

Agnieszka Tarasewicz¹, Anna Gębka², Ewelina Serkies-Minuth², Dorota Raczyńska²,
Mateusz Ślizień², Alicja Dębska-Ślizień¹, Leopold Glasner²

¹Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Katedra i Klinika Okulistyki, Gdański Uniwersytet Medyczny

Jednostronna neuropatia nerwu wzrokowego w przebiegu terapii takrolimusem u chorego po przeszczepieniu nerki

Unilateral optic neuropathy in a patient on tacrolimus therapy after kidney transplantation

ABSTRACT

Tacrolimus, is a calcineurin inhibitor used in immunosuppressive treatment after kidney transplantation with known potential neurotoxic effects. A rare complication that may occur even several years of tacrolimus therapy and manifest by serious visual loss is optic neuropathy. Discontinuation of tacrolimus therapy rarely leads to improvement, but carries the risk of transplanted organ dysfunction. We present a case report of a patient after

kidney transplantation with unilateral optic neuropathy, which occurred after 3 years of tacrolimus use with maintenance of recommended therapeutic levels. In the presented case, local and systemic treatment with steroids, as well as continuation of tacrolimus at a reduced daily dose allowed for maintenance of transplanted kidney function without progressive atrophy of optic nerve.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 2, 101–105

Key words: optic nerve neuropathy, tacrolimus, calcineurin inhibitor, neurotoxicity

WSTĘP

Takrolimus jest lekiem immunosupresyjnym z grupy inhibitorów kalcyneuryny, stosowanym u pacjentów po transplantacji nerki od lat 90. XX wieku, który obecnie stanowi podstawę ponad 90% schematów leczenia immunosupresyjnego [1]. Hamując syntezę interleukiny 2, takrolimus blokuje klonalną ekspansję limfocytów T i różnicowanie prekursorów do dojrzałych cytotoksycznych komórek T. Ponad dwudziestoletnie doświadczenie kliniczne wskazuje na liczne korzyści wynikające ze stosowania tego leku, takie jak poprawa wyników przeszczepienia nerki, w tym zmniej-

szenie częstości ostrego odrzucania oraz niektórych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem innego inhibitora kalcyneuryny, cyklosporyny. Jednocześnie takrolimus może powodować liczne objawy niepożądane, takie jak nefrotoksyczność, cukrzyca potransplantacyjna, zaburzenia lipidowe oraz neurotoksyczność. Toksyczność dotycząca układu nerwowego najczęściej przybiera formę łagodnych symptomów, jak np. drżenia kończyn, bóle głowy. Szczególną postacią powikłań neurologicznych podczas terapii takrolimusem jest zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*), objawiający się m.in. zaburzeniami świadomości

Adres do korespondencji:

dr n. med. Agnieszka Tarasewicz
Klinika i Katedra Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
tel.: 58 349 25 05, faks: 58 349 25 51
e-mail: ataras@gumed.edu.pl

▶▶Rzadkim, ale poważnym powikłaniem stosowania takrolimusu, stanowiącym przyczynę zaburzeń widzenia jest neuropatia nerwu wzrokowego◀◀

mości, drgawkami, bólami i zawrotami głowy, wymiotami, zaburzeniami widzenia oraz charakterystycznymi zmianami w badaniach neuroobrazowych [2]. Rzadkim, ale poważnym powikłaniem stosowania takrolimusu, stanowiącym przyczynę zaburzeń widzenia jest neuropatia nerwu wzrokowego (n. II) [3].

OPIS PRZYPADKU

Pacjent, urodzony w 1985 roku, po prawostronnej nefrektomii i lewostronnej heminefektomii z powodu guza Wilmsa, przeszedł zabieg przeszczepienia nerki od dawcy zmarłego w 2004 roku. W 2009 roku z powodu przerostu dziąseł przeprowadzono konwersję leczenia immunosupresyjnego z cyklosporyny na takrolimus (Advagraf). Przewlekłe leczenie immunosupresyjne obejmowało ponadto stosowanie mykofenylanu mofetylu i prednizonu. Dodatkowo chory wymagał terapii z powodu nadciśnienia tętniczego (amlodypina, dokasozyna i ramipryl), hiperlipidemii (atorwastatyna), niedoczynności tarczycy (lewotyrosyna) oraz przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (lamiwudyna). W 2012 roku z powodu potwierdzonego biopsyjnie przewlekłego odrzucania zależnego od przeciwciał zastosowano leczenie pulsami steroidowymi.



