

**Izabela Siemion-Szcześniak<sup>1</sup>, Iwona Bartoszek<sup>1</sup>, Małgorzata Bartosiewicz<sup>1</sup>,  
Lilia Jakubowska<sup>2</sup>, Stefan Wesołowski<sup>3</sup>, Jan Kuś<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>I Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Kuś

<sup>2</sup>Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: lek. med. I. Bestry

<sup>3</sup>Zakład Fizjopatologii Oddychania, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: dr hab. n. med. St. Wesołowski, prof. nadzw. IGiCHP

## Ostre śródmiąższowe zapalenie płuc u chorego na reumatoidalne zapalenie stawów leczonego leflunomidem

Acute interstitial pneumonia in patient with rheumatoid arthritis treated with leflunomide

Praca nie była finansowana

### Abstract

Leflunomide (LEF) is an isoxazole derivative used as disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). It is effective and safe in patients with active RA, in whom standard treatment is insufficient or contraindicated, but it can cause interstitial lung disease (ILD). Identified risk factors for LEF-induced ILD include pre-existing ILD, cigarette smoking, low body weight, and use of loading dose. LEF should be avoided in patients with pre-existing ILD. We present a case of 59-year-old male with RA and a history of smoking and methotrexate (MTX) treatment, who developed dyspnoea, non-productive cough, and fever about two months after the administration of LEF. The clinical and radiological presentation was of acute pneumonia. The patient was treated with methylprednisolone pulse, prednisone, and cyclophosphamide, but he died of respiratory failure.

**Key words:** interstitial lung disease, leflunomide, drug toxicity, rheumatoid arthritis

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82: 568–575**

### Streszczenie

Leflunomid (LEF), pochodna izoksazolowa, należy do leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARDs), które stanowią podstawę leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Jest lekiem skutecznym i bezpiecznym u chorych na RZS w sytuacji, gdy standardowe leczenie nie spowodowało znaczącej poprawy lub było źle tolerowane, ale może wywoływać śródmiąższową chorobę płuc. Czynniki ryzyka wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc wywołanej LEF są: stwierdzone wcześniej zmiany śródmiąższowe w płucach, palenie papierosów, niska masa ciała i stosowanie dawki nasycającej. W pracy przedstawiono przypadek 59-letniego chorego na RZS, z nikotynizmem w wywiadzie, leczonego w przeszłości metotreksatem (MTX), u którego wystąpiły duszność, kaszel i gorączka po około 2 miesiącach leczenia LEF. Zastosowano metyloprednizolon w pulsach, następnie prednizon i cyklofosfamid. Po okresie przejściowej poprawy doszło do narastania niewydolności oddechowej i zgonu.

**Słowa kluczowe:** śródmiąższowa choroba płuc, leflunomid, działania niepożądane leku, reumatoidalne zapalenie stawów

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82: 568–575**

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Izabela Siemion-Szcześniak, I Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, tel.: 22 431 21 00,

faks: 22 431 24 52, e-mail: i.siemion@igichp.edu.pl

DOI: 10.5603/PiAP.2014.0075

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.04.2014 r.

Copyright © 2014 PTChP

ISSN 0867–7077

## Wstęp

Leflunomid (LEF), syntetyczna pochodna izoksazolowa, należy do leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARDs, *disease modifying antirheumatic drugs*), które stanowią podstawę leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Do grupy tej zaliczmy także metotreksat (MTX), sulfasalazynę, azatioprynę, preparaty złota i leki antymalaryczne. Leflunomid jest prolekiem ulegającym przemianie do aktywnego terapeutycznie metabolitu — teriflunomidu (A77 1726), który odwracalnie hamuje enzym dehydrogenazę dihydroorotanową (DHODH), niezbędną do syntezy *de novo* nukleotydów pirymidynowych i proliferacji limfocytów T. Lek zmniejsza również liczbę i aktywność granulocytów obojętnochłonnych we krwi oraz obniża poziom metaloproteinaz w tkankach [1–4]. Wykazuje właściwości immunomodulujące, immunosupresyjne, działa antyproliferacyjnie i przeciwzapalnie [1, 5]. Podawany jest doustnie w dawce nasycającej 100 mg/dobę przez 3 dni, a następnie 10–20 mg/dobę, można także pominąć dawkę nasycającą (*loading dose*) [2, 6]. Efekt terapeutyczny tego leku, podobnie jak innych leków z grupy DMARDs, pojawia się dopiero po upływie 4–6 tygodni i zwiększa się w ciągu kolejnych 2–6 miesięcy. Działając przeciwzapalnie, hamuje postęp choroby reumatycznej, łagodzi jej przebieg, zmniejszając ból, sztywność i obrzęk stawów. Leflunomid jest zalecany u chorych na RZS w sytuacji, gdy standardowe leczenie nie spowodowało znaczącej poprawy lub było źle tolerowane [3]. Lek stosowany jest również u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów, sarkoidozę, toczeń układowy rumieniowaty (SLE, *systemic lupus erythematosus*), chorobę Crohna, zapalenie naczyń, u osób po przeszczepieniu nerek [7]. W odróżnieniu od innych leków DMARDs wydalanie aktywnego metabolitu A771726 jest powolne, ponieważ czas jego półtrwania wynosi około 2 tygodnie. Podanie cholestyraminy skraca ten okres do około 20 godzin [2, 4, 6, 8].

