

ANNALES
ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS

ANNALS
OF THE POMERANIAN MEDICAL UNIVERSITY

R O C Z N I K I

POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ
W SZCZECINIE
TOM LII

SUPPLEMENT 2



Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie ukazują się od 1951 roku. Są wydawnictwem naukowym, ciągłym, recenzowanym i cytowanym m.in. w Index Medicus (Medline), Biological Abstract, Chemical Abstract. Dostępne w ponad 150 bibliotekach krajowych i zagranicznych.

Do druku przyjmowane są prace oryginalne i poglądowe oraz prezentujące ważną kazuistykę z zakresu nauk podstawowych, klinicznych oraz humanistyki medycznej autorów z Pomorskiej Akademii Medycznej oraz z innych ośrodków w kraju i za granicą.

Zamieszczony materiał publikowany jest i będzie według przyjętego schematu wydawniczego, w języku polskim lub angielskim, z krótkimi streszczeniami odpowiednio dla języka polskiego – po angielsku, a dla języka angielskiego – po polsku. Każdy tom obejmuje 3 części stałe: oryginalne prace naukowe o objętości 1–1,5 arkusza wydawniczego, w tym skondensowane rozprawy doktorskie, doniesienia naukowe itp.; kronikę PAM za poprzedni rok wraz z przemówieniem rektora na inauguracji roku akademickiego i spis jednostek naukowo-dydaktycznych oraz bibliografię dorobku piśmienniczego uczelni.

Od tomu 50 *Roczników PAM* zostały wprowadzone zmiany w edycji, które omówiono w regulaminie publikowania prac.

REGULAMIN PUBLIKOWANIA PRAC*

w *Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej*

Redakcja *Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej* przyjmuje oryginalne prace naukowe, w trybie ciągłym. Można publikować materiały ze wszystkich dziedzin nauk medycznych, również te, które są zbyt obszerne na zamieszczenie w czasopiśmie specjalistycznych.

Materiał powinien mieć nie więcej niż 20–25 stron maszynopisu formatu A-4, łącznie z rycinami, tabelami, podpisami i piśmiennictwem tylko cytowanym w tym dziele (ograniczonymi do minimum) oraz streszczeniami.

Manuskrypt napisany w języku polskim i angielskim, na białym papierze, bez wyróżnień. Zadrukowana może być tylko pierwsza strona kartki, druga pozostaje niezadrukowana (czysta). Używać należy 12-punktowej czcionki, z zachowaniem podwójnego odstępu między wierszami. Strony numerować kolejno, zaczynając od tytułowej. Numery stron umieszczać w dolnym, prawym rogu każdej strony. Zachować kolejność układu: strona tytułowa, tekst podstawowy, materiał ilustracyjny, piśmiennictwo.

Strona tytułowa

Imię i nazwisko autora (autorów); tytuł pracy w dwóch językach; miejsce uzyskania stopnia naukowego (dotyczy doktoratów) lub pracy autora (nazwa i adres placówki naukowej, tytuł i stopień naukowy jej kierownika); słowa kluczowe w dwóch językach wymienianych w katalogu MeSH; miejsce i nazwa instytucji, gdzie wykonano pracę; szczegółowe dane dotyczące dysertacji (dotyczy prac doktorskich – promotor, liczba: stron, rycin, tabel i piśmiennictwa).

Tekst podstawowy

S u m m a r y: streszczenie pracy w języku angielskim i/lub innym. Powinno się w nim znaleźć: cel badania lub próby, podstawowe procedury (wybór badanych w doświadczeniu, metody obserwacji lub analizy), główne wyniki (istotne dane i ich statystyczne znaczenie) oraz wnioski. Należy podkreślić nowe i istotne aspekty pracy. **W s t ę p:** podać cel artykułu i podsumować uzasadnienie wykonanego badania lub obserwacji z możliwością przywołania piśmiennictwa. **M e t o d y:** opisać w sposób łatwo zrozumiały dobór materiału badawczego oraz zastosowanych metod i statystyki. **W y n i k i:** przedstawić w tekście w logicznej kolejności. Nie powtarzać danych z tabel i rycin, podkreślić i podsumować tylko ważne obserwacje. **D y s k u s j a:** podkreślić należy nowe oraz ważne aspekty badania i wynikające z nich wnioski, nie powtarzać szczegółowo danych przedstawionych w rozdziałach Wstęp i Wyniki. Porównać własne obserwacje z innymi autorami, którzy wykonali zbliżone badania. **W n i o s k i:** powiązać z celami badania i przedstawić w sposób zwięzły. **Streszczenie strukturalne** (wstęp, materiał i metody, wyniki, konkluzje): w języku podstawowym pracy, zawierające kwintesencję tego, co jest w tekście, od 200 do 250 słów. **S k r ó t y** użyte w tekście po raz pierwszy należy podać w pełnym brzmieniu. Nie należy rozpoczynać zdania od skrótu. **L i c z b o w e w a r t o ś c i i s y m b o l e** wszystkich wielkości winny być podane wg międzynarodowego układu jednostek SI. **S ł o w a k l u c z o w e:** 3–6 terminów, nie powinny powtarzać słów zawartych w tytule pracy, wymienianych w katalogu MeSH.

Materiał ilustracyjny

Obejmuje ryciny (kreski – wykresy, diagramy oraz siatki – zdjęcia), tabele, tablice, opatrzone tytułami (pod rycinami, nad tabelami). Powinny być dostarczone na oddzielnych kartkach, z oznaczeniem góra–dół i kolejności numeracji wg cytowania w tekście. Osobną numerację posiadają ryciny i osobną tabele. Fotografie mikroskopowe powinny posiadać wewnętrzną skalę, a stosowane symbole, strzałki lub litery – wyraźnie uwidocznione na tle. Kolorów używać tylko wtedy, jeśli barwa czarno-biała nie odda istotny przekaz. Tytuły oraz inne informacje wewnętrzne na rycinach i w tabelach należy podać w języku polskim i angielskim. Na marginesie maszynopisu zaznaczyć numery tabel i rycin w miejscu, gdzie mają być wstawione.

Piśmiennictwo

Numerując, należy podawać w kolejności cytowania. Każdy numer piśmiennictwa należy zapisywać od nowej linii. Pozycji nie należy dublować. Cytowane w tekście piśmiennictwo podać w nawiasach kwadratowych, ze spacją między numerami. Podajemy nazwisko autora/-ów z pierwszymi literami imion. Przytaczamy wszystkich autorów, jeśli jest ich sześciu. Powyżej tej liczby – sześciu z dopiskiem *et al.* Tytuły periodyków powinny być skracane zgodnie ze sposobem przyjętym w Index Medicus (Medline).

Redakcja wymaga przedłożenia pracy w dwóch egzemplarzach wraz z wersją elektroniczną (dyskietka lub CD-ROM) z zaznaczeniem programu zapisu. Tekst powinien być zapisany w programie Word.

* Opracowany na podstawie wytycznych Międzynarodowego Komitetu Wydawców Czasopism Medycznych, opublikowanych w *Problemach Medycyny Nuklearnej* 1997, 11 (21), 67–87.

ANNALES
ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS

ANNALS
OF THE POMERANIAN MEDICAL UNIVERSITY

R O C Z N I K I

POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ
W SZCZECINIE
TOM LII

SUPPLEMENT 2



Redaktor naczelny
Editor-in-Chief
prof. dr hab. n. med. IRENEUSZ KOJDER

Redaktor naukowy
Scientific editor
dr hab. n. med. *Marek Brzosko*

Międzynarodowa Rada Naukowa
International Scientific Council
Prof. Dr. *Raymond Ardaillou* (Paryż, F), prof. dr hab. n. med. *Andrzej Cretti*,
Prof. Dr. *Antonio J.G. Ferreira* (Lizbona, P), prof. dr hab. n. med. *Janusz Fydryk*,
Prof. Dr. *Alan Gewirtz* (Filadelfia, USA), Prof. Dr. *Yücel Kanpolat* (Ankara, TR),
prof. dr hab. n. med. *Irena Karłowska*, Prof. Dr. *Koichi Kono* (Osaka, J),
prof. dr hab. n. med. *Ireneusz Kojder*, prof. dr hab. n. med. *Tadeusz Marcinkowski*,
Prof. Dr. *Falk Oppel* (Bielefeld, D), Prof. Dr. *Mary Osborn* (Getynga, D),
prof. dr hab. n. med. *Andrzej Paradowski*, Prof. Dr. *Wolfgang Straube* (Rostok, D),
prof. dr hab. n. med. *Eugeniusz Szmatoch*

Komitety redakcyjny
Editorial committee
prof. dr hab. n. med. *Dariusz Chlubek*, prof. dr hab. n. med. *Maria Jastrzębska*,
prof. dr hab. n. med. *Krystyna Pilarska*, prof. dr hab. n. med. *Maria Syryńska*,
prof. dr hab. n. med. *Andrzej Żyluk*, dr hab. n. med. *Aleksandra Kładna*,
dr hab. n. med. *Anna Machoy-Mokrzyńska*, dr hab. n. med. *Alicja Walczak*,
mgr *Dagmara Budek*, mgr *Bożena Gottschling*

Tłumacz redakcji
Editorial translator
dr n. med. *Tomasz Dutkiewicz*

Redakcja techniczna i korekta
Technical editor and proofreader
Bożena Gottschling
Wojciech Markowski
Ryszard Sędkiewicz

© Copyright by Pomorska Akademia Medyczna, 2006

Adres redakcji
Editorial office address
Pomorska Akademia Medyczna
70-204 Szczecin, ul. Rybacka 1
www.ams.edu.pl
wydawnictwo@pam.szczecin.pl

WYDAWNICTWO POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
Wydanie I. Nakład 350 egz. Format A-4. Objętość: ark. druk. 14,3.
Skład komputerowy, druk i oprawa: PPH ZAPOL Dmochowski, Sobczyk, Spółka jawna
71-062 Szczecin, tel./fax 091 431 10 21, e-mail: zarzad@zapol.com.pl

SPIS TREŚCI

1.	<i>Witold Thustochowicz</i> Racjonalne podejście do terapii reumatoidalnego zapalenia stawów.	5
2.	<i>Lidia Ostanek, Marcin Milchert</i> Cięża w chorobach układowych tkanki łącznej.	11
3.	<i>Agnieszka Dąbrowska-Zimoń, Marek Brzosko</i> Reumatologiczne zespoły paranowotworowe – przegląd literatury	17
4.	<i>Małgorzata Thustochowicz</i> Cyklosporyna skojarzona z innym lekiem podstawowym w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów.	23
5.	<i>Matylda Sierakowska, Anna Karpińska, Stanisław Sierakowski, Elżbieta Krajewska-Kulak, Iwona Kamieńska, Izabela Domysławska</i> Jakość życia pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa	29
6.	<i>Krzysztof Prajs, Jacek Fliciński, Iwona Brzosko, Hanna Przepiera-Będzak, Lidia Ostanek, Marek Brzosko</i> Jakość życia i aktywność choroby u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów	39
7.	<i>Dominik Majewski, Mariusz Puszczewicz, Aleksandra Tuchocka-Piotrowska, Aleksandra Kołczewska</i> Zapalenie wielomięśniowe – trudności diagnostyczne	45
8.	<i>Małgorzata Łukjanowicz, Danuta Bobrowska-Snarska, Marek Brzosko</i> Współistnienie niedoczynności tarczycy i zapalenia wielomięśniowego lub skórno-mięśniowego.	49
9.	<i>Beata Walkowiak, Ryszard Żaba, Zbigniew Żaba, Katarzyna Mikołajczyk, Grzegorz Grzybowski, Włodzimierz Samborski</i> Martwicze zapalenie powięzi u chorego z zakażeniem wirusowym wątroby typu C leczonego interferonem alfa. Opis przypadku	57
10.	<i>Katarzyna Mikołajczyk, Ryszard Żaba, Beata Walkowiak, Grzegorz Grzybowski, Włodzimierz Samborski</i> Zespół hipereonzyfiliowy – opis przypadku	65
11.	<i>Paweł Hrycaj</i> Zapalenie tkanki podskórnej (<i>panniculitis</i>) u 32-letniego mężczyzny	71
12.	<i>Danuta Bobrowska-Snarska, Lidia Ostanek, Edyta Płońska, Marek Brzosko</i> Tetrapareza spastyczna i skrzeplina wewnątrzsercowa u mężczyzny jako pierwsze objawy zespołu antyfosfolipidowego	75
13.	<i>Marek Wódecki, Beata Butkiewicz-Trzcńska, Marek Brzosko</i> Hemochromatoza – choroba, także reumatyczna	81
14.	<i>Mariusz J. Puszczewicz, Aleksandra Tuchocka-Piotrowska, Dominik Majewski, Aleksandra Kołczewska</i> Przypadek współwystępowania młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i stwardnienia rozsianego	85
15.	<i>Aleksandra Tuchocka-Piotrowska, Mariusz Puszczewicz, Aleksandra Kołczewska, Dominik Majewski</i> Reakcja przeszczep przeciwko gospodarzowi jako przyczyna objawów naśladujących zespół Sjögrena – opis przypadku.	89
16.	<i>Katarzyna Fischer, Marek Brzosko, Anna Walecka, Lidia Ostanek, Marcin Sawicki</i> Przeciwciała przeciw komórkom endotelialnym – czynnik ryzyka miażdżycy u chorych na toczeń rumieniowaty układowy.	95
17.	<i>Ewa Gajewska, Włodzimierz Samborski</i> Zastosowanie diagnostyki według Wojty dla wczesnego wykrycia zaburzeń w rozwoju oraz wpływ czynników takich jak punktacja w skali według Apgar oraz asymetria ułożenia u dzieci z bardzo małą masą ciała.	101
18.	<i>Magdalena Atarowska, Włodzimierz Samborski</i> Problemy z ustaleniem diagnozy fibromialgii – opis przypadku	105
19.	<i>Jacek Fliciński, Marcin Milchert, Lidia Ostanek, Iwona Brzosko, Hanna Przepiera-Będzak, Krzysztof Prajs, Marek Brzosko</i> Choroba Stilla u dorosłych	111

CONTENTS

1.	<i>Witold Thustochowicz</i> Rational therapeutic approach in rheumatoid arthritis	5
2.	<i>Lidia Ostanek, Marcin Milchert</i> Pregnancy associated with connective tissue disease	11
3.	<i>Agnieszka Dąbrowska-Zimoń, Marek Brzosko</i> A review of paraneoplastic rheumatic syndromes	17
4.	<i>Małgorzata Thustochowicz</i> Cyclosporine combined with another basic drug for the management of rheumatoid arthritis	23
5.	<i>Matylda Sierakowska, Anna Karpińska, Stanisław Sierakowski, Elżbieta Krajewska-Kulak, Iwona Kamińska, Izabela Domysławska</i> Quality of life of patients with ankylosing spondylitis	29
6.	<i>Krzysztof Prajs, Jacek Fliciński, Iwona Brzosko, Hanna Przepiera-Będzak, Lidia Ostanek, Marek Brzosko</i> Quality of life and activity of disease in patients with rheumatoid arthritis	39
7.	<i>Dominik Majewski, Mariusz Puszczewicz, Aleksandra Tuchocka-Piotrowska, Aleksandra Kołczewska</i> Diagnostic difficulties in polymyositis	45
8.	<i>Małgorzata Łukjanowicz, Danuta Bobrowska-Snarska, Marek Brzosko</i> Coexistence of hypothyroidism with polymyositis or dermatomyositis	49
9.	<i>Beata Walkowiak, Ryszard Żaba, Zbigniew Żaba, Katarzyna Mikołajczyk, Grzegorz Grzybowski, Włodzimierz Samborski</i> Necrotizing fasciitis in a patient during interferon-alpha treatment for hepatitis C virus infection: case report	57
10.	<i>Katarzyna Mikołajczyk, Ryszard Żaba, Beata Walkowiak, Grzegorz Grzybowski, Włodzimierz Samborski</i> The hypereosinophilic syndrome: case report	65
11.	<i>Paweł Hrycaj</i> Panniculitis in a 32-year-old man	71
12.	<i>Danuta Bobrowska-Snarska, Lidia Ostanek, Edyta Płońska, Marek Brzosko</i> Spastic tetraparesis and heart thrombus in a male patient as first symptoms of the antiphospholipid syndrome	75
13.	<i>Marek Wódecki, Beata Butkiewicz-Trzcińska, Marek Brzosko</i> Hemochromatosis – disease of concern of rheumatologist	81
14.	<i>Mariusz J. Puszczewicz, Aleksandra Tuchocka-Piotrowska, Dominik Majewski, Aleksandra Kołczewska</i> Coincidence of juvenile idiopathic arthritis and multiple sclerosis: case report	85
15.	<i>Aleksandra Tuchocka-Piotrowska, Mariusz Puszczewicz, Aleksandra Kołczewska, Dominik Majewski</i> Graft-versus-host disease as the cause of symptoms mimicking Sjögren's syndrome	89
16.	<i>Katarzyna Fischer, Marek Brzosko, Anna Walecka, Lidia Ostanek, Marcin Sawicki</i> Antiendothelial cell antibodies as a risk factor of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus	95
17.	<i>Ewa Gajewska, Włodzimierz Samborski</i> Application of Vojta's method for early detection of developmental disturbances in very low birthweight infants with regard to apgar score and asymmetric body position	101
18.	<i>Magdalena Atarowska, Włodzimierz Samborski</i> Difficulties with diagnosis of fibromyalgia: case report	105
19.	<i>Jacek Fliciński, Marcin Milchert, Lidia Ostanek, Iwona Brzosko, Hanna Przepiera-Będzak, Krzysztof Prajs, Marek Brzosko</i> Adult-onset Still's disease	111

WITOLD TŁUSTOCHOWICZ

RACJONALNE PODEJŚCIE DO TERAPII REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW

RATIONAL THERAPEUTIC APPROACH IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego CSK MON w Warszawie
ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Witold Tlustochowicz*

Summary

The natural course of rheumatoid arthritis inevitably leads to joint damage and reduced life expectancy. Therefore, active treatment of rheumatoid arthritis is indispensable. Although the etiology still remains unknown resulting in unsuccessful prophylaxis and incurability of rheumatoid arthritis, learning more about its pathophysiology broadens the spectrum of therapeutic possibilities. The aim of treatment is remission of the disease. Current standards of treatment are based on the idea to start aggressive treatment as early as possible to suppress the activity of the disease. This can be achieved by pharmacotherapy and rehabilitation. Physiotherapy is supplementary but there is no room for spa treatment or alternative therapies. Treatment should be introduced immediately because the “window” for successful change in the natural course of the disease covers the first three months since onset. Diagnostic difficulties during this period support the idea of “early arthritis” and “early rheumatoid arthritis”. Glycocorticosteroids at a dose suitable to suppress inflammation represent the first-line treatment. Basic therapy which usually is synonymous for methotrexate 15–25 mg once weekly should be introduced from the 4th month at the latest. In case of methotrexate intolerance, leflunomide is an alternative. Lack of efficacy of monotherapy with these drugs mandates the combination therapy of methotrexate with leflunomide, cyclosporine or sulphasalazine together with hydroxychloroquine. The use of two latter drugs should be limited due to their low efficacy. Patients refractory to combination therapy should be considered as candidates to anticytokine drugs or to lymphocyte B depleting drugs. However, it should be emphasized that their high efficacy is achieved only in

combination with full doses of methotrexate. The same rules should be applied to therapeutic decisions in elderly patients and in patients with long history of rheumatoid arthritis. However, lower doses of the drugs should be used at initiation of therapy. Contraindications related to side effects and concomitant diseases should be considered. In these groups, glycocorticosteroids play a more important role and cyclophosphamide is used more frequently. Surgical treatment should be reserved for patients with advanced disease. Total joint replacement is an effective method for large joints. Synovectomy should be done only exceptionally when all options of pharmacotherapy were ineffective.

Key words: rheumatoid arthritis – treatment.

Streszczenie

W swoim naturalnym przebiegu reumatoidalne zapalenie stawów prowadzi nieuchronnie do zniszczenia stawów i skrócenia życia chorego – uzasadnione jest więc jego aktywne leczenie. Pomimo iż etiologia choroby jest nieznana, co powoduje brak profilaktyki i jej nieuleczalność, lepsze poznanie patofizjologii pozwoliło na znaczne rozszerzenie możliwości terapeutycznych, a celem staje się uzyskanie remisji. Aktualnie obowiązujące schematy opierają się na założeniu, że leczenie należy zacząć możliwie jak najwcześniej i agresywnie, aby maksymalnie stłumić aktywność choroby. Uzyskuje się to przez szerokie stosowanie farmakoterapii i rehabilitacji; fizykoterapia odgrywa pomocniczą rolę, natomiast brak jest miejsca na balneoterapię i metody alternatywne.

Ponieważ „okno możliwości” zmiany przebiegu choroby obejmuje pierwsze trzy miesiące jej trwania, leczenie należy zacząć natychmiast po wystąpieniu cech zapalenia stawów. Wobec trudności diagnostycznych w tym okresie uzasadnione jest wprowadzenie rozpoznania „wczesnego zapalenia stawów” i „wczesnego reumatoidalnego zapalenia stawów”. Lekiem pierwszorzutowym stają się doustne glikokortykosteroidy stosowane w dawce umożliwiającej opanowanie zapalenia. Najpóźniej od 4. miesiąca powinny one być połączone z lekiem podstawowym – zwykle jest to metotreksat w tygodniowej dawce 15–25 mg. W przypadku nietolerancji tego leku alternatywą staje się leflunomid. Brak skuteczności pełnej dawki każdego z nich nakazuje wdrożenie leczenia skojarzonego – zwykle jest to metotreksat z leflunomidem, cyklosporyną lub sulfasalazyną wraz z arechiną. Dwa ostatnie leki, ze względu na małą skuteczność w monoterapii, powinny być stosowane jedynie wyjątkowo. W przypadkach opornych na takie postępowanie należy rozważyć leczenie lekami antycytokinowymi lub powodującymi deplecję limfocytów B, trzeba jednak podkreślić, że wysoką ich skuteczność uzyskuje się jedynie w połączeniu z pełnymi dawkami metotreksatu. W wyborze leczenia u osób z wieloletnim przebiegiem choroby i starszych należy kierować się tymi samymi zasadami, ale należy zaczynać od dawek mniejszych, rozważyć przeciwwskazania wobec współistnienia powikłań i innych chorób, większą rolę mogą odgrywać glikokortykosteroidy, częściej stosuje się cyklofosfamid. Leczenie chirurgiczne należy zarezerwować dla chorych z zaawansowaną chorobą; dobre efekty daje protezoplastyka dużych stawów. Natomiast synowektomia powinna być stosowana jedynie wyjątkowo, po uprzednim wykorzystaniu wszystkich możliwości leczenia farmakologicznego.

H a s ł a: reumatoidalne zapalenie stawów – leczenie.

*

W swoim naturalnym przebiegu reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) prowadzi nieuchronnie do zniszczenia stawów, a tym samym do wieloletnich cierpień i kalectwa chorego. Obok stawów zajmuje ono także narządy wewnętrzne, a najcięższymi powikłaniami są: skrobiawica nerek z ich niewydolnością, włóknienie płuc, zapalenie osierdzia i mięśnia sercowego, osteoporoza ze złamaniami – konsekwencją tego, obok pogorszenia jakości życia, jest jego skrócenie. Są to wystarczające przesłanki uzasadniające silną ingerencję w procesy patologiczne.

Etiologia choroby jest w dalszym ciągu nieznana, ale stanowi kombinację podłoża genetycznego z nieznanym zewnętrznym czynnikiem wywołującym. Brak znajomości tegoż powoduje, że nieznane są metody zapobiegania chorobie, a ona sama jest nieuleczalna. Jednak zdecydowanie lepsze zrozumienie patofizjologii zapalenia pozwoliło na znaczne rozszerzenie możliwości terapeutycznych. Przede wszystkim wiadomo, że opracowana w latach 50. ubiegłego wieku tzw. „piramida terapeutyczna”, opierająca

się na strachu przed powikłaniami leczenia preparatami wówczas dostępnymi, była zdecydowanie nieskuteczna. Choroba postępowała ciągle i prowadziła po 20 latach do inwalidztwa u 59% chorych, po drodze zdecydowanie pogarszając jakość życia ze względu na cierpienie, zmęczenie, depresję, ograniczenie sprawności i utratę pracy. Olbrzymie były ekonomiczne koszty choroby, zarówno bezpośrednie (koszt leczenia), jak i pośrednie (utrata zdolności produkcyjnych). Koszty bezpośrednie wzrastały proporcjonalnie do stopnia upośledzenia przez chorobę, a ponad 50% z nich stanowiły koszty hospitalizacji nieskutecznie leczonych pacjentów. Koszty pośrednie, wynikające z nieprodukcyjności, są w RZS większe niż w zdecydowanie częstszej chorobie zwyrodnieniowej. Skuteczność leczenia rzutuje także na śmiertelność. W czasach „piramidy” chorzy żyli średnio 3–7 lat krócej niż normalna populacja. Wykazano, że po 10 latach obserwacji pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie metotreksatem (Mtx) umierali 5,6 razy częściej niż ci, którzy na nie zareagowali. Ogólnie leczenie tym lekiem zmniejsza śmiertelność aż o 60%, a oczekuje się, że leczenie nowymi lekami biologicznymi jeszcze poprawi ten wynik [1, 2, 3, 4, 5].

Trzymanie się „piramidy terapeutycznej” uznano za błędne i została ona zarzucona kilkanaście lat temu. Obecnie obowiązujące schematy, znane jako odwrócona piramida, terapia pomostowania w górę lub dół, strategia zębów piły, strategia tarczy strzelniczej itp., opierają się na wspólnych założeniach: leczenie należy zacząć tak wcześnie, jak tylko to jest możliwe, maksymalnie zdławić aktywność choroby, chorzy o aktywnym początku schorzenia powinni być leczeni bardziej agresywnie, silniejszymi lekami. „Okno możliwości” zmiany przebiegu RZS obejmuje okres od chwili wystąpienia zapalenia do czasu pojawienia się zmian radiologicznych. Jest to zwykle czas trwania choroby krótszy niż 3 miesiące i ten okres przyjęto jako „wczesne” leczenie. Jeśli choroba stanie się bardziej agresywna i zaawansowana, trudniej podda się terapii, a poprawa prawdopodobnie nigdy nie będzie taka duża, jak po leczeniu wczesnym. Tylko w Austrii 70% chorych otrzymuje leczenie w ciągu 3,5–4 miesięcy od początku choroby, w innych krajach Europy jedynie 50% trafia do reumatologa w pierwszych 6 miesiącach. Wielu widzianych jest przez reumatologa po roku i dłuższym czasie trwania choroby – jak wynika z obserwacji własnych jest to niemal regułą w warunkach Polski. Wczesne wdrożenie leczenia powoduje zatrzymanie tworzenia nadżerek, opóźnienie leczenia tylko o 4 miesiące zwiększa 4-krotnie ich liczbę po 2 latach, a należy pamiętać, że nadżerki są wyrazem nieodwracalności zmian chorobowych [1, 2, 3, 4].

Istotnym czynnikiem przekonującym przeciętnego lekarza do wdrożenia leczenia jest ustalenie rozpoznania RZS. Stawia się je w oparciu o powszechnie znane kryteria Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego z 1987 r. Należy jednak podkreślić, że zostały one stworzone do badań naukowych i retrospektywnych, a są mało przydatne w praktyce codziennej, zwłaszcza w diagnostyce różnicowej wczesnego zapalenia stawów. Uważane za najbardziej pa-

tognomiczne podskórne guzki reumatoidalne występują tylko u 20–30%, raczej po wielu latach trwania choroby, zwłaszcza u tzw. surowiczo dodatnich chorych. Identyczne guzki występują również w gorączce reumatycznej i toczniu układowym, prawie identyczne w dnie stawowej. U osób starszych choroba zaczyna się zwykle zapaleniem dużych stawów (barkowych, łokciowych, biodrowych), jednym do trzech i niesymetrycznie, spełniając kryteria rozpoznania polimialgii reumatycznej, a nie RZS. Dopiero po kilku miesiącach dochodzi do zajęcia stawów rąk. Czynn timerumatoidalny obecny jest u około 70–80% chorych na RZS, ale po paru latach jego trwania, we wczesnym okresie stwierdzany jest tylko u 32–66%. Trzeba także pamiętać, że jest on wysoce nieswoisty i obecny u 5% młodych i 20% starszych (po 65. roku życia) osób zdrowych. Najbardziej typowe zmiany – nadżerki, stwierdzane są u 25% chorych w pierwszych 3 miesiącach, u 31–60% po roku, u 64–75% po 2 latach, a dopiero po 5 latach u 86%. Wczesne leczenie opóźnia ich powstawanie i po roku stwierdzane są tylko u 25% chorych, a ich pojawienie się należy traktować jako niepowodzenie leczenia. Omówione realia powodują, że w czasie pierwszej wizyty, jeśli choroba trwa krócej niż 6 miesięcy, pewne rozpoznanie możliwe jest do ustalenia tylko u 46% chorych (RZS u 19%, reaktywne zapalenie u 11%, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa u 5%, polimialgia reumatyczna u 5%, łuszczycowe zapalenie stawów u 5%, inne u 3%). Po roku od wystąpienia zapalenia stawów 40% ma charakter zapalenia reumatoidalnego, 20% innych, u 40% chorych zapalenie ustępuje, co budzi zrozumiałą obawę o ich nieuzasadnione leczenie. Jednak po 5 latach aż 65% chorych spełnia kryteria RZS, a więc ostatnią grupę stanowią chorzy, którzy byli w okresie remisji po leczeniu [6, 7, 8].

Celem poprawienia czułości diagnostycznej próbuje się wprowadzać nowe testy i techniki badawcze. Takimi są testy wykrywające przeciwciała przeciw fillagrynie (antykeratynowe, przeciwokoładrowe, antyfillagrynowe), z których najnowsza wersja nosi nazwę przeciwciał antycytrulinowych (aminokwas wykrywany we wszystkich powyższych testach). Uważa się, że są one wysoce specyficzne dla RZS, występują niezależnie od czynn timerumatoidalnego, a więc również u chorych bez tego czynn timer, we wcześniejszym okresie choroby być może są czynn timer prognostycznym złego rokowania. W badaniach własnych stwierdzono je u 80% chorych, a więc nieco częściej niż czynnik reumatoidalny, a cechowały się swoistością 87%, czyli wyraźnie mniejszą niż podawane jest to w piśmiennictwie. Obok RZS, w niskich mianach, występują również w innych zapaleniach stawów, a sporadycznie także w chorobach niezapalnych. Dodanie ich oznaczania do oznaczania obecności czynn timerumatoidalnego poszerza czułość diagnostyki laboratoryjnej do 85%, a równoczesne stwierdzenie obydwu rodzajów przeciwciał podnosi swoistość do 99%. Nie udało się uchwycić związku występowania tych przeciwciał z przebiegiem choroby. Uważa się, że powinny one stanowić istotne uzupełnienie standardowej diagnostyki zapaleń stawów, zwłaszcza należy je wykonywać u chorych

z ujemnym odczynem Waalera i Rosego oraz u chorych, u których pomimo obecności czynn timerumatoidalnego obraz zapalenia stawów nie jest jednoznaczny. Trzeba jednak pamiętać, że podobnie jak inne testy laboratoryjne muszą być interpretowane łącznie z obrazem klinicznym [9].

Ponieważ klasyczne zmiany radiologiczne są późne, gdyż obrazują uszkodzenia kości podchrzęstnej, w działalności własnej stosowane są inne techniki pozwalające na obrazowanie chrząstki i tkanek otaczających staw. Rezonans magnetyczny (MRI) pozwala na uwidocznienie nadżerek kostnych u 50% chorych bez ich obecności w klasycznym badaniu radiologicznym rąk, obiektywną ocenę zapalenia błony maziowej stawów i pochewek ścięgni stych oraz cechuje się wysoką powtarzalnością. Olbrzymią jego zaletą jest uwidocznianie tzw. obrzęku szpiku – miejsca nacieczenia kości przez komórki zapalne, który to naciek prowadzi do powstania w tym miejscu nadżerki. Wadami tej metody są: wysoki koszt, trudna dostępność aparatury, a przede wszystkim niski komfort badania. Chory przez 30 minut musi pozostać w bezruchu, w niewygodnej pozycji, bardzo trudnej do utrzymania ze względu na ból i sztywność towarzyszące zapaleniu [10, 11]. Dlatego też szerzej stosowane jest badanie ultrasonograficzne stawów rąk, które cechuje się podobną do MRI czułością w obrazowaniu nadżerek, pozwala na obiektywną ocenę zapalenia błony maziowej stawów i pochewek ścięgni stych. Cechuje się przy tym dużą dostępnością, stosunkowo niskim kosztem i wysokim komfortem badania dla chorego. Podstawową wadą jest jednak duża subiektywność metody, a doświadczenie badającego ma olbrzymi wpływ na uzyskiwane wyniki. W doświadczeniu własnym, celem potwierdzenia zapalenia stawów, uzasadnione było wykonanie badania jedną z tych dwu metod u chorych z zapaleniem stawów bez nadżerek oraz w wątpliwych przypadkach (bardziej przydatny był MRI). Ultrasonografia staje się cennym narzędziem w monitorowaniu aktywności procesu chorobowego. Być może w wykryciu i monitorowaniu ciężkości zapalenia bardziej przydatna okaże się scyntygrafia kości [11, 12].

Za wskaźniki złego rokowania uważa się wystąpienie uogólnionego zapalenia stawów z zajęciem zarówno drobnych, jak i dużych stawów, wystąpienie zmian pozastawowych, zwłaszcza guzków reumatoidalnych i zapalenia naczyń, wysokie wartości odczynu opadania krwinek i białka C-reaktywnego, wczesne pojawienie się nadżerek kostnych, obecność antygenu HLA DR4 [8]. Trudności diagnostyczne powodują, że uzasadnione jest wprowadzenie rozpoznań „wczesne RZS” i „wczesne nieodróżnicowane zapalenie stawów” dla określenia zapaleń trwających krócej niż 3 miesiące. Za „wczesne RZS” należy uznać zapalenie wielostawowe z obecnością czynn timerumatoidalnego lub nadżerek nawet, gdy trwa ono krócej niż 3 miesiące. Za „wczesne nieodróżnicowane zapalenie stawów” należy uznać te zapalenia, które trwają krócej niż 3 miesiące i nie spełniają kryteriów „wczesnego RZS”, reaktywnego zapalenia stawów, choroby tkanki łącznej, wirusowego zapalenia stawów lub podobnej choroby [3, 13].

Idealnym celem leczenia jest osiągnięcie remisji, zadowalające jest uzyskanie małej aktywności choroby (wg DAS wartość 3,2–2,6, wg kryteriów ACR poprawy większej niż 70%). Podstawą leczenia jest farmakoterapia, którą należy wdrożyć u każdego chorego z zapaleniem stawów, najlepiej przed 3. miesiącem trwania choroby, niezależnie od tego czy ustalono ostateczne rozpoznanie, czy też nie [3]. Powinna ona trwać w różnej formie do końca życia chorego. Przez cały okres leczenia powinna być łączona z rehabilitacją, którą należy stosować zwłaszcza w okresie zaostrzeń. Unieruchomienie chorego czy też pojedynczego stawu, co jest często praktykowane, trzeba traktować jako błąd w sztuce. Fizykoterapia w każdej postaci (również krioterapia) ma niewielkie działanie przeciwbólowe, zwłaszcza u chorych w nią wierzących. Stanowi więc leczenie uzupełniające w okresach zaostrzeń, gdyż może ułatwiać rehabilitację chorego. Natomiast z naciskiem trzeba podkreślić, że nie ma żadnego wpływu na przebieg choroby i odległe rokowanie. Podobnie balneoterapia nie ma żadnego wpływu na przebieg choroby, a jeśli leczenie sanatoryjne prowadzi do opóźnienia we wdrożeniu właściwego leczenia, wówczas jest szkodliwe dla chorego. Najciężej chorzy są ci, którzy bezgranicznie uwierzyli w leczenie sanatoryjne, jak również w inne „cudowne” metody terapii: homeopatię, ziołolecznictwo, bioenergoterapię itp.

Lekiem pierwszego rzutu u chorego z zapaleniem stawów są glikokortykosteroidy w dawce 10–60 mg prednizonu na dobę, u tych z zapaleniem trwającym krócej niż 3 miesiące stanowią jedyną formę leczenia. U spełniających kryteria „wczesnego RZS” już przed 3. miesiącem oraz u wszystkich, u których zapalenie utrzymuje się dłużej niż 3 miesiące (po tym okresie czasu nie ma już „samoistnych” remisji) należy dodać lek modyfikujący przebieg choroby – podstawowy. Wczesne leczenie sterydami ułatwia diagnozę, gdyż utrzymywanie się zapalenia, pomimo ich stosowania, przemawia za rozpoznaniem RZS. Powinny one być utrzymywane do czasu wystarczającego na zadziałanie leku podstawowego. Innym wskazaniem do ich stosowania jest terapia pomostowa w okresie zmiany leków podstawowych, sporadycznie wspomaganie działania leku podstawowego w przewlekłym leczeniu. W przypadku wysięku bardzo istotne jest podanie dostawowo glikokortykosteroidów [2, 3, 6].

Lekiem podstawowym, od którego należy zacząć leczenie jest Mtx w dawce tygodniowej 15 mg (wg standardów amerykańskich należy zacząć od 10 mg i co miesiąc zwiększać dawkę tygodniową o 2,5–5 mg, aż do uzyskania poprawy bądź dawki 25 mg). Podawany jest w 2 godziny po jedzeniu, w dawce jednorazowej, natomiast gdy powoduje dolegliwości dyspeptyczne, wówczas dzieli się go na dwie dawki w tym samym dniu. Wyjątkowo stosuje się go w dawkach podzielonych w tygodniu. Metotreksat jest obecnie najlepszym lekiem, skutecznym u 70–80% chorych. Przeciwwskazaniem do jego zastosowania jest niewydolność nerek w każdej postaci, ciężkie uszkodzenie wątroby i uczulenie na lek, przeciwwskazaniami względnymi są łagodniejsze uszkodzenia wątroby, alkoholizm,

otyłość, planowana ciąża. Lek powinien być odstawiony u kobiet na 4–6, a u mężczyzn na 2–3 miesiące przed planowanym poczęciem. Obecnie wiadomo, że nie powoduje on włóknienia płuc.