18/10/2012 10:32:45.5

Rycina 1. Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego oka prawego

Kilka miesięcy później chory zgłosił nagle, bezbolesne, lunetowe zwięzienie pola widzenia w oku prawym. Przeprowadzono konsultację okulistyczną. Badanie ostrości wzroku według tablicy Snellena wynosiło 0,9 dla oka prawego (OP) i 1,0 dla oka lewego (OL). Ciśnienie wewnątrzgałkowe było w normie [Tod (*tonus oculi dextri*) = 17 mm Hg, Tos (*tonus oculi sinistri*) = 16 mm Hg]. W badaniu biomikroskopem odcinka przedniego obu oczu nie wykazano istotnych odchyień. W badaniu dna OP stwierdzono błądą, obrzękniętą tarczę nerwu wzrokowego (n. II) oraz nieznacznie poszerzone naczynia żyłne (ryc. 1), w OL zaś tarczę n. II o granicach zatartych od góry i dołu, uniesioną nieco ponad poziom dna oka. W obu oczach plamki były różowe, z refleksem, obwód siatkówek bez odchyień. W badaniu perymetrem Humphreya wykazano koncentryczne zawężenie pola widzenia OP (ryc. 2). W OL stwierdzono poszerzenie plamy ślepej oraz mroczek bezwzględny w górnym obwodowym polu widzenia. Na podstawie badania ultrasonograficznego obu gałek ocznych zdiagnozowano druzy głębokie w obrębie tarcz n. II obu oczu. W badaniu wzrokowych potencjałów wywołanych wykryto wydłużenie latencji oraz obniżenie amplitudy odpowiedzi P100, odpowiadające uszkodzeniu demielinizacyjno-aksonalnemu drogi wzrokowej po stronie prawej. Po stronie lewej latencja odpowiedzi P100 mieściła się w górnej granicy normy. Wynik badania neurologicznego był w normie.

Poszukując przyczyny neuropatii n. II OP, wykonano badania obrazowe. Nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości w badaniach tomografii komputerowej głowy bez kontrastu ani rezonansu magnetycznego mózgowia i oczodołów. Badania laboratoryjne wykazały łagodną niedokrwistość, podwyższone stężenia triglicerydów, cholesterolu całkowitego i frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*) oraz eutyreozę. Koagulogram, wartości stężeń enzymów wątrobowych i białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) pozostawały w normie. Stężenie kreatyniny we krwi w ciągu ostatnich 3 miesięcy mieściło się w zakresie 1,8–2,5 mg/dl. Stężenia C3 i C4 były w normie, przeciwciała przeciwjądrowe oraz przeciwciała przeciwko *Borrelia burgdorferi* były ujemne. Oznaczenie przeciwciał przeciwko *Toxoplasma gondii* wypadło dodatnio w klasie IgG i ujemnie w klasie IgM. Badania molekularne nie wykazały replikacji wirusa cytomegalii (CMV), poliomawirusa BKV ani wirusa Epsteina–Barr (EBV) we krwi

chorego. Stężenie takrolimusu pozostawało w zakresie 5,5–6,7 $\mu\text{g/ml}$ (zakres terapeutyczny 5–9 $\mu\text{g/ml}$).

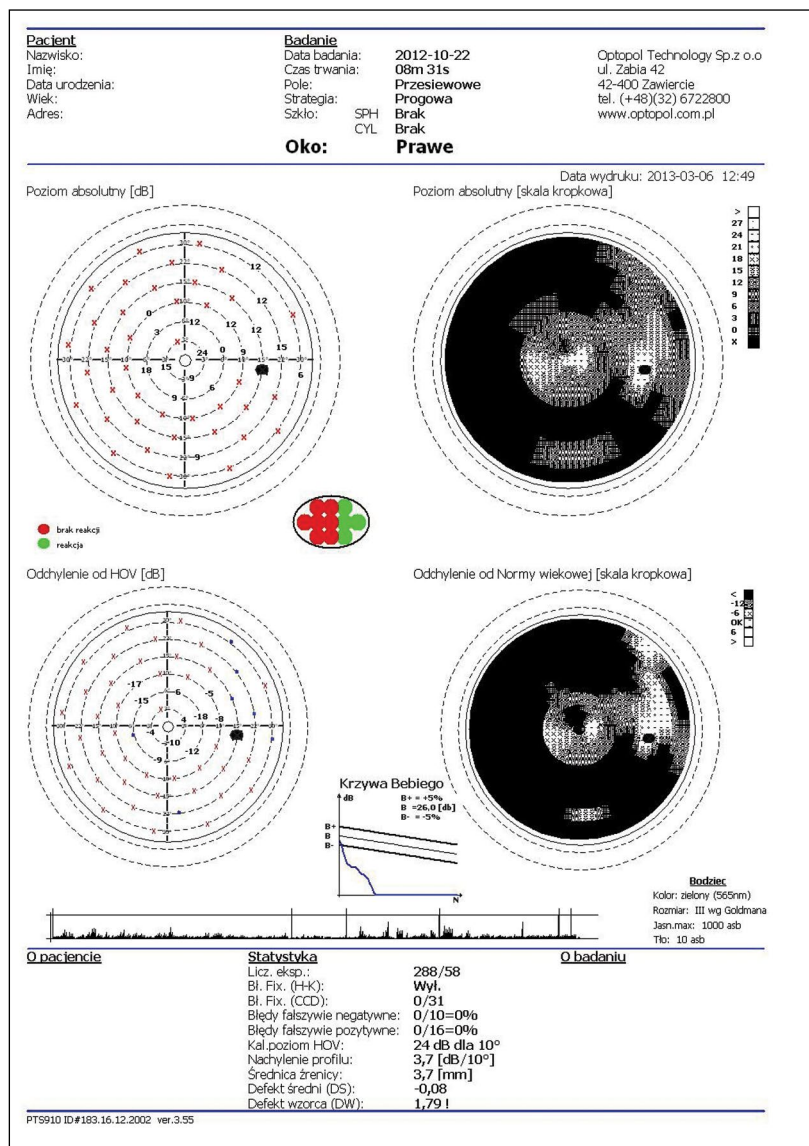
Wobec prawidłowych wyników badań radiologicznych i ujemnych wyników badań w kierunku zakażeń wirusowych, pasożytniczych oraz immunologicznych rozpoznano toksyczną neuropatię n. II OP w przebiegu leczenia takrolimusem. Stwierdzenie toksycznej neuropatii w OL wydawało się mało prawdopodobne ze względu na brak zaburzeń w badaniu potencjałów wzrokowych OL odpowiadających uszkodzeniu demielinizacyjno-aksonalnemu drogi wzrokowej. Z uwagi na stwierdzone u chorego powikłania okulistyczne zmodyfikowano leczenie immunosupresyjne. Advagraf zmieniono na Prograf (preparat takrolimusu o krótszym okresie półtrwania) w celu zmniejszenia dawki dobowej (o 1 mg) i całkowitej ekspozycji na lek. Nie przeprowadzono konwersji do cyklosporyny z powodu wywiadu odrzucania humoralnego nerki przeszczepionej. Steroidy podawano miejscowo i w terapii ogólnoustrojowej (metyloprednizolon 1,0 g dożylnie przez 5 dni). Pacjent otrzymał również dożylnie 250 ml 20-procentowego roztworu mannitolu przez 5 dni oraz krople antybiotykowe miejscowo. W kontrolnym badaniu po 6 miesiącach stwierdzono utrzymującą się dobrą ostrość widzenia, wynik badania według tablicy Snellena: OP = 0,9; OL = 1,0. Natomiast w badaniu dna OP stwierdzono cechy zaniku wtórnego tarczy n. II. Obraz dna OL był stabilny. W badaniu perymetrem Humphreya utrzymywało się koncentryczne zawężenie pola widzenia OP.

Po 22 miesiącach z powodu pogorszenia funkcji nerki przeszczepionej chory wymagał rozpoczęcia hemodializoterapii; odstawiono Prograf. W dalszej obserwacji obraz dna oczu pozostawał stabilny; zaobserwowano obustronny spadek ostrości widzenia związany z rozwojem zaćmy.

W 2017 roku wykonano drugi zabieg przeszczepienia nerki od dawcy zmarłego, w leczeniu immunosupresyjnym zastosowano steroidy, mykofenolan mofetylu i cyklosporynę oraz immunoglobulinę antytymocytarną w indukcji.

