

Powikłania płucne u chorego z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, leczonego preparatami kwasu 5-aminosalicylowego.

Pulmonary complications in patient with ulcerative colitis, treated with 5-aminosalicylic preparations

Piotr Radwan¹, Tomasz Łupina², Karolina Radwan-Kwiatek¹, Janusz Milanowski²

Katedra i Klinika Gastroenterologii AM im. prof. Feliksa Skubiszewskiego w Lublinie 1.

Kierownik: Prof. dr hab. med. M. Słomka

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii AM im. prof. Feliksa Skubiszewskiego w Lublinie

2. Kierownik: Prof. dr hab. med. J. Milanowski

Summary: Pulmonary complications in patients with ulcerative colitis treated with 5-aminosalicylic acid are infrequent adverse events. The authors present a 35-year-old man, taking sulfasalazine and mesalazine in whom pulmonary abnormalities resembling tuberculosis were observed during several months of therapy. Withdrawal of mesalazine resulted in complete resolution of lung injury. Patient is doing well on maintenance treatment with immunosuppressants

Pneumonol. Alergol. Pol. 2006, 74, 224:226

Key words: ulcerative colitis, pulmonary complications, 5-aminosalicylic acid

Sulfasalazyna (SSZ) i mesalazyna – kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA) są podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG). Preparaty te, zwykle dobrze tolerowane, mogą jednak powodować objawy niepożądane, takie jak: nudności, bóle brzucha, biegunkę, uszkodzenie szpiku, śródmiąższowe zapalenie nerek lub ostre zapalenie trzustki (4). Powikłania płucne związane z przyjmowaniem SSZ, lub 5-ASA opisywane są stosunkowo rzadko, a być może, w łagodniejszych przypadkach umykają uwagi lekarza (3, 1). W pracy przedstawiamy chorego na WZJG, u którego w przebiegu leczenia 5-ASA wystąpiły objawy ze strony układu oddechowego, przypominające gruźlicę.

Opis przypadku

Chory A.P. lat 35 w maju 2003 r. miał rozpoznane WZJG z objawami, takimi jak: biegunka, krwawienia z odbytnicy i bolesne parcie na stolec, trwającymi od ok. 3 tygodni poprzedzających rozpoznanie. W kolonoskopii stwierdzono zmiany zapalne błony śluzowej jelita grubego obejmujące odbytnicę, esicę i okrężnicę zstępującą. Rozpoznanie potwierdzono badaniem histopatologicznym. wycinków błony śluzowej. Chory poprzednio nie chorował, nie palił tytoniu, zaś w wywiadzie rodzinnym nie występowały choroby jelit ani choroby płuc.

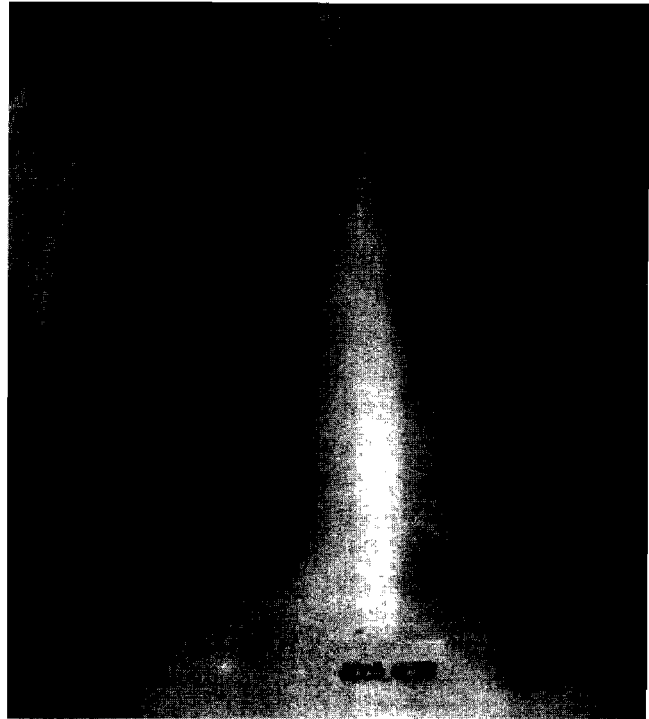
Do leczenia WZJG włączono SSZ (*Sulfasalazin*) 3g/dz oraz prednizon (*Encorton*) 30mg/dz. Po 2 tygodniach leczenia zaobserwowano wzrost

aktywności aminotransferaz (AspAT-62 j/ml AlAT 84 j/ml). Poziom bilirubiny, fosfatazy zasadowej i gammaglutamylotransferazy był prawidłowy. Nie stwierdzono obecności antygeny HBs i przeciwciał anty-HCV w surowicy. Po zastąpieniu SSZ mesalazyną (*Salofalk*) w dawce 3g/dz aktywność aminotransferaz uległa normalizacji (AspAT-23 j/ml, AlAT- 36, j/ml). Objawy zaostrzenia choroby stopniowo zmniejszały się, a dawkę prednizonu obniżano po 2 tygodniach o 5mg/dz na tydzień. W 4 tygodniu leczenia prednizonem stwierdzono u pacjenta hiperglikemię (139-225mg%). Odstawiono prednizon, włączając w zamian budesonid (*Entocort*) w dawce 9mg/dz przez okres 4 tygodni. Choremu zalecono dietę cukrzycową oraz doustny lek hipoglikemizujący- gliklazid (*Diaprel MR*), a następnie insulinoterapię, osiągając wyrównanie gospodarki węglowodanowej. Po 8 tygodniach od początku leczenia uzyskano kliniczną remisję WZJG, odstawiono budesonid i kontynuowano leczenia podtrzymujące 5-ASA w dawce 2g/dz. We wrześniu 2003 r. chory przyjęty został do Kliniki Pneumonologii z powodu suchego, uporczywego kaszlu, zlewnych potów nocnych i gorączki do 38, 5°C. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej stwierdzono w górnych polach obu płuc nacieczenia miąższu z podejrzeniem rozpadu i odczynem węzłowym w lewej wnęce. (Ryc.1) Pomimo 3-krotnego ujemnego wyniku badania bakteriologicznego płwociny na prątki Kocha (BK), ze względu na charakterystyczny obraz kliniczny i radiologiczny oraz cukrzycę jako stan sprzyjający zachorowaniu,



Ryc. 1 Zdjęcie rtg klatki piersiowej chorego, wrzesień 2003

Fig 1. Patient's chest X-ray, september 2003



Ryc. 2 Zdjęcie rtg klatki piersiowej chorego., grudzień 2003

Fig 2. Patient's chest X-ray, december 2003

włączono leczenie przeciwpłatkowe (ryfampicyna, pirazinamid i etambutol). Zaobserwowano poprawę stanu ogólnego, ustąpienie kaszlu i gorączki. Przez okres 2 miesięcy chory czuł się dobrze, a w grudniu 2003 r. ponownie przyjęty został do kliniki w ciężkim stanie ogólnym z powodu gorączki, suchego kaszlu, osłabienia i niedokrwistości (Hb-8, 6g%, RBC- 3, 49T/l, WBC- 14, 3G/l z prawidłowym rozmazem). W badaniu rtg stwierdzono rozległe, słabo wysyczone zmiany naciekowe w górnym i środkowym polu płuca prawego. (Ryc.2). Obserwowano zaostrzenie WZJG o lekkim stopniu nasilenia (2-3 wypróżnienia z niewielką domieszką krwi). Ze względu na ujemne wyniki posiewów w kierunku BK i progresję zmian radiologicznych w trakcie leczenia wycofano się z leczenia przeciwpłatkowego. Choremu podano antybiotyki- cefalosporynę (Cefobid) i amikacynę, jednocześnie, ze względu na niejednoznaczny obraz radiologiczny płuc odstawił 5-ASA, podając ponownie budesonid-9mg/dz. Zastosowanym leczeniem uzyskano znaczną poprawę stanu ogólnego, obrazu rtg, a także ustąpienie objawów WZJG. Chory przez 6 miesięcy otrzymywał budesonid 6mg/dz, oraz insulinoterapię. Samopoczucie chorego było bardzo dobre, bez klinicznych objawów aktywności WZJG. W lipcu 2004 r. ponownie w leczeniu włączono 5-ASA (Pentasa) 2g/dobę i zakończono podawanie budesonidu. Przez okres 3 mies. samopoczucie chorego było dobre, a kontrola glikemii przy stosowaniu

wanej insulinoterapii nie budziła zastrzeżeń. W październiku 2004 r. chory zaczął skarżyć się na suchy, uporczywy kaszel, pocenie się w godzinach nocnych, stany podgorączkowe do 38°C. Jednocześnie wystąpiły objawy zaostrzenia WZJG, pod postacią 4-5 wypróżnień/ dobę z krwią. Badanie rtg klatki piersiowej wykazało skąpe induracje guzkowo-włókniste w polu górnym płuca prawego, poza tym miąższ płucny był bez zmian naciekowych. W leczeniu zastosowano prednizon 30mg/d oraz wlewki doodbytnicze z hydrokortyzonu, odstawiając jednocześnie 5-ASA. W ciągu 3 tygodni samopoczucie chorego uległo poprawie, ustąpił kaszel, gorączka, jak również objawy zaostrzenia WZJG. Dawkę prednizonu stopniowo zredukowano o 5mg/dz na tydzień z jednoczesnym rozpoczęciem podawania azatiopryny (Imuran) 150mg/dz. Od tego czasu, aż do chwili obecnej (18 miesięcy) chory czuje się dobrze, nie zgłasza żadnych objawów, a wyniki badań dodatkowych są prawidłowe.