Jak wynika ze wstępnych badań własnych, najcięższe zwłóknienia płuc obserwuje się u chorych nigdy nie leczonych lekami podstawowymi (o naturalnym przebiegu choroby) bądź leczonych nieskutecznie arechiną lub sulfasalazyną. W przypadku stwierdzenia włóknienia płuc zaleca się kontrolne zdjęcie klatki piersiowej co 6 miesięcy. Najcięższym, ale bardzo rzadkim powikłaniem jest uszkodzenie szpiku, częstszym – wzrost aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi. Jeśli przekracza on 3-krotnie normę, to jest wskazaniem do zaprzestania leczenia tym lekiem. Podstawową wadą zarówno Mtx, jak i innych leków modyfikujących przebieg choroby jest to, że działają dopiero po 6–8 tygodniach, a w tym czasie choroba postępuje, chory cierpi i nie może wykonywać ćwiczeń rehabilitacyjnych. Dlatego też zalecane jest omówione powyżej pomostowe podanie małych dawek glikokortykosteroidów; zwykle jest to odpowiednik 10–15 mg prednizonu dziennie. Wyjątkowo, w najcięższych przypadkach, stosuje się dożylnie 1–3 pulsy metylprednizolonu w dawce 1,0 g [5]. Stosując glikokortykosteroidy, należy pamiętać, że w każdym przypadku zalecenia dawki dziennej > 5 mg prednizonu na dłużej niż 3 miesiące należy podać 800–1000 mg wapnia elementarnego dziennie z 400–800 j. wit. D lub 1 µg alfacalcidolu, lub 0,5–1,0 µg calcitriolu. Leczenie to jest wystarczające przy dawce dziennej sterydów < 15 mg. Badanie densytometryczne metodą DEXA kręgosłupa lędźwiowego i biodra należy wykonać u wszystkich chorych, którzy przyjmują dziennie odpowiednik 7,5 mg prednizonu lub więcej, oraz u tych, u których leczenie będzie dłuższe niż 6 miesięcy, niezależnie od dawki. Przy wartości T-score-1,5 dla pomiarów DEXA w kręgosłupie lub końcu bliższym kości udowej należy równocześnie podać bisfosfoniany [14]. Niesteroidowe leki przeciwzapalne nie wnoszą nic istotnego w leczeniu zapaleń stawów i raczej nie powinny być stosowane. Jeśli jednak będą zastosowane, wówczas należy je połączyć z inhibitorem pompy protonowej w celu osłony błony śluzowej żołądka.

Pierwszą kontrolę skuteczności leczenia Mtx należy przeprowadzić po 2–3 miesiącach jego stosowania. Jeśli chory odnotował zdecydowaną poprawę (ponad 70% w stosunku do wartości wyjściowych), to trzeba utrzymać leczenie Mtx, dodać kwas foliowy w jednorazowej dawce tygodniowej odpowiadającej dawce Mtx w dniu następnym po nim i stopniowo odstawić glikokortykosteroidy. Jeśli po odstawieniu glikokortykosteroidów w 6. miesiącu leczenia w dalszym ciągu utrzymuje się poprawa, wówczas można stopniowo, co 2–3 miesiące, zmniejszać dawkę Mtx. Obowiązkowa jest okresowa (początkowo co 1–2 miesiące, dalej co 3–6 miesięcy) kontrola morfologii krwi (należy zwrócić również uwagę na objętość krwinki, pamiętając, że Mtx jest antymetabolitem kwasu foliowego) i aktywności transaminaz. Jeżeli po 3 miesiącach poprawa jest mniej-

sza, zdecydowanie należy zwiększać dawkę Mtx do 20–25 mg/tydzień, uzupełniając kwasem foliowym w dawce 15 mg/tydzień i utrzymując leczenie glikokortykosteroidami. Gdy po kolejnych 3 miesiącach uzyska się poprawę, to należy postępować analogicznie, jak po dawce 15 mg/tydzień. Jeśli brak jest poprawy, należy dodać inny lek podstawowy, najlepiej leflunomid w dawce 20 mg dziennie. Jeżeli jest on niedostępny, wówczas innymi metodami są dodanie cyklosporyny w dawce 2,5–3, 5 mg/kg. c.c. dziennie bądź sulfasalazyny w dawce 2,0 g dziennie w połączeniu z 250 mg arechiny dziennie. Po uzyskaniu poprawy należy stopniowo odstawić sterydy, a następnie zredukować dawkę Mtx aż do momentu pojawienia się zaostrzenia. Jeśli w dalszym ciągu brak jest poprawy, chory powinien być zakwalifikowany do leczenia lekami antycytokinowymi: infliksimabem, etanerceptem lub adalimumabem. Należy pamiętać, że najlepsze rezultaty z użyciem tych leków osiągnięto, gdy były skojarzone z leczeniem Mtx. W badaniach własnych uzyskiwano wyraźną poprawę u 65–80% chorych, u 20–35% było jej brak lub była niezadowalająca [2, 13, 15, 16, 17].

W przypadku zgłaszania przez chorego działań niepożądanych Mtx (najczęściej są to dolegliwości dyspeptyczne, osłabienie, wypadanie włosów) należy przedyskutować z nim zalety i wady tej terapii. Jak wynika z własnych doświadczeń, dolegliwości te są najczęściej wynikiem strachu przed leczeniem „chemią” i mają charakter „ulotkowy” bądź pochodzą od „Goździkowej”. Dodanie „odtrutki” pod postacią kwasu foliowego pozwala na ich ustąpienie, niekiedy zmienia się formę podania na domięśniową. W przypadku poważnego ich charakteru bądź pojawienia się zmian w aktywności transaminaz lub obrazie krwi, należy zmienić lek na inny. Alternatywą do leczenia Mtx staje się wówczas leflunomid, który jest antagonistą syntezy pirymidyn (Mtx jest antagonistą syntezy puryn). Skuteczność jego i powikłania są zbliżone do Mtx, pamiętać jednak należy o tym, że ma on bardzo długi okres półtrwania i powinien być odstawiony 2 lata przed planowanym poczęciem (w przypadkach nagłych zalecana jest specjalna procedura eliminacji leku). Mniej skuteczną alternatywą jest zamiana Mtx na cyklosporynę, która jest przeciwwskazana w niewydolności nerek i w nadciśnieniu. Leki przeciwmalaryczne czy sulfasalazyna, ze względu na ich mniejszą skuteczność, powinny być stosowane jako uzupełniające. W przypadku braku skuteczności leków stosowanych w tym schemacie pozostaje leczenie antycytokinowe [4, 5, 6, 7, 13].

Trudniejsza sytuacja jest w przypadku chorych z zaawansowanym procesem chorobowym. Stosowane są te same leki, jak we wczesnych okresach choroby, ale przy ich wyborze należy rozważyć przeciwwskazania, ponieważ po wielu latach trwania choroby pacjenci mają zwłóknienie płuc, uszkodzenie wątroby lub nerek, nadciśnienie tętnicze itp. – mogą być one potęgowane przez działania niepożądane leku. U osób starszych należy pamiętać o upośledzonym metabolizmie leków i zwłaszcza początkowe ich dawki powinny być niższe. Istotną rolę odgrywają uprzednie doświadczenia

chorego dotyczące skuteczności i powikłań leczenia danym preparatem. Zwłaszcza dużo nieporozumień wynika z powszechnego stosowania Mtx w dawce nieterapeutycznej 7,5–10 mg/tydzień, ważne jest czy lek był odpowiednio długo stosowany. Również u tych chorych lekiem preferowanym jest Mtx, a większą rolę odgrywa leczenie skojarzone, w tym małymi dawkami glikokortykosteroidów. W powikłaniach narządowych, zwłaszcza przy współistniejącym zapaleniu naczyń, często stosuje się cyklofosfamid, zwykle w pulsach dożylnych. W każdym okresie choroby można zastosować leki antycytokinowe. W przypadku znacznego zaawansowania destrukcji stawów dużą rolę odgrywa protezoplastyka. Natomiast synowektomia chirurgiczna nie jest zalecana, gdyż nic nie wnosi i jest przyznaniem się do nieskuteczności leczenia. Większe znaczenie ma wówczas zasięgnięcie opinii bardziej doświadczonego reumatologa i modyfikacja leczenia podstawowego [5].

Na obecnym etapie wiedzy, wobec nieznamomości czynnika wywołującego, wyleczenie z przewlekłej choroby zapalnej stawów jest niemożliwe, a chory jest skazany na leczenie do końca swojego życia. Jednak przy właściwym leczeniu powinien on żyć prawie bez objawów choroby oraz może prowadzić normalne życie osobiste i zawodowe. Powikłania po leczeniu są możliwe, ale efekt netto wskazuje zdecydowanie na korzyść „agresywnej” terapii.

Piśmiennictwo

1. *Breedveld F.C., Kalden J.R.*: Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2004, 63, 627–633.
2. *O'Dell J.R.*: Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2004, 350, 2591–2602.
3. *Smolen J.S., Aletaha D., Machold K.P.*: Strategie terapeutyczne we wczesnym reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Med. Prakt.* 2005, 11–145.
4. *Smolen J.S., Sokka T., Pincus T., Breedveld F.C.*: A proposed treatment algorithm for rheumatoid arthritis: aggressive therapy, methotrexate, and quantitative measures. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2003, 21, Suppl. 31, 209–210.
5. *Tsokos G.C.*: Modern therapeutics in rheumatic diseases. Humana Press, Totowa, New Jersey 2002.
6. *Keen H.I., Emery P.*: How should we manage early rheumatoid arthritis? From imaging to intervention. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2005, 17, 280–285.
7. *Olsen N.J., Stein C.M.*: New drugs for rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2004, 350, 2167–2179.
8. *Szechiński J., Wiland P.*: Wczesne reumatoidalne zapalenie stawów. Wyd. Med., Wrocław 2004.
9. *Jancelewicz J.*: Przydatność oznaczania przeciwciał przeciwcitrulinowych w diagnostyce reumatoidalnego zapalenia stawów. [Maszynopis powielany] WIM, Warszawa 2005.
10. *Andrysiak R., Ciechomska A., Królicki L., Mianowicz J., Thustochowicz W.*: MRI evaluation of changes in the hands of patients with rheumatoid arthritis. *Ortop. Traumatol. Rehab.* 2002, 4, Suppl. 1, 110–115.
11. *Ciechomska A., Andrysiak A., Serafin-Król M., Thustochowicz W.*: Diagnostyka obrazowa wczesnych postaci zapalenia stawów. *Terapia*, 2003, 10, 20–23.
12. *Serafin-Król M., Ciechomska A., Thustochowicz W., Jakubowski W., Cholewa M.*: Ultrasonografia ręki u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2003, 15, 89, 491–494.

13. *Suresh E., Lambert C.M.*: Combination treatment strategies in early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005, 64, 1252–1256.
14. *Tlustochowicz W.*: Osteoporozy wtórne. In: I. Zimmermann-Górska: *Reumatologia kliniczna*. PZWL, Warszawa – w druku.
15. *Symmons D.P.M.*: Anti-tumor necrosis factor α therapy: can we afford it? *Ann. Rheum. Dis.* 2005, 64, 969–970.
16. *Tlustochowicz M.*: The evaluation of treatment efficacy with cyclosporine combined with another basic drug in patients with monotherapy-resistant rheumatoid arthritis. *Reumatologia*, 2005, 43, 2, 70–74.
17. *Tlustochowicz M., Malec Z., Bachta A., Jancelewicz J.*: Doświadczenia własne w leczeniu antycytokinowym. *Reumatologia*, 2005, 43, 6, 323–326.

LIDIA OSTANEK, MARCIN MILCHERT

CIAŻA W CHOROBAH UKŁADOWYCH TKANKI ŁĄCZNEJ

PREGNANCY ASSOCIATED WITH CONNECTIVE TISSUE DISEASE

Klinika Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med. Marek Brzosko

Summary

The majority of connective tissue diseases, with the exception of scleroderma which is usually diagnosed past the age of 40 years, may affect women of reproductive age. Questions concerning the impact of the connective tissue disease upon pregnancy, interactions of pregnancy with the disease, and influence of the disease on fetal development are not easily answered. However, our knowledge on the pathogenesis of connective tissue diseases and the mechanisms of action of various antibodies is increasing, enabling improved disease control and reduction of adverse pregnancy outcomes. Multicenter, prospective clinical studies verified some unproven opinions about the adverse influence of pregnancy on scleroderma or systemic lupus erythematosus, as well as about their unavoidably fatal interactions with pregnancy.

Careful pregnancy planning and cooperation of the rheumatologist, obstetrician and neonatologist helps avoid disease exacerbation and fetal misdevelopment. Acetylsalicylic acid and heparin reduce the adverse effect of antiphospholipid antibodies. Still, miscarriage, intrauterine fetal death, intrauterine growth retardation, and prematurity are more often encountered in women with systemic lupus erythematosus. However, the risk of adverse pregnancy outcome in these patients is gradually falling. Active lupus nephritis, hypertension, presence of antiphospholipid antibodies, and history of miscarriage are important risk factors. Pregnancy in women with diffuse type of scleroderma is of worse prognosis, often resulting in prematurity and low birthweight. Establishing the risk of immunosuppressive and anti-inflammatory therapies enables better treatment of connective tissue diseases in pregnancy.

Currently there is no doubt that pregnancy is contraindicated only in a small group of high-risk patients with connective tissue disease.

Key words: pregnancy – systemic lupus erythematosus – rheumatoid arthritis – scleroderma.

Streszczenie

Poza twardziną, która częściej występuje u pacjentek po 40 r.ż., większość chorób układowych tkanki łącznej dotyczy pacjentek w okresie prokreacyjnym. Pytania dotyczące wpływu choroby na przebieg ciąży, wpływu ciąży na przebieg choroby oraz wpływu choroby na rozwój płodu pozostają ciągle otwartym, wymagającym wyjaśnienia problemem.

W miarę jak rośnie nasza wiedza na temat patogenetycznych chorób tkanki łącznej i mechanizmów działania różnych przeciwciał oraz ich udziału w patologii położniczej dysponujemy coraz większymi możliwościami skutecznego kontrolowania przebiegu chorób i zmniejszania odsetka niepowodzeń położniczych.

Wieloośrodkowe, prospektywne i wieloletnie obserwacje kliniczne pozwoliły na weryfikację niektórych pokutujących poglądów o niekorzystnym wpływie ciąży na przebieg np. twardziny czy tocznia układowego i odwrotnie – o nieuchronnie fatalnym wpływie tych chorób na przebieg ciąży.

Właściwe zaplanowanie ciąży i poprowadzenie jej w kooperacji kilku specjalności (reumatolog, położnik, neonatolog) z dużym prawdopodobieństwem pozwala na uniknięcie zaostrzenia choroby i zaburzeń rozwoju płodu. Zastosowa-

nie aspiryny i heparyny w znacznym stopniu pozwala na zmniejszenie patogennego działania przeciwciał antyfosfolipidowych. Jakkolwiek poronienia, wewnątrzmaciczne obumarcie płodu, porody przedwczesne i wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu ciągle należą do zagrożeń ciąży w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego, to wskaźniki niepowodzeń położniczych w tej grupie chorych systematycznie maleją. Czynniki wysokiego ryzyka w tej grupie chorych pozostają nadal: aktywne toczeniowe zapalenie nerek, nadciśnienie tętnicze, obecność przeciwciał antyfosfolipidowych i utraty ciąży w wywiadzie. U chorych z twardziną gorzej rokują uogólniona postać choroby. W tej grupie pacjentek istotnie częściej występuje wcześniactwo i niska waga urodzeniowa noworodków.

Wiedza dotycząca ryzyka powikłań stosowanego leczenia immunosupresyjnego i przeciwzapalnego pozwala z coraz większym bezpieczeństwem prowadzić terapię ciężarnych chorych z chorobami układowymi tkanki łącznej.

Aktualnie nie ma wątpliwości, że ciąża w chorobach układowych tkanki łącznej jest przeciwwskazana tylko u pacjentek z wąskiej grupy wysokiego ryzyka.

H a s ł a: ciąża – tocen rumieniowaty układowy – reumatoidalne zapalenie stawów – twardzina układowa.

*

Choroby układowe tkanki łącznej w dużym odsetku przypadków dotyczą ludzi młodych, w tym kobiet w wieku rozrodczym. Występują stosunkowo często (1–3% populacji), a postęp, jaki dokonał się w leczeniu, spowodował lepszą kontrolę choroby i wydłużenie okresu przeżycia. Poprawa jakości życia prowadzi w sposób naturalny do zwiększenia ilości ciąż. Ciągle jednak ciąża w tej grupie chorych stanowi istotny problem ze względu na ryzyko powikłań, jakie mogą wystąpić tak u matki, jak i u dziecka.

Lekarz prowadzący ciężarną z chorobą tkanki łącznej staje zawsze przed dwoma zasadniczymi problemami:

1. Jaki będzie wpływ ciąży na zdrowie i przebieg choroby u ciężarnej?
2. Jaki będzie wpływ choroby tkanki łącznej na rozwój płodu i zakończenie ciąży?

Odpowiedzi na te pytania różnią się w zależności od typu choroby, stopnia jej aktywności, zaawansowania, zajęcia ważnych dla życia narządów i rodzaju stosowanego leczenia.

Istotny wpływ na przebieg ciąży mają mechanizmy immunologiczne, które ulegają u ciężarnej pod wpływem układu hormonalnego wyraźnej modyfikacji [1, 2, 3].

Całkowita liczba limfocytów T w krążeniu matczynym w czasie ciąży nie ulega istotnym zmianom. Obniżenie wartości CD4/CD8 było opisywane przez niektórych autorów [3], ale doniesienia w tym zakresie nie są jednoznaczne. Obniżeniu ulega liczba limfocytów T cytotoksycznych, podczas gdy liczba limfocytów T_H1 jest stabilna. Ich aktywacja i ekspresja na ich powierzchni receptorów progesteronowych przyczynia się do hamowania aktywności komórek

NK i hamowania odpowiedzi limfocytów T skierowanej przeciwko komórkom płodu [4].

Istotne znaczenie w modulowaniu odpowiedzi immunologicznej ma zjawisko ekspozycji na powierzchni komórek trofoblastu antygeny MHC klasy I: HLA G [5]. Izoformy tego antygeny hamują allogeniczną odpowiedź proliferacyjną komórek T, aktywność komórek NK, indukują zmianę profilu cytokin z TH1 do TH2 oraz modulują poziom IFN γ i TNF α [6, 7]. W surowicy ciężarnych pacjentek stwierdzono podwyższony poziom rozpuszczalnej formy HLA G [8].

W 1993 roku Nelson i wsp. [9] wykazali, że złagodzenie aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), lub remisja RZS u ciężarnych pacjentek wiązała się z niezgodnością antygenową w zakresie antygenów HLA klasy II między matką i płodem. Potwierdziły to późniejsze obserwacje [10]. Badania oceniające odpowiedź matczynych mononuklearów krwi obwodowej na komórki trofoblastu lub ojcowskie antygeny HLA wykazały, że ojcowskie antygeny stymulowały produkcję IL-4 i odpowiedź typu TH2.

W 1992 roku Wegman i wsp. [11] sugerowali, że w przebiegu ciąży ma miejsce zmiana profilu odpowiedzi immunologicznej z TH1 do TH2. Potwierdziły to badania na myszach, gdzie pomyślny przebieg ciąży zależny był od profilu TH2 cytokin, podczas gdy spontaniczne poronienia występowały u myszy z profilem TH1 [12, 13]. W surowicy ciężarnych pacjentek z toczeniem rumieniowatym układowym (TRU) stwierdzono wzrost stężenia IL-1 i IL-6 równoległe ze wzrostem stężenia ich receptorów. W przeciwieństwie do grupy kontrolnej, w której w trzecim trymestrze zaobserwowano wzrost stężenia IL-6, u chorych na TRU nie obserwuje się tego zjawiska. Poziom IL-10 i rozpuszczalnego receptora dla TNF były wyraźnie wyższe u ciężarnych pacjentek z TRU, zwłaszcza z aktywną postacią choroby [2].

Zapłodnienie indukuje w ustroju ciężarnej szereg zmian hormonalnych niezbędnych dla utrzymania ciąży. W przebiegu ciąży występuje wzajemne oddziaływanie pomiędzy matczynym systemem neuroendokrynnym a łożyskiem i płodem. Obserwuje się progresywny wzrost stężenia kortyzolu, estrogenów i progesteronu, które modyfikują odpowiedź immunologiczną [1, 14, 15]. Glikokortykosteroidy wspomagają odpowiedź TH2 i hamują aktywność prozapalną cytokin: TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 i IFN- γ [16, 17, 18]. Estrogeny i progesteron wywierają łagodny regulacyjny wpływ na równowagę TH1/TH2 i tworzenie przeciwciał. Estrogeny wspierają dojrzewanie komórek B i tworzenie przeciwciał. Redukują apoptozę mononuklearów krwi obwodowej, ale nie komórek T [19]. Progesteron indukuje produkcję PIBF (*progesterone induced blocking factor*), który stymuluje wydzielanie IL-4, IL-10 przez aktywowane komórki T (T_H2), podczas gdy produkcja IFN- γ jest hamowana [20]. Czynniki immunoregulacyjne wydzielane są również przez łożysko. Molekuły wydzielane przez trofoblast wykazują działanie supresyjne na proliferację komórek T i indukują tolerancję immunologiczną [3].

Najczęściej występującą chorobą tkanki łącznej u młodych pacjentek jest RZS (1,5–3% populacji). Ciąża indukuje poprawę lub remisję u 75% pacjentek z RZS. Ponad 50% ciężarnych pacjentek odczuwa złagodzenie aktywności choroby już w pierwszym trymestrze ciąży, ale maksymalna poprawa występuje najczęściej w środkowym okresie ciąży. Nawrót aktywności choroby występuje u 90% chorych w ciągu pierwszych 6 miesięcy po porodzie [15, 21].

Toczeń rumieniowaty układowy jest drugą co do częstotliwości chorobą, która najczęściej dotyczy młodych kobiet. Ryzyko niepowodzeń położniczych w tej grupie chorych jest wysokie i wynosi 28–40%. Zagrożenia ciąży w TRU wiążą się z ryzykiem poronień, wewnątrzmacicznego obumarcia płodu, porodów przedwczesnych (18–43%) i wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu (32%) [22, 23]. Obserwacje *Petri* [24] wykazały, że w stosunku do grupy kontrolnej u chorych na TRU istotnie częściej występowały utraty ciąży (21% v. 14%) i były to głównie porody przedwczesne (12% v. 4%).

Ryzyko niepowodzeń położniczych w TRU wyraźnie wiąże się z obecnością licznych autoprzeciwciał. Należą do nich: przeciwciała antyfosfolipidowe (aPL), przeciwciała antykardiolipinowe (aCL), przeciw fosfatydyloserynie, przeciw fosfadyloetanolaminie, przeciw beta2-glikoproteinie I, przeciw aneksynie V, przeciw białku Z, przeciwmitochondrialne, przeciw tromboplastynie, przeciw lamininie, przeciw tyreoglobulinie, przeciw ciałku żółtemu, przeciw prolaktynie oraz przeciw limfocytotoksyczne [25].

Największe i najlepiej udokumentowane znaczenie mają aPL. Obecność ich wykazano u 40–73% pacjentek z TRU i utratami ciąży, podczas gdy odsetek chorych z utratami ciąży bez aPL wynosił 19–26%. Obecność aPL zwiększała istotnie ryzyko utraty ciąży u pacjentek z nefropatią toczniową – niepowodzenia położnicze występowały u 53–83% chorych z aPL(+) i 13–14% chorych z aPL(-) [26, 27, 28, 29].

Przeciwciała antyfosfolipidowe występują u około 50% chorych na TRU, z czego u 30–40% chorych rozpoznaje się wtórny zespół antyfosfolipidowy (SAPS). Zespół antyfosfolipidowy jest odpowiedzialny za większość niepowodzeń położniczych w TRU [30]. Największe ryzyko niepowodzeń położniczych występuje u chorych z wysokim mianem aCL IgG lub wysokim mianem jakichkolwiek aCL występujących łącznie z antykoagulantem toczniowym [29, 30]. Powikłania położnicze występujące u chorych na TRU z SAPS to: poronienia nawykowe, obumarcie wewnątrzmaciczne płodu, porody przedwczesne, przedwczesne odklejenie łożyska, upośledzenie wewnątrzmacicznego rozwoju płodu, stan przedrzucawkowy oraz epizody zakrzepicy w ciąży i po porodzie [22, 29, 31, 32, 33].

Istotny wpływ na przebieg ciąży ma aktywność TRU w chwili zapłodnienia. Obserwacje przebiegu 481 ciąży w grupie 203 pacjentek z TRU wykazały, że w grupie pacjentek z aktywną postacią choroby w chwili koncepcji utraty ciąży wynosiły 25–50% v. 8–12% w grupie kontrolnej, odsetek żywo urodzonych dzieci wynosił 77 vs. 88

w grupie kontrolnej, a porody o czasie wystąpiły w 26% przypadków v. 60,5% w grupie kontrolnej [24].

Równie niekorzystny wpływ na przebieg ciąży ma toczniowe zajęcie nerek. Badania *Moroni i Ponticelli* [26, 34] wykazały, że na 51 ciąży w grupie 38 chorych z objawami nefropatii toczniowej w 35% doszło do utraty ciąży, z czego w 31,4% wystąpiły poronienia, a w 6% doszło do wewnątrzmacicznego obumarcia płodu lub śmierci noworodka. Objawy aktywnej nefropatii toczniowej w chwili poczęcia wiązały się z utratą ciąży w 52%, jeśli natomiast pacjentki zachodziły w ciążę w fazie remisji – utrata ciąży wynosiła tylko 11% [34]. Czynniki rokowniczo niekorzystnymi są również białkomocz i nadciśnienie tętnicze [35]. Białkomocz większy od 0,5 g/24 h wiązał się z utratą ciąży rzędu 38,5–57%, przy braku białkomoczu utrata ciąży wynosiła 10–13%. Nadciśnienie tętnicze powyżej 140/90 mmHg współistniało z utratą ciąży w 29% przypadków, przy nieobecności nadciśnienia utrata ciąży wynosiła 13%. U pacjentek z białkomoczem większym niż 300 mg/dobę i upośledzeniem klirensu kreatyniny poniżej 100 mL/min występowało 80% poronień i wewnątrzmacicznych obumarć płodu [35].

Najgorzej dla przebiegu ciąży rokuje zapalenie nerek klasy III (ogniskowe, segmentowe rozplamowe kłębkowe zapalenie nerek) i IV (uogólnione, rozplamowe kłębkowe zapalenie nerek). Ciążę należy odradzać pacjentkom z toczniowym zapaleniem nerek w fazie aktywnej, szczególnie klasy IV, z zespołem nerczycowym, wartościami ciśnienia tętniczego wyższymi niż 140/105 i/lub niewydolnością nerek (kreatynina powyżej 2 mg%) [26, 35].

Następnym problemem, który należy rozważyć przy planowaniu ciąży u chorych na TRU, jest wpływ ciąży na przebieg choroby. Obserwacje ciężarnych pacjentek z TRU wykazały, że zaostrzenie tocznia w ciąży występuje częściej niż zaostrzenie choroby po porodzie oraz częściej niż u pacjentek z TRU niebędących w ciąży [36, 37]. Jeśli do zapłodnienia dochodzi w aktywnej fazie TRU – u 52% pacjentek dochodzi do zaostrzenia choroby o ciężkim przebiegu. Najlepszym rozwiązaniem jest, jeśli pacjentka zachodzi w ciążę podczas remisji TRU trwającej minimum 6 miesięcy – zaostrzenie aktywności choroby, najczęściej o łagodnym przebiegu obserwowano wówczas tylko u około 32% chorych [38].

Aktywna choroba nerek w chwili zapłodnienia wiązała się z ciężkim zaostrzeniem nefropatii i upośledzeniem funkcji nerek u 39% chorych. Jeśli w chwili zapłodnienia nefropatia była w remisji nawrót jej aktywności obserwowano jedynie u 5% chorych [26, 35].

Odrębnym zagadnieniem jest toczeń noworodków występujący u 1–2% pacjentek z TRU i obecnością przeciwciał SS-A/Ro lub SS-B/La. Jego manifestacją są: blok serca, przemijająca wysypka skórna, cytopenie i objawy uszkodzenia wątroby. Objawy te, poza blokiem serca, który jest nieodwracalny, ustępują po około 6 miesiącach [39]. Najwyższe ryzyko wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego (p-k) występuje u dzieci matek z obecnością przeciwciał

typu anty-Ro o masie cząsteczkowej 52 kD. O ile częstość występowania bloku p-k w ogólnej populacji oceniana jest na 1/20000 żywo urodzonych dzieci (0,005%), to wśród pacjentek z anty-Ro o masie 52 kD ryzyko wystąpienia bloku p-k wynosi średnio 7,2%. Ryzyko wystąpienia bloku p-k u dziecka matki, która posiada już jedno dziecko z blokiem serca jest wyższe i wynosi 12%. Blok p-k częściej występuje u dziewcząt [40].

Przeciwciała anty-Ro przechodzą przez łożysko w drugim trymestrze ciąży i powodują trwałe, immunologiczne uszkodzenie mięśnia sercowego i układu przewodzącego serca płodu [41]. Nie ma dostatecznych dowodów na skuteczność stosowanego w tym czasie leczenia glikokortykosteroidami, immunoglobulinami iv., plazmaferozami, bądź kombinacjami powyższych metod. Istnieją jednak wskazania, aby u pacjentek z TRU planujących ciążę wykonać oznaczenia na obecność SS-A/Ro i SS-B/La. W przypadku ich obecności u ciężarnej w 16–24 Hbd należy w specjalistycznym ośrodku wykonać badanie echokardiograficzne płodu. Stwierdzenie cech zapalenia mięśnia sercowego,

wysięku w worku osierdziowym, bądź niewydolności zastawek jest wskazaniem do włączenia deksametasonu u matki [42].

Chorobą układową tkanki łącznej, w której ciąży jest nadal źródłem wielu kontrowersji jest twardzina układowa. Wcześniejsze badania sugerowały potencjalnie niekorzystny wpływ przebytych ciąż i przetrwałych w krążeniu matki komórek płodu na rozwój chorób układowych tkanki łącznej, w tym głównie TRU i twardziny [43, 44]. Późniejsze doniesienia nie potwierdzają tej hipotezy, a podkreślają wręcz, że wieloródki mają mniejsze ryzyko rozwoju twardziny układowej w stosunku do nieródek. Ryzyko to maleje w miarę liczby posiadanych dzieci [45, 46, 47, 48]. Obserwacje *Artlett i wsp.* [49] wykazały ponadto, u pacjentek z twardziną, które nie zachodziły w ciążę, choroba ujawniła się w młodszym wieku (32,0 lat vs. 45,7 lat u chorych, które zachodziły w ciążę), w tej grupie chorych był wyższy odsetek chorych z twardziną uogólnioną, częściej występowało zajęcie płuc z obniżeniem DLCO poniżej 50 i stwierdzano wyższą śmiertelność (23% v. 4%).

Tabela 1. Zasady opieki nad ciężarną pacjentką z twardziną układową

Table 1. Principles of care of the pregnant patient with scleroderma

Chora z twardziną układową – opieka w czasie ciąży Patient with scleroderma – care during pregnancy
• Wczesna ocena zajęcia narządów i obecności autoprzeciwciał Early assessment of organ involvement and presence of autoantibodies
• Odstawienie leków (np. D-penicylaminy), najlepiej jeszcze przed ciążą Withdrawal of medication (e.g. D-penicylamine) recommended prior to pregnancy
• Opieka jak w ciąży wysokiego ryzyka / Care as in high-risk pregnancy
• Częste monitorowanie stanu płodu i aktywności skurczowej macicy Frequent monitoring of the fetus and of uterine contractions
• Ostrożne stosowanie blokerów receptora dla histaminy i blokerów kanału Ca⁺⁺ (stosowanych objawowo w dolegliwościach gastrycznych i zmianach skórnych) Avoidance of histamine receptor and calcium channel blockers (prescribed for gastric disorders and dermal changes)
• Unikanie glikokortykosteroidów / Avoidance of glycocorticoids
• Częsta kontrola RR / Frequent blood pressure measurements
• Intensywne leczenie każdej postaci nadciśnienia tętniczego (stan przedrzucawkowy i in.) z zastosowaniem inhibitorów ACE (gł. chore z uogólnioną twardziną) Active treatment of any form of arterial hypertension (pre-eclampsia, etc.) with ACE inhibitors (mainly in patients with scleroderma)
• Ścisła obserwacja i leczenie stanu zagrożenia porodem przedwczesnym (unikając agonistów β-adrenergicznych) Careful monitoring and management of risk of premature delivery (avoidance of β-adrenergic agonists)
• Preferowane znieczulenie nadoponowe / Epidural anesthesia recommended
• Dbłość o ogrzanie sali porodowej, płynów infuzyjnych, samej chorej (koce, skarpety) Proper temperature in the delivery room, of intravenous fluids, and of patient (blankets, socks)
• Zabezpieczenie dostępu do żyły przed porodem Secure access to a vein prior to delivery
• Staranny nadzór nad nacięciem krocza, cięciem cesarskim Careful monitoring during episiotomy and cesarean section
• Nie należy się obawiać odziedziczonej twardziny u noworodka No risk of congenital scleroderma in the neonate
• Kontynuacja opieki po porodzie, z wczesną hospitalizacją lub leczeniem w razie ↑ RR Postpartum follow-up, early hospitalization or treatment in case of elevated blood pressure

Twardzina uważana była za chorobę o szczególnie złym rokowaniu co do przebiegu ciąży, jednocześnie podkreślano niekorzystny wpływ ciąży na przebieg twardziny. U chorych na twardzinę opisywano częstsze niż w populacji ogólnej poronienia, wyższy odsetek porodów przedwczesnych i niską wagę urodzeniową dzieci [50]. Retrospektywna analiza przebiegu ciąży u 150 brazylijskich pacjentek z twardziną nie potwierdziła obniżenia płodności w tej grupie chorych ani wyższego ryzyka poronień. Nie obserwowano również pogorszenia przebiegu twardziny podczas ciąży ani po jej zakończeniu [51]. Interesujących i dobrze udokumentowanych obserwacji dostarczają wyniki badań prospektywnych dotyczących przebiegu 67 ciąży u 50 chorych na twardzinę opublikowanych przez Steen [50]. Liczba poronień w analizowanej grupie chorych była porównywalna z grupą kontrolną, z wyjątkiem pacjentek z późną postacią uogólnionej twardziny, gdzie odsetek poronień wynosił 29 vs. 13 w grupie kontrolnej. Wczesniactwo występowało w 26% ciąży v. 5% w grupie kontrolnej, 40% pacjentek z wczesną postacią twardziny ukończyło ciążę przed 38 tygodniem ciąży. Dzieci z tej grupy w dużym odsetku przypadków cechowała niska waga urodzeniowa. Pomyślne zakończenie ciąży wystąpiło u 84% pacjentek z postacią *limited* twardziny, u 77% pacjentek z postacią uogólnioną twardziną i u 84% badanych z grupy kontrolnej. Retrospektywna analiza 86 ciąży u pacjentek z twardziną nie wykazała niekorzystnego wpływu ciąży na przebieg twardziny. Zmiany skórne, dolegliwości ze strony układu ruchu, przewodu pokarmowego, układu krążenia i oddechowego oraz kryza nerkowa nie występowały częściej niż u nieciążarnych pacjentek z twardziną. W 20% przypadków wystąpiło nasilenie objawu Raynauda, które miało wyraźny związek z powikłanym porodem. Na podstawie powyższych obserwacji opracowano schemat postępowania z ciężarną pacjentką z ustalonym rozpoznaniem twardziny (tab. 1).

Na podstawie przytoczonych danych z piśmiennictwa i własnych doświadczeń należy przyjąć, że właściwe przygotowanie pacjentki z chorobą układową tkanki łącznej, jej staranne, wnikliwe prowadzenie w okresie ciąży w ścisłej współpracy z położnikiem, w oparciu o coraz większą wiedzę lekarską, stwarzają szansę na pomyślny przebieg i zakończenie ciąży.

Piśmiennictwo

- Di Simone N., Meroni P.L., de Papa N., Raschi E., Caliandro D., De Carolis C.S. et al.: Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis. Rheum.* 2000, 43, 140–150.
- Doria A., Ghirardello A., Iaccarino L., Zampieri S., Punzi L., Tarricone E. et al.: Pregnancy, cytokines, and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis. Rheum.* 2004, 51, 989–995.
- Ostensen M., Villiger P.M.: Immunology of pregnancy-pregnancy as a remission inducing agent in rheumatoid arthritis. *Transpl. Immunol.* 2002, 9, 155–160.
- Watanabe M., Iwatani Y., Kaneda T., Hidaka Y., Mitsuda N., Morimoto Y. et al.: Changes in T, B, and NK lymphocyte subsets during and after normal pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1997, 37, 368–377.
- LeMaoult J., Zafaranloo K., Le Danff C., Carosella E.D.: HLA-G up-regulates ILT2, ILT3, ILT4, and KIR2DL4 in antigen presenting cells, NK cells, and T cells. *FASEB J.* 2005, 19, 662–664.
- Hunt J.S., Petroff M.G., McIntire R.H., Ober C.: HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *FASEB J.* 2005, 19, 681–693.
- Barakonyi A., Kovacs K.T., Miko E., Szereday L., Varga P., Szekeres-Bartho J.: Recognition of nonclassical HLA class I antigens by gamma delta T cells during pregnancy. *J. Immunol.* 2002, 168, 2683–2688.
- Bainbridge D., Ellis S., Le Bouteiller P., Sargent I.: HLA-G remains a mystery. *Trends in Immunology* 2001, 22, 548–552.
- Nelson J.L., Hughes K.A., Smith A.G., Nisperos B.B., Braunchaud A., Hansen J.A.: Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 1993, 329, 286–290.
- Van der Horst-Bruinsma I.E., de Vries R.R.P., de Buck P.D.M. et al.: Influence of HLA class II incompatibility between mother and fetus on the development and course of rheumatoid arthritis of the mother. *Ann. Rheum. Dis.* 1998, 57, 286–290.
- Wegman T.G., Lin H., Guilbert L., Mossman T.R.: Bidirectional cytokine interaction in the maternal-fetal relationship: Is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol. Today* 1993, 14, 353–356.
- Ntrivalas E., Kwak-Kim J., Beaman K., Mantouvalos H., Gilman-Sachs A.: An in vitro coculture model to study cytokine profiles of natural killer cells during maternal immune cell-trophoblast interactions. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2006, 13, 196–202.
- Blois S.M., Joachim R., Kandil J., Margni R., Tometten M., Klapp B.F. et al.: Depletion of CD8+ cells abolishes the pregnancy protective effect of progesterone substitution with dydrogesterone in mice by altering the Th1/Th2 cytokine profile. *J. Immunol.* 2004, 172, 5893–5899.
- Ornoy A., Chen L., Silver R.M., Miller R.K.: Maternal autoimmune diseases and immunologically induced embryonic and fetoplacental damage. *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 2004, 70, 371–381.
- Ostensen M., Forger F., Nelson J.L., Schuhmacher A., Heibisch G., Villiger P.M.: Pregnancy in patients with rheumatic disease: anti-inflammatory cytokines increase in pregnancy and decrease post partum. *Ann. Rheum. Dis.* 2005, 64, 839–844.
- Crocker I., Lawson N., Fletcher J.: Effect of pregnancy and obstructive jaundice on inflammatory diseases: the work of P S Hench revisited. *Ann. Rheum. Dis.* 2002, 61, 307–310.
- Visser J., van Boxel-Dezaire A., Methorst D., Brunt T., de Kloet E.R., Nagelkerken L.: Differential regulation of interleukin-10 (IL-10) and IL-12 by glucocorticoids in vitro. *Blood* 1998, 91, 4255–4264.
- Hernandez-Pando R., de la Luz Streber M., Orozco H., Arriaga K., Pavon L., Marti O. et al.: Emergent immunoregulatory properties of combined glucocorticoid and anti-glucocorticoid steroids in a model of tuberculosis. *QJM* 1998, 91, 755–766.
- Miyaura H., Iwata M.: Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids. *J. Immunol.* 2002, 168, 1087–1094.
- Polgar B., Nagy E., Miko E., Varga P., Szekeres-Bartho J.: Urinary progesterone-induced blocking factor concentration is related to pregnancy outcome. *Biol. Reprod.* 2004, 71, 1699–1705.
- Wiland P.: Ciąża u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów. *Reumatologia*, 2001, 8, 1117–1119.
- Sadowska A., Hebanowski M., Trzeciak B., Kliszcz J., Nowicka-Sauer K., Waldman M.: Retrospective evaluation of pregnancy in women suffering from systemic lupus erythematosus (SLE). *Ginekol. Pol.* 2005, 76, 955–959.
- Clark C.A., Spitzer K.A., Nadler J.N., Laskin C.A.: Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 2003, 30, 2127–2132.
- Petri M.: Prospective study of systemic lupus erythematosus pregnancies. *Lupus* 2004, 13, 688–689.

