

## Zapalenie naczyń z nadwrażliwości indukowane cyklosporyną

Przedstawiamy opis przypadku 50-letniego mężczyzny z błoniasto-rozplemowym kłębuszkowym zapaleniem nerek, u którego w czasie leczenia immunosupresyjnego cyklosporyną (Sandimmun Neoral) doszło do wystąpienia objawów nadwrażliwości na lek z obrazem leukocytoklastycznego zapalenia naczyń. Odstawienie leku i zastosowanie pulsów z metyloprednizolonu spowodowało szybkie ustąpienie objawów klinicznych.

(NEFROL. DIAL. POL. 2006, 10, 31-33)

### Cyclosporine-induced hypersensitivity vasculitis

We describe a case of a fifty-year-old male with a membranoproliferative glomerulonephritis who developed leucocytoclastic vasculitis as the adverse effect of cyclosporine due to hypersensitivity reaction. Withdrawal of drug and treatment with high-dose methylprednisolone caused clinical improvement rapidly.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2006, 10, 31-33)

Układowe zapalenie naczyń jest procesem patologicznym charakteryzującym się zapaleniem i uszkodzeniem ścian naczyń krwionośnych. Pod względem klinicznym proces może ograniczyć się do jednego narządu (np. skóry) lub przebiegać pod postacią choroby systemowej, wielonarządowej [17,20].

Etiopatogeneza związana jest z obecnością krążących kompleksów immunologicznych lub przeciwciał skierowanych przeciwko składowym cytoplazmy granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA, p-ANCA) [17].

W zapaleniach naczyń ANCA-dodatnich krytyczną rolę w autoimmunizacji odgrywa apoptoza granulocytów. Proces ten może być wywołany przez czynnik infekcyjny, chemiczny oraz niektóre leki [7]. Upośledzony klirens lub zwiększona ekspozycja na apoptozę granulocytów inicjuje proces powstawania przeciwciał ANCA, prowadząc ostatecznie do zapalnego uszkodzenia ścian małych naczyń [17]. Lokalizacja zmian w zależności od kalibru zajętego naczynia (duże, średnie, małe) warunkuje rozwój określonego zespołu chorobowego [20]. Alergiczne zapalenie naczyń indukowane lekami częściej związane jest z gromadzeniem kompleksów immunologicznych w ścianie naczyń, aniżeli z udziałem ANCA [9].

Cyklosporyna jest powszechnie stosowanym lekiem immunosupresyjnym w transplantologii [5]. Dużym ograniczeniem w szerokim zastosowaniu immunosupresyjnym jest jej nefrotoksyczność, która może już ujawnić się w zakresie dawek leczniczych. Takie działania uboczne jak neurotoksyczność, hepatotoksyczność, diabetogenność, indukcja nadciśnienia tętniczego są również dobrze poznane [5, 15].

Przedstawiamy opis przypadku chorego z zespołem nerczycowym steroidoopornym w przebiegu błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek leczonego cyklosporyną. W trakcie przyjmowania leku u chorego wystąpiła reakcja nadwrażliwo-

ści, odpowiadająca leukocytoklastycznemu zapaleniu naczyń w badaniu biopsyjnym skóry. Ta skórna manifestacja działań ubocznych cyklosporyny nie była dotychczas opisywana w dostępnym piśmiennictwie medycznym.

#### Opis przypadku

Pacjent 50-letni przyjęty do Oddziału Nefrologii z powodu nerczycowego białkomoczu z towarzyszącym aktywnym osadem moczu. W badaniach biochemicznych funkcja nerek prawidłowa. W oparciu o ocenę histopatologiczną biopsji nerki rozpoznano błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek typu I.

W diagnostyce różnicowej wykluczono wtórny charakter błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek (w przebiegu zakażeń wirusowych, bakteryjnych, dysproteinemii i chorób autoimmunizacyjnych).

W indukcji remisji u chorego zastosowano puls z Solu-Medrolu (1 g/m<sup>2</sup> p.c. przez 3 kolejne dni), a następnie Encorton w dawce 1 mg/kg m.c. przez pierwszy miesiąc z powolną redukcją dawki w ciągu 12 miesięcy do dawki podtrzymującej 15 mg co drugi dzień.

