

Przypadek 7.1. ZAPALENIE PŁUC WYWOŁANE PRZEZ *PNEUMOCYSTIS CARINII* JAKO POWIKŁANIE LECZENIA IMMUNOSUPRESYJNEGO

Trzydziestopięcioletni mężczyzna z ziarniniakiem Wegenera (*Wegener's granulomatosis* – WG) został przyjęty do szpitala z powodu utrzymującej się od dwóch tygodni podwyższonej temperatury i duszności. WG rozpoznano 18 miesięcy wcześniej, gdy pojawiło się krwiopłucie i kłębuszkowe zapalenie nerek (KZN). Do remisji choroby doszło wskutek agresywnego skojarzonego leczenia immunosupresyjnego pulsami metylprednizolonu i cyklofosfamidem, co umożliwiło utrzymywanie pacjenta obecnie na leczeniu malejącymi dawkami steroidów i azatiopryną. Wyniki badań wykonanych podczas obecnego pobytu w szpitalu były następujące:

- RTG klatki piersiowej: rozlane obustronne zaciemnienia
- Stężenie białka C-reaktywnego w surowicy (CRP): 80 mg/l (norma: < 10 mg/l)
- Przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów skierowane przeciwko proteinazie 3: słabo dodatnie w mianie 1:40 (> 1:640 w momencie ustalenia rozpoznania)

- Stężenie kreatyniny w surowicy: 102 $\mu\text{mol/l}$ (norma: 50-140 $\mu\text{mol/l}$),
- Stężenie mocznika: 4,5 mmol/l (norma: 2,5-7 mmol/l),
- Badanie ogólne moczu: czyste.

Rozpoznanie różnicowe prowadzono pomiędzy aktywnym WG a zakażeniem wikłającym leczenie immunosupresyjne. Sprawą zasadniczą było różnicowanie między zakażeniem a aktywnym zapaleniem naczyń w sytuacji, gdy zwiększenie leczenia immunosupresyjnego w przypadku posocznicy mogłoby być fatalne. Dalsze badania, włącznie z płukaniem oskrzelowo-pęcherzykowym, wykazało obecność *Pneumocystis carinii*, znanego patogenu płucnego u pacjentów pozostających na długotrwałym leczeniu immunosupresyjnym. Pacjent uzyskał całkowitą poprawę kliniczną i radiologiczną po dwutygodniowym leczeniu kotrymoksazolem i został wypisany do domu na dotychczasowych dawkach podtrzymującej immunosupresji.

powaniem raka pęcherza moczowego. W praktyce cyklofosfamid jest szczególnie użyteczny w chorobach autoimmunologicznych o ciężkim przebiegu (np. ziarniniakowatość Wegenera lub zapalenie naczyń w przebiegu toczenia rumieniowatego układu) oraz w przygotowaniu biorców szpiku kostnego przed zabiegiem przeszczepienia (patrz: rozdział 8). Inny środek alkilujący – chlorambucyl – jest szeroko stosowany w leczeniu chłoniaków z limfocytów B o niskim stopniu złośliwości, takich jak przewlekła białaczka szpikowa i chłoniaki nieziarnicze. Wydaje się, że lek działa bezpośrednio na limfocyty B. Chlorambucyl jest stosowany w sposób przerywany lub w małych dawkach, ponieważ długotrwałe podawanie dużych dawek jest związane z rozwojem białaczek.

Cyklosporyna to występujący naturalnie produkt metabolizmu grzybów. Nie wywiera ona wpływu na migrację limfocytów, natomiast hamuje zarówno humoralną, jak i komórkową odpowiedź immunologiczną. Cyklosporyna wykazuje aktywność tylko po związaniu z jej wewnątrzkomórkowym receptorem (cyklofiliną) i hamuje wczesne, zależne od wapnia procesy, a w szczególności aktywację niektórych genów dla cytokin (ryc. 7.3). Głównym efektem tego działania jest **zahamowanie wytwarzania IL-2**, a co za tym idzie – rozrostu zależnego od limfocytów T CD4⁺. Czynność komórek NK (*natural killer* – naturalni zabójcy) jest również zaburzona ze względu na jej zależność od wytwarzania IL-2. Stosowanie cyklosporyny prowadzi do **przedłużenia czasu przeżycia przeszczepu** i właściwie wszystkie protokoły leczenia immunosupresyjnego uwzględniają stosowanie cyklosporyny, zazwyczaj w skojarzeniu z prednizolonem i azatiopryną (patrz: rozdział 8). W badaniach na zwierzętach podawanie cyklosporyny przez krótki czas prowadzi do wydłużenia czasu przeżycia przeszczepu nawet po zaprzestaniu stosowania leku; inaczej jest w przypadku ludzi,

u których wskazane jest stosowanie przedłużonego leczenia cyklosporyną. Cyklosporyna jest częściowo skuteczna w zapobieganiu i leczeniu ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, występującej po zabiegu BMT.