Leflunomid zarejestrowano w 1998 roku w Stanach Zjednoczonych, rok później w Europie, w 2003 roku w krajach Dalekiego Wschodu (Japonii, Chinach i Korei), natomiast w Polsce został wprowadzony w roku 2004. Obecnie jest stosowany w ponad 70 krajach. Z badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo leczenia LEF wynika, że działania niepożądane występują u około 85% chorych, zwykle w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii [9]. Najczęściej są to: objawy ze strony układu pokarmowego (biegunka, nudności,

wymioty, jadłowstręt, bóle brzucha, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej), wzrost aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz, zwłaszcza alaninowej, rzadziej GGTP, fosfatazy zasadowej) i stężenia bilirubiny, ponadto wysypka, infekcje dróg oddechowych, spadek masy ciała i wzrost ciśnienia tętniczego. Obserwowano także niedokrwistość, leukopenię, małopłytkowość [1, 3, 4, 7, 9, 10]. Powikłania ze strony układu oddechowego, szczególnie choroba śródmiąższowa płuc, chociaż występują rzadko, są bardzo istotne, gdyż mogą zagrażać życiu chorego [7]. Nie istnieją specyficzne objawy reakcji polekowej na LEF. W rozpoznaniu stosowane są kryteria zaproponowane przez Searlesa i McKendry'ego dla odczynów płucnych na MTX [11]. Dotychczas opublikowano 42 przypadki, w których doszło do wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc w wyniku stosowania LEF [8]. Poniżej przedstawiono historię chorego leczonego LEF z powodu RZS, u którego doszło do wystąpienia ostrego śródmiąższowego zapalenia płuc.

## Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 59 lat, palący tytoń (30 paczkolet), z rozpoznaniem w 1972 roku zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz w 1995 roku seropozytywnym RZS, został przyjęty w sierpniu 2009 roku do I Kliniki Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc (IGiChP) w Warszawie z podejrzeniem śródmiąższowego włóknienia płuc w celu rozszerzenia diagnostyki i ustalenia dalszego postępowania. Podczas hospitalizacji w klinice reumatologicznej w lipcu 2009 roku wykonano badanie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR), w którym stwierdzono zmiany o typie plastra miodu oraz rozstrzenie oskrzeli w polach dolnych obu płuc, ponadto w polach górnych pęcherze rozedmy oraz zmiany marskie w szczycie płuca prawego.

Przy przyjęciu do I Kliniki Chorób Płuc pacjent był w dobrym stanie klinicznym, nie zgłaszał dolegliwości ze strony układu oddechowego. Z powodu RZS chory przyjmował sulfasalazynę, arachinę i prednizon w dawce 5 mg/dobę. Wcześniej od lutego 2002 roku do lipca 2009 roku pacjent był leczony MTX w dawce 20 mg/tydzień, w 2004 roku dodatkowo otrzymał 3-krotnie wlewy z infliksymabu.

W badaniu osłuchowym stwierdzono obustronne trzeszczenia u podstawy płuca, w badaniach laboratoryjnych wykładniki stanu zapalnego nie były podwyższone. W badaniu radiologicznym (RTG) klatki piersiowej wykonanym przy przyję-



**Rycina 1.** Badanie RTG klatki piersiowej — rozsiane zmiany linijne i siateczkowate w obwodowych partiach płuc, przeważające w okolicach nadprzeponowych

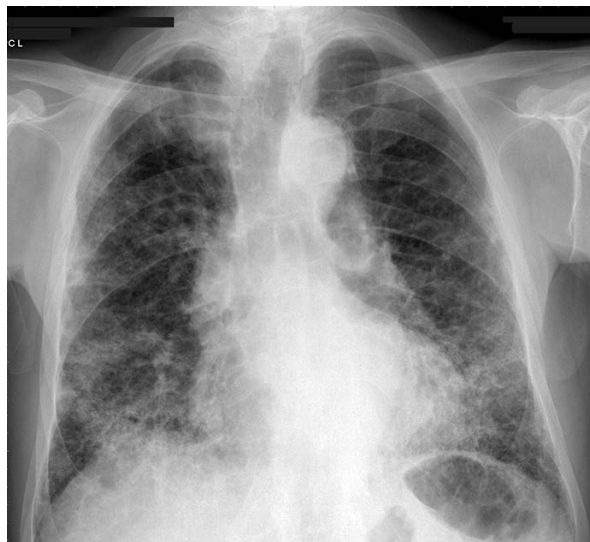
**Figure 1.** Chest X-ray — disseminated linear and reticular opacities in the lung periphery predominantly at the lung bases

ciu do kliniki uwidoczniło obustronne zmiany siateczkowate oraz drobnoguzkowe zlokalizowane nadprzeponowo oraz obwodowo w polach dolnych i środkowych obu płuc (ryc. 1).

