

## Śródmiąższowe zapalenie płuc polekowe u pacjenta z układowym zapaleniem naczyń

Opis przypadku dotyczy 45-letniego mężczyzny z gwałtownie postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek w przebiegu układowego zapalenia naczyń, w stadium niewydolności nerek z towarzyszącą niedokrwistością wtórną. Z tego powodu był on leczony comiesięcznymi bolusami cyklofosfamid (Endoxan) w dawce 800 mg dożylnie. Po około dwóch tygodniach od podania Endoxanu obserwowano zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej i elektrolitowej pod postacią kwasicy metabolicznej i hiponatremii. Po stosowanym leczeniu zachowawczym uzyskiwano wyrównanie w/w zaburzeń oraz poprawę stanu ogólnego. Dwa tygodnie od otrzymania III bolusu do opisanych wcześniej zaburzeń dołączyły się stany gorączkowe do 38 °C z towarzyszącą dusznością spoczynkową oraz leukopenią. W trakcie hospitalizacji ze względu na pogłębiającą się leukopenię wykonano biopsję szpiku, na podstawie której wykluczono ostrą białaczkę, po konsultacji hematologicznej pacjentowi włączono leczenie Filgrastymem (Neupogen) uzyskując wzrost leukocytów do ok. 6 tys/mm<sup>3</sup>. Jednak przez cały okres obserwacji, pomimo ustąpienia leukopenii utrzymywały się stany gorączkowe do 38°C przy ujemnych posiewach krwi i moczu oraz modyfikacji antybiotykoterapii. W wykonanym kontrolnym rtg klatki piersiowej stwierdzono wzmożony rysunek śródmiąższowy oraz zmiany śródmiąższowe, których nie stwierdzano w badaniu wykonanym przy przyjęciu.

(NEFROL. DIAL. POL. 2006, 10, 120-122)

### Interstitial drug induced pneumonia in patient with vasculitis

The case study concerns a 45 year-old man with rapidly progressing tubular nephritis resulting from vasculitis, in the stage of kidneys failure with concurrent secondary anaemia. Because of his illness, the patient was treated monthly with cyclophosphamide (Endoxan) pulses 800 mg intravenously. About two weeks after introduction of Endoxan, disturbance of acidic-alkaline and electrolyte equilibrium, manifesting itself as metabolic acidosis and hyponatremia was observed. Providing conservative treatment resulted in compensation of this disturbance, as well as in the improvement of the patient's general state. Two weeks after receiving the III-rd pulse, the disorders described above were accompanied by fever states of up to 38 °C, with concurrent resting shortness of breath as well as leukopenia. During hospitalization because of progressing leukopenia, biopsy of bone marrow was performed on basis of which acute leukemia was excluded. After haematological consultation the patient was introduced to treatment with Filgrastim (Neupogen) achieving the growth of leucocytes to ca. 6000/mm<sup>3</sup>. However, during the whole observation period, in spite of the retreat of leukopenia, the fever states of up to 38 °C persisted, with negative blood and urine culture, as well as modification of the antibiotic therapy. A control x-ray of the chest showed intensified interstitial lung markings, as well as interstitial changes which had not been observed on admission examination.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2006, 10, 120-122)

#### Wstęp

Wiele leków powoduje śródmiąższowe odczyny na obszarze płuc – głównie pod postacią ostrego lub przewlekłego zapalenia prowadzącego do zwłóknienia płuc. Najczęściej wymienia się amiodaron, hydralazynę, nitrofurantoinę, chociaż należą do nich praktycznie wszystkie cytostatyki (tj. azatiopryna, 6-merkaptopuryna, chlorambucyl, prokarbazyna) w szczególności metotrexat

natomiast stosunkowo rzadko cyklofosfamid.

