

- } ALERGOLOŠKA IN IMUNOLOŠKA SEKCIJA
SZD
- } BOLNIŠNICA GOLNIK – KLINIČNI ODDELEK
ZA PLJUČNE BOLEZNI IN ALERGIJO

Zbornik
sestanka:
Redkejše
preobčutljivostne
bolezni

Ljubljana, Medicinska fakulteta
1. decembra 2007

Izdajatelj

Bolnišnica Golnik - Klinični oddelek za pljučne bolezni
in alergijo

Urednik zbornika

Mitja Košnik, predsednik Alergološke in imunološke
sekcije SZD

Organizacija srečanja

Robert Marčun

Ljubljana, Medicinska fakulteta

1. december 2007

**Strokovno srečanje Imunološke in Alergološke
sekcije z naslovom *Redkejše preobčutljivostne
bolezni so omogočili:***

Ewopharma
Glaxo SmithKline

AlconLabs
Astra Zeneca
Boehringer Ingelheim
HAL Allergy
IRIS
Pfizer
MSD
Schering Plough
Bayer Pharma
LKB
Servier
Torrex Chiesi

Redkejše preobčutljivostne bolezni Program*

9:00	VOLILNI OBČNI ZBOR ALERGOSEKCIJE
9:30	SISTEMSKA MASTOCITOZA-DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE / Samo Zver, Matevž Škrget
9:50	SISTEMSKA MASTOCITOZA-PREDSTAVITEV NAŠIH BOLNIKOV / Irena P Zupan, Matevž Škrget
10:10	AGRANULOCITOZA / Jože Pretnar
10:30	SATELITSKI SIMPOZIJ / Alvesco
10:50	KAVA
11:10	Z ZDRAVILI POVZROČENI NEFRITISI / Aleš Andreja
11:40	NKT CELICE V PATOGENEZI PREOČUTLJIVOSTIH BOLEZNI / Peter Korošec, Katarina Osolnik
12:10	DIAGNOSTIKA MOTENJ KOMPLEMENTNEGA SISTEMA- STANDARDIZACIJA TESTNIH POSTOPKOV / Vladimir Kotnik
12:40	SATELITSKI SIMPOZIJ / Astra Zeneca: Symicort SMART-predstavitev študij SMILE, COMPASS in COSMOS
13:00	KOSILO
13:40	IMUNSKI ZAPLETI ZDRAVLJENJA SISTEMSKIH BOLEZNI VEZIVA / Katarina Osolnik, Alojzija Hočevar
14:00	SINDROM HENOCH-SCHOENLEIN / Martina Plešivčnik
14:20	IMUNOMODULATORNA ZDRAVILA (OMALIZUMAB) / Sabina Škrget Kristan, Mitja Košnik
14:40	SIRINGOTROPNA PREOČUTLJIVOST NA ZDRAVLJENJE Z INFLIXIMABOM PRI BOLNIKU S PSORIATIČNIM ARTRITISOM / Tina Vesel, Boštjan Luzar, Tadej Avcin
15:00	ZAKLJUČEK

*Prispevki niso lektorirani in recenzirani. Prispevki odražajo stališča avtorjev in ne nujno tudi stališč ustanov, kjer so zaposleni.

SISTEMSKA MASTOCITOZA - DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE

Matevž Škerget, Samo Zver

Klinični oddelek za hematologijo, Klinični center Ljubljana

Mastocitoza je neoplastična bolezen, za katero je značilno kopičenje mastocitov (MS) v tkivih. Klinična slika je posledica infiltracije organov z MS in sproščanja biološko aktivnih snovi iz granul MS. Med pomembnejše sodijo histamin, derivati arahidonske kisline, triptaza in heparin. Ob sproščanju le teh pride do vazodilatacije, hipotenzije, sinkope, zardevanja, srbečice, driske, kaheksije, utrujenosti, glavobola, lokalnega antikoagulantnega učinka in preoblikovanja veziva. Infiltracija MS vodi do osteoporoze s posledičnimi zlomi, anemije, trombocitopenije, povečanih bezgavk, vranice in jeter ter motenj v absorpciji hranil. Pogosto je prisoten srbeč rdeče - rjav makulopapulozen izpuščaj (star. izr. urticaria pigmentosa).

O sistemski mastocitozi (SM) govorimo, ko je poleg kože prizadet še vsaj en organ, najpogosteje kostni mozeg. Tabela 1 prikazuje razdelitev bolezni po Svetovni zdravstveni organizaciji.

Tabela 1: Razdelitev mastocitoz po Svetovni zdravstveni organizaciji

-
- i. Kožna mastocitoza
 - makulopapularna oblika
 - difuzna prizadetost kože
 - mastocitom kože
 - ii. Indolentna mastocitoza
 - iii. SM s pridruženo ne - mastocitno hematološko klonalno boleznijo (SM-PMHKB)
 - iv. Agresivna SM
 - v. Mastocitna levkemija
 - vi. Lokalizirana izvenkožna oblika
 - mastocitni sarkom
 - izvenkožni mastocitom
-

Bolezen odkrijemo s histološkim pregledom odvzetega tkiva, najpogosteje kožne spremembe in kostnega mozga. Najdemo multifokalne otočke mastocitov. Celice so imunohistokemično anti-triptaza in CD117 pozitivne. Dodatno so celice CD2 in CD25 pozitivne, kar predstavlja nenormalen fenotip neoplastične celice, saj so reaktivni mastociti CD2 in CD25 negativni.

Pri postavitvi diagnoze in spremljanju poteka bolezni nam pomaga vrednost triptaze v serumu. Ta pri mastocitozi pogosto presega 20 ng/ml. Pri bolnikih z vrednostmi nad 75 ng/ml je zmeraj prisotna infiltracija kostnega mozga in sistemska bolezen. Ta je prisotna le pri polovici bolnikov z vrednostmi od 20-75 ng/ml. Porast vrednosti triptaze tekom zdravljenja pogosto pomeni porast bremena MS in napredovanje bolezni. Povečane vrednosti triptaze so prisotne pri nekaterih mieloičnih neoplazijah, zato serumsko vrednost triptaze ne moremo vrednotiti pri sistemski mastocitozi s pridruženo ne mastocitno hematološko klonalno boleznijo.

V patogenezo bolezni je vključen KIT, receptor za dejavnik matičnih celic (angl. stem cell factor). Ta sodi v skupino receptorjev s tirozin kinazno aktivnostjo, ki ob vezavi liganda privedejo do aktivacije znotraj celične signalne poti. Mutacije, ki povzročajo kinazno aktivnost ob odsotnosti liganda, privedejo do kontinuirane aktivnosti znotraj

celične poti in nekontrolirane rasti MS. Mutacije na KIT so prisotne v več kot 90% bolnikov s sistemsko mastocitozo. Najpogosteje je prisotna mutacija D816V KIT, medtem ko so druge mutacije redkejše (<5%). Mutacije najdemo v mastocitih, CD34+ matičnih celicah in drugih krvnih celicah. Raziskave so pokazale povezave z agresivno obliko bolezni in prisotnostjo mutacije v vsaj dveh populacijah krvnih celic.

Ob sumu na mastocitozo odvezamo tkivo za histološki pregled. Pri odraslih bolnikih je bolezen večinoma sistemska. Z biopsijo kostnega mozga potrdimo infiltracijo in izključimo morebitno pridruženo hematološko obolenje. Tabela 2 prikazuje diagnostična merila za sistemsko mastocitozo. Diagnozo potrdimo ob prisotnosti enega glavnega in enega pomožnega merila ali ob prisotnosti treh pomožnih meril.

Tabela 2: Diagnostična merila za sistemsko mastocitozo

Glavno merilo
Multifokalni kompaktni infiltrati mastocitov v kostnem mozgu ali drugem organu (>15 MS)
Pomožna merila
i. Mastociti s patološko vretenasto obliko (> 20%)
ii. Prisotnost mutacije na KIT
iii. Mastociti s patološkim izražanjem CD2 in/ali CD25
iv. Serumska triptaza > 20 ng/ml (ne ob pridruženi ne-mastocitni hematološki klonalni bolezni)
Potrebno je eno glavno in eno pomožno merilo ali tri pomožna merila

Naravni potek bolezni je raznolik. Večina bolnikov s kožno mastocitozo in indolentno SM preživi desetletja. Nasprotno je potek agresivne mastocitoze in mastocitne levkemije hiter in v kratkem privede do smrti bolnika.

Zdravimo težave povzročene z izločanjem mastocitnih mediatorjev. Uporabljamo antihistaminike, nesteroidna protivnetna zdravila, natrijev kromoglikat in steroide. Z uporabo bifosfanatov skušamo preprečiti ali omiliti nastanek osteoporoze. Ob agresivni bolezni in hitrem napredovanju bolezni dodatno uvedemo citoreduktivno zdravljenje. Večinoma uporabljamo interferon alfa in cladribine. Pri zdravljenju SM-PMHKB zdravimo vsako bolezen neodvisno od druge. Potek bolezni je večinoma odvisen od pridruženega hematološkega obolenja. V zadnjem času je na razpolago tarčno zdravljenje z zaviralci tirozin kinaz. Pred uvedbo takšnega zdravljenja je potrebno poznati mutacijo na KIT kinazi, saj določeni zaviralci (imatinib) zaradi narave svojega delovanja ne učinkujejo pri najpogosteje prisotni mutaciji D816V KIT (prisotna pri >90%). In vitro raziskave in raziskave na celičnih kulturah so pokazale učinkovitost dasatiniba. Trenutno še ni zanesljivih kliničnih podatkov o učinku teh zdravil.

Literatura:

1. Horny HP, Sotlar K, Valent P. Mastocytosis: state of the art. *Pathobiology*. 2007;74(2):121-32.
2. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood*. 2006;108(7):2366-72.
3. Shah NP, Lee FY, Luo R et al. Dasatinib (BMS-354825) inhibits KITD816V, an imatinib-resistant activating mutation that triggers neoplastic growth in most patients with systemic mastocytosis. 2006;108(1):286-91.
4. Horny HP, Sotlar K, Sperr WR et al. Systemic mastocytosis with associated clonal haematological non-mast cell lineage diseases: a histopathological challenge. *J Clin Pathol*. 2004;57(6):604-8.
5. Rich RR. *Clinical Immunology Principles and Practice*. St Louis, Mosby 1996 ali 2001.

SISTEMSKA MASTOCITOZA – PRIKAZ PRIMERA

Doc. Irena Preložnik Zupan, dr. med., Matevž Škrget, dr. med.
Klinični oddelek za hematologijo, Klinični center Ljubljana

Uvod

Mastocitoza predstavlja zelo heterogeno skupino bolezni s prekomerno razrastjo tkivnih bazofilcev (mastocitov ali pitank) in kupičenjem le teh v različnih tkivih. Bolezen je lahko omejena na kožo, govorimo o kožnih oblikah mastocitoze, ali pa prizadene druga tkiva, v tem primeru gre za sistemske oblike mastocitoze. Od leta 2001 imamo novo klasifikacijo mastocitoz povzeto po Svetovni zdravstveni organizaciji, ki dodaja še tretjo, redko skupino mastocitoz, ki se lahko pojavijo v maligni obliki kot mastocitni sarkom ali benigni mastocitom. Nekateri to skupino uvrščajo tudi med sistemske oblike mastocitoze.

Mastocitoza je zelo redka bolezen. Medtem ko otroci po večini zbolevaro za kožno obliko bolezni v prvem letu življenja, pa odrasli pogosteje zbolijo za sistemsko boleznijo. Na Hematološki kliniki v ambulantni dejavnosti smo v zadnjih 10 letih beležili 6 bolnikov s sistemsko mastocitozo, trenutno vodimo le še tri bolnike. Bolniki s kožno obliko mastocitoze se običajno zdravijo v alergoloških ali dermatoloških ambulantah.

Primer bolnika

40 letna bolnica je prišla v Hematološko ambulanto pred 12 leti zaradi splošne utrujenosti in hujšanja ob blagi makrocitni anemiji (koncentracija hemoglobina 115 g/L, PVE 96 fl), ki so jo ugotovili že v ambulanti osebnega zdravnika. Ob tem se je zdravila dlje časa še zaradi kroničnega gastritisa in depresije. Prejemala je enega od inhibitorjev protonske črpalke ter antidepressive.

V kliničnem statusu, razen majhnih eritematoznih sprememb v koži zgornjih okončin, ni bilo posebnosti. V laboratorijskih parametrih so nato ugotovili pomanjkanje železa v zalogah, vitamina B12 in folne kisline. Ščitnična funkcija je bila v mejah normale. Pričela je ustrezno nadomestno zdravljenje, poleg tega pa so jo napotili tudi h gastroenterologu, ki je opravil kompleten pregled trebušnih organov, endoskopski in z UZ. Ugotovil je izrazito vneto sluznico dvanajstnika, s posameznimi kroničnimi razjedami. Odvzel je tkivo za histološki pregled in stanje ocenil kot malabsorpcijski sindrom. Kljub zdravljenju ni bilo izboljšanja. Čez dober mesec so ob ponovnem pregledu v hematološki ambulanti opažali številnejše rdečkaste makularne kožne spremembe v koži prsnega koša, zgornjih in spodnjih okončin. V krvni sliki je bila še vedno prisotna blaga makrocitna anemija s koncentracijo hemoglobina 113 g/L. Bila je še vedno utrujena, ispuščaj je postajal rahlo srbeč, pojavile so se driske, hujšala je. Opravili so punkcijo kostnega mozga, ki je bila suha in biopsijo kostnega mozga, kjer so ugotovili 50% infiltracijo z mastociti. V laboratorijskih izvidih je bila jetrna funkcije v mejah normale, hitrost sedimentacije eritrocitov, ki so jo na začetku redno spremljali je bila pospešena, običajno med 30 in 50 mm/h. Markerjev aktivacije mastocitov (serumska triptaza, histamin v 24-urnem urinu in prostaglandin D2) v dokumentaciji ne zasledim. Bolnico so nato pričeli zdraviti z interferonom alfa 3 milione (M) enot na dan in 6-metil prednizolonom 16 mg/dan. Ob tem je prejemala še H1 in H2 antagoniste. Kmalu je izginila srbečica kože, izpuščaj se je zmanjševal, tudi driske so se umirile. Anemija je izzvenela (Hb 131 g/L). Po nekaj mesecih zdravljenja so zmanjšali odmerek interferona alfa na 3M 3x na teden ter postopno so

zniževali tudi glukokortikoide. Še vedno je vztrajala utrujenost, pojavili so se stranski učinki prejemanja kortikosteroidov. Ob poskusu ukinitve le-teh se je stanje začasno poslabšalo, ispuščaj se je ponovil, povečale so se težave s prebavili v smislu drisk in občasnega bruhanja po hrani.

Pri bolnici so zato nadaljevali redno zdravljenje z interferonom in nizkimi odmerki 6-metil prednizolona, H1 in H2 antagonistom. Ob tem je stanje več let stabilno. V kontrolni biopsiji kostnega mozga ni bilo znakov napredovanja bolezni.

Opravili so tudi HLA tipizacijo bolnice in svojcev zaradi eventuelne presaditve krvotvornih matičnih celic ob napredovanju bolezni. Sestra je možna darovalka krvotvornih matičnih celic.

Razprava

Glede na anamnestične podatke, klinično sliko in laboratorijske kazalce gre pri bolnici nedvomno za sistemsko mastocitozo. Po zadnji klasifikaciji v skupino sistemskih mastocitoz uvrščamo: (1) indolentno sistemsko mastocitozo, ki ima dve obliki tlečo in izolirano mastocitozo kostnega mozga; (2) sistemsko mastocitozo s pridruženo krvno klonsko neoplazmo (običajno mieloproliferativno bolezen ali mielodisplastični sindrom); (3) agresivno sistemsko mastocitozo, kjer je običajno pridružena limfadenopatija in krvna ali tkivna eozinofilija ter (4) mastocitno levkemija z $>$ ali $<$ kot 10% mastocitov v periferni krvi.

V anamnezi in klinični sliki je bolnica navajala simptome s strani prebavil, ki so običajno posledica sproščanja mediatorjev iz mastocitov. V to skupino simptomov lahko sodi tudi depresija, zaradi katere se je bolnica zdravila ves čas. Infiltracije prebavil z biopsijo sluznice niso potrdili. Od hematoloških simptomov je v literaturi najpogosteje opisana blaga do zmerno huda anemija vsaj pri 50% bolnikov, ki smo jo pri bolnici opazovali na začetku in nato občasno med zdravljenjem. Gre za posledico infiltracije kostnega mozga. Težave s skeletom v začetku bolezni ni navajala, tudi izmerjena kostna gostota je bila v mejah normale. Osteoporoza se je pojavila kasneje, kot posledica večletnega zdravljenja s kortikosteroidi, kljub nadomestnemu zdravljenju.