W badaniach czynnościowych płuc stwierdzono umiarkowane obniżenie zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO, *diffusing capacity for carbon monoxide*) do 46% wartości należnej, pozostałe parametry były prawidłowe. W teście 6-minutowego chodu (6-MWT, *six-minute walk test*) pacjent przeszedł dystans 613 m bez desaturacji. Ostatecznie na podstawie wykonanych badań u chorego rozpoznano śródmiąższowe zapalenie płuc. Z uwagi na dobry stan kliniczny, zadowalające wyniki badań czynnościowych oraz dokonany charakter zmian w płucach w badaniu TKWR pacjent nie wymagał leczenia z przyczyn pulmonologicznych. Zalecono dalszą obserwację i kontrolę w IGiChP za 6 miesięcy.

W lutym 2010 roku chory został ponownie przyjęty do I Kliniki Chorób Płuc. Z powodu nasilenia dolegliwości stawowych, zwiększenia wykładników stanu zapalnego oraz stężenia czynnika reumatoidalnego (RF, *rheumatoid factor*) w listopadzie 2009 roku na zlecenie reumatologa włączono LEF w dawce początkowej 100 mg/dobę przez 3 dni, a następnie 20 mg/dobę. Chory przyjmował lek do czasu hospitalizacji w IGiChP. W wywiadzie zgłaszał narastającą od początku stycznia 2010 roku duszność wysiłkową, kaszel oraz stany gorączkowe do 39°C.

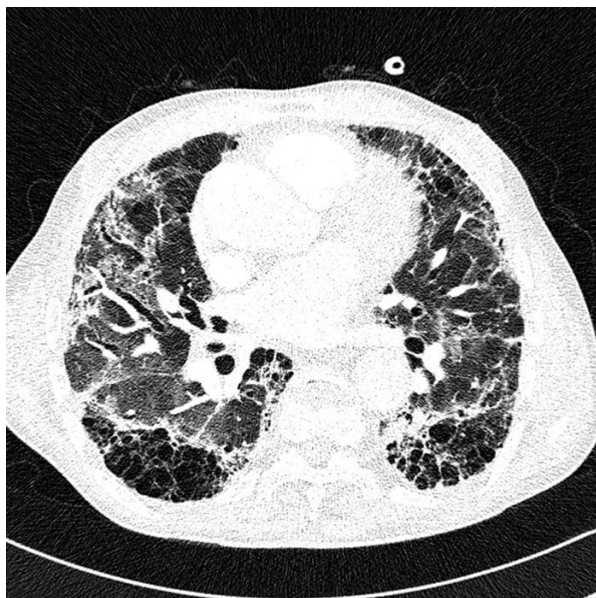
W chwili przyjęcia stan chorego był średni, zgłaszał duszność przy niewielkim wysiłku oraz



**Rycina 2.** Badanie RTG klatki piersiowej — widoczna wyraźna progresja zmian rozsianych w płucach, powiększyła się sylwetka serca

**Figure 2.** Chest X-ray — evident progression of disseminated lung lesions and heart enlargement

męczący kaszel. Wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) wynosił 20. W badaniu przedmiotowym uwagę zwracały tachykardia 120/min, *tachypnoe* 24/min, osłuchowo obustronne trzeszczenia u podstawy płuc. Saturacja podczas oddychania powietrzem atmosferycznym wynosiła 86%. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono prawidłową liczbę erytrocytów i płytek krwi, liczba leukocytów wynosiła 6,69 tys./mm<sup>3</sup> (norma 4,23–9,07 tys./mm<sup>3</sup>) ze zmniejszonym do 7% odsetkiem limfocytów, odczyn sedymentacji erytrocytów (OB, odczyn Biernackiego) był prawidłowy. Ponadto stwierdzono podwyższone stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) — 69 mg/l (norma < 10 mg/l), RF — 391 j.m./ml (norma < 12 j.m./ml). Stężenie D-dimerów wynosiło 1965 µg/l (norma 68–494 µg/l), aktywność fosfatazy alkalicznej była podwyższona i wynosiła 148 j./l (norma 38–126 j./l). Stężenia albumin, kreatyniny, mocznika i elektrolitów oraz aktywność transaminaz były prawidłowe. Wynik badania ogólnego moczu był w normie. Badanie gazometryczne arterializowanej krwi kapilarnej wykazało ciężką hipoksemię: pO<sub>2</sub> 47 mm Hg (norma 65–90 mm Hg), pCO<sub>2</sub> 38,2 mm Hg (norma 35,0–45,0 mm Hg), pH 7,44 (norma 7,35–7,45), saturacja 84% (norma 92–98%). W RTG klatki piersiowej w porównaniu z poprzednim badaniem z sierpnia 2009 roku uwidoczniło zmniejszenie objętości pól płucnych, wyraźną obustronną progresję zmian siateczkowatych w płucach, zwłaszcza w polach dolnych (ryc. 2).



**Rycina 3.** Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości płuc — podopłucnowe zmiany siateczkowate z rozstrzeniami oskrzeli z pociągania i ogniskami plastra miodu, rozsiane obszary matowej szyby  
**Figure 3.** High-resolution computed tomography of the lungs — subpleural reticular opacities with traction bronchiectasis and foci of honeycombing, disseminated ground glass opacities

Wykonano tomografię komputerową tętnic płucnych z kontrastem (angio-CT), w której nie stwierdzono skrzeplin w tętnicach płucnych, natomiast w płucach uwidoczniono, oprócz opisywanych wcześniej cech włóknienia pod postacią obwodowego pogrubienia przegród, zmian siateczkowatych oraz obszarów plastra miodu, w polach dolnych obustronne obszary o typie matowej szyby (ryc. 3).