25. Shoenfeld Y., Blank M.: Autoantibodies associated with reproductive failure. *Lupus* 2004, 13, 643–648.
26. Moroni G., Ponticelli C.: The risk of pregnancy in patients with lupus nephritis. *J. Nephrol.* 2003, 16, 161–167.
27. Molad Y., Borkowski T., Monselise A., Ben-Haroush A., Sulkes J., Hod M. *et al.*: Maternal and fetal outcome of lupus pregnancy: a prospective study of 29 pregnancies. *Lupus* 2005, 14, 145–151.
28. Bizzaro N., Tonutti E., Villalta D., Tampoia M., Tozzoli R.: Prevalence and clinical correlation of anti-phospholipid-binding protein antibodies in anticardiolipin-negative patients with systemic lupus erythematosus and women with unexplained recurrent miscarriages. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2005, 129, 61–68.
29. Ostanek L., Nestorowicz B., Ronin-Walknowska E., Fiedorowicz-Fabrycy I.: Ryzyko niepowodzeń położniczych u pacjentek z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych. Leczenie zespołu antyfosfolipidowego w ciąży – doświadczenia własne. *Nowa Medycyna*, 1999, 96, 38–41.
30. Silver R.M., Branch D.W.: Autoimmune disease in pregnancy. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Clin. Perinatol.* 1997, 24, 291–320.
31. Bladt V., Steengaard-Pedersen K., Poulsen L.H., Petersen O.B., Laursen B., d'Amore F.: Late puerperal thrombohemorrhagic complications in a patient with antiphospholipid syndrome. *Eur. J. Haematol.* 2004, 73, 437–440.
32. Le Thi Thuong D., Tieulie N., Costedoat N., Andreu M.R., Wechsler B., Vauthier-Brouzes D. *et al.*: The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann. Rheum. Dis.* 2005, 64, 273–278.
33. Skomsvoll J.F., Ostensen M., Irgens L.M., Baste V.: Pregnancy complications and delivery practice in women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease in Norway. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2000, 79, 490–495.
34. Moroni G., Ponticelli C.: Pregnancy after lupus nephritis. *Lupus* 2005, 14, 89–94.
35. Moroni G., Quaglini S., Banfi G., Caloni M., Finazzi S., Ambrosio G. *et al.*: Pregnancy in lupus nephritis. *Am. J. Kidney. Dis.* 2002, 40, 713–720.
36. Meyer O.: Making pregnancy safer for patients with lupus. *Joint Bone Spine* 2004, 71, 178–182.
37. Ruiz-Irastorza G., Khamashta M.A.: Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy. *Lupus* 2004, 13, 679–682.
38. Le Huong D., Wechsler B., Vauthier-Brouzes D., Seebacher J., Lefebvre G., Bletry O. *et al.*: Outcome of planned pregnancies in systemic lupus erythematosus: a prospective study on 62 pregnancies. *Br. J. Rheumatol.* 1997, 36, 772–777.
39. Meng C., Lockshin M.: Pregnancy in lupus. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1999, 11, 348–351.
40. Julkunen H., Kaaja R., Siren M.K. *et al.*: Immune-mediated congenital heart block (CHB): identifying and counseling patients at a risk for having children with CHB. *Semin. Arthritis Rheum.* 1998, 28, 97–106.
41. Buyon J.P., Clancy R.M.: From antibody insult to fibrosis in neonatal lupus – the heart of the matter. *Arthritis Res. Ther.* 2003, 5, 266–270.
42. Mok C.C., Wong R.W.: Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Postgrad. Med. J.* 2001, 77, 157–165.
43. Johnson K.L., McAlindon T.E., Mulcahy E., Bianchi D.W.: Microchimerism in a female patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001, 44, 2107–2111.
44. Launay D., Hebbard M., Hatron P.Y., Michon-Pasturel U., Queyrel V., Hachulla E. *et al.*: Relationship between parity and clinical and biological features in patients with systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* 2001, 28, 509–513.
45. Pisa F.E., Bovenzi M., Romeo L., Tonello A., Biasi D., Bambara L.M. *et al.*: Reproductive factors and the risk of scleroderma: an Italian case-control study. *Arthritis Rheum.* 2002, 46, 451–456.
46. Lambe M., Bjornadal L., Neregard P., Nyren O., Cooper G.S.: Childbearing and the risk of scleroderma: a population-based study in Sweden. *Am. J. Epidemiol.* 2004, 159, 162–166.
47. Gannage M., Amoura Z., Lantz O., Piette J.C., Caillat-Zucman S.: Feto-maternal microchimerism in connective tissue diseases. *Eur. J. Immunol.* 2002, 32, 3405–3413.
48. Turco A.E., Bambara L.M.: Pregnancy, microchimerism and autoimmunity: an update. *Lupus* 2004, 13, 659–660.
49. Artlett C.M., Rasheed M., Russo-Stieglitz K.E., Sawaya H.H., Jimenez S.A.: Influence of prior pregnancies on disease course and cause of death in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2002, 61, 346–350.
50. Steen V.D.: Scleroderma and pregnancy. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 1997, 23, 133–147.
51. Sampaio-Barros P.D., Samara A.M., Marques Neto J.F.: Gynaecologic history in systemic sclerosis. *Clin. Rheumatol.* 2000, 19, 184–187.

AGNIESZKA DĄBROWSKA-ZIMOŃ, MAREK BRZOSKO

REUMATOLOGICZNE ZESPOŁY PARANOWOTWOROWE – PRZEGLĄD LITERATURY

A REVIEW OF PARANEOPLASTIC RHEUMATIC SYNDROMES

Klinika Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med. *Marek Brzsko*

Summary

Malignant neoplasms are sometimes associated with a variety of paraneoplastic rheumatic syndromes. The most frequently diagnosed ones include hypertrophic osteoarthropathy, polyarthritis, dermatomyositis/polymyositis, and paraneoplastic vasculitis. Fasciitis, panniculitis, erythema nodosum, lupus-like syndrome, and Raynaud's syndrome are rare.

Rheumatic manifestations of cancer are sometimes indistinguishable from idiopathic rheumatic disease. Hence, the neoplasm is not discovered because it is masked by another disease implicating improper therapeutic decisions and worsening the prognosis.

The aim of this work was to review the literature on paraneoplastic rheumatic syndromes.

Key words: paraneoplastic syndromes – arthritis – myositis.

Streszczenie

Nowotworom mogą towarzyszyć różne reumatologiczne zespoły paranowotworowe (ZPN). Najczęściej rozpoznawane są: osteoartropatia przerostowa, zapalenie wielostawowe, zapalenie skórno- i wielomięśniowe oraz zapalenie naczyń. Rzadziej obserwuje się zapalenie powięzi, zapalenie tkanki podskórnej, rumień guzowaty, zespół toczniowopodobny i objaw Raynauda.

Objawy reumatologiczne ZPN są czasami nie do odróżnienia od klasycznej układowej choroby tkanki łącznej. Stąd nierozpoznanie procesu nowotworowego kryjącego się

pod maską innej choroby implikuje niewłaściwe decyzje terapeutyczne i pogarsza rokowanie co do życia.

Celem pracy jest przedstawienie reumatologicznych ZPN na podstawie przeglądu piśmiennictwa.

H a s ł a: zespoły paranowotworowe – zapalenia stawów – zapalenie mięśni.

Zespoły paranowotworowe

Zespołem paranowotworowym (ZPN) nazywamy zaburzenia czynności narządów i/lub układów niebędących umiejscowieniem nowotworu złośliwego (guza pierwotnego, przerzutowego) [1]. U około 7–10% chorych w chwili rozpoznania choroby nowotworowej ZPN już występuje, a w trakcie trwania choroby pojawia się u około połowy chorych [2]. Zespół paranowotworowy może wyprzedzać objawy kliniczne nowotworu, a także pojawiać się równocześnie z chorobą nowotworową lub w trakcie jej trwania [3].

Przyczyny powstawania ZPN są złożone i nie do końca wyjaśnione. W etiopatogenezę powstania ZPN zaangażowane są następujące procesy: zaburzenia komunikacji między komórkami prawidłowymi i nowotworowymi, naruszenie prawidłowych barier, ekspresja antygenów towarzyszących nowotworom, wytwarzanie przeciwciał przeciw tym antygenom, wydzielanie hormonów lub prohormonów oraz odruchy nerwowo-naczyniowe [4, 5]. Powstające w tych procesach przeciwciała tworzą kompleksy z antygenami komórki nowotworowej, które są deponowane w tkankach. Również limfocyty cytotoksyczne, które niszczą antygeny nowotworowe wewnątrz jamy stawowej, wytwarzane cytokiny pozapalne IL-6, IL-1, a także receptor interleukiny

IL-1 biorą udział w patogenezie zapaleń stawów w przebiegu chorób nowotworowych [5, 6, 7]. Klinicznym skutkiem tych procesów są zmiany zapalne w tkankach, które imitują objawy układowych chorób tkanki łącznej [2]. Rozpoznanie ZPN ma znaczenie kliniczne, gdyż może być pierwszym sygnałem procesu nowotworowego [2].

Zespoły paranowotworowe mogą występować pod postacią objawów: hematologicznych, neurologicznych, endokrynologicznych, reumatologicznych oraz dermatologicznych.

Objawy reumatologiczne ZPN są czasami nie do odróżnienia od klasycznej układowej choroby tkanki łącznej [3].

W tabeli 1 przedstawiono klasyfikację reumatologicznych ZPN.

Zapalenie wielostawowe związane z nowotworem złośliwym, które przybiera postać asymetrycznego zapalenia stawów o nagłym początku, występuje głównie u pacjentów powyżej 65. roku życia. Dotyczy zwykle dużych stawów kończyn dolnych, oszczędzając stawy nadgarstkowe i drobne rąk. W badaniach biochemicznych nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego (RF) [6, 8, 9, 10, 11, 12].

W przebiegu choroby nowotworowej obserwuje się również rzekomo reumatoidalne zapalenie stawów [8, 10, 13, 14, 15]. Charakteryzuje się ono głównie symetrycznym bólem i obrzękiem stawów nadgarstkowych i drobnych rąk, ale mogą także występować obrzęki dużych stawów. Obrzęki stawowe utrzymują się znacznie krócej niż w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) i często zmieniają lokalizację. Bólom i obrzękom stawów w zespołach paranowotworowych towarzyszy uczucie sztywności porannej, które utrzymuje się krócej niż u chorych na RZS. Stanami zapalnymi mogą być także objęte tkanki okołostawowe, np. ścięgna, kaletki maziowe. Nie stwierdza się guzków reumatoidalnych. Zespoły stawowe mogą przebiegać z towarzyszącą polineuropatią, spadkiem masy ciała oraz stanami gorączkowymi [10, 13, 16].

W badaniach laboratoryjnych u części chorych obserwuje się podwyższone stężenie białka ostrej fazy (CRP), leukocytozę, niedokrwistość [10, 13, 15]. U pacjentów z rzekomo reumatoidalnym zapaleniem stawów RF występuje w niskim mianie, ale najczęściej nie stwierdza się jego obecności [15, 17]. U części chorych pojawiają się przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) w niskich mianach, bez szczególnej przewagi jednego typu świecenia [13, 14].

W początkowym okresie w badaniu radiologicznym stawów możemy nie wykryć zmian, później zmiany radiologiczne mogą imitować obraz wczesnego RZS [13]. Najczęściej ZPN stawowe obserwuje się w przebiegu nowotworów płuc, sutka, żołądka, jelita grubego oraz nowotworów układu chłonnego [13, 14, 15].

Zmiany stawowe w przebiegu nowotworów są słabo podatne na leczenie niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), ulegają remisji w czasie skutecznego leczenia choroby nowotworowej (operacyjnego usunięcia guza i/lub chemioterapii), zaostwiają się w okresie progresji i nawrotu choroby nowotworowej [13, 15, 18].

Osteoartropatia przerostowa wtórna jest zespołem wyprzedzającym na wiele miesięcy kliniczne objawy nowotworu. Charakteryzuje się występowaniem triady objawów: 1) palce pałeczkowate z paznokciami w kształcie szkiełek zegarka; 2) ból i obrzęk stawów, czasem z wysiękiem śródstawowym, oporny na leczenie farmakologiczne; 3) okołostawowe nawarstwienia, zwłaszcza w kościach długich. Na wtórną osteoartropatię wskazuje szybkie powstawanie pałeczkowatości palców [6, 8, 9, 18, 19]. W jej etiopatogenezie istotną rolę odgrywają czynniki: neurogenne za pośrednictwem nerwu błędnego, hormonalne, związane z wydzielanymi przez komórki nowotworowe czynników wzrostu (hormonu wzrostu), humoralne związane z lokalną hipoksją [8]. Ostatnio mówi się także o udziale megakariocytów, ich pękaniu w naczyniach płucnych i obwodowych oraz uwalnianiu przez nie czynnika wzrostu śródbłonna, który powoduje stymulację angiogenezy i osteoblastów [20].

Osteoartropatia przerostowa występuje najczęściej w odoskrzelowym raku płuc, w przerzutach nowotworowych do płuc, ziarnicy złośliwej z zajęciem tkanki płucnej, a także może być objawem łagodnych i złośliwych nowotworów opłucnej, rzadziej raka przełyku [19, 21].

W obrazie klinicznym dominują uporczywe bóle i obrzęki stawów obwodowych, głównie skokowych, nadgarstkowych, kolanowych, a także nadmierna tkliwość nad obwodowymi odcinkami kości długich. Może występować objaw Raynauda [8, 19, 21]. W przebiegu osteoartropatii wtórnej rzadko obserwuje się skórne objawy, takie jak uogólniony przerost skóry, pogrubienie rysów twarzy czy zaburzenia funkcji gruczołów skóry (nadmierne pocenie się, łojotok, trądzik) [8]. Cechy kliniczne oraz radiologiczne artropatii czasami cofają się zupełnie po usunięciu przyczyny podstawowej [21].

W badaniach laboratoryjnych brak jest typowych zmian będących odzwierciedleniem choroby. Badaniem radiologicznym stwierdza się charakterystyczne nawarstwienie okostnej będące wyrazem proliferacyjnego zapalenia okostnej, umiejscowione wzdłuż 1/3 dystalnych części trzonów kości udowej, piszczelowej, strzałkowej, ramiennej, promieniowej, łokciowej, rzadziej w paliczkach podstawnych i środkowych dłoni i stóp, nigdy w paliczkach dystalnych [8, 22]. W leczeniu stosuje się NLPZ i glikokortykosteroidy, jednak bóle stawowe oporne są na leczenie farmakologiczne [8].

Artropatia Jaccouda charakteryzuje się gwałtownym przebiegiem, z odchyleniem ulnarnym palców, czasem z przykurczem stawów międzypaliczkowych [23]. Stawy są niebolesne. W badaniach laboratoryjnych nie obserwuje się przyśpieszenia OB ani obecności RF w surowicy krwi, a w badaniu radiologicznym nie stwierdza się nadżerek na powierzchniach stawowych. Opisano współistnienie tej artropatii u chorych z nowotworem płuca [23].

Amyloidowe zapalenie stawów występuje zarówno w amyloidozie (AL), towarzysząc szpiczakowi mnogiemu, jak i w amyloidozie (AA) w przebiegu guzów litych, w tym raka jelita grubego [6, 8, 24, 25].

Tabela 1. Klasyfikacja reumatologicznych zespołów paranowotworowych

Table 1. Classification of paraneoplastic rheumatic syndromes

Lokalizacja objawów Location of symptoms	Choroby reumatyczne występujące jako objawy choroby nowotworowej Rheumatic condition presenting as manifestation of neoplasm
Stawowe Articular	Zapalenie wielostawowe / Polyarthrititis Rzekomo reumatoidalne zapalenie stawów / Rheumatoid-like polyarthrititis Osteoartropatia przerostowa / Hypertrophic osteoarthropathy Zapalenie stawów w przebiegu amyloidozy / Amyloid arthropathy Artropatia Jaccouda / Jaccoud's arthropathy Choroba Stilla / Still's disease Wtórna dna moczanowa / Secondary gout
Mięśniowe Muscular	Zapalenie skórno-mięśniowe / Dermatomyositis Zapalenie wielomięśniowe / Polymyositis Zapalenie skórno-mięśniowe bez zapalenia mięśni / Dermatomyositis without myositis Wtrętowe zapalenie mięśni / Inclusion body myositis
Skórne Cutaneous	Zapalenie powięzi dłoniowej i zapalenie stawów / Palmar fasciitis and arthritis Zespół twardzinopodobny / Scleroderma-like syndrome Zespół POEMS / POEMS syndrome Eozynofilowe zapalenie powięzi / Eosinophilic fasciitis Rumień guzowaty / Erythema nodosum Zapalenie tkanki tłuszczowej z zapaleniem stawów / Panniculitis with polyarthrititis
Zapalenia naczyń Vascular	Paraneoplastyczne zapalenie naczyń / Paraneoplastic vasculitis Objaw Raynauda z niedokrwieniem kończyn / Raynaud's syndrome with limb ischemia Erytromelalgia / Erythromelalgia
Inne Miscellaneous	Odruchowa współczulna dystrofia / Reflex sympathetic dystrophy Zespół toczniowopodobny / Lupus-like syndrome Zespół antyfosfolipidowy / Antiphospholipid syndrome Onkogenna osteomalacja / Oncogenic osteomalacia Nawracające zapalenie chrząstek / Recurrent chondritis Zespół Sjögrena / Sjögren's syndrome

W etiopatogenezie zapalenia stawów biorą udział złogi amyloidu, które odkładają się w błonie maziowej, płynie stawowym i w chrząstkach stawowych.

W obrazie klinicznym stwierdza się zazwyczaj zapalenie stawów barkowych, kolanowych, a także nadgarstkowych. Występują również bóle i obrzęki tkanek miękkich, guzki w okolicy stawów, ograniczenie ruchomości stawów i ich przykurcze. Zapaleniu stawów może towarzyszyć zespół kanału nadgarstka [24].

Badaniami potwierdzającymi rozpoznanie są biopsja, w której stwierdza się obecność złogów amyloidu w błonie maziowej i/lub w płynie stawowym, oraz scyntygrafia z użyciem składowej P znakowanej jodem 123 [24, 25, 26]. W leczeniu amyloidowego zapalenia stawów stosuje się NLPZ.

Dna moczanowa wtórna jest najczęściej powikłaniem nowotworów układu chłonnego. Objawy kliniczne są takie same jak w dnie pierwotnej [6, 8].

U pacjentów powyżej 50. roku życia, u których występują objawy choroby Stilla, konieczne jest wykluczenie choroby nowotworowej. Chorobę Stilla obserwowano w przebiegu raka sutka oraz chłoniaka nieziarniczego [27, 28].

Zapalenie powięzi dłoniowej i zapalenie wielostawowe charakteryzują się symetrycznym pogrubieniem powięzi dłoniowej, postępującym przykurczem zgięciowym w stawach

międzypaliczkowych bliższych obu rąk oraz zapaleniem stawów, które najczęściej dotyczy stawów śródrečno-palcowych oraz międzypaliczkowych bliższych [9, 10, 29, 30].

W badaniu histopatologicznym z wycinka powięzi dłoniowej stwierdza się obecność kompleksów immunologicznych, natomiast w surowicy krwi pojawiają się ANA, co może świadczyć o immunologicznej patogenezie tego zespołu [29, 30].

Zapalenie powięzi dłoniowej występuje w przebiegu nowotworów jajnika, sutka, jajowodów, trzustki, płuc oraz nowotworów układu chłonnego [29, 30, 31, 32]. W leczeniu tego zespołu paranowotworowego mają zastosowanie NLPZ, glikokortykosteroidy, rehabilitacja. Jednak najlepszy efekt terapeutyczny uzyskuje się w wyniku skutecznego leczenia nowotworu złośliwego [29, 30].

Pojawienie się zapalenia powięzi dłoniowej z towarzyszącym zapaleniem stawów świadczy o uogólnieniu procesu nowotworowego, istnieniu przerzutów i jest złym czynnikiem prognostycznym [29, 30, 32].

Zapalenie tkanki tłuszczowej podskórnej jest odczynem zapalnym związanym z martwicą komórek tłuszczowych. Występuje u 2–3% pacjentów z zapaleniem lub nowotworem trzustki, towarzyszyć może chorobom limfoproliferacyjnym [6, 8, 33].

Objawy chorobowe mogą wyprzedzać pojawienie się choroby podstawowej o 3–4 tygodnie. Typowym objawem klinicznym są tkliwe guzki, które występują głównie w odcinkach proksymalnych kończyn, na tułowie, pośladkach i twarzy. Zmiany w tkance tłuszczowej mogą prowadzić do atrofii tkanki podskórnej, owrzodzeń i zbliznowaceń. Objawom ze strony tkanki podskórnej towarzyszy zapalenie stawów. Najczęściej zajęte są stawy skokowe. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się przyspieszone OB, podwyższone stężenie CRP, zwiększoną aktywność amylazy i lipazy w surowicy krwi [33].

Eozynofilowe zapalenie powięzi (EF) najczęściej współistnieje z nowotworami układu chłonnego, rozpoznaje się równocześnie z nowotworem lub pojawia się w czasie pierwszego roku trwania choroby nowotworowej [10, 34, 35]. W obrazie klinicznym dominuje obrzęk, następnie stwardnienie skóry i tkanki podskórnej z towarzyszącym włóknieniem i przewlekłym zapaleniem, znacznie rzadziej dochodzi do zajęcia skóry tułowia, dłoni, stóp i twarzy. W surowicy krwi może pojawić się eozynofilia.

Współistniejące EF z chorobą nowotworową częściej było stwierdzane u kobiet i słabo reagowało na terapię glikokortykosteroidami. W trakcie leczenia nowotworów obserwuje się remisję EF [34, 35].

Zmiany twardzinopodobne występujące pod postacią stwardnień, zaniku skóry, a także ognisk obrzękowo-stwardnieniowych mogą towarzyszyć chorobom nowotworowym. Stwierdzano je głównie u chorych na raka sutka, płuc i żołądka [6, 8, 10]. Częściej obserwowano zmiany skórne o ograniczonym charakterze, rzadziej narządowe.

Zespół POEMS stwierdza się najczęściej w przebiegu osteosklerotycznego szpiczaka [36]. Jest zespołem wielonarządowym, w którym oprócz występującej polineuropatii czuciowo-ruchowej opisuje się powiększenie wątroby, rzadziej śledziony i mięśnia sercowego, a także zaburzenia endokrynologiczne, obecność białka monoklonalnego i zmiany skórne. Charakterystyczne dla tego zespołu jest występowanie rozsiańcych, kłębuszkowych naczynek na brunatno przebarwionej, stwardniałej, często pokrytej nadmiernym owłosieniem skórze.

Rumień guzowaty może towarzyszyć chorobie Hodgkina, chłoniakom nieziarniczym i białaczkom. Zmiany skórne występują zazwyczaj kilka miesięcy przed pojawieniem się nowotworu i nawracają w trakcie wznowy nowotworu [10, 37].

Nowotwory mogą indukować wtórne układowe zapalenia naczyń, martwicze lub hiperergiczne. Zapalenia naczyń stwierdzano u około 5% chorych na nowotwory [38]. Najczęściej zapalenie naczyń towarzyszy nowotworom limfoproliferacyjnym i mieloproliferacyjnym, zespołowi mielodysplastycznemu, rzadziej rakom płuc, nerki i sutka, a także gruczolakorakowi przewodu pokarmowego [6, 8, 9, 10, 38, 39, 40, 41]. Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń stwierdza się, gdy procesem chorobowym objęte są najdrobniejsze naczynia tętnicze i żyłne. Natomiast, gdy zajęte są większe tętniczki, w badaniu histopatologicznym stwierdza

się obraz martwiczego zapalenia naczyń. Najczęściej rozpoznawanym zapaleniem naczyń jest leukocytoklastyczne zapalenie naczyń [42]. Zapalenie naczyń przypominające guzkowe zapalenie tętnic (*polyarteritis nodosa*) obserwowano w nowotworach limfoproliferacyjnych [42].

W etiopatogenezie uszkodzenia naczyń biorą udział kompleksy immunologiczne, które odkładają się w ścianie naczyń [38, 39, 40].

Najczęściej zajęta jest skóra. Zmiany skórne występują pod postacią wybroczyn, rozsianych wykwitów krwotocznych lub wielopostaciowych, wysypek plamistych albo grudkowatych, a nawet martwiczych owrzodzeń, głównie na kończynach górnych i dolnych. Czasami dochodzi do zajęcia narządów wewnętrznych. Obserwuje się wówczas krwotoczny nieżyt żołądka, niedokrwienie jelit oraz zapalenie wyrostka robaczkowego. Zapaleniom naczyń może towarzyszyć zapalenie stawów. Zapalenie naczyń może wyprzedzać kliniczne ujawnienie się nowotworu lub nawracać w przypadku wznowy procesu nowotworowego [38, 39].

W surowicy chorych z zapaleniem naczyń mogą pojawić się ANA, RF i przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych [40, 41].

Zazwyczaj leczenie choroby nowotworowej powoduje ustąpienie zapalenia naczyń. W przypadkach opornych na leczenie stosuje się glikokortykosteroidy oraz cyklofosfamid.

Objaw Raynauda może wyprzedzać kliniczne ujawnienie się nowotworu, zwłaszcza jeśli pojawia się po raz pierwszy powyżej 50. roku życia i cechuje się asymetrycznym zajęciem palców rąk oraz z szybko postępującą martwicą palców. Objaw ten stwierdzano w przebiegu raka płuc, nerki, jajnika, gruczolakoraka przewodu pokarmowego oraz nowotworów układu chłonnego [9, 10, 43]. Paranowotworowy objaw Raynauda często nie reaguje na terapię wazodilatatorami.

Erytromelalgia jest wynikiem zaburzeń naczyńioruchowych i przejawia się napadowym zaczerwienieniem i ociepleniem kończyn, zwłaszcza palców, częściej stóp niż rąk, z towarzyszącym silnym i piekącym bólem [44]. Zmiany są zwykle symetryczne i niekiedy występują także na małżowinach usznych i na twarzy. Dolegliwości spowodowane są napadowym rozszerzeniem tętniczek i połączeń tętniczo-żylnych. Postacie wtórne obserwuje się w przebiegu zespołów mieloproliferacyjnych (zwłaszcza w czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości pierwotnej, rzadziej w przewlekłej białaczce szpikowej) [44]. W terapii tego zespołu stosuje się aspirynę.

U pacjentów z zapaleniem skórno-mięśniowym (DM), zapaleniem skórno-mięśniowym bez zapalenia mięśni, wtęrowym zapaleniem mięśni (IBM) oraz zapaleniem wielomięśniowym (PM) stwierdza się zwiększoną zapadalność na nowotwory, zwłaszcza w 5. i 6. dekadzie życia [6, 8, 10, 45, 46, 47, 48, 49]. Współistnienie PM z nowotworem złośliwym jest nieco rzadsze niż DM. U około 6–45% chorych z DM rozwija się choroba nowotworowa. Większość nowotworów złośliwych wykrywa się w ciągu 2–5 lat od

wystąpienia objawów zapalenia mięśni [47, 49]. Najczęściej z DM skojarzone są nowotwory złośliwe sutka, narządu rodowego, płuc, przewodu pokarmowego, jamy nosowo-gardłowej, jak również chłoniaki nieziarnicze [46, 47, 48, 50]. Związek IBM z chorobą nowotworową jest bardzo rzadki. Opisywano współistnienie IBM z rakiem jasnokomórkowym nerki [51].

W przypadku opornego na leczenie zapalenia mięśni należy podejrzewać zespół paranowotworowy.

Do innych rzadziej występujących zaburzeń reumatologicznych zaliczamy: zespół toczniowopodobny, nawracające zapalenie chrząstek, onkogeną osteomalację, odruchową współczulną dystrofię, zespół Sjögrena oraz zespół antyfosfolipidowy.

Rzadko spotykanym ZPN jest zespół toczniowopodobny, który obserwowany był w przebiegu raka jajnika oraz nowotworów układu chłonnego. Skórną postać stwierdzano w raku sutka [6, 8, 9, 50, 52, 53]. Przebiega on z zajęciem stawów, zapaleniem opłucnej i/lub zapaleniem płuc, zapaleniem osierdza, kłębuszkowym zapaleniem nerek, rzadziej z objawem Raynauda.

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się małopłytkowość, leukopenię, komórki LE, ANA, przeciwciała przeciw natywnemu DNA i antyfosfolipidowe (aCL). W leczeniu stosuje się glikokortykosterydoterapię.

Objawy nawracającego zapalenia chrząstek mogą występować w zespołach mielodysplastycznych, chłoniakach złośliwych, ostrych białaczkach [6, 54].

Onkogeną osteomalacją jest rzadkim zespołem paranowotworowym [6, 55]. Charakteryzuje się bólem kości, osłabieniem mięśni, upośledzeniem funkcji chodu, zniekształceniami i złamaniami kośćca. Większość guzów powodujących osteomalację ma pochodzenie mezenchymalne.

Dystrofia odruchowa współczulna, związana z obecnością guza nowotworowego, pojawia się najczęściej w przebiegu guzów jajnika, płuca, mózgu trzustki i sutka [6, 8, 10]. Przebiega pod postacią zespołu bark–ręka z silnymi bólami barku, bolesnością, zaczerwienieniem i obrzękiem nadgarstka, następnie z zanikiem kości, mięśni i tkanki podskórnej.

Zespół Sjögrena często współistnieje z chłoniakami i szpiczakiem mnogim [56].

Przeciwciała antyfosfolipidowe mogą występować w nowotworach. Stwierdzano ich obecność w przebiegu guzów litych, jak i w białaczkach, ziarnicy złośliwej, szpiczaku mnogim, ziarniniaku grzybiastym [57, 58]. Częstość występowania tych przeciwciał u pacjentów chorych na nowotwory wynosi około 22% [57, 58]. U chorych na nowotwory z obecnymi aCL występuje zwiększone ryzyko zakrzepicy [57, 58].

Objawy reumatologiczne ZPN są czasami nie do odróżnienia od klasycznej układowej choroby tkanki łącznej. Stąd nierozpoznanie procesu nowotworowego kryjącego się pod maską innej choroby implikuje niewłaściwe decyzje terapeutyczne i pogarsza rokowanie co do życia.

Piśmiennictwo

1. John W.J., Foon K.A., Patchell R.A.: Paraneoplastic syndromes. In: Cancer: principles and practice of oncology Eds: V.T. Jr. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. Lippincott, Philadelphia 1982, 2, 1476–1517.
2. Tishler M., Shoenfeld Y.: Paraneoplastic syndromes. In: Cancer and autoimmunity. Eds: Y. Shoenfeld, P. Fishman, M.E. Gershwin. Elsevier, Amsterdam 2000, 121–133.
3. Naschitz J.E., Yeshurun D., Rosner I.: Rheumatic manifestations of occult cancer. Cancer, 1995, 75, 12, 2954–2958.
4. Averbuch M.S., Brooks P.M.: Role of immune complexes in hypertrophic osteoarthropathy and nonmetastatic polyarthritis. Ann. Rheum. Dis. 1981, 40, 5, 470–472.
5. Hall T.C.: Paraneoplastic syndromes: mechanisms. Semin. Oncol. 1997, 24, 3, 269–276.
6. Butler R.C., Thompson J.M., Keat A.C.S.: Paraneoplastic rheumatic disorders: a review. J. R. Soc. Med. 1987, 80, 3, 168–172.
7. Drenth J.P., de Kleijn E.H., de Mulder P.H., van der Meer J.W.: Metastatic breast cancer presenting as fever, rash, and arthritis. Cancer, 1995, 75, 7, 1608–1611.
8. Caldwell D.S., McCallum R.M.: Rheumatologic manifestations of cancer. Med. Clin. North. Am. 1986, 70, 2, 385–417.
9. Brooks P.M.: Rheumatic manifestations of neoplasia. Curr. Opin. Rheumatol. 1992, 4, 1, 90–93.
10. Naschitz J.E., Rosner I., Rozenbaum M., Zuckerman E., Yeshurun D.: Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. Semin. Arthritis Rheum. 1999, 29, 1, 43–55.
11. Bennett R.M., Ginsberg M.H., Thomsen S.: Carcinomatous polyarthritis. The presenting symptom of an ovarian tumor and association with a platelet activating factor. Arthritis Rheum. 1976, 19, 5, 953–958.
12. Wiese W., Alansari H., Tranchida P., Madrid E.F.: Paraneoplastic polyarthritis in an ovarian teratoma. J. Rheumatol. 2004, 31, 9, 1854–1857.
13. Stummvoll G.H., Aringer M., Machold K.P., Smolen J.S., Raderer M.: Cancer polyarthritis resembling arthritis as a first sign of hidden neoplasms. Report of two cases and review of the literature. Scand. J. Rheumatol. 2001, 30, 1, 40–44.
14. Solans-Laque R., Perez-Bocanegra C., Salud-Salvia A. et al.: Clinical significance of antinuclear antibodies in malignant diseases: association with rheumatic and connective tissue paraneoplastic syndromes. Lupus, 2004, 13, 3, 159–164.
15. Mok C.C., Kwan Y.K.: Rheumatoid-like polyarthritis as a presenting feature of metastatic carcinoma: a case presentation and review of the literature. Clin. Rheumatol. 2003, 22, 4–5, 353–354.
16. Gburek Z.: Polineuropatia czuciowa, ruchowa i mieszana. In: Reumatologia. Eds: S. Mackiewicz, I. Zimmermann-Górska. PZWL, Warszawa, 1995, 270–274.
17. Sheon R.P., Kirsner A.B., Tangsintanapas P., Samad F., Garg M.L., Finkel R.I.: Malignancy in rheumatic disease: interrelationships. J. Am. Geriatr. Soc. 1977, 25, 1, 20–27.
18. Naschitz J.E.: Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. Curr. Opin. Rheumatol. 2001, 13, 1, 62–66.
19. Stenseth J.H., Clagett O.T., Woolner L.B.: Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. Dis. Chest. 1967, 52, 1, 62–68.
20. Silveira L.H., Martinez-Lavin M., Pineda C. et al.: Vascular endothelial growth factor and hypertrophic osteoarthropathy. Clin. Exp. Rheumatol. 2001, 18, 1, 57–62.
21. Morita M., Sakaguchi Y., Kuma S., Kajiyama K., Sugio K., Yasumoto K.: Hypertrophic osteoarthropathy associated with esophageal cancer. Ann. Thorac. Surg. 2003, 76, 5, 1744–1746.
22. Vandemergel X., Blocklet D., Decaux G.: Periostitis and hypertrophic osteoarthropathy: etiologies and bone scan patterns in 115 cases. Eur. J. Intern. Med. 2004, 15, 6, 375–380.
23. Johnson J.J., Leonard-Segal A., Nashel D.J.: Jaccoud's-type arthropathy: an association with malignancy. J. Rheumatol. 1989, 16, 9, 1278–1280.
24. Hickling P., Wilkins M., Newman G.R. et al.: A study of amyloid arthropathy in multiple myeloma. Q. J. Med. 1981, 50, 200, 417–433.

25. *Turner-Stokes L.*: Hematology-primary blood disorders presenting with arthritis. Eds: P.J. Maddison, D.A. Isenberg, P. Woo, D.N. Glass. Oxford Textbook of Rheumatology. In: Oxford University Press, Oxford 1993, 374–375.
26. *Hawkins P.N., Lavender J.P., Pepys M.B.*: Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with 123 I-labelled serum amyloid P component. *N. Engl. J. Med.* 1990, 323, 8, 508–513.
27. *Neishi J., Tsukada Y., Maehara T., Ueki K., Maezawa A., Nojima Y.*: Adult Still's disease as a paraneoplastic manifestation of breast cancer. *Scand. J. Rheumatol.* 2000, 29, 5, 328–330.
28. *Sono H., Matsuo K., Miyazato H. et al.*: A case of adult-onset Still's disease complicated by non-Hodgkin's lymphoma. *Lupus*, 2000, 9, 6, 468–470.
29. *Shiel W.C. Jr., Prete P.E., Jason M., Andrews B.S.*: Palmar fasciitis and arthritis with ovarian and non-ovarian carcinomas. New syndrome. *Am. J. Med.* 1985, 79, 5, 640–644.
30. *Pfinsgraff J., Buckingham R.B., Killian P.J. et al.*: Palmar fasciitis and arthritis with malignant neoplasms: a paraneoplastic syndrome. *Semin. Arthritis Rheum.* 1986, 16, 2, 118–125.
31. *Saxman S.B., Seitz D.*: Breast cancer associated with palmar fasciitis and arthritis. *J. Clin. Oncol.* 1997, 15, 12, 3515–3516.
32. *Denschlag D., Riener E., Vaith P., Tempfer C., Keck C.*: Palmar fasciitis and polyarthritis as a paraneoplastic syndrome associated with tubal carcinoma: a case report. *Ann. Rheum. Dis.* 2004, 63, 9, 1177–1178.
33. *Francombe J., Kingsnoth A.N., Tunn E.*: Panniculitis, arthritis, and pancreatitis. *Br. J. Rheumatol.* 1995, 34, 7, 680–683.
34. *Naschitz J.E., Yeshurun D., Zuckerman E. et al.*: Cancer-associated fasciitis panniculitis. *Cancer*, 1994, 73, 1, 231–235.
35. *Masuoka H., Kikuchi K., Takahashi S., Kakinuma T., Hayashi N., Furue M.*: Eosinophilic fasciitis associated with low-grade T-cell lymphoma. *Br. J. Dermatol.* 1998, 139, 5, 928–930.
36. *Rogoziński T.T., Drac H., Janik P.*: POEMS – wielonarządowy zespół z zajęciem nerwów obwodowych i skóry. *Prz. Dermatol.* 2001, 6, 88, 519–524.
37. *Simon S., Azevedo S.J., Brynness J.J.*: Erythema nodosum heralding recurrent Hodgkin's disease. *Cancer*, 1985, 56, 6, 1470–1472.
38. *Sanches-Guerrero J., Gutierrez-Urena S., Vidaller A., Reyes E., Iglesias A., Alarcon-Segovia D.*: Vasculitis as paraneoplastic syndrome. Raport of 11 cases and review of the literature. *J. Rheumatol.* 1990, 17, 11, 1458–1462.
39. *Mertz L.E., Conn D.L.*: Vaculitis associated with malignancy. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1992, 4, 1, 39–46.
40. *Kurzrock R., Cohen P.R., Markowitz A.*: Clinical manifestation of vasculitis in patients with solid tumors. A case report and review of the literature. *Arch. Intern. Med.* 1994, 154, 3, 334–340.
41. *Hamidou M.A., Kouri D.E., Audrain M., Grolleau J.Y.*: Systemic antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis associated with lymphoid neoplasia. *Ann. Rheum. Dis.* 2001, 60, 3, 293–295.
42. *Garcia-Porrúa C., Gonzalez-Gay M.A.*: Cutaneous vasculitis as a paraneoplastic syndrome in adults. *Arthritis Rheum.* 1998, 41, 6, 1133–1135.
43. *DeCross A.J., Sahasrabudhe D.M.*: Paraneoplastic Raynaud's phenomenon. *Am. J. Med.* 1992, 92, 5, 570–572.
44. *Kurzrock R., Cohen P.R.*: Erythromelalgia and myeloproliferative disorders. *Arch. Intern. Med.* 1989, 149, 1, 105–109.
45. *Airio A., Pukkala E., Isomaki H.*: Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J. Rheumatol.* 1995, 22, 7, 1300–1303.
46. *Sigurgeirsson B., Lindelof B., Edhag O., Allander E.*: Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N. Engl. J. Med.* 1992, 326, 6, 363–367.
47. *Buchbinder R., Forbes A., Hall S., Dennett X., Giles G.*: Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2001, 134, 12, 1087–1095.
48. *Hill C.L., Zhang Y., Sigurgeirsson B. et al.*: Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet*, 2001, 357, 9250, 96–100.
49. *Yazici Y., Kagen L.J.*: The association of malignancy with myositis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2000, 12, 6, 498–500.
50. *Strickland R.W., Limmani A., Wall J.G., Krishnan J.*: Hairy cell leukemia presenting as a lupus-like illness. *Arthritis Rheum.* 1988, 31, 4, 566–568.
51. *Ytterberg S.R., Roelofs R.I., Mahowald M.L.*: Inclusion body myositis and renal cell carcinoma. *Arthritis Rheum.* 1993, 36, 3, 416–421.
52. *Freundlich B., Makover D., Maul G.G.*: A novel antinuclear antibody associated with a lupus-like paraneoplastic syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1988, 109, 4, 295–297.
53. *Schewach-Millet M., Shpiro D., Ziv R., Trau H.*: Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with breast carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1988, 19 (2Pt2), 406–408.
54. *Van Besien K., Tricot G., Hoffman R.*: Relapsing polychondritis: a paraneoplastic syndrome associated with myelodysplastic syndromes. *Am. J. Hematol.* 1992, 40, 1, 47–50.
55. *Harvey J.N., Gray C., Belchetz E.*: Oncogenous osteomalacia and malignancy. *Clin. Endocrinol.* 1992, 37, 4, 379–384.
56. *Terpos E., Angelopoulou M.K., Variami E., Meletis J.C., Vaiopoulos G.*: Sjögren's syndrome associated with multiple myeloma. *Ann. Hematol.* 2000, 79, 8, 449–451.
57. *Armas J.B., Dantas J., Mendonca D. et al.*: Anticardiolipin and antinuclear antibodies in cancer patients – a case control study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2000, 18, 2, 227–232.
58. *Zuckerman E., Toubi E., Golan T.D. et al.*: Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin – positive patients with malignancy. *Br. J. Cancer*, 1995, 72, 2, 447–451.

MALGORZATA TLUSTOCHOWICZ

CYKLOSPORYNA SKOJARZONA Z INNYM LEKIEM PODSTAWOWYM W TERAPII REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW

CYCLOSPORINE COMBINED WITH ANOTHER BASIC DRUG FOR THE MANAGEMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego CSK MON w Warszawie
ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Witold Tlustochowicz*

Summary

The aim of this study was to assess the efficacy of combined treatment with cyclosporine A and another disease-modifying anti-rheumatic drug in patients with monotherapy-resistant rheumatoid arthritis, to find the minimal effective doses of combined drugs, to determine the frequency and type of side-effects, and to analyze causes for drug withdrawal. The study was performed in two groups of rheumatoid arthritis patients diagnosed according to ACR criteria who presented with symptoms of active inflammatory disease in spite of six-month-long treatment with full dose of at least one drug. Patients previously treated with cyclosporine A, with poorly controlled hypertension, and kidney failure were excluded from the study. At the beginning of the study, all patients were on 15 mg prednisone and 1–3 basic drugs. In group I (n = 36 patients), monotherapy was combined with an increasing dose of cyclosporine A (from 1.5–2 to the maximal dose of 5 mg/kg/day). Disease activity was determined according to modified ACR criteria. Improvement was observed in 30 patients (83.3%). Improvement was significant in 5 patients (13.9%), moderate in 11 (30.5%), and slight in 14 (38.9%). No improvement was observed in 6 patients (16.7%). The effective dose was 100–400 mg/day (mean 180.5 mg/day or 2.5–3.0 mg/kg/day). Treatment was terminated in 72.2% of patients, mostly because of side-effects (36.1%). In 16.7% of patients, the cause for termination was lack of early improvement or late recurrence.

In group II (n = 11 patients), leflunomide 20 mg/day was added to the previous treatment. Disease activity was

estimated according to DAS 28 scale. Combined treatment with cyclosporine A and leflunomide was effective in 43.3% of patients.

It was demonstrated that cyclosporine A in combination therapy may cause improvement in patients resistant to other basic drugs. Its effective dose is approx. 2.5–3.0 mg/kg/day. Side-effects requiring drug withdrawal were present in one-fourth of patients and together with non-effective therapy were the most common cause for drug withdrawal. However, it must be emphasized that patients who were qualified to this study had a severe course of the disease resistant to other therapies. In this context, our combination therapy deserves attention.

Key words: rheumatoid arthritis – combined treatment with cyclosporine.

Streszczenie

Celem pracy była ocena skuteczności skojarzenia leczenia cyklosporyną A z innym lekiem modyfikującym przebieg choroby u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) oporne na monoterapię, ustalenie wielkości skutecznej dawki leku w tym leczeniu, ocena częstości i rodzaju działań niepożądanych oraz ocena przyczyn zaprzestania terapii. Badaniami objęto dwie grupy chorych na RZS rozpoznawane wg kryteriów ACR, u których, pomimo 6-miesięcznego leczenia pełnymi dawkami minimum jednego z leków podstawowych, utrzymywały się cechy aktywnego procesu zapalnego. Wyłączono chorych

uprzednio leczonych cyklosporyną A, ze źle kontrolowanym nadciśnieniem i niewydolnością nerek. W chwili włączenia do badania wszyscy otrzymywali sterydy w dawce do 15 mg enkortonu, oraz 1–3 leków podstawowych. W grupie I liczącej 36 chorych utrzymywano leczenie lekiem podstawowym, dodawano cyklosporynę w dawkach wzrastających od 1,5–2 mg/kg m.c./dobę do maksymalnej 5 mg/kg m.c./dobę. Aktywność choroby oceniano wg zmodyfikowanych kryteriów ACR. Poprawę obserwowano u 30 (83,3%) chorych, z czego u 5 (13,9%) dużą, u 11 (30,5%) umiarkowaną i u 14 (38,9%) niewielką. Nie obserwowano poprawy u 6 (16,7%) chorych. Dawka uważana za skuteczną wynosiła 100–400 mg dziennie (średnio 180,5 mg/dz., tj. 2,5–3,0 mg/kg. m.c./dobę).

Leczenia zaprzestano u 72,2% chorych, najczęściej, bo u 36,1%, z powodu wystąpienia objawów niepożądanych. U 16,7% chorych przyczyną odstawienia był brak poprawy wczesnej lub późniejszego zaostrzenia.

W grupie II liczącej 11 chorych utrzymywano dotychczasowe leczenie i dodawano leflunomid w dawce 20 mg dziennie. Aktywność choroby w tej grupie chorych oceniano za pomocą wskaźnika DAS 28. Połączenie cyklosporyny z leflunomidem pozwoliło na uzyskanie poprawy jedynie u 43,3% chorych.

Wykazano, że cyklosporyna A zastosowana w leczeniu skojarzonym może spowodować poprawę u chorych niewrażliwych na inne leki podstawowe. Dawka skuteczna leku wynosi około 2,5–3 mg/kg m.c./dz. Działania niepożądane powodujące konieczność odstawienia leku wystąpiły u co czwartego chorego i wraz z brakiem poprawy stanowiły najczęstszą przyczynę zaprzestania leczenia. Na powyższe wyniki rzutuje jednak fakt, że do badania kwalifikowani byli chorzy o ciężkim przebiegu zapalenia, opornego na inne formy terapii. W tym kontekście leczenie to należy uznać za godne szerszego stosowania.

H a s ł a: reumatoidalne zapalenie stawów – leczenie skojarzone cyklosporyną.

Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłym schorzeniem z autoagresji, w ciężkich postaciach prowadzącym do inwalidztwa chorych i ich przedwczesnej śmierci, a efekty te są w pełni odwracalne przy odpowiednim leczeniu. Leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby powinno być wdrożone wcześnie, tuż po wystąpieniu pierwszych objawów choroby i powinno trwać z różnymi modyfikacjami przez cały okres życia chorego. W przypadku zanikania jego skuteczności należy je skorygować poprzez dodanie nowego leku bądź zamianę na inny (strategia „zębów piły”). Postępowanie to ma coraz szersze uznanie i zastosowanie w wielu krajach na świecie [1, 2, 3, 4, 5].

Za podstawowy lek modyfikujący chorobę uważany jest metotreksat hamujący między innymi wytwarzanie interleu-

kiny 1 przez monocyty i makrofagi. Jednak sam rzadko daje pełną remisję i często poprawa jest < 50% [5], powoduje też różne działania niepożądane. Wymaga on wówczas połączenia z innym lekiem, celem poszerzenia jego skuteczności. Tu uzasadniona wydaje się być cyklosporyna A działająca głównie poprzez hamowanie interleukiny 2, 15 i TNF-alfa wytwarzanych przez limfocyty T i synowocyty. W monoterapii okazała się ona być skuteczną zarówno we wczesnym, jak i zaawansowanym RZS. Podstawowym problemem jest jej toksyczność w stosunku do nerek, wyrażająca się wzrostem stężenia kreatyniny w surowicy i nadciśnieniem, a powikłania te można opanować zmniejszając dawkę. Ponieważ obydwie preparaty mają inny mechanizm działania, a ich działania niepożądane nie pokrywają się, połączenie tych dwu leków może dać sumujący się efekt przy braku zwiększenia ilości działań niepożądanych [6, 7, 8, 9, 10, 11]. Istotną rolę w terapii RZS odgrywa obecnie leflunomid. Również on w przypadku niepełnej skuteczności powinien być połączony z innym lekiem podstawowym, istotną rolę odgrywa także tutaj cyklosporyna. Dopuszczane są też inne kombinacje leków podstawowych, ale brak jest zgodności, co do tego, kiedy i jakie leczenie skojarzone zastosować, oraz w jakiej kolejności kojarzyć leki. Doświadczenie w tym zakresie jest, jak dotychczas, stosunkowo nieduże, a wyniki są niejednoznaczne [1, 2, 12, 13].

Celem obecnej pracy były: 1) ocena skuteczności skojarzenia leczenia cyklosporyną z innym lekiem modyfikującym przebieg choroby, 2) ustalenie wielkości skutecznej dawki leku w tym leczeniu, 3) ocena częstości i rodzaju działań niepożądanych, 4) ocena przyczyn zaprzestania terapii.

Material i metody

Badaniami objęto chorych na RZS rozpoznawane wg kryteriów ACR, u których, pomimo 6-miesięcznego leczenia pełnymi dawkami minimum jednego z leków podstawowych, utrzymywały się cechy aktywnego procesu zapalnego pod postacią:

1) 6 lub więcej bolesnych stawów; 2) 6 lub więcej obrzękniętych stawów; 3) oceny przez chorego aktywności choroby więcej niż 50 mm/100 mm wizualnej skali bólu (VAS); 4) oceny przez lekarza aktywności choroby więcej niż 50 mm na tej skali; 5) wielkości OB > 28 mm po godzinie lub stężenia CRP > 2,0 mg/dL. W chwili włączenia do badania wszyscy otrzymywali glikokortykosteroidy, dawka nie mogła przekraczać przeliczeniowych 15 mg enkortonu na dobę, można ją było zmniejszyć do 10 mg/dobę. Konieczność jej zwiększenia lub wdrożenie innego leczenia modyfikującego przebieg choroby traktowano jako brak skuteczności.

Kryterium wyłączenia stanowiło źle kontrolowane nadciśnienie i wartość kreatyniny w surowicy powyżej normy laboratoryjnej (1,4 mg/dL). Wszyscy chorzy byli leczeni ambulatoryjnie w poradni przyklinicznej Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii CSK MON.

Ze względu na różnice w metodologii wyodrębniono dwie grupy chorych. Pierwszą stanowiło 36 chorych (27 kobiet i 9 mężczyzn) w wieku 18–81 lat (średnio 57,3), o czasie trwania choroby 2–27 lat (średnio 12,38). U 5 chorych w badaniu radiologicznym dłoni stwierdzono I okres zmian wg Steinbrockera, u 11 – II, u 13 – III, u 7 – IV. Osiemnaście chorych przyjmowało metotreksat w dawce tygodniowej 15–20 mg, 3 chorych sulfasalazynę w dawce 2,0 mg/na dobę, pozostałych 15 przyjmowało inne leki podstawowe, z czego 14 w skojarzeniu (metotreksat z sulfasalazyną – 5, metotreksat z azatiopryną – 1, metotreksat z chlorochiną – 1, metotreksat z sulfasalazyną i chlorochiną – 1, metotreksat z chlorochiną i enerbolem – 1, cyklofosfamid z chlorochiną i enerbolem – 1, sole złota z enerbolem – 2, penicylaminę z enerbolem – 1, sulfasalazynę z enerbolem i chlorochiną – 1, jedynie enkorton – 1).

Utrzymywano leczenie lekiem podstawowym (w przypadku leczenia skojarzonego pierwszym z wymienionych, u 18 chorych stosowano metotreksat), dodawano początkowo 100 mg (1,5–2 mg/kg m.c./dobę) cyklosporyny dziennie (Sandimmun Neoral). Dawkę zwiększano co 6 tygodni o 0,5 mg/kg m.c./dobę do czasu uzyskania poprawy bądź wystąpienia objawów niepożądanych, nie przekraczano dawki 5 mg/kg m.c./dobę.

W dwa tygodnie po wdrożeniu leczenia kontrolowano wartość ciśnienia tętniczego krwi i poziom kreatyniny. Wzrost ich wartości ponad 30% wyjściowych, bądź ponad normę (ciśnienie krwi > 160/95 mm Hg, kreatynina > 1,4 mg%) stanowił wskazanie do zaprzestania leczenia. W czasie leczenia parametry te kontrolowano co 4–6 tygodni.

Aktywność choroby oceniano wg kryteriów ACR zmodyfikowanych do możliwości ambulatorium [14, 15]:

1. Ilość obrzękniętych stawów.
2. Ilość bolesnych stawów.
3. Ocenę aktywności choroby przez chorego na 10 cm skali (VAS).
4. Ocenę aktywności choroby przez lekarza na 10 cm skali (VAS).
5. Pomiar wielkości OB i stężenia CRP.

Wielkość poprawy oceniano indywidualnie u każdego chorego w stosunku do badania wyjściowego używając skali: niewielka – o 20%, umiarkowana – o 50% i duża o 70%. Musiała ona zaistnieć w zakresie co najmniej 3 z badanych kryteriów (obowiązkowo 1 i 2 + jedno z pozostałych).

Oceny dokonywano rutynowo, co 6 tygodni, nie rzadziej jednak, jak co 3 miesiące. W analizie uwzględniono tych chorych, u których przeprowadzono minimum 3 obserwacje.

Grupę drugą stanowiło 11 chorych (8 kobiet i 3 mężczyzn) w wieku 27–75 lat (średnio 47,2). U 4 w badaniu radiologicznym rąk stwierdzono I okres zaawansowania wg Steinbrockera, u 5 – II, u 1 – III, u 1 – IV. W chwili włączenia do badania wszyscy otrzymywali glikokortykosteroidy w dawce 10–15 mg dziennie oraz cyklosporynę w dawce 100–200 mg dziennie. Była ona skojarzona u 5 chorych z me-

totreksatem w dawce tygodniowej 15–25 mg, u 2 chorych z sulfasalazyną w dawce 2,0 mg/dobę, u 1 z metotreksatem i sulfasalazyną. U 4 chorych stosowano wcześniej leczenie antycytokinowe bez zadowalającej poprawy.

Utrzymywano dotychczasowe leczenie i dodawano leflunomid w dawce 20 mg dziennie. W czasie leczenia kontrolowano morfologię krwi, aktywność transaminaz i stężenie kreatyniny w surowicy krwi, początkowo przez pół roku, co miesiąc, a potem co 3 miesiące.

Aktywność choroby w tej grupie chorych oceniano za pomocą wskaźnika DAS 28 [16] używając do oceny:

- 1) liczby bolesnych spośród 28 ocenianych stawów,
- 2) liczby obrzękniętych stawów,
- 3) wartości OB w mm/h,
- 4) oceny przez chorego na skali VAS stanu zdrowia.

Wartości DAS 28 większe niż 5,1 oceniano jako dużą aktywność choroby; 5,1–3,2 jako średnią, 3,2–2,6 jako małą, poniżej 2,6 jako remisję. W zależności od wartości DAS 28 po leczeniu i jej zmiany w stosunku do wartości sprzed leczenia, oceniano skuteczność wg zasad podanych w tabeli 1.

Tabela 1. Kryteria odpowiedzi na leczenie w zależności od aktywności wyjściowej

Table 1. Criteria for drug efficacy according to disease activity

Obecna wartość DAS 28 Current DAS 28 score	Zmiana wartości DAS 28 w wyniku leczenia DAS 28 score change after therapy		
	zmiana > 1,2 change > 1.2	zmiana 0,6–1,2 change 0.6–1.2	zmiana < 0,6 change < 0.6
< 3,2	dobra significant	średnia moderate	brak no change
3,2–5,1	średnia moderate	średnia moderate	brak no change
> 5,1	średnia moderate	brak no change	brak no change

Wyniki

Do czasu podsumowania powyższych wyników choroby w grupie I przyjmowali leczenie przez 4–69 miesięcy (średnio 28,9 miesiąca). Wyniki leczenia przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Ocena skuteczności leczenia skojarzonego cyklosporyną z innym lekiem podstawowym

Table 2. Assessment of efficacy of combined treatment with cyclosporine and other drug

Stopień poprawy Improvement	Liczba chorych (%) Number of cases (%)
duża / significant	5 (13,9)
umiarkowana / moderate	11 (30,5)
niewielka / slight	14 (38,9)
łącznie / total	30 (83,3)
brak / no change	6 (16,7)

Poprawę zaobserwowano u 30 (83,3%) chorych, z czego u 5 (13,9%) dużą, u 11 (30,5%) umiarkowaną i u 14 (38,9%) niewielką. Nie zaobserwowano poprawy u 6 (16,7%) chorych.

Dawka uważana za skuteczną wynosiła 100–400 mg dziennie (średnio 180,5 mg/dz., tj. 2,5–3,0 mg/kg m.c./dobę).

W grupie II do czasu podsumowania wyników choroby przyjmowali leczenie przez 3–13 miesięcy (średnio 7,9 miesiąca). Wyniki przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Ocena skuteczności leczenia skojarzonego cyklosporyną z leflunomidem i innymi lekami podstawowymi

Table 3. Assessment of efficacy of combined treatment with cyclosporine, leflunomide, and other drugs

Wyjściowa aktywność choroby Baseline disease activity	Liczba chorych Number of cases	Odpowiedź na leczenie Response to treatment
średnia / moderate	1	średnia / moderate
duża / significant	11	1 – dobra, remisja 1 – significant (remission) 4 – średnia / 4 – moderate 6 – brak poprawy 6 – no improvement

Poprawę zaobserwowano u 43,4% chorych, z czego remisję u 1 (9,1%) z dużą wyjściową aktywnością choroby. Średnią odpowiedź na leczenie stwierdzono u 4 (36,3%) z czego u 1 z wyjściową umiarkowaną aktywnością choroby i u 3 z dużą. Nie zaobserwowano poprawy u 6 chorych (54,5%).

Wszyscy chorzy, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie, mieli bardzo wysoką wyjściową aktywność choroby – średni DAS 28 wynosił 6,27, a 4 spośród nich nie zareagowało również na wcześniej stosowane leczenie antycytokinowe.

Przyczyny odstawienia cyklosporyny w grupie I przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Przyczyny odstawienia cyklosporyny w grupie I

Table 4. Causes for cyclosporine withdrawal in group I

Przyczyna odstawienia	Liczba chorych (%) Number of cases (%)
bez powodu / no reason	2 (5,5)
brak poprawy / no improvement	4 (11,1)
zaostrzenie po okresie poprawy relapse after improvement	8 (22,2)
objawy niepożądane / side effects	13 (36,1)
łącznie / total	26 (72,2)

Jak z niej wynika zaprzestano leczenia u 24 (72,2%) chorych. Najczęstszą, bo u 13 (36,1%) chorych, przyczyną było wystąpienie objawów niepożądanych. Były to: parcie na mocz – u 2 chorych, odwracalny wzrost stężenia kreatyniny – u 1, wzrost ciśnienia tętniczego krwi – u 6, nadmierne owłosienie – u 3. U 4 chorych przyczyną odstawienia był brak poprawy po 3 miesiącach leczenia, u kolejnych 8 zaostrzenie po okresie poprawy, czyli niepowodzenie w leczeniu zaobserwowano u 12 (33,3%). Dwóch chorych zaprzestało leczenia bez istotnego powodu. Pozostałych 9 chorych kontynuuje leczenie.

W grupie II u 2 chorych zaprzestano leczenia leflunomidem z powodu biegunki u jednego i stanów gorączkowych

u drugiego. Natomiast leczenie cyklosporyną kontynuują wszyscy włączeni do tej grupy.

Omówienie

Doraźnym celem leczenia w RZS jest opanowanie zaostrzenia choroby i podtrzymanie uzyskanej poprawy. Zmniejsza to dolegliwości chorego, a w perspektywie powoduje spowolnienie powstawania nadżerek, w konsekwencji opóźnienie destrukcji stawów prowadzącej do inwalidztwa. Za lek modyfikujący przebieg choroby można uznać tylko ten, który w perspektywie 2–3 lat spowoduje opóźnienie tworzenia nadżerek. Właściwości te wykazano w stosunku do soli złota, sulfasalazyny, metotreksatu i innych leków tzw. modyfikujących przebieg choroby, w tym także cyklosporyny. Pomimo że zarówno ten lek, jak i metotreksat rzadko wywołują pełną remisję, tym niemniej opóźnienie pojawienia się zmian radiologicznych pod postacią nadżerek widoczne jest już po roku leczenia. W tym względzie skuteczność cyklosporyny zbliżona jest do innych leków z grupy modyfikujących przebieg choroby, w tym także do złota pozajelitowego [16, 17, 18, 19, 20]. Dodatkowy efekt opóźnienia tworzenia nadżerek uzyskano łącząc metotreksat z cyklosporyną, opóźnienie to było zdecydowanie większe jak w czasie monoterapii każdym z nich. Można więc przypuszczać, że działają synergistycznie [10, 21].

W obecnej pracy dodanie cyklosporyny do innego leku podstawowego, najczęściej metotreksatu, pozwoliło na uzyskanie poprawy u większości, bo u 83,3% chorych. Poprawa zadowalająca (> 50%) była stosunkowo rzadka, gdyż obserwowano ją tylko u 5 z 36 chorych (13,9%). Brak skuteczności prowadzący do zaprzestania leczenia obserwowano u 16,7% chorych. Wyniki te odbiegają od doniesień innych autorów, co prawdopodobnie wynika z faktu, że w obecnej pracy dobrano chorych opornych na inne formy leczenia, w tym wysokie dawki metotreksatu lub leczenie skojarzone niekiedy aż 4 lekami. *Marchesoni i wsp.* [21] zadawałającą poprawę po leczeniu skojarzonym obserwowali u 50% chorych, w tym dużą u 47%. Autorzy ci leczyli chorych we wczesnym okresie choroby. Podobnie *Więsik-Szewczyk i wsp.* [11] poprawę obserwowali u 15 spośród 16 chorych, a 70% aż u 66% chorych. Również w tej pracy byli to chorzy we wcześniejszych okresach RZS. Remisja utrzymywała się tutaj aż u 41% chorych po 2 latach leczenia. W obecnej pracy nie oceniano wpływu leczenia na postęp zmian radiologicznych.

Połączenie cyklosporyny z leflunomidem pozwoliło na uzyskanie poprawy jedynie u 43,3% chorych. Także tutaj byli to chorzy z bardzo wysoką wyjściową aktywnością choroby oraz opornością na leczenie wieloma lekami podstawowymi, w tym antycytokinowymi. Jest to prawdopodobnie przyczyną rozbieżności z wynikami pracy *Karanikolas i wsp.* [23], którzy wykazali, że połączenie to jest skuteczne aż u 80% chorych na oporny na leczenie RZS, dwa razy częściej jak leczenie każdym z leków oddzielnie.

Średnią dawką skuteczną w leczeniu skojarzonym była dawka 2,5–3 mg/kg m.c., co jest zgodne z doniesieniami innych autorów [11].

Najczęstszą przyczyną zaprzestania leczenia, bo u 36,1 chorych, było wystąpienie działań niepożądanych leku. W doniesieniach innych występowały one u 10–23,3%, a więc rzadziej lub podobnie, jak w grupie badanej, w zależności od stosowanej dawki i doboru chorych. W obecnej pracy lek stosowano u negatywnie wyselekcjonowanych pacjentów z zaawansowaną postacią choroby, gdzie wystąpienie powikłań u co 4. chorego należy uznać jako względnie rzadkie. Inni podkreślają, że ilość powikłań leczenia skojarzonego jest podobna lub rzadsza jak po innych lekach modyfikujących chorobę [3, 6, 13]. Nie zaobserwowano charakterystycznego typu powikłań, podobnie jak w pracy *Marchesoniego i wsp.* [21]. Nieco częściej były to dolegliwości ze strony układu moczowego (3 chorych) i nadmierne owłosienie (u 3 chorych) oraz nadciśnienie tętnicze (u 6 chorych), wzrost stężenia kreatyniny w surowicy wystąpił tylko u 1 chorego, 2 chorych odstawiło leczenie pomimo obserwowanej poprawy, z niezrozumiałego powodu, prawdopodobnie pod wpływem lektury lub namowy rodziny. Inni autorzy donosili o zdecydowanie częstszym występowaniu dysfunkcji nerek i nadciśnienia, ale dotyczyło to uprzednio stosowanej dawki 10 mg/kg m.c./dz. [3, 11].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że cyklosporyna zastosowana w leczeniu skojarzonym może spowodować poprawę u chorych niewrażliwych na inne leki podstawowe. Dawka skuteczna leku wynosi około 2,5–3 mg/kg m.c./dz. Działania niepożądane powodujące konieczność odstawienia leku wystąpiły u co czwartego chorego i wraz z brakiem poprawy stanowiły najczęstszą przyczynę zaprzestania leczenia. Na powyższe wyniki rzutuje jednak fakt, że do badania kwalifikowani byli chorzy o ciężkim przebiegu zapalenia, opornego na inne formy terapii. W tym kontekście leczenie to należy uznać za godne szerszego stosowania.

Piśmiennictwo

1. Fries J.F.: Current treatment paradigms in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000, 39, Suppl. 1, 30–35.
2. Garrood T., Scott D.L.: Combination therapy with disease modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 2001, 15, 543–561.
3. Richardson Ch., Emery P.: Clinical use of cyclosporin in rheumatoid arthritis. *Drugs* 1995, 50, Suppl. 1, 26–36.
4. Pope J.E., Hong P., Koehler B.E.: Prescribing trends in disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a survey of practicing Canadian rheumatologists. *J. Rheumatol.* 2002, 29, 255–260.
5. O'Dell J.: Conventional DMARD options for patients with suboptimal response to methotrexate. *J. Rheumatol. Suppl.* 2001, 62, 21–26.
6. Gerards A.H., Landewe R.B., Prins A.P., Bruyn G.A., Goei The H.S., Laan R.F. et al.: Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2003, 62, 291–296.
7. Hernandez G.L., Volpert O.V., Iniguez M.A., Lorenzo E., Martinez-Martinez S., Grau R. et al.: Selective inhibition of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis by cyclosporin A: roles of the nuclear factor of activated T cells and cyclooxygenase 2. *J. Exp. Med.* 2001, 193, 607–620.
8. Lavagno L., Bordin G., Colangelo D., Viano I., Brunelleschi S.: Tachykinin activation of human monocytes from patients with rheumatoid arthritis: in vitro and ex-vivo effects of cyclosporin A. *Neuropeptides*. 2001, 35, 92–99.
9. Spisani S., Fabbri E., Muccinelli M., Cariani A., Barbin L., Trotta F. et al.: Inhibition of neutrophil responses by cyclosporin A. An insight into molecular mechanisms. *Rheumatology (Oxford)* 2001, 40, 794–800.
10. Yocum D.: Combination therapy with cyclosporin in rheumatoid arthritis. *Drugs* 1995, 50, Suppl. 1, 37–40.
11. Wiśnik-Szewczyk E., Olesińska M., Chwalińska-Sadowska H.: Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cyklosporyny A (preparat Sandimmun Neoral) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów – doświadczenia własne. *Reumatologia*, 2003, 41, 269–275.
12. Kremer J.M.: Rational use of new and existing disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.* 2001, 134, 695–706.
13. Mackiewicz S.: Reumatoidalne zapalenie stawów: koncepcje patogenezne i terapeutyczne. Konferencja Diagnostyka i terapia przewlekłych zapaleń stawów, Poznań, 3–4.04.1997.
14. Felson D.T., Anderson J.J., Boers M., Bombardier C., Furst D., Goldsmith C. et al.: American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.* 1995, 38, 727–735.
15. van Gestel A.M., Prevoo M.L., van't Hof M.A., van Rijswijk M.H., van de Putte L.B., van Riel P.L.: Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthr. Rheum.* 1996, 39, 34–40.
16. Prevoo M.L., van't Hof M.A., Kuper H.H., van Leeuwen M.A., van de Putte L.B., van Riel P.L.: Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. *Arthr. Rheum.* 1995, 38, 44–48.
17. Ferraccioli G.F., Bambara L.M., Ferraris M., Perpignano G., Cattaneo R., Porzio F. et al.: Effects of cyclosporin on joint damage in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1997, Suppl. 17, S83–S89.
18. Kim W.U., Seo Y.I., Park S.H., Lee W.K., Lee S.K., Paek S.I. et al.: Treatment with cyclosporin switching to hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2001, 60, 514–517.
19. Kvien T.K., Zeidler H.K., Hannonen P., Wollheim F.A., Forre O., Hafstrom I. et al.: Long term efficacy and safety of cyclosporin versus parenteral gold in early rheumatoid arthritis: a three year study of radiographic progression, renal function, and arterial hypertension. *Ann. Rheum. Dis.* 2002, 61, 511–516.
20. Zeidler H.K., Kvien T.K., Hannonen P., Wollheim F.A., Forre O., Geidel H. et al.: Progression of joint damage in early active severe rheumatoid arthritis during 18 month of treatment: comparison of low-dose cyclosporin and parenteral gold. *Br. J. Rheumatol.* 1998, 37, 874–882.
21. Marchesoni A., Battaforano N., Arreghini M., Panni B., Gallazzi M., Tosi S.: Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone. *Rheumatology* 2003, 42, 1–5.
22. Kalden J.R., Schattenkirchner M., Sorensen H., Emery P., Deighton C., Rozman B. et al.: The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year followup study. *Arthr. Rheum.* 2003, 48, 1513–20.
23. Karanikolas G., Charalambopoulos D., Andrianakos A., Antoniadou C., Katsilambros N.: Combination of cyclosporine and leflunomide versus single therapy in severe rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2006, 33, 486–489.

MATYLDA SIERAKOWSKA, ANNA KARPIŃSKA, STANISŁAW SIERAKOWSKI¹, ELŻBIETA KRAJEWSKA-KULAK,
IWONA KAMIEŃSKA, IZABELA DOMYŚLAWSKA¹

JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z ZESZTYWNIAJĄCYM ZAPALENIEM STAWÓW KRĘGOSŁUPA

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Zakład Pielęgniarstwa Ogólnego, Wydział Pielęgniarstwa i Ochrony Zdrowia Akademii Medycznej w Białymstoku
ul. Kilińskiego 1, 15-089 Białystok

Kierownik: prof. dr. hab. n. med. *Elżbieta Krajewska-Kulak*

¹ Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A, 15-276 Białystok

Kierownik: prof. dr. hab. n. med. *Stanisław Sierakowski*

Summary

Ankylosing spondylitis is ranked second among “great rheumatic diseases” which lead to considerable disability. The course of ankylosing spondylitis is chronic with variations in intensity of symptoms and is either continuously progressive or alternates with exacerbations and remissions. Difficulties in everyday life are due to limited motoric activity which makes full self-functioning rather impossible. The specificity of ankylosing spondylitis negatively affects the emotional state of patients. Patients are depressed, apathetic, discouraged to undertake treatment and rehabilitation.

The aim of the present study was to assess the quality of life of patients with ankylosing spondylitis in four dimensions: physical, psychic, environmental and social; to determine the severity of anxiety and depression associated with the disease; and to analyze the quality of life and health. Diagnostic questionnaires were used in this study.

Our study has shown that patients are unsatisfied with the quality of their health. In the course of the disease, physical and psychic symptoms exacerbate. Support and help are especially needed by persons living alone and by residents of villages.

It seems that professional care, psychic support, education of the patient and of persons caring for him, and prepa-

ration to self-care are an integral part of therapy which may have an important effect in improving the quality of life.

Key words: quality of life – ankylosing spondylitis.

Streszczenie

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) to druga z „wielkich chorób reumatoidalnych” prowadząca do znacznego stopnia inwalidztwa.

Przebieg ZZSK jest przewlekły, o różnym stopniu nasilenia objawów, z okresami zaostrzeń i remisji lub przewlekłe postępujący. Na trudność funkcjonowania w życiu codziennym wpływa ograniczona aktywność ruchowa i wynikająca z niej niemożność pełnej samoobsługi. Specyfika choroby niekorzystnie wpływa na stan emocjonalny pacjentów. Chorzy z ZZSK są przygnębieni, apatyczni, zniechęceni do leczenia i postępowania rehabilitacyjnego.

Głównym celem przeprowadzonych badań była ocena jakości życia chorych na ZZSK w czterech aspektach życia: wymiarze fizycznym, psychicznym, środowiskowym i relacjach społecznych; ocena występowania lęku i depresji w chorobie oraz globalna ocena jakości życia i zdrowia. Metodą wykorzystaną w badaniu jest sondaż diagnostyczny.

W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że pacjenci są niezadowoleni z jakości swojego zdrowia, wraz z czasem trwania choroby gorzej oceniają swoje funkcjonowanie fizyczne i psychiczne, osoby samotne i mieszkańcy wsi potrzebują szczególnego wsparcia i pomocy.

Wydaje się, że profesjonalna opieka, wsparcie psychiczne, edukacja pacjenta i osób opiekujących się nim, przygotowanie do samoopieki jest integralną częścią terapii, mogącej mieć wpływ na poprawę jakości życia chorych.

H a s ł a: jakość życia – zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa.

Wstęp

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła lata 2000–2010 „Dekadą kości, stawów i mięśni”. Za jedno z głównych zadań uznano poprawę jakości życia chorych na schorzenia reumatyczne, a zwłaszcza przewlekłe schorzenia zapalne [1].

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) zaliczane jest do seronegatywnych spondyloartropatii o charakterze zapalno-kostnym i dotyczy głównie kręgosłupa. Jest to choroba przewlekła i postępująca, znacznie ograniczająca sprawność fizyczną chorego. Z czasem niesprawność jest coraz większa, coraz bardziej utrudniająca samodzielne życie człowieka – w efekcie prowadzi do znacznego stopnia inwalidztwa. Wśród szczególnie dokuczliwych objawów obniżających komfort życia, wymienić należy ból, sztywność poranną, osłabienie oraz szybkie męczenie się [2, 3]. Niemal zawsze ZZSK prowadzi do kostnego zeszytnienia stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa.

Choroba występuje u około 0,25–0,5% populacji rasy białej. Dotyczy przeważnie mężczyzn niż kobiet (9:1) i rozpoczyna się zwykle między 20. a 30. rokiem życia.

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa wymaga stałej kontroli specjalistycznej, a leczenie powinno mieć charakter kompleksowy [4, 5]. Celami leczenia jest zmniejszenie bólu i sztywności, przywrócenie prawidłowej ruchomości kręgosłupa, bioder i klatki piersiowej, utrzymanie prawidłowej postawy, ograniczenie rozwoju kalectwa, zapobieganie i odpowiednie leczenie powikłań [6].

Poprawa jakości życia chorych przewlekłe jest jednym z głównych celów oddziaływania leczniczego, zarazem jednym z wiodących wskaźników oceny skuteczności wspólnego postępowania terapeutycznego [7].

Jakość życia jest to kompleksowy sposób oceniania przez jednostkę jej zdrowia fizycznego, stanu emocjonalnego, samodzielności w życiu i stopnia niezależności od otoczenia, a także relacji ze środowiskiem oraz osobistych wierzeń i przekonań [8].

W praktyce reumatologicznej badania oceniające jakość życia mogą dotyczyć oceny uszkodzenia wynikającego z choroby – *impairment*, a więc objawów choroby (np. bólu czy liczby zajętych stawów) oraz niewydolności czynnościowej – niesprawności.

Schorzenie reumatyczne – zwłaszcza przewlekłe, jest nie tylko niedomogą fizyczną, ale także psychicznym doznaniem i indywidualnie przeżywanym doświadczeniem egzystencjalnym [9].

W sytuacji choroby najczęściej obserwuje się skutki niewłaściwych postaw: wzmożony lęk, poczucie winy, smutek, drażliwość, obniżony nastrój, rozpacz [9]. Z psychologicznymi następstwami nierozzerwalnie związane są następstwa społeczne. Oba te uwarunkowania wzajemnie na siebie wpływają, np. długotrwałe zablokowanie potrzeb, zwłaszcza bezpieczeństwa, niezależności, poczucia własnej wartości, prestiżu, samorealizacji – wyzwała stany stresowe, frustracyjne oraz lęki. Problemy społeczne związane z niepełnosprawnością często określane są mianem głównych konsekwencji lub problemów życiowych obejmujących niemal wszystkie aspekty życia ludzkiego [1].

Celem pracy była analiza wpływu czynników społeczno-demograficznych, aktywności zawodowej, czasu trwania choroby, odczuwanych dolegliwości bólowych, umiejętności samoobsługi, posiadania wiedzy na temat choroby na jakość życia pacjentów z ZZSK; ogólna ocena jakości życia w wymiarze fizycznego, psychicznego funkcjonowania, relacji społecznych i uwarunkowań środowiskowych; ocena występowania lęku i depresji w chorobie i wpływ na subiektywną ocenę jakości życia.

Badania przeprowadzono w Klinice Reumatologii i Chorób Wewnętrznych AM w Białymstoku wśród 40 pacjentów z rozpoznaniem ZZSK. Metodą badawczą był sondaż diagnostyczny z wykorzystaniem kwestionariusza ankiety, kwestionariusza Jakości Życia WHOQOL BREF w polskiej wersji językowej [10] oraz skali Lęku i Depresji (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS).

Wyniki badań

Dane społeczno-demograficzne badanej populacji

Badaną grupę stanowiło 40 pacjentów z rozpoznaniem ZZSK (n = 40), w tym 92,5% stanowili mężczyźni. Ze względu na wiek dokonano podziału na 3 grupy: do 40 lat, 41–60 lat, 61 lat i powyżej. Najbardziej reprezentatywną grupę stanowili pacjenci w wieku 41–60 lat (62,5%) i powyżej 61. r.ż. (27,5%).

Przeważająca grupa ankietowanych (92,3%) była w związku małżeńskim i zamieszkiwała miasto (85%). Biorąc pod uwagę kryterium wykształcenia, najbardziej reprezentatywną grupę stanowili pacjenci z wykształceniem zawodowym – 45%, 22,5% posiadało wykształcenie wyższe, 17,5% wykształcenie średnie, a pozostałe 15% – podstawowe. Pacjenci w większości nie byli aktywni zawodowo – 72,5% niepracujących, w tym na rencie 55%, a na emeryturze 17,5%.

Ze względu na czas trwania choroby wyodrębniono 3 grupy badanych: do 10 lat trwania choroby, 11–20 lat, 21 lat i powyżej. Najliczniejszą grupę stanowili pacjenci powyżej 21 lat trwania ZZSK – 45%. U 37,5% czas trwa-

nia choroby znajdował się w granicach 11–20 lat, 17,5% chorowało do 10 lat.

Przy wykonywaniu codziennych czynności (sprzątanie, zakupy itp.) większość chorych nie miała problemu (45%) lub potrzebowała okresowo pomocy (45%), natomiast 10% badanych potrzebowało ciągłej pomocy. W badanej grupie 77,5% samodzielnie przemieszczało się, pozostali przemieszczali się z ograniczoną trudnością.

Zdecydowana większość chorych (90%) odczuwała dolegliwości bólowe związane z chorobą stawów, w tym 45% bardzo często, a 45% dość często.

Znaczna część ankietowanych nie korzystała z rehabilitacji leczniczej (42,5%) lub korzystała sporadycznie (45%). Również większość (52,5%) uprawiała gimnastykę w domu sporadycznie, 20% w ogóle nie gimnastykuje się, jedynie 27,5% systematycznie wykonuje ćwiczenia w domu.

Ponad 65% badanych uważa, że jest dobrze wyposażona w wiedzę na temat swojej choroby, sposobów minimalizowania bólu, zasad rehabilitacji, samoopieki.

Skala lęku i depresji (HADS-A, HADS-D)

U 45% ankietowanych nie stwierdza się zaburzeń o charakterze lękowym, 15% jest podejrzana o istnienie lęku, natomiast u 40% osób według skali stwierdza się możliwość istnienia zaburzeń lękowych (ryc. 1).

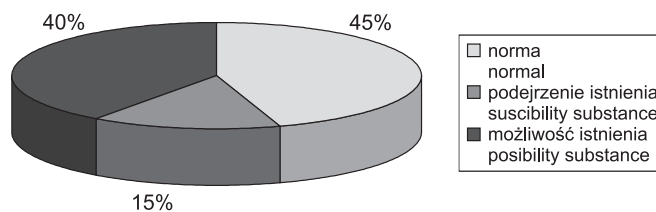
Większa grupa badanych (45%) nie ma zaburzeń depresyjnych, mieści się w normie skali. Według skali depresji 32,5% jest podejrzane o istnienie zaburzeń i u 22,5% występuje możliwość istnienia zaburzeń depresyjnych (ryc. 2).

Jakość życia w wymiarze sfery fizycznej, dobrostanu psychicznego, stosunków społecznych i środowiskowych

Jakość życia oceniono biorąc pod uwagę dziedzinę fizyczną (czynności życia codziennego, zależność od leków i leczenia, energia i zmęczenie, mobilność, ból i dyskomfort, wypoczynek i sen, zdolność do pracy), dziedzinę psychologiczną (wygląd zewnętrzny, negatywne uczucia, pozytywne uczucia, samoocena, duchowość, religia, wiara, myślenie, koncentracja, pamięć), relacje społeczne (związki osobiste, wsparcie społeczne, aktywność seksualna) i środowisko (zasoby finansowe, wolność, bezpieczeństwo fizyczne i psychiczne, zdrowie i opieka zdrowotna, dostępność i jakość).

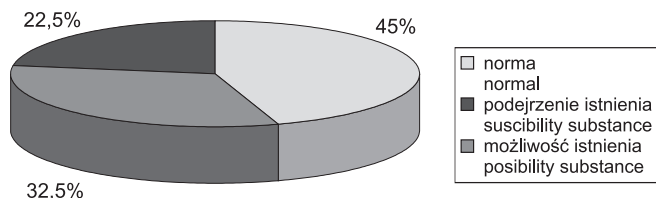
W prezentacji wyników jakości życia w poszczególnych dziedzinach za istotne statystycznie przyjęto wyniki, których poziom istotności wynosił $p < 0,05$. Jakość życia oceniono w skali 4–20 punktów, gdzie im wyższa wartość, tym wyższa subiektywna ocena jakości życia.

Dokonując analizy ocen jakości życia (QOL) w zależności od wieku, każda grupa badanych oceniła negatywnie funkcjonowanie w dziedzinie fizycznej i psychologicznej. Niewielką różnicę słabszej oceny, tak fizycznej (QOL – 11,82), jak i psychologicznej (QOL – 11,97) wykazywały osoby w wieku 41–60 lat. Pacjenci powyżej 60 r.ż. deklarowali większe zadowolenie w dziedzinie środowiskowej (QOL – 15,52) niż pozostałe grupy wiekowe (ryc. 3).



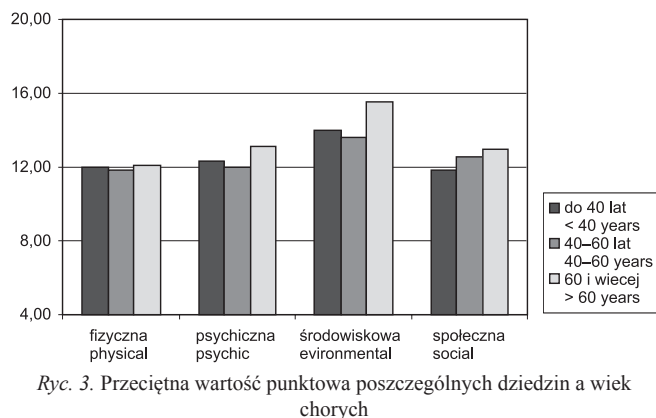
Ryc. 1. Skala lęku HADS-A badanej populacji

Fig. 1. HADS-A anxiety in the study population



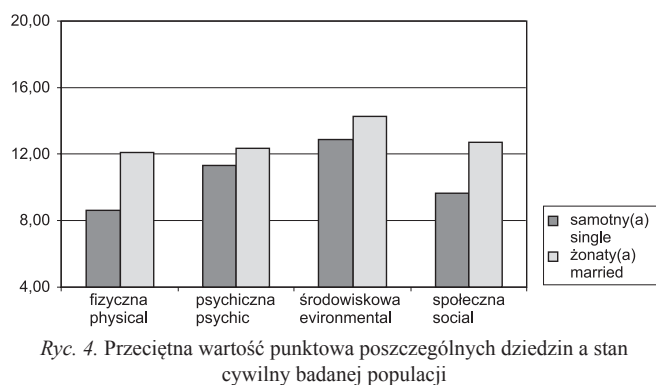
Ryc. 2. Skala depresji HADS-D badanej populacji

Fig. 2. HADS-D depression in the study population



Ryc. 3. Przeciętna wartość punktowa poszczególnych dziedzin a wiek chorych

Fig. 3. Mean score in each dimension versus patient's age



Ryc. 4. Przeciętna wartość punktowa poszczególnych dziedzin a stan cywilny badanej populacji

Fig. 4. Mean score in each dimension versus patient's marital status

Wyniki badań wskazują, że osoby samotne gorzej oceniają swoje funkcjonowanie we wszystkich czterech dziedzinach. Istotną statystycznie różnicę ($p < 0,05$) zauważyć można w ocenie dziedziny społecznej. U osób samotnych QOL wynosi 9,67, natomiast u osób pozostających w związku małżeńskim 12,74. Osoby samotne najgorzej oceniają swoje funkcjonowanie w dziedzinie fizycznej (QOL – 8,57) i społecznej (QOL – 9,67) – rycina 4.

W wyniku analizy zależności jakości życia w stosunku do miejsca zamieszkania stwierdza się różnicę w ocenie funkcjonowania fizycznego pomiędzy osobami zamiesz-

kującymi miasto (QOL – 12,08) a wieś (QOL – 10,86). Dziedzina społeczna była również nieco niżej oceniana przez pacjentów zamieszkujących wieś (QOL – 11,17) niż miasto (QOL – 12,84). Ankietowani zarówno z miasta (QOL – 14,20), jak i wsi (QOL – 14,00) dobrze ocenili dziedzinę środowiskową (ryc. 5).

Analizując wpływ wykształcenia na jakość życia, nie zaobserwowano istotnych różnic statystycznych. Wszystkie cztery grupy deklarowały nieco lepsze funkcjonowanie w dziedzinie środowiskowej niż w pozostałych trzech dziedzinach.

Dane wskazują na istotną różnicę statystyczną w ocenie jakości funkcjonowania we wszystkich czterech dziedzinach pomiędzy osobami pracującymi zawodowo i niepracującymi ($p < 0,05$). Osoby aktywne znacznie lepiej oceniały każdą z dziedzin, natomiast osoby niepracujące najniżej oceniły funkcjonowanie fizyczne (QOL – 11,05) i psychologiczne (QOL – 11,75) – tabela 1.

Tabela 1. Jakość życia w poszczególnych dziedzinach w zależności od aktywności zawodowej

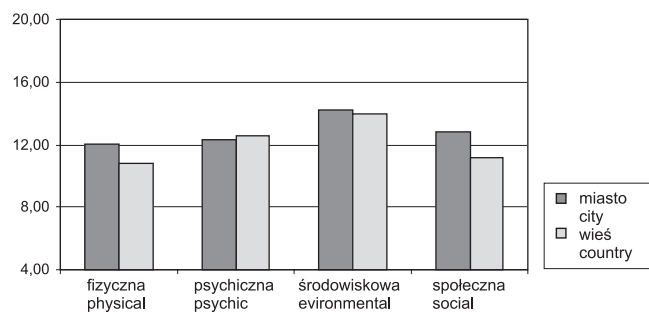
Table 1. Quality of life in each dimension versus professional activity

Dziedzina fizyczna Physical dimension	Aktywność zawodowa Professional activity	
	pracuje working	nie pracuje not working
Ilość / Number	11	29
Wartość średnia / Mean	14,13	11,05
Analiza statystyczna Significance	$p < 0,05$	

Dziedzina psychologiczna Psychic dimension	Aktywność zawodowa Professional activity	
	pracuje working	nie pracuje not working
Ilość / Number	11	29
Wartość średnia / Mean	13,88	11,75
Analiza statystyczna Significance	$p < 0,03$	

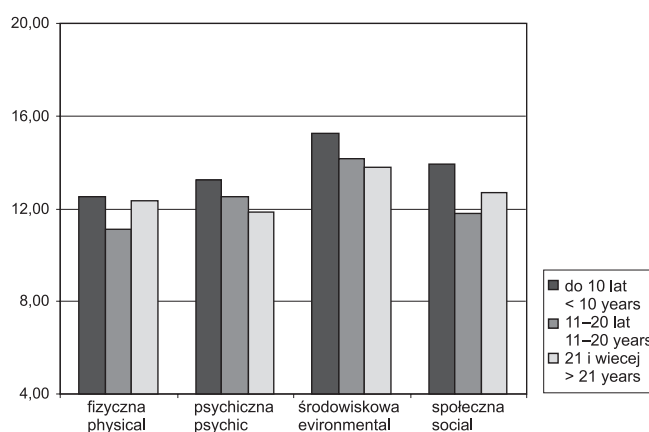
Dziedzina środowiskowa Environmental dimension	Aktywność zawodowa Professional activity	
	pracuje working	nie pracuje not working
Ilość / Number	11	29
Wartość średnia / Mean	15,52	13,66
Analiza statystyczna Significance	$p < 0,05$	

Dziedzina społeczna Social dimension	Aktywność zawodowa Professional activity	
	pracuje working	nie pracuje not working
Ilość / Number	11	29
Wartość średnia / Mean	14,09	12,02
Analiza statystyczna Significance	$p < 0,01$	



Ryc. 5. Przeciętna wartość punktowa poszczególnych dziedzin a miejsce zamieszkania badanej grupy

Fig. 5. Mean score in each dimension versus patient's place of residence



Ryc. 6. Przeciętna wartość punktowa poszczególnych dziedzin a czas trwania choroby

Fig. 6. Mean score in each dimension versus disease duration

W ocenie funkcjonowania, zależnego od czasu trwania choroby brak jest statystycznie istotnych różnic. Najniżej kształtuje się ocena w dziedzinie funkcjonowania fizycznego i społecznego przez osoby chorujące 11–20 lat. Osoby chorujące do 10 lat nieco lepiej oceniły swoje funkcjonowanie we wszystkich czterech dziedzinach w porównaniu do chorych z dłuższym czasem trwania ZZSK. Grupa ta najwyżej oceniła funkcjonowanie środowiskowe (QOL – 15,24) – rycina 6.

Dokonując analizy możliwości wykonywania codziennych czynności przez badaną populację, istotne różnice zauważyć można we wszystkich dziedzinach ($p < 0,05$). Osoby wykonujące codzienne czynności bez problemu oceniły swoje funkcjonowanie w czterech dziedzinach jako dobre. Nieco gorzej oceniły to osoby potrzebujące okresowo pomocy przy wykonywaniu codziennych czynności. Grupa ta najniżej oceniła funkcjonowanie fizyczne (QOL – 10,35). Chorzy, którzy potrzebują ciągłej pomocy przy wykonywaniu codziennych czynności, najniżej ocenili dziedzinę fizyczną (QOL – 7,00) i funkcjonowanie psychologiczne (QOL – 7,83) – tabela 2.

Oceniając zależność jakości życia od możliwości samodzielnego przemieszczania się, stwierdza się różnicę statystyczną w ocenie funkcjonowania we wszystkich dziedzinach pomiędzy osobami samodzielnie przemieszczającymi się a potrzebującymi pomocy ($p < 0,05$). Osoby samodzielnie przemieszczające się najwyżej oceniają dziedzinę środowi-

Tabela 2. Jakość życia w poszczególnych dziedzinach a wykonywanie codziennych czynności

Table 2. Quality of life in each dimension versus daily living activities

Dziedzina fizyczna Physical dimension	Wykonywanie codziennych czynności Daily activities		
	bez problemu no difficulty	okresowa pomoc periodic help	ciągła pomoc constant help
Ilość / Number	18	18	4
Wartość średnia / Mean	14,54	10,35	7,00
Analiza statystyczna Significance	$p < 0,05$		
	$p < 0,05$		
		$p < 0,05$	

Dziedzina psychologiczna Psychic dimension	Wykonywanie codziennych czynności Everyday activities		
	bez problemu no difficulty	okresowa pomoc periodic help	ciągła pomoc constant help
Ilość / Number	18	18	4
Wartość średnia / Mean	14,07	11,59	7,83
Analiza statystyczna Significance	$p < 0,05$		
	$p < 0,05$		
		$p < 0,05$	

Dziedzina środowiskowa Environmental dimension	Wykonywanie codziennych czynności Everyday activities		
	bez problemu no difficulty	okresowa pomoc periodic help	ciągła pomoc constant help
Ilość / Number	18	18	4
Wartość średnia / Mean	15,11	13,85	11,33
Analiza statystyczna Significance	$p > 0,14$		
	$p < 0,05$		
		$p > 0,11$	

Dziedzina społeczna Social dimension	Wykonywanie codziennych czynności Everyday activities		
	bez problemu no difficulty	okresowa pomoc periodic help	ciągła pomoc constant help
Ilość / Number	18	18	4
Wartość średnia / Mean	14,03	11,75	9,88
Analiza statystyczna Significance	$p < 0,05$		
	$p < 0,05$		
		$p > 0,09$	

ską (QOL – 14,75) i dziedzinę społeczną (QOL – 13,34). Ankietowani potrzebujący pomocy przy przemieszczaniu się najniżej oceniają dziedzinę fizyczną (QOL – 8,83) i dziedzinę społeczną (QOL – 10,00) – tabela 3).

W ocenie funkcjonowania badanej populacji, w zależności od odczuwania bólu związanego z chorobą zaobser-

Tabela 3. Jakość życia a samodzielne przemieszczanie się badanej grupy

Table 3. Quality of life versus unassisted mobility in the study group

Dziedzina fizyczna Physical dimension	Samodzielne przemieszczanie się Unassisted mobility	
	tak yes	nie no
Ilość / Number	31	9
Wartość średnia / Mean	12,79	8,83
Analiza statystyczna Significance	$p < 0,05$	

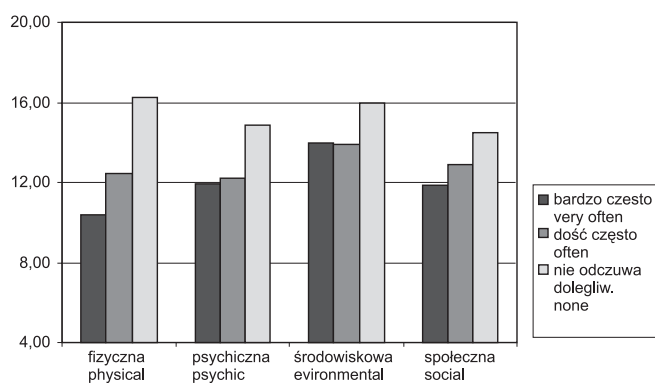
Dziedzina psychologiczna Psychic dimension	Samodzielne przemieszczanie się Unassisted mobility	
	tak yes	nie no
Ilość / Number	31	9
Wartość średnia / Mean	12,82	10,67
Analiza statystyczna Significance	$p < 0,05$	

Dziedzina środowiskowa Environmental dimension	Samodzielne przemieszczanie się Unassisted mobility	
	tak yes	nie no
Ilość / Number	31	9
Wartość średnia / Mean	14,75	12,15
Analiza statystyczna Significance	$p < 0,05$	

Dziedzina społeczna Social dimension	Samodzielne przemieszczanie się Unassisted mobility	
	tak yes	nie no
Ilość / Number	31	9
Wartość średnia / Mean	13,34	10,00
Analiza statystyczna Significance	$p < 0,05$	

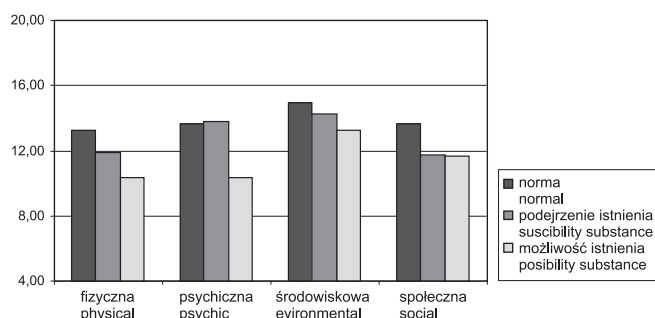
wować można istotną różnicę, szczególnie w dziedzinie fizycznej. Osoby nieodczuwające dolegliwości bólowych znacznie lepiej oceniają swoje funkcjonowanie we wszystkich dziedzinach niż osoby odczuwające ból bardzo często i dość często. Badani odczuwający ból bardzo często najniżej ocenili dziedzinę fizyczną (QOL – 10,35; $p < 0,05$) i funkcjonowanie społeczne w stosunku do nieodczuwających bólu i odczuwających ból dość często (ryc. 7).

Analizie poddano zależność jakości życia w stosunku do skali lęku HADS-A. W wyniku analizy uzyskanych danych, różnice statystyczne ($p < 0,05$) zaobserwować można w trzech dziedzinach: fizycznej, psychologicznej i społecznej. Chorzy z możliwością istnienia lęku znacznie gorzej funkcjonują w powyższych dziedzinach niż osoby mieszczące się w normie skali lub podejrzane o możliwość występowania lęku. Ankietowani z możliwością istnienia lęku najniżej ocenili funkcjonowanie psychologiczne (QOL – 10,33; $p < 0,05$) i fizyczne (QOL – 10,36) w stosunku do chorych wykazujących normę i z podejrzeniem istnienia lęku (ryc. 8).



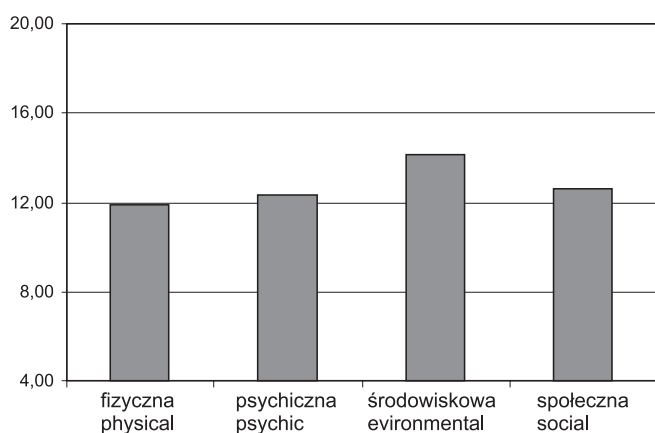
Ryc. 7. Przeciętna wartość poszczególnych dziedzin a odczuwanie bólu związanego z chorobą stawów

Fig. 7. Mean score in each dimension versus patient's pain frequency



Ryc. 8. Przeciętna wartość poszczególnych dziedzin a skala lęku HADS-A

Fig. 8. Mean score in each dimension versus HADS-A anxiety



Ryc. 9. Przeciętne wartości poszczególnych dziedzin wraz z odchyleniami standardowymi dla całej zbiorowości statystycznej

Fig. 9. Mean score in each dimension with standard deviations for the whole group

W ocenie poszczególnych dziedzin, w zależności od skali depresji HADS-D zauważyć można istotną różnicę we wszystkich dziedzinach ($p < 0,05$). Anketowani z możliwością istnienia depresji znacznie gorzej ocenili swoje funkcjonowanie niż osoby mieszczące się w normie skali lub podejrzane o istnienie depresji. Chorzy z możliwością istnienia depresji najniżej ocenili funkcjonowanie psychologiczne (QOL – 8,74) i dziedzinę fizyczną (QOL – 9,52) – tabela 4.

Ogólne wartości poszczególnych czterech dziedzin jakości życia dowodzą, że istnieje istotna zależność ($p < 0,05$) pomiędzy funkcjonowaniem fizycznym a relacjami śro-

Tabela 4. Jakość życia w poszczególnych dziedzinach a skala depresji HADS-D badanej grupy

Table 4. Quality of life in each dimension versus HADS-D depression in the study group

Dziedzina fizyczna Physical dimension	Skala depresji HADS-D HADS-D depression		
	norma norm	podejrzenie istnienia suspected	możliwość istnienia possible
Ilość / Number	18	13	9
Wartość średnia Mean	14,35	10,15	9,52
Analiza statystyczna Significance	$p < 0,05$		
	$p < 0,05$		
	$p > 0,49$		

Dziedzina psychologiczna Psychic dimension	Skala depresji HADS-D HADS-D depression		
	norma norm	podejrzenie istnienia suspected	możliwość istnienia possible
Ilość / Number	18	13	9
Wartość średnia Mean	14,48	11,85	8,74
Analiza statystyczna Significance	$p < 0,05$		
	$p < 0,05$		
	$p < 0,05$		

Dziedzina środowiskowa Environmental dimension	Skala depresji HADS-D HADS-D depression		
	norma norm	podejrzenie istnienia suspected	możliwość istnienia possible
Ilość / Number	18	13	9
Wartość średnia Mean	15,11	13,85	12,74
Analiza statystyczna Significance	$p > 0,19$		
	$p < 0,02$		
	$p > 0,39$		

Dziedzina społeczna Social dimension	Skala depresji HADS-D HADS-D depression		
	norma norm	podejrzenie istnienia suspected	możliwość istnienia possible
Ilość / Number	18	13	9
Wartość średnia Mean	14,00	11,54	11,28
Analiza statystyczna Significance	$p < 0,05$		
	$p < 0,05$		
	$p > 0,76$		

dowiska. Zaobserwowano również istotną statystycznie zależność między dziedziną psychologiczną a środowiskową ($p < 0,05$) oraz dziedziną środowiskową a relacjami społecznymi ($p < 0,05$). Respondenci najwyższy wynik deklarują w dziedzinie środowiskowej (QOL – 14,17). Najniższą ocenę jakości życia badani wykazali w zakresie dziedziny fizycznej (QOL – 11,90) – rycina 9.

Globalna ocena jakości życia i samoocena stanu zdrowia

Dokonując weryfikacji zadowolenia z jakości swojego życia, najliczniejszą grupę (45%) stanowiły osoby zadowolone z jakości swojego życia, 32,5% deklaroowało średnie zadowolone (ani zadowolone, ani niezadowolone), natomiast 22,5% chorych określiło niezadowolone z jakości swojego życia. Oceny zadowolenia z jakości życia dokonano w skali 1–5. Wyniki wskazują na zadowolenie na poziomie średnim (2,9).

Analizując zadowolenie badanej populacji ze swojego zdrowia, najliczniejszą grupę (55%) stanowiły osoby niezadowolone, 25% ankietowanych było średnio zadowolonych a tylko 20% zadowolonych. Wyniki w skali 1–5 wskazują na zadowolenie na poziomie średnim (2,6).

Dyskusja i omówienie wyników

Zainteresowanie problematyką jakości życia wiąże się z holistyczną koncepcją medycyny odpowiedzialnej za całego pacjenta i koncentrującej wysiłki na uczynieniu jego życia aktywnym i zbliżonym do życia ludzi zdrowych.

Badania jakości życia koncentrują się głównie na tym, w jaki sposób wystąpienie choroby i związane z nią ograniczenia wpływają na funkcjonowanie człowieka. Stanowią ważne źródło wiedzy o samopoczuciu chorego i jego problemach [11].

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa znacznie wpływa na obniżenie poziomu zdrowia i jakości życia pacjentów. Diagnoza choroby przewlekłej niesie ze sobą bardzo wiele zmian i wyzwań w życiu pacjenta, dezorganizując jego życie rodzinne, wymuszając modyfikacje dotychczasowych relacji. Pojawienie się choroby w rodzinie powoduje koszty emocjonalne, jak również materialne [7]. Choroba może być przeszkodą w zdobyciu zawodu, kontynuowaniu nauki lub dotychczasowej pracy oraz w założeniu rodziny [12].

Na ocenę jakości życia chorych przewlekłe wpływ ma choroba i jej przebieg, jak również wiele innych czynników, m.in. wiek, płeć, pełnienie ról społecznych, osobnicze możliwości człowieka dotkniętego chorobą, potencjał jego sił adaptacyjnych i procesy radzenia sobie z chorobą oraz stopień uzyskanego wsparcia społecznego [7].

Dokonując analizy ocen funkcjonowania w poszczególnych dziedzinach w zależności od wieku, każda grupa wiekowa osób badanych oceniła negatywnie swoje funkcjonowanie w dziedzinie fizycznej i psychologicznej. Niewielką różnicę słabszej oceny, tak fizycznej, jak i psychologicznej, wykazywały osoby w wieku 41–60 lat. Pacjenci powyżej 60 r.ż. deklarowali większe zadowolenie w dziedzinie środowiskowej niż pozostałe grupy wiekowe.

Skutki chorób reumatycznych sięgają głęboko w życie człowieka, także w życie jego współmałżonka, wpływają na najbliższą rodzinę, dają się we znaki w środowisku pracy i szerszym otoczeniu społecznym [13]. Aspekt społeczny tych zaburzeń polega na wycofaniu się danej osoby z kontaktów z rodziną, krewnymi i przyjaciółmi, odczuwaniu

samotności, braku uznania związanego z pracą. Często pacjent staje się zależny od innych ludzi [14].

Z badań własnych wynika, że osoby niebędące w związku małżeńskim gorzej oceniły jakość swego życia w każdej z dziedzin. Osoby samotne najniżej oceniają dziedzinę fizyczną i funkcjonowanie społeczne. Analizie poddano również wpływ aktywności zawodowej na jakość życia. Osoby pracujące znacznie lepiej oceniły każdą z dziedzin niż osoby niepracujące.

Badając wpływ czasu trwania choroby na jakość życia, stwierdzić można gorsze funkcjonowanie w dziedzinie fizycznej oraz społecznej osób chorujących 11–20 lat na ZZSK. Najlepsze funkcjonowanie w dziedzinie środowiskowej wykazały osoby chorujące do 10 lat.

Bobiatyńska uważa, że pomaganie w poprawie jakości życia bywa zadaniem bardziej złożonym, niż tylko usuwanie lub łagodzenie objawów choroby. W jego zakres wchodzi m.in. uczenie radzenia sobie ze związanymi z chorobą problemami codziennego życia, ze stresem i cierpieniem. Autorka przypomina, że terapia ukierunkowana na poprawę jakości życia powinna brać pod uwagę istotne dla chorego wartości. Często najważniejsze dla osoby chorej czy niepełnosprawnej jest zachowanie (odzyskanie) możliwości aktywnego, niezależnego życia [15].

Deficyt sprawności fizycznej wpływa niekorzystnie na samopoczucie pacjenta oraz jakość jego życia. Samodzielność ma dla chorego duże znaczenie praktyczne i emocjonalne, wpływa korzystnie na jego stan psychiczny, wzmacnia wiarę we własne siły oraz przywraca pozytywny stosunek do wykonywania codziennych czynności.

Budzyńska-Kapczuk uważa, że warunkiem działania terapeutycznego jest rozpoznanie głównych potrzeb i problemów chorego, które są zindywidualizowane i bardzo różne. Dopiero na tej podstawie można dokonać interwencji terapeutycznych, a także poprawić opiekę [16].

Dokonując analizy stopnia samodzielności pacjentów w życiu codziennym, istotne statystycznie różnice zauważyć można we wszystkich dziedzinach. Osoby wykonujące codzienne czynności bez problemu oceniły swoje funkcjonowanie w czterech dziedzinach na poziomie dobrym. Nieco gorsze, zwłaszcza funkcjonowanie fizyczne, deklarowali pacjenci potrzebujący okresowo pomocy przy wykonywaniu codziennych czynności. Chorzy potrzebujący ciągłej pomocy najniżej ocenili dziedzinę fizyczną i funkcjonowanie psychologiczne.

Osoby samodzielnie przemieszczające się najwyżej oceniały dziedzinę środowiskową i społeczną, natomiast potrzebujące pomocy przy przemieszczaniu się najniżej dziedzinę fizyczną i społeczną.

Przebieg ZZSK jest przewlekły, o różnym stopniu nasilenia objawów, z okresami zaostrzeń i remisji lub przewlekłe postępujący. Wśród szczególnie dokuczliwych objawów obniżających komfort życia wyróżnić należy: ból, sztywność poranną, osłabienie oraz szybkie męczenie się [2, 3].

W ocenie funkcjonowania badanej populacji, w zależności od odczuwania bólu związanego z chorobą stawów zaobserwować można różnicę szczególnie w dziedzinie fizycznej. Osoby nieodczuwające dolegliwości bólowych znacznie lepiej oceniły swoje funkcjonowanie we wszystkich dziedzinach niż osoby odczuwające bóle bardzo często i dość często.

Postępowanie terapeutyczne w chorobie reumatycznej powinno być kompleksowe i rozpoczynać się możliwie jak najszybciej, obejmując oprócz farmakoterapii również edukację chorego, fizykoterapię, kinezyterapię, terapię zajęciową i psychoterapię [17, 18].

Zadania pielęgniarki wobec chorego z ZZSK w dużej mierze sprowadzają się do ochrony i wzmacniania życia z chorobą przy zachowaniu możliwie jak najdłuższej samodzielności i twórczej aktywności [2].

Plaźewska-Żywko uważa, że właściwie prowadzona edukacja umożliwia pacjentowi uzyskanie niezbędnej wiedzy o chorobie i sposobach radzenia sobie z jej skutkami. Dzięki temu może przyczynić się do obniżenia lęku, pozyskania pacjenta do współpracy oraz do pełniejszej i szybszej akceptacji metod leczenia i następstw choroby [19]. Odpowiedni poziom wiedzy, umiejętności i motywacji pozwala pacjentowi na zachowanie autonomii, współuczestniczenie w procesie diagnostyczno-terapeutycznym oraz przygotowanie do samoopieki [20].

Ankietowani posiadający pełną wiedzę na temat swojej choroby, sposobów minimalizacji bólu i zasad rehabilitacji deklarują nieco większe zadowolenie z funkcjonowania społecznego niż osoby nieposiadające takiej wiedzy lub posiadające wiedzę niepełną.

Wiele schorzeń reumatycznych ma związek z zaburzeniami emocjonalnymi i psychicznymi. Psychoterapia może pomóc przełamać zamknięty krąg, jaki tworzą napięcia fizyczne i psychiczne. Może nauczyć też zachowania dystansu do życia i samego siebie, co pomaga odzyskać poczucie własnej wartości i radość życia. Najważniejszą przesłanką powodzenia psychoterapeutycznego jest dobra współpraca z terapeutą.

Król szczególne znaczenie przypisuje wsparciu społecznemu, jego funkcji redukującej stresy i umożliwiającej adaptację fizyczną, psychiczną i społeczną do występujących zmian chorobowych [8]. Wiraszka uważa, że otrzymane wsparcie społeczne zwiększa samoocenę oraz poczucie własnej wartości, co jest ważnym czynnikiem motywującym do przezwyciężania trudności [21]. Rutkowska dodaje, że właśnie w sytuacjach trudnych i stresowych bardzo ważną rolę odgrywają pozytywne więzi międzyludzkie. Doświadczenie bliskości z innymi ludźmi, poczucie zrozumienia i akceptacji oraz możliwość znalezienia oparcia wzmacniają odporność psychiczną, sprzyjają wzrostowi samooceny, dzięki czemu łatwiej jest radzić sobie z problemami [1].

W prezentowanej pracy analizie poddano zależność oceny jakości życia w stosunku do lęku wg skali HADS-A. W wyniku analizy danych, różnice statystyczne zaobserwo-

wać można w trzech dziedzinach: fizycznej, psychologicznej i społecznej. Chorzy z możliwością istnienia lęku znacznie gorzej funkcjonują w tych dziedzinach niż osoby mieszczące się w normie skali lub podejrzane o możliwość występowania lęku. Ankietowani z możliwością istnienia lęku najniżej ocenili dziedzinę psychologiczną i fizyczną.

Dokonując analizy ocen poszczególnych dziedzin w zależności od istnienia depresji wg skali HADS-D, zauważyć można wyraźną różnicę statystyczną we wszystkich dziedzinach. Ankietowani z możliwością istnienia depresji znacznie gorzej ocenili swoje funkcjonowanie w każdej z dziedzin niż osoby mieszczące się w normie skali lub podejrzane o istnienie depresji. Chorzy z możliwością istnienia depresji najniżej ocenili funkcjonowanie psychologiczne i fizyczne.

Badając jakość życia chorych z ZZSK, analizie poddano również relacje pomiędzy czterema podstawowymi dziedzinami życia. Jak wykazują uzyskane wyniki, najwięcej problemów chorym sprawiała funkcjonowanie fizyczne oraz psychologiczne.

Ponad połowa badanych deklarowała niezadowolenie z ogólnej percepcji swojego zdrowia.

Jakość życia zależy nie tylko od dynamiki procesu chorobowego, ale także od umiejętności radzenia sobie z problemami, jakie niesie choroba. Deficyt sprawności fizycznej wpływa niekorzystnie na jakość życia chorego. Dla większości chorych najważniejsze jest, by być jak najdłużej samodzielnym. Samodzielność ma dla chorego duże znaczenie praktyczne i emocjonalne, wpływa korzystnie na jego stan fizyczny i psychiczny, wzmacnia wiarę we własne siły oraz przywraca pozytywny stosunek do wykonywanych codziennych czynności. Rolą pielęgniarki jest pomaganie choremu w trudnych chwilach poprzez profesjonalną opiekę, okazanie zrozumienia, życzliwości i empatii oraz współudział w terapii [22, 23].

Wnioski

- Większość ankietowanych deklarowało niezadowolenie z ogólnej percepcji swojego zdrowia.
- Badani pacjenci ze wszystkich dziedzin najniżej ocenili funkcjonowanie fizyczne i psychiczne, najwyżej dziedzinę środowiskową.
- Osoby aktywne zawodowo, samodzielnie przemierzające się, mogące samodzielnie wykonywać codzienne czynności w znacznym stopniu lepiej oceniły swoje funkcjonowanie we wszystkich dziedzinach.
- Pacjenci zamieszkujący wieś gorzej ocenili dziedzinę fizyczną i społeczną w porównaniu do badanych z miasta.
- Osoby będące w związku małżeńskim wyżej oceniły jakość swojego życia w dziedzinie fizycznej, funkcjonowaniu psychologicznym i relacjach społecznych.
- Badani odczuwający ból znacznie niżej ocenili jakość swojego życia w dziedzinie fizycznej i społecznej.

7. Stwierdzono wpływ czasu trwania choroby na subiektywną ocenę jakości życia. Pacjenci chorujący do 10 lat lepiej oceniali funkcjonowanie we wszystkich badanych dziedzinach niż chorujący dłużej.

8. U 40% badanych pacjentów z ZZSK stwierdzono możliwość istnienia zaburzeń lękowych.

Piśmiennictwo

1. Rehabilitacja i pielęgnowanie osób niepełnosprawnych. Ed.: E. Rutkowska. Wyd. Czelej, Lublin 2002, 44–52.
2. Kawczyńska-Butrym Z.: Rodzina – zdrowie – choroba. Koncepcje i praktyka pielęgniarstwa rodzinnego. Wyd. Czelej, Lublin 2001, 141–145.
3. Stelcer B.: Jakość życia jako pojęcie subiektywne i wielowymiarowe. *Pielęg. Pol.* 2001, 2, 227–233.
4. Reumatologia. Eds: S. Mackiewicz, I. Zimmermann-Górska. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 1995, 200–352.
5. Long A.F., Kneafsey R., Ryan J.: Rehabilitation practice: challenges to effective team working. *Int. J. Nurs. Stud.* 2003, 40, 663–673.
6. Klipper J.H., Dieppe P.A., Ferri F.F.: Reumatologia. Wyd. Czelej, Lublin 2000, 209–214.
7. Sierakowska M., Krajewska-Kulak E.: Jakość życia w chorobach przewlekłych – nowe spojrzenie na pacjenta i problemy zdrowotne w aspekcie subiektywnej oceny. *Pielęg. XXI w.* 2004, 2, 23–26.
8. Tobiasz-Adamczyk B., Szafraniec K., Bajka J.: Zachowania w chorobie. Opis przebiegu choroby z perspektywy pacjenta. *Coll. Med. Uniw. Jagiell.* Kraków 1999, 31–62.
9. Popielski K.: Psychologiczne aspekty doświadczenia schorzeń reumatycznych. *Reumatologia*, 2005, 43, 160–165.
10. Wołowicka L., Jaracz K.: Wybrane problemy metodologii badań jakości życia związanej ze stanem zdrowia. In: *Jakość życia w naukach medycznych*. Ed. L. Wołowicka Akad. Med. w Poznaniu, Poznań 2002, 231–246.
11. Wiraszka G., Stępień R., Wrońska I.: Badanie jakości życia w naukach medycznych. *Pielęg. XXI w.* 2004, 2, 9–13.
12. Rosławski A.: Reumatologia praktyczna. Wydawnictwo BK, Wrocław 1998, 27–34.
13. Moskalewicz B.: Społeczna strona problemu zdrowotnego: choroby reumatyczne w Polsce. *Nowa Med.* 1996, 23, 2–5.
14. Motyka M.: Pielęgnowanie a pomoc psychiczna w chorobie. Centrum Edukacji Medycznej, Warszawa 1999, 22–25.
15. Bobiatyńska E.: Medycyna, profesjonaliści zdrowia i samopomoc. W sojuszu na rzecz przewlekłe chorych. *Mag. Pielęg. Położ.* 2001, 3, 17–18.
16. Budzyńska-Kapczuk A.: Jakość życia – ważny miernik zdrowia. *Mag. Pielęg. Położ.* 2003, 3, 6.
17. Przepiera-Będzak H., Brzosko I., Brzosko M.: Nowe możliwości leczenia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. *Reumatologia*, 2003, 41.
18. Bittner-Czapińska I., Puchała I.: Rehabilitacja w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. *Med. Manual.* 2002, 6, 39–44.
19. Płażewska-Żywko L.: Edukacja pacjenta. *Pielęgniarstwo*, 2000, 1996, 6, 20–22.
20. Long A.F., Kneafsey R., Ryan J., Berry J.: The role of the nurse in the multi-professional rehabilitation team. *J. Adv. Nurs.* 2002, 37, 70–78.
21. Wiraszka G.: Potrzeba wsparcia społecznego. *Mag. Pielęg. Położ.* 2003, 10, 37.
22. Ryan S.: Rheumatology. Part 4. Psychosocial issues. *Prof. Nurse*, 1999, 14, 509–512.
23. Stucki G.: Understanding disability. *Ann. Rheum. Dis.* 2003, 62, 289–290.

KRZYSZTOF PRAJS, JACEK FLICIŃSKI, IWONA BRZOSKO, HANNA PRZEPiera-BĘDZAK,
LIDIA OSTANEK, MAREK BRZOSKO

JAKOŚĆ ŻYCIA I AKTYWNOŚĆ CHOROBY U CHORYCH NA REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW

QUALITY OF LIFE AND ACTIVITY OF DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Klinika Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med. Marek Brzosko

Summary

Purpose: The aim of this study was to evaluate the quality of life in patients with rheumatoid arthritis (RA) considering their age, activity of the disease, its duration and radiological stage.

Material and methods: The study group consisted of 151 women (mean age 55.0 years, mean duration of RA 9.4 years) and 45 men (mean age 55.0 years, mean duration of RA 9.4 years). All subjects were treated at the Department of Rheumatology and at the SPSK-1 rheumatology outpatient clinic in Szczecin. Diagnosis of RA was established according to ARA criteria of 1987. The radiological stage of the disease was established according to Steinbrocker's criteria. The patient's quality of life was evaluated with the Health Assessment Questionnaire. The activity of RA was determined with the Disease Activity Score DAS 28.

Results: Significant correlation between HAQ score and DAS 28 was found (correlation coefficient – $R = 0.38$; $p < 0.001$). Age ($R = 0.31$, $p < 0.001$) and radiological stage of RA ($R = 0.26$, $p < 0.001$) were also found to affect the quality of life.

Conclusions: The quality of life of patients with rheumatoid arthritis is significantly influenced by their age, activity of the disease, and radiological stage of RA.

K e y w o r d s: quality of life – HAQ – DAS 28 – rheumatoid arthritis.

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy była ocena jakości życia u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) w zależności od wieku, stopnia aktywności choroby, czasu jej trwania oraz okresu zaawansowania radiologicznego.

Material i metody: Badaniu poddano 151 kobiet i 45 mężczyzn chorych na RZS. Średnia wieku i średni czas trwania choroby wynosił odpowiednio u mężczyzn 55,0 lat (19–75) i 9,1 lat (1–49), a u kobiet 56,3 lat (20–81) i 9,4 lat (1–37). Badanie przeprowadzono u chorych na RZS z poradni reumatologicznej SPSK-1 w Szczecinie. Rozpoznanie choroby ustalono na podstawie kryteriów ARA z 1987 r. Okres zaawansowania radiologicznego choroby ustalono wg zmodyfikowanych kryteriów Steinbrockera. W ocenie jakości życia zastosowano Kwestionariusz Oceny Zdrowia (*Health Assessment Questionnaire* – HAQ). W ocenie aktywności choroby uwzględniono wskaźnik aktywności choroby *Disease Activity Score* – DAS 28. Do opracowania wyników w badanej grupie użyto testu korelacji rank Spearmana oraz analizy regresji wielokrotnej.

Wyniki: Stwierdzono istotną korelację (współczynnik korelacji – $R = 0,38$, $p < 0,001$) między oceną jakości życia a aktywnością RZS. Także wiek ($R = 0,31$, $p < 0,001$) oraz okres zaawansowania radiologicznego ($R = 0,26$, $p < 0,001$) miały istotny wpływ na jakość życia chorych na RZS.

Wnioski: Na ocenę jakości życia mierzoną kwestionariuszem HAQ u chorych na RZS istotny wpływ wywiera-

ją starszy wiek, wyższy stopień aktywności choroby oraz zaawansowanie zmian stwierdzanych w badaniu radiologicznym.

H a s ł a: jakość życia – HAQ – DAS 28 – reumatoidalne zapalenie stawów.

Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest chorobą autoimmunologiczną o nieznanej etiologii, charakteryzującą się symetrycznym zapaleniem stawów, destrukcją chrząstki stawowej oraz występowaniem zmian narządowych.

Chorobowość na RZS jest oceniana na 1–2% populacji. Jest najczęściej występującą chorobą zapalną stawów, szczyt zachorowań występuje w 4–5 dekadzie życia, 2–3 razy częściej chorują kobiety. W wyniku przewlekłego procesu zapalnego dochodzi do zniekształceń stawów, co prowadzi w konsekwencji do postępującej niepełnosprawności, obniżenia jakości życia i wzrostu kosztów społeczno-ekonomicznych.

Pod pojęciem „jakość życia”, które pojawiło się po II wojnie światowej, początkowo brano pod uwagę jedynie ocenę sytuacji materialnej. Następnie zaczęło ewoluować w stronę wartości pozamaterialnych [1]. Zmiany podejścia do oceny jakości życia były powodem podziału na jakość życia związaną i niezwiązaną ze stanem zdrowia. W latach 60. ubiegłego stulecia w ocenie wyników leczenia przewlekle chorych zaczęto uwzględniać dodatkowo ocenę jakości życia. Wynikało to z próby holistycznego podejścia do przewlekle chorych, a także z niezadowolenia z dotychczasowych kryteriów stosowanych w ocenie wyników leczenia. W reumatologii pojęcie „jakość życia” zaczęto używać na początku lat 80. XX w., kiedy zostały stworzone pierwsze kwestionariusze oceniające jakość życia, głównie u chorych na RZS [2, 3].

Celem pracy była ocena jakości życia u chorych na RZS w zależności od stopnia aktywności, czasu trwania, wieku oraz okresu zaawansowania radiologicznego choroby.

Material i metody

Badaniem objęto 151 kobiet i 45 mężczyzn chorych na RZS. Średnia wieku i średni czas trwania choroby wynosiły odpowiednio u mężczyzn 55,0 lat (19–75 lat) i 9,1 lat (1–49 lat), a u kobiet 56,3 lat (20–81 lat) i 9,4 lat (1–37 lat). Badanie przeprowadzono u chorych z poradni reumatologicznej SPSK nr 1 w Szczecinie. Rozpoznanie choroby ustalono na podstawie kryteriów ARA (*American Rheumatism Association*) z 1987 r. Okres zaawansowania radiologicznego zmian stawowych ustalono wg zmodyfikowanych kryteriów Steinbrockera. Na ankietę chorzy odpowiadali samodzielnie lub przy pomocy autorów pracy.

W ocenie aktywności choroby uwzględniono wskaźnik aktywności choroby *Disease Activity Score* – DAS 28, który obliczono wg wzoru:

$$\text{DAS 28} = 0,56 \times \sqrt{B} + 0,28 \sqrt{O} + 0,7 \ln OB + 0,16$$

(B – liczba bolesnych stawów, O – liczba obrzękniętych stawów, ln – logarytm naturalny, OB – odczyn opadania krwinek) [4].

W ocenie jakości życia zastosowano Kwestionariusz Oceny Zdrowia (*Health Assessment Questionnaire* – HAQ), który służy głównie do oceny stopnia niepełnosprawności. Chorzy odpowiadający na pytania zawarte w kwestionariuszu oceniali stopień trudności w wykonywaniu czynności w 8 obszarach życia codziennego: ubierania się i toalety, wstawania, jedzenia, chodzenia, higieny osobistej, sięgania, chwytania oraz codziennego wysiłku. Odpowiedzi były punktowane w czterostopniowej skali 0–3. Najwyżej punktowane odpowiedzi w każdym z 8 składowych (dziedzin życia codziennego) zostały zsumowane, a następnie podzielone przez 8, otrzymując końcowy wynik (*Functional Disability Index*), mieszczący się w granicach 0–3. Wyższy wynik oznaczał większy stopień niesprawności [5]. *Siebert i wsp.* [6] sugerowali następującą interpretację otrzymanych wyników: pacjent całkowicie samowystarczalny 0,0–0,5; pacjent samowystarczalny doświadczający niewielkich, a nawet dużych trudności w wykonywaniu czynności dnia codziennego (CDC) 0,5–1,25; pacjent wciąż samowystarczalny mający wiele dużych problemów z wykonywaniem CDC 1,25–2,0; pacjent poważnie upośledzony ruchowo 2,0–3,0. Powyższy kwestionariusz został przetłumaczony przez autorów. Jakość oraz zrozumienie kwestionariusza sprawdzono testem rzetelności alfa Cronbacha.

Do opracowania wyników w badanej grupie użyto korelacji rank Spearmana oraz analizy regresji wielokrotnej, w której zmienną zależną był stopień niesprawności mierzony kwestionariuszem HAQ, a zmiennymi niezależnymi: płeć, wiek, czas trwania choroby, okres zaawansowania radiologicznego, stopień aktywności choroby. Płeć męską kodowano jako 0, żeńską jako 1. Stopień zaawansowania radiologicznego kodowano w następujący sposób: okres zaawansowania I jako 0, II jako 1, III jako 2, a IV okres zaawansowania radiologicznego jako 3. Do obliczeń użyto programu statystycznego Statistica.

Wyniki

W badanej grupie średnia wartość kwestionariusza HAQ oraz wskaźnika aktywności choroby DAS 28 wynosiła odpowiednio 1,26 oraz 4,76 (tab. 1). W I stopniu zaawansowania radiologicznego zmian stawowych stwierdzanych w badaniu radiologicznym było 31 chorych, w II – 35, w III – 99 i w IV – 31. Liczba chorych w zależności od stopnia niepełnosprawności mierzona kwestionariuszem HAQ wynosiła odpowiednio: pacjenci całkowicie samowystarczalni 0,0–0,5; pacjenci samowystarczalni doświadczający niewielkich, a nawet dużych trudności w wykonywaniu czynności dnia codziennego (CDC) 0,5–1,25; pacjenci wciąż samowystarczalni mający wiele dużych problemów z wykonywaniem CDC 1,25–2,0; pacjenci poważnie upośledzeni ruchowo 2,0–3,0.

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy

Table 1. Characteristics of the study group

Parametr / Parameter	Średnia Mean	Mediana Median	Wartość minimalna Minimal value	Wartość maksymalna Maximal value
Wiek (lata) / Age (years)	56,28	56,500	19	81
Czas trwania choroby (lata) / Duration of disease (years)	9,32	7	1	49
OB / ESR (mm/1 h)	48,27	37	5	160
Wskaźnik aktywności choroby / Disease activity score	4,76	4,860	1,29	7,63
Stopień niepełnosprawności / Functional disability index	1,26	1,125	0	3

Tabela 2. Korelacja między oceną jakości życia mierzoną kwestionariuszem HAQ a różnymi zmiennymi

Table 2. Correlation between the HAQ score and clinical features

Zmienne / Variables		Współczynnik korelacji Correlation coefficient	p
Stopień niepełnosprawności Functional disability index	okres zaawansowania radiologicznego radiological stage	0,39	0,00000
	wskaźnik aktywności choroby disease activity score	0,38	0,00000
	wiek (lata) / age (years)	0,28	0,00008
	czas trwania choroby (lata) duration of disease (years)	0,16	0,02200

p – poziom istotności / level of significance

Tabela 3. Wpływ poszczególnych zmiennych na ocenę jakości życia mierzonej kwestionariuszem HAQ w teście regresji wielokrotnej

Table 3. Influence of clinical features on HAQ score assessed with multiple regression analysis

Zmienna niezależna Independent variable	Zmienna zależna / Dependent variable	Współczynnik korelacji Correlation coefficient	p
Stopień niepełnosprawności Functional disability index	pleć / sex	-0,10	0,15279
	wiek (lata) / age (years)	0,31	0,00001
	czas trwania choroby (lata) duration of disease (years)	0,03	0,70077
	okres zaawansowania radiologicznego radiological stage	0,26	0,00023
	wskaźnik aktywności choroby disease activity score	0,32	0,00001

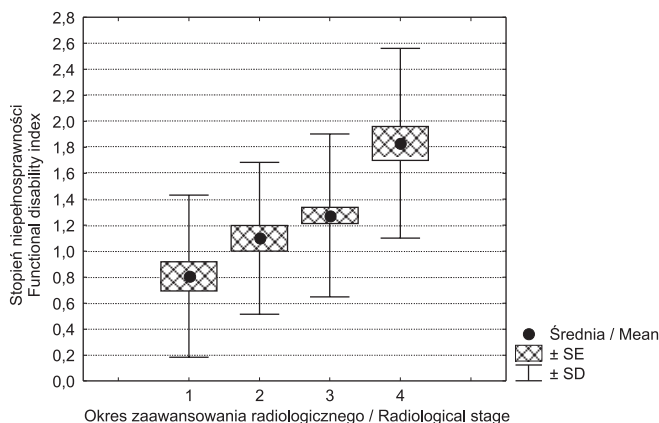
p – poziom istotności / level of significance

starzalni – 29, pacjenci samowystarczalni doświadczający niewielkich, a nawet dużych trudności w wykonywaniu CDC – 84, pacjenci wciąż samowystarczalni mający wiele dużych problemów z wykonywaniem CDC – 53, pacjenci poważnie upośledzeni ruchowo – 30. Wartość współczynnika rzetelności alfa Cronbacha dla pytań kwestionariusza HAQ wynosiła 0,93. Nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie jakości życia mierzonej kwestionariuszem HAQ między kobietami i mężczyznami ($p > 0,1$). Gorsza ocena jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza HAQ była związana z wyższym stopniem zaawansowania zmian radiologicznych (ryc. 1, tab. 2). W analizie regresji wielokrotnej stwierdzono istotny związek gorszej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem HAQ z wiekiem, stopniem zaawansowania zmian radiologicznych oraz wskaźnikiem aktywności choroby DAS 28 (tab. 3, ryc. 2).

Stopień aktywności choroby mierzony za pomocą wskaźnika DAS 28 miał istotny związek z gorszą oceną jakości życia, mierzoną za pomocą kwestionariusza HAQ (tab. 2).

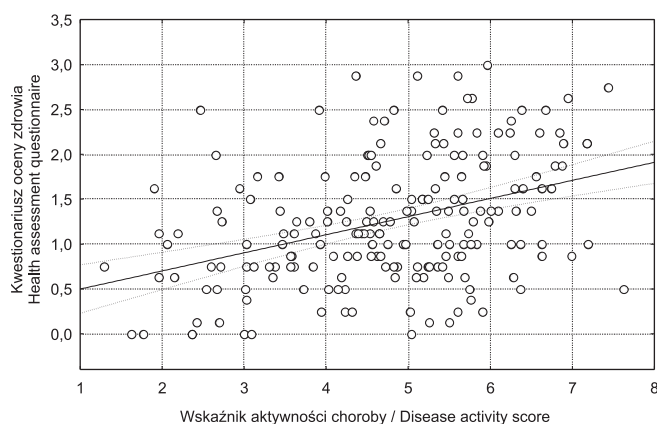
Dyskusja

W badanej grupie chorych kwestionariusz HAQ okazał się bardzo dobrym narzędziem oceniającym jakość życia, co zostało potwierdzone testem rzetelności alfa Cronbacha. Świadczy to o bardzo wysokiej jakości kwestionariusza, o bardzo dobrym tłumaczeniu oraz o dobrym zrozumieniu kwestionariusza przez badanych. Wynik ten potwierdza, że kwestionariusz HAQ bardzo dobrze opisuje jakość życia w badanej grupie. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych w innych krajach stwierdzono, że kwestionariusz ten charakteryzuje się wysoką powtarzalnością, niezależnie od zastosowanej wersji językowej [7, 8, 9]. W badaniach przeprowadzonych w Austrii i Francji na większej grupie chorych ocena jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza HAQ oraz aktywność choroby mierzona DAS 28 przy porównywalnym wieku i czasie trwania choroby była zbliżona do wyników uzyskanych w pracy własnej [10, 11]. U chorych na RZS w Austrii współczynnik korelacji między jakością życia mierzoną kwestionariuszem HAQ a aktywno-



Ryc. 1. Korelacja między jakością życia mierzoną kwestionariuszem oceny zdrowia a okresem zaawansowania radiologicznego

Fig. 1. Correlation between the quality of life assessed with HAQ score and radiological stages



Ryc. 2. Korelacja między oceną jakości życia mierzoną kwestionariuszem oceny zdrowia a aktywnością choroby

Fig. 2. Correlation between HAQ score and disease activity score (DAS 28)

ścią choroby był zbliżony do wyniku uzyskanego w badanej grupie [11]. Natomiast ten współczynnik był zdecydowanie wyższy u chorych na RZS w Holandii w porównaniu z badanymi chorymi [12]. Można to częściowo tłumaczyć krótkim czasem trwania choroby oraz tym, że w badaniu brały udział same kobiety, które mogą gorzej oceniać ograniczenie sprawności fizycznej w stosunku do mężczyzn, co zostało potwierdzone przez wyniki badań przeprowadzonych za pomocą innych kwestionariuszy, które oceniały niepełnosprawność [13, 14]. Wpływ stopnia destrukcji stawów na gorszą ocenę jakości życia kwestionariuszem HAQ jest znanym faktem i został potwierdzony w wielu badaniach [9, 12, 15]. W badanej grupie udokumentowano również ten związek. W analizie regresji wielokrotnej nie stwierdzono istotnego związku między oceną jakości życia za pomocą kwestionariusza HAQ a czasem trwania choroby, chociaż w większości publikacji taki związek został stwierdzony [16, 17, 18, 19]. Podobne wyniki osiągnął Wolfe [20]. Stwierdził, że aktywność choroby, ból oraz czynniki psychologiczne mają większy wpływ na stopień niepełnosprawności mierzonej kwestionariuszem HAQ niż czas trwania choroby. W badanej grupie starszy wiek chorych wpływał na jakość życia mierzoną kwestionariuszem HAQ, co potwierdzają

także inne badania [21]. Wydaje się to uzasadnione, biorąc pod uwagę do oceny jakich obszarów życia służy kwestionariusz HAQ. Przewaga chorych po 50. roku życia (około 70% grupy badanej) może tłumaczyć także większy wpływ wieku na ocenę jakości życia mierzoną kwestionariuszem HAQ niż czas trwania choroby.

Wnioski

Gorsza ocena jakości życia u chorych na RZS mierzonej kwestionariuszem HAQ korelowała ze stopniem zaawansowania radiologicznego zmian stawowych, wiekiem oraz wysokimi wartościami wskaźnika aktywności choroby DAS 28.

Piśmiennictwo

1. Tobiasz-Adamczyk B.: Jakość życia w naukach społecznych i medycynie. Sztuka leczenia. 1996, 2, 2, 33–40.
2. Fries J.F., Spitz P.W., Kraines R.G., Holman H.R.: Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980, 23, 137–145.
3. Fries J.F., Spitz P.W., Young D.Y.: The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. *J. Rheumatol.* 1982, 9, 5, 789–793.
4. Prevoo M.L., van't Hof M.A., Kuper H.H., van Leeuwen M.A., van de Putte L.B., van Riel P.L.: Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995, 38, 1, 44–48.
5. McDowell I., Newell C.: The Health Assessment Questionnaire. In: *Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires*. Eds: I. McDowell, C. Newell. Oxford University Press, Oxford 1996, 106–115.
6. Siegert C.E., Vleming L.J., Vandenbroucke J.P., Cats A.: Measurement of disability in Dutch rheumatoid arthritis patients. *Clin. Rheumatol.* 1984, 3, 3, 305–309.
7. Ekdahl C., Eberhardt K., Andersson S.I., Svensson B.: Assessing disability in patients with rheumatoid arthritis. Use of a Swedish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Scand. J. Rheumatol.* 1988, 17, 4, 263–271.
8. Cardiel M.H., Abello-Banfi M., Ruiz-Mercado R., Alarcon-Segovia D.: How to measure health status in rheumatoid arthritis in non-English speaking patients: validation of a Spanish version of the Health Assessment Questionnaire Disability Index (Spanish HAQ-DI). *Clin. Exp. Rheumatol.* 1993, 11, 2, 117–121.
9. Hakala M., Nieminen P., Manelius J.: Joint impairment is strongly correlated with disability measured by self-reported questionnaires. Functional status assessment of individuals with rheumatoid arthritis in a population based series. *J. Rheumatol.* 1994, 21, 64–69.
10. Sany J., Bourgeois P., Saraux A. et al.: Characteristics of patients with rheumatoid arthritis in France: a study of 1109 patients managed by hospital based rheumatologists. *Ann. Rheum. Dis.* 2004, 63, 10, 1235–1240.
11. Aletaha D., Nell V.P., Stamm T. et al.: Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res. Ther.* 2005, 7, 4, 796–806.
12. Drossaers-Bakker K.W., de Buck M., van Zeven D., Zwinderman A.H., Breedveld F.C., Hazes J.M.: Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum.* 1999, 42, 9, 1854–1860.

13. *Lapsley H.M., March L.M., Tribe K.L., Cross M.J., Courtenay B.G.*: Arthritis Cost and Outcome Project Group.: Living with rheumatoid arthritis: expenditures, health status, and social impact on patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2002, 61, 9, 818–821.
14. *Thompson P.W., Pegley F.S.*: A comparison of disability measured by the Stanford Health Assessment Questionnaire disability scales (HAQ) in male and female rheumatoid outpatients. *Br. J. Rheumatol.* 1991, 30, 4, 298–300.
15. *Welsing P.M., van Gestel A.M., Swinkels H.L., Kiemeny L.A., van Riel P.L.*: The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001, 44, 9, 2009–2017.
16. *Scott D.L., Smith C., Kingsley G.*: Joint damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systematic review. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2003, 21, 31, 20–27.
17. *Scott D.L., Pugner K., Kaarela K. et al.*: The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2000, 39, 2, 122–132.
18. *Lassere M., Wells G., Tugwell P., Edmonds J.*: Percentile curve reference charts of physical function: rheumatoid arthritis population. *J. Rheumatol.* 1995, 22, 7, 1241–1246.
19. *Wolfe F., Hawley D.J., Cathey M.A.*: Clinical and health status measures over time: prognosis and outcome assessment in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1991, 18, 9, 190–197.
20. *Wolfe F.*: A reappraisal of HAQ disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000, 43, 12, 2751–2761.
21. *Pease C.T., Bhakta B.B., Devlin J., Emery P.*: Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype?: A prospective study of outcome and prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)*, 1999, 38, 3, 228–234.

DOMINIK MAJEWSKI, MARIUSZ PUSZCZEWICZ, ALEKSANDRA TUCHOCKA-PIOTROWSKA,
ALEKSANDRA KOŁCZEWSKA

ZAPALENIE WIELOMIĘŚNIOWE – TRUDNOŚCI DIAGNOSTYCZNE

DIAGNOSTIC DIFFICULTIES IN POLYMYOSITIS

Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego
ul. 28 Czerwca 1956 roku 135/147, 61-545 Poznań
Kierownik: dr hab. n. med. *Mariusz J. Puszczewicz*

Summary

Polymyositis is a connective tissue disease. Although myositis is the dominant clinical manifestation, internal organs may also be affected. Arthritis occurs in 30% of patients, especially in the course of the anti-synthetase syndrome. We report on a case of a woman with polymyositis and interstitial lung disease. Arthritis and the presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the patient's serum may suggest the diagnosis of the overlap syndrome.

Key words: polymyositis – a-CCP – overlap syndromes.

Streszczenie

Zapalenie wielomięśniowe jest układową chorobą tkanki łącznej. W obrazie klinicznym dominuje zapalenie mięśni, jednak mogą wystąpić objawy zajęcia narządów wewnętrznych. Zapalenie stawów występuje u około 30% chorych, zwłaszcza w przebiegu zespołu antysyntetazowego. W pracy przedstawiono przypadek chorej z zapaleniem wielomięśniowym oraz śródmiąższową chorobą płuc. Zapalenie stawów oraz obecność przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi w surowicy może sugerować wystąpienie zespołu nakładania.

Hasła: zapalenie wielomięśniowe – a-CCP – zespoły nakładania.

Wstęp

Zapalenie wielomięśniowe (PM) jest układową chorobą tkanki łącznej, w której dominują objawy związane z zapaleniem

mięśni szkieletowych. Może stanowić odrębną jednostkę chorobową lub występować jako jeden z elementów zespołów nakładania się układowych chorób tkanki łącznej. Najczęściej chorują kobiety między 30. a 50. rokiem życia, a przyczyna choroby nie jest znana [1].

W obrazie klinicznym najbardziej charakterystyczne są bóle oraz osłabienie siły mięśniowej, głównie mięśni obręczy barkowej i biodrowej, o ostrym lub przewlekłym początku. W miarę postępu choroby zajęte mogą być również inne grupy mięśni, łącznie z mięśniem sercowym, a lokalizacja zmian zapalnych decyduje o objawach klinicznych. Ponadto w przebiegu choroby występować mogą bóle i zapalenia stawów, objaw Raynauda i objawy ogólne (gorączka, osłabienie i utrata masy ciała). Zmiany w narządach wewnętrznych dotyczą głównie płuc (choroba śródmiąższowa), serca (kardiomiopatia, zaburzenia rytmu i przewodzenia), przewodu pokarmowego (zaburzenia połykania). W badaniach laboratoryjnych charakterystyczne jest zwiększenie aktywności „enzymów mięśniowych”, a markerem choroby są przeciwciała przeciw rozpuszczalnym antygenom jądrowym: PM-1, Jo-1 i Mi-1.

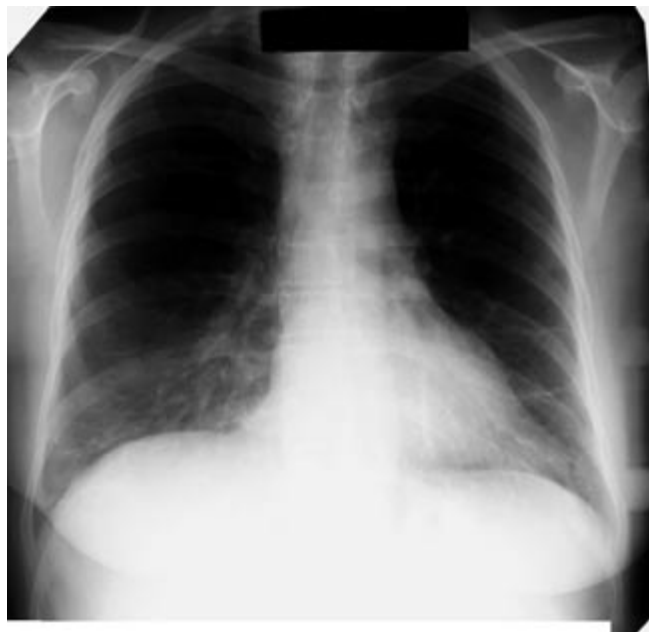
W pracy przedstawiono przypadek chorej z zapaleniem wielomięśniowym z obecnymi przeciwciałami przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi.

Material i metody

Kobieta, lat 55, w sierpniu 2005 r. zgłosiła się na Oddział Reumatologii w Nowej Soli z powodu osłabienia mięśni kończyn górnych i dolnych oraz bólów wielostawowych trwających od 3 lat, ze znacznym nasileniem w ostatnich 3 miesiącach. Zgłaszała wówczas również ograniczenie tolerancji wysiłku, duszność wysiłkową, kaszel oraz kołatania

serca. Początkowo leczona była niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). W czerwcu 2005 r., kiedy zgłaszała również okresowo występujące obrzęki stawów rąk, w Poradni Reumatologicznej dodatkowo zastosowano leczenie glikokortykosteroidami (GKS). Na Oddziale Reumatologii, na podstawie zdjęcia rentgenowskiego (RTG) klatki piersiowej (ryc. 1) oraz tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT) klatki piersiowej (ryc. 2) stwierdzono zmiany o charakterze zwłóknienia płuc, szczególnie nasilone w partiach przypodstawnych z tendencją do tworzenia struktur typu „plastra miodu”, a w badaniu spirometrycznym upośledzenie funkcji restrykcyjnej. Ponadto wykazano podwyższony CRP, obecność czynnika reumatoidalnego, a RTG rąk i stóp nie wykazano zmian radiologicznych. Wysłunięto wówczas podejrzenie reumatoidalnego zapalenia stawów oraz kontynuowano leczenie NLPZ (nimesulid 200 mg/dobę) i GKS (metyloprednizolon w dawce 16 mg/dobę). W październiku 2005 r. chora została hospitalizowana w Klinice Ftyzjopneumonologii w Poznaniu celem poszerzenia diagnostyki zmian śródmiąższowych w płucach, gdzie stwierdzono upośledzoną tolerancję glukozy, nadciśnienie tętnicze, cechy przerostu lewej komory serca oraz potwierdzono zwłóknienie płuc. W wyniku konsultacji reumatologicznej wysunięto podejrzenie zapalenia wielomięśniowego i zalecono dalszą diagnostykę oraz leczenie w Klinice Reumatologiczno-Rehabilitacyjnej i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu, zwiększono również dawkę GKS z powodu utrzymującego się bólu oraz osłabienia siły mięśniowej – zalecono prednizolon w dawce dobowej 35 mg.

Przy przyjęciu do Kliniki Reumatologiczno-Rehabilitacyjnej i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu w listopadzie 2005 r. chora zgłaszała utrzymujące się osłabienie mięśni kończyn górnych i dolnych, duszność wysiłkową oraz objawy suchości oczu i jamy ustnej. Badaniem przedmiotowym stwierdzono osłabienie siły mięśniowej obręczy barkowej i biodrowej, cechy hiperkortycyzmu, teleangiektazje na skórze twarzy. Badania laboratoryjne wykazały obecność przeciwciał Jo-1 (4,71 przy normie do 1,0), przeciwciał przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (26,0 RU/mL przy normie do 5 RU/mL), podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) – 707 U/L, przyspieszony OB (34 mm/h), leukocytozę (14,1 G/L) i hipercholesterolemię (6,66 mmol/L). W badaniu RTG stawów rąk (ryc. 3) nie stwierdzono zmian radiologicznych, test Schirmera wykazał prawidłowe wydzielanie łez. Na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego oraz badań dodatkowych potwierdzono rozpoznanie zapalenia wielomięśniowego z występującym zwłóknieniem śródmiąższowym płuc w przebiegu choroby. Z uwagi na obecność przeciwciał przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (aCCP) oraz obraz kliniczny sugerujący początkowo reumatoidalne zapalenie stawów zalecono obserwację chorej w kierunku zespołu nakładania (zapalenie wielomięśniowe i reumatoidalne zapalenie stawów). W leczeniu utrzymano prednizolon w dawce 30



Ryc. 1. RTG klatki piersiowej. Zmiany włókniste w dolnych polach płucnych w przebiegu zapalenia wielomięśniowego

Fig. 1. Chest radiograph of the patient with polymyositis demonstrating fibrosis in the lower lobes



Ryc. 2. HRCT klatki piersiowej

Fig. 2. HRCT of the chest



Ryc. 3. RTG stawów rąk

Fig. 3. Radiograph of the hands

mg/dobę, które to leczenie chora kontynuuje w Poradni Pulmonologicznej i Reumatologicznej.

Dyskusja

W przedstawionym przypadku obraz kliniczny może sugerować zarówno zapalenie wielomięśniowe, jak również reumatoidalne zapalenie stawów, ponadto w surowicy krwi chorej występowały przeciwciała charakterystyczne dla obu tych jednostek chorobowych. Przeciwciała przeciw rozpuszczalnym antygenom jądrowym Jo-1 są markerem zapalenia wielomięśniowego. Są one skierowane przeciwko syntetazie histydylo-tRNA. Takie przeciwciała, skierowane przeciwko syntetazom aminoacylo-tRNA (łączą one dany aminokwas do odpowiedniego t-RNA), nazywa się często przeciwciałami antysyntetazowymi. Zalicza się je do grupy przeciwciał swoistych dla zapalenia mięśni (*myositis specific antibodies*). Nie jest jasne czy przeciwciała Jo-1 są związane z patogenezą zapalenia wielomięśniowego, wiadomo natomiast, że ich obecność koreluje ze współwystępowaniem śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu zapalenia wielomięśniowego [2]. Obecność przeciwciał Jo-1, skierowanych przeciwko syntetazie histydylo-tRNA, związana jest również z występowaniem innych objawów w przebiegu PM, określanych mianem zespołu antysyntetazowego (poza śródmiąższowymi zmianami w płucach również średnio nasilone objawy zapalenia mięśni, zapalenie stawów, gorączka, częstsze występowanie objawu Raynauda). Przeciwciała anty-Jo-1 mają znaczenie rokownicze i pozwalają przewidzieć niektóre objawy kliniczne [3]. Obecność tych przeciwciał w surowicy opisywanej chorej potwierdza rozpoznanie zapalenia wielomięśniowego oraz wskazuje na możliwość wystąpienia zespołu antysyntetazowego. Przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi są niezwykle swoistym markerem serologicznym reumatoidalnego zapalenia stawów i odznaczają się czułością 60–70% i swoistością 97–99%. Są one cennym markerem zwłaszcza wczesnego reumatoidalnego zapalenia stawów [4]. Według ostatnich doniesień aCCP można stwierdzić również w surowicy chorych z toczniem rumieniowatym układowym [5], pierwotnym zespołem Sjogrena czy łuszczykowym zapaleniem stawów [6]. Przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi mogą występować również u chorych, u których nie stwierdza się cech układowych chorób tkanki łącznej. Obecność aCCP wykazano bowiem również u chorych z aktywną gruźlicą [7]. Skłania to do ostrożności w interpretacji badań serologicznych, gdyż w pewnych grupach badanych obecność aCCP może być wynikiem nadmiernej stymulacji układu immunologicznego, wynikiem fałszywie pozytywnym, spowodowanym reakcją na niespecyficzne epitopy w cytrulinowanym peptydzie. Stwierdzenie w surowicy krwi aCCP w przedstawionym przypadku nie musi dowodzić rozpoznania reumatoidalnego zapalenia stawów, jednak

w skojarzeniu z objawami zapalenia stawów u chorej nakazuje dalszą obserwację w tym kierunku.

Bóle stawów z okresowo występującymi obrzękami występują dość często w przebiegu zapalenia wielomięśniowego – stwierdza się je u 30% chorych [1]. Do zapalenia stawów w przebiegu PM predysponuje obecność przeciwciał Jo-1 [8]. Na podstawie wystąpienia tego typu objawów, szczególnie we wczesnym okresie choroby, diagnostyka różnicowa zapalenia wielomięśniowego oraz reumatoidalnego zapalenia stawów jest trudna.

Zwłóknienie płuc obserwuje się u znaczącej liczby chorych na zapalenie wielomięśniowe – przy obecności przeciwciał antysyntetazowych częstość ta wynosi nawet 40–60% [3]. Objawy kliniczne śródmiąższowej choroby płuc mogą wyprzedzać dolegliwości związane z zapaleniem mięśni, występować równocześnie lub dołączyć się po pewnym czasie [9]. U każdego chorego na zapalenie wielomięśniowe, zwłaszcza z występowaniem przeciwciał Jo-1 oraz innymi objawami zaliczanymi do zespołu antysyntetazowego, powinno się wykonywać badania celem wczesnego wykrycia ewentualnych zmian miąższu płucnego. Potwierdzają to doniesienia, według których choroba śródmiąższowa płuc może występować już u pacjentów o krótkim okresie trwania zapalenia wielomięśniowego, nawet bez występowania objawów ze strony układu oddechowego [10]. Zmiany w płucach, pod postacią włóknienia śródmiąższowego, należą również do częstych objawów pozastawowych reumatoidalnego zapalenia stawów.

Należy zastanowić się czy obecność w opisanym przypadku przeciwciał aCCP jest potwierdzeniem występowania zespołu nakładania się objawów zapalenia wielomięśniowego i reumatoidalnego zapalenia stawów, czy też jest fałszywie dodatnią reakcją krzyżową. Za rozpoznaniem zapalenia wielomięśniowego przemawiają typowe objawy osłabienia mięśni obręczy barkowej i biodrowej, podwyższona aktywność LDH, obecność swoistych dla zapalenia wielomięśniowego przeciwciał skierowanych przeciwko rozpuszczalnym antygenom jądrowym (Jo-1). Ponadto objawy zapalenia stawów oraz choroba śródmiąższowa płuc mogą występować w przebiegu PM w obrazie zespołu antysyntetazowego. Jednak szczególnie początkowy obraz kliniczny, przed zastosowaniem GKS, w powiązaniu z obecnością przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi może sugerować rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów. Rozpoznanie tego nie można wykluczyć na podstawie braku zmian radiologicznych ze względu na krótki okres trwania dolegliwości, a obecność aCCP u opisywanej chorej może być pierwszym „objawem” wczesnego reumatoidalnego zapalenia stawów. Należy również wziąć pod uwagę zafałszowanie objawów oraz wyników badań laboratoryjnych przez wczesne zastosowanie GKS. Chorej zalecono kontynuację leczenia w Poradni Reumatologicznej oraz dalszą obserwację w kierunku zespołu nakładania.

Piśmiennictwo

1. *Zimmermann-Górska I.*: Choroby reumatyczne. PZWL, Warszawa 2004, 190.
2. *Mielnik P. et al.*: Immunological abnormalities in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005, 64, Suppl. 3, 255.
3. *Spencer R.T.*: Inflammatory muscle disease. In: *Rheumatology secrets*. Ed. S. West Hanley & Belfus Inc. Philadelphia 2002, 167.
4. *Tuchocka-Piotrowska A., Zimmermann-Górska I., Białkowska-Puszczewicz G.*: Określenie przydatności oznaczania przeciwciał przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (aCCP) w surowicy krwi w rozpoznawaniu reumatoidalnego zapalenia stawów w jego wczesnym okresie. *Reumatologia* 2004, 42, 223.
5. *Hoffman I.E. A. et al.*: Presence of rheumatoid factor and antibodies to citrullinated peptides in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2005, 64, 330.
6. *Vander Cruyssen B. et al.*: Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005, 64, 1145.
7. *Elkayam O. et al.*: Positive anti-cyclic citrullinated proteins and Rheumatoid Factor during active lung Tuberculosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005 (online pub ahead of print).
8. *Seiberlich B. et al.*: The Jo-1 syndrome – immunological findings and clinical manifestations. *Med. Klin.* 2005, 100, 137.
9. *Chwalińska-Sadowska H., Małykowska H.*: Polymyositis/Dermatomyositis: 25 years follow-up of 50 patients. Analysis of clinical symptoms and signs and result of laboratory test. *Mater. Med. Pol.* 1990, 75, 205.
10. *Fathi M. et al.*: Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann. Rheum. Dis.* 2004, 63, 297.

MAŁGORZATA LUKJANOWICZ, DANUTA BOBROWSKA-SNARSKA, MAREK BRZOSKO

WSPÓLISTNIENIE NIEDOCZYNNOŚCI TARCZYCY I ZAPALENIA WIELOMIĘŚNIOWEGO LUB SKÓRNO-MIĘŚNIOWEGO

COEXISTENCE OF HYPOTHYROIDISM WITH POLYMYOSITIS OR DERMATOMYOSITIS

Klinika Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med. Marek Brzosko

Summary

Introduction: Muscle weakness with elevation of muscle enzymes may be a predominant manifestation of many diseases, among them myositis and hypothyroidism.

Material and methods: Between 1997 and 2005, polymyositis (PM) or dermatomyositis (DM) was diagnosed in 28 patients (7 males, 21 females) referred to our Department of Rheumatology. Coexistence of hypothyroidism and poly/dermatomyositis was established in seven patients (25%), all of them women. Five of them fulfilled the diagnostic criteria for PM, two for DM. The mean age at the time of diagnosis was 46.1 years (40–54 years). Four patients were diagnosed with chronic autoimmune thyroiditis, in two patients the autoimmune etiology was probable, whereas one patient was diagnosed with hypothyroidism secondary to strumectomy for follicular adenoma.

We present and compare signs and symptoms characteristic for hypothyroidism and poly/dermatomyositis. Hypothyroidism may be masked by symptoms of poly/dermatomyositis especially when the course of myositis is rapid.

Results: Every patient suspected of poly/dermatomyositis should be tested for thyroid hormone levels to exclude hypothyroidism with muscle weakness arising from the polymyositis-like syndrome or alternatively to confirm the coexistence of hypothyroidism and poly/dermatomyositis.

K e y w o r d s: hypothyroidism – antithyroid antibodies – polymyositis – polymyositis-like syndrome.

Streszczenie

Wstęp: Osłabienie siły mięśniowej z towarzyszącym wzrostem aktywności enzymów mięśniowych może być dominującym objawem szeregu różnych chorób, wśród których wymienia się między innymi zapalenie mięśni oraz niedoczynność tarczycy (NT).

Material i metody: W latach 1997–2005 w Klinice Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej hospitalizowano 28 pacjentów (7 mężczyzn i 21 kobiet), u których ustalono rozpoznanie zapalenia wielomięśniowego (PM) lub skórno-mięśniowego (DM). Rozpoznanie współistnienia NT i PM/DM postawiono u 7 kobiet (25%). Pięć z nich spełniało kryteria dla rozpoznania PM, u dwóch rozpoznano DM. Średni wiek w momencie rozpoznania zapalenia mięśni wynosił 46,1 lat (40–54 lat). U czterech pacjentek rozpoznano przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, u 2 etiologia autoimmunologiczna była prawdopodobna, natomiast u 1 chorej rozpoznano NT wtórnie do przebytego zabiegu strumektomii z powodu gruczolaka pęcherzykowego tarczycy.

W pracy porównano objawy kliniczne PM/DM i NT. Podkreślono, że objawy NT mogą być maskowane przez objawy wynikające z PM/DM, zwłaszcza wtedy, gdy przebieg kliniczny zapalenia mięśni jest burzliwy.

Wnioski: U wszystkich pacjentów diagnozowanych z powodu podejrzenia PM/DM należy rutynowo wykonywać testy tarczycowe, aby wykluczyć NT manifestującą się osłabieniem siły mięśniowej, przebiegającą jako polymyositis-like syndrome, względnie rozpoznać współistnienie NT i PM/DM.

H a s ł a: niedoczynność tarczycy – przeciwciała przeciw-tarczycowe – zapalenie wielomięśniowe – *polymyositis-like syndrome*.

Wstęp

W diagnostyce różnicowej pacjentów zgłaszających ból i osłabienie siły mięśniowej należy brać pod uwagę szereg przyczyn. Wśród nich wymienia się między innymi wrodzone choroby metaboliczne, zaburzenia nerwowo-mięśniowe, choroby układowe tkanki łącznej, uszkodzenia mięśni o podłożu toksycznym, polekowym, infekcyjnym, choroby endokrynologiczne oraz zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej [1, 2].

Zapalenie skórno-mięśniowe (DM) i wielomięśniowe (PM) to przewlekłe układowe zapalne choroby mięśni występujące rzadko w populacji ogólnej (zapadalność roczna – 1/100 000 osób) [3]. Uważa się, że w patogenezie PM/DM główną rolę odgrywają mechanizmy autoimmunologiczne zainicjowane przez czynniki środowiskowe, np. infekcyjne. Za autoimmunologicznym mechanizmem tych chorób przemawia między innymi częste współwystępowanie PM/DM wraz z innymi chorobami o podłożu autoimmunologicznym (np. chorobą Hashimoto i Graves-Basedowa, cukrzycą typu 1), a także częsta obecność przeciwciał przeciwjądrowych [1]. Przy ustalaniu rozpoznania PM/DM powszechnie stosowane są kryteria diagnostyczne podane przez *Bohana* i *Petera* [4, 5]. Za złoty standard w rozpoznawaniu uważane jest obecnie badanie histopatologiczne mięśnia [3].

W przeciwieństwie do zapalnych chorób mięśni, niedoczynność tarczycy (NT) jest częsta w populacji. W ostatnio przeprowadzonych badaniach populacyjnych zwiększone stężenie tyreotropiny (TSH) stwierdzono u 4,6% populacji, z czego u 0,3% osób stwierdzono niedoczynność jawną, a u 4,3% subkliniczną [6]. Najczęstszą przyczyną NT w populacji o prawidłowej podaży jodu jest przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (choroba Hashimoto), drugą w kolejności przyczyną jest hypotyreoza jatrogenna [7].

Niedoczynność tarczycy może się manifestować dolegliwościami ze strony wielu układów i narządów, w tym również ze strony układu ruchu. Hipotyreoza może powodować, różnego rodzaju artropatie przebiegające jako zapalenie jednego, kilku lub wielu stawów, zlepnienie torebki stawu barkowego, zespół kanału nadgarstka, pogrubienie pochewek ścięgnistych ścięgien zginaczy rąk, martwica aseptyczna kości oraz miopatia i inne rzadziej występujące zmiany stawowe [8]. W subklinicznej NT objawy wynikające z niedoboru hormonów tarczycy mogą być nieobecne lub bardzo dyskretnie wyrażone, trudne do interpretacji [7, 9].

Miopatia występuje u 30–80% chorych na NT [10, 11, 12]. Przebiega jako osłabienie siły mięśniowej, tkliwość i sztywność mięśni, osłabienie odruchów nerwowych, rzadziej rzekomy przerost mięśni. Objawom klinicznym zwykle

towarzyszy wzrost stężeń enzymów pochodzenia mięśniowego, głównie kinazy kreatynowej (CPK), ale również innych, mniej specyficznych bądź rzadziej oznaczanych (aldolaza, aminotransferaza asparaginianowa – AST, dehydrogenaza mleczanowa – LDH, mioglobina). Przeprowadzono badania, w których udowodniono, że u chorych z nieleczoną NT stężenie CPK jest wprost proporcjonalne do stężenia TSH [13]. Niektórzy autorzy podają, że podwyższone stężenie CPK występuje aż u 90% chorych na NT [14].

Niedoczynność tarczycy, w której dolegliwości ze strony mięśni oraz wzrost stężenia enzymów mięśniowych, głównie CPK, wysuwają się na plan pierwszy maskując inne objawy NT określa się jako *polymyositis-like syndrome* [14, 15]. Po zastosowaniu leczenia hormonami tarczycy w krótkim czasie obserwuje się normalizację stężeń enzymów mięśniowych oraz ustępowanie objawów ze strony układu ruchu [12, 16].

Materiał i metoda

W latach 1997–2005 w Klinice Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej hospitalizowano 28 pacjentów (7 mężczyzn, 21 kobiet), u których ustalono rozpoznanie PM lub DM. Rozpoznanie współistnienia NT i PM/DM postawiono u 7/28 chorych (25%) i były to wyłącznie kobiety. Pięć z nich spełniało kryteria dla rozpoznania PM, u dwóch rozpoznano DM. Średni wiek chorych w momencie rozpoznania zapalenia mięśni wynosił 46,1 lat (40–54 lat).

Rozpoznanie zapalenia mięśni ustalono na podstawie kryteriów zaproponowanych przez *Bohana* i *Petera* [4, 5]. Rozpoznanie NT ustalano w oparciu o obraz kliniczny oraz oznaczenie stężeń TSH i FT4.

Poza rutynowym badaniem lekarskim u chorych oznaczono stężenia enzymów: CPK, aldolazy, AST, ALT, LDH. Metodą immunoenzymatyczną oznaczono stężenie przeciwciał przeciw-tarczycowych: przeciw tyreoperoksydazie (anty-TPO) i przeciw tyreoglobulinie (anty-TG) oraz metodą immunoenzymatyczną (ELISA) określono miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) i obecność przeciwciał antysyntetazowych (Jo-1). Wykonano również badania ultrasonograficzne (USG) tarczycy, jamy brzusznej i serca, zdjęcia radiologiczne klatki piersiowej oraz badanie elektromiograficzne (EMG). U większości chorych (poza jedną pacjentką) pobrano wycinek skórno-mięśniowy do badania histopatologicznego. U wybranych chorych wykonano badanie scyntygraficzne tarczycy oraz biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC) tarczycy.

Wyniki

Charakterystykę badanej grupy oraz zestawienie otrzymanych wyników przedstawiono w tabelach 1–5.

U 4 chorych z PM/DM (tab. 1 i 2) rozpoznano NT w przebiegu autoimmunologicznego zapalenia tarczycy,

Tabela 1. Charakterystyka ogólna oraz zestawienie wybranych wyników pacjentów z rozpoznaniem współistnienia niedoczynności tarczycy i zapalenia wielo/skórno-mięśniowego

Table 1. Clinical data and some laboratory findings in patients with coexistence of hypothyroidism and poly/dermatomyositis

Numer pacjenta Patient number	1	2	3	4	5	6	7
Płeć / Gender	K	K	K	K	K	K	K
Wiek w chwili rozpoznania PM/DM Age at diagnosis of PM/DM	49	47	43	40	54	44	46
Typ zapalenia mięśni Type of myositis	PM	PM	PM	DM	PM	PM	DM
Wycinek skórno-mięśniowy Muscle and skin biopsy	x	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
Badanie elektromiograficzne Electromyography	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Przeciwciała przeciwjądrowe Antinuclear antibodies	(-)	1:1280	(-)	1:640	1:160	1:320	1:1280
Przeciwciała anty-Jo Anti-Jo antibody	(-)	(-)	(-)	(+)	x	(-)	(+)
Przyczyna NT Cause of hypothyroidism	stan po strumectomii strumectomy	nieznana unknown	nieznana unknown	choroba Hashimoto Hashimoto's disease	choroba Hashimoto Hashimoto's disease	choroba Hashimoto Hashimoto's disease	choroba Hashimoto Hashimoto's disease
Postać NT Type of hypothyroidism	*	subkliniczna	subkliniczna	subkliniczna	subkliniczna	jawna	subkliniczna
Czas od momentu rozpoznania PM/DM do rozpoznania NT Time from diagnosis of PM/DM to diagnosis of hypothyroidism	2 lata wcześniej 2 years before	jednocześnie same time	6 lat później 6 years later	1 rok później 1 year later	jednocześnie same time	jednocześnie same time	jednocześnie same time
Leczenie PM/DM Treatment of PM/DM	GKS p.o., i.v. + CP i.v.	GKS p.o., i.v. + CP i.v. + CsA p.o.	GKS p.o., i.v. + MTX p.o. + CP i.v. + AZA p.o. + CsA p.o.	GKS p.o., i.v. + CP i.v. +AZA p.o.	GKS p.o. i.v. + CP i.v. +MTX p.o.	GKS p.o., i.v. + CP i.v.	GKS p.o., i.v. + CP i.v.
Przeciętna dawka lewotyrok-syny / Average dose of levothyroxine	50 mg	100–150 mg	25 mg	100–150 mg	125 mg	100–150 mg	50 mg

x – nie wykonano / not done

(+) – wynik badania dodatni / positive result

(-) – negatywny wynik badania / negative result

* – pacjentka leczona lewotyroksyną od chwili strumectomii; w momencie rozpoznania zapalenia wielomięśniowego w eutyreozie / patient on levothyroxine from strumectomy; euthyroidism at the time of diagnosis of polymyositis

GKS – glikokortykosteroidy / glucocorticosteroids

CP – cyklofosfamid / cyclophosphamide

AZA – azatiopryna / azathioprine

MTX – metotreksat / methotrexate

CsA – cyklosporyna A / cyclosporine A

p.o. – doustnie / oral

i.v. – dożylnie / intravenous

K – kobieta / female

co potwierdzono stwierdzając w surowicy chorych obecność przeciwciał przeciwarczycowych (tab. 2). U 2 kolejnych (pacjentki nr 2 i 3) etiologia autoimmunologiczna NT jest prawdopodobna. U 1 pacjentki NT wystąpiła po przebytym zabiegu strumectomii, który był wykonany z powodu guzka histopatologicznie ocenionego jako gruczolak pęcherzykowy.

U 4 pacjentek (tab. 1) rozpoznanie NT ustalono w tym samym czasie co rozpoznanie DM/PM. U 2 pacjentek NT wystąpiła kilka lat później, 2 i 6 lat po rozpoznaniu PM. W czasie gdy ustalano u tych chorych rozpoznanie zapalenia, mięśni stężenie TSH w surowicy krwi było prawidłowe. U pacjentki nr 1 NT rozpoznano bezpośrednio po zabiegu strumectomii, 4 lata przed pierwszymi objawami zapalenia wielomięśniowego.

Tabela 2. Obecność przeciwciał przeciwtarczycowych u pacjentów z rozpoznaniem współistnieniem niedoczynności tarczycy i zapalenia wielo/skórno-mięśniowego

Table 2. Antithyroid antibodies in patients with coexistence of hypothyroidism and poly/dermatomyositis

Numer pacjenta Patient number	1	2	3	4	5	6	7
Przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie Antiperoxidase antibody	nor	nor	nor	+	+++	+	x
Przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej Antithyroglobulin antibody	nor	nor	nor	nor	+++	nor	++
Czas od chwili rozpoznania NT do wykonania oznaczenia przeciwciał przeciwtarczycowych Time from diagnosis of hypothyroidism to antithyroid antibody assay	7 lat 7 years	5 lat 5 years	0	1 rok 1 year	0	5 lat 5 years	0
Leczenie immunosupresyjnie przed oznaczeniem przeciwciał przeciwtarczycowych Immunosupresive treatment before antithyroid antibody assay	tak yes	tak yes	tak yes	tak, 1 rok yes, 1 year	nie no	tak yes	nie no

x – nie wykonano / not done

nor – wynik prawidłowy / normal result

+ nieznacznie podwyższone stężenie przeciwciał / slightly elevated antithyroid antibodies

++ średnio podwyższone stężenie przeciwciał / moderate elevated antithyroid antibodies

+++ znacznie podwyższone stężenie przeciwciał / highly elevated antithyroid antibodies

Tabela 3. Wyniki badań oceniających tarczycę u pacjentów z rozpoznaniem współistnieniem niedoczynności tarczycy i zapalenia wielo/skórno-mięśniowego

Table 3. Thyroid tests in patients with coexistence of hypothyroidism and poly/dermatomyositis

Numer pacjenta Patient number	1	2	3	4	5	6	7
Tyreotropina (0,4–4,0 mU/L) Thyroid stimulating hormone	0,9	7,7	5,0	9,4	77,5	45,6	21,3
Wolna tyroksyna (10–25 pmol/dL) Free thyroxine	12,6	13,7	10,2	22,1	11,4	6,9	13,8
Echogeniczność tarczycy w ultrasonografii Thyroid echogenicity in ultrasonography	nor	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Wielkość tarczycy w ultrasonografii Size of thyroid in ultrasonography	↑	↑	↑	↓	nor	↓	↓
Scyntygrafia tarczycy Scintigraphy	chłodny guzek + niejednorodne gromadzenie radioznacznika cold lesion + heterogeneous distribution of radionuclide	jednorodnie obniżony wychwyt radioznacznika uniformly reduced uptake of radionuclide	niejednorodne gromadzenie znacznika heterogenous distribution of radionuclide	x	nie uwidocznilo wychwyty radioznacznika przez tarczycę no uptake of radionuclide	x	x

↓ – zmniejszenie wymiarów tarczycy, obniżona echogeniczność / reduced thyroid size, reduced echogenicity

↑ – zwiększone wymiary tarczycy, podwyższona echogeniczność / increased thyroid size, increased echogenicity

nor – wynik prawidłowy / normal result

x – nie wykonano / not done

go. W czasie gdy wystąpiły pierwsze objawy PM przyjmowała ona lewotyroksynę, była w stanie eutyreozy.

Badaniem EMG stwierdzono cechy typowe dla miopatii zapalnej u wszystkich pacjentek z rozpoznaniem współistnieniem obu chorób.

Badanie histopatologiczne wycinka skórno-mięśniowego wykonano u 6 chorych. U 5 stwierdzono zmiany charakterystyczne dla procesu zapalnego mięśni.

W surowicy krwi 5 chorych występowały przeciwciała ANA w średnim i wysokim mianie. U 2 chorych (badanie

wykonano u 6 chorych) dodatkowo stwierdzono obecność przeciwciał Jo-1.

Tylko u jednej spośród 6 pacjentek z pierwotną NT stwierdzono hipotyreozę w stadium jawnej klinicznie niedoczynności, u pozostałych 5 pacjentek wartości FT4 mieściły się w granicach normy, stwierdzono natomiast wysokie stężenie TSH (tab. 3). Średnie stężenie TSH w grupie pacjentek z PM/DM w chwili rozpoznania NT wynosiło 24 mU/L (5,0–77,5 mU/L), średnie stężenie FT4 13,0 pmol/dL (6,9–22,1 pmol/dL).

U wszystkich pacjentek z rozpoznaniem współistnieniem obu chorób (tab. 3) stwierdzono nieprawidłowy obraz tarczycy w badaniu USG: uogólnione bądź ogniskowe obniżenie echogeniczności, zróżnicowaną wielkość i nierównomierności w echostrukturze gruczołu.

Badanie scyntygraficzne tarczycy wykonano u 4 pacjentek (tab. 3). U pacjentki nr 1 stwierdzono ogniskowe zmniejszenie wychwyty radioznacznika, które odpowiadało stwierdzanej zmianie guzowatej tarczycy. U 2 chorych

(pacjentki nr 2 i 3) stwierdzono obniżenie wychwyty radioznacznika, a u chorej nr 5 nie uwidoczniło wychwyty radioznacznika przez tarczycę.

Biopsję tarczycy wykonano tylko u chorych nr 1 i 5. Mimo 2-krotnie podjętej próby BAC u pacjentki nr 5 wynik badania był niediagnostyczny.

W tabeli nr 4 zestawiono obserwowane w grupie chorych wybrane objawy kliniczne i odchylenia stwierdzone w badaniach obrazowych, które mogą wystąpić zarówno w przebiegu NT, jak i w przebiegu PM/DM. Wszystkie pacjentki ze współistnieniem obu chorób skarżyły się na osłabienie siły mięśniowej, osłabienie ogólne i duszność. W chwili rozpoznania PM/DM zaniki mięśni obserwowano u 6 pacjentek ze współistnieniem obu chorób. U pacjentki nr 1 zaniki mięśni pojawiły się w późniejszym przebiegu choroby. Pozostałe objawy obserwowano u mniejszej liczby chorych.

U wszystkich chorych obserwowano podwyższone wartości enzymów mięśniowych (tab. 5). Średnie stężenie

Tabela 4. Wybrane objawy kliniczne stwierdzone w badanej grupie pacjentów charakterystyczne zarówno dla zapalenia wielo/skórno-mięśniowego, jak i dla niedoczynności tarczycy

Table 4. Signs and symptoms typical for hypothyroidism and poly/dermatomyositis in the patients

Numer pacjenta Patient number	1	2	3	4	5	6	7	Liczba chorych (%) Number (%)
Oslabienie ogólne General weakness	+	+	+	+	+	+	+	7 (100%)
Spowolnienie psychoruchowe Psychomotoric sluggishness	+	0	+	0	+	0	0	3 (42,4%)
Oslabienie siły mięśniowej Muscle weakness	+	+	+	+	+	+	+	7 (100%)
Zaniki mięśni Muscle atrophy	0	+	+	+	+	+	+	6 (85,7%)
Tkliwość lub ból mięśni Muscle tenderness or muscle pain	+	0	+	0	0	0	+	4 (57,1%)
Ból i/lub obrzęk stawów Arthralgia and/or arthritis	+	+	+	0	0	0	+	5 (71,4%)
Sucha i łuszcząca się skóra i/lub suche matowe włosy Dry and exfoliating skin and/or dry and dull hair	0	0	0	+	+	+	0	3 (42,8%)
Obrzęk twarzy Facial swelling	0	+	0	+	+	0	0	3 (42,8%)
Obrzęk kończyn Edema of extremities	0	0	0	+	0	0	0	1 (14,2%)
Chrypka Hoarseness	0	0	+	0	0	0	0	1 (14,2%)
Zaburzenia mowy Speech disorders	0	0	+	0	0	0	0	1 (14,2%)
Zaburzenia połykania Swallowing disturbances	0	0	+	+	0	0	0	2 (28,5%)
Duszność Dyspnoea	+	+	+	+	+	+	+	7 (100%)
Płyn w jamach opłucnowych Pleural effusion	0	0	0	0	0	0	+	1 (14,2%)
Hepatomegalia Hepatomegaly	0	0	0	+	+	0	0	2 (28,5%)
Kardiomiopatia Cardiomyopathy	0	+	+	0	0	0	+	3 (42,8%)
Rozwarstwienie blaszek osierdzia Pericardial effusion	+	0	+	0	+	+	+	5 (71,4%)

Tabela 5. Wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów z rozpoznaniem współistnieniem niedoczynności tarczycy i zapalenia wielo/skórno-mięśniowego

Table 5. Laboratory findings in patients with coexistence of hypothyroidism and poly/dermatomyositis

Numer pacjenta Patient number	1	2	3	4	5	6	7
Kinaza kreatynowa (U/L) Creatine kinase	425 806	1704	437	17300	5586	3693	472
Aldolaza (U/L) Aldolase	53	17	14	39	27	34	17
Aminotransferaza asparaginianowa (U/L) Aspartate aminotransferase	4427	146	341	924	192	181	93
Aminotransferaza alaninowa (U/L) Alanine aminotransferase	1753	150	123	646	142	158	58
Dehydrogenaza mleczanowa LDH (U/L) Lactate dehydrogenase	x	364	761	x	1668	1575	601

x – nie wykonano / not done

CPK w momencie rozpoznania zapalenia mięśni wynosiło 4865,3 U/L. Przy obliczaniu średniej pominięto wynik CPK pacjentki nr 1, u której stwierdzono wyjątkowo wysokie stężenie CPK.

Dyskusja

Skojarzenie NT i PM/DM stwierdzono u 25% chorych. Najczęstszą przyczyną NT u badanych było przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, które rozpoznano na podstawie obecności przeciwciał przeciwtruczycowych oraz dodatkowo obniżenia echogeniczności tarczycy w badaniu USG. Obecnie uważa się, że wykrycie krążących przeciwciał przeciwtruczycowych potwierdza rozpoznanie choroby Hashimoto u pacjenta z pierwotną NT [9]. U dwóch kolejnych pacjentek wywiad, zmniejszenie wychwytu radioznacznika w badaniu scyntygraficznym oraz obniżenie echogeniczności mięszu tarczycy w badaniu USG, mogą sugerować autoimmunologiczne zapalenie tarczycy. Przeciwno takiemu rozpoznaniu przemawia brak obecności przeciwciał przeciwtruczycowych [9, 17]. U tych pacjentek oznaczenia przeciwciał przeciwtruczycowych wykonano dopiero w kilka lat po rozpoznaniu zapalenia wielomięśniowego. Do czasu wykonania tego badania obie pacjentki, z uwagi na znaczną aktywność procesu zapalnego, były intensywnie leczone przez dłuższy czas wysokimi dawkami glikokortykosteroidów oraz lekami immunosupresyjnymi (cyklosporyna A i cyklofosfamid). Być może leczenie immunosupresyjne spowodowało spadek stężenia przeciwciał przeciwtruczycowych. U chorych tych brak było podstaw do rozpoznania innego tła NT. Inne możliwe wytłumaczenie braku immunizacji tarczycowej tych dwóch pacjentek to mniejsze nasilenie procesu zapalnego tarczycy u tych chorych, o czym pośrednio może świadczyć stosunkowo nieznaczne podwyższenie stężenia TSH. Natomiast obserwowane u tych chorych powiększenie wymiarów tarczycy może świadczyć o wcześniejszym stadium choroby Hashimoto. Zwykle w początkowym okresie choroby Hashimoto czynność tarczycy jest prawidłowa lub wzmożona, a gruczoł

tarczowy jest powiększony. W miarę postępowania destrukcji gruczołu stopniowo rozwija się NT, wole zmniejsza się, gruczoł tarczowy stopniowo włóknieje i zanika [7, 18].

Obraz kliniczny NT, w której dominują objawy miopatii, może być łudząco podobny do obrazu zapalenia wielomięśniowego, co znalazło odbicie w określeniu tej postaci NT jako *polymyositis-like syndrome* [14]. Objawy występujące u chorych na *polymyositis-like syndrome* są bardzo podobne do tych, które obserwuje się u chorych z zapaleniem mięśni. Chorzy ci skarżą się na osłabienie siły głównie w obrębie mięśni proksymalnych, sztywność mięśni, tkliwość lub ból mięśni. Również stwierdzane w badaniach laboratoryjnych odchylenia (wysokie stężenie CPK i innych enzymów pochodzenia mięśniowego) nie odbiegają istotnie od wartości obserwowanych w początkowym okresie zapalenia mięśni [12, 16]. W badaniach *Madariagi* [12] średnie stężenie CPK u pacjentów z rozpoznaniem *polymyositis-like syndrome* wynosiło 2164 U/L, natomiast w grupie chorych badanych przez autorów niniejszej pracy średnie stężenie CPK w momencie rozpoznania PM/DM było wyższe i wynosiło 4865,3 U/L.

Diagnostykę różnicową NT i PM/DM może utrudniać także fakt, że poza dolegliwościami ze strony układu ruchu, również niektóre inne objawy kliniczne, mimo odmiennych patomechanizmów, mogą być identyczne (tab. 4). Wskazówką w postawieniu właściwego rozpoznania może być ocena obecności, względnie brak zaników mięśniowych. Dla PM/DM charakterystyczne są pogłębiające się zaniki mięśni, co jedynie sporadycznie (3%) obserwuje się w przebiegu *polymyositis-like syndrome* [12]. W badaniach własnych przeprowadzonych na grupie chorych ze współistnieniem obu chorób u wszystkich stwierdzono zaniki mięśni. W przebiegu NT nie występuje także śródmiąższowa choroba płuc oraz nie stwierdza się typowych dla DM objawów skórnych (heliotropowe zabarwienie powiek, objaw V i objaw szala, objaw Gottrona) [3].

Cechą różnicującą NT od zapalenia mięśni może być również obecność w surowicy krwi ANA, a zwłaszcza Jo-1, co jest charakterystyczne dla PM/DM. Chociaż w ostatnich latach ukazały się prace, w których udowodniono, że u chorych z autoimmunologicznymi chorobami tarczycy przeciwciała przeciwjądrowe obecne są w surowicy krwi

częściej niż w populacji ogólnej (35% vs 9%) [19]. W surowicy krwi większości chorych z badanej przez nas grupy stwierdzono obecność przeciwciał ANA w średnim, bądź wysokim mianie oraz dodatkowo u 2 chorych wykazano obecność przeciwciał Jo-1.

Przeciwno rozpoznaniu NT jako jedynej przyczyny miopatii u większości badanych przez nas chorych przemawia ponadto stosunkowo niewielkie zwiększenie stężenia TSH (średnio 24 mU/L), przy prawidłowych, bądź bliskich normy wartościach FT4. U chorych z *polymyositis-like syndrome* średnie stężenie TSH zwykle znacząco przekracza górną granicę normy TSH (114 mU/L), natomiast średnie stężenie FT4 wynosiło 0,2 ng/dL [12].

Badania EMG i badanie histopatologiczne mięśnia nie zawsze są badaniami rozstrzygającymi, czy mamy do czynienia z miopatią w przebiegu NT, czy ze współistnieniem tej choroby i PM/DM. W miopatycznej postaci NT stwierdza się nieprawidłowy zapis fal i potencjałów wskazujący na proces miogeny [11, 12, 20]. Natomiast w PM/DM o niewielkim nasileniu oraz we wczesnej fazie choroby zapis EMG może być prawidłowy. Ponadto charakter zmian stwierdzanych w badaniu EMG ulega zmianie w zależności od aktywności i czasu trwania choroby oraz stosowanego leczenia [3].

W badaniach mikroskopowych wycinków mięśni pobranych od chorych z ustalonym rozpoznaniem *hypothyroid myopathy* bądź *polymyositis-like syndrome* stwierdzano różne zmiany, trudne czasami do jednoznacznej interpretacji, wśród nich nacieki zapalne [10, 12, 21]. Należy także pamiętać, że u pacjentów z PM/DM wynik badania histopatologicznego mięśnia może być fałszywie ujemny. Ma to miejsce wtedy, gdy pobrany do badania fragment tkanki mięśniowej nie obejmuje miejsca z obecnością procesu zapalnego.

W razie wątpliwości czy mamy do czynienia z *polymyositis-like syndrome*, czy ze współistnieniem niedoczynności i PM/DM, o ostatecznym rozpoznaniu powinna rozstrzygać obserwacja chorego i efektów zastosowanego leczenia. W miopatii wywołanej NT objawy mięśniowe i stężenia enzymów mięśniowych normalizują się w krótkim odstępie czasu od włączenia leczenia hormonem tarczycy [12, 16]. Natomiast chorzy na PM/DM, aby uzyskać spadek stężenia enzymów mięśniowych i remisję choroby, wymagają intensywnego leczenia przeciwzapalnego i immunosupresyjnego.

Wnioski

U wszystkich pacjentów diagnozowanych z powodu podejrzenia zapalenia wielo/skórno-mięśniowego, należy rutynowo wykonywać testy tarczycowe, aby wykluczyć niedoczynność tarczycy manifestującą się osłabieniem siły mięśniowej, przebiegającą jako *polymyositis-like syndrome*, względnie rozpoznać współistnienie niedoczynności tarczycy i zapalenia wielo/skórno-mięśniowego.

U pacjentów z ustalonym rozpoznaniem zapalenia wielo/skórno-mięśniowego należy okresowo powtarzać oznaczenia

TSH, gdyż niedoczynność tarczycy na tle przewlekłego zapalenia autoimmunologicznego może się rozwinąć w kilka lat po rozpoznaniu zapalenia wielo/skórno-mięśniowego, nawet mimo intensywnie prowadzonego leczenia immunosupresyjnego.

Piśmiennictwo

1. Chwalińska-Sadowska H., Mielnik P.: Zapalenie skórno-mięśniowe i wielomięśniowe. In: Standardy diagnostyczno-terapeutyczne w najczęstszych chorobach reumatycznych. Reumatologia, 2004, 42, Suppl., 146–153.
2. Plotz P.H.: Not myositis. A series of chance encounters. JAMA, 1992, 21, 268, 2074–2077.
3. Briemberg H.R., Amato A.A.: Dermatomyositis and polymyositis. Curr. Treat. Options Neurol. 2003, 5, 349–356.
4. Bohan A., Peter J.B.: Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N. Engl. J. Med. 1975, 292, 344–347.
5. Bohan A., Peter J.B.: Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N. Engl. J. Med. 1975, 292, 403–407.
6. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., Hannon W.H., Gunter E.W., Spencer C.A. et al.: Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002, 87, 489–499.
7. Jarzqb B., Lewiński A., Placzekiewicz-Jankowska E.: Choroby tarczycy. In: Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005, 1033–1082.
8. Przygodzka M.: Stawowa manifestacja chorób tarczycy. Terapia, 2003, 10, 143–145.
9. Roberts C.G., Ladenson P.W.: Hypothyroidism. Lancet, 2004, 363, 793–803.
10. Norris F.H. Jr., Panner B.J.: Hypothyroid myopathy. Clinical, electromyographical, and ultrastructural observations. Arch. Neurol. 1966, 14, 6, 574.
11. Duyff R.F., Van den Bosch J., Laman D.M., van Loon B.J., Linssen W.H.: Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2000, 68, 750–755.
12. Madariaga M.G.: Polymyositis-like syndrome in hypothyroidism: review of cases reported over the past twenty-five years. Thyroid, 2002, 12, 4, 331.
13. Beyer I.W., Karmali R., Demeester-Mirkine N., Cogan E., Fuss M.J.: Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. Thyroid, 1998, 8, 11, 1029.
14. Hochberg M.C., Koppes G.M., Edwards C.Q., Barnes H.V., Arnett F.C. Jr.: Hypothyroidism presenting as a polymyositis-like syndrome. Report of two cases. Arthritis Rheum. 1976, 19, 6, 1363.
15. Ciompi M., Zuccotti M., Bazzichi L., Puccetti L.: Polymyositis-like syndrome in hypothyroidism: report of two cases. Thyroidology, 1994, 6, 1, 33.
16. Łukjanowicz M., Trzcińska-Butkiewicz B., Brzozko M.: Miopatia spowodowana stosowaniem fenofibratu u osoby z nierozpoznaną niedoczynnością tarczycy – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. Pol. Arch. Med. Wewn. 2006, 1, 1, 45–49.
17. Fatourech V.: Demystifying autoimmune thyroid disease. Which disorders require treatment? Postgrad. Med. 2000, 107, 127–134.
18. Łęcka K.: Choroby tarczycy. PZWL, Warszawa 2001, 142–144.
19. Tektonidou M.G., Anapliotou M., Vlachoyiannopoulos P., Moutsopoulos H.M.: Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. Ann. Rheum. Dis. 2004, 63, 1159–61.
20. Khaleeli A.A., Gohil K., McPhail G., Round J.M., Edwards R.H.: Muscle morphology and metabolism in hypothyroid myopathy: effects of treatment. J. Clin. Pathol. 1983, 36, 519–526.
21. McKeran R.O., Slavin G., Ward P., Paul E., Mair W.G.: Hypothyroid myopathy. A clinical and pathological study. J. Pathol. 1980, 132, 1, 35.

BEATA WALKOWIAK, RYSZARD ŻABA, ZBIGNIEW ŻABA¹, KATARZYNA MIKOŁAJCZYK,
GRZEGORZ GRZYBOWSKI², WŁODZIMIERZ SAMBORSKI²

MARTWICZE ZAPALENIE POWIĘZI U CHOREGO Z ZAKAŻENIEM WIRUSOWYM WĄTROBY TYPU C LECZONEGO INTERFERONEM ALFA. OPIS PRZYPADKU

NECROTIZING FASCIITIS IN A PATIENT DURING INTERFERON-ALPHA TREATMENT FOR HEPATITIS C VIRUS INFECTION: CASE REPORT

Katedra i Klinika Dermatologii Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Wojciech Silny*

¹ Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego nr 2 w Poznaniu
Ordynator: prof. dr hab. n. med. *Leon Drobniak*

² Klinika Fizjoterapii Reumatologii i Rehabilitacji Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego
ul. 28 Czerwca 1956 roku 135/147, 61-544 Poznań
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Włodzimierz Samborski*

Summary

Necrotizing fascitis (NF) is a rare disease with a mortality rate ranging from 24 to 60 percent. The infection may be mono- or polymicrobial and is characterized by extensive necrosis of the skin and muscle, as well as fascia and subcutaneous tissue. NF may develop at the site of injury, e.g. trauma, needle puncture, or surgical incision. The lower extremities, perineum, and abdominal wall are common sites of NF. The remaining 10 percent of cases occur in the upper extremities or neck, usually in patients with vascular disease or diabetes mellitus. The course is rapidly progressive and may be life-threatening if the diagnosis is not made promptly and appropriate surgical debridement is not carried out. We report on a 44-year-old man with necrotizing fascitis during interferon-alpha treatment for hepatitis C virus infection.

Key words: necrotizing fascitis – hepatitis C virus infection – interferon-alpha treatment – onychotrophy.

Streszczenie

Martwicze zapalenie powięzi (NF) jest rzadką jednostką chorobową z wysokim współczynnikiem śmiertelności,

wahającym się od 24–60%. Może być wywołane przez zakażenie jednym lub kilkoma czynnikami zakaźnymi i charakteryzuje się martwicą skóry, tkanki podskórnej, powięzi oraz mięśni. Innymi czynnikami prowokującymi NF są urazy, np. nadżerki, ukłucia czy zabiegi chirurgiczne. Najczęściej objawy choroby są obserwowane na kończynach dolnych, w okolicy krocza i brzucha. U chorych na cukrzycę i stany zapalne naczyń zmiany chorobowe lokalizują się na kończynach górnych i karku. O ile diagnoza i leczenie w tym i chirurgiczne nie będą prawidłowe to przebieg choroby zagraża życiu. W pracy przedstawiono przypadek 44-letniego mężczyzny, u którego w trakcie leczenia wirusowego zakażenia wątroby typu C interferonem alfa doszło do rozwoju martwiczego zapalenia powięzi.

H a s ł a: martwicze zapalenie powięzi – wirusowe zakażenie wątroby typu C – interferon alfa – zanik płytki paznokci.

Wstęp

Martwicze zapalenie skóry, tkanki podskórnej i powięzi jest chorobą o wysokim współczynnikiem śmiertelności, w której przyczynową rolę odgrywają infekcje bakteryjne. Wśród nich główne miejsce zajmuje *Streptococcus haemolyticus* – paciorkowiec β -hemolizujący grupy A, chociaż

z obszarów objętych nekrozą wywołaną zakażeniem bakteryjnym izoluje się często również inne drobnoustroje tlenowe oraz beztlenowe jak: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter*, *Actinomyces viscosus*, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Neisseria*, *Morganella*, *Shigella*, *Salmonella*, *Corynebacterium*, *Fusobacterium*, *Vibrio alginolyticus* i inne [1, 2, 3, 4]. Zakażenie *Clostridium perfringens* może prowadzić do gwałtownie przebiegającej zgorzeli gazowej, gdzie objawem charakterystycznym są krepitacje (trzeszczenia). Nekroza związana z infekcją rany przez wodę morską, powodowana jest często przez bakterie rodzaju *Vibrio*. Zakażenia mieszanne występują częściej niż monobakteryjne [5, 6, 7].

Infekcje mogą mieć charakter zewnątrzpochodny wskutek uszkodzenia skóry i tkanki podskórnej (skaleczenie, biopsja skóry, ukąszenie owadów, obszar owrzodzenia żylnego podudzi) lub mogą szerzyć się drogą naczyń krwionośnych i limfatycznych z ogniska wewnątrzpochodnego (ropni, zapaleń zatok, zakażenia po zabiegu chirurgicznym). Często trudno jest ustalić miejsce pierwotnego rozwoju bakterii [8, 9]. Nekrotyczne zapalenie tkanek można usystematyzować według rodzaju zajętych tkanek i głębokości zmian: zapalenie skóry, tkanki podskórnej, powięzi, mięśni. Bakteryjna martwica powięzi zlokalizowana w obrębie narządów płciowych określana jest terminem zgorzeli Fourniera [10, 11].

Mechanizm destrukcji tkanek związany jest z toksynami i enzymami bakteryjnymi, takimi jak: streptolizyny, hialuronidazy, nukleazy, fibrynolizyny, pirogenna egzotoksyna paciorkowcowa typu A, B i C (SPE-A, SPE-B, SPE-C). Wskutek ich działania dochodzi między innymi do uszkodzenia komórek śródbłonna naczyń, zaburzeń układu krzepnięcia, pojawienia się objawów wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), martwicy, niewydolności wielonarządowej i wreszcie wstrząsu septycznego, często kończącego się zgonem [12, 13].

Za główny czynnik zjadliwości bakterii *Streptococcus pyogenes* uważa się białko M i na jego podstawie typuje się poszczególne szczepy. Białko to powoduje wzrost adhezji streptokoków do tkanek i zapobiega fagocytozie przez neutrofile. Przyczynowym czynnikiem w paciorkowcowym zespole podobnym do wstrząsu toksycznego (*Streptococcal Toxic Shock-Like Syndrome* – STSL), wydaje się być SPE-A a obraz kliniczny prawdopodobnie zależy od interakcji między białkiem M i SPE. Ponad 70% szczepów *Streptococcus pyogenes* grupy A izolowanych od chorych z STSL należy do typu M1 lub M3, z których ponad 50% wytwarza SPE-A. Egzotoksyny bakteryjne przyczyniają się do produkcji TNF, IL-1i IL-6 [7, 13].

Do rozwoju nekrotycznego zapalenia skóry, tkanki podskórnej i powięzi wskutek infekcji bakteryjnej przyczyniać się mogą ogólne czynniki predysponujące, takie jak cukrzyca, miażdżyca, obwodowe choroby naczyń, niewydolność nerek i wątroby, choroby nowotworowe, zaburzenia odporności – w tym AIDS – i immunosupresja polekowa,

a także podeszły wiek i otyłość. Stosowanie niesterydowych środków przeciwzapalnych, a w szczególności w przypadku jednoczesnego istnienia ospy wietrznej, może również predysponować do martwiczego zapalenia tkanek, chociaż związek ten jest kontrowersyjny [1, 9, 14].

Choroba spotykana jest jednakowo często u kobiet i mężczyzn, najczęściej zajmując u osób dorosłych kończyny dolne, brzuch, i okolice krocza. Martwicze zapalenie tkanek najczęściej rozwija się przez kilka dni, chociaż znane są przypadki o piorunującym klikunastogodzinnym przebiegu. Najczęściej pierwszym objawem choroby jest rumień i obrzęk z towarzyszącą gorączką i dreszczami, co często diagnozowane jest jako cellulitis. Wskazówką naprowadzającą do rozpoznania nekrotycznego zapalenia skóry i powięzi jest hypotensja, tachykardia, wysoka temperatura, zmieniające się stany przytomności pacjenta, ból nieproporcjonalny do zmian chorobowych, słaba reakcja na leczenie i szybki postęp choroby [2, 4, 7].

W diagnostyce pomagają szybkie testy bakteriologiczne, np. metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR) lub poprzez immunofluorescencyjne barwienie tkanek. Standardowe badania radiologiczne pomocne są w przypadkach gromadzenia gazu w tkance podskórnej, jednak bardziej dokładną techniką jest tomografia komputerowa (KT). Za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) można określić obszar objętych procesem chorobowym tkanek, co stanowi wskazówkę w opracowaniu chirurgicznym zmian. Parametrami laboratoryjnymi różnicowania nekrotycznego zapalenia tkanek są: ilość leukocytów we krwi obwodowej $> 15\ 400/\mu\text{L}$, spadek poziomu sodu w surowicy $< 135\ \text{mmol/L}$ i wzrost mocznika w surowicy $> 15\ \text{mg/dL}$ [2, 12, 15, 16, 17, 18].

W procesie leczenia martwiczego zapalenia skóry i powięzi decydujące znaczenie ma szybkie chirurgiczne usunięcie nekrotycznych tkanek a czasami amputacja kończyn lub organów oraz jednoczesna antybiotykoterapia o szerokim spektrum działania, często łączona z 2–3 antybiotyków. Za wspomagające uważa się dożylnie wlewy immunoglobulin (IVIG) oraz hiperbaryczną tlenoterapię [2, 19, 20].

Opis przypadku

W lutym 2006 r. chory, lat 44, przyjęty został do Kliniki Dermatologii Akademii Medycznej w Poznaniu celem kontynuacji leczenia stanu po martwicznym zapaleniu skóry, tkanki podskórnej i powięzi lewej kończyny dolnej (ryc. 1 i 2). Siedem miesięcy wcześniej pacjent z obrzękiem i rumieniem uda lewego, z towarzyszącym bólem i gorączką wynoszącą 41°C , został przyjęty na oddział Kliniki Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Poznaniu. Trzeba nadmienić, że chory z powodu przewlekłego zakażenia wirusem Hepatitis C (HCV), które wykryto w 2003 r., jednocześnie był w trakcie kuracji Pegintronem i Rybawiryną. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: OB 70 mm/h, Hb 6,6 mmol/L, RBC 3,4 T/L, WBC 4,9 G/L, PLT 88 G/L, Ht 33%, rozmaz – gra-

nulocyty seg. 79,4%, limfocyty 18,9%, mocznik 46 mg%, kreatynina 1,0 mg%, sód 137 mmol/L, potas 4,1 mmol/L, bilirubina 0,85 mg%, ALAT 70 IU/L, AspAT 130 IU/L, GGTP 117 IU/L, fosfataza zasadowa 184 IU/L, diastaza 37 IU/L, cukier 114 mg%, cholesterol 166 mg%, czas protrombinowy 20s, wskaźnik protrombinowy 75%, białko całkowite 61,4 g/L. Wynik USG jamy brzusznej: wątroba powiększona, prawy płąt długości 17 cm, o wzmożonej echogeniczności, śledziona powiększona o wymiarach 15,5×7,2 cm.

Rozważając rozpoznanie *Pyoderma gangrenosum*, zastosowano dożylnie leczenie deksametazonem, witaminą C i pyralginą, ketoprofenem i metoklopramidem. Wobec pogarszającego się stanu ogólnego oraz pojawienia się na udzie lewym rozległych, sączących zmian martwicznych skóry, po trzech dobach hospitalizacji przekazano pacjenta na oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, początkowo Szpitala Miejskiego im. J. Strusia w Poznaniu (wyniki badania laboratoryjnego: Hb 6,1 mmol/L; Ht 27%; RBC 3,29 T/L; WBC 11,0 G/L; PLT 27 G/L; fibrynogen 8,13 g/L; czas k-k 36,2 s; INR 2,10; elektrolity – Na 125 mmol/L, K 5,0 mmol/L; mocznik 32,75 mmol/L; kreatynina 550 μmol/L; GGTP 52j; AspAT 131 IU/L; ALAT 78 IU/L; glukoza 9,65 mmol/L; pH 3,0, pCO₂ 4,25 kPa, pO₂

9,57 kPa, HCO₃ całkowite 23,2, BE-1,3, saturacja 95,7%; USG naczyń żylnych: nie stwierdzono zakrzepicy w obrębie żyły udowej wspólnej, udowej powierzchownej i podkolanowej lewej, widoczny obrzęk tkanki podskórnej o typie limfatycznym), a następnie (po kolejnych dwóch dniach leczenia) do Szpitala Klinicznego nr 2 w Poznaniu, gdzie po przyjęciu stwierdzono u chorego w obrębie skóry całego ciała liczne, rozsiane, drobne wybroczyny, a w zakresie kończyny dolnej lewej znaczny obrzęk, zmiany krwotoczne i martwice na całej jej powierzchni, sięgające na pośladki i część krocza. Pacjent był przytomny ale zamroczony i senny; w badaniu przedmiotowym stwierdzono 9 punktów, źrenice równe, reagujące na światło, objawy oponowe ujemne, oddech własny względnie wydolny, osłuchowo nad polami płucnymi obustronnie trzeszczenia, brzuch miękki, perystaltyka niesłyszalna, oliguria, ciśnienie tętnicze 90/50, RR 90/50 mmHg, tachykardia 120/min.

W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono: Hb 9,9 g%, Ht 29,5%, WBC 14,6 G/L, PLT 29 G/L, białko C-reaktywne 224,6 μg/mL, INR 2,24, czas k-k 61s, AspAT 126 IU/L, ALAT 71 IU/L, bilirubina 63,27 μmol/L, kreatynina 583,44 μmol/L, mocznik 211 35,02 mmol/L, sód 122 mmol/L, potas 4,8 mmol/L, glukoza 7,55 mmol/L, ga-



Ryc. 1. Skutek przebytego rozległego martwiczego zapalenia powięzi lewego uda u chorego zakażonego HCV

Fig. 1. The effect of diffuse necrotizing fasciitis of the left thigh in a patient with HCV infection



Ryc. 2. Nadżerki i owrzodzenia w przebiegu rozległego martwiczego zapalenia powięzi. Lewe udo i pośladki

Fig. 2. Erosions and ulceration on the left thigh and buttocks in the course of necrotizing fasciitis

zometria tętnicza: pCO_2 94,2 mmHg, pCO_2 21,3 mmHg, BE-15, HCO_3 10,0; w badaniach immunologicznych: autoprzeciwciała przeciwdądrowe, c-ANCA, p-ANCA, przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim, mitochondriom komórek okładzinowym żołądka, włóknom retikulinnym, mięśniom poprzecznie prążkowanym – ujemne.

Z powodu rozwijającej się niewydolności oddechowej chorego zaintubowano i wdrożono oddech zastępczy. Pacjent był niestabilny krążeniowo (migotanie przedsionków z szybką czynnością komór 140/min), więc wykonano trzykrotną kardiowersję elektryczną (niestety nieskuteczną) oraz zastosowano wlew dożylny amiodaronu i norepinefryny. Prowadzono intensywną resuscytację płynową (w pierwszej dobie podano 12 800 mL płynów – krystaloidów i koloidów), przetoczono 6 j. FFP i 2 j. ME. Rozpoczęto antybiotykoterapię, leczenie immunoglobulinami (Sandoglobulin), zastosowano liczne leki krążeniowe i przeciwdrgawkowe.

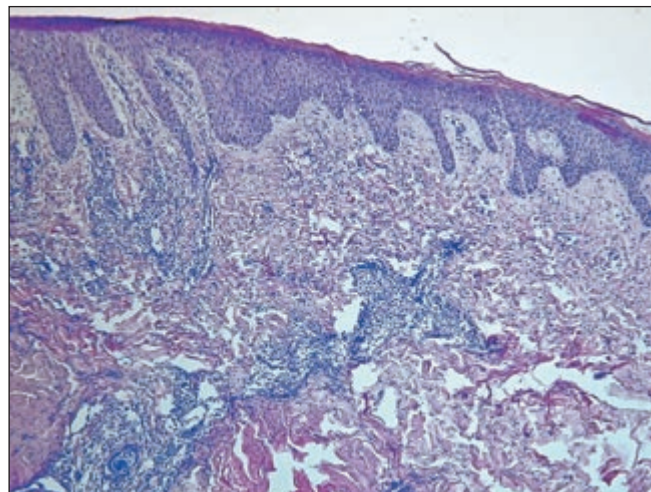
Ze względu na cechy rozwijającego się wstrząsu septycznego i niewydolności wielonarządowej od drugiej godziny hospitalizacji rozpoczęto również terapię preparatem Xigris (aktywowane białko C), którą kontynuowano przez 5 dni do łącznej dawki 230,4 mg.

W kolejnych dniach leczenia stwierdzano: rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, ostrą niewydolność nerek, septyczne uszkodzenie wątroby, obustronne zapalenie płuc, encefalopatię septyczną (w 4. dobie objawy *Laesio lobi frontalis*, w 18. dobie hospitalizacji *Epilepsia generalisata*).

W drugiej dobie hospitalizacji, w wykonanym badaniu USG tkanek miękkich uda i podudzia lewego, nie uwidoczniło się zbiorników płynu; w tkance podskórnej bocznej 1/3 dolnej uda do wysokości stawu kolanowego widoczne były małe, pasmowate obszary hypoechogenne – drobne zbiorniczki podpowięziowe. W 5. dobie hospitalizacji wykonano KT uda lewego z objęciem kolana (z podaniem środka cieniującego). Na całym obszarze widoczny był obrzęk oraz znaczne przekrwienie tkanki podskórnej, pogrubiałe przegrody łącznotkankowe tkanki tłuszczowej, pogrubiałe powięzie. Wzdłuż powięzi otaczających mięśnie uda i górnej części podudzia widoczne były zbiorniki płynowe. Struktura mięśni w obrazie KT była zachowana, żyły głębokie drożne a obraz struktur kostnych prawidłowy.

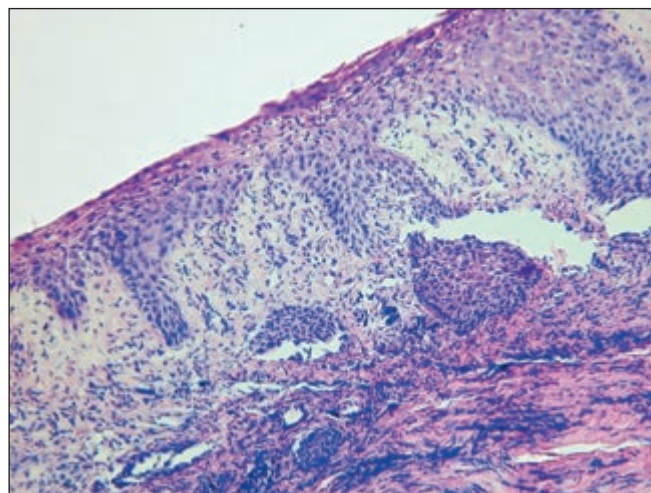
W badaniu histopatologicznym wycinka skóry i tkanki podskórnej podudzia lewego, pobranego dzień przed przyjęciem na Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego nr 2 w Poznaniu stwierdzono obraz przewlekłego zapalenia z zajęciem naczyń krwionośnych: nacieki z komórek jednojądrzastych wokół niemal wszystkich naczyń w skórze właściwej, z wyjątkiem naczyń włosowatych, a w niektórych naczyniach cechy proliferacji śródbłonnków (ryc. 4 i 5).

Badania bakteriologiczne wykonane w kolejnych dniach hospitalizacji z wymazów pobranych z rany kończyny dolnej lewej wykazały obecność: *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus warneri*, *Enterobacter clo-*



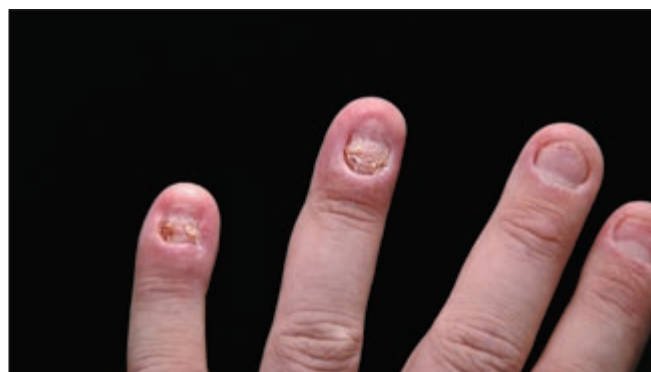
Ryc. 4. Naskórek obrzękły nacieczony komórkami zapalnymi. Skóra właściwa obrzękła nacieczona limfocytami i granulocytami obojętnochnymi rozproszonymi w górnych częściach skóry właściwej, wokół naczyń tworzącymi gęstsze skupiska. Obraz streptokokowego cellulitis (100×)

Fig. 4. Epidermis with edema and infiltrates of inflammatory cells. Edema of dermis with infiltration of lymphocytes and neutrophils spreading in upper layers and clustering around vessels like in streptococcal cellulitis (×100)



Ryc. 5. Naskórek i górne warstwy skóry właściwej nacieczone neutrofilami i bakteriami (200×)

Fig. 5. Epidermis and upper layers of dermis infiltrated by neutrophils and bacteria (×200)



Ryc. 3. Zmiany troficzne płytek paznokciowych rąk spowodowane leczeniem chorego na martwicze zapalenie powięzi z zakażeniem HCV

Fig. 3. Onychatrophy due to treatment of necrotizing fasciitis in a patient with HCV infection

acae, *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*. W posiewie krwi oraz BAL wyhodowano *Staphylococcus aureus* – MRSA.

W trakcie hospitalizacji zastosowano intensywne leczenie wieloma antybiotykami zgodnie z antybiogramami (Vancomycyna, Meropenem, Erytromycyna, Klimicin, Penicylina krystaliczna, Rifampicyna, Zyvoxid, Tienam, Gentamycyna, Diflucan). Kolejno, w 7., 12. i 20. dobie pobytu w szpitalu wykonano w znieczuleniu ogólnym chirurgiczne opracowanie rozległej martwicy kończyny dolnej lewej wraz z przeszczepem własnej skóry chorego (konsultacja chirurgiczna w 5. dobie hospitalizacji: głęboka martwica sektorowa tylnej i bocznej powierzchni uda i goleni lewej wśród zmian przypominających toksyczną nekrolizę naskórka).

Po uzyskaniu stabilizacji układu krążeniowo-oddechowego i po 25 dniach leczenia, pacjenta przekazano do Kliniki Chirurgii Urazowej, gdzie w okresie 4,5 miesiąca wykonano wielokrotne zabiegi oczyszczanie zakażonych powierzchni skóry, tkanki podskórnej i powięzi oraz przeszczepy skóry własnej chorego. Następnie kontynuowano leczenie w Klinice Ortopedii i Rehabilitacji im. Wiktora Degi AM w Poznaniu. Tam wdrożono ćwiczenia czynno-bierne w stawach biodrowym, kolanowym i skokowym kończyny dolnej lewej, naukę chodzenia, zastosowano laseroterapię na zmiany skórne, magnetoterapię obręczy biodrowej, światło lampy Bioptron na zmiany skórne i opatrunki z Inadine. Zabiegi te trwały kolejne niespełna 2 miesiące. Niestety, w wymazach z ran w obrębie uda i pośladka lewego nadal wyhodowano bakterie: *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii*.

W lutym 2006 roku pacjent został hospitalizowany na oddziale Kliniki Dermatologii.

W dniu przyjęcia lewa kończyna dolna po wielokrotnych przeszczepach skóry wykazywała w obrębie uda i podudzia sinofioletowe zabarwienie; w obszarze tylnobocznym i przyśrodkowym uda widoczne były dwie długie, wciągnięte blizny. W górnej części uda lewego, poniżej pośladka stwierdzono dużą nadżerkę o wymiarach 4 × 5 cm, czystą, pokrytą ziarniną, natomiast poniżej, w obrębie uda i podudzia widoczne były nieliczne drobniejsze nadżerki (ryc. 2). Lewa kończyna dolna wykazywała znaczne zniekształcenie, a także ograniczenie ruchomości. Stwierdzono poszerzenie obwodu kończyny, obrzęk w obrębie podudzia i stopy. W obrębie prawej kończyny dolnej i części skóry brzucha po stronie lewej widoczne były znaczne obszary pokryte świeżym naskórkiem w miejscach pobrania przeszczepów skóry.

Płytki paznokciowe palca czwartego i piątego ręki lewej wykazywały dystrofię, a w obrębie wałów paznokciowych tych palców stwierdzano rumień i umiarkowany obrzęk (ryc. 3).

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono następujące odchylenia od stanu prawidłowego: OB 44 mm/h, lateks ASO (+) miano 607 IU/ml; badanie moczu: pH 6,0, ciężar właściwy 1,020, białko 0,28 g/dL, leukocyty 5–7, erytrocyty

4–5, pojedyncze bakterie. W badaniach bakteriologicznych wyhodowano bakterie:

– wymaz z nadżerek – *Staphylococcus haemolyticus*, *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex, *Staphylococcus aureus*,

– wymaz z nosogardzieli – *Staphylococcus aureus* – (MRSA) szczep metycylinooporny.

W trakcie pobytu w Klinice Dermatologii zastosowano antybiotykoterapię ogólną (Taromentin 3x 625 mg p.o.), a zewnętrznie okłady z Octaniseptu, Cicaplast krem, opatrunki hydrokoloidowe.

Omówienie

W przypadkach martwiczego zapalenia skóry, tkanki podskórnej i powięzi znaczną rolę odgrywać mogą miejscowe i ogólne czynniki predysponujące. Dwa tygodnie przed wystąpieniem objawów martwicy tkanek miało miejsce pokąsanie pacjenta przez owady w obszarze skóry kończyny dolnej lewej. Być może to uszkodzenie naskórka stało się wrotami infekcji.

Istotne dla przebiegu zgorzeli bakteryjnej mogą być wcześniejsze stany wpływające na odpowiedź immunologiczną. Z wywiadu wiemy, że w lutym 2003 r. rozpoznano u chorego cukrzycę typu II i zalecono leczenie preparatem Diaprel. W związku z uzyskaną normalizacją poziomu cukru we wrześniu 2004 r. lek ten odstawiono, a pacjent pozostawał jedynie na diecie cukrzycowej. Trzeba zaznaczyć, że chory należy do grupy osób ze znacznie podwyższonym wskaźnikiem masy ciała (BMI = 30,6) co również mogło mieć znaczenie dla przebiegu martwiczego zapalenia tkanek. W marcu 2003 r. rozpoznano u pacjenta wirusowe zapalenie wątroby typu C. Zastosowano kurację Intronem A i rybawiryną, jednak po 4 miesiącach wobec braku odpowiedzi wirusologicznej, leczenie to przerwano. Od września 2004 r. ponownie rozpoczęto kurację przeciwwirusową z zastosowaniem Pegintronu (150 µg 1x w tygodniu podskórnie) i rybawiryny (1200 mg/dobę doustnie), którą kontynuowano do momentu początku rozwoju nekrotycznego zapalenia tkanek.

Zakażenia przewlekłe HCV związane są z osłabioną odpowiedzią odpornościową wobec tego wirusa. W biopsji wątroby wykonanej u chorego w kwietniu 2003 r. stwierdzono: *Hepatitis chronica activa minimalis* (G2), *Fibrosis hepatis* (S2/3), *Steatosis totalis hepatis probabiliter toxica*. Pozawątrobową manifestacją kliniczną infekcji HCV obejmuje wiele narządów i układów. Często stwierdza się osłabienie, bóle mięśni, stawów, obniżony nastrój. Wirus C zapalenia wątroby wykazuje zdolność wzbudzania reakcji autoimmunologicznych skierowanych głównie wobec komórek wątroby, ale w przebiegu zakażenia HCV często stwierdza się też przeciwciała wobec innych tkanek. Do chorób łączonych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C zaliczamy m.in.: autoimmunologiczną niedokrwistość hemolityczną, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, liszaj

plaski, *porphyria cutanea tarda*, zapalenie trzustki, zespół Sjögrena, chłoniaki nieziarnicze, sarkoidozę [21, 22, 23].

W trakcie hospitalizacji na oddziale Klinicznym Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu w wykonanych badaniach immunologicznych nie stwierdzono obecności autoprzeciwciał: przeciwciał przeciwko mięśniom gładkim, mitochondriom, komórkom okładzinowym żołądka, włóknom retikulinnym, mięśniom poprzecznie prążkowanym oraz przeciwciał c-ANCA i p-ANCA. W badaniu gastroenterologicznym wykazano nieznaczne powiększenie wątroby, ale bez cech klinicznych marskości.

Standardem leczenia w przypadku zakażenia HCV jest obecnie leczenie skojarzone interferonem i rybawiryną, które w infekcjach genotypem 2 lub 3 powinno trwać 24 tygodnie, a w przypadku pozostałych genotypów 48 tygodni [21, 22]. Interferony są cytokinami prozapalnymi, które hamują replikację wirusów, ale także pełnią rolę sygnalizacyjną w przekazywaniu informacji między komórkami układu odpornościowego. Interferon alfa, który stosowany jest w przypadku przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby, posiada zdolność immunomodulacyjną poprzez zwiększenie ekspresji genów MHC klasy I, a również wzmożenie efektu cytotoksycznego limfocytów T i wzrost aktywności komórek NK oraz makrofagów [22]. Najczęstszymi objawami ubocznymi po podaniu interferonu są gorączka, bóle głowy, mięśni, uczucie zmęczenia, wypadanie włosów, depresja, psychozy i supresja szpiku. U chorych leczonych interferonem mogą powstawać reakcje immunologiczne z pojawianiem się autoprzeciwciał. Przeciwwskazaniem do leczenia interferonem jest między innymi nadciśnienie tętnicze, zaburzenia neurologiczne i psychiatryczne. Wśród ciężkich, ale rzadkich objawów niepożądanych, mogących wystąpić podczas terapii interferonem, wymienia się zapalenie tarczycy, łuszczycę, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, sarkoidozę, zapalenie mięśni [21, 23]. Uzupełnieniem leczenia interferonem zakażenia HCV jest rybawiryna – syntetyczny analog guanozyny. Lek ten, zalegając w erytrocytach, może dawać łagodną i przemijającą niedokrwistość hemolityczną, a bezwzględny przeciwwskazaniem do stosowania jego jest niewydolność nerek, niedokrwistość i hemoglobinopatie [21].

Wydaje się możliwe, że ingerencja w układ immunologiczny, jaką powodowało leczenie interferonem, mogła stać się czynnikiem usposabiającym do dramatycznego przebiegu infekcji bakteryjnej w opisanym przypadku, dającego w efekcie rozległą martwicę tkanek. Nekrotyczne zapalenie skóry, tkanki podskórnej i powięzi jest chorobą, w której niezależnie od leczenia śmiertelność sięga 24%–60% [2, 24]. W omawianym przypadku zastosowano leczenie przyjęte za standardowe na całym świecie. Wczesne opracowanie chirurgiczne z wycięciem tkanek martwiczych bywa decydujące dla dalszego przebiegu choroby. Kombinowana antybiotykoterapia wysokimi dawkami antybiotyków o szerokim spektrum działania skierowana została wobec

paciorkowców, gronkowców, Gram-ujemnych pałeczek, bakterii tlenowych i beztlenowych. Zastosowano również leczenie dożylną immunoglobuliną, co przyjęte jest jako wspomagające leczenie. Immunoglobuliny podane dożylnie neutralizują działanie superantygenów i redukują poziom cytokin pozapalnych (TNF- α , IL-1, IL-6), regulują produkcję przeciwciał, eliminują kompleksy immunologiczne, regulują procesy apoptozy, hamują proliferację limfocytów. Najczęściej stosowanym schematem leczenia jest podawanie immunoglobulin w wolnych wlewach dożylnych w ciągu 5 dni do dawki ogólnej 2g/kg m.c./kurs [2, 19, 25].

Ze względu na ciężką posocznicę i niewydolność wielonarządową zastosowano także, jako leczenie dodatkowe obok standardowej terapii, preparat Xigris (aktywowana Drotrekogina alfa). Lek ten jest rekombinowaną postacią naturalnego, ludzkiego aktywowanego białka C, pochodzącego z osocza. Białko to jest modulatorem ogólnoustrojowej odpowiedzi na zakażenie, mającym działanie przeciwkrzepowe i profibrynolityczne. Ogranicza powstawanie trombin przez inaktywację czynników Va i VIIIa. Nadmierna aktywacja procesu krzepnięcia w mikrokrogu odgrywa znaczącą rolę w patofizjologii posocznicy. Ponadto, działanie preparatu Xigris u pacjentów z ciężką sepsą wpływa na szybsze obniżanie poziomu IL-6, wskaźnika uogólnionej reakcji zapalnej, co wiąże się z ograniczeniem odpowiedzi zapalnej organizmu.

Pomimo długotrwałego leczenia u pacjenta nie uzyskano pełnego pokrycia naskórkiem obszarów oczyszczonych z wcześniejszej tkanki martwiczej. Chociaż zastosowano intensywną antybiotykoterapię, to nadal w posiewach z nadżerek stwierdza się obecność *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex*, co świadczyć może o wysokiej zjadliwości tych bakterii lub też osłabionej odporności pacjenta. W tym miejscu zaznaczyć należy, że wykonano również badanie na obecność przeciwciał anti-HIV uzyskując wynik ujemny.

Walka o życie tego pacjenta zakończyła się sukcesem, jednak chory wymaga dalszego, długotrwałego leczenia i rehabilitacji.

Piśmiennictwo

1. *Stec-Tatarynowicz M., Kanikowska A., Pawlaczyk M.*: Nekrotyczne zapalenie powięzi – potencjalnie śmiertelna choroba. *Post. Derm. Alergol.* 2006, 1, 31–37.
2. *Kihiczak G.G., Schwartz R.A., Kapila R.*: Necrotizing fasciitis: deadly infection. *JEADV* 2006, 20, 365–369.
3. *Buchanan C.S., Haserick J.R.*: Necrotizing fasciitis due to group A beta-hemolytic streptococci. *Arch. Dermatol.* 1970, 101, 664.
4. *Dahl P.R., Perniciaro C., Holmkvist K.A., O'Connor M.I., Gibson L.E.*: Fulminant group A streptococcal necrotizing fasciitis: clinical and pathological findings in 7 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002, 47, 489–492.
5. *Gomez J.M., Fajardo R., Patino J.F. et al.*: Necrotizing fasciitis due to *Vibrio alginolyticus* in an immunocompetent patient. *J. Clin. Microbiol.* 2003, 41, 3427–9.

6. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H. et al.: Dermatologia. Wyd. Czelej, Lublin 2002, 1, 154–6
7. Bologna J.L., Jorizzo J.L., Rapini R.P.: Dermatology, Mosby 2003, 1124–1125.
8. Hagberg C., Radulescu A., Rex J.H.: Necrotizing fasciitis due to group A Streptococcus after an accidental needle-stick injury. N. Engl. J. Med. 1997, 337, 1699.
9. Verfaillie G., Knape S., Corne L.: A case of fatal necrotizing fasciitis after intramuscular administration of diclofenac. Eur. J. Emerg. Med. 2002, 9, 270–273.
10. Fournier A.: Gangrene foudroyante de la verge. Semaine Med. 1883, 3, 345.
11. Bosshardt T.L., Henderson V.J., Organ C.H. Jr.: Necrotizing soft-tissue infections. Arch. Surg. 1996, 131, 846–854.
12. Trent J.T., Kirsner R.S.: Diagnosing necrotizing fasciitis. Adv. Skin. Wound Care, 2002, 15, 135–138.
13. Zaremba L., Borowski J.: Mikrobiologia lekarska. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 1997, 276–283.
14. Ford L.M., Waksman J.: Necrotizing fasciitis during primary varicella. Pediatrics 2000, 105, 1372–1375.
15. Brothers T.E., Tagge D.U., Stutley J.E., Conway W.F., Del Schutte H. Jr., Byrne T.K.: Magnetic resonance imaging differentiates between necrotizing and nonnecrotizing fasciitis of the lower extremity. J. Am. Coll. Surg. 1998, 187, 416–421.
16. Wall D.B., de Virgilio C., Black S., Klein S.R.: Objective criteria may assist in distinguishing necrotizing fasciitis from nonnecrotizing soft tissue infection. Am. J. Sug. 2000, 179, 17–21.
17. Stamenkovic I., Lew P.D.: Early recognition of potentially fatal necrotizing fasciitis: the use of frozen section biopsy. N. Engl. J. Med. 1984, 310, 1689.
18. Elder D.E.: Histopathology of the skin. Lippincott Williams & Wilkins 2005, 553–554.
19. Kaul R., McGeer A., Norrby-Teglund A.: Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome – a comparative observational study. Clin. Infect. Dis. 1998, 28, 800–807.
20. Korhonen K.: Hyperbaric oxygen therapy in acute necrotizing infections with a special reference to the effects on tissue gas tensions. Ann. Chir. Gynaecol. Supp. 2000, 89, 7–36.
21. Juszczyk J.: Hepatitis C. Termedia. Poznań 2005.
22. Wysocki J., Matylla-Radzevska A.: Zakażenie wirusem C zapalenia wątroby (HCV) u dzieci. Standardy Medyczne 2005, 3, 1628–1632.
23. Akay B.N., Ekmekci P., Sanli H., Celik G., Bozdayi M.: Cutaneous, pulmonary and hepatic sarcoidosis associated with autoimmune complications during interferon-alpha treatment for hepatitis C virus infection. JEADV 2006, 20 (4), 442–445.
24. Endorf F.W., Supple K.G., Gamelli R.L.: The evolving characteristics and care of necrotizing soft tissue infections. Burns 2005, 31, 269–73.
25. Błaszczyk M.: Wlewy dożylnie immunoglobulin G w leczeniu dermatologicznym. Przegląd Dermatologiczny 2004, 91, 455–461.

KATARZYNA MIKOŁAJCZYK, RYSZARD ŻABA, BEATA WALKOWIAK,
GRZEGORZ GRZYBOWSKI¹, WŁODZIMIERZ SAMBORSKI¹

ZESPÓŁ HIPEREOZYNOFILOWY – OPIS PRZYPADKU

THE HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME: CASE REPORT

Katedra i Klinika Dermatologii Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Wojciech Silny*

¹Klinika Fizjoterapii, Reumatologii i Rehabilitacji Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego
ul. 28 Czerwca 1956 roku 135/147, 61-544 Poznań

Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Włodzimierz Samborski*

Summary

The hypereosinophilic syndrome is a multi-organ disease characterized by large counts of eosinophils in peripheral blood observed during at least six months without any evidence for other known causes of eosinophilia. Idiopathic hypereosinophilia is rare and is always diagnosed by exclusion of other disease. This work describes a man aged 21 years who was hospitalized at the Department of Dermatology because of skin manifestations resembling eczema and urticaria. High eosinophil counts in this patient necessitated a wide array of diagnostic tests. The hypereosinophilic syndrome was diagnosed after more than 12 months of follow-up and exclusion of other causes. Corticosteroids and hydroxycarbamide were administered as first-line therapy. Unfortunately, the patient was unresponsive to steroids. Improvement in peripheral eosinophilia after Glivec therapy correlated with improved clinical status.

K e y w o r d s: Hypereosinophilic syndrome – HES – Eosinophilia – Eosinophilic leukemia.

Streszczenie

Zespół hipereozynofilowy jest wieloukładową chorobą, która charakteryzuje się wysokim poziomem eozynofili w krwi obwodowej utrzymującym się powyