

Dorota Wyrostkiewicz¹, Wojciech Skorupa¹, Inga Barańska², Jan Kuś¹

¹I Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

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

²Zakład Radiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: lek. I. Bestry

Śródmiąższowe zapalenie płuc związane z leczeniem rytuksymabem — opis przypadku

Interstitial pneumonia connected with rituximab therapy — case report

Praca nie była finansowana.

Abstract

Rituximab (RTX) is a monoclonal antibody against the CD20 antigen found on the surface of B cells. RTX causes cell lysis and is therefore used to treat lymphomas, leukaemias, transplant rejection and certain autoimmune disorders. Pulmonary adverse events associated with RTX have been reported in literature.

We describe a patient with follicular lymphoma treated with R-CHOP scheme (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) who had pulmonary symptoms during chemotherapy which were diagnosed as rituximab-induced interstitial pneumonia. Symptoms and radiological changes resolved with prednisone therapy.

Key words: interstitial pneumonia, adverse effects, monoclonal antibodies, rituximab

Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81: 453–459

Streszczenie

Rytuksymab (RTX), przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko antygenowi CD20 występującemu na limfocytach typu B, jest stosowane od wielu lat w leczeniu chłoniaków z komórek B, a od kilku lat także w innych chorobach z autoagresji. Znane są doniesienia o działaniach niepożądanych w układzie oddechowym, związanych z leczeniem rytuksymabem.

W pracy przedstawiono przypadek chorej leczonej z powodu chłoniaka grudkowego skojarzonym schematem R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon), u której podczas tego leczenia wystąpiły objawy ze strony układu oddechowego, zdiagnozowane jako powikłanie po stosowaniu rytuksymabu. Po terapii glikokortykosteroidami ustąpiły objawy kliniczne, a zmiany radiologiczne uległy znacznej regresji.

Słowa kluczowe: śródmiąższowe zapalenie płuc, działania niepożądane, przeciwciała monoklonalne, rytuksymab

Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81:453–459

Wstęp

Rytuksymab (RTX) jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko antygenowi CD20. Antygen ten występuje na dojrzałych limfocytach linii

B (z wyjątkiem komórek plazmatycznych), na niedojrzałych limfocytach pre-B oraz na prawie wszystkich limfocytach typu B nowotworowych [1]. Od roku 1997 rytuksymab, stał się częścią standardowej terapii chorych na chłoniaki wywodzące się z linii komórek B oraz na przewlekłą

Adres do korespondencji: lek. med. Dorota Wyrostkiewicz, I Klinika Chorób Płuc IGChP, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, tel.: 22 431 21 43 faks: 22 431 24 43; e-mail: d.wyrostkiewicz@igichp.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 11.01.2013 r.
Copyright © 2013 PTChP
ISSN 0867–7077

białaczkę limfocytową B- komórkową (B-CLL, *B-cell chronic lymphatic leukaemia*), wykazujących ekspresję receptora CD20 [2–5]. Po dołączeniu rytuksymabu do wcześniej stosowanych schematów chemioterapii wielolekowej np. CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) lub CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) skuteczność leczenia chłoniaków, w tym również chłoniaków grudekowych (FL, *follicular lymphoma*), istotnie wzrosła, co wykazano w wielu randomizowanych badaniach [4, 5]. Znacząco poprawiło się rokowanie w tej chorobie, bez istotnego zwiększenia toksyczności terapii [2, 4, 5]. Od 2006 roku zaakceptowano stosowanie rytuksymabu również w chorobach autoimmunologicznych jak: reumatoidalne zapalenie stawów (RA, *rheumatoid arthritis*), samoistna skaza małopłytkowa (ITP, *idiopathic thrombocytopenic purpura*), anemia hemolityczna, zespół Sjögrena, toczeń rumieniowaty układowy (SLE, *systemic lupus erythematosus*) czy układowe zapalenia naczyń [2, 3, 6], także w chorobach limfoproliferacyjnych po przeszczepieniach narządów (PTLD, *post-transplantation lymphoproliferative disease*) i w zespole nerczycowym [7].

W większości przypadków rytuksymab stosowany jest w terapii skojarzonej, co utrudnia ocenę działań niepożądanych tego leku, niemniej, na podstawie danych z piśmiennictwa można wyróżnić określone cechy charakterystyczne dla reakcji po rytuksymacie.