Z powodu duszności nie wykonano pletyzmoграфии oraz pomiaru DLCO. W badaniu spirometrycznym pojemność życiowa (VC, *vital capacity*) wynosiła 2,04 l, co stanowiło 50% wartości należnej. W echokardiografii (ECHO serca) stwierdzono cechy sugerujące obecność nadciśnienia płucnego — ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej wyliczone na podstawie gradientu ciśnień przez zastawkę trójdzielną wynosiło 50 mm Hg, Act wydechowe wynosiło 80 ms (norma  $\geq 120$  ms), powiększone były obie jamy prawego serca. W płwocinie w badaniu bezpośrednim nie stwierdzono prątków kwasoopornych, także posiewy po 10 tygodniach były negatywne. W badaniu molekularnym nie wykazano obecności materiału genetycznego *Mycobacterium tuberculosis complex*. Z płwociny nie wyhodowano bakterii ani grzybów patogennych oraz nie stwierdzono antygeny *Candida* i *Aspergillus* w surowicy. Nie

wykryto również w limfocytach krwi obwodowej antygeny pp65 cytomegalowirusa (CMV). W badaniu immunofluorescencyjnym w płwocinie nie wykazano obecności oocyst *Pneumocystis jiroveci* (*P. jiroveci*). W wykonanych kilkakrotnie z powodu stanów gorączkowych posiewach krwi nie wyhodowano drobnoustrojów.

Na podstawie przebiegu klinicznego, obrazu radiologicznego i wyników badań czynnościowych płuc u chorego rozpoznano ostre śródmiąższowe zapalenie płuc, najprawdopodobniej w wyniku leczenia LEF. Lek odstawiono i wdrożono metyloprednizolon w pulsach, w dawce 500 mg *i.v.* przez 5 dni, a następnie prednizon w dawce 60 mg/dobę i cyklofosfamid w dawce 150 mg/dobę. Ze względu na obserwowaną w kolejnych badaniach morfologii krwi leukopenię z neutropenią odstawiono cyklofosfamid, utrzymując leczenie prednizonem. Jednocześnie biorąc pod uwagę możliwość infekcji wywołanej drobnoustrojami oportunistycznymi, stosowano leczenie empiryczne kotrimazolem, gancyklowirem oraz itra-konazolem, które zakończono po wykluczeniu infekcyjnego charakteru zmian w płucach.

Po okresie przejściowej poprawy w czasie leczenia glikokortykosteroidami (GKS) doszło do narastania niewydolności oddechowej i zgonu.

## Omówienie

Reakcje polekowe mogą przebiegać bez istotnych objawów ze strony układu oddechowego, ale zdarza się, że prowadzą do niewydolności oddechowej i stanowią bezpośrednie zagrożenie życia. Rozpoznanie jest trudne, ponieważ objawy kliniczne, obraz radiologiczny zmian w płucach oraz wyniki badań laboratoryjnych nie są charakterystyczne i mogą wynikać z choroby podstawowej. Wiele leków stosowanych w terapii RZS może powodować toksyczne uszkodzenie płuc, a mechanizmy tego zjawiska nie są do końca znane. Istotne znaczenie w rozpoznaniu reakcji polekowej ma wywiad, z którego wynika, że chory przyjmował lek mogący wywoływać zmiany w płucach [12, 13]. Wyróżnia się kilka typów odczynów polekowych w płucach. Najczęstszymi są śródmiąższowe zapalenia płuc, a wśród nich organizujące się zapalenie płuc, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych oraz niekardiogeny obrzęk płuc [12].

Wyniki badań klinicznych wykazały, że zastosowanie LEF u chorych na RZS jest skuteczne i bezpieczne zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z MTX [14]. Pomimo to do 2013 roku opisano 42 przypadki śródmiąższowej choroby

pluc wywołanej LEF. Większość pacjentów (81%), podobnie jak prezentowany chory, otrzymywała lek z powodu RZS [8].