DYSKUSJA

W literaturze opisano w sumie kilkanaście przypadków neuropatii n. II u pacjentów leczonych takrolimusem [3–10]. Objawy występowały najczęściej obustronnie i miały postać



Rycina 2. Zawężenie pola widzenia w badaniu perymetrycznym oka prawego

od nieznacznego pogorszenia ostrości wzroku do szybko postępujących zaburzeń widzenia, ze ślepotą włącznie. Pojawiały się po okresie od kilku miesięcy do kilku lat terapii takrolimusem. Obraz nerwów wzrokowych w badaniu dna oka oraz w rezonansie magnetycznym był zmienny. W większości przypadków, podobnie jak u prezentowanego chorego, opisywano obrzękniętą lub bładą tarczę n. II oraz prawidłowy wynik badania rezonansu. Niemniej jednak u części pacjentów nie opisywano nieprawidłowości w badaniu dna oka, a w rezonansie magnetycznym stwierdzano wzmocnienie po podaniu kontrastu i/lub hiperintensywny sygnał T2 nerwu wzrokowego [3].

Mechanizm neurotoksycznego działania takrolimusu nadal nie jest w pełni poznany.

▶▶Neuropatia toksyczna może wystąpić po różnym okresie trwania terapii, nawet po wielu latach◀◀

▶▶Neurotoksyczny wpływ takrolimusu może wystąpić mimo utrzymania terapeutycznego stężenia leku we krwi◀◀

▶▶W przypadku podejrzenia indukowanej takrolimusem neuropatii nerwu wzrokowego decyzja o zmniejszeniu dawkowania leku lub przerwaniu leczenia powinna być podejmowana ostrożnie i musi uwzględniać możliwe do uzyskania korzyści oraz ryzyko pogorszenia, a nawet utraty funkcji przeszczepionego narządu◀◀

Z jednej strony wskazuje się na jego neurotoksyczne działanie w mechanizmie wazokonstrykcji związanej ze szlakiem prostacyklina–tromboksan [4]. Wyniki angiografii fluoresceinowej wykazujące zaburzenia przepływu krwi w tarczach nerwu wzrokowego u chorego po transplantacji wątroby z neuropatią n. II indukowaną takrolimusem wydają się potwierdzać mechanizm zwężania naczyń prowadzący do niedokrwienia [5]. Z kolei Venneti i wsp. [7] opisali wyniki biopsji nerwu wzrokowego wykonanej u pacjenta z asymetryczną dwustronną neuropatią n. II w przebiegu terapii takrolimusem. Badanie mikroskopowe wykazało znaczącą demielinizację nerwu bez towarzyszących zmian naczyniowych, co sugeruje toksyczność leku wobec oligodendrocytów. Istnieją również dowody, że polimorfizm genów kodujących białko ABCB1, które tworzy transporter dla leków w komórkach śródbłonna, może zmieniać eliminację takrolimusu z ośrodkowego układu nerwowego, a chorzy z takim polimorfizmem są bardziej narażeni na toksyczny wpływ tego leku [10].

Takrolimus odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu funkcji przeszczepionego narządu [2]. Należy podkreślić, że w większości przypadków neuropatii n. II stężenia takrolimusu mieściły się w zakresie zalecanych stężeń terapeutycznych. Odstawienie lub redukcja dawki leku niekoniecznie skutkowały ustąpieniem zaburzeń widzenia, co można tłumaczyć ciężkim uszkodzeniem oligodendrocytów. Inną opcją terapeutyczną może być zastosowanie inhibitora mTOR. U pacjentki z neuropatią n. II stwierdzoną po przeszczepieniu wysp trzustkowych po odstawieniu takrolimusu, przy jednoczesnym utrzymaniu stosowania sirolimusu, uzyskano poprawę ostrości wzroku [8]. Z drugiej strony Touhami i wsp. opisali

wystąpienie zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*) i neuropatię n. II u chorej po transplantacji nerki, u której przeprowadzono konwersję leczenia z takrolimusu do ewerolimusu z powodu nefrotoksyczności i zakażenia BKV [11]. Ponadto badania eksperymentalne wskazują, że aktywacja szlaku mTOR odgrywa znaczącą rolę w neuroprotekcji, a także regeneracji aksonów po uszkodzeniu nerwu wzrokowego [12]. Należy pamiętać, że neuropatię n. II opisywano również u pacjentów leczonych cyklosporyną [3].

Zatem w przypadku podejrzenia indukowanej takrolimusem neuropatii n. II decyzja o zmniejszeniu dawkowania leku lub przerwaniu leczenia powinna być podejmowana ostrożnie i musi uwzględniać możliwe do uzyskania korzyści oraz ryzyko pogorszenia, a nawet utraty funkcji przeszczepionego narządu [3, 9].