Rytuksymab jest lekiem dość dobrze tolerowanym, jednak niewolnym od działań niepożądanych. Podczas wstępnych badań klinicznych stwierdzono w 9–15% przypadków reakcje związane z dożylnym podaniem leku (*infusion-related reactions-IRRs*), opisano również pojedyncze przypadki wczesnej reakcji o typie ostrego zespołu niewydolności oddechowej (ARDS, *acute respiratory distress syndrom*), a także wstrząs anafilaktyczny [3, 6, 8]. Według pierwszych analiz działań niepożądanych występowanie zmian śródmiąższowych w płucach nie przekraczało 0,03% [2]. Kolejne wyniki badań wykazały, że tego typu zmiany mogą występować znacznie częściej. W pracach pochodzących z krajów azjatyckich częstość występowania śródmiąższowego zapalenia płuc sięgała nawet 18% [9–12].

W pracy opisano przypadek chorej ze zmianami śródmiąższowymi płuc, które wystąpiły podczas leczenia chłoniaka grudekowego schematem R-CHOP.

Opis przypadku

Czterdziestodwuletnia chora z rozpoznaniem chłoniakiem grudekowym G2 w stopniu

zaawansowania IV, leczona chemicznie, przyjęta została do I Kliniki Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc (IGiChP) w lutym 2011 roku z powodu stwierdzanych w obrazie radiologicznym zmian miąższowych w obu płucach, suchego kaszlu z towarzyszącymi bólami w klatce piersiowej i duszności wysiłkowej. Dolegliwości chorej rozpoczęły się przed 3 miesiącami, po drugim kursie chemioterapii, narastały po kolejnych podaniach leków i nasiliły się znacznie od miesiąca przed pierwszą hospitalizacją w IGiChP. Chora paliła papierosy (ok. 20 paczkolet).

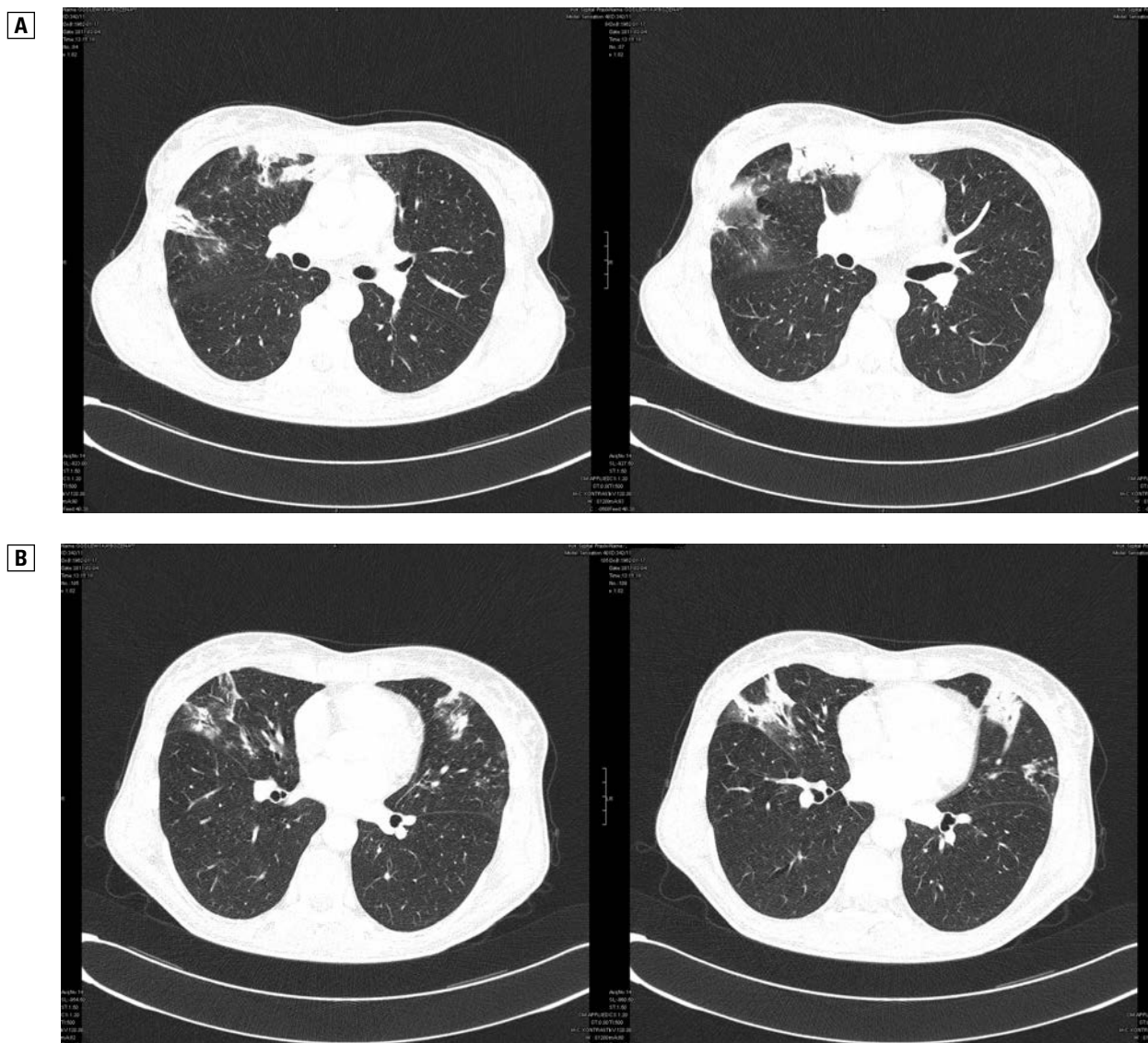
W czasie rozpoznania chłoniaka grudekowego we wrześniu 2010 roku u chorej stwierdzano głęboką pancytopenię, uogólnioną limfadenopatię, hepato- i splenomegalię. Obecne były nacieki chłoniaka w szpiku oraz zaburzenia hematologiczne, wymagające przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych i masy płytkowej. Wykonano wówczas tomografię klatki piersiowej, która wykazała płyn w lewej jamie opłucnowej oraz powiększone węzły chłonne pachowe. Nie obserwowano powiększenia węzłów chłonnych śródpiersia ani zmian w miąższu płuc.

Chemioterapię rozpoczęto w październiku 2010 roku według schematu R-CHOP. Podawano dożylnie 700 mg rytuksymabu, 1350 mg cyklofosfamidu w 4 dawkach przez 4 kolejne dni oraz 85 mg adriamycyny i 2 mg winkrystyny w pierwszym dniu cyklu, a następnie doustnie 100 mg prednizonu na dobę przez 5 dni. Podczas pierwszej infuzji rytuksymabu u chorej wystąpiły dreszcze, gorączka i duszność, wymagające krótkotrwałego przerwania podawania leku. Po zastosowanym leczeniu objawowym dolegliwości ustąpiły i jeszcze tego samego dnia, kontynuowano terapię, zmniejszając szybkość wlewu. Przedstawiony wyżej schemat leczenia powtarzano co 21 dni, 6-krotnie, ostatni raz w styczniu 2011 roku.

Po zgłoszeniu przez chorą wymienionych na wstępie opisu dolegliwości ze strony układu oddechowego wykonano kolejną tomografię klatki piersiowej, stwierdzając w obu płucach niewidoczne wcześniej obszary nieprawidłowych zagęszczeń miąższowych z bronchogramem powietrznym i ogniskami matowej szyby (ryc. 1). Obraz zmian w badaniu CT wskazywał na organizujące się zapalenie płuc. Opisywane uprzednio zmiany węzłowe uległy znacznej regresji, ustąpił płyn z lewej jamy opłucnowej.

Po ujawnieniu nowych zmian w płucach chorą skierowano do IGiChP.

Przy przyjęciu do Kliniki chora była w stanie klinicznym dość dobrym, z odchyłen w badaniu przedmiotowym stwierdzono obustronnie rzęże-



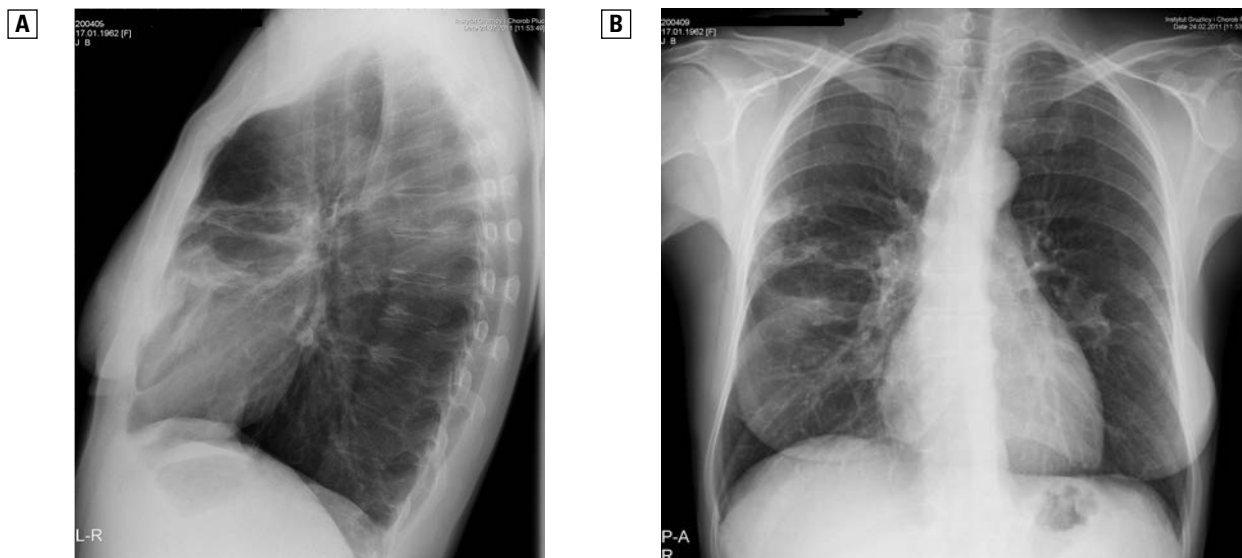
Rycina 1 A, B. Tomografia komputerowa klatki piersiowej. Obustronne, pasmowate i plamiste zagęszczenia o dystrybucji obwodowej i okołoskrzelowej z odcinkowo widocznym bronchogramem powietrznym i zacienieniami o charakterze matowej szyby

Figure 1 A, B. Computed tomography of the chest. Bilateral, patchy airspace consolidation with peripheral and peribronchial distribution containing air bronchogram and ground-glass opacities

nia oraz wyczuwalne, powiększone węzły chłonne pachowe. Morfologia krwi wykazała obniżenie stężenia hemoglobiny (10,3 g/dl) i eozynofilię (7%); OB po 2 godz. wynosiło 45 mm, pozostałe podstawowe badania krwi były w granicach normy. Eozynofilia obwodowa wzrosła w kolejnych badaniach do 14% ($0,41 \times 10$ do $9/l$). W radiogramie klatki piersiowej stwierdzono obustronnie obwodowe ogniska nieprawidłowych zagęszczeń, zlokalizowane w polach środkowych, większe po stronie prawej (ryc. 2). W badaniach czynnościowych płuc wykazano prawidłowe wskaźniki objętościowe płuc i prawidłowe przepływy w drogach oddechowych oraz łagodny stopień zmniejszenia zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO

[carbon monoxide diffusing capacity] = 70%) W 6-minutowym teście marszu chora przeszła prawidłowy dystans, bez desaturacji.

Wykonano bronchofiberoskopię z przezoskrzelową biopsją płuca. W wydzielinie oskrzelowej pobranej podczas bronchoskopii nie wykazano metodą bakterioskopii prątków kwasoopornych. Badaniem molekularnym nie stwierdzono obecności materiału genetycznego *M. tuberculosis*. W posiewie z zastosowaniem systemu BACTEC nie uzyskano wzrostu prątków gruźlicy. Ujemne były badania mykologiczne i posiewy bakteriologiczne wydzieliny oskrzelowej. Nie stwierdzono również komórek wykazujących ekspresję antygenu pp65, charak-



Rycina 2 A, B. Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej w projekcji PA i bocznej. Obustronne pasmowate i plamiste zagęszczenia zlokalizowane w polach środkowych, bardziej nasilone w płucu prawym

Figure 2 A, B. Posteroanterior and lateral chest X-ray. Bilateral patchy consolidation located in the middle zones, more increase in the right lung

terystyczną dla zakażenia wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*). W płwocinie nie znaleziono trofozoitów *Pneumocystis jirovecii*.

W badaniu histologicznym materiału uzyskanego w czasie przezoskrzelowej biopsji płuca stwierdzono rozlane, jednoczasowe, aktywne śródmiąższowe zmiany zapalne z reakcją DIP-podobną (DIP, *desquamative interstitial pneumonia*). Nie znaleziono komórek nowotworowych.

Na podstawie obrazu klinicznego choroby i wyników badań rozpoznano śródmiąższowe zapalenie płuc i zastosowano prednizon (Encorton) w dawce 1 mg/kg masy ciała na dobę (50 mg na dobę). Uznano, że choroba śródmiąższowa płuc ma związek ze stosowaną chemioterapią. Po tygodniu leczenia prednizonem wyraźna była poprawa kliniczna, a badanie radiologiczne metodą tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high resolution computed tomography*) wykazało częściową regresję zmian w płucach. Chorą wypisano do domu po 2 tygodniach leczenia, z zaleceniem stopniowej (co 2 tyg.) redukcji dawki prednizonu o 5 mg, do 20 mg /dobę. W badaniach kontrolnych po 10 tygodniach stwierdzono dalszą radiologiczną regresję zmian oraz całkowite ustąpienie objawów klinicznych, co potwierdziło skuteczność postępowania. Zalecono dalszą stopniową redukcję dawki prednizonu 5 mg co miesiąc, do 10 mg/dobę. Leczenie podtrzymujące taką dawką stosowano jeszcze przez 7 miesięcy. Wobec utrzymywania się remisji choroby śródmiąższowej płuc zalecono po tym czasie stopniowe odstawianie leczenia

glikokortykosteroidem (GKS), które pacjentka zakończyła w kwietniu 2012 roku. W czasie obserwacji pulmonologicznej pacjentka była w okresie remisji chłoniaka i nie wymagała leczenia z tego powodu. Pozostaje pod kontrolą poradni onkologicznej.

Dyskusja

Śródmiąższowe choroby płuc to niejednorodna grupa chorób, w których podstawowy proces patologiczny toczy się między błoną podstawną nabłonka pęcherzyków płucnych a śród błonką kapilarów płucnych [13].

Jedną z przyczyn śródmiąższowych chorób płuc są działania niepożądane leków. Obraz kliniczny zmian polekowych w śródmiąższu płuc może być różny — od skąpoobjawowych do ciężkich, typu ARDS, prowadzących szybko do niewydolności oddechowej z koniecznością mechanicznej wentylacji. Obraz histologiczny w zmianach polekowych nie jest swoisty dla reakcji tego typu. Zmiany polekowe mogą mieć obraz organizującego się zapalenia płuc (OP, *organising pneumonia*) i innych śródmiąższowych zapaleń: niespecyficznego zapalenia płuc (NSIP, *non-specific interstitial pneumonia*) czy zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP, *usual interstitial pneumonia*), uogólnionego krwawienia do pęcherzyków płucnych (DAH, *diffuse alveolar hemorrhage*), alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, odczynów sarkoidalnych. Niektóre leki, jak amiodaron, wywołują różne rodzaje

zmian śródmiąższowych. Leki, o których od dawna wiadomo, że powodują reakcje niepożądane w płucach to: amiodaron, nitrofurantoina, metotreksat, leflunomid, sole złota, interferon [14].

Nową grupą leków, które wywołują zmiany śródmiąższowe w płucach, są przeciwciała monoklonalne. Opisano przypadki takich reakcji w następstwie leczenia inhibitorami TNF (*tumor necrosis factor*), jak infliksymab, etanercept, adalimumab, a także u chorych leczonych rytuksymabem. Czynniki predysponującymi do zmian śródmiąższowych jest wiek powyżej 60 lat, obecność zmian śródmiąższowych przed podaniem danego przeciwciała monoklonalnego oraz łączne stosowanie innych leków o możliwym działaniu uszkadzającym płuca [14].

U chorych leczonych rytuksymabem, podobnie jak w opisywanym przypadku, najczęściej rozpoznawano organizujące się zapalenie płuc.

Działania niepożądane rytuksymabu mogą wystąpić zarówno na początku terapii, jak i podczas dalszego leczenia [3].

Podczas pierwszych godzin od rozpoczęcia terapii obserwowane są reakcje na dożylnie podanie leku (IRRs, *infusion related reactions*), mogą one dotyczyć nawet 15–38% chorych [8, 11, 15]. Mechanizm takich reakcji prawdopodobnie związany jest z uwolnieniem cytokin na skutek niszczenia komórek z antygenami CD20 i/lub zespołem lizy guza [3, 5]. Objawy pojawiają się najczęściej podczas pierwszych 2 godzin wlewu dożylnego, są to: kaszel (13%), nieżyt nosa (12%), duszność (7%), skurcz oskrzeli (8%) a także gorączka, dreszcze, wysypka, obniżenie ciśnienia tętniczego [3, 6, 8].

Podobne objawy wystąpiły w opisanym przez nas przypadku na początku pierwszej infuzji rytuksymabu, jednak brak dokładnego opisu zdarzenia w dokumentacji medycznej nie upoważnia nas do rozpoznania takiego powikłania. Wiadomo, że podczas pierwszego wlewu rytuksymabu mogą wystąpić również inne ciężkie powikłania takie jak: wstrząs, ARDS czy krwawienie do pęcherzyków płucnych [3, 6, 16].

Powikłania płucne pojawiające się w trakcie dalszego leczenia rytuksymabem najczęściej mają charakter zmian śródmiąższowych i są znacznie rzadsze niż powikłania wczesne. Według pierwszych analiz ich częstość oceniano na poniżej 0,03% [2], natomiast w kolejnych opracowaniach występowanie tego typu zmian jest częstsze, dotyczące nawet 18% chorych leczonych rytuksymabem. Większa częstość powikłań śródmiąższowych opisywana w pracach pochodzących z krajów azjatyckich nasuwa podejrzenie predyspozycji genetycznych lub środowiskowych

w tych grupach chorych [10]. W pracy Xin-Liu z Chin, na podstawie analizy 107 chorych, stwierdzono 8,4% powikłań o typie śródmiąższowych zmian w płucach [12], w pracy Kyu-Hyoung Lee z Korei obejmującej 71 chorych aż 18% [9].

Objawy kliniczne zgłaszane przez chorych, u których stwierdzone zostały śródmiąższowe zmiany płucne, to najczęściej: gorączka, duszność, suchy kaszel. Czasem choroba przebiega bezobjawowo a zmiany w płucach stwierdza się w trakcie rutynowych badań kontrolnych.

Mechanizm powstawania zmian śródmiąższowych w płucach po rytuksymabie nie jest dokładnie poznany. Przypuszcza się, że decydujące znaczenie ma wpływ leku na układ odpornościowy, czemu sprzyja długi okres półtrwania rytuksymabu. Wiadomo, że spadek liczby limfocytów B następuje już po 24 godzinach od podania leku a czas do osiągnięcia prawidłowych wartości trwa nawet 12 miesięcy [3, 9, 10]. Eliminacja komórek B jest zależna od wielu mechanizmów, w tym od cytotoksyczności komórkowej i aktywacji dopełniacza oraz indukcji śmierci komórki B na drodze apoptozy. W wyniku zmniejszenia się liczby komórek linii B następuje nadmierna aktywacja limfocytów T, które mogą powodować uszkodzenie naczyń i pęcherzyków płucnych [2, 8, 10, 11].

W materiale z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego u pacjentów leczonych rytuksymabem stwierdzano w większości przypadków limfocytosę z przewagą limfocytów T subpopulacji CD4+ (wskaźnik CD4/CD8 wynosił powyżej 2) [3, 8].

Na podstawie przeglądu literatury z bazy PubMed od 1997 do 2008 roku Liote i wsp. wyodrębnili wśród 45 wybranych przypadków 3 grupy chorych, w zależności od czasu między podaniem rytuksymabu a wystąpieniem pierwszych objawów jego działania niepożądanego. Wśród tych pacjentów tylko 7 osób otrzymywało rytuksymab w monoterapii, pozostali w skojarzeniu z innymi lekami [3].

Pierwszą grupę, 5 pacjentów, stanowili chorzy z reakcją wczesną. Objawy pojawiały się w tej grupie w ciągu kilku godzin od podania leku. U wszystkich wystąpiła niewydolność oddechowa wymagająca mechanicznej wentylacji. Biopsję płuca wykonano w jednym przypadku i stwierdzono rozlane uszkodzenie pęcherzyków płucnych z krwawieniem śród-pęcherzykowym. Wszystkim chorym podawano dożylnie wysokie dawki GKS. Pomimo intensywnego leczenia dwie osoby zmarły [5].

W drugiej, największej grupie chorych (37 osób), objawy wystąpiły pomiędzy 7 a 21 dniem od zakończenia leczenia, najczęściej w 15. dniu. Obserwowano kaszel (43% chorych), duszność (85%), gorączkę (62%) i bóle w klatce piersi-

wej (1%). Nad płucami najczęściej słyszalne były trzeszczenia (35%). U 53% chorych stwierdzano hipoksemię. Badaniem metodą tomografii komputerowej wykazano w płucach ogniska zagęszczeń miąższowych (54%) oraz obszary matowej szyby. U chorych, którzy mieli wykonaną bronchoskopię w materiale stwierdzano limfocytosę z przewagą komórek CD4+ (13–90%). U 11 osób z tej grupy wykonano biopsję płuca (6 pacjentów chirurgiczną i 5 chorych przezoskrzelową). W większości przypadków opisano w badaniu histologicznym zmiany o typie organizującego się zapalenia płuc, organizującego się zapalenia płuc z współistniejącym obrazem NSIP lub UIP. Zmarło 6 osób, u 4 z pozostałych chorych zmiany ustąpiły samoistnie a u 27 po leczeniu GKS. Ponowne leczenie rytuksymabem zastosowano u 15 osób, nawrót objawów płucnych obserwowano u 12 chorych w tym u 4 leczonych wyłącznie RTX. U pozostałych 3 nie obserwowano objawów lecz jednocześnie otrzymywali oni duże dawki GKS [3].

Trzecią grupę w analizie Liote stanowili chorzy (3 osoby), u których zmiany w płucach wystąpiły po 8 tygodniach od ostatniego podania rytuksymabu. Chorzy mieli niewielkie objawy, stwierdzano zmiany guzkowe w płucach i limfocytosę w BAL (*bronchoalveolar lavage*). W obrazie histologicznym u wszystkich chorych stwierdzano zmiany o typie organizującego się zapalenia płuc. Zmiany radiologiczne i objawy ustąpiły u wszystkich chorych, po leczeniu GKS [3].

Opisywaną chorobę można zakwalifikować do drugiej z grup wyodrębnionych przez Liote, ponieważ pierwsze objawy wystąpiły u niej po 6 tygodniach od początku leczenia rytuksymabem. Zmiany płucne obserwowane u chorej najpewniej były organizującym się zapaleniem płuc. Ten typ zapalenia śródmiąższowego jest najczęstszą niepożądaną reakcją tkanki płucnej na RTX. Za rozpoznaniem OP przemawiał obraz zmian w tomografii komputerowej oraz ich szybkie ustąpienie po leczeniu prednizonem. Wynik badania histologicznego nie wskazywał wprawdzie jednoznacznie na organizujące się zapalenie płuc, jednak można sadzić, że wycinki pobrane podczas biopsji przezoskrzelowej płuca mogły być zbyt małe, by ukazać całość obrazu. Obserwowane zmiany DIP — podobne mogły być jedynie następstwem ograniczonej reakcji płuc na przewlekłe działanie dymu tytoniowego. Otwartej biopsji płuca nie wykonano, ponieważ zabieg chirurgiczny mógłby opóźnić dalsze leczenie onkologiczne, a ponadto dokładne określenie typu zapalenia śródmiąższowego nie zmieniłoby decyzji o podaniu chorej prednizonu.

Wydaje się, na podstawie danych piśmiennictwa, że niektórym ciężkim powikłaniom płucnym wywołanym rytuksymabem można zapobiegać. Należy informować chorych o możliwości działań niepożądanych rytuksymabu, przedstawić objawy i wskazać czas największego zagrożenia (2 tygodnie po czwartym podaniu leku). W czasie terapii rytuksymabem należy obserwować, czy chory nie ma objawów ze strony układu oddechowego, a w przypadku ich wystąpienia niezwłocznie wykonać radiogram klatki piersiowej i podjąć stosowne działania [5]. W przypadku zmian płucnych zarówno u chorych leczonych rytuksymabem, jak u wszystkich chorych w trakcie chemioterapii bardzo ważną kwestią jest wykluczenie innych przyczyn zmian płucnych.

Konieczne jest wykluczenie zakażeń, progresji choroby podstawowej i współistnienia innych nowotworów, co wymaga wielu badań, w tym biopsji i posiewów, najlepiej materiału pobranego podczas bronchoskopii. Należy wykluczyć zakażenia bakteryjne, grzybicze (*Aspergillus*, *Candida*, *Pneumocystis jirovecii*), pasożytnicze (*Toxoplasma gondii*), prątkami gruźlicy i niegruźliczymi oraz wirusowe (*Herpes simplex*, *Varicella zoster* i *Cytomegalovirus*) [12]. Jeżeli stan chorego pozwala, wykonuje się chirurgiczną biopsję płuca.

W przypadkach gwałtownie pogarszającego się stanu chorego, co może być spowodowane na przykład uogólnionym krwawieniem śródpecherzykowym lub rozlanym uszkodzeniem pęcherzyków należy podać duże dawki GSK bez oczekiwania na wynik badania histologicznego, po wykluczeniu powikłań infekcyjnych lub stosując osłonę leków działających przeciwko możliwym zakażeniom. Poprawa po zastosowanym leczeniu GKS jest również potwierdzeniem wstępnej diagnozy.

U przedstawionej chorej po 2 miesiącach leczenia prednizonem nie obserwowano żadnych objawów klinicznych ze strony układu oddechowego, w HRCT pozostały jedynie niewielkie zmiany miąższowe. Do nawrotu choroby śródmiąższowej płuc nie doszło u chorej ani w okresie stopniowego zmniejszania dawek prednizonu ani po całkowitym odstawieniu GKS.

Wnioski

Opisany przypadek chorej potwierdza toksyczny wpływ leczenia rytuksymabem na płuca. Dotychczas w literaturze opisano pojedyncze przypadki powikłań płucnych po rytuksymabie. Coraz szersze stosowanie tego leku może powodować wzrost częstości powikłań. Ważne, by podając RTX,

uważnie śledzić objawy ze strony układu oddechowego, które mogą być wyrazem niepożądanego działania tego leku. Pacjenci z objawami płucnymi w przebiegu leczenia rytuksymabem powinni być jak najszybciej diagnozowani i leczeni.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

1. Johnson P., Glennie M. The mechanism of action of rituximab in the elimination of tumor cells. *Semin. Oncol.*, 2003; 30: 3–8.
2. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat. Rev.* 2005; 31: 456–473.
3. Liote H., Liote F., Seroussi B., Mayaud C., Cardanel J. Rituximab induced lung disease: A systematic literature review. *E.R.J.* 2010; 35: 681–687.
4. Coiffier B., Lepage E., Briere J. i wsp. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patient with diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 235–242.
5. Jurczak W., Walewski J. Rola rituximabu w leczeniu chorych na chłoniaki grudkowe. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2006; 2: 117–126.
6. Sibilja J., Gottenberg J.E., Mariette X. Rituximab. A new therapeutic alternative in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 526–532.
7. Lands L.C. New therapies, new concerns: rituximab — associated lung injury. *Pediatr. Nefrol.* 2010; 25: 1001–1003.
8. Alexandrescu D.T., Dutcher J.P., O'Boyle K. i wsp. Fatal intra-alveolar hemorrhage after rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *Leuk. Lymph.* 2004; 45: 2321–2325.
9. Kyu-Hyoung Lim i wsp. Severe pulmonary adverse effects in lymphoma patients treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) remegin plus rituximab. *Korean J. of Internal Med.* 2010; 25: 86–92.
10. Subramanian M., Manjunath R., Kilara N. i wsp. Rituximab-induced subacute interstitial pneumonitis: a case report and review of literature. *Journal of cancer Research and Therapeutics* 2010; 6: 344–346.
11. Kim K.M., Kim H.C., Jeon K.N. i wsp. Rituximab — CHOP induced interstitial pneumonitis in patients with disseminated extranodal marginal zone B cell lymphoma. *Yonsei Med. J.* 2008; 49: 155–158.
12. Liu X., Hong X.N., Gu Y.J. i wsp. Interstitial pneumonitis during rituximab — containing chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2008; 49: 1778–1783.
13. Schwarz M.J. Approach to the understanding, diagnosis and management of interstitial lung disease. Schwarz M.J., King T.E. *Interstitial lung disease*. B.C. Decker Inc. Hamilton, London 1998; 3–30.
14. Cottin V., Bonniand P. Drug-induced infiltrative lung diseases. *Eur. Respir. Mon.* 2009; 46: 287–318.
15. Protopapadakis Ch., Antoniou C., Voloukadaki A. i wsp. Rituximab-induced nonspecific interstitial pneumonia like reaction in patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Respir. Med. CME* 2 2009; 176–178.
16. Heresi G.A., Farver C.F., Stoller J.K. Interstitial pneumonitis and alveolar hemorrhage complicating use of rituximab: case report and review of the literature. *Respiration* 2008; 76: 449–453.