Cyklosporynę stosuje się również w leczeniu wielu **schorzeń autoimmunologicznych, w których patogenezie biorą udział pomocnicze limfocyty T**. Skuteczności tego leczenia dowiedziono w kontrolowanych próbach klinicznych, dotyczących łuszczycy, zapalenia błony naczyniowej oka i reumatoidalnego zapalenia stawów o ciężkim przebiegu. W raportach z tych badań występuje kilka stałych elementów (patrz: ramka 7.1).

Dawkowanie cyklosporyny powinno być tak dobrane, aby uniknąć jej toksycznego działania: **nefro- i hepatotoksycznego**. Inne działania niepożądane to: przerost dziąseł, drżenia, hirsutyzm i znaczące zmiany wyglądu twarzy u dzieci. Jednym z najważniejszych działań niepożądanych cyklosporyny jest wywoływanie rozwoju chłoniaków, wynikające z większej podatności na onkogenne działanie wirusa Epsteina-Barr (EBV). Obserwuje się też częstsze występowanie nowotworów (1-10% biorców przeszczepu), głównie chłoniaków nieziarniczych i mięsaków Kaposiego, w ciągu 2-3 lat od zabiegu przeszczepienia, szczególnie u pacjentów leczonych przeciwciałami anti-CD3 lub globuliną antylimfocytarną. Zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów nie stanowi przeciwwskazania do stosowania leku po zabiegu przeszczepienia.

Ramka 7.1. Cechy leczenia cyklosporyną

- Cyklosporyna ma szybkie działanie (w ciągu 2-12 tygodni)
- Po odstawieniu leku występuje nawrót choroby
- Nie wpływa na przebieg kliniczny choroby
- Wysokie dawki są nefrotoksyczne i wywołują nadciśnienie

Przypadek 7.2. CHŁONIAK INDUKOWANY WIRUSEM EPSTEINA-BARR U BIORCY PRZESZCZEPU

Mężczyzna (65 lat) chorujący na cukrzycę insulinozależną ze schyłkową niewydolnością nerek otrzymał przeszczep nerki od dawcy zmarłego. Bezpośredni przebieg pooperacyjny był powikłany ostrym odrzucaniem, które z dobrym efektem leczono globuliną antytymocytarną. Pacjent został wypisany ze szpitala po dwóch tygodniach z zaleceniem przyjmowania insuliny, prednizolonu, azatiopryny i cyklosporyny [w celu prewencji odrzucania przeszczepu), kotrymoksazolu (w celu prewencji zakażenia *Pneumocystis (carinii) jiroveci*), erytropoetyny i ranitydyny. Po pięciu miesiącach zaczął odczuwać narastającą duszność, ponadto pojawiła się wysoka temperatura i osłabienie. Badanie kliniczne wykazało obustronnie trzeszczenia nad polami płucnymi oraz powiększenie wątroby i śledziony. W badaniu RTG klatki piersiowej stwierdzono obustronnie rozlane śródmiąższowe zaciemnienia. Diagnostykę różnicową podsumowano w tabeli 7.3. Stężenie hemoglobiny wynosiło 84 g/l i wystąpiła ciężka leukopenia $1,0 \times 10^9/l$. Posiewy krwi były jałowe, a biopsja szpiku wykazała prawidłowe dojrzewanie mieloidalne i erytroidalne bez kwasoopornych laseczek czy grzybów w dodatkowych barwieniach. Biopsja transbronchialna nie ujawniła żadnych nieprawidłowości histologicznych; specjalne barwienia w kierunku laseczek kwasoopornych, *Pneumocystis carinii* i cytomegalowirusa były negatywne. Otwarta biop-

sja płuca wykazała włókniejące zapalenie płuc z zarostowym zapaleniem oskrzelików płucnych, któremu towarzyszył gęsty naciek komórkowy wybitnie atypowych komórek limfoidalnych zawierających plejotropowe jądra. Komórki te posiadały ekspresję markerów limfocytów B (CD20, CD79) i wybarwiały się dodatnio na obecność licznych produktów genów EBV (*Epstein-Barr virus* – wirus Epsteina-Barr) (antygeny jądrowe EBV, białka błonowe latentnego EBV).