WNIOSKI

Przedstawiony w niniejszej pracy przypadek toksycznego wpływu takrolimusu na n. II zalicza się do bardzo rzadkich. Neurotoksyczny wpływ takrolimusu może wystąpić mimo utrzymania terapeutycznego stężenia leku we krwi. Neuropatia toksyczna może wystąpić po różnym okresie trwania terapii, nawet po wielu latach. Leczenie powikłań ocznych, w tym przerwanie terapii takrolimusem, nierzadko nie prowadzi do poprawy, a jedynie do stabilizacji widzenia. W przedstawionym przypadku leczenie miejscowe i systemowe lekami steroidowymi oraz jednoczesne utrzymanie stosowania takrolimusu przyniosły choremu korzyść w postaci kolejnych niemal 2 lat życia bez dializ i bez postępującego zaniku nerwu wzrokowego.

STRESZCZENIE

Takrolimus to lek immunosupresyjny z grupy inhibitorów kalcyneuryny, stosowany u pacjentów po przeszczepieniu nerki, o potencjalnym działaniu neurotoksycznym. Rzadkim powikłaniem, które może wystąpić nawet po kilku latach terapii takrolimusem i objawiać się poważnymi zaburzeniami widzenia, jest neuropatia nerwu wzrokowego. Przerwanie terapii takrolimusem rzadko prowadzi do poprawy tej sytuacji, wiąże się natomiast z ryzykiem utraty funkcji przeszczepionego narządu. Autorzy przedstawiają opis przypadku chorego po transplantacji

nerki z jednostronną neuropatią nerwu wzrokowego, która wystąpiła po 3 latach stosowania leku przy zachowaniu zalecanych stężeń terapeutycznych. W zaprezentowanym przypadku leczenie miejscowe i systemowe lekami steroidowymi oraz jednoczesne utrzymanie podawania takrolimusu w zmniejszonej dawce dobowej pozwoliło na zachowanie funkcji przeszczepionego narządu przez kolejne 2 lata, bez postępującego zaniku nerwu wzrokowego.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 2, 101–105

Słowa kluczowe: neuropatia nerwu wzrokowego, takrolimus, inhibitor kalcyneuryny, neurotoksyczność

1. Hart A., Smith J.M., Skeans M. i wsp. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Kidney. *Am. J. Transplant.* 2019 (supl. 2); 19: 19–123.
2. Shrestha B.M. Two decades of tacrolimus in renal transplant: basic science and clinical evidences. *Exp. Clin. Transplant.* 2017; 15: 1–9.
3. Rasool N., Boudreault K., Lessell S. i wsp. Tacrolimus optic neuropathy. *J. Neuroophthalmol.* 2018; 38: 160–166.
4. Brazis P.W., Spivey J.R., Bolling J.P., Steers J.L. A case of bilateral optic neuropathy in a patient on tacrolimus (FK506) therapy after liver transplantation. *Am. J. Ophthalmol.* 2000; 129: 536–538.
5. Yun J., Park K.A., Oh S.Y. Bilateral ischemic optic neuropathy in a patient using tacrolimus (FK506) after liver transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 1541–1542.
6. Shao X., He Z., Tang L., Gao L. Tacrolimus-associated ischemic optic neuropathy and posterior reversible encephalopathy syndrome after small bowel transplantation. *Transplantation* 2012; 94: 58–60.
7. Venneti S., Moss H.E., Levin M.H. i wsp. Asymmetric bilateral demyelinating optic neuropathy from tacrolimus toxicity. *J. Neurol. Sci.* 2011; 301: 112–115.
8. Kessler L., Lucescu C., Pinget M. i wsp. Tacrolimus-associated optic neuropathy after pancreatic islet transplantation using a sirolimus/tacrolimus immunosuppressive regimen. *Transplantation* 2006; 81: 636–637.
9. Ascaso F.J., Mateo J., Huerva V., Cristóbal J.A. Unilateral tacrolimus-associated optic neuropathy after liver transplantation. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2012; 31: 167–170.
10. Yamauchi A., Ieiri I., Kataoka Y. Neurotoxicity induced by tacrolimus after liver transplantation: relations to genetic polymorphism of the ABCB1 (MDR1) gene. *Transplantation* 2002; 74: 571–572.
11. Touhami S., Arzouk N., Darugar A. i wsp. Everolimus-induced posterior reversible encephalopathy syndrome and bilateral optic neuropathy after kidney transplantation. *Transplantation* 2014; 98: e102–e104.
12. Chun B.Y., Cestari D.M. Advances in experimental optic nerve regeneration. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2017; 28: 558–563.