

R A D O V I

KNJIGA LXXX

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 22

Urednik
GRUJICA ŽARKOVIĆ,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

Tehnički urednik
ENES EKIĆ



SARAJEVO
1984

MOMIR MACANOVIĆ, DŽEMAL REZAKOVIĆ, MIDHAT HARAČIĆ,
SLAVKO GOLEMAC i DUNJA VERBIĆ

PLAZMAFEREZA U LIJEČENJU BUBREŽNIH OBOLJENJA

U V O D

U toku posljednjih 15 godina rasvijetljeni su osnovni imunološki patogenetski mehanizmi glomerulonefritisa. Imuni reaktanti (antitijela protiv struktura glomerula, antitijela protiv drugih endogenih ili egzogenih antigena ili antigen/antitijelo kompleksi lokalizuju imunsku reakciju u glomerulu i aktiviraju medijatore imune reakcije (sistem komplementa, polimorfonuklearne leukocite, makrofage, sistem koagulacije krvi), što rezultira kliničkim i morfološkim manifestacijama klasificiranim u različite forme glomerulonefritisa.

Mada su osnovni imunopatogenetski mehanizmi rasvijetljeni, malo je spoznaja o inicijalnim i predisponirajućim faktorima, a također je bilo malo mogućnosti uticaja na tok bolesti, odnosno uspješno liječenje.

Metoda koja pruža mogućnost efikasnog djelovanja na imune reaktante i medijatore imune reakcije je plazmafereza. Izmjenom plazme i njenom supstitucijom rastvorom albumina moguće je iz krvi u značajnoj mjeri odstraniti antitijela, imune komplekse, komplement i druge proteine. Ova metoda je primijenjena u nizu bolesti: reumatoidnom artritisu (Bjelle et al., 1981), hroničnom egzoftalmusom (De Rosa et al., 1982), Eaton-Lambert sindromu (Dau, Denys, 1981), hemofiliji A (Salmassi et al., 1982; Erskine, 1982), miasteniji gravis (Dau, 1980; Puuyau et al., 1982), Guillain-Barreovom sindromu (Fiorini et al., 1982), krioglobulinemiji (Ginder et al., 1982), psorijazi (Valbonesi et al., 1982), hereditarnom angioneurotskom sindromu (Young et al., 1982), postpartalnom hemolitičko-uremičnom sindromu (Spencer et al., 1982), sistemnom lupus eritematodesu (Kater et al., 1981).

Plazmafereza je primijenjena i u antitijelima protiv glomerularne bazalne membrane uslovljenih bubrežnih bolesti. Mada smo liječenje provodili i u nizu drugih patoloških stanja, u ovom radu ćemo prikazati uticaj tretmana plazmaferezama na lupus nefritis, IgA nefropatiju, anti GBM glomerulonefritis, membranozni i membranoproliferativni glomerulonefritis.

MATERIJAL I METODE

Plazmaferezom su liječeni pacijenti hospitalizirani na Odjeljenju za nefrologiju i kliničku imunologiju Instituta za nefrologiju u Sarajevu. Pacijentima u kasnije plazmafereze vršene i ambulantno. Svi pacijenti su imali imunološki uslovljene bubrežne bolesti; dijagnoza je kod većine postavljena bubrežnom biopsijom. Svim pacijentima su 24 sata prije i 24 sata poslije tretmana određeni sljedeći parametri aktiviteta bolesti: SE, broj eritrocita i leukocita u perifernoj krvi, koncentracija u serumu: holesterola, uree, kreatinina, imunih kompleksa, totalnih serumskih proteina, albumina, globulina, IgG, IgA, IgM, C3, C2, C4, proteinurija (kvalitativno i kvantitativno), a u specifičnim oboljenjima određene su koncentracije antinuklearnih antitijela i vezivanja DNA, antitijela protiv glomerularne bazalne membrane (anti-GBM antitijela).

