali būti ir ilgesnis, iki kol anti-GMB antikūnai normalizuojasi. Kartu skiriamas imunosupresinis gydymas GKK (dažniausiai prednizolonu 1 g/kg) ir ciklofosfamidu. Anti-GMB ligos atkrytis po skirto gydymo yra <3 proc.

3 lentelė. PRS gydymo algoritmas

| PRS sukėlusī liga | | Indukcinis gydymas | Palaikomasis gydymas |
|-------------------|------|-----------------------------|-----------------------------------|
| AAV | GPA | GKK, CYC/rituksimabas, | GKK, AZA/MTX/CYC/ rituksimabas |
| | MPA | apsvarstyti plazmaferezės | |
| | EGPA | | |
| Anti-GMB liga | | GKK, CYC/MMF, plazmaferezės | MMF/AZA |

Santrumpos: PRS – pulmorenalinis sindromas, AAV – ANCA asocijuotas vaskulitas, GPA – granulomatozė su poliangu, MPA – mikroskopinis polianguitas, EGPA – eozinofilinė granulomatozė su poliangu, anti-GMB liga – antikūnų prieš glomerulų bazinę membraną ligą, GKK – gliukokortikoidai, CYC – ciklofosfamidai, MMF – mikofenolato mofetilis, AZA – azatioprinai, MTX – metotreksatas.

Apibendrinimas. Pulmorenalinis sindromas yra gyvybei pavojinga būklė, galinti pasibaigti mirtimi. Greita šio sindromo diagnostika, pacientų gyvybinių funkcijų stebėseną, infekcijų paneigimas ir greitas imunosupresinio gydymo pradėjimas, esant indikacijoms derinant su plazmaferezėmis yra pagrindiniai aspektai norint sumažinti mirtingumą nuo PRS. PRS diagnostikoje ir gydyme dalyvauja multidisciplininė gydytojų komanda, kurią dažniausiai sudaro pulmonologas, nefrologas, reumatologas, sunkiais atvejais būtinas intensyviosios terapijos gydytojų dalyvavimas.

Literatūra

- Boyle N, O'callaghan M, Ataya A, et al. Pulmonary renal syndrome: a clinical review. *Breathe* [Internet]. 2022; 18(4).
- Papiris SA, Manali ED, Kalomenidis I. Bench-to bedside review: Pulmonary-renal syndromes - An update for the intensivist. *Crit Care*. 2007; 11(3): 1–11.
- Stephen C West, Nishkantha Arulkumaran, Philip W Ind, Charles D Pusey, Pulmonary-renal syndrome: a life threatening but treatable condition, *Postgraduate Medical Journal*, 2013; 89(1051): 274283.
- Chakera A, O'Callaghan C. Pulmonary renal syndromes. *Essentials Clin Pulmonol*. 2018; 691–697.
- McCabe C, Jones Q, Nikolopoulou A. Pulmonary-renal syndromes: An update for respiratory physicians. *Respir Med*. 2011; 105(10): 1413–21.
- Danila E., Zablockis R., Gruslys V. et al. Klinikinė pulmonologija III tomas 2021; 14621496.
- Rout P, Garlapati P, Qurie A. Granulomatosis With Polyangiitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
- Hashmi MF, Jain V, Rout P. Microscopic Polyangiitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
- Chakraborty RK, Aeddula NR. Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
- Lee RW, D'Cruz DP. Pulmonary renal vasculitis syndromes. *Autoimmun Rev*. 2010 ;9(10): 657–60.
- McAdoo SP, Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12(7): 1162–72.
- Park MS. Diffuse alveolar hemorrhage. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2013; 74(4): 151–62.
- The diffuse alveolar hemorrhage syndromes - UpToDate 2024. <https://www.uptodate.com/contents/the-diffuse-alveolar-hemorrhage-syndromes>