

Krwotoczne zapalenie jelita grubego jako powikłanie leczenia cyklofosfamidem

Hemorrhagic colitis as a complication of treatment with cyclophosphamide

Olga Bujakowska, Joanna Kur-Zalewska, Witold Tłustochowicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Słowa kluczowe: cyklofosfamid, działania niepożądane, krwotoczne zapalenie jelita grubego.

Key words: cyclophosphamide, side effects, hemorrhagic colitis.

Streszczenie

Cyklofosfamid należy do leków alkilujących i znajduje istotne zastosowanie w reumatologii. Jedną z chorób, w których się go podaje, jest zapalenie wielomięśniowe. Podczas stosowania leku trzeba się liczyć z możliwymi działaniami niepożądanymi.

W artykule opisano przypadek 61-letniej chorej na zapalenie wielomięśniowe, leczonej cyklofosfamidem, z dobrym efektem terapeutycznym i początkowo z dobrą tolerancją leku. Po podaniu ósmego dożylnego wlewu cyklofosfamidu u pacjentki wystąpiło krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Kolonoskopia wykazała obecność licznych owrzodzeń w dystalnym odcinku jelita grubego, a badanie histopatologiczne – niespecyficzne zapalenie błony śluzowej jelita. Wysłano podejrzenie krwotocznego zapalenia jelita grubego po podaniu cyklofosfamidu i odstąpiono od dalszego stosowania leku. Dolegliwości u chorej ustąpiły w ciągu 10 dni po zastosowaniu hydrokortyzonu we wlewkach doodbytniczych i nie nawracały w trakcie dalszej 2-letniej obserwacji.

Cyklofosfamid może wywoływać istotne działania niepożądane, a poza częstymi i dobrze znanymi należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia rzadkich powikłań, w tym krwotocznego zapalenia jelita grubego.

Summary

Cyclophosphamide belongs to alkylating drugs and it has been widely used in rheumatology. Polymyositis is one of the diseases that may require treatment with cyclophosphamide. The administration of the drug can be disadvantageous due to its possible side effects.

We describe a case of a 61-year-old patient with polymyositis, treated with cyclophosphamide which had good therapeutic effect and was initially well-tolerated. After the eighth intravenous cyclophosphamide infusion, lower gastrointestinal bleeding occurred. Colonoscopy revealed numerous ulcerations of the distal colon and the histopathologic examination showed non-specific colitis. Hemorrhagic colitis after cyclophosphamide was suspected and the drug was stopped. The symptoms resolved within ten days after treatment with hydrocortisone enema and did not recur during further 2-year follow-up.

Cyclophosphamide may cause serious side effects and beside these which are frequent and well-known, rare adverse events including hemorrhagic colitis should also be taken into account.

Wstęp

Cyklofosfamid jest cytostatykiem należącym do leków alkilujących, znajdującym dość szerokie zastosowanie w reumatologii, m.in. w leczeniu tocznia rumieniowatego układu, zapaleń naczyń czy twardziny układowej.

Do chorób reumatycznych, w których stosuje się cyklofosfamid, należy również zapalenie wielomięśniowe. Jest to choroba o nieznanym etiologii. Jednym z jej głównych objawów jest osłabienie siły mięśni proksymalnych. W leczeniu stosuje się przede wszystkim glikokortykosteroidy, a także leki immunosupresyjne, głównie

Adres do korespondencji:

lek. Olga Bujakowska, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel. +48 22 681 74 80, faks +48 22 681 69 20, e-mail: olga.bujakowska@gmail.com

Praca wpłynęła: 15.05.2011 r.

azatioprynę oraz metotreksat, ale w niektórych przypadkach również cyklofosfamid [1, 2]. Leczenie to jest wdrażane przede wszystkim u pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc [3–5].

Stosując cyklofosfamid, należy się liczyć z możliwością wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: nudności, wymioty, upośledzenie czynności szpiku (najczęściej w zakresie układu białokrwinkowego) [6], wtórne zakażenia, uszkodzenie błon śluzowych – może dojść do krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego oraz do powstawania owrzodzeń błon śluzowych [6, 7]. Ponadto istnieje ryzyko wystąpienia upośledzenia czynności gonad, zwiększona jest również częstość rozwoju nowotworów.