Tretman plazmafereze je vršen standardnom procedurom: izmijenjeno je najmanje 2 l plazme prilikom svake pojedinačne plazmafereze (radene su tri plazmafereze tri dana uzastopno), laboratorijski nalazi su radeni 24 sata prije prve i ponavljani 24 sata poslije treće plazmafereze. Izmjene plazme su vršene na separatoru krvi Haemonetics Model 30. Za supstituciju plazme davan je 5-postotni rastvor albumina. Plazmafereze su ponavljane nakon intervala od 30 dana. Na dan plazmafereze pacijentima je dat i azatioprin (imuran) 1 mg/kg/dan i ciklofosamid (endoxan) 3 mg/kg/dan i ovo liječenje je provođeno 10 dana. U bolestima gdje je to indicirano, davani su kortikosteroidi pronison 1 mg/kg/dan i drugi medikamenti.

REZULTATI

Liječenje plazmaferezom smo vršili od početka 1979 godine. Zbirni prikaz najčešćih bolesti sa brojem pacijenata i brojem plazmafereza dat je na tabeli 1.

Tabela 1
PLAZMAFEREZA U LIJEČENJU IMUNOLOŠKI USLOVLJENIH
BUBREŽNIH BOLESTI

D I J A G N O Z A	BROJ BOLESNIKA			BROJ PLAZMAFEREZA
	M.	Ž.	UKUPNO	
SLE i lupus nefritis	2	15	17	170
IgA nefropatija	12	1	13	172
Membranozni glomerulonefritis		4	4	80
Membranoproliferativni glomerulonefritis	4	1	5	67
Anti GBM glomerulonefritis	4	1	5	60

Efekti plazmafereza na kliničke parametre aktiviteta bolesti prikazani su na tabelama 2—4. Mada nespecifičan pokazatelj, brzina sedimentacije eritrocita reflektuje aktivitet nekih oboljenja; na tabeli 2. prikazan je efekat plazmafereze na sedimentaciju. Nakon svake seanse od tri uzastopne plazmafereze nastupio je bitan pad brzine sedimentacije, tako da su vrijednosti padale na 12—51 posto od vrijednosti prije terapije.

Tabela 2

EFEKTI PLAZMAFEREZA NA SEDIMENTACIJU ERITROCITA KOD BOLESNIKA SA IMUNOLOŠKI USLOVLJENIM BUBREŽNIM BOLESTIMA

	SE prije PLF (X)	SE poslije PLF (X)	SE poslije PLF kao vrijednosti prije PLF (X)
SLE i LN n = 21	44.05 (S.D.23.34)	8.45 (S.D.7.22)	12.51%
IgA NEFROPATIJA (M. BERGER, FPGN) n = 27	26.81 (S.D.22.38)	5.15 (S.D.5.97)	12.67%
MEMBRANOZNI GN (n = 12)	41.33 (S.D.17.21)	10.50 (S.D.8.98)	14.48%
MPGN (n = 13)	26.92 (S.D.13.12)	8.62 (S.D.6.27)	21.57%

L e g e n d a:

- SLE = sistemni lupus eritematodes
 LN = lupus nefritis
 FPGN = fokalno proliferativni glomerulonefritis
 GN = glomerulonefritis

Koncentracija serumskih lipida se bitno smanjuje nakon plazmafereze (tabela 3.). Ovaj efekat se i koristi u liječenju plazmaferezama hiperholesterolemije i drugih poremećaja metabolizma lipida.

U određenih bolesti (SLE i LN, IgA nefropatija) nakon plazmafereze proteinurija se bitno reducira i nestaje (tabela 4). Jedino kod bolesnika sa membranoproliferativnim glomerulonefritsom nije došlo do smanjenja proteinurije (tabela 4.). Plazmaferezama se može bitno promijeniti koncentracija imunih reagenata (antitijela, imunih kompleksa, postulatativnog antigena) i medijatora imunih reakcija (komponenta sistema komplementa, fibrinogena). Na tabeli 5 prikazan je efekat plazmafereze na koncentracije imunoglobulina, C3 komponente komplementa i fibrinogena. Nakon tri uzastopne plazmafereze nastupilo je značajno sniženje koncentracije ovih komponenata imunološke reakcije u serumu.