W związku z brakiem remisji po 4 miesiącach leczenia Encortonem włączono Cyclofosfamid w programie comiesięcznych wlewów dożylnych w ilości 1 g/M<sup>2</sup> przez 6 miesięcy, a następnie co 3 miesiące w ciągu kolejnych 6 miesięcy (chory otrzymał sumaryczną dawkę 120 mg/kg m.c. Endoksanu).

Po zastosowanym leczeniu uzyskano częściową remisję zespołu nerczycowego.

Po 4 miesiącach od zakończenia leczenia immunosupresyjnego, chory ponownie przyjęty do Oddziału Nefrologii z powodu zaostrenia choroby podstawowej (białkomocz dobowy ok. 6 g/dobę, w analizie moczu krwinkomocz, wałeczkomocz, obrzęki na kończynach dolnych).

U chorego zastosowano cyklosporynę (Sandimmun Neoral) w dawce 5 mg/kg m.c.

Iwona SMARZ-WIDELSKA

Lucyna JANICKA<sup>1</sup>

Lucyna KOWALCZYK

Wojciech ZAŁUSKA<sup>1</sup>

Oddział Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego  
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny  
im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie  
Ordynator: Prof. dr hab. med. Wojciech Załuska

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Nefrologii  
Akademii Medycznej w Lublinie  
Kierownik: Prof. dr hab. med. Andrzej Książek

#### Słowa kluczowe:

- cyklosporyna
- błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek
- leukocytoklastyczne zapalenie naczyń

#### Key words:

- cyclosporine
- membranoproliferative glomerulonephritis
- leucocytoclastic vasculitis

#### Adres do korespondencji:

Dr n. med. Iwona Smarz-Widelska  
Oddział Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego  
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny  
im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego  
20-718 Lublin, Al. Kraśnicka 100  
Tel./Fax: 081 525-73-32



**Rycina 1**  
Wykwity plamisto-grudkowe na skórze kończyn dolnych.  
Maculopapular rash on the skin of the lower limbs.



**Rycina 2**  
Wykwity plamisto-grudkowe na skórze kończyn dolnych.  
Maculopapular rash on the skin of the lower limbs.

W czasie leczenia początkowego stężenie leku we krwi przed podaniem kolejnej dawki (*through*) ocenione za pomocą testu z przeciwciałami monoklonalnymi mieściło się w granicach poziomu terapeutycznego (180 ng/ml).

W trzecim tygodniu od rozpoczęcia leczenia u chorego wystąpiły masywne wykwity plamisto-grudkowe na skórze pośladków i kończyn dolnych (zdjęcie 1 i 2), którym towarzyszyły obrzęki i bolesność dużych stawów oraz zwiększona temperatura ciała do 38 °C. Nie obserwowano zblednięcia zmian po diaskopii.

W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono prawidłową liczbę płytek (T – 184000/mm<sup>3</sup>) i układ krzepnięcia w normie (czas protrombinowy –11,9 sek., czas kaolinowo-kefalinowy – 31 sek., INR – 0,94).

W ocenie aktywności procesu zapalnego stwierdzono miernego stopnia leukocytozę z eozy-

nofilią, wzrost stężenia białka C-reaktywnego. W ocenie składowych dopełniacza wykazano obniżenie frakcji C3 przy prawidłowym poziomie frakcji C4. Poziom kompleksów immunologicznych był nieznacznie podwyższony.

Badania immunologiczne w kierunku układowego zapalenia naczyń wypadły negatywnie (p-ANCA, c-ANCA i anty-GBM nieobecne), czynnik reumatoidalny i krioglobuliny były niewykrywalne.

Wykonano biopsję skóry, która wykazała cechy *leukocytoclastica vasculitis*.

Odstawienie leku, a następnie zastosowanie pulsów z Solu-Medrolu spowodowało ustąpienie osutki plamiczej i poprawę stanu klinicznego.

#### **Omówienie i wnioski**

Układowe zapalenia naczyń są zaburzeniami o złożonej etiologii i różnym obrazie klinicznym. Charakteryzują się występowaniem

nacieków zapalnych i martwicą ścian naczyń, z różnym nasileniem zmian w poszczególnych narządach, co wpływa na przebieg kliniczny choroby [17,20].

Zapalenia naczyń z nadwrażliwości stanowią heterogenną grupę zaburzeń, których wspólną cechą jest zajęcie naczyń o małej średnicy [9,11].

Możemy mieć więc do czynienia z polekowymi zapaleniami naczyń, zapaleniami naczyń w przebiegu choroby posurowiczej, w przebiegu zakażeń bakteryjnych i wirusowych, a także z udziałem antygenów endogennych w przebiegu nowotworów i chorób tkanki łącznej [7,11,12].

Leki rzadko są przyczyną zapaleń naczyń, ale jeśli tak, to na drodze różnych mechanizmów immunologicznych. Podkreśla się udział zarówno humoralnej, jak i komórkowej odpowiedzi immunologicznej [1]. Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń jest schorzeniem występującym stosunkowo często. Nie ma predylekcji ani co do płci, ani co do wieku pacjenta. Istotą choroby jest odkładanie kompleksów immunologicznych w ścianie kapilar i żyłek [7]. W większości przypadków proces przebiega zgodnie z III typem reakcji immunologicznych *Geela* i *Coombsa* [11]. W reakcji zapalnej ściany naczyń zapoczątkowanej odkładaniem kompleksów immunologicznych uczestniczą cytokiny prozapalne (TNF-alfa, IL-6, IL-10), składowe dopełniacza, wolne rodniki, płytki krwi i układ krzepnięcia [12,17]. W konsekwencji dochodzi do uszkodzenia ściany naczyniowej.

Obraz kliniczny charakteryzuje się wystąpieniem osutki plamiczej, grudkowej, a nawet martwiczej, często z towarzyszącymi objawami ogólnymi. Potwierdzeniem zapalenia naczyń jest obraz hist.-pat. wycinka skórniego, charakteryzujący się zmianami zapalnymi ścian naczyń z ogniskami martwicy włóknikowatej, którym towarzyszy naciek okołonaczyniowy złożony z granulocytów obojętnochłonnych z cechami leukocytoklazji [9,11].

U opisywanego przez nas chorego w trakcie leczenia cyklosporyną wystąpiły objawy nadwrażliwości na lek charakteryzujące się wysypką plamisto-grudkową, której towarzyszyła zwiększona temperatura z towarzyszącą bolesnością stawów skokowych i kolanowych. W ocenie hist.-pat. wycinka skórniego stwierdzono cechy leukocytoklastycznego zapalenia naczyń.

W przeglądzie dostępnego piśmiennictwa medycznego zapalenie naczyń indukowane lekami opisano po lekach: przeciwtarczycowych, antybiotykach, niesteroidowych lekach przeciwzapalnych [2,13,14,16,18].

Opisano także przypadek pacjenta z chorobą *Crohna*, u którego wystąpiły objawy nadwrażliwości na lek – infliximab, pod postacią potwierdzonego biopsyjnie leukocytoklastycznego zapalenia naczyń [10].

Ponadto przedstawiono przypadek chorej po transplantacji nerki, u której po trzech tygodniach od chwili rozpoczęcia leczenia sirolimusem rozwinęła się plamica na kończynach dolnych, która ustąpiła po odstawieniu leku. Biopsja skóry ujawniła *leukocytoclastica vasculitis* [6].

Również w dostępnej literaturze opisano dwa przypadki ANCA dodatniego zapalenia naczyń wywołanego stosowaniem aza-

tiopryny [19].

CsA stanowi podstawę leczenia immunosupresyjnego u osób po przeszczepie narządów, jest również stosowana w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych [4,8,21]. Działanie immunosupresyjne spowodowane jest głównie hamowaniem transkrypcji IL-2 i innych cytokin prozapalnych. Jedną z głównych obaw związanych z leczeniem CsA dotyczy jej potencjalnego działania toksycznego na nerki. CsA może spowodować przesączanie kłębuszkowego, a w cięższych przypadkach może uszkadzać tętniczki i wywołać przewlekłe zmiany śródmiąższowe. Najczęstsze działania niepożądane pozanerkowe mają zwykle charakter łagodny i są odwracalne [5].

Dokonując przeglądu piśmiennictwa medycznego, można stwierdzić, że dotychczas nie była opisana reakcja nadwrażliwości na CsA pod postacią skórnoodczynu polekowego.

Analizując przedstawiony przez nas przypadek z dużym prawdopodobieństwem można sądzić, że przyczyną wystąpienia leukoklastycznego zapalenia naczyń była ekspozycja na lek, gdyż usunięcie czynnika sprawczego spowodowało spektakularną poprawę stanu klinicznego.

#### Piśmiennictwo

1. **Cuellar M.L.:** Drug-induced vasculitis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2002, 4, 55.
2. **Day C., Bridger J., Rylance P. et al.:** Leukocytoclastic vasculitis and interstitial nephritis with carbimazole treatment. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 429.
3. **Doyle M.K., Cuellar M.L.:** Drug-induced vasculitis. *Expert Opin. Drug Saf.* 2003, 2, 401.
4. **Dudzik B., Kaczmarczyk I., Radziszewski A. i wsp.:** Use of Cyclosporine A and new immunosuppressive drugs in the therapy glomerulonephritis. *Przegl. Lek.* 2001, 58, 798.
5. **Durlik M., Rowiński W.:** *Transplantologia kliniczna.* AM, Warszawa 2003.
6. **Hardinger K.L., Cornelius L.A., Trulock E.P. 3rd et al.:** Sirolimus-induced leukocytoclastic vasculitis. *Transplantation* 2002, 74, 739.
7. **Kaufmann J., Hein G., Stein G.:** Hypersensitivity vasculitis. *Med. Klein. (Munich).* 2003, 98, 19.
8. **Kiyomasu T., Shibata M., Kurosu H. et al.:** Cyclosporin A treatment for membranoproliferative glomerulonephritis type II. *Nephron* 2002, 91, 509.
9. **Koutkia P., Mylonakis E., Rounds S. et al.:** Leukocytoclastic vasculitis: an update for the clinician. *Scand. J. Rheumatol.* 2001, 30, 315.
10. **McIlwain L., Carter J.D., Bin-Sagheer S. et al.:** Hypersensitivity vasculitis with leukocytoclastic vasculitis secondary to infliximab. *J. Clin. Gastroenterol.* 2003, 36, 411.
11. **Miklaszewska M., Wąsik F.:** *Dermatologia pediatryczna.* Volumed, Wrocław 2000.
12. **Nalbant S., Koc B., Top C. et al.:** Hypersensitivity vasculitis and cytokines. *Rheumatol. Int.* 2002, 22, 244.
13. **Odemis E., Kalyoncu M., Okten A. et al.:** Azithromycin-induced leukocytoclastic vasculitis. *J. Rheumatol.* 2003, 30, 2292.
14. **Palop-Larrea V., Melchor-Penella M.A., Ortega-Monzo C. et al.:** Leukocytoclastic vasculitis related to rofecoxib. *Ann. Pharmacother.* 2003, 37, 1731.
15. **Ponticelli C., Passerini P.:** Znaczenie cyklosporyny w leczeniu pierwotnego zespołu nerczycowego. *BioDrugs* 1999, 12, 327.
16. **Poon D.Y., Law N.M.:** A case of cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with gabapentin. *Singapore Med. J.* 2003, 44, 42.
17. **Rutkowski B., Klinger M.:** Kłębuszkowe choroby nerek. MAKmed, Gdańsk 2003.
18. **Sakai H., Komatsu S., Matsuo S. et al.:** Two cases of minocycline-induced vasculitis. *Arerugi.* 2002, 51, 1153.
19. **Sinico R.A., Sabadini E., Borlandelli S. et al.:** Azathioprine hypersensitivity: report of two cases and review literature. *J. Nephrol.* 2003, 16, 272.
20. **Więcek A.:** Postępy w nefrologii I nadciśnieniu tętniczym. 2 Katowickie Seminarium 2002.
21. **Zelichowski G., Nowosiłowski A., Wawer Z. i wsp.:** Evaluation of cyclosporin A efficacy in the treatment of steroid resistant nephrotic syndrome in the course of membranoproliferative glomerulonephritis- case report. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2001, 106, 1065.