W wyniku biopsji płuc rozpoznano chłoniaka B-komórkowego wtórnego do EBV. W wyniku diagnozy przerwano podawanie leków immunosupresyjnych. Pomimo to chory zmarł dwa tygodnie później z powodu postępującej niewydolności oddechowej.

Tabela 7.3. Diagnostyka różnicowa gorączki i cieni płucnych u biorców przeszczepów nerkowych

- Bakteryjne zapalenie płuc (mało prawdopodobne pięć miesięcy po przeszczepieniu)
- Reaktywacja gruźlicy
- Zakażenie grzybicze (*Aspergillus*, *Pneumocystis*)
- Zakażenie wirusowe (cytomegalowirus)
- Choroba limfoproliferacyjna wywołana zakażeniem wirusem Epsteina-Barr

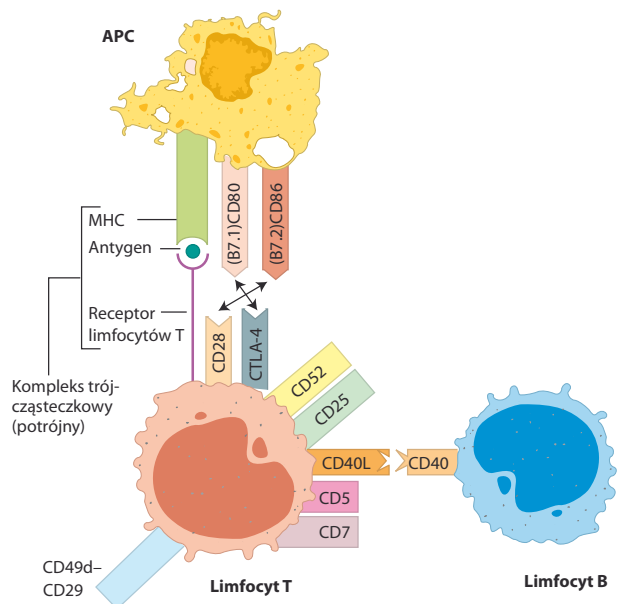
W przeciwieństwie do osób ze sprawnym układem immunologicznym, zdolnych do utrzymywania EBV w stanie przewlekłego, utajonego zakażenia, pacjenci z upośledzoną odpornością komórkową nie mają takich zdolności i ryzyko rozwoju chłoniaka z komórek B jest u nich zwiększone, jak w przypadku 7.2. Chłoniaki indukowane zakażeniem EBV u biorców przeszczepu często ulegają regresji po zaprzestaniu lub redukcji leczenia immunosupresyjnego, należy jednak wziąć pod uwagę ryzyko wywołania odrzucania przeszczepu, towarzyszące takiemu postępowaniu.

Sukcesy związane ze stosowaniem cyklosporyny sprowokowały poszukiwania innych, nowych leków immunosupresyjnych. **FK 506 (takrolimus)** otrzymywany jest z grzybów glebowych. Mimo że jego struktura różni się znacznie od struktury cyklosporyny i wiąże się on z innym białkiem wewnątrzkomórkowym, mechanizm jego działania jest podobny, choć 10-100-krotnie silniejszy. Podobnie jak cyklosporyna, blokuje on wydzielanie IL-2, IL-3, IL-4 i interferonu γ (INF- γ), przeciwdziałając w ten sposób pobudzeniu limfocytów CD4⁺. Obecnie takrolimus jest stosowany jako lek alternatywny dla cyklosporyny w pierwotnej immunosupresji u biorców przeszczepów wątroby i nerek. Podawanie takrolimusu przynosi również pozytywne rezultaty w terapii odrzucania przeszczepu nieodpowiadającego na konwencjonalne sposoby leczenia. Działania niepożądane są podobne do wywoływanych przez cyklosporynę, jednak częstość występowania nefrotoksyczności jest większa.

Rapamycyna (syrolimus) to kolejny lek immunosupresyjny, uzyskiwany z grzybów, który w sko-

jarzeniu z cyklosporyną i steroidami jest skuteczny w zapobieganiu reakcji odrzucania po przeszczepieniu nerek. Rapamycyna przypomina budową FK 506, ale wynik jej działania jest odmienny: syrolimus nie hamuje kalcyneuryny i w efekcie proces transkrypcji genów dla cytokin nie zostaje zaburzony. Jednak rapamycyna hamuje proliferację limfocytów T, indukowaną przez IL-2 i IL-4.

Pomimo niezaprzeczalnej skuteczności, leczenie środkami immunosupresyjnymi jest problematyczne ze względu na omówione wcześniej działania niepożądane, które zostały zilustrowane w przy-



Ryc. 7.4. Punkty uchwytu przeciwciał monoklonalnych jako leków immunosupresyjnych.