Tabela 3
EFEKTI PLAZMAFEREZE NA KONCENTRACIJU HOLESTEROLA
U SERUMU

	Konc. holest. prije PLF (X)	Konc. holest. posle PLF (X)	Redukcija Konc. holest. nakon PLF u %
SLE (n = 17)	8.05 (S.D. 3.08)	4.29 (S.D. 1.59)	57.422%
IgA NEFROPATIJA (M. BERGER) (n = 11)	7.06 (S.D. 1.24)	4.71 (S.D. 1.02)	68.36%
MPGN (n = 11)	7.56 (S.D. 1.80)	5.04 (S.D. 1.93)	66.35%
MEMBRANOZNI GLOMERULONEFR. (n = 11)	8.07 (S.D. 3.07)	5.41 (S.D. 1.69)	71.96%

L e g e n d a

- SLE = sistemni lupus eritematodes
- LN = lupus nefritis
- MPGN = membranoproliferativni glomerulonefritis
- MEMBR. GN. = membranozni glomerulonefritis

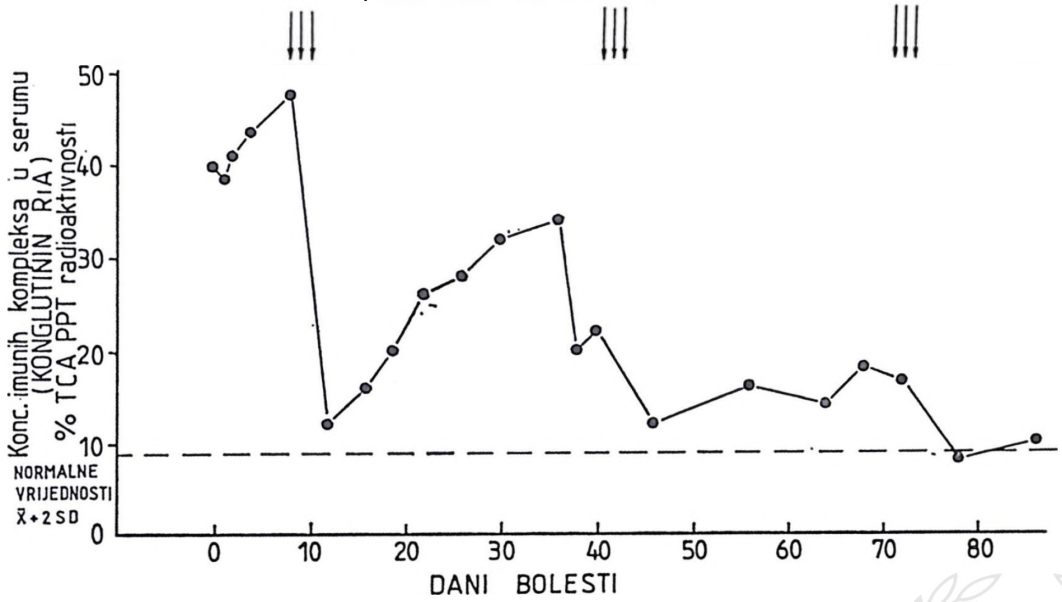
Tabela 4
EFEKTI PLAZMAFEREZA NA PROTEINURIJU KOD BOLESNIKA SA
IMUNOLOŠKI USLOVLJENIM BUBREŽNIM BOLESTIMA

	Proteinuria prije PLF (X)	Proteinuria poslije PLF (X)	Proteinuria poslije PLF u % prije PLF (X)
SLE I LN (n = 13)	19 (S.D. 1.58)	0.66 (S.D. 0.95)	53.15%
IgA NEFROPATIJA n = 21)	2.65 (S.D. 1.60)	0.93 (S.D. 0.95)	40.91%
MPGN (n = 10)	2.78 (S.D. 1.56)	2.45 (S.D. 2.49)	96.94%

Kod pacijenata sa povišenom koncentracijom cirkulirajućih imunih kompleksa nakon plazmafereza nastupilo je značajno sniženje koncentracije imunih kompleksa u krvi, a nakon ponovljenih tretmana plazmaferezama oni se u cirkulaciji nisu više mogli dokazati (sl. 1).