Omówienie:

Powikłania płucne u chorych na WZJG są opisywane stosunkowo rzadko (5). Mogą one stanowić jedno z wielu powikłań pozajelitowych tej choroby, takich jak m.in. zapalenie stawów, rumień guzowaty, zgorzelinowe zapalenie skóry czy zapalenie naczyń, bądź też być związane ze stosowanym leczeniem. W przedstawianym przez nas przypadku

choroba płuc wystąpiła w okresie leczenia 5-ASA, całkowicie ustąpiła po jej odstawieniu z kolejnym nawrotem przy próbie ponownego włączenia leku. Nie obserwowano natomiast współistnienia innych powikłań pozajelitowych. Cukrzyca, która wystąpiła w trakcie leczenia, ujawniła się prawdopodobnie wskutek kortykoterapii.

Sulfasalazyna (SSZ) i mesalazyna (5-ASA) są podstawowymi lekami stosowanymi w WZJG. Jednakże w przebiegu leczenia 5-ASA mogą wystąpić również efekty uboczne (2). W literaturze opisano ok. 50 przypadków różnych patologii płucnych, w trakcie leczenia 5-ASA (1, 5). Objawy płucne pod postacią suchego kaszlu, duszności i gorączki pojawiały się w okresie od kilku dni do nawet kilku lat od początku leczenia. Nie obserwowano związku z dawką leku, a jednoczesne leczenie lekami immunosupresyjnymi nie zapobiegało wystąpieniu choroby płuc. Odstawienie 5-ASA i leczenie glikokortykosteroidami powodowało u większości chorych poprawę a następnie ustąpienie objawów. Jedynie w jednym przypadku choroba spowodowała trwałą niewydolność oddechową (7). W niedawno opublikowanym doniesieniu Foster i wsp. przedstawiają 3 chorych na WZJG, u których zmiany zapalne w oskrzelach i mięszu płucnym wystąpiły w kilka do kilkunastu miesięcy leczenia 5-ASA (3). Zmiany radiologiczne w klatce piersiowej były niecharakterystyczne i przedstawiały się jako siateczkowe, guzkowe lub śródmiąższowe nacieki obejmujące górne, lub dolne pola płucne z obecnym w niektórych przypadkach wysiękiem opłucnowym. U przedstawianego przez nas chorego zmiany zlokalizowane były w górnych polach płucnych, co

wraz z obrazem klinicznym stanowiło podstawę początkowego rozpoznania gruźlicy płuc i włączenie leczenia przeciwprątkowego. Leki tuberkulostatyczne odstawiono po uzyskaniu ujemnych posiewów w kierunku BK. Pojawienie się zmian zapalnych w płucach w trakcie leczenia 5-ASA, ustąpienie zmian po jej odstawieniu i nawrót po ponownej próbie włączenia leku wskazuje na ewidentny związek z podawaniem leku.

Patogeneza zmian w układzie oddechowym będących niepożądanym objawem ubocznym leczenia mesalazyną pozostaje niejasna. Pod uwagę bierze się kilka możliwych mechanizmów działania leku: 1) oksydacyjne uszkadzające działanie preparatu, 2) bezpośredni cytotoksyczny wpływ na komórki śródbłonna włóscinek pęcherzykowych, bądź też 3) mechanizm immunologiczny zapalenia pęcherzyków, poprzez stymulację limfocytów. (6). Jednakże żadne z tych działań nie zostało jednoznacznie udowodnione i wymaga dalszych badań.

Przedstawiając opisany przypadek, chcemy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia zmian w układzie oddechowym chorych na WZJG, leczonych 5-ASA. Mogą one stanowić jedno z wielu powikłań pozajelitowych tych schorzeń, bądź też skutkiem objawów niepożądanych terapii. Różnicowanie tych dwóch sytuacji klinicznych może być wielokrotnie bardzo trudne. Dokładny wywiad, badanie fizykalne, badania radiologiczne i wykluczenie innych przyczyn zmian zapalnych w płucach, a przede wszystkim szybka poprawa po odstawieniu leku i włączeniu kortykoterapii stanowi podstawę różnicowania i leczenia tego powikłania.

Piśmiennictwo

1. Actis G.C. i wsp.: Mesalamine-induced lung injury in a patient with ulcerative colitis and a confounding autoimmune background: a case report. *Mt Sinai J Med.* 2005, 72, 136 – 140
2. Bartuzi Z. i wsp.: Ostre zapalenie trzustki u chorej z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonej preparatem kwasu 5-aminosalicylowego. *Gastroenterol. Pol.* 2005, 12, 361-363
3. Foster R.A. i wsp.: Mesalamine-related lung disease: clinical, radiographic, and pathologic manifestations. *Inflamm Bowel Dis* 2003, 9, 308 – 315
4. Ransford R.A., Langman M.J.: Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut* 2002, 51, 536 – 539
5. Storch I., Sachar D., Katz S.: Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003, 9, 104 -115
6. Tanigawa K., Sugiyami K., Matsuyama H.: Mesalamine-induced eosinophilic pneumonia. *Respiration* 1999, 66, 69 – 72
7. Welte T., Hamm H., Gabel H.: Mesalazine alveolitis. *Lancet* 1991, 338, 1273

Wpłynęła:

Adres: Klinika Gastroenterologii AM,
ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Warszawa