Z danych z piśmiennictwa wynika, że ryzyko wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc u chorych leczonych LEF jest istotnie wyższe w populacji azjatyckiej niż u pacjentów w krajach zachodnich i wynosi odpowiednio 1% i 0,02%. Prawdopodobną przyczyną różnic są predyspozycje genetyczne lub środowiskowe w tej grupie chorych [8, 12, 15, 16]. W Japonii już w ciągu pierwszych 3 miesięcy stosowania leku u 16 z 3360 chorych (0,48%) rozpoznano śródmiąższowe zapalenie płuc, w 5 przypadkach (0,15%) choroba zakończyła się zgonem. Po kolejnych 3 latach stosowania leku odsetek chorych z rozpoznaniem poleflunomidowego śródmiąższowego zapalenia płuc wzrósł do 1,35% (80 z 5911 chorych), 27 (34%) osób z tej grupy zmarło, a w 18 (66%) przypadkach przyczyną zgonu było uszkodzenie płuc [17]. W Polsce w badaniu Raczkiewicz-Papierskiej i wsp., oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo leczenia LEF chorych na aktywne RZS, u których stosowanie MTX było niewystarczająco skuteczne lub przeciwwskazane, działania niepożądane wystąpiły u 44% pacjentów i były przyczyną odstawienia leku w 7,4% przypadków. Najczęściej obserwowano biegunki i przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, natomiast u żadnego chorego nie stwierdzono śródmiąższowego zapalenia płuc [18]. W badaniu Zoń-Giebel i wsp. w grupie 47 chorych na RZS, u których uzyskano dobrą odpowiedź terapeutyczną podczas terapii LEF, z powodu wystąpienia działań niepożądanych leczenie przerwało 10% chorych [19]. U opisywanego pacjenta nie obserwowano zaburzeń ze strony układu pokarmowego, jakkolwiek w badaniach laboratoryjnych stwierdzano podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej przy prawidłowej aktywności enzymów wątrobowych.

Definitywne stwierdzenie, że zmiany w płucach są wynikiem reakcji polekowej jest bardzo trudne. W ustaleniu rozpoznania pomocne jest wykazanie związku czasowego między zastosowaniem leku a wystąpieniem działań niepożądanych. Należy jednak pamiętać, że reakcja na lek może wystąpić zarówno w ciągu pierwszych kilku dni jego stosowania, jak i po kilku tygodniach, miesiącach, a nawet latach, już po zakończeniu leczenia [12].

Większość działań niepożądanych LEF, także tych ze strony układu oddechowego, występuje najczęściej w ciągu 2–6 miesięcy od chwili rozpoczęcia terapii [5, 20]. Śródmiąższowe zapa-

lenie płuc ma zwykle ostry początek, dominuje duszność (u 90% chorych) oraz kaszel (u 51%) i gorączka (u 37%). W niemal 40% przypadków prowadzi do rozwoju niewydolności oddechowej, z czego 30% kończy się zgonem [15, 21–23]. Z powodu długiego okresu półtrwania aktywnego metabolitu A771726 ciężkie działania niepożądane były obserwowane nawet po zaprzestaniu leczenia. Collier i Flood-Page opisali chorą na RZS, u której 2-krotna próba leczenia LEF zakończyła się wystąpieniem niewydolności oddechowej w przebiegu ostrego śródmiąższowego zapalenia płuc po raz pierwszy po 13 miesiącach, a następnie po 7 tygodniach po powtórnych włączeniach leczenia. Objawy choroby całkowicie ustąpiły po odstawieniu leku i wdrożeniu GKS [24]. Opisano przypadki, w których do uszkodzenia płuc doszło 3 tygodnie po odstawieniu LEF [6], a nawet 2 miesiące po zaprzestaniu terapii [2]. U opisywanego chorego objawy ze strony układu oddechowego oraz gorączka pojawiły się po około 6 tygodniach terapii i szybko narastały, doprowadzając do niewydolności oddechowej. Zwraca uwagę fakt, że objawy choroby nasilały się pomimo odstawienia LEF, co było obserwowane także przez innych autorów i jest tłumaczone długim okresem półtrwania leku [17, 21, 22].

W pracy pochodzącej z Korei, w której analizowano dokumentację 1010 chorych na RZS leczonych LEF dłużej niż miesiąc, zidentyfikowano 10 pacjentów, u których rozpoznano chorobę śródmiąższową płuc wywołaną lekiem i wykazano istotny związek między jej wystąpieniem a współistnieniem choroby płuc w wywiadzie [8]. Suissa i wsp. na podstawie badania obejmującego 62 734 chorych na RZS leczonych DMARDs zaobserwowali 2-krotny wzrost ryzyka wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc u osób leczonych LEF, ale dotyczyło to tylko tej grupy pacjentów, którzy w przeszłości otrzymywali MTX lub u których wcześniej rozpoznawano śródmiąższową chorobę płuc [25]. Z tych obserwacji wynika, że przedstawiany chory należał do grupy ryzyka, ponieważ włóknienie płuc zostało u niego rozpoznane już podczas pierwszej hospitalizacji w IGiChP, a więc jeszcze przed wdrożeniem LEF. Wiadomo również, że pacjent przez 7 lat był leczony MTX i zakończył terapię 4 miesiące przed włączeniem LEF.

W badaniu RTG klatki piersiowej chorych, u których doszło do rozwoju śródmiąższowego zapalenia płuc w przebiegu leczenia LEF, najczęściej były widoczne zacienienia o typie wypełnienia pęcherzyków płucnych oraz zmiany siateczkowate. W badaniu TKWR dominowały obustronne

rozsiane lub rozlane zacieńczenia typu matowej szyby lub zagęszczenia z towarzyszącym często pogrubieniem przegród międzyzrakikowych oraz zmiany o charakterze siateczki [5, 8, 12, 15, 21, 26, 27]. U omawianego chorego w TKWR wykonanej przed włączeniem LEF w płucach stwierdzano zmiany o charakterze dokonanego włóknienia. W kolejnym badaniu z okresu zaostrzenia dodatkowo uwidoczniło obustronne zacieńczenia w płucach o typie matowej szyby.