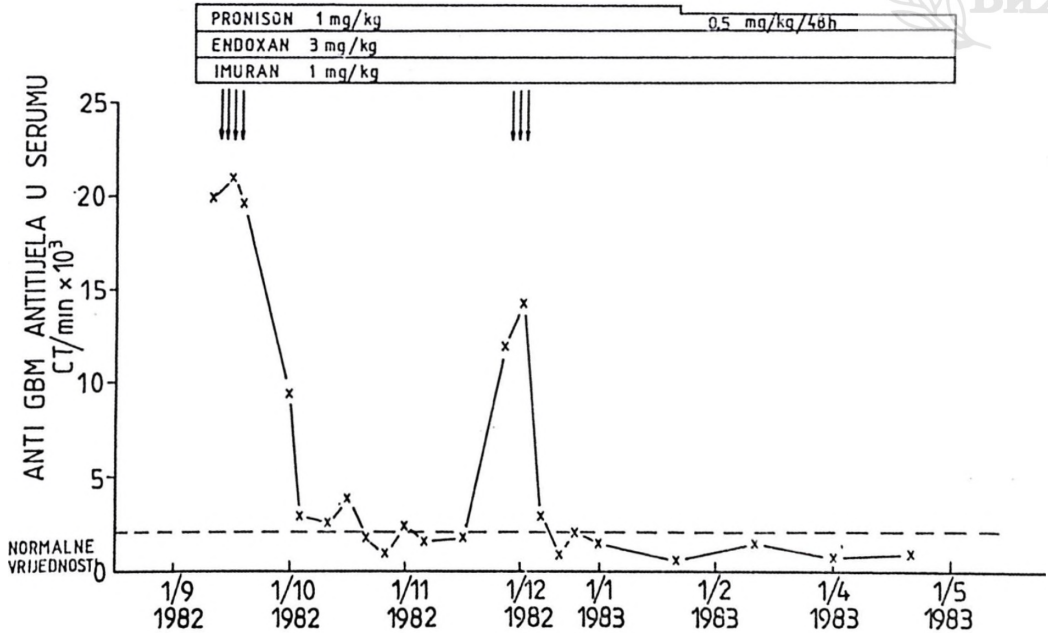
Kod pacijenata sa lupus-nefritisom (sl. 1) pad koncentracije cirkulirajućih imunih kompleksa koincidirao je i sa svim drugim laboratorijskim i kliničkim pokazateljima remisije.

EFEKTI PLAZMAFEREZA NA KONC. CIRKULIRAJUĆIH IMUNIH KOMPLEKSA
(SLE i LE NEPHRITIS)



Slika 1

EFEKTI PLAZMAFEREZA NA KONC. ANTI-GBM ANTITIJELA KOD
BOLESNIKA SA GOODPASTURE-ovim SINDROMOM



Slika 2

Tabela 5
**EFEKTI PLAZMAFEREZE NA KONCENTRACIJU
 IMUNOGLOBULINA, KOMPLEMENTA I FIBRINOGENA**

	Broj ispitivanih seruma	Redukcija konc. u %
IgA	39	34.85%
IgG	34	38.06%
IgM	24	36.84%
C3	170	30.00%
Fibrinogen	20	23.56%
I/C	25	41.16%
Gamaglob.	53	38.00%

Liječenje plazmaferezama smo proveli i na pet pacijenata sa rapidnoprogresivnim glomerulonefritom i Goodpastureovim sindromom. Ova bolest je bila prvo imunološki uslovljeno oboljenje u kome su sa uspjehom primijenjene plazmafereze. Visok titar antitijela protiv GBM postojao je u klinički aktivnoj fazi oboljenja (sl. 2), a nakon plazmafereza nije bilo moguće dokazati anti GBM antitijela. Isti redoslijed je i u recidivu oboljenja: visok titar anti GBM antitijela — klinički manifestna bolest — proteinurija i redukcija glomerularne filtracije — plazmafereza — remisija (sl. 2.).