Opis przypadku

Chora, lat 61, została przyjęta po raz pierwszy do Kliniki Reumatologii w styczniu 2006 r. z powodu osłabienia siły mięśniowej kończyn górnych i dolnych, gorączki (temperatura ciała do 39°C), bólów stawów rąk, stóp, stawów barkowych i kolanowych.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono: osłabienie siły mięśniowej, bardziej nasilone w obrębie kończyn dolnych, zmiany skórne o typie *livedo reticularis* na kończynach i tułowi, obrzęk i bolesność tkanki podskórnej rąk oraz obrzęki podudzi.

Wyniki badań laboratoryjnych wykazały zwiększoną aktywność kinazy kreatynowej (CPK – 12 042 j./l), aminotransferaz (AspAT 649 j./l, AlAT 244 j./l), podwyższone wskaźniki stanu zapalnego (CRP – 5,24 mg/dl; OB – 60 mm po 1 godzinie), hipoalbuminemię (2,8 g/dl). W badaniach serologicznych stwierdzono obecność przeciwciał przeciwjądrowych – ANA 90,79 j.m./ml (norma: < 23 j.m./ml), anty-Jo-1 i przeciwko histonom (H1) (+++). Nie zaobserwowano obecności przeciwciał ANCA. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej opisano zagęszczenia śródmiąższowe w obu dolnych polach płucnych, jednak obecności tych zmian nie potwierdzono w badaniu wykonanym metodą tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości. Badanie histopatologiczne wycinka skórno-mięśniowego mięśnia naramiennego lewego nie wykazało zmian charakterystycznych dla zapalenia wielomięśniowego, natomiast wynik badania EMG przemawiał za procesem miogennym. Rozpoznano zapalenie wielomięśniowe.

W celu wykluczenia procesu nowotworowego wykonano mammografię, kolonoskopię (wyniki były prawidłowe) oraz gastroscopię, w której stwierdzono cechy refluksowego zapalenia przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. Zastosowano leczenie prednizonem w dawce 1 mg/kg m.c. oraz azatiopryną 150 mg/dobę i chlorochiną 250 mg/dobę.

Wobec braku pełnego efektu terapeutycznego (utrzymywało się znaczne osłabienie siły mięśniowej kończyn górnych i dolnych oraz wysokie wskaźniki stanu zapalnego – OB 75 mm po 1 godzinie, CRP 8 mg/dl) od marca do maja 2006 r. trzykrotnie podano cyklofosfamid dożylnie (pulsy i.v. po 1 g), uzyskując poprawę. Zastosowane leczenie było dobrze tolerowane. W tym czasie stopniowo zmniejszono dawkę prednizonu, w maju 2006 r. zwiększono dawkę azatiopryny do 200 mg/dobę.

Leczenie azatiopryną 200 mg/dobę, chlorochiną 250 mg/dobę oraz małymi dawkami steroidów (metyloprednizon 4–8 mg/dobę) kontynuowano aż do sierpnia 2008 r., kiedy pacjentka ponownie zgłosiła się do Kliniki z objawami zaostrzenia choroby: bóle mięśni, stawów rąk, stóp, kolanowych i barkowych, osłabienie siły mięśniowej, dotyczące głównie mięśni proksymalnych kończyn dolnych, ale również kończyn górnych. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone wskaźniki stanu zapalnego (OB 64 mm po 1 godzinie, CRP 9,3 mg/dl) i zwiększoną aktywność enzymów mięśniowych (CPK – 329 j./l, AspAT 53 j./l). W badaniu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (*high resolution computed tomography* – HRCT) były obecne obszary zagęszczeń śródmiąższowych płuc typu matowej szyby. Podjęto decyzję o odstawieniu azatiopryny oraz chlorochiny, zwiększeniu dawki glikokortykosteroidów do 12 mg metyloprednizonu dziennie oraz o ponownym leczeniu cyklofosfamidem i.v. Wstępnie planowano podanie 6 pulsów po 1 g w ciągu 6 miesięcy.

Po podaniu pierwszych czterech pulsów stan chorej się poprawiał, zredukowano więc stopniowo dawkę steroidów do 4 mg/dobę metyloprednizonu. W lutym 2009 r. podano piątą wlew cyklofosfamidu. Następnego dnia wystąpiło krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego z towarzyszącymi bólami brzucha, bez biegunki, bez objawów otrzewnowych, z prawidłową temperaturą ciała, bez pogorszenia parametrów czerwonych w morfologii krwi, bez zaburzeń w zakresie układu białokrwinkowego, z prawidłową liczbą płytek krwi. W kolonoskopii uwidoczono liczne pokryte włóknikiem owrzodzenia w dystalnym odcinku jelita grubego (70 cm). Zastosowano leczenie objawowe (witamina K, kroplówki z lidokainą i drotaweryną) oraz wlewki doodbytnicze z hydrokortyzonu (100 mg 2 razy/dobę przez 5 dni, następnie raz dziennie przez 2 dni), uzyskując ustąpienie dolegliwości w ciągu ok. 10 dni. Badanie histopatologiczne wycinków pobranych podczas badania endoskopowego wykazało niespecyficzne zapalenie błony śluzowej jelita. Wysunięto podejrzenie krwotocznego zapalenia jelita grubego stanowiącego powikłanie leczenia cyklofosfamidem i odstąpiono od podania szóstego wlewu leku. Nie obserwowano innych działań niepożądanych stosowanego leczenia. U chorej

ponownie zastosowano azatioprynę w dawce 150 mg/dobę, zmniejszono dawkę metyloprednizolonu do 2 mg/dobę. Stan kliniczny chorej zdecydowanie się poprawił, utrzymywały się przyspieszony OB do 37 mm po 1 godzinie, przy prawidłowej wartości CRP (0,7 mg/dl), oraz nieznacznie zwiększona aktywność AspAT (40 j./l), aktywność kinazy kreatynowej była w normie. W badaniu HRCT klatki piersiowej stwierdzono niewielką regresję zmian w postaci zmniejszenia strefy zagęszczeń miąższu płuc typu mlecznej szyby. W trakcie dalszej 2-letniej obserwacji u chorej nie nawracało krwawienie z przewodu pokarmowego, pacjentka nie skarżyła się na bóle brzucha ani biegunki, natomiast objawy zapalenia wielomięśniowego okresowo się nasilały i wymagały modyfikacji leczenia, jednak nie stosowano już cyklofosfamidu (w lipcu 2009 r. zwiększono dawkę metyloprednizolonu do 10 mg/dobę, we wrześniu/październiku 2009 r. podano rytuksymab, w marcu 2010 r., po kolejnym zaostreniu na początku tego roku, odstawiono azatioprynę i rozpoczęto leczenie cyklosporyną w dawce 100–200 mg/dobę).

Omówienie

Podawanie cyklofosfamidu w dożylnych pulsach jest uważane za stosunkowo bezpieczne, aczkolwiek możliwe działania niepożądane mogą być poważne [8]. Podczas stosowania leku mogą wystąpić powikłania ostre i odległe, które mogą być przeszkodą w kontynuowaniu leczenia. Za najczęstsze działania niepożądane uważa się nudności i wymioty oraz infekcje [4, 9]. Obserwuje się zaburzenia hematologiczne, przede wszystkim neutropenię i limfopenię, ale także małopłytkowość. Może wystąpić krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, istnieje ryzyko zaburzeń czynności gonad, w tym przedwczesnej menopauzy [8–10]. Należy brać też pod uwagę możliwość wtórnego rozwoju nowotworów [7]. Wśród rzadkich działań niepożądanych leku wymienia się zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH) [11, 12], działanie hepatotoksyczne [13], kardiotoksyczne (dotyczące raczej większych dawek cyklofosfamidu) [7], powikłania płucne [14], a także krwotoczne zapalenie jelita grubego [15, 16]. Częste są natomiast objawy jelitowe. Nierzadko obserwuje się biegunki, które w zależności od opisywanej grupy chorych występują z częstością od 2,6% do 33% [17–20]. Doniesienia dotyczące krwotocznego zapalenia jelita grubego są nieliczne. Ginzler i wsp. obserwowali 3 przypadki krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego wśród 75 chorych na toczeń rumieniowaty układowy leczonych dożylnymi, comiesięcznymi wlewami cyklofosfamidu [20]. Doniesienie Mehrothry [16] dotyczy biegunki z obecnością krwi i śluzu u chorego na raka płuca, ze

stwierdzonym w kolonoskopii obrazem podkrwawiającej błony śluzowej o ziarnistym wyglądzie. W tym przypadku cyklofosfamid był jedynym podejrzewanym czynnikiem etiologicznym, a ww. objawy ustąpiły w ciągu 3 tygodni po odstawieniu leku. Opisywane są przypadki krwotocznego zapalenia jelita grubego o etiologii infekcyjnej u pacjentów leczonych cyklofosfamidem, w tym wywołane przez cytomegalowirus (CMV), z obecnością wtrętów CMV w badaniu histopatologicznym, potwierdzonych badaniem immunohistochemicznym [21]. Jest także doniesienie o krwawieniu z dolnego odcinka jelita grubego w przebiegu zapalenia jelita grubego spowodowanego przez prątki niegruźlicze *Mycobacterium avium complex* (MAC) u chorego na kłębuszkowe zapalenie nerek, leczonego glikokortykosteroidami, cyklofosfamidem i plazmaferezami [22]. Te przypadki są przykładem oportunistycznych zakażeń jelitowych.

Cyklofosfamid jest lekiem, którego stosowanie często ograniczają działania niepożądane. W omawianym przypadku krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego najpewniej było związane z zastosowaniem tego leku. U opisanej pacjentki podobne objawy nie występowały ani wcześniej, ani później w ciągu 2 lat obserwacji. Kolonoskopia wykonana przed rozpoczęciem leczenia nie wykazała nieprawidłowości. Objawy krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego ustąpiły po miejscowym leczeniu hydrokortyzonem. Mogły one być związane bezpośrednio z działaniem leku na skutek uszkodzenia nabłonka błony śluzowej jako tkanki o stosunkowo wysokiej odnowie komórkowej.

Możliwość wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu cyklofosfamidu ogranicza terapię tym lekiem. Oprócz tych najczęstszych należy mieć na uwadze możliwy związek przyczynowo-skutkowy również w przypadku wystąpienia rzadszych powikłań, w tym krwotocznego zapalenia jelita grubego.

Piśmiennictwo

1. Dalakas MC, Hohlfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362: 971-982.
2. Lundberg I, Chung Y. Treatment and investigation of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 7-17.
3. Schnabel A, Reuter M, Gross WL. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1215-1220.
4. Okada M, Suzuki K, Matsumoto M, et al. Intermittent intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of active interstitial lung disease associated with collagen vascular diseases. *Mod Rheumatol* 2007; 17: 131-136.
5. Oddis CV. Current approach to the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 492-497.

6. Orzechowska-Juzwenko K. Leki układu immunologicznego i leki przeciwnowotworowe. W: Farmakologia t. 2. Kostowski W, Herman ZS (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003; 404-407.
7. Kovarsky J. Clinical pharmacology and toxicology of cyclophosphamide: emphasis on use in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1983; 12: 359-372.
8. Martin F, Lauwerys B, Lefèbvre C, et al. Side-effects of intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus* 1997; 6: 254-257.
9. Martin-Suarez I, D'Cruz D, Mansoor M, et al. Immunosuppressive treatment in severe connective tissue diseases: effects of low dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 481-487.
10. McDermott EM, Powell RJ. Incidence of ovarian failure in systemic lupus erythematosus after treatment with pulse cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 224-229.
11. Salido M, Macarron P, Hernández-García C, et al. Water intoxication induced by low-dose cyclophosphamide in two patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12: 636-639.
12. McCarron M, Wright GD, Roberts SD. Water intoxication after low dose cyclophosphamide. *BMJ* 1995; 311: 292.
13. Mok CC, Wong WM, Shek TW, et al. Cumulative hepatotoxicity induced by low-dose cyclophosphamide therapy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 845-846.
14. Langford CA. Complications of cyclophosphamide therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997; 254: 65-72.
15. Fortson WC, Tedesco FJ. Drug-induced colitis – a review. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 878-883.
16. Mehrotra TN. Hemorrhagic colitis after cyclophosphamide. *Lancet* 1966; 2: 345.
17. Durrani K, Papaliadis GN, Foster CS. Pulse IV cyclophosphamide in ocular inflammatory disease: efficacy and short-term safety. *Ophthalmology* 2004; 111: 960-965.
18. Stewart DJ, Morgan LR Jr, Verma S, et al. Pharmacology, relative bioavailability, and toxicity of three different oral cyclophosphamide preparations in a randomized, cross-over study. *Invest New Drugs* 1995; 13: 99-107.
19. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971-980.
20. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2219-2228.
21. Sakamoto O, Ando M, Yoshimatsu S, et al. Systemic lupus erythematosus complicated by CMV-induced hemophagocytic syndrome and colitis. *Intern Med* 2002; 41: 151-155.
22. Nguyen HN, Frank D, Handt S, et al. Severe gastrointestinal hemorrhage due to *Mycobacterium avium* complex in a patient receiving immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 232-235.