Pri bolnici ni bila določena serumska triptaza in histamin v 24-urnem urinu, saj je bila diagnoza iz histologije kostnega mozga jasna. Danes je možno določiti rutinsko tudi celične imunološke označevalce, CD2 in CD25, ki se nahajajo na površini mastocitov in mutacijsko analizo c-kit površinskega receptorja za rastni dejavnik matičnih celic, ki je regulator normalnega razvoja ali razrasti mastocitov. Zdi se, da je mutacija tega površinskega receptorja odgovorna v patogenezi bolezni.

Visoka infiltracija kostnega mozga z mastociti (50%) in fibroza v kostnem mozgu (punkcija kostnega mozga je bila suha) uvrščata bolnico v bolj agresivno obliko sistemske mastocitoze. Indolentna oblika sistemske mastocitoze ima običajno infiltracijo kostnega mozga pod 20%.

Glede na klinično sliko in laboratorijske kazalce je bolnica pričela zdravljenje s kombinacijo interferona alfa in kortikosteroidov, ki je uspešno umirilo napredovanje bolezni, saj bolnico sedaj spremljajo že 12 let. Prognozično je agresivna sistemska mastocitosa bolezen, ki lahko hitro, celo v 12 do 24 mesecih, napreduje v akutno levkemijo in smrt bolnika.

Zaključki

Pri sumu na mastocitozo (kožno ali sistemsko) je pomembna natančna anamneza sistemskih znakov bolezni, natančen pregled značilnih kožnih sprememb in ev.

izzivanje Darierjevega znaka. V laboratoriju je pomembna krvna slika z diferencialno krvno sliko, jetrni testi, hitrost sedimentacije eritrocitov, serumska triptaza, histamin v 24-urnem urinu ter prostaglandin D2. Možna je določitev celičnih označevalcev in mutacijski status c-kit. Sledi biopsija kože in/ali kostnega mozga. Glede na dobljene rezultate uvrstimo bolezen v eno od kožnih ali sistemskih mastocitoz in zdravimo po načelih, ki so opisana v drugem sestavku.

Literatura

1. Horny HP, Sotlar K, Valent P. Mastocytosis: State of the art. *Pathobiology* 2007; 74: 121-32.
2. Quintas-Cardama A, Aribi A, Cortes J, Giles FJ, Kantarijan H, Verstovsek S. Novel approaches in the treatment of systemic mastocytosis. *Cancer* 2006; 107: 1429-39.
3. Castells MC. Clinical manifestations and pathogenesis of mastocytosis (cutaneous and systemic). 2007 www.uptodate.com (15.3).
4. Castells MC. Evaluation and diagnosis of mastocytosis (cutaneous and systemic). 2007 www.uptodate.com (15.3).
5. Castells MC. Treatment and prognosis of mastocytosis (cutaneous and systemic). 2007 www.uptodate.com (15.3).

AGRANULOCITOZA

Prim. Jože Pretnar, dr. med.

KO za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Agranulocitoza je akutno nastala huda nevtropenija, ki je posledica neželenega učinka zdravil na nevtrofilne granulocite ali njihove predhodnike. Bolezen je redka, predpostavljajo, da je incidenca okrog 3 bolnike na milijon prebivalcev.

Znana sta dva mehanizma idiosinkratične preobčutljivosti. Prvi je tako imenovani fenotiazinski tip. Pri tej obliki gre za toksično delovanje zdravila ali njegovih metabolitov ali prostih radikalov na DNK celic nevtrofilne vrste. Stopnja okvare je odvisna od odmerka zdravila. Pri tej obliki se nevtropenija razvije postopoma, običajno po 14 ali več dnevih zdravljenja. Najpogostejši razlog za ta tip agranulocitoze so tirostatiki (tiamazol), fenotiazini, klozapin, nekateri antiepileptiki ter kloramfenikol in beta-laktamski antibiotiki

Drugi tip agranulocitoze je imunski in ni odvisen od odmerka zdravila. Vzrok za to so protitelesa proti določenim sestavinam zdravil, ki se vežejo kot hapten na membrano granulocitov. Protitelesa povzročijo akuten razpad celic granulocitne vrste. Lahko pa zdravilo tvori s protilesi imunske komplekse, ki se vežejo na membrano granulocitov in povzročijo razpad ob aktivaciji komplementa. Pri prvi ekspoziciji zdravilu običajno pride da agranulocitoze že po 7 dneh zdravljenja, pri ponovni ekspoziciji pa lahko že po nekaj urah. Najpogostejša zdravila, ki povzročajo to obliko agranulocitoze so nekateri analgetiki, predvsem metamizol, fenilbutazon, kotrimoksazol, antidiabetiki na osnovi sulfonil-uree ter penicilinski antibiotiki.

Da lahko potrdimo diagnozo agranulocitoze moramo pri bolniku potrditi, da so dobivali neposredno pred izbruhom boleznimi zdravila, ki lahko povzročijo agranulocitozo, da izključimo druge bolezni, ki lahko potekajo z nevtropenijo, da je v periferni krvi prisotna absolutna nevtropenija in da so spremembe v kostnem mozgu skladne z agranulocitozo

Agranulocitoza običajno začne akutno, z mrzlico in visoko vročino. V ustih pogosto vidimo obsežne razjede. Regionalne bezgavke so lahko otečene. Pri pregledu krvne slike ugotovimo običajno hudo levkopenijo na račun hude nevtropenije. Od celic granulocitne vrste najdemo kvečjemu posamezne eozinofilce. Ostala krvna slika je praviloma normalna.

Pri pregledu kostnega mozga ne najdemo zrelih elementov nevtrofilne vrste, kvečjemu posamezne blaste in promielocite – t. i. agranulocitni kostni mozeg. V kasnejšem obdobju, ko pride do živahne regeneracije granulocitne vrste, je kostni mozeg običajno hipercelularen, s kopičenjem nezrelih celic ene razvojne stopnje - promielociten kostni mozeg.

V kolikor odstranimo razlog za agranulocitozo bolniki običajno ozdravijo v sedmih do štirinajstih dneh. Bolnik mora takoj prenehati jemati zdravilo, ki bi lahko sprožilo agranulocitozo. Če jemlje več takih zdravil, je najboljšo če preneha jemati vsa.

Potrebno je intenzivno zdravljenje okužbe, tako kot pri drugih okužbah ob hudi nevtropeniji (nevtrofilci manj kot $0,5 \times 10^6/L$). Priporočajo cefalosporine 4. generacije, n. pr. cefipim, ali imipinem-cilastatin ali piperacilin-tazobaktam. V primeru, da ugotovimo le hudo nevtropenijo in še ni okužbe, je smiselna profilaksa z enim od širokospektralnih kinolonov, n. pr. ciprofloksacinom. Ker je nevtropenija običajno kratka, protiglivična profilaksa ni potrebna.

Dejavnik rasti nevtrofilnih granulocitov - G-CSF, n. pr. filgrastim spodbuja in pospeši proliferacijo in dozorevanje v nevtrofilno vrsto usmerjenih krvotvornih celic v kostnem

mozgu, njihovo izplavljanje v kri in zveča tudi njihovo aktivnost. Zato lahko skrajša obdobje hude nevtropenije. Ni dokazano, da bi zdravljenje s filgrastimom vplivalo na uspeh zdravljenja in ga na splošno ne priporočamo. Morda je koristno pri starejših bolnikih s pridruženimi drugimi kroničnimi boleznimi.

Ker gre za redko bolezen, ni obsežnejših študij o vzrokih za agranulocitozo. Tako smo med letom 1985 in 1995 na KO za hematologiji in Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC v Ljubljani zdravili 16 bolnikov z 19 epizodami agranulocitoze. Najpogostejši vzrok je bilo zdravljenje z metamizolom (8 primerov), kotrimoksazolom (5 primerov), fenotiazinom (2 primera), v ostalih primerih pa tiamazol, salicilati in različnimi nesteroidni antirevmatiki. Le dva bolnika sta bila zdravljeni z dejavnikom rasti nevtrofilno-makrofagne vrste. Nobeden od bolnikov v spremljanem obdobju zaradi agranulocitoze ni umrl, čeprav v literaturi navajo tudi do 25 % smrtnost.

V zadnjih letih ugotavljamo zmanjševanje števila bolnikov z agranulocitozo. Tako smo na KO za hematologijo UKC v petletnem obdobju od leta 2002 do 2007 zdravili samo tri bolnike z agranulocitozo. Razlog za agranulocitozo je bil pri enem bolniku klozapin, pri enem kloksacilin, pri enem pa kombinacija salicilatov in tiklopodina. Zmanjšanje incidence najverjetneje lahko pripišemo zmanjšani uporabi metamizola v zadnjih letih.

Literatura

1. Carey PJ. Drug induced myelosuppression: diagnosis and management. *Drug Saf.* 2003; 26(10): 691-706
2. Bohinjec J. Škodljiv učinek zdravil na celice granulocitne vrste: agranulocitoza. Ocena 48 primerov. *Zdrav Vestn* 1983; 52: 259-62.
3. Pretnar J, Vidmar L. Dejavniki, ki pospešujejo nastanek granulocitov (G-CSF) ter granulocitov in makrofagov (GM-CSF) pri zdravljenju agranulocitoze. *Zdrav Vestn* 1995; 64:555-7.
4. Pretnar J, Andoljšek D. Levkopenija – kažipot prepoznavanja in zdravljenja. 46. Tavčarjevi dnevi. Zbornik predavanj. Ljubljana 2004. Katedra za interno medicino. Medicinska fakulteta: 185-90.
5. Pretnar J. Sepsa pri hematološkem bolniku v Enoti intenzivne terapije. Strokovno srečanje z mednarodno udeležbo respiracijski center - 50 let prvega slovenskega oddelka intenzivne terapije. Zbornik predavanj. Ljubljana 2007. Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja KC: 121-7.
6. Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, Tomlinson GA, Beyene J. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulatnig factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med* 2007; 147(6): 400-11.

Z ZDRAVILI POVZROČENI NEFRITISI

Andreja Aleš, dr.med.
UKC Ljubljana, nefrološka klinika

Uvod

Z zdravili povzročeni nefritisi imajo različen klinični potek. V primeru akutne tubulne nekroze ali akutnega tubulo-intersticijskega nefritisa je začetek bolezni hiter. Kaže se z akutno ledvično odpovedjo, ki je ponavadi reverzibilna. Kronični tubulointersticijski nefritis/analgetična nefropatija pa imata počasen napredujoč potek, ki se kaže s počasnim upadom ledvične funkcije (kronična ledvična bolezen).

Diagnostika z zdravili povzročenih nefritisov

Poleg anamnestičnih podatkov, klinične slike, oz. hitrosti ledvičnega odpovedovanja, je diagnostično pomembna analiza urina, ki odraža patogenezo osnovnega obolenja. Akutni intersticijski nefritis povzročen z zdravili: akutno vnetje v predelu tubulov in intersticija se kaže z aktivnim urinskim sedimentom. Prisotna je piurija/levkociturija (v urinu so prisotni nevtrofilni granulociti, mononuklearne celice in občasno eozinofilci) in levkocitni cilindri. Pojav hematurije in eritrocitnih cilindrov (vidni sicer pri vaskulitisih in proliferativnih glomerulonefritisih) je redek. Urinokultura je negativna-sterilna levkociturija. Eozinofilurija je lahko prisotna, vendar se lahko pojavi tudi pri drugih akutnih ledvičnih obolenjih, npr. pri hitronapredujočem glomerulonefritisu, holesterolskih embolizmih. Senzitivnost eozinofilurije je bila v raziskavi Rosserta 67% ter specifičnost 83% (4).

V primeru dodatnega glomerulonefritisa z minimalnimi spremembami, oz. membranskega glomerulonefritisa, ki se pojavita ponavadi po nesteroidnih antirevmatikih, lahko ugotovimo nefrotsko proteinurijo, oz. prav nefrotski sindrom.

Akutna toksična tubulopatija (akutna tubulna nekroza) povzročena z zdravili: degeneracija in odluščenje tubulnih celic se kaže s pojavom epitelijskih celic in epitelnih ter granuliranih cilindrov v urinskem sedimentu. Ker ni intersticijskega vnetja, ni v sedimentu levkociturije in levkocitnih cilindrov.

Kronični tubulo-intersticijski nefritis povzročen z zdravili: intersticijska fibroza in tubulna atrofija imata za posledico neaktiven urinski sediment. Če že, je prisotnih le nekaj levkocitov in nekaj levkocitnih cilindrov. Je pa prisotna blaga proteinurija, ki je tubulnega tipa. Beljakovine z majhno molekulsko maso, kot sta $\alpha 1$ mikroglobulin in $\beta 2$ mikroglobulin se namreč prosto filtrirajo skozi glomerulno kapilarno steno in se v zdravi ledvici vse reabsorbirajo v proksimalnem tubulu. Ob tubulni okvari pa se pojavijo v urinu. Tubulne proteinurije ponavadi na testnem lističu za proteinurijo ne zaznamo, saj je reagent na lističih za določanje proteinurije specifičen za albumin. Ob napredovanju kroničnega tubulo-intersticijskega nefritisa pa se pojavi tudi obilnejša glomerulna proteinurija, ki odraža sekundarno fokalno glomerulosklerozo.

Funkcionalno se kaže okvara proksimalnega tubula z renalno tubulno acidozo tipa II (zmanjšana reabsorpcija bikarbonata), hipofosfatemijo, hipourikemijo, renalno glukozurijo in aminoacidurijo.

Okvara distalnega tubula in zbiralc se kaže z renalno tubulno acidozo tip I in zmanjšano koncentracijsko zmožnostjo, ki se kaže s poliurijo in izostenurijo (neodzivnost na ADH).

Končno diagnozo potrdimo z ledvično biopsijo (1).

Akutni tubulo-intersticijski nefritis povzročen z zdravili

Pojavi se ponavadi 1. do 3. tedne po izpostavitvi zdravilu, lahko pa tudi šele po 2 mesecih. Če je bila izpostavljenost zdravilu prisotna že v preteklosti, je doba med izpostavitvijo zdravilu in boleznijo krajša. Poleg prizadetosti ledvic se lahko pokažejo še sistemski-ekstrarenalni znaki alergijske reakcije: vročina, kožni izpuščaj, artralgijske in eozinofilija(2). Najpogostejša zdravila, ki povzročajo AIN so: NSAID, tudi COX – 2 inhibitorji, penicilini, cefalosporini, rifampicin, sulfonamidi (trimetoprim-sulfametoksazol, redkeje furosemid, bumetanid), tiazidni diuretiki, ciprofloksacin, cimetidin, ranitidin, alopurinol, inhibitorji protonske črpalke (omeprazol, lansoprazol), 5-aminosalicilati (mesalamin, sulfasalazin) (3).

Pri AIN povzročenem z zdravili gre za patogenetsko za tip IV imunske reakcije, oz. za vpletenost celične imunske reakcije. To potrjujejo infiltrati, pretežno T limfocitov v intersticiju. Nasprotno le v posameznih primerih opisujejo vlogo protiteles v patogenezi AIN. T limfociti lahko izločajo citokine (predvsem pri akutnem tubulointersticijskem nefritisu povzročenem z nesteroidnimi antirevmatiki), ki lahko poškodujejo nožice podocitov, kar povzroča glomerulonefritis z minimalnimi spremembami in klinično nefrotski sindrom (5).

Akutna toksična tubulopatija (akutna tubulna nekroza povzročena z zdravili)

To obliko okvare ledvičnih tubulov omenjam v diferencialno diagnostičnem smislu. Med zdravila, ki so direktno toksična za tubulne celice sodijo aminoglikozidi, amfotericin B, aciklovir, pentamidin, foskarnet in ifosfamid. Pri 10 do 20% bolnikov, ki jih zdravimo z aminoglikozidi pride do toksičnega učinka na tubule in posledične akutne ledvične odpovedi. Aminoglikozidi se filtrirajo in reabsorbirajo v proksimalnem tubulu. Motijo sintezo proteolitičnih encimov in s tem normalno presnovo fosfolipidov celične membrane. Nefrotoksičnost je najmanjša pri aplikaciji zdravila v večji dozi enkrat dnevno. Transportni mehanizmi za prehod v tubulno celico se saturirajo, tako da se višek aminoglikozida izloči s sečem (6).

Kronični tubulo-intersticijski nefritis povzročen z zdravili – analgetična nefropatija

Analgetična nefropatija je oblika kroničnega intersticijskega nefritisa, povzročena z analgetičnimi mešanici, ki vsebujejo fenacetin in aspirin. Nefrotoksičnost je odvisna od odmerka. Fenacetin in njegovi metaboliti se nabirajo v ledvični sredici in poškodujejo žile v sredici (vasa recta) ter tubule. Zaradi ishemije lahko pride do odlusčenja- nekroze papile. Za diagnozo analgetične nefropatije je značilna slikovna diagnostika: intravenska urografija, ki pokaže razbrazdan votli sisem (posledica odlusčenja papile) ter UZ ledvic, ki pokaže še značilne kalcinacije (1).

Zdravljenje

Vse naštete oblike zdravimo s prenehanjem jemanja zdravila, ki je povzročil nefritis, oz. ledvično okvaro. Bolnike zdravimo simptomatsko, akutno ledvično odpoved zdravimo s hemodializo.

Blago potekajoč akutni intersticijski nefritis ponavadi pričanja izzvenevati po približno enem tednu po odtegnitvi zdravila. Pri drugačnem, težjem poteku bolezni, je za potrditev potrebno napraviti ledvično biopsijo. Če so v bioptatu akutne tubulo-intersticijske lezije, bolnike zdravimo s kortikosteroidi. S steroidi zdravimo tudi bolnike s klinično zelo veliko verjetnostjo akutnega intersticijskega nefritisa, pri katerih pa ledvična biopsija ni možna. Režim zdravljenja je metilprednisolon 0.8 mg/kg en teden

ali dva, nato po postopno zniževanje odmerka, v skupnem trajanju 3 do 4 mesece (7,8).

Literatura:

1. Rennke HG, Denker BM. Renal Pathophysiology. The Essentials. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
2. Kodner CM, Kudrimoti A. Diagnosis and management of acute interstitial nephritis. Am Fam Physician 2003; 67: 2527.
3. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 8.
4. Rossert J. Drug – induced acute interstitial nephritis. Kidney Int 2001; 60: 804.
5. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1984; 310: 563.
6. Ponikvar R. Akutna odpoved ledvic. In: Ponikvar R, Buturović-Ponikvar J eds. Dializno zdravljenje. Ljubljana; 2004.p.37.
7. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP et al. Acute interstitial nephritis: Clinical features and response to corticosteroid therapy. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 2778.
8. Rose BD, Appel GB. Clinical manifestations and diagnosis of acute interstitial nephritis. In: Rose BD. Up To Date 15.3; 2007.

NKT CELICE V PATOGENEZI PREOČUTLJIVOSTNIH BOLEZNI

Peter Korošec

Laboratorij za klinično imunologijo in molekularno genetiko

Bolnišnica Golnik-Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

Naravne T celice ubijalke (NKT) so pred kratkim odkrita skupina limfocitov, ki izraža T celične receptorje (TCR) in markerje, značilne za naravne celice ubijalke (NK; CD56 in/ali CD161). Opisana sta bila dva podtipa NKT celic. Prva podskupina so od CD1d odvisne celice (imenovane tudi V α 24 invariantne NKT celice), ki restriktivno izražajo T celični receptor z invariantno V α 24-J α verigo, vezano na V β 11 verigo. Za te celice je značilna aktivacija preko glikolipidnega antigena in CD1d predstavitvenih molekul, ki predstavlja nepolimorfno antigen predstavitevno molekulo tipa I. Drugo skupino predstavljajo od CD1d neodvisne celice, ki izražajo raznolik TCR $\alpha\beta$ repertoar. Posebnost NKT celic je, da ob aktivaciji lahko proizvedejo veliko količino tako Th1 kot tudi Th2 citokinov. Poleg tega izražajo antigen specifično (T celično) in prirojeno (NK celično) citolitično aktivnost. S to dvojno funkcijo NKT celice učinkovito povezujejo prirojeno in specifično imunost. Vloga NKT celic pri človeku ni dobro poznana in se večinoma navezuje na vzpodbujanje in regulacijo imunskega odziva. Njihovo nizko število oz. nefunkcionalnost lahko vodi do nastanka avtoimunskih bolezni (kot sta diabetes in ateroskleroza) in raka. Vendar je bila pred kratkim ugotovljena možna pomembna vloga NKT celic tudi v dveh pogostih preobčutljivostnih pljučnih obolenjih, kot sta astma in ektrinzični alergijski bronhoalveolitis (EABA). Akbari in sod. (2006) so pokazali na povečano število invariantnih NKT (iNKT) celic v pljučih bolnikov z astmo, na živalskih modelih pa povezavo med iNKT celicami in bronhialno preodzivnostjo. Kljub temu pa nedavne ugotovitve Vijayanand in sod. (2007) ne potrjujejo podatkov Akbari in sod.. Ho in sod. (2005) so predlagali, da iNKT celice sodelujejo tudi pri regulaciji močno povečane CD4 T celične aktivnosti, ki opredeljuje sarkoidozo. Vendar so Ho in sod. te spremembe pokazali le na nivoju iNKT limfocitov periferne krvi in ne na nivoju pljučnih limfocitov.

Pred kratkim smo pokazala na možen velik pomen NKT celic pri EABA (3). Za opredelitev te vloge smo pri večji skupini bolnikov z različnimi pljučnimi obolenji s pretočnim citometrom izvedli kvantifikacijo in imunofenotipizacijo NKT limfocitov v bronhoalveolarnem izpirku (BAI). Ugotovili smo, da je pri bolnikih z EABA značilno povečan delež BAI limfocitov, ki istočasno izražajo TCR in NK markerje, torej NKT celic. Tako je bila srednja vrednost za CD3+CD56/16+ limfocite pri teh bolnikih kar 11% (razpon 3-38%), medtem ko je bila pri bolnikih s sarkoidozo le 3% (razpon 0-16%) ($P < 0,0001$; Mann-Whitney test). Nobenih značilnih razlik pa ni bilo opaziti na nivoju BAI NK celic. Natančna fenotipska analiza je pokazala, da ima večina teh celic CD8+CD56+CD161- fenotip, ki ne izraža restriktivno V α 24-J α verigo, torej so od CD1d neodvisne celice.

Lahko torej zaključimo, da najnovejši podatki kažejo na možno pomembno patogenetsko, pa tudi diagnostično vlogo NKT celic pri EABA in pri astmi.

Literatura

1. Akbari O, Faul JL, Hoyte EG, Berry GJ, Wahlstrom J, Kronenberg M, DeKruyff RH, Umetsu DT. CD4+ invariant T-cell-receptor+ natural killer T cells in bronchial asthma. *N Engl J Med.* 2006 16;354:1117-29.
2. Ho LP, Urban BC, Thickett DR, Davies RJ, McMichael AJ. Deficiency of a subset of T-cells with immunoregulatory properties in sarcoidosis. *Lancet.* 2005 19-25;365(9464):1062-72.
3. Korošec P, Osolnik K, Kern I, Šilar M, Mohorčič K, Košnik M. Expansion of Pulmonary CD8+CD56+ NKT Cells in Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest.* 2007 Jul 23; [Epub ahead of print]
4. Vijayanand P, Seumois G, Pickard C, Powell RM, Angco G, Sammut D, Gadola SD, Friedmann PS, Djukanovic R. Invariant natural killer T cells in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007 5;356:1410-22.

DIAGNOSTIKA MOTENJ KOMPLEMENTNEGA SISTEMA – STANDARDIZACIJA TESTNIH POSTOPKOV

Prof. Vladimir Kotnik

Laboratorij za celično imunologijo, diagnostiko komplementnega sistema in sifilisa, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana, tel.: 01 543 7486, e-mail: vladimir.kotnik@mf.uni-lj.si

Uvod

Komplementni sistem je skupek preko 34 beljakovin, ki jih najdemo v krvi ali medceličnini. Namenjen je ubijanju tujkov, ki pridejo v telo. Komplementni sistem je filogenetsko zelo star sistem. Nekatere sestavine najdemo že pri enoceličarjih, med živalmi pa ga imajo raki, ribe hrustančnice, morske zvezde in ježki. Pri človeku se je sistem razvil do »popolnosti« in obsega tri načine aktivacije: alternativno, ki je najstarejša, klasično, ki potrebuje za svoje sproženje navzočnost protiteles in lektinsko, ki je obvoznica za delovanje alternativne poti ali klasične poti. Bistveni dogodek pri aktivaciji komplementnega sistema je nastanek terminalnega ali litičnega kompleksa, ki tako poškoduje tujo celico, da ta umre. Ubijanje, ki ga izvaja komplementni sistem je zanesljivo. Poškodovane celice navadno ne morejo preprečiti ali popraviti nastalih smrtnih poškodb. Zaradi nevarnosti, da bi na enak način prišlo tudi do poškodb lastnega organizma, obstajajo učinkoviti regulatorji delovanja sistema, ki lahko v določenih fazah odziv ustavijo. Regulatorni mehanizmi so intrinzični in ekstrinzični in obsegajo navzočnost določenih humoralnih molekul, kot npr. C1 inh, C4bp, C8bp, CD59, serumsko karboksipeptidazo, določenih receptorjev, kot so komplementni receptorji in lastnosti samih molekul, da zaradi oddaljenosti tarče ali dolžine delovanja samodejno prenehajo delovati.

Metode za proučevanje in merjenje delovanja komplementnega sistema

Najstarejša metoda za merjenje delovanja komplementnega sistema je hemolitični test merjenja aktivacije klasične poti (CH50 – classical pathway of hemolysis 50%). Test temelji na umetni tvorbi imunskih kompleksov, pri čemer so eritrociti istočasno tarča delovanja sistema in detektorska komponenta. Vezava protiteles uperjenih proti eritrocitnim antigenom povzroči konformacijsko spremembo v Fc delu imunoglobulinskih molekul IgM in IgG, kar omogoči vezavo sestavine C1 v kompleks. Sledi sprememba molekule C1 v esterazo, ki cepi molekuli C4 in C2 in nastane konvertaza C3. Posledica tega je aktivacija in razgradnja molekule C5 in nastanek litičnega kompleksa C5b-9n, ki se ugnezdi v lipidni dvosloj in povzroči izmenjavo znotraj celičnih ionov in zunaj celičnih ionov in izginotje membranskega potenciala. Te spremembe so za celico smrtne, saj privedejo do njene razgradnje – lize. V primeru eritrocitov se iz njih izloči hemoglobin. Iz količine sproščenega hemoglobina sklepamo na stopnjo aktiviranosti komplementnega sistema.

Aktivacijo alternativne poti sprožimo z dodajanjem kunčjih eritrocitov v sistem (APH50 – alternative pathway of hemolysis 50%). Kunčji eritrociti, podobno kot kurji, vsebujejo v svoji membrani sestavine, ki so nujne za aktivacijo alternativne poti. Torej brez navzočnosti protiteles se zdaj izvrši spontana aktivacija molekule C3, ki se spremeni v konvertazo C5 in ponovno nastane terminalni kompleks C5b-9n, ki uniči eritrocit.

Funkcijskega testa za sproženje in merjenje dejavnosti lektinske poti zaenkrat še ni. Poznamo pa sestavine, ki so nujne za njeno aktivacijo in z merjenjem njihove količine in genskih zapisov za njihovo sintezo lahko ugotovimo ali je pot aktivna ali ni. Natanačne kvantifikacije deleža, ki ga prispeva aktivacija lektinske poti k tvorbi terminalnih kompleksov še ne poznamo, ocenjujemo pa, da je to okoli 10%.

Ker vse tri poti aktivirajo – povzročajo razgradnjo molekule C3, je merjenje količine te sestavine bistveno za razumevanje dogajanj pri aktivaciji komplementnega sistema. Žal, in k sreči, zaradi dobre uravnanosti sinteze molekule C3 dolgo časa ne pride do pomanjkanja proteina, kar otežuje subtilna merjenja sprememb pri aktivaciji komplementnega sistema. Ker pa pri razpadu molekule C3 nastajajo nekateri dolgoživi proizvodi, kot sta molekulska ostanka C3dg in C3d, je merjenje njihove količine zanesljivo znamenje obsega razpada molekule C3.

Pri racionalni diagnostiki aktiviranosti komplementnega sistema je torej nujno izmeriti dejavnost klasične poti, alternativne poti, tvorbe litičnega kompleksa (sC5b-9) in razpadnih proizvodov molekule C3 (C3d). V literaturi je tukaj velika vrzel, saj iz zgodovinskih razlogov priporočeni način preiskovanja delovanja komplementnega sistema ni naveden. Ker pisce zanimajo predvsem bolezni pri katerih prihaja do aktivacije komplementnega sistema po klasični poti (npr. avtoimunske bolezni pri katerih je osnova v tvorbi imunskih kompleksov), priporočajo kot primerne teste merjenje količine molekul C3 in C4. Takšne meritve so zadovoljive pri dobro razvitih kliničnih primerih, ko zaradi »preutrujenosti« sistema pride do disregulacije *de novo* tvorbe C3 in C4. Z merjenjem odlomkov C3dg in C3d pa lahko že mnogo prej (pepel!) ugotovimo, da je sistem močno aktiviran.

O razlaganju rezultatov laboratorijskega testiranja

Med zdravniki je močno razširjeno mnenje, da se povečana aktiviranost komplementnega sistema kaže s povečanimi laboratorijskimi vrednostmi. To je res v določenih primerih, predvsem takrat, ko zaradi kompenzacije nastajajo povečane količine sestavin, ki se zaradi zaustavitve sistema (bolezen je že premagana) ne porabljajo več, ostajajo pa na razpolago za laboratorijsko testiranje. Pravo merilo za povečano *in vivo* aktiviranost sistema je torej izmerjena zmanjšana laboratorijska aktivnost. V določenih primerih je aktivnost tako majhna, da je skoraj nemerljiva (npr. sepsa). V takšnih primerih se pogosto pojavi vprašanje, če sistem morda ni okvarjen. V začetni fazi preiskovanja je za odgovor ponovno pomembna količina odlomkov C3dg in C3d. Če je količina teh dveh odlomkov povečana, gre za laboratorijsko zmanjšano aktiviranost zaradi prevelike porabe sestavin, ki je posledica velike aktiviranosti *in vivo*. Če je količina C3dg in C3d normalna, pa to zanika domnevo o povečani porabi in je torej laboratorijsko zmanjšanje aktivnosti posledica genske okvare sinteze določene sestavine.

Da gre za zmanjšano aktivnost ali neaktivnost komplementnega sistema izmerimo ponovno s predlaganimi tremi testi. V primeri, da ne nastajajo terminalni kompleksi, je verjetno okvara v njihovem nastajanju. V tem primeru sta klasična pot aktivacije in alternativna pot aktivacije močno zmanjšani – skoraj nemerljivi. Za dokončno odločitev seveda spet povprašamo molekulska ostanka C3dg in C3d. Če sta ta dva v normalnem območju, je okvarjena ena od sestavin od C5 do C9, če je njuna vrednost povečana, gre za izčrpanost sistema. S kliničnega vidika je zanimivo, da okvare tvorbe litičnega kompleksa pogosto spremljajo okužbe z bakterijo *Neisseria meningitidis*. *Neisseria meningitidis*, ki jo osamijo od bolnika z okvaro

komplementnega sistema (terminalna pot) so navadno tipov X, Y, Z in W135, . Torej neiserijska okužba in močno zmanjšanje aktiviranosti po klasični poti in alternativni poti z normalnim C3dg je zelo sumljivo za okvaro sestavin terminalne poti. Katera od sestavin je okvarjena zvedo tako, da izmerimo količino proteina posamezne sestavine. Če je proteina manj kot polovico pričakovane količine je velika verjetnost, da je sinteza okvarjena. Pri homozigotnih okvarah je navadno proteina izjemno malo ali pa nič, pri heterozigotnih pa ga je navadno okoli polovica normalne vrednosti. Sama količina proteina pogosto še ni zadosten dokaz, da je nastala okvara v sintezi določene komponente. Tvorijo se lahko tudi nefunkcionalne molekule, kar pa je nekoliko težje dokazati. Navadno nam to uspe z *in vitro* nadomeščanjem proteina in ponovno vzpostavitev popolne aktivnosti. Kadar najdemo okvarjeno komponento, navadno poskušamo defekt opredeliti še na nivoju genoma. Spremembe, ki vodijo do okvar v sintezi sestavin komplementnega sistema so navadno točkovne, ko gre za zamenjavo posameznih baz znotraj zapisa za protein, le redko manjkajo večji segmenti zapisa. Danes je opredeljenih že več sto takšnih sprememb in praktično pri vseh komponentah so našli defektno sintezo.

V zaključku naj povemo, da je diagnostika motenj komplementnega sistema dokaj zapletena. Kljub relativno preprostim tehnikam, je večkrat težko hitro najti pravi odgovor na vprašanje ali je sistem preobremenjen ali defekten. Pri tem nam prav gotovo pomagajo dobro izvedeni laboratorijski testi, ki morajo izpolnjevati najstrožje kakovostne kriterije. Ker gre za biološke sisteme to ni vedno lahko, saj je mnogokrat vzrok za pomanjkljivost izven laboratorija. Z vztrajnimi notranjimi kontrolami, dobro bi bilo pa tudi zunanji, bi diagnostika motenj delovanja komplementnega sistema naredila velik korak naprej.

Literatura:

- Kotnik V, Kirschfink M. [Kako spoznati motnje v delovanju komplementnega sistema?](#). Zdrav Vestn 1995; 64(6):335-43.
- Kotnik V. [Ugotavljanje vzroka nekaterih kroničnih ponavljajočih se okužb](#). Zdrav Vestn 1995; 64(Suppl 3):III-73-9.
- Kotnik V, Lužnik-Bufon T, Schneider PM, Kirschfink M. [Molecular, genetic, and functional analysis of homozygous C8 beta-chain deficiency in two siblings](#). Immunopharmacology 1997; 38 215-21.
- Chiu YY, Nisihara RM, Wurzner R, Kirschfink M, de Messias-Reason IJ. SC5b-9 is the most sensitive marker in assessing disease activity in Brazilian SLE patients. J Investig Allergol Clin Immunol 1998; 8: 239-44.
- Moschione-Castro AP, Croce J, Diogo CL, Jacob CM, Pastorino AC, Kirschfink M, Grumach AS. [Hereditary angioedema: clinical and laboratory aspects of 7 cases]. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo 1998; 53: 21-5.
- Kirschfink M. Targeting complement in therapy. Immunol Rev 2001; 180: 177-89.
- Kirschfink M, Mollnes TE. Modern complement analysis. Clin Diagn Lab Immunol 2003; 10: 982-9.
- Mollnes TE, Kirschfink M. Complement analysis in clinic and research. Adv Exp Med Biol 2006; 586: 361-80.
- Sachse MM, Khachemoune A, Guldbakke KK, Kirschfink M. Hereditary angioedema. J Drugs Dermatol 2006; 5: 848-52.
- Mollnes TE, Jokiranta TS, Truedsson L, Nilsson B, Rodriguez de Cordoba S, Kirschfink M. Complement analysis in the 21st century. Mol Immunol 2007; 44: 3838-49.

IMUNSKI ZAPLETI ZDRAVLJENJA SISTEMSKIH BOLEZNI VEZIVA - MANIFESTACIJE NA PLJUČIH

Katarina Osolnik
KOPA Golnik

UVOD

Sistemske bolezni veziva (SBV) so skupina relativno redkih kroničnih vnetnih bolezni, avtoimune narave in neznanega vzroka, ki lahko prizadanejo različne organske sisteme. Velika večina zdravil vpliva na zmanjševanje naravne imunske odpornosti bolnikov, ki so ob takem zdravljenju bolj dovzetni za vse vrste okužb. Pljučnice pri imunokompromitiranih bolnikih s SBV in pogostejše pojavljanje tuberkuloze pri bolnikih zdravljenih z nekaterimi novejšimi zdravili so pričakovani, sicer ne zelo pogosti, zapleti zdravljenja.

Imunske bolezni pljuč predstavljajo raznoliko, po številu različnih bolezni veliko, po pogostnosti njihovega pojavljanja pa redko, skupino akutnih in kroničnih bolezni pljuč, ki prizadanejo pljučni parenhim in povzročijo motnje v izmenjavi plinov preko alveolarnih sept. V njihovem razvoju imajo pomembno vlogo tako celične kot necelične komponente v intersticijskem in alveolarnem prostoru, lahko zajemajo tudi distalne dele malih dihalnih poti, pljučno žilje in plevro (1). Najpogostejši in zanje značilni simptomi in znaki so: dispneja pri naporu, kašelj, obojestranske intersticijske zgostitve na rentgenogramu, restriktivne motnje ventilacije z zmanjšano difuzijsko kapaciteto za CO, hipoksemija ob napredovali bolezni in histopatološke spremembe pljuč z različnimi deleži vnetja, fibroze in preustroja pljuč.

Zaradi heterogenosti skupine SBV se njihov potek, prognoza in zdravljenje med seboj precej razlikujejo. Hitro naraščajoče število različnih in novih zdravil za zdravljenje teh bolezni je vzrok za pojavljanje vedno novih oblik spremljajočih sprememb na pljučih. Še več, eno in isto zdravilo lahko pri različnih bolnikih povzroči različno klinično, rentgensko, funkcionalno in patomorfološko sliko prizadetih pljuč. Diagnozo iatrogene prizadetosti pljuč z zdravili postavljamo z izključevanjem drugih možnih vzrokov, natančnim ugotavljanjem časovnega sosledja izpostavljenosti določenemu zdravilu in pojavljanju njegovih posledic na pljučih ter izboljšanju ali normalizaciji stanja po ukinitvi osumljenega zdravila.

V zadnjih 5 letih smo v KOPA obravnavali 25 bolnikov, ki smo jim postavili diagnozo z zdravili povzročene pnevmonitisa. V 60% je bil vzrok amjodaron, v 16% metotrexat, po 1 primer pa smo pripisali: sulfasalazinu, mesalazinu, bleomicinu, ribavarinu, telmisartanu in imatinibu (3).

METOTREKSAT

Metotreksat je folatni antagonist, ki se uporablja v zdravljenju številnih kroničnih vnetnih in malignih bolezni. Mehanizem toksičnosti metotreksata za pljuča ni pojasnjen. Pnevmonitis se lahko pojavlja v različnih obdobjih prejemanja zdravila in pri različnih odmerkih, kar nasprotuje mehanizmu kumulativne toksičnosti, ki velja za nastanek jetrne fibroze. Glede na histološke ugotovitve transbronhialnih biopsij in kirurških pljučnih biopsij se največkrat srečamo s spremembami, kompatibilnimi s hipersenzitivnim pnevmonitisom in spremembami kot posledico toksične okvare z značilnostmi difuzne alveolarne okvare.

Z metotreksatom povzročena pljučna okvara (največkrat celularna oblika intersticijske pljučnice z malo fibroze, redkeje organizirajoča pljučnica) je najpogostejša z zdravili povzročena okvara pri bolnikih s SBV (9). Po podatkih iz literature je prevalenca med bolniki zdravljenimi z metotreksatom med 3% in 18%, največkrat okrog 5% (5).

Pneumonitis po metotreksatu je potencialno življenje ogrožujoče stanje, ki se kaže s kašljem (80%), dispnejo (90%), zvišano temperaturo (67%), inspiratornimi poki nad pljuči (73%), restriktivno okvaro pljučne funkcije in zgostitvami v pljučnem parenhimu, vidnimi na rentgenogramu pljuč (8). Zgostitve so lahko difuzne ali žariščne, za njihovo podrobnejšo opredelitev je nujen visokoločljivostni CT. Po podatkih iz literature je periferna eozinofilija prisotna v 50% (4), po drugih v 30% (8). V bronhoalveolarnem izpirku ugotavljamo limfocitni alveolitis z zvišanim deležem CD4 limfocitov in posledično zvišanim CD4/CD8 indeksom. Ta podatek je pomemben v kontekstu siceršnjih ugotovitev pri bolnikih s prizadetostjo pljuč v sklopu revmatoidnega artritisa pri katerem običajno ne ugotavljamo CD4 limfocitnega alveolitisa (4). Vloga BAL je pomembna tudi v izključevanju okužbe kot možnega razloga spremembam na pljuči.

Nastop simptomov in znakov je običajno postopen, le redko nenaden. V povprečju simptomi in znaki trajajo 4 mesece pred postavitvijo diagnoze (5). Zaradi nespecifičnih kliničnih in rentgenoloških znakov je potrebno pri vseh bolnikih, ki jih zdravimo z metotreksatom, upoštevati možnost z zdravili povzročenih sprememb. Po podatkih iz literature je smrtnost kot posledica z metotreksatom povzročene okvare pljuč okrog 20%, pri čemer niso upoštevane subklinične spremembe po zdravljenju z metotreksatom (6).

Histološki ugotovki niso diagnostični, če je prisotna izrazita limfocitna infiltracija le-ta lahko nakazuje možnost okvare po metotreksatu. Redko srečamo bolj ali manj jasno formirane granulome (1).

Diagnostični kriteriji za metotreksatni pnevmonitis (8):

- prejetje metotreksata pred pojavom pljučnih simptomov
- izključitev okužbe ali druge pljučne bolezni
- histološke spremembe pljuč, ki so združljive z okvaro po zdravljenju
- sveži ali napredujoči infiltrati na pljuči
- klinično ali rentgensko izboljšanje po ukinitvi zdravljenja z metotreksatom in uvedbi sistemske glukokortikoidne terapije.

Po podatkih iz literature ni mogoče zaključiti ali je preeksistentna pljučna okvara lahko predispozicija za razvoj okvare pljuč po metotreksatu. Preeksistentna okvara pljuč je le relativna in ne absolutna kontraindikacija za začetek zdravljenja z metotreksatom. Bolniki, ki so kadarkoli v življenju po zdravljenju z metotreksatom utrpeli razvoj metotreksatskih pljuč, tega zdravila ne smejo dobiti nikoli več.

Terapija izbora so glukokortikoidi, ki učinkujejo na limfocitno komponento bolezenskega dogajanja in pospešijo ozdravitev. Spremembe so vsaj delno, če ne v celoti reverzibilne, ob upoštevanju:

takojšnje ukinitve zdravljenja z metotreksatom, uvedbe sistemske glukokortikoidne terapije in vseh podpornih ukrepov, vključno s premestitvijo na intenzivni oddelek zaradi potrebne mehanske ventilacije.

Simptomi so prisotni lahko več kot 4 tedne po ukinitvi zdravljenja z metotreksatom (8).

NESTEROIDNI ANTIREVMATIKI

Hipersenzitivni pnevmonitis in eozinofilna pljučnica, združena s periferno krvno eozinofilijo in zvišano temperaturo, sta opisovana tako po nižjih kot višjih odmerkih nesteroidnih antirevmatikov.

SULFASALAZIN

Spremembe v pljučih po zdravljenju s sulfasalazinom se manifestirajo kot: pljučni infiltrati z eozinofilijo ali organizirajoča pljučnica v zgornjih pljučnih režnjih. Simptomi se pojavljajo 1-8 mesecev po začetku zdravljenja. Polovica bolnikov ima pomembno periferno eozinofilijo (2). Potreben čas do izginotja infiltratov po ukinitvi zdravila je 1 teden do 6 mesecev. Sistemska glukokortikoidna terapija je uspešna.

PREPARATI ZLATA

Z zlatom povzročene spremembe v pljučih se največkrat manifestirajo kot alveolarne zgostitve ob bronhovaskularnih snopih. Za njihov prikaz je nujen visokoločljivostni CT. Pri bolnikih ugotavljamo v klinični sliki največkrat zvišano temperaturo, limfocitozo v bronhoalveolarnem lavatu, redkeje je pridružen kožni izpuščaj (7). Ukinitvev zdravljenja in uvedba sistemske glukokortikoidne terapije sta se izkazala za uspešna terapevtska ukrepa. V zadnjih letih primerov alveolitisa povzročeneega s preparati zlata nismo diagnosticirali, v letu 1995 pa so bili objavljeni (Mušič in sodelavci) 3 primeri alveolitisa pri bolnikih zdravljenih zaradi revmatoidnega artritisa s preparati zlata (10).

CHLOROKIN

V literaturi najdemo 1 opis (Košnik in sodelavci) hipersenzitivnega alveolitisa po chlorokinu pri bolniku, ki je bil zaradi kroničnega diskoidnega lupusa zdravljen 2 tedna (11). Klinična slika akutnega pnevmonitisa z dispnejo, visoko vročino, difuznim kožnim izpuščajem in difuznimi infiltrati na pljučih, je po ukinitvi zdravljenja izzvenela.

PENICILAMIN

Zdravljenje s penicilaminom je eden od možnih povzročiteljev obliterativnega bronhiolitisa pri revmatoidnem artritisu. Poleg tega se omenja kot možen vzročni dejavnik nastanka hipersenzitivnega pnevmonitisa in pulmorenalnega sindroma, ki se največkrat manifestira kot difuzna alveolarna krvavitev.

ZAKLJUČEK

Zdravila lahko prizadanejo katerikoli del dihal. Povzročijo lahko tudi posredno poškodbo pljuč preko poškodbe miokrada in posledičnega pljučnega edema, lahko so vzrok hemoragične diatezi, ki se na pljučih manifestira kot difuzna alveolarna hemoragija. Intersticijska pljučna prizadetost je najpogostejša oblika prizadetosti pljuč po zdravljenju s katerimi zdravimo SBV (1). Zdravila lahko povzročijo katerikoli vzorec poznanih difuznih intersticijskih pljučnih bolezni (naštete po pogostnosti pojavljanja):

- celularni in fibrotični tip nespecifične intersticijske pljučnice NSIP (nonspecific interstitial pneumonia)
- eozinofilna pljučnica

- organizirajoča pljučnica
- pljučna fibroza z običajno intersticijsko pljučnico UIP (usual interstitial pneumonia)
- pljučni edem
- difuzno alveolarno hemoragijo z ali brez ugotovljenega kapilaritisa
- difuzno alveolarno okvaro DAD (diffuse alveolar damage)
- vaskulitis pljučnega žilja.

Izhod posameznih, z zdravili povzročenih vzorcev intersticijskih pljučnih bolezni, ki zajemajo približno 3% vseh intersticijskih pljučnih bolezni, se ob prepoznanju vzročnega dejavnika in njegovi umaknitvi, ne razlikuje bistveno od izhoda ostalih.

Poznano je, da je prognoza boljša pri tistih z bolj izraženo celularno reakcijo, v primerjavi s tistimi, pri katerih prevladuje fibrotični tip preostroja pljuč.

Zdravila v večini primerov prizadenejo pljuča kot edini organ, izjema je amjodaron, ki prizadene tudi jetra. Zdravila redko povzročijo sistemsko bolezen s prizadetostjo več organov, vključno s pljuči npr. z zdravili povzročeni lupusni sindrom, vaskulitis).

Ponovna izpostavitve bolnika možnemu povzročitelju prizadetosti pljuč je lahko življenje ogrožujoča in kot taka, sprejemljiva le v izjemnih primerih!

Pred uvedbo zdravljenja z zdravili, ki lahko povzročijo okvaro pljuč je poleg: natančne anamneze in kliničnega pregleda potrebno opraviti:

rentgensko slikanje prsnih organov,

kompletno preiskavo pljučne funkcije vključno z meritvijo difuzijske kapacitete; v primeru odstopov od normale še visokoločljivostni CT.

Tak pristop omogoča kasnejše natančno spremljanje bolnika, predvsem pa pravočasno ugotavljanje morebitnih nastalih sprememb na pljučih.

Literatura

- 1) Costabel U. et al: Diffuse Parenchymal Lung Disease. Prog Respir Res. Basel, Karger 2007, vol 36.
- 2) Baughman P.R. et al: Diffuse Lung Disease, A practical approach. Oxford University Press Inc. New York 2004.
- 3) Birtič D.: BAL in drug – induced lung disease. Golniški simpozij 2007 poster.
- 4) Costabel U.: BAL: What Does It Tell Us? PG Course ATS: Diagnostic and management dilemmas in diffuse interstitial lung disease, San Francisco 2007
- 5) Libby D, White DA. Pulmonary Toxicity of drugs used to treat systemic autoimmune diseases. Clin Chest Med 1998;19:809-821.
- 6) Kremer JM, Alarcon GS, Weinblatt ME et al. Clinical, laboratory, radiographic and histopathological features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. Arthritis Rheum 1997;40:1829-1837.
- 7) Tomioka R, King TE jr. Gold-induced pulmonary disease: clinical features, outcome and differentiation from rheumatoid lung disease. Am J Resp Crit Care Med 1997;155:1011-1020.
- 8) Zisman DA, Mc Cune WJ, Tino G, Lynch JP III. Drug-induced pneumonitis: the role of methotrexate. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2001;18:243-252.
- 9) Du Bois R.: Pulmonary Complications of Connective Tissue Diseases: Evolving Therapies. PG Course ATS: Diagnostic and management dilemmas in diffuse interstitial lung disease, San Francisco 2007
- 10) Musič E, Tomšič M, Logar D. Gold salt alveolitis in 3 patients with rheumatoid arthritis. Pneumologie 1995;49(6):367-372.
- 11) Kosnik M, Kern I, Music E. Chloroquine-induced drug hypersensitivity alveolitis. Pneumologie 2000;54(9):395-397.

IMUNSKI ZAPLETI ZDRAVLJENJA VNETHIH REVMATIČNIH BOLEZNI Z BIOLOŠKIMI ZDRAVILI

Alojzija Hočevar

Klinični oddelek za Revmatologijo, UKC Ljubljana

UVOD

Zdravljenje vnetnih revmatičnih bolezni je v zadnjem desetletju doživelo izreden napredek. Vse jasnejše in natančnejše poznavanje etiopatogenetskih, zlasti molekularnih in genskih mehanizmov nastanka avtoimunosti in s tem vnetnih revmatičnih bolezni, je omogočilo sintezo novih terapevtskih učinkovin – t.i. bioloških zdravil, kamor prištevamo rekombinantne proteine ter monoklonska protitelesa. Predvsem za zdravljenje revmatoidnega artritisa in serološko negativnih spondiloartritisov imamo v zadnjih letih na voljo učinkovita zdravila, s katerimi je dejansko možno doseči remisijo in s tem zaustaviti napredovanje bolezni. Biološka zdravila s svojim delovanjem ne posegajo le v samo jedro patološkega imunskega procesa (terapevtsko delovanje), ampak vplivajo tudi na številne normalne, fiziološke procese, kar lahko dovede do neželenih pojavov. Gre za neželene učinke zaradi načina / mehanizma delovanja samega zdravila (t.i. »*target related adverse events*«). Zaradi imunomodulatornega delovanja moramo biti predvsem pozorni na zvečano tveganje za okužbe, možnost razvoja malignega obolenja in drugih avtoimunskih bolezni.

V drugo skupino neželenih učinkov sodijo tisti, ki so povezani z zdravljenjem z določenim zdravilom (t.i. »*agent related adverse events*«). Sem sodijo alergične oz. preobčutljivostne reakcije in infuzijske reakcije, ki niso redke, saj so številna biološka zdravila po zgradbi velike proteinske molekule.

Namen prispevka je opozoriti na možne imunsko pogojene neželene učinke tistih bioloških zdravil, ki so registrirana za zdravljenje vnetnih revmatičnih bolezni v Sloveniji.

ZAVIRALCI TNF α

Glede na današnja spoznanja sodi molekula dejavnika tumorske nekroze alfa (TNF α - tumor necrosis factor α) med ključne citokine, ki sodelujejo v imunopatogenezi revmatoidnega artritisa in spondiloartritisov. TNF α aktivira monocite, nevtrofilce, sinovijske fibroblaste, osteoklaste ter endotelne celice, spodbuja sproščanje številnih drugih vnetnih citokinov in metaloproteinaz, kar končno povzroči razgradnjo sklepa. Kot pleiotropni citokin pa ima TNF α pomembno vlogo tudi v fizioloških procesih - pri obrambi in imunskem odgovoru ob bakterijskih, določenih glivičnih ter virusnih okužbah in pri nekrozi nekaterih tumorskih celic.

V Sloveniji so dostopna tri različna anti-TNF α zdravila: infliximab, himerno IgG1 protitelo, usmerjeno proti TNF α molekuli; adalimumab, v celoti humano monoklonsko protitelo IgG1 proti TNF α ; ter etanercept, fuzijski protein sestavljen iz dveh molekul p75 TNF α receptorja in Fc fragmenta IgG. Infliximab se aplicira intravensko, etanercept in adalimumab pa podkožno. Registrirana so za zdravljenje revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, juvenilnega kroničnega artritisa in Crohnove bolezni.

Poleg infuzijskih in preobčutljivostnih reakcij, je med imunskimi zapleti pri zdravljenju z zaviralci TNF α , zaradi njihovega imunosupresivnega delovanja, pomembno zlasti zvečano tveganje za okužbe, za vznik malignomov in avtoimunskih pojavov.

Infuzijske in preobčutljivostne reakcije:

- Infuzijske reakcije po infliximabu delimo na nenadne (akutne) in kasne. Večina (90%) infuzijskih reakcij je akutnih. Nastanejo najpogosteje v prvih 3-4 urah zdravljenja in so redko prave anafilaktične reakcije, posredovane z imunoglobulini IgE. Pogosteje so simptomi neznačilni, blagi in se ublažijo z upočasnitvijo ali prehodno prekinitvijo infuzije. Vzrok njihovega nastanka ni povsem poznan (anafilaktoidne reakcije). Sočasno zdravljenje z metotrexatom zmanjša pogostnost infuzijskih reakcij, kar pojasnjujejo z zmanjšanim pojavljanjem protiteles proti infliximabu. Tvorba protiteles proti biološkemu zdravilu je namreč odvisna od vrste proteina (mišji /človeški), načina aplikacije zdravila (intravensko / podkožno, kontinuirano / intermitentno) in od hkratnega zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili. Pojav anti-idiotipskih protiteles proti infliximabu je povezan s tipom I in tudi tipoma II in III preobčutljivostne reakcije. Zvečana koncentracija protiteles proti anti-TNF α ne vpliva samo na pogostejši pojav preobčutljivostnih reakcij, temveč tudi zmanjša učinkovitost zdravila in pospeši njegov očistek iz krvnega obtoka.
- Kasna infuzijska reakcija po infliximabu se pojavi od 1 do 14 dni po aplikaciji zdravila (najpogosteje 5.-7. dan) in posnema preobčutljivostno reakcijo tipa III – serumsko bolezen s klinično sliko razširjenih mialgij, artralgi in kožnih sprememb. Bolnik ima lahko tudi zvečano telesno temperaturo.
- Kožne reakcije na vbodnem mestu po aplikaciji etanercepta (incidenca 20-45%) in adalimumaba histološko večinoma posnemajo kasni tip preobčutljivostne reakcije (eritem, edem, srbež).
- Levkocitoklastični vaskulitis (LV), ki se lahko pojavi ob zdravljenju z anti-TNF α je verjetno povzročen z odlaganjem imunskih kompleksov zaviralca TNF α in njegovih protiteles ter s posledično aktivacijo komplementa. Lahko pa je LV, kot »target related« zaplet zdravljenja, povzročen tudi z neravnovesjem med citokini s prevlado Th2 limfocitnega odgovora nad odgovorom Th1.

Podatki o zvečani pogostnosti težje potekajočih okužb opozarjajo, da je imunosupresivni učinek anti-TNF α zdravil klinično pomemben. Poleg odmerka anti-TNF α , trajanja zdravljenja z njim in aktivnosti osnovne bolezni zvečajo tveganje za okužbo tudi druge sočasne bolezni, hkratno zdravljenje z drugimi zdravili (npr. sočasna imunosupresivna terapija) in genski dejavniki. Skupno tveganje za okužbe je približno 2 x večje kot pri običajnih temeljnih zdravilih, ki jih uporabljamo za zdravljenje revmatoidnega artrisa (DMARD). V strokovnih člankih so najpogosteje opisane okužbe zgornjih in spodnjih dihal ter sečil. Poleg običajnih povzročiteljev je potrebno pomisliti tudi na tuberkulozo (TB) ter povzročitelje oportunističnih okužb (atipične mikobakterije, pneumocystis carinii, okužbo z listerijo, legionelo, aspergilozo, histoplazmozo, kokcidiomikozo).

Med bolniki zdravljenimi z anti-TNF je TB pogostnejša. V večini primerov gre za reaktivacijo latentne TB. TB je pri polovici primerov zunajpljučna in diseminirana. TNF α ima namreč ključno vlogo pri zamejitvi TB okužbe - pri nastanku in vzdrževanju notranje zgradbe granulomov in pri uravnavanju znotrajceličnega uničenja mikobakterij. Do reaktivacije latentne TB okužbe pride večinoma v prvih mesecih (povprečno v 3 mesecih pri infliximabu in 11 mesecih pri etanerceptu) zdravljenja. Pogostnost TB se je po uvedbi presajalnih testov (rentgenogram pljuč, test Mantoux), pred pričetkom zdravljenja z anti-TNF α pomembno zmanjšala.

Spodbuditev avtoimunosti: Ob zdravljenju z zaviralci TNF α je možen pojav nekaterih avtoprotiteles. Pri kar 50% zdravljenih bolnikov lahko v serumu s preiskavami potrdijo pojav avtoprotiteles proti antigenom v jedru (ANA), v 10% protiteles proti dvojnovijačni DNK (večinoma razreda IgM in razreda IgA), možen pa je tudi nastanek avtoprotiteles usmerjenih proti kardiolipinu.

Redko pojav avtoprotiteles spremlja tudi razvoj klinične slike avtoimunske bolezni. Najpogosteje se razvije slika sistemskega lupusa eritematozusa in lupusa podobnega sindroma (lupus-like sindrom; 92 opisanih primerov do decembra 2006) ter vskulitisa (113 opisanih primerov do decembra 2006); redkeje so opisali pojav avtoimunskega hepatitisa in avtoimunske pogojene pancitopenije. Znaki in simptomi bolezni z ukinitvijo zdravila praviloma v 4-5 mesecih izzvene. Mehanizmi spodbujanja avtoimunosti niso v celoti pojasnjeni. Naverjetnejši razlog tega dogajanja je neurejenost procesa apoptoze. Pojav avtoprotiteles tako pojasnjujejo z redkejšim izražanjem CD44 adhezijske molekule, katere induktor naj bi bil prav TNF α , in ki je pomembna za normalno odstranjevanje apoptotičnih celic. Motnja apoptoze naj bi vodila do kopičenja nukleosomov, motenega odstranjevanja avtoaktivnih B limfocitov ter posledično nastanka avtoprotiteles.

Opisani so tudi primeri nastanka terapevtsko slabo odzivne intersticijske pljučne prizadetosti ob zdravljenju z anti-TNF α , zaradi česar svetujejo previdnost pri uvedbi anti-TNF α ob že prisotni pljučni prizadetosti (npr. revmatska pljuča).

Pri bolnikih zdravljenih z zaviralci TNF α (predvsem etanerceptom) so opisani še pojavi in / ali poslabšanje demielinizacijske bolezni centralnega in perifernega živčevja (optični nevritis, mielitis, encefalitis, Guillain Barre-jev sindrom, kronična vnetna demielinizacijska polinevropatija). Z zavoro TNF α naj bi prišlo do sprememb na nivoju T celične avtoaktivnosti v periferni krvi in sinteze citokinov v centralnem živčevju, ki spodbujajo vnetje. Moten naj bi bil tudi proces obnove mielinskih ovojnica aksonov, pri katerem igra TNF α pomembno vlogo. O vzročni povezanosti lahko sklepamo tudi zaradi popolnega ali vsaj delnega izboljšanja nevroloških simptomov po ukinitvi anti TNF α terapije.

V več raziskavah so dokazali tudi vzročno povezanost med zdravljenjem z zaviralci TNF α in povečanim tveganjem za vznik malignomov, predvsem malignih limfoproliferativnih bolezni (relativno tveganje za pojav ne-Hodgkinovega limfoma (NHL) je 2,6-3,8). Podatki glede pogostnosti solidnih tumorjev se med raziskavami razlikujejo. Tveganje pojasnjujejo z izgubo »zaščitnega delovnja TNF α , ki spodbuja apoptozo malignih celic in delovanje naravnih celic ubijalk (NK celice), TNF α deluje tudi sinergistično z nekaterimi citostatiki (etopozid, kamptotekan).

RITUXIMAB (RTX)

je himerno monoklonsko protitelo usmerjeno proti molekuli CD 20 limfocitov B. Posledica njegovega delovanja je pri človeku prehodno (3 – 9 mesečna), selektivno močno zmanjšanje števila CD 20 + limfocitov B. Močno zmanjšanje števila limfocitov B, ki se pojavi 24 – 48 ur po aplikaciji RTX pojasnjujejo z aktivacijo komplementa, s protitelesi povzročeno celično citotoksičnostjo in z apoptozo. V revmatologiji je RTX od marca 2006 registriran za zdravljenje revmatoidnega artritisa, običajno hkrati z metotrexatom, učinkovit pa je tudi pri zdravljenju terapevtsko neodzivnih oblik sistemskega lupusa eritematozusa in nekaterih drugih revmatičnih bolezni (krioglobulinemije, dermatomiozitis, Wegenerjeve granulomatoze, Sjögrenovega sindroma). V onkologiji je RTX že desetletje sestavni del shem zdravljenja nekaterih oblik NHL.

Imunski zapleti zdravljenja z RTX:

Ob parenteralni aplikaciji zdravila je pogosta infuzijska reakcija tipa α (pojavlja se pri tretjini prvih aplikacij zdravila), ki je posledica sproščanja citokinov iz odmrlih limfocitov B. Klinična slika je pri zdravljenju bolnikov z revmatoidnim artritisom večinoma blaga (simptomi podobni gripi, redko se pojavijo dispnea, bronhospazem in hipotenzija). Reakcija se praviloma pojavi v prvih 30-120 minutah infuzije.

Preprečimo oziroma ublažimo jo z ustrežno premedikacijo (antihistaminik, glukokortikoid, paracetamol). Pri ponovnih infuzijah je infuzijska reakcija redka. Pri bolnikih z NHL pa so zaradi propada velikega števila malignih celic B («tumor lysis sindrom») opisane življenje ogrožujoče infuzijske reakcije.

Kljub velikemu znižanju števila limfocitov B ob zdravljenju z RTX, tveganje za bakterijske okužbe ni pomembno večje kot pri drugih načinih zdravljenja. Raven serumskih imunoglobulinov ostane večinoma nespremenjena, število plazmatk se ne zmanjša, ker ne izražajo molekule CD 20, na katero se to monoklonsko protitelo veže. Ta ugotovitev pa drži le pri kratkotrajnem zdravljenju z RTX, po večkratnih ponovitvah zdravljenja z RTX pa bi lahko nastala oslabitev humoralnega imunskega sistema (zmanjšanje števila spominskih limfocitov B bi povzročila sčasoma nepopolno »obnovo« poola plazmatk). Do sedaj pri bolnikih zdravljenih z RTX niso poročali o zvečanem tveganju za oportunistične okužbe (tudi TB). Možnost reaktivacije latentne okužbe z virusom hepatitisa B (HBV) je verjetna in poteka s klinično sliko fulminantnega, letalnega hepatitisa. Prav zaradi tega je pred pričetkom zdravljenja z RTX potreben presajalni test za okužbo povzročeno s HBV. Poročajo tudi o zvečanem tveganju za reaktivacijo ali primarno okužbo s hematotropnimi virusi (citomegalovirus, parvoB19, virus hepatitisa C) in herpes simpleks virusom. Pred pričetkom zdravljenja z RTX je priporočeno cepljenje proti HBV in gripi. Znani so še primeri s polioma JC povezane smrtne multifokalne levkoencefalopatije, zaradi česar je ob zdravljenju z RTX potrebno spremljanje nevrološkega statusa.

ANAKINRA (IL-1Ra)

Interlevkin-1 (IL-1) je pomemben v patogenezi revmatoidnega artritisa. Spodbuja sintezo drugi provnetnih citokinov, adhezijskih molekul, dejavnikov angiogeneze in aktivacijo različnih vnetnic, vključno z makrofagi.

Anakinra tekmuje z IL-1 za vezavno mesto na receptorju IL-1 (antagonist IL-1R). Registrirana je za zdravljenje revmatoidnega artritisa, vendar ima zaradi omejene učinkovitosti manjšo klinično uporabnost. Anakinra je učinkovita tudi pri zdravljenju nekaterih oblik autoinflamatornih sindromov in Stillove bolezne v odrasli dobi.

Zdravilo se aplicira podkožno.

Tako kot anti-TNF zdravila tudi IL-1Ra uravnava imunski sistem in povzroči lahko generalizirano imunsko supresijo in zvečano tveganje za okužbe. Med okužbami so najpogostejše pljučnice, s katerimi zbolevalo pogosteje bolniki z astmo in celulitis. Zaradi tveganja za težko potekajoče okužbe je hkratno zdravljenje z anakinro in anti-TNF α prepovedano.

O zvečanem tveganju za pojav malignomov, avtoprotitels, drugih avtoimunskih boleznih pri zdravljenju z anakinro ne poročajo.

ZAKLJUČEK

Biološka zdravila so odprla novo poglavje v zdravljenju vnetnih revmatičnih bolezni. Dosedanji podatki kažejo, da so to učinkovita in ob skrbnem spremljanju bolnikov razmeroma varna zdravila. Ali je začetno navdušenje upravičeno pa bodo pokazale nadaljnje izkušnje in čas.

LITERATURA

- 1) Lee SJ, Kavanaugh A. Adverse reactions to biologic agents: focus on autoimmune disease therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:900-5.
- 2) Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal Manifestations and Autoimmune Diseases Related to New Biologic Agents. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:96-100.
- 3) Lee SJ, Kavanaugh A. Biologic agents in rheumatology: safety considerations. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32 Suppl 1:3-10.
- 4) Alessandri C, Scivo R, Spinelli FR, Ceccarelli F, Magrini L, Priori R, Valesini G. Autoantibody production in anti-TNF-alpha-treated patients. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1110:319-29.
- 5) Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:242-51.
- 6) Campi P, [Benucci M](#), Manfredi M, Demoly P. Hypersensitivity reactions to biological agents with special emphasis on tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:393-403.
- 7) Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, Breedveld FC, Betteridge N, Burmester GR, Dougados M, Ferraccioli G, Jaeger U, Klareskog L, Kvien TK, Martin-Mola E, Pavelka K; Working Group on the Rituximab Consensus Statement. *Ann Rheum Dis* 2007;66:143-50.

HENOCH-SCHÖNLEINOVA PURPURA

Martina Plešivčnik Novljan

Bolnica dr. Petra Držaja, Klinični oddelek za revmatologijo

Henoch-Schönleinova purpura (HSP) je najpogostejši imunsko pogojen sistemski vaskulitis v otroški dobi, ki prizadene predvsem kožo, sklepe, prebavila in ledvice in gre praviloma v spontano remisijo¹.

Epidemiologija

Pojavi se lahko v katerem koli življenjskem obdobju, najpogostejša pa je med 3. in 15. letom starosti z vrhom zbolevanja med 6. in 7. letom. Letna incidenca je 20 na 100.000 otrok mlajših od 17 let². Moški zbolavajo 1.5 do 2 krat pogosteje kot ženske.

Etiologija

Natančnega vzroka bolezni ne poznamo. Znano je, da izbruhne v 30-50% bolnikov po preboleli okužbi zgornjih dihal, predvsem streptokokni, z vrhom zbolevanja spomladi in pozimi. Kot možne povzročitelje navajajo tudi: mycoplasma pneumoniae, parvovirus B19, hantan virus, hepatitis B virus, viruse: ošpic, noric in rdečk in adenoviruse. Povezujejo jo tudi s piki žuželk, izpostavljenostjo mrazu, prehrabenim alergenom, zdravilom, pojavi se lahko tudi po cepljenjih³. Ugotovili so šibko genetsko povezavo s HLA B35 in DR4 antigenom.

Patogeneza

V akutni fazi in ob zagonih bolezni naj bi prišlo do antigenske stimulacije mukoznih površin s posledično spremenjeno tvorbo imunoglobulinov razreda IgA in imunskih kompleksov IgA. Ti kompleksi se nato odlagajo v drobno žilje in aktivirajo alternativno pot komplementnega sistema. Levkocitoklastični vaskulitis je končni imunopatološki rezultat tega dogajanja v malih žilah prizadetih organov. V koži so najbolj prizadete postkapilarne venule v papilarnem dermisu. V stenah prizadetih žil prevladujejo nevtrofilci in monociti, imunofluorescenca pa pokaže depozite IgA, C3 in fibrina. Odlaganje imunskih kompleksov v glomerulne kapilare in mezangij povzroči proliferacijo in eksudacijo. V endotelnih in mezangijskih celicah ledvic so lahko prisotni poleg IgA, C3 in fibrina tudi depoziti IgG in IgM ter properdin. S svetlobno mikroskopijo vidimo različne glomerulne spremembe. Najpogosteje je izražena mezangijska proliferacija (mezangioproliferativni glomerulonefritis). Hitro in nenadno poslabšanje ledvičnega delovanja povzroči zunajkapilarni polmesečasti glomerulonefritis ali zapora tubulov zaradi eritrocitnih čepov. Tubulointersticijske spremembe so sekundarne. Odvisne so od resnosti poteka glomerulonefritisa⁴.

Klinična slika

Za bolezen je značilna »klasična tetrada«: kožni izpuščaj, artralgijske in/ali artritis, trebušne bolečine in ledvična prizadetost.

Bolezen poteka pri odraslih težje kot pri otrocih. V primerjavi z otroki imajo odrasli pogosteje prizadete ledvice. Pri tretjini bolnikov se bolezen ponovi že v štirih mesecih po prvem zboljenju. Pogosteje se ponovi pri tistih, ki so imeli hujšo prvo epizodo.

Kožna prizadetost

Izpuščaj je prisoten pri skoraj 100% bolnikov, vendar pri četrtini ni prvi bolezenski znak, kar otežuje zgodnjo postavitve diagnoze. Purpura je značilno tipljiva, rdeča ali rjava in ne poblede, če na njo pritisnemo. Razporejena je simetrično, najpogosteje

okrog gležnjev, hrbtišča stopal, izteznih strani spodnjih in zgornjih okončin, zadnjice. Trup, obraz, dlani in podplati so redko prizadeti. Izpuščaj je bolj izrazit na mestih, kjer deluje večja sila teže in tam, kjer se obleka tesno prilega koži. Sprva je izpuščaj lahko urtikarialen. Prisotne so lahko tudi samo petehije, eritem, ekhimoze. Kadar gre za hujšo prizadetost žilja, vidimo mehurje in razjede. Podkožni edem je prisoten pri 35-70% bolnikov. Najpogostejši je na obrazu, uhljih, okrog oči ter na hrbtišču rok, stopal in skrotumu. Edem ni vtisljiv. Hud edem je najbolj pogost pri otrocih mlajših od 2 let. Do edema pride zaradi motenj v presnovi prostaglandinov.

Sklepna prizadetost

Drugi najpogostejši znak HSP so artralgie in/ali artritis (65-85% bolnikov). Prizadeti so predvsem veliki sklepi spodnjih okončin (kolki, kolena, gležnji), redkeje pa sklepi zgornjih okončin (komolci, zapestja, prsti). Artritis je prehodni in mine brez posledic³.

Trebušna prizadetost

Prisotna je pri 45-75% bolnikov. Prizadeta so lahko celotna prebavila. Bolezenski znaki so lahko blagi (navzea, bruhanje, trebušne bolečine in prehodni paralitični ileus) ali težki (krvavitev, ishemija ali nekroza črevesja, intususcepcija ali predrtje črevesja). V primerjavi z otroki, je pri odraslih intususcepcija redka. Pri 15-35% bolnikov lahko trebušne simptome ugotovimo pred kožno prizadetostjo, kar oteži pravilno diagnozo bolezni. Bolečine nastanejo zaradi krvavitve in edema v črevesni submukozi in to najpogosteje osmi dan po pojavu kožnega izpuščaja. Nekateri otroci imajo hepatosplenomegalijo, akutni pankreatitis, holecistitis in enteropatijo z izgubo beljakovin. Meleno lahko ugotovimo pri 50% bolnikov, hematememo pri 15% bolnikov, hujše krvavitve pa so redke⁵.

Ledvična prizadetost

Ledvice so prizadete pri 20-60% bolnikov. Večina otrok ima relativno blago prizadetost ledvic, ki se kaže z brezsimptomno hematurijo in včasih proteinurijo z normalnim ali blago povečanim serumskim kreatininom že v prvem tednu ali mesecu bolezni. Ledvice so lahko tudi huje prizadete. Možen je nefrotski sindrom, hipertenzija in akutna ledvična odpoved. Pri teh bolnikih najdemo histološko pogosto polmesečasti glomerulonefritis in tubulointersticijski nefritis. Takšna klinična slika je pogostejša pri odraslih, pri katerih lahko nastane končna ledvična odpoved v 15. letih v 10-30%.

Obstaja tesna povezava med resnostjo klinične slike in histološkim izvidom.

Mikroskopska hematurija z ali brez proteinurije, brez ledvične odpovedi, povečanega krvnega tlaka in nefrotskega sindroma, je najpogostejša ledvična slika (15-60%)⁶. Ti bolniki imajo ponavadi le fokalno mezangijsko proliferacijo.

Prizadetost drugih organov

Skrotum je prizadet pri 2 do 38% dečkov, je boleč, otekel. Otekla pa sta lahko tudi testisa. Klinična slika je lahko podobna torziji testisa.

Osrednje in periferno živčevje sta redko prizadeta. Bolnik ima lahko glavobol, omotico, žariščne nevrološke izpade, ataksijo, možgansko krvavitev, centralno in periferno nevropatijo. Večina centralnih znakov je prehodnih.

Oči so zelo redko prizadete. Možna sta keratitis in uveitis.

Dihala so redko prizadeta. V večini primerov gre za blage intersticijske spremembe. Opisani so tudi primeri pljučne krvavitve.

Diagnostika

Za HSP imamo klasifikacijska merila iz leta 1990 ameriškega združenja za revmatologijo (ACR). Dve pozitivni od štirih meril sta visoko senzitivni in specifični za to bolezen:

- Tipljiva purpura
- Starost manj kot 20 let ob začetku bolezni
- Akutno nastala trebušna bolečina
- Levkocitoklastični vaskulitis

Diagnoza ni težka, kadar gre za značilno klinično sliko. Najpogosteje si pomagamo z biopsijo prizadete kože. Svetlobna mikroskopija pokaže levkocitoklastični vaskulitis drobnega žilja, imunofluorescenca pa IgA depozite. Biopsija ledvice je za samo diagnozo redko potrebna, je pa potrebna za oceno stopnje prizadetosti ledvic, kadar sumimo na hujšo prizadetost le-teh. Razen povečanega serumskega IgA, ki ga najdemo pri 50-70% bolnikov, ni noben laboratorijski test za to bolezen značilen.

Slikovne preiskave so najpogosteje potrebne pri hujši trebušni simptomatiki in prizadetosti skrotuma.

Diferencialna diagnoza

Pomisliti moramo na vrsto bolezni, pri katerih se pojavljajo petehije in purpura. Takšne kožne spremembe lahko vidimo pri septikemiji, idiopatski trombocitopenični purpuri, hemolitično uremičnem sindromu, levkemiji, koagulopatijah, akutnem hemoragičnem edemu pri otrocih, hipersenzitivnem vaskulitisu, Wegenerjevi granulomatozi, mikroskopskem poliangiitisu, Churg-Straussovem sindromu, vaskulitisu, ki spremlja sistemske bolezni veziva, infekcijskih bolezni (hepatitis B ali C), krioglobulinemiji.

Artritis je podoben artritisu, ki spremlja nekatere sistemske bolezni veziva, ki pa jih diagnosticiramo s pomočjo specifičnih imunoseroloških testov, ki so pri HSP negativni.

Trebušne bolečine, ki se pojavijo pred pojavom kožnega izpuščaja, je včasih težko ločiti od akutnega apendicitisa. UZ trebuha je preiskava izbora za izključitev intususcepcije od druge patologije.

Bolniki z IgA nefropatijo ali Bergerjevo boleznijo imajo enak imunološki in histopatološki izvid, vendar pa nimajo drugih kliničnih znakov, ki jih vidimo pri HSP.

Terapija

Večino bolnikov s HSP lahko obravnavamo ambulantno. Svetujemo jim primerno hidracijo, počitek in simptomatsko protibolečinsko terapijo, pri artritisu nesteroidni antirevmatik. Če bolnik bruha in ne more zaužiti tekočine, je potrebno bolnišnično zdravljenje. V bolnišnico sprejmemo tudi tistega, ki ima hudo trebušno bolečino, obilno krvavitev iz prebavil, ki je postal duševno spremenjen, ima hud artritis ter ledvično odpoved, hipertenzijo in/ali nefrotski sindrom.

Če ni sposoben primerne hidracije, ga parenteralno hidriramo, včasih je potrebna tudi popolna parenteralna prehrana. Kadar izgubi bolnik zaradi krvavitve veliko krvi, jo nadomeščamo s transfuzijo. Zaradi možnega pojava akutnega abdomna je potrebno biti v stiku z gastrokirurgom. Najbolj moramo biti pozorni na: intususcepcijo, infarkt črevesa in predrtje. Glukokortikoidi (prednizon) v odmerku 1-2 mg/kg na dan izrazito zmanjšajo abdominalno simptomatiko in lahko zmanjšajo tudi nevarnost intususcepcije. Nekateri so mnenja, da glukokortikoidi sicer zmanjšajo bolečino in vnetje, ne skrajšajo pa poteka bolezni, oziroma ga lahko celo podaljšajo.

Bolnik z ledvično prizadetostjo, ki je hipertenziven, potrebuje antihipertenzivno terapijo. Če gre za zmanjšano ledvično funkcijo, moramo spremljati bilanco tekočin,

dušične retente in elektrolite. Nesteroidni antirevmatiki so v tem primeru kontraindicirani, saj vplivajo na agregacijo trombocitov in na ledvično perfuzijo. Kontrolirane študije niso potrdile, da bi običajni odmerki glukokortikoidov ali ciklofosfamida imeli pozitiven učinek na ledvično prizadetost⁷. Bolj je učinkovita agresivna terapija z glukokortikoidi pri polmesečastem glomerulonefritisu. V prospektivni, nekontrolirani raziskavi so 38 otrok z nefrotskim sindromom in/ali polmeseci v več kot 50% glomerulov, zdravili s tremi pulzi metilprednizolona (250-1000 mg na dan), nato pa nadaljevali s prednisolonom 1mg/kg na dan, tri mesece. Pri štirih je prišlo do končne ledvične odpovedi, od tega pri treh, ki so jih začeli zdraviti kasneje⁸.

Drugačen način zdravljenja otrok s polmesečastim glomerulonefritsom pa je kombinirana terapija z glukokortikoidi in azatioprinom ali z glukokortikoidi, ciklofosfamidom in dipiridamolom ali z glukokortikoidi, ciklofosfamidom, heparinom/varfarinom in dipiridamolom^{9;10}. Po zadnji shemi so zdravili 14 otrok s hudim polmesečastim glomerulonefritsom. Začeli so jih zdraviti 1,5 do 3 mesece od začetka ledvične prizadetosti. Spremljali so jih v povprečju 7.5 let. Desetim so po končani terapiji naredili rebiopsijo ledvice. Pri vseh se je pomembno zmanjšal odstotek glomerulov s polmeseci. Po opazovanem obdobju jih je imelo devet normalen urin, štirje so imeli blago patološki urin, eden pa je imel hudo proteinurijo. Pri nobenem se ni razvila ledvična odpoved.

Glede na to, da je spontana remisija polmesečastega glomerulonefritisa dokaj pogosta, pa se postavlja vprašanje ali ima takšna agresivna terapija prednost pred manj agresivno oz. ali je zdravljenje nefritisa sploh smiselno.

Plazmaferenze so se poslužili v veliko primerih težke bolezni, vendar je njena učinkovitost vprašljiva, saj bolniki sočasno praviloma prejemaajo glukokortikoide in/ali citostatik. Ima tudi potencialne stranske učinke. Pri manjšem številu bolnikov s hudo ledvično prizadetostjo so poskušali tudi z intravensko aplikacijo imunoglobulinov. Bolniki s HSP so lahko transplantirani, vendar se včasih bolezni v transplantatu ponovi.

Prognoza bolezni je odlična tako pri otrocih kot pri odraslih, če ne gre za hudo ledvično prizadetost.

Bolniki s HSP zdravljeni na KO za revmatologijo

V obdobju od 1.1.2005 do 31.10.2007 smo zdravili na KO za revmatologijo 37 bolnikov s HSP, od tega 19 žensk in 18 moških v starostnem razponu od 24 do 81 let, povprečna starost pa je bila 55,2 leti. Pri 9 (24,3%) bolnikih je izbruh purpore sledil predhodni okužbi dihal, pri dveh streptokokni angini, po en bolnik pa je imel šen, absces v poteku operativne rane (izoliran stafilokok), okužbo spodnjih sečil. Vsi bolniki so imeli prizadeto kožo, največkrat tipično purpuro, pri 6 (16,2%) bolnikih pa so bile prisotne nekrozantne kožne spremembe. Trebušno simptomatiko smo ugotovili pri 16 (43,2%) bolnikih. V klinični sliki so prevladovala trebušne kolike z drisko in pozitivnim hematestom blata. Nihče ni močno krvavel iz prebavil, je pa prišlo pri eni bolnici do predrtja črevesa.

Artritis, večinoma kolen in gležnjev, je imelo 14 (37,8%) bolnikov. Ledvično prizadetost je imelo 25 (67,5%) bolnikov. Pri 20 (54%) bolnikih je šlo za blago prizadetost z vodečo mikrohematurijo in proteinurijo pod nefrotskim pragom in normalno ledvično funkcijo. Pri 5 (13,5%) bolnikih pa je šlo za nefrotski in/ali nefritični sindrom, zato smo jim zaradi ocene ledvične prizadetosti naredili biopsijo ledvice. En bioptični vzorec je bil za oceno neprimeren. Pri ostalih štirih je prevladoval

polmesečasti glomerulonefritis in intenzivne tubulointersticijske spremembe. Samo dva bolnika sta imela »klasično tetrado«, torej prizadete tako kožo kot sklepe, prebavila in ledvice. Pri nobenem bolniku nismo potrdili prizadetosti drugih organov. Vse bolnike z nekrozantnimi kožnimi spremembami smo zdravili z metilprednizolonom in na ta način preprečili globlje razjede. Tudi vse bolnike s prizadetostjo prebavil smo zdravili z metilprednizolonom, vendar v višjih odmerkih, kot pri kožni prizadetosti. Pri enem bolniku smo morali metilprednizolonu 1 mg/kg telesne teže dodati še tridnevno zdravljenje s pulzi metilprednizolona, da se je trebušna simptomatika umirila. Pri eni bolnici je prišlo do predrnja črevesa kljub zdravljenju z metilprednizolonom. Vse bolnike s hujšo prizadetostjo ledvic smo zdravili z metilprednizolonom ter mesečnimi pulzi ciklofosfamida. Povprečno so prejeli šest pulzov. Pri štirih se je nativni urin izboljšal, prav tako se je zmanjšala ledvična odpoved. Pri najmlajši bolnici, ki je prejela najprej tri pulze metilprednizolona, nato 1mg/kg telesne teže metilprednizolona v začetnem odmerku, nato osem mesečnih pulzov ciklofosfamida, nadaljevali pa smo z mikofenolat mofetilom, je prišlo kljub intenzivnemu zdravljenju do napredujoče ledvične odpovedi.

Literatura:

1. Kauffmann RH, Herrmann WA, Meyer CJ, Daha MR, Van Es LA. Circulating IgA-immune complexes in Henoch-Schonlein purpura. A longitudinal study of their relationship to disease activity and vascular deposition of IgA. *Am.J.Med* 1980; 69: 859-866
2. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002; 360: 1197-1202
3. Trapani S, Micheli A, Grisolia F *et al.* Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin.Arthritis Rheum.* 2005; 35: 143-153
4. Habib R, Niaudet P, Levy M. Schoenlein-Henoch purpura nephritis and IgA nephropathy. In: Tisher CC, Brenner B, eds. Renal pathology with clinical and functional correlations. Lippincott, Philadelphia: 1993: 472
5. Shin JI, Lee JS. Severe gastrointestinal vasculitis in Henoch-Schoenlein purpura: pathophysiologic mechanisms, the diagnostic value of factor XIII, and therapeutic options. *Eur.J.Pediatr* 2007; 166: 1199-1200
6. Chang WL, Yang YH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Renal manifestations in Henoch-Schonlein purpura: a 10-year clinical study. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 1269-1272
7. Austin HA, III, Balow JE. Henoch-Schonlein nephritis: prognostic features and the challenge of therapy. *Am.J.Kidney Dis.* 1983; 2: 512-520
8. Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schonlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12: 238-243
9. Iijima K, Ito-Kariya S, Nakamura H, Yoshikawa N. Multiple combined therapy for severe Henoch-Schonlein nephritis in children. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12: 244-248
10. Tarshish P, Bernstein J, Edelman CM, Jr. Henoch-Schonlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19: 51-56

ZDRAVLJENJE Z OMALIZUMABOM

Sabina Škr gat Kristan, Mitja Košnik
Bolnišnica Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

UVOD

IgE igra pomembno vlogo v patogenezi astme. Pomembni obdobji v tej patologiji sta senzibilizacija za alergen in klinično izražanje simptomov pri ponovni izpostavitvi temu alergenu. Med obdobjem senzibilizacije prevzame vdihani antigen («aeroalergen») antigen prezentirajoča dendritična celica v dihalnih poteh, ki potem ta antigen predstavi antigen-specifičnim limfocitom T (Ly T). Pri nekaterih ljudeh potem Ly T proizvajajo citokine, ki spodbujajo nastajanje IgE producirajočih Ly B. Fc segment cirkulirajočih IgE se potem veže na receptorje z visoko afiniteto (Fc ϵ Ris), ki so na površini mastocitov in bazofilcev.

Pri ponovni izpostavitvi alergen poveže IgE molekule na površini mastocitov in bazofilcev ter tako sproži njihovo degranulacijo. Tako se sproščajo vnetni mediatorji, vključno s histaminom, prostaglandini, levkotrieni, kemokini in citokini. Mediatorji se vpletajo v patogenezo in nastanek simptomov akutne faze, vključno z bronhospazmom. Kontinuirano sproščanje mediatorjev povzroča reakcijo kasne faze, ki se kaže s perzistentnimi simptomi, bronhialno preodzivnostjo in bronhospazmom.

ZDRAVLJENJE Z OMALIZUMABOM

Omalizumab (Xolair) je rekombinantno humanizirano IgG1 monoklonalno anti-IgE protitelo. Veže se na molekulo IgE in sicer na isti epitop na segmentu Fc, ki se sicer veže na receptor Fc ϵ Ris na površini mastocita in bazofilca. Omalizumab se torej veže na cirkulirajoče IgE ne glede na njihovo specifičnost in povzroči nastajanje majhnih, biološko inertnih IgE-anti-IgE kompleksov. Po aplikaciji omalizumaba se delež prostega serumskega IgE (tistega, ki ni vezan na omalizumab) zmanjša za 89 do 99 % (v treh dneh). Znižani delež potem ostaja ves čas zdravljenja. Študije so pokazale, da omalizumab zmanjša intenzivnost zgodnje in kasne faze astme po izpostavitvi inhalacijskemu alergenu, zmanjša se eozinofilija v sputumu in v bronhialni sluznici. Zmanjša se izražanje (down regulation) Fc ϵ Ris na bazofilcih, mastocitih in dendritičnih celicah. Zaradi zmanjšanega izražanja receptorja na bazofilcih in mastocitih je vezava IgE na receptor in posledično sproščanje vnetnih mediatorjev manjše. Zmanjšano izražanje receptorja na dendritičnih celicah lahko zmanjša intenzivnost antigen predstavitvene vloge.

KLINIČNA UPORABA IN UČINKOVITOST

Zdravilo lahko uporabljamo pri bolnikih, ki so stari nad 12 let. Indikacijo za zdravljenje v odrasli dobi postavlja Konzilij za obstruktivne pljučne bolezni Bolnišnice Golnik. Glede na podatke in priporočila iz literature uporabljamo naslednje kriterije, ki so navedeni v tabeli 1.

	DA	NE
1. težka astma_ težavna, problematična itd.: neurejena astma (ob prejemanju velikih odmerkov IGK in skoraj redno oralnem GK +.....).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. astma pri atopiku (pozitivni testi alergije s perenialnimi alergeni),	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. celotni IgE med 30 in 700 IU/ml	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. bolnik ima trajno okrnjeno pljučno funkcijo ($FEV_1 < 80\%$)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. bolnik ima simptome astme pogosto podnevi ali nočna prebujanja zaradi astme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. astma ni urejena vkljub vsaj 6 mesečnemu zdravljenju z maksimalnimi odmerki vseh standardnih protiastmatskih zdravil (inhalacijski glukokortikoid, dolgodelujoč agonist beta),	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. bolnik ne kadi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. potreba po stalnem ali pogostem zdravljenju s sistemskimi glukokortikoidi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. bolnik ima dokumentirano prikazano zavzetost za zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikoidi ali drugimi protivnetnimi zdravili in obvladanje tehnike vdihovalnikov,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Odmerek omalizumaba se določa glede na raven celokupnega IgE (cIgE) in telesno težo bolnika. Priporočen odmerek je 0.016 mg/kg . Priporočeni odmerek se aplicira na 2 ali 4 tedne, odvisno od odmerka, ki ga mora bolnik prejeti.

Spremljanje cIgE med zdravljenjem ni indicirano, zato ker so bi bile izmerjene koncentracije IgE visoke zaradi cirkulirajočih kompleksov IgE-anti IgE. Trenutni simptomi zaradi neurejene astme niso kontraindikacija za aplikacijo zdravila. Po 12 tednih se preveri učinkovitost zdravljenja (klinično, pljučna funkcija, uspešno znižanje sistemskega kortikosteroida...). V kolikor je zdravljenje uspešno z njim nadaljujemo, sicer pa zdravila ne indiciramo več. Odmerek spreminjamo v primeru pomembnega nihanja telesne teže.

TRAJANJE ZDRAVLJENJA

V kliničnih raziskavah so bili bolniki zdravljeni od nekaj mesecev do enega leta. Po ukinitvi omalizumaba se je koncentracija c-IgE in število IgE receptorjev na bazofilcih vrnilo na raven pred pričetkom zdravljenja. Laboratorijskim spremembam so sledile tudi klinične posledice s ponovno destabilizacijo astme. Nedavno so švedski raziskovalci poročali o izidih 6 letnega zdravljenja z omalizumabom pri skupini bolnikov z težko astmo. Eno leto po ukinitvi zdravljenja je imela večina bolnikov stabilno oziroma urejeno astmo, hkrati so pri teh bolnikih laboratorijsko dokazali zmanjšano reaktivnost bazofilcev in mastocitov.

NAŠE IZKUŠNJE

Omalizumab smo pri zdravljenju bolnikov z astmo v Bolnišnici Golnik pričeli uporabljati v septembru 2007. V času pisanja tega prispevka prejemo zdravilo 4 bolniki, pri peti bolnici pa smo zdravljenje indicirali, prvi odmerek bo prejela v prihodnjih dneh. S strani Zavarovalnice so za Slovenijo odobrena sredstva za zdravljenje 10 bolnikov.

V zdravljenje smo vključili 4 bolnice in 1 bolnika. Klinične lastnosti bolnikov prikazuje Tabela 3.

Tabela 3: Klinične lastnosti bolnikov, zdravljenih z omalizumabom v bolnišnici Golnik

SPOL /leta	FEV1	atopija	Celotni IgE IU/ml	Zdravila pred uvedbo omalizumaba	Stranski učinki
1. M/37	55%	Pršica, mačka	333	IGK+LABA, montelukast, metilprednizolon 4-8-4 mg	srbenje
2. Ž/53	N	pršica	122	IGK+LABA, montelukast, metilprednizolon 8-0-8 mg	Srbenje jezika
3. Ž/56	77%	Pršica, pelod trav	497	IGK+LABA, montelukast, metilprednizolon 8-0-8 mg	Glavobol (blag)
4. Ž/50	N	Pršica, pelod trav	231	IGK+LABA, montelukast, metilprednizolon 16-8-16 mg	0
5. Ž/36	N	Pršica, pelod trav, pasja dlaka	120	IGK+LABA, montelukast, metilprednizolon – večkrat na leto	Z zdravljenjem še ni pričela

Odločili smo se, da bomo pri vsakem bolniku prvi in drugi odmerek aplicirali hospitalno. Nadaljnje zdravljenje pa poteka ambulantno. Ob uvedbi omalizumaba predhodne terapije nismo spreminjali. Pri dveh bolnicah smo za sedaj uspeli znižati odmerek sistemskega kortikosteroida, ob čemer je astma ostala urejena. Pri bolniku je prišlo do pomembnega izboljšanja pljučne funkcije. Večjih zapletov ni bilo pri nobenem bolniku.

Prvi dve leti bodo bolniki zaradi spremljanja v Registru (Xolair Register) vodeni na Golniku. Po tem času predvidevamo, da bo aplikacija zdravila možna v regiji, kjer ima bolnik stalno prebivališče.

NEJASNOSTI

Dosedanje klinične raziskave so bile opravljene pri bolnikih z astmo, ki imajo alergijo za perenialne alergene (pršica, mačji, pasji epitelij). Za sedaj ni jasna vloga tega zdravila pri bolnikih z alergijo za npr. pelode in plesni. Prav tako ni jasna vloga zdravila pri bolnikih z negativnimi kožnimi testi in koncentracijami IgE zunaj območja 30-700 IU/ml.

Literatura:

1. Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:2689-95.
2. Nopp A et al. CD-sens and clinical changens during withdrawal of Xolair after 6 years of treatment. *Allergy* 2007;62:1175-1181.
3. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, Bao W, Fowler-Taylor A, Matthews J, Busse WW, Holgate ST, Fahy JV. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(6):583-93.
4. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004; 125(4):1378-86.
5. Prussin C, Griffith DT, Boesel KM, Lin H, Foster B, Casale TB. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcepsilonRI expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(6):1147-54.
6. Finn A, Gross G, van Bavel J, Lee T, Windom H, Everhard F, Fowler-Taylor A, Liu J, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2):278-84.
7. Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(1):87-90.
8. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, van As A, Gupta N. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(2):184-90.

SIRINGOTROPNA PREOBUČUTLJIVOSTNA REAKCIJA PRI BOLNIKU S PSORIATIČNIM ARTRITISOM ZDRAVLJENIM Z INFLIXIMABOM

T. Vesel¹, B. Luzar², T. Avčin¹

¹ Služba za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

² Inštitut za patologijo, Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod

Juvenilni psoriatični artritis (JPsA) je oblika juvenilnega idiopatskega artritisa (JIA), za katerega je značilno nesimetrično vnetje velikih in malih sklepov, luskavica, daktilitis in spremembe nohtov (1). Klinični potek JPsA je podoben oligoartikularni obliki JIA, vendar ima v primerjavi z oligoartikularno obliko JIA težji potek in se pri 40% bolnikov dolgoročno razvije poliartikularna prizadetost sklepov (2). Zdravljenje otrok s težje potekajočimi oblikami JIA je v zadnjih letih postalo bolj agresivno in že zgodaj v poteku bolezni vključuje zdravljenje z imunosupresijskimi zdravili z namenom umiritve vnetja in preprečitve trajnih sprememb sklepov. Med novimi biološkimi zdravili so zdravila proti faktorju tumorske nekroze- α (anti-TNF α) izrazito izboljšala dolgoročno prognozo otrok in odraslih s težje potekajočimi oblikami vnetja sklepov, prav tako pa se anti-TNF α uspešno uporabljajo pri zdravljenju drugih revmatskih in kožnih bolezni ter bolezni prebavil. Kljub temu, da so anti-TNF α opredeljena kot učinkovita in varna zdravila, pa v zadnjih letih narašča število opisov kliničnih primerov z različnimi zapleti ob zdravljenju z anti-TNF α (3, 4, 5).

V tem prispevku predstavljamo 17,5 letnega fanta s težko obliko psoriatičnega artritisa in pomanjkanjem α -1-antitripsina (α -1-AT), pri katerem se je razvila siringotropna preobčutljivostna reakcija ob zdravljenju z infliximabom in leflunomidom. Tvrstna preobčutljivostna reakcija še ni bila opisana v literaturi.

Prikaz primera

17,5-letni fant je imel kot novorojenček zaporno zlatenico in ugotovljeno homozigotno pomanjkanje α -1-AT. Po prvem letu je bil brez znakov prizadetosti jeter ali pljuč. V starosti pet let so se mu pojavile nesimetrične otekline interfalangealnih sklepov prstov na obeh rokah in daktilitis ter je imel postavljeno diagnozo psoriatični artritis. Po treh in pol letih so se pojavile psoriatične spremembe po koži, vnetje pa je zajelo še več malih in tudi velike sklepe. V laboratorijskih izvidih so bila prisotna protitelesa proti jedrnim antigenom (ANA) v titru 1:80, lisast tip imunofluorescence, vrednosti revmatoidnega faktorja (RF) so bile negativne. Deček je imel težak, perzistentni psoriatični poliartritis brez pomembnega dolgotrajnega kliničnega odziva na zdravljenje z nesteroidnimi antirevmatiki, ponavljajočimi intraartikularnimi aplikacijami kortikosteroidov, sistemsko zdravljenje s kortikosteroidi, sulfasalazinom in metotreksatom.

Pri 16,5 letih je prišlo do ponovnega zagona bolezni z znaki artritisa v 16 malih in velikih sklepih ter do poslabšanja psoriatičnih sprememb kože nad komolci, po zunanjih straneh podlahti, za ušesi in v lasišču. Uvedeno je imel zdravljenje z infliximabom v obliki infuzij 5 mg/kg na 4 tedne, kar je privedlo do kliničnega izboljšanja z remisijo artritisa in luskavice. Tri mesece po uvedbi infliximaba je prenehal z jemanjem metotreksata zaradi slabosti in bruhanja, namesto tega je bil uveden leflunomid v odmerku 20 mg dnevno. Zaradi stranskih učinkov leflunomida vključno s prehodno povišanimi vrednostmi jetrnih encimov, levkopenijo ($2.6 \times 10^9 /l$) in trombocitopenijo ($107 \times 10^9 /l$), je bil odmerek leflunomida znižan na 10 mg dnevno.

Po devetih mesecih zdravljenja z mesečnimi infuzijami infliksimaba in prejemanjem leflunomida per os se mu je v enem tednu na novo pojavil lividno rdeč izpuščaj na dlaneh in

stopalih. Spremembe kože so bile srbeče, neboleče, druge simptome sistemske bolezni vključno s simptomi vaskulitisa je zanikal. Ob pregledu so bila na dlaneh in podplatih ostro omejena lividna žarišča, ki so spominjala na vaskulitičen izpuščaj. Izrazitejše so bile tudi psoriatične spremembe po ekstenzornih straneh zgornjih in spodnjih okončin, po obrazu in za ušesi. Sklepi so bili brez znakov akutnega vnetja. Periferni pulzi so bili simetrično tipljivi. Zdravljenje z leflunomidom in infliximabom je bilo ukinjeno. V laboratorijskih izvidih je bila povišana sedimentacija (SR) 12 mm/h, hemoglobin normalen 155 g/l, število levkocitov 3.4×10^9 /l, število trombocitov 133×10^9 /l, blago povišane so bile vrednosti jetrnih transaminaz (AST 0,96, ALT 0,78). V imunoseroloških preiskavah je bila vidna hiperegamaglobulinemija, povečana vrednost komponente komplemента C3, zvišan ANA titer (1:320 s homogeno in veliko lisasto imunofluorescenco ter prisotnimi antimitohondrijskimi protitelesi) in nizko pozitivna IgG antikardiolipinska protitelesa. Izvid urina je bil normalen.

Biopsija kože je bila opravljena na levi podlahti in na mezincu leve roke osmi dan po začetku sprememb. Histološko je bil viden siringotropen mononuklearni celični infiltrat predvsem okrog intraepidermalnih delov izvodil znojnic, medtem ko znojnice in izvodila znojnic v spodnji polovici dermisa niso bili spremenjeni. V povrhnjem dermisu je bil prisoten tudi nežen limfocitni in redek eozinofilni infiltrat perivaskularno in v intersticiju. Histoloških sprememb značilnih za vaskulitis ni bilo videti. Z imunohistokemičnimi preiskavami smo ugotovili, da mononuklearni infiltrat sestavljajo predvsem limfociti CD3+, CD4+ in CD8-, torej celice T pomagalk (slika 3). V infiltratu so bili le redki CD 20+ B limfociti.

Dva meseca po ukinitvi infliximaba in leflunomida je lividen izpuščaj dlani in stopal popolnoma izzvenel, vrednosti števila levkocitov, trombocitov in jetrnih encimov so se normalizirale. Ob ukinitvi zdravljenja z infliximabom in leflunomidom pa je prišlo do ponovnega resnega zagona poliartritisa in luskavice, zato je imel uvedeno zdravljenje z drugim biološkim zdravilom etanercept v odmerku 0,4 mg/kg dvakrat tedensko subkutano skupaj z metotreksatom v odmerku 10 mg/m²/teden ter prehodno sistemski kortikosteroid per os. Po treh mesecih zdravljenja z etanerceptom je prišlo do pomembnega kliničnega izboljšanja z remisijo poliartritisa in luskavice. Ob zdravljenju z etanerceptom nismo opazili ponovnega pojava lividnih kožnih izpuščajev.

Razprava

Po devetih mesecih zdravljenja z infliximabom in leflunomidom se je pri bolniku s težko potekajočim psoriatičnim poliartritisom pojavil po dlaneh in podplatih lividen rdeč izpuščaj, ki je klinično spominjal na vaskulitični izpuščaj. Histopatološko se je izkazalo, da gre za siringotropen limfocitni infiltrat okrog epidermalnih delov izvodil znojnic. Opisana siringotropna preobčutljivostna reakcija do sedaj ni bila opisana po zdravljenju z infliximabom in/ali leflunomidom in predstavlja nov tip preobčutljivostne reakcije, ki ne ustreza nobenemu izmed do sedaj znanih tipov preobčutljivostnih reakcij.

V tabeli 1 navajamo do sedaj opisane sopojave na koži povezane z infliximabom, leflunomidom ali obema (3, 4, 6- 18).

ZDRAVILO	SOPOJAVI NA KOŽI
Infliximab	Vaskulitis, kutani lupus eritematozus, lihenoidne spremembe, granuloma anulare, folikulitis, palmoplantarna pustuloza, luskavica, atopijski dermatitis, purpura, melanom
Leflunomid	Hipersenzitivni sindrom, vaskulitis, lihenoidna reakcija, kutani lupus eritematozus, eritema multiforme, akne, sprememba obarvanosti las, hematoma, glivični dermatitis, herpes simplex, zoster, makulopapularni izpuščaj, koprivnica, srbež, suha koža, razbarvanje kože
Infliximab in leflunomid	Srbež, ekcem, makule, lihenoidni izpuščaj, vaskulitis, Steven-Johnsonov sindrom

Tabela 1. Sopojavi na koži povezani z infliximabom, leflunomidom in kombinacijo obeh.

Glede na prevlado T celic pomagalk v histopatološki analizi kože bolnika bi lahko reakcijo uvrstili med tip IV preobčutljivosti, ki se na podlagi pestrosti citokinskega profila deli na več podskupin. Tako je CD4 ali CD8 celično ubijanje histopatološko značilno za tip preobčutljivosti IVc, pomnoženo število eozinofilcev pa je značilno za tip preobčutljivosti IVb (19). Prisotnost celic CD3 s prevladovanjem celic T pomagalk v dermisu in dermoepidermalnem spoju je v literaturi opisana predvsem pri makulopapuloznih izpuščajih, ki so posledica zdravil, kar pa ni v skladu s klinično sliko našega bolnika (20). Ob simetrični akralni razporeditvi lividnega izpuščaja smo pomislili na eritema multiforme (EM), ki je lahko odraz IV tipa preobčutljivostne reakcije in je že bil opisan v povezavi z leflunomidom. Siringotropna epidermalna razporeditev limfocitov okrog degeneriranih keratinocitov je bila tudi že opisana pri EM, vendar pa v histopatološki sliki našega bolnika ni bilo ostalih značilnosti EM (vakuolarne degeneracije bazalne plasti, spremenjene bazalne membrane,...) (21). V dosedaj opisanih siringotropnih celičnih infiltratih v povezavi z zdravili prevladujejo nevtrofilci, tako kot npr. pri nevtrofilnem ekrinem hidradenitisu, ki je povezan predvsem z jemanjem kemoterapevtikov in katerega mehanizem nastanka ni jasen (22- 25). Izločanje zdravil preko znoja naj bi bil dejavnik tveganja za siringotropnost, vendar pa farmakokinetične raziskave te morebitne značilnosti infliximaba ali leflunomida ne opisujejo (26, 27). Pač pa je znana prisotnost prenašalne RNK za TNF α v koži, vključno v izvodilih znojnic in v njihovem sekretornem epitelu, kar posredno dokazuje nastajanje TNF α v znojnicah (28, 29). V zdravi koži je bil TNF α predvsem med bazalnimi celicami epidermisa in sicer vezan na celice ekrinih izvodil in lojnic, v psoriatičnih plakih pa je bil TNF α razporejen preko vsega epidermisa in tudi okrog žilja v zgornjem dermisu (30). Glede na sestavo pa tudi razporeditev infiltrata se torej zdi, da je opisana preobčutljivostna reakcija predvsem povezana z dajanjem infliximaba.

Vedno več je poročil o razvoju avtoimunskih bolezni po uporabi zdravil proti TNF α kot so sistemski vaskulitisi, sistemski lupus eritematozus (SLE), sindrom podoben SLE, intersticijske bolezni pljuč, glomerulonefritis in sarkoidoza (3). Približno polovica bolnikov, zdravljenih z infliximabom v kliničnih študijah, ki so imeli na začetku negativen izvid ANA, je imelo med študijami pozitiven izvid ANA (31). Predlagani mehanizmi za pojav imunoloških stranskih učinkov po infliximabu in leflunomidu so pojav avtoprotiteles (infliximab naj bi vzpodbujal apoptozo, leflunomid pa zaviral odstranjevanje razpadlih ostankov jeder celic), nepojasnjena farmakokinetična reakcija med obema in sproženje imunskega odziva z leflunomidom kot haptenom (32). Tudi pri našem bolniku je ob zdravljenju z infliximabom prišlo do porasta avtoprotiteles, del preobčutljivostne reakcije pa je bila poleg prizadetosti kože tudi prehodna blaga jetrna prizadetost s povišanimi transaminazami in prisotnostjo protimitohondrijskih protiteles, ki se običajno pojavijo pri avtoimunskih boleznih jeter ter prehodna bicitopenija.

Nejasen je pomen pridruženega pomanjkanja α -1-AT pri tej obliki preobčutljivostne reakcije. α -1-AT naj bi preko delovanja na faktorje vnetja vplival na potek nekaterih bolezni kože, saj so v povezavi z njegovim pomanjkanjem opisani primeri panikulitisa, cutis laxa, pemfigus herpetiformis, koprivnice, angioedema, SLE in vaskulitisa (33- 35). Zaradi prevlade proteazne aktivnosti naj bi sekrecija elastaz in kolagenaz iz nevtrofilcev in makrofagov v dermisu povzročila uničenje kolagenskih vlaken in elastina ter posledično privedla do panikulitisa. α -1-AT pa naj bi vplival na imunski odziv tudi z zaviranjem encimov na površini limfocitov B in T, zaviranjem citotoksičnega delovanja T limfocitov, aktivnosti celic naravnih ubijalk in funkcije monocitov in nevtrofilcev. Ob pomanjkanju α -1-AT bi to lahko pomenilo večjo intenziteto imunskega odziva. Tudi serinske esteraze naj bi ob pomanjkanju vpliva α -1-AT nespecifično ojačale intenziteto odziva B limfocitov na mestih vnetja (36).

Pri 17,5-letnem bolniku s psoriatičnim artritismom in pomanjkanjem α -1-AT smo opisali siringotropno preobčutljivostno reakcijo povezano z infliximabom in leflunomidom.

Takšen tip preobčutljivostne reakcije do sedaj v literaturi še ni bil opisan in kaže na možnost pojava neobičajnih stranskih učinkov ob zdravljenju z novejšimi biološkimi zdravili.

Literatura

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P et al. International league of associations of rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390-2.
2. Robertson DM, Cabral DA, Malleson PN et al. Juvenile psoriatic arthritis: follow-up and evaluation of diagnostic criteria. *J Rheumatol*. 1996; 23: 166-70.
3. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S et al. Autoimmune Diseases Induced by TNF-Targeted Therapies. *Medicine* 2007; 86: 242-50.
4. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha blocking agents. *J Rheumatol* 2004; 31: 1955-8.
5. Godinho F, Godfrin B, El Mahou S et al. Safety of leflunomide plus infliximab combination therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 328-30.
6. Lebas D, Stauromont-Sallé D, Solau-Gervais E et al. Cutaneous manifestations during treatment with TNF-alpha blockers: 11 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2007; 134: 337-42.
7. Devos SA, Van Den Bossche N, De Vos M et al. Adverse Skin Reactions to anti-TNF-Alpha Monoclonal Antibody Therapy. *Dermatology* 2003; 206: 388-90.
8. Gilaberte Y, Coscojuela C, Vázquez C et al. Perforating folliculitis associated with tumour necrosis factor-alpha inhibitors administered for rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol* 2007; 156: 368-71.
9. Michaëlsson G, Kajermo U, Michaëlsson A et al. Infliximab can precipitate as well as worsen palmoplantar pustulosis: possible linkage to the expression of tumour necrosis factor-alpha in the normal palmar eccrine sweat duct? *Br J Dermatol* 2005; 153: 1243-4.
10. Takahashi H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto AJ et al. Psoriasiform and pustular eruption induced by infliximab. *Dermatology* 2007; 34: 468-72.
11. Fischer TW, Bauer HI, Graefe T et al. Erythema multiforme-like drug eruption with oral involvement after intake of leflunomide. *Dermatology* 2003; 207: 386-9.
12. Shastri V, Betkerur J, Kushalappa PA et al. Severe cutaneous adverse drug reaction to leflunomide: a report of five cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006; 72: 286-9.
13. Holm EA, Balslev E, Jemec GB. Vasculitis occurring during leflunomide therapy. *Dermatology* 2001; 203: 258-9.
14. Canonne-Courivaud D, Carpentier O, Dejobert Y et al. Lichenoid drug reaction to leflunomide. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 435-7.
15. Elias AR, Tam CC, David-Bajar KM. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with leflunomide. *Cutis* 2005; 76: 189-92.
16. Kiely PDW, Johnson DM. Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis: an open-label study. *Rheumatology* 2002; 41: 631-7.
17. Perdriger A, Mariette X, Kuntz JL et al. Safety of infliximab used in combination with leflunomide or azathioprine in daily clinical practice. *J Rheumatol* 2006; 33: 865-9.
18. Hansen KE, Cush J, Singhal A et al. The safety and efficacy of leflunomide in combination with infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 2: 228-32.
19. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003; 139: 683-93.
20. Hari Y, Frutig-Schnyder K, Hurni M et al. T cell involvement in cutaneous drug eruptions. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1398-408.
21. Zohdi-Mofid M, Horn TD. Acrosyringeal concentration of necrotic keratinocytes in erythema multiforme: a clue to drug etiology. *Clinicopathologic review of 29 cases. J Cutan Pathol* 1997; 24: 235-40.
22. Bachmeyer C, Aractingi S. Neutrophilic eccrine hidradenitis. *Clin Dermatol* 2000; 18: 319-330.
23. Wenzel FG, Horn TD. Nonneoplastic disorders of the eccrine glands. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 1-17.
24. Zhang Y, McNutt NS. Lichen striatus. Histological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 37 cases. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 65-71.
25. Tsuruta D, Mochida K, Hamada T et al. Chemotherapy-induced acral erythema: report of a case and immunohistochemical findings. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 386-8.
26. Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 645-60.
27. Rozman B. Clinical pharmacokinetics of leflunomide. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 421-30.
28. Boehm KD, Yun JK, Strohl KP et al. Messenger RNAs for the multifunctional cytokines interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha are present in adnexal tissues and in dermis of normal human skin. *Exp Dermatol* 1995; 4: 335-41.
29. Boehm KD, Yun JK, Garner C et al. In situ detection of cytokine messenger RNAs in the eccrine sweat gland of normal human skin. *Lymphokine Cytokine Res* 1994; 13: 9-13.
30. Kristensen M, Chu CQ, Eedy DJ et al. Localization of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and its receptors in normal and psoriatic skin: epidermal cells express the 55-kD but not the 75-kD TNF receptor. *Clin Exp Immunol* 1993; 94: 354-62.
31. Valesini G, Iannuccelli C, Marocchi E et al. Biological and clinical effects of anti-TNF-alpha treatment. *Autoimmun Rev* 2007; 7: 35-41.
32. Bingham S, Bush MH, Kerr MA, et al. Induction of antinuclear antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and leflunomide. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 4072-3.
33. Mazodier P, Elzouki AN, Segelmark M et al. Systemic necrotizing vasculitides in severe alpha1-antitrypsin deficiency. *QJM* 1996; 89: 599-611.
34. Patterson CC, Ross P Jr, Pope-Harman AL et al. Alpha-1 anti-trypsin deficiency and Henoch-Schönlein purpura associated with anti-neutrophil cytoplasmic and anti-endothelial cell antibodies of immunoglobulin-A isotype. *J Cutan Pathol* 2005; 32: 300-6.
35. Bazex J, Bayle P, Albes B. Alpha-1-antitrypsin deficiency. Role in skin disorders. *Bull Acad Natl Med*. 2002; 186: 1479-86; discussion 1486-7.
36. Lomas DA. 2000. Loop-sheet polymerization: the mechanism of alpha1-antitrypsin deficiency. *Respir Med* 94: 3-6.