DISKUSIJA

Rezultati ovoga rada pokazuju da je u nekim imunološki uslovljenim oboljenjima ponavljanim tretmanima plazmafereze moguće smanjiti koncentraciju u krvi imunih reaktanata i medijatora imunih reakcija. Paralelno sa eliminacijom partipanata imunopatogenetskog mehanizma dolazilo je i do ublažavanja kliničkih manifestacija bolesti i do normalizovanja niza laboratorijskih pokazatelja aktiviteta oboljenja.

Plazmafereze su rađene sa separatom krvi i tokom petogodišnjeg perioda nisu zapažene izrazitije komplikacije izazvane ovim postupkom. Blaži poremećaj, posebno hipovolemija, hipoproteinemija i eventualno pogoršanje edema, mogu se izbjeći adekvatnom supstitucijom plazme.

U našoj seriji bolesnika plazmafereze smo provodili standardnom procedurom, koja se sastojala od tri izmjene plazme tri konsektivna dana, sa intervalom od 30 dana između seansi. Pacijenti su imali klinički i histološki definisana oboljenja imunološkim tehnikama, posebno direktnom imunofluorescentnom tehnikom bilo je moguće pratiti promjene u koncentraciji imunih reaktanata u cirkulaciji ili tkivu

Plazmafereze su primijenjene u liječenju bolesnika sa sistemnim lupus eritematodesom i lupus nefritom (Kateret al., 1981; Verrier, Jones et al., 1976; Verrier, Jones et al., 1979; Samptleben et al., 1982). Osnovne indikacije za primjenu plazmafereze u naših bolesnika su bile aktivitet bolesti unatoč visokim dozama kortikosteroida ili komplikacije terapije steroidima, koje su onemogućavale njihovu dalju primjenu. U većine liječenih bolesnika bilo je moguće pokazati povoljne efekte plazmafereza na kliničke i druge pokazatelje aktiviteta lupus nefritisa.

Patogeneza IgA nefropatije nije u potpunosti rasvijetljena; u njoj participiraju i humoralni i celularni imuni mehanizmi. Bolest može imati različite kliničke manifestacije, od asimptomatske hematurije do nefrotskog sindroma i renalne insuficijencije. Do sada nema objavljenih podataka o primjeni plazmafereza u liječenju IgA nefropatije, te je opisana grupa od 13 bolesnika relativno velika i za evaluaciju ovoga metoda liječenja. U opisanoj grupi bolesnika bili su uključeni pacijenti sa IgA nefropatijom i klinički teškim formama bolesti. U ovoj grupi pacijenata opservirali smo izrazito povoljne efekte PLF na proteinuriju i druge kliničke manifestacije bolesti, a kod nekolicine je nastupila potpuna višegodišnja remisija.

Membranozni glomerulonefritis je hronično oboljenje sa dugotrajnom proteiurijom i nefrotskim sindromom. U nastanku ovoga oboljenja, posebno njegove idiopatske forme, bitan je tip III imunih reakcija, mada je sve više pokazatelj da se može dokumentovati formiranje imunih kompleksa in situ (Macanović, M. et al., 1983). Mada je liječenje provedeno u brojno manjoj grupi od samo 4 pacijenta, u ovoj seriji su bolesnici sa najvećim individualnim brojem plazmafereza (prosječno 20), te se kod njih najbolje moglo pokazati odsustvo ozbiljnijih komplikacija tretmana plazmaferezama. I pored toga što je grupa bolesnika mala za statističku obradu i što ne postoji odgovarajuća kontrolna skupina, i za ove pacijente se moglo dokazati kvantitativno smanjenje proteinurije u toku liječenja.

Liječenje plazmaferezama vršeno je i u slučaju 5 bolesnika sa hipokomplementemičnim membranoproliferativnim glomerulonefritisima, i to onih koji imaju klinički nefrotski sindrom, odnosno prognostički i najtežu varijantu oboljenja. Nakon plazmafereza nije nastupilo dramatično poboljšanje, ali se mogla dokazati usporena progresija bolesti jer neki pacijenti i nakon 4 godine opserviranja nemaju klasičan brzi tok u renalnu insuficijenciju.

Primjena plazmafereza u liječenju imunološki uslovljenih bubrežnih bolesti razvila se iz ideje da bi se eventualnom eliminacijom antitijela protiv glomerularne bazalne membrane moglo uticati na tok anti GBM glomerulonefritisa u Goodpastureovom sindromu. Ova bolest je imala fatalni ishod, a primjenom imunosupresije i plazmafereza dobijene su i kompletne remisije (Lockwood et al., 1976; Munk et Skamenc, 1979).

Mada je bolest rijetka, mi smo u proteklom periodu opservirali pet pacijenata. Tok njihove bolesti smo pratili sekvencijalnim dokazivanjem cirkulirajućih anti GBM antitijela (Macanović, et al., 1972; Macanović, 1973; Sissons et al., 1974).

U ovoj grupi bolesnika bilo je moguće dokumentovati povoljne efekte plazmafereza na kliničke parametre bolesti, uz istovremeni učinak na eliminaciju anti GBM antitijela. Povoljan efekat plazmafereza vjerovatno je uslovljen i smanjenjem koncentracije medijatora imunih reakcija (komplementa, fibrinogena i dr.). Eksperimentalni radovi na modelu anti GBM glomerulonefritisa (Macanović, 1973) rezultirali su u spoznaji potrebe da se tzv. „rebound“ fenomen izbjegne istovremenom primjenom imunosupresivne terapije. Zato smo kod svih pacijenata liječenih plazmaferezama standardno davali, bar deset dana, i imunosupresivne lijekove (azatioprin, ciklofosamid i kortikosteroide).

Dakle, rezultati ovoga rada pokazuju da se plazmaferezom postiže eliminacija anti GBM antitijela, imunih kompleksa, smanjenje koncentracije svih imunoglobulina, komponenata sistema komplementa, komponenata sistema koagulacije krvi i da to ima povoljne efekte na kliničke manifestacije i laboratorijske pokazatelje u nizu imunološki uslovljenih bubrežnih oboljenja.

Z A K L J U Č A K

Liječenje plazmaferczama je vršeno kod oboljelih od lupus nefritisa (17 bolesnika), IgA nefropatije (13 bolesnika), membranoznog glomerulonefritisa (4 bolesnika), membranoproliferativnog glomerulonefritisa (5 bolesnika) i anti GBM glomerulonefritisa (5 bolesnika).

Primijenjen je standardni režim izmjene plazme (3 izmjene u 3 konsektivna dana, potom interval od 30 dana). Pojedinačni bolesnici se liječe 4 godine. Plazmafereza i imunosupresija imale su povoljne efekte na kliničke manifestacije bolesti.

U radu su ispitivani i uticaji plazmafereze na koncentraciju anti GBM antitijela, imunih kompleksa, medijatora imunih reakcija i niza imunoloških i drugih laboratorijskih parametara.

S U M M A R Y

PLASMAPHERESIS IN THE TREATMENT OF KIDNEY DISEASES

Plasmapheresis treatment was performed in patients with lupus nephritis (17), IgA nephropathy (13), membranous glomerulonephritis (4), membranoproliferative glomerulonephritis (5) and antiGBM glomerulonephritis (5). The standard regimen of plasma substitution was applied (3 replacements on 3 successive days, followed by a 30 day interval). Individual patients have been treated for 4 years. Plasmapheresis and immunosuppression had beneficial effects on clinical manifestations of the disease.

The paper also examines the effects of plasmapheresis on the concentration of antiGBM anti bodies, immune complexes, immune reaction mediators and a series of immunological and other laboratory parameters.

UMC — Institut za nefrologiju u Sarajevu