W prezentowanym przypadku z powodu ciężkiego stanu ogólnego nie wykonywano badań inwazyjnych, takich jak bronchoskopia czy biopsja płuca. Obraz histologiczny nie pozwala jednoznacznie odróżnić polekowego uszkodzenia płuc od chorób śródmiąższowych wywołanych innymi czynnikami, ale jest pomocny w ustaleniu rozpoznania [23]. Może on odpowiadać organizującemu się zapaleniu płuc (OP, *organising pneumonia*), uogólnionemu krwawieniu do pęcherzyków płucnych (DAH, *diffuse alveolar hemorrhage*), alergicznemu zapaleniu pęcherzyków płucnych, odczynom sarkoidalnym oraz innym śródmiąższowym zapaleniom, które mogą występować same lub w przebiegu choroby tkanki łącznej; niespecyficznemu zapaleniu płuc (NSIP, *non-specific interstitial pneumonia*), ostremu śródmiąższowemu zapaleniu płuc z cechami histologicznymi uogólnionego uszkodzenia pęcherzyków (DAD, *diffuse alveolar damage*) czy zwykłemu śródmiąższowemu zapaleniu płuc (UIP, *usual interstitial pneumonia*). Z danych z piśmiennictwa wynika, że u chorych ze śródmiąższową chorobą płuc wywołaną LEF dominowały zmiany o charakterze DAD, co jednocześnie wiązało się ze złym rokowaniem [8, 17, 21].

Biorąc pod uwagę, że LEF należy do tej samej grupy leków co MTX i jest podawany w tej samej grupie chorych, wydaje się, że w kwalifikacji zmian płucnych jako wyrazu reakcji polekowej można zastosować kryteria rozpoznania śródmiąższowego zapalenia płuc opracowane właśnie dla MTX. Zostały one opublikowane w 1987 roku przez Searlesa i McKendry'ego i podzielone przez autorów na duże i małe. Do kryteriów dużych zaliczono: stwierdzenie w badaniu histologicznym zmian podobnych do występujących w alergicznym zapaleniu pęcherzyków płucnych, wykazanie cech choroby śródmiąższowej w badaniach radiologicznych oraz ujemne wyniki posiewów płwociny i posiewów krwi u chorych gorączkujących. Kryteria małe to: duszność trwająca krócej niż 8 tygodni, suchy kaszel, saturacja krwi podczas oddychania powietrzem atmosferycznym poniżej 90%, DLCO poniżej 70% wartości należ-

nej oraz obniżenie odsetka leukocytów we krwi obwodowej poniżej 1,5 tys./mm<sup>3</sup>. Jeśli spełnione są 2 duże i 5 małych kryteriów, mówi się o pewnym rozpoznaniu śródmiąższowego zapalenia płuc, natomiast spełnienie 2 dużych i 3 małych kryteriów przemawia za rozpoznaniem prawdopodobnym [11]. W opisywanym przypadku stwierdzono 2 duże kryteria (tzn. obecność zmian śródmiąższowych w płucach w badaniach obrazowych oraz wykluczenie etiologii infekcyjnej choroby na podstawie negatywnych wyników badań bakteriologicznych, wirusologicznych i mikologicznych) oraz 3 małe (duszność, która wystąpiła na krótko przed hospitalizacją, suchy kaszel i hipoksemia), co oznacza, że rozpoznanie polekowego uszkodzenia płuc było u tego chorego prawdopodobne. Ze względu na ciężki stan ogólny wykonanie pletyzmografii i ocena DLCO nie były możliwe. Na podstawie wyników badań wykonanych podczas pierwszej hospitalizacji w IGiChP wiadomo było, że DLCO była obniżona do 46% wartości należnej jeszcze przed włączeniem LEF.

Sawada i wsp. po przeanalizowaniu ponad 5000 przypadków chorych na RZS wykazali, że nie tylko obecność zmian śródmiąższowych w płucach, ale także palenie tytoniu, niska masa ciała oraz stosowanie dawki nasycającej mają istotny wpływ na wystąpienie lub zaostrzenie śródmiąższowej choroby płuc [28]. Wszystkie wyżej wymienione czynniki ryzyka dotyczyły przedstawianego chorego.

Sato i wsp. w celu ustalenia czynników prognostycznych wpływających na przebieg choroby śródmiąższowej wywołanej LEF oceniali grupę 22 chorych na RZS, z których 9 zmarło w wyniku uszkodzenia płuc. Autorzy wykazali, że do niepomysłnych czynników rokowniczych należą: współistniejąca śródmiąższowa choroba płuc (śmiertelność w tej grupie chorych wynosiła 89% vs. 46% w grupie, w której zmian nie stwierdzano), wysokie stężenie CRP i niskie stężenie albumin w surowicy, limfopenia, ciężka hipoksemia oraz konieczność zastosowania mechanicznej wentylacji [16]. U omawianego chorego występowały wszystkie powyższe czynniki ryzyka, z wyjątkiem konieczności zastosowania mechanicznej wentylacji.