Polekowe odczyny śródmiąższowe mogą przebiegać pod postacią zespołów toczniopodobnych, niekardiogennej obrzęku płuc, jednak zwykle przybierają postać zapaleń śródmiąższowych. Ostre zapalenie w mechanizmie nadwrażliwości pojawia się w ciągu dni do kilku tygodni od podania leku. Podostre – przewlekłe zapa-

Beata SULIKOWSKA<sup>1</sup>

Dorota ŚMIGIEL-STASZAK<sup>2</sup>

Agnieszka JARZEMSKA<sup>3</sup>

Jacek MANITIUS<sup>1,2</sup>

Grzegorz PRZYBYLSKI<sup>3</sup>

<sup>1,2</sup>Katedra i Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu  
Kierownik: Prof. dr hab. med. Jacek Manitius

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Chorób Płuc, Nowotworów i Gruźlicy Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu  
Kierownik: Dr n. med. Grzegorz Przybylski

#### Słowa kluczowe:

- cyklofosfamid
- śródmiąższowe zapalenie płuc
- kortykosterydy
- leczenie

#### Key words:

- cyclophosphamide
- pulmonary fibrosis
- corticosteroids
- treatment

#### Adres do korespondencji:

Beata Sulikowska  
Katedra i Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu  
85-094 Bydgoszcz, ul. M. Skłodowskiej Curie 9  
Tel./Fax: 052 5854030  
e-mail: nerka@nerka.cpro.pl

lenia rozwijają się po tygodniach lub miesiącach – i w tych przypadkach objawy ogólne jak np. osłabienie, gorączka mogą wyprzedzać objawy ze strony układu oddechowego.

Śródmiaższ to niewielka – wręcz hipotetyczna przestrzeń pomiędzy epithelium a endothelium otaczających pęcherzyki naczyń. Uszkodzenie epithelium prowadzące do wysięku śródpręcherzykowego, nacieku komórek głównie – miejscowych makrofagów, krążących monocytów, limfocytów, neutrofilii, a w reakcji alergicznej przede wszystkim eozynofili do tej naturalnie prawie bezkomórkowej przestrzeni prowadzi do pogrubienia bariery włócnickowo-pęcherzykowej manifestującej się dusznością, suchym kaszlem, *tachypnoe*. W badaniach dodatkowych obniża się zdolność dyfuzji dla tlenu węgla ( $DL_{CO}$ ), pojawia się hipokseミア tętnicza.

W badaniach radiologicznych stwierdza się wówczas rozlane nacieki w obu polach płucnych, a w mechanice oddychania zmniejsza się pojemność życiowa (VC).

Największym problemem wydaje się stanowić szybka diagnostyka różnicowa, ponieważ klinicznie tak samo wyglądają objawy nakładające się na leczenie immunosupresyjne infekcji czy progresja choroby podstawowej.

#### Omówienie przypadku

45-letni chory K.A. został przyjęty do Kliniki w maju 2004 r. z powodu stanów gorączkowych do 39°C, obniżenia wagi o 10 kg, niedokrwistości oraz wzrostu stężenia kreatyniny do 2,52 mg/dl przy przyjęciu przy zachowanej diurezie 2 l/dobę w okresie ostatnich trzech miesięcy dobową utratą białka utrzymywała się na poziomie 1,2 g, RR 120/70 mmHg. W celu wykluczenia choroby nowotworowej i wtórnej glomerulopatii podczas hospitalizacji wykonano RTG klatki piersiowej, usg jamy brzusznej, mielogram, RTG kości płaskich, białko *Bence-Jonesa*, cystoskopię, kolonoskopię, gastroskopię, CEA, AFP, w których nie stwierdzono odchylenia od stanu prawidłowego. Wykluczono również ogniska infekcji nosogardzieli i układu moczowego oraz infekcyjne zapalenie wsierdzia.

Ze względu na narastającą w ciągu tygodnia niewydolność nerek (stężenie kreatyniny wzrosło z 2,52 mg/dl do 10,96 mg/dl), wymagającą stosowania leczenia nerkozastępczego, z towarzyszącym jej aktywnym osadem moczu wykonano diagnostyczną biopsję nerki. Biopiat zawierał 12 kłębuszków nerkowych, 1 kłębuszek o strukturze prawidłowej, 2 kłębuszki zeszkliwiałe, pozostałe z cechami ostrej martwicy z wysiękiem zapalnym oraz złożami włókniaka i rozplemem nabłonka trzewnego torebki *Bowmana*. Cewki z cechami zwyrodnienia wodniczki zawierające walczyki białkowo-erytrocytarne. Śródmiaższ z obfitymi naciekami z komórek jednojądrzastych. Wniosek: obraz histopatologiczny odpowiada gwałtownie postępującemu kłębuszkowemu zapaleniu nerek prawdopodobnie w przebiegu choroby układowej. W badaniu immunofluorescencyjnym biopiatu stwierdzono IgG plamisto-grudkowe, rozproszone złoże o miernym nasileniu w obrębie błony podstawnej i mezangium. IgM jak IgG, IgA ujemne, natomiast C3 tak jak w IgG. W badaniach immunologicznych poziom przeciwciał pANCA wynosił 12,91 U/ml.

Pobrano również wycinek skóro-mięśniowy z podudzia lewego na podstawie którego w badaniu histopatologicznym stwierdzono w ścianie naczyń średniego kalibru nacieki zapalne z komórek jednojądrzastych.

Na podstawie całości obrazu klinicznego i wyników badań dodatkowych tj. dodatni test na obecność pANCA, obecności nacieków z komórek jednojądrzastych w ścianie naczyń średniego kalibru w wycinku skóro- mięśniowego podudzia oraz obrazu biopiatu nerki rozpoznano układowe zapalenie małych naczyń i rozpoczęto leczenie immunosupresyjne. Początkowo podano 3 dawki Metylprednisolonu (Solu-Medrol) a 1000 mg dożylnie, następnie Prednizon (Encorton) 25 mg do ustnie i rozpoczęto leczenie cyklofosfamidem w dawce 800 mg i.v. w osłonie Anti-Uronu. Po 10 dniach leczenia obserwowano normalizację temperatury ciała, znaczną poprawę stanu klinicznego, stabilizację kreatyniny na poziomie ok. 8 mg% przy zachowanej diurezie ok. 2,5 l/d i ciśnieniu tętniczym 120/70 mmHg nie wymagające leczenia nerkozastępczego. Wobec całości obrazu klinicznego i tendencji do obniżania stężenia kreatyniny w wyniku zastosowanego leczenia farmakologicznego pacjenta wypisano do domu pod warunkiem dalszej kontroli opiekę Poradni Nefrologicznej.

Okolo dwa tygodnie od podania pierwszego bolusu Endoxanu pacjent trafił do szpitala z powodu pogorszenia stanu ogólnego z towarzyszącymi zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej pod postacią ciężkiej kwasicy metabolicznej, hiponatremii i hiperkallemii z utrzymującym się stężeniem kreatyniny 8 mg% i dobową utratą białka ok. 1,2 g. Zastosowanym leczeniem zachowawczym (0,9% Chlorek sodu, Natrium bicarbonicum) uzyskano wyrównanie zaburzeń oraz poprawę stanu ogólnego. Podobne objawy obserwowano również ok. 2 tygodnie od podania II bolusu (po 30 dniach od podania pierwszej dawki Endoxanu) w tym czasie stężenie kreatyniny wynosiło 8 mg%.

Po podaniu III bolusu cyklofosfamidu pacjent został przyjęty do Kliniki w stanie ogólnym ciężkim, z gorączką do 38°C, dusznością wysiłkową, hiponatremią, kwasica metaboliczną oraz leukopenią (1,8 tys  $mm^3$ ), granulocytopenią (1,02 tys.  $mm^3$ ) i stężeniem kreatyniny ok. 8 mg% dobową utratą białka na poziomie 7,5 g. W RTG klatki piersiowej wykonanej przy przyjęciu nie stwierdzono odchylenia od stanu prawidłowego.

Z powodu pogłębiającej się leukopenii, po konsultacji hematologicznej wykonano biopsję szpiku, na podstawie której wykluczono ostrą białaczkę. Pacjentowi podano Filgrastym (Neupogen) 2 ampulki uzyskując wzrost leukocytów do okolo 6 tys.  $mm^3$ . Ze względu na utrzymujące się stany gorączkowe przy ujemnych posiewach krwi i moczu oraz modyfikacji antybiotykoterapii (Amoksylicyna + kwas klawulanowy, Ceftriaksol, Imipenem + cylastatyna) zwiększono Prednizon z 15 mg do 40 mg, uzyskano normalizację temperatury ciała z nieznaczną poprawą stanu ogólnego, jednak przez cały czas utrzymywała się duszność spoczynkowa z cechami niewydolności oddechowej potwierdzonej badaniem gazometrycznym.

W wykonanym po 2 tygodniach od przyjęcia kontrolnym RTG klatki piersiowej stwierdzono wzmożony rysunek śródmiaższowy, głównie w

polach środkowo-dolnych mogący odpowiadać obrazowi „mlecznej szyby” których nie stwierdzano w badaniu wykonanym przy przyjęciu. W wykonanym badaniu HRCT stwierdzono obecność plamistych, zlewających się obszarów podwyższonej gęstości z przejaśnieniami mogącymi odpowiadać obszarom „mlecznej szyby” i „mozaikowej” perfuzji. Z cechami „pułapki powietrznej” na wdechu. Z dyskretnie pogrubiałymi przegrodami międzyzrakowymi głównie w płatach dolnych.

Celem diagnostyki zmian w płucach pacjent został przekazany na Oddz. Chorób Płuc.

Przy przyjęciu stwierdzono sinicę, nasiloną dusznością spoczynkową z *tachypnoe* i tachykardią oraz niewielkie obustronne trzeszczenia nad polami płucnymi.

Bronchoskopowo nie stwierdzono cech krwawienia pęcherzykowego ani innych odchylenia. Płuczyny oskrzelowe przesłano na badanie mikrobiologiczne – florę nieswoistą, mykologię, próbki gruźlicy (w tym badanie DNA). Nie wyhodowano żadnych patogenów, nie znaleziono syderofagów, ani cyst *Pneumocystis carini*. Badaniem immunologicznym wykluczono zakażenie CMV.

W badaniu mechaniki oddychania stwierdzono obniżoną pojemnością życiową (SVC – 59% N), i zmniejszoną czynnościową objętość zalegająca (ERV – 34%N) przy prawidłowej całkowitej pojemności płuc (TGV – 122% N) oraz obniżenie zdolności dyfuzyjnej  $DL_{CO}$  (47% N). Wobec obrazu HRCT, wywiadu i wyników pozostałych badań założono, że całość obrazu klinicznego najbardziej odpowiada reakcji polekowej – najprawdopodobniej po cyklofosfamidzie. Włączono glikokortykosteroidy, początkowo Prednizon w dawce 1 mg/kg m.c. w osłonie Klarytromycyny (2 x 250 mg). Użytko dobrą odpowiedź kliniczną, normalizację parametrów wymiany gazowej, stopniową poprawę parametrów spirometrycznych, oraz ustępowanie miękkich cieni w RTG klatki piersiowej.

Z uwagi na wyjściowo rozległe zmiany, pojawienie się dyskretnego włóknienia w HRCT wolno zmniejszono dawkę kortykosteroidów (o 2,5 mg Encortonu co 2 tygodnie), utrzymano leczenie Klarytromycyną do 4 tygodni oraz fraxiparynę.

Wobec poważnego powikłania jatrogenne jakim jest wystąpienie ostrego zapalenia śródmiaższowego płuc odstąpiono od kontynuacji leczenia Endoxanem i rozpoczęto leczenie układowego zapalenia naczyń mykofenalanem mofetilu (Cellcept tabletki a 500 mg 2 x 1 tabl. /dobę).

Przez cały czas obserwowano stopniowe obniżanie się stężenia kreatyniny z 8 mg% do okolo 4 mg% przy wypisie przy zachowanej diurezie ok. 2,5 l/d, DUB 0,8 g. W badaniach kontrolnych RTG klatki piersiowej oraz HRCT uzyskano znaczną regresję zmian śródmiaższowych.

Aktualnie w warunkach ambulatoryjnych obserwuje się stały poziom stężenia kreatyniny ok. 4 mg% RR 130/80 mmHg, stężenie hemoglobiny ok. 12 mg%. Chory został włączony do leczenia erytropoetyną 2000 j/tydz.

Wiadomo, że zespoły pierwotnych zapaleń naczyń wykazują tendencję do zajmowania naczyń konkretnych kalibrów i charakterystycznych narządów. Do zespołów, w których zapalenie bardzo często dotyczy naczyń płucnych (co powoduje objawy ze strony układu oddechowego), należą: ziarniakowatość *Wegenera* (ZW), zespół *Chur-*

ga-Strauss (CSS) i mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA). Do najczęstszych objawów klinicznych przebiegu tych chorób należą: suchy kaszel, duszność, krwioplucie, ból opłucnowy i dyskomfort w klatce piersiowej.

Opisany przypadek, to rzadki przykład śródmiąższowego zapalenia płuc jako odczynu po cyklofosfamidzie w przebiegu leczenia układowego zapalenia naczyń. Częstość wystąpienia tego powikłania szacuje się na <1%. Jednolite nacieki miąższowe, brak predylekcji zmian do pęczków oskrzelowo-naczyniowych w HRCT, makroskopowo brak krwawienia w oskrzelach oraz brak syderofagów w popłuczynach a także niska pojemność dyfuzyjna tlenu węgla –  $DL_{CO}$  (w przypadku krwawień pęcherzykowych  $DL_{CO}$  wzrasta) przemawiało przeciwko rozpoznaniu progresji układowego zapalenia naczyń w płucach. Ujemne wyniki badań mikrobiologicznych wykluczały infekcję. Jednak niezwykle istotną wskazówką był, podawany w wywiadzie czasowy związek objawów klinicznych z podawaniem leku, oraz ich cykliczny charakter. Rozpoznanie – *ex juvantibus* – potwierdziła skuteczność leczenia kortykosteroidami.

Śródmiąższowe zapalenie płuc po cyklofosfamidzie obciążone jest 50% śmiertelnością a podstawowym leczeniem jest zaprzestanie terapii cytostatykiem oraz włączenie kortykosteroidoterapii.

Typowo w chorobach śródmiąższowych podaje się Prednizon w dawce 1-0,5 mg/kg na dobę, doustnie przez około 4-8 tygodni. Jeśli po tym czasie choroba płuc ulegnie obiektywnej poprawie dawkę zmniejsza się stopniowo do dawki podtrzymującej 0,25 mg/kg m.c. przez okres do 6 miesięcy. Podawanie pulsów glukokortykoidów w wysokich dawkach nie ma szczególnej przewagi nad ich codziennym stosowaniem.

Polekowe uszkodzenie płuc w ostrym mechanizmie – zapalenia z nadwrażliwości – *hypersensitivity pneumonitis* – ma przy korzystnym obrocie spraw dużą zdolność do całkowitego ustąpienia bez pozostawienia zmian w tkance płucnej. Przy niekorzystnym zejściu może pojawić się postępujące włóknienie. Leczenie włóknień śródmiąższowych, nie tylko o etiologii polekowej, jest nadal jednym z największych problemów w pulmonologii. Nie ma dobrych i skutecznych leków. W samoistnych włóknieniach śródmiąższowych wykorzystuje się właśnie cytostatyki (endoxan, metotrexat, cyklosporynę) w skojarzeniu z kortykosteroidami – często nie uzyskując zatrzymania włóknienia. Wynika to z nie do końca poznanych mechanizmów proliferacji fibroblastów i nadprodukcji kolagenu w śródmiąższu płuc.

Główną cytokiną odpowiedzialną za apoptozę pneumocytów oraz indukcję czynników chemo-

taktycznych dla fibroblastów jest TGF- $\beta$ , ponadto odpowiadają za to również wolne rodniki, natomiast interferon gamma zmniejsza ekspresję genów protokolagenu I i III w fibroblastach, zmniejsza ilość niektórych czynników mitotycznych (PDF) dla fibroblastów. Stąd nowe strategie leczenia - takie jak próby podawania INF-gamma i leki antyoksydacyjne. Jednak nie wyszły one poza badania kliniczne. Wcześniej stosowane leki antymalaryczne nie mają potwierzonego działania przeciwwłóknieniowego w tkance płucnej.

#### Piśmiennictwo

1. **Allen J., Cooper D.:** Pulmonary fibrosis - pathways are slowly doming into light. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000, 2, 520.
2. **Chang J., Raghu G.:** Use of corticosteroids for treatment of interstitial lung disease. *Clin. Pulm. Med.* 2000, 7, 9.
3. **Daba M. H., El-Tahir K. E., Al-Arifi M. N. et al.:** Drug - induced pulmonary fibrosis. *Saudi Med. J.* 2004, 25, 700.
4. **Hirano T.:** Clinical significance of glucocorticoid pharmacodynamics assessed by antilymphocyte action in kidney transplantation. *Transplantation* 1994, 57, 1341.
5. **Książek A., Rutkowski B., Zaluska i wsp.:** Antineoplastic drugs and kidney. *Ann. UMCS* 1999, 54, 19.
6. **Zisman D. A., Lynch J. P., Toews G. B. et al.:** Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2000, 117, 1619.