Inokuma i wsp., opierając się na badaniach własnych oraz analizie piśmiennictwa, sformułowali wytyczne, które pozwoliłyby zminimalizować ryzyko uszkodzenia płuc w czasie terapii LEF. Wynika z nich, że lek powinien być stosowany jedynie u chorych na aktywne RZS, u których DMARDs stosowane jako leki pierwszego rzutu

były nieskuteczne. Nie powinno się podawać leku chorym z rozpoznawaną wcześniej chorobą śródmiąższową płuc, osobom palącym, pacjentom z dużą niedowagą. Szczególnie ostrożnie należy stosować LEF u chorych powyżej 60. roku życia, u mężczyzn oraz u osób z niewydolnością nerek (ze względu na wydalanie leku w 40% tą drogą). Niewskazane jest także stosowanie dawki nasycającej. W trakcie leczenia konieczne jest monitorowanie objawów ze strony układu oddechowego, wykonanie badania RTG klatki piersiowej przed włączeniem leku, pomiar saturacji, wykonywanie badań laboratoryjnych krwi. Pacjent powinien pozostawać pod kontrolą przez co najmniej 2 miesiące po zakończeniu leczenia LEF. W przypadku wystąpienia kaszlu, duszności, wysokiej gorączki, stwierdzenia zmian śródmiąższowych w płucach w badaniu radiologicznym należy niezwłocznie odstawić lek. Jeśli dochodzi do uszkodzenia płuc, w diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę zmiany wynikające z RZS, infekcje, szczególnie wywołane patogenami oportunistycznymi, w tym przede wszystkim zapalenie płuc wywołane *Pneumocystis jiroveci*. W diagnostyce pomocna jest bronchoskopia z płukaniem oskrzelowo-pęcherzykowym (BAL, *bronchoalveolar lavage*). W płynie z BAL typowo stwierdza się limfocytosę, szczególnie ze wzrostem odsetka limfocytów CD4+, oraz eozynofilię. Badanie służy także potwierdzeniu bądź wykluczeniu etiologii zapalnej lub nowotworowej. Jeśli wykluczenie pneumocystozowego zapalenia płuc (PCP) jest niemożliwe, powinno być włączone leczenie empiryczne, zwłaszcza u chorych z niewydolnością oddechową [2].

W celu przyspieszenia eliminacji leku z organizmu wskazane jest zastosowanie cholestyraminy w dawce 8 g 3 razy dziennie, dodatkowo w pierwszej dobie węgla aktywowanego w dawce 50 g co 6 godzin lub plazmaferazy [20, 22]. Należy rozważyć również terapię GKS w dużych dawkach [5, 8]. W prezentowanym przypadku nie oznaczano stężenia aktywnego metabolitu we krwi, nie stosowano także procedury wypłukania leku z zastosowaniem cholestyraminy. Chory otrzymał natomiast leczenie immunosupresyjne — pulsy metyloprednizolonu, a następnie prednizon z cyklofosfamidem.

Chorzy otrzymujący LEF powinni być poinformowani o ryzyku uszkodzenia płuc, a w przypadku wystąpienia objawów ze strony układu oddechowego pouczeni o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem [7].

W przypadku opisywanego chorego nie można z pewnością wykluczyć, że doszło do nagłego

zaostżenia już wcześniej rozpoznawanego śródmiąższowego zapalenia płuc w przebiegu RZS. Za reakcją polekową przemawia związek czasowy między wystąpieniem działań niepożądanych a podaniem leku. Gorączka, suchy kaszel, narastająca duszność pojawiły się u prezentowanego pacjenta po około 6 tygodniach leczenia LEF, podobnie jak w przypadkach opublikowanych przez innych autorów. Jednocześnie na skutek terapii LEF obserwowano istotne zmniejszenie dolegliwości stawowych, obniżenie miana przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych i stężenia RF, co przemawia przeciwko zaostżeniu choroby śródmiąższowej w przebiegu RZS.

### Podsumowanie

Wyniki badań klinicznych potwierdziły skuteczność LEF w leczeniu aktywnej postaci RZS, ale należy pamiętać o potencjalnych działaniach niepożądanych tego leku. Najczęściej są to dolegliwości ze strony układu pokarmowego, ale trzeba pamiętać, że może on wywołać śródmiąższowe zapalenie płuc. Objawy ze strony układu oddechowego pod postacią duszności, suchego kaszlu i gorączki pojawiają się najczęściej w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, mogą gwałtownie narastać i prowadzić do niewydolności oddechowej. Jednocześnie z uwagi na długi okres półtrwania leku objawy mogą wystąpić również po zakończeniu terapii. Obustronne zmiany w płucach o charakterze matowej szyby stwierdzone w badaniu TKWR i rozlane uszkodzenie pęcherzyków (DAD) w badaniu histologicznym są najczęściej obserwowane u pacjentów z poleflunomidowym uszkodzeniem płuc. Śródmiąższowe zapalenie płuc może także charakteryzować się powolnym narastaniem duszności, kaszlu i okresowo występującą gorączką. Obraz kliniczny i radiologiczny wymaga różnicowania z chorobami śródmiąższowymi o innej etiologii, w tym ze zmianami w przebiegu choroby podstawowej, zapaleniami płuc, szczególnie wywołanymi przez drobnoustroje oportunistyczne, niewydolnością krążenia, zatorowością płucną oraz chorobami rozrostowymi. Ostateczne rozpoznanie opiera się przede wszystkim na wykluczeniu innych przyczyn choroby oraz ustaleniu związku przyczynowego z przyjmowaniem leku, zwłaszcza u osób z czynnikami ryzyka.

### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktów interesów.

**Piśmiennictwo:**

- Chong A.S., Huang W., Liu W. i wsp. In vivo activity of leflunomide pharmacokinetic analyses and mechanism of immunosuppression. *Transplantation* 1999; 68: 100–109.
- Inokuma S., Sato T., Sagawa A. i wsp. Proposals for leflunomide use to avoid lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 2008; 18: 442–446.
- Behrens F., Koehm M., Burkhardt H. Update 2011: leflunomide in rheumatoid arthritis — strengths and weaknesses. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011; 23: 282–287.
- Jones P., White D. Reappraisal of the clinical use of leflunomide in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Open Access Rheumatol. Res. Rev.* 2010; 2: 53–71.
- Chikura B., Lane S., Dawson J.K. Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis. *Rheumatology* 2009; 48: 1065–1068.
- Otsuka T., Koyama T., Ohtani R. i wsp. Leflunomide-induced lung injury that developed after its withdrawal, coinciding with peripheral blood lymphocyte count decrease. *Mod. Rheumatol.* 2008; 18: 96–99.
- Shankaranarayana S., Barrett C., Kubler P. The safety of leflunomide. *Aust. Prescr.* 2013; 36: 28–32.
- Raj R., Nugent K. Leflunomide-induced interstitial lung disease (a systematic review). *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2013; 30: 167–176.
- Kalden J.R., Schattenkirchner M., Sorensen H. i wsp. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 1513–1520.
- Emery P., Breedveld F.C., Lemmel E.M. i wsp. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39: 655–665.
- Searles G., McKendry R. Jr. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. *J. Rheumatol.* 1987; 14: 1164–1171.
- Schwaiblmair M., Behr W., Haeckel T., Morkl B., Foerg W., Berghaus T. Drug induced interstitial lung disease. *Open Resp. Med. J.* 2012; 6: 63–74.
- Matsumo O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respir. Res.* 2012; 13: 39.
- Cohen S., Cannon G.W., Schiff M. i wsp. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 1984–1992.
- Kamata Y., Nara H., Kamimura T. i wsp. Rheumatoid arthritis complicated with acute interstitial pneumonia induced by leflunomide as an adverse reaction. *Intern. Med.* 2004; 43: 1201–1204.
- Sato T., Inokuma S., Sagawa A. i wsp. Factors associated with fatal outcome of leflunomide-induced lung injury in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009; 48: 1265–1268.
- Ochi S., Harigai M., Mizoguchi F. i wsp. Leflunomide-related acute interstitial pneumonia in two patients with rheumatoid arthritis: autopsy findings with a mosaic pattern of acute and organizing diffuse alveolar damage. *Mod. Rheumatol.* 2006; 16: 316–320.
- Rackiewicz-Papierska A., Dudek A., Bachta A., Thustochowicz M., Zawadył B., Sułek M. Leflunomid jako lek drugiego wyboru u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Pol. Merk. Lek.* 2007; 132: 547–550.
- Zoń-Giebel A., Dec M., Kapoła D. Leflunomid w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów po niepowodzeniu terapii metotreksatem. Skuteczność i czynniki prognostyczne odpowiedzi na leczenie. *Reumatologia* 2008; 46: 55–61.
- Wong S.P.Y., Chu C.M., Kan C.H., Tsui H.S., Ng W.L. Successful treatment of leflunomide-induced acute pneumonitis with cholestyramine wash-out therapy. *J. Clin. Rheumatol.* 2009; 15: 389–392.
- Hirabayashi Y., Shimizu H., Kobayashi N., Kudo K. Leflunomide-induced pneumonitis in a patient with rheumatoid arthritis. *Intern. Med.* 2006; 45: 689–691.
- Savage R.L., Highton J., Boyd I.W., Chapman P. Pneumonitis associated with leflunomide: a profile of New Zealand and Australian reports. *Intern. Med. J.* 2006; 36: 162–169.
- Hamblin M.J., Horton M.R. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: diagnostic dilemma. *Pulmonary Med.* 2011; 1–12.
- Collier G., Flood-Page P. A case of acute pneumonitis associated with leflunomide treatment. *Respir. Med. Ext.* 2005; 1: 35–37.
- Suissa S., Hudson M., Ernst P. Leflunomide use and the risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 1435–1439.
- Sakai F., Noma S., Kurihara Y. i wsp. Leflunomide-related lung injury in patients with rheumatoid arthritis: imaging features. *Mod. Rheumatol.* 2005; 15: 173–179.
- Nesheiwat J.P., Villon K., McGlothan K., Zaman M., Carbone L.D. An elderly man with rheumatoid arthritis and dyspnea. *Chest* 2009; 135: 1090–1093.
- Sawada T., Inokuma S., Sato T. i wsp. Leflunomide-induced interstitial lung disease: prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009; 48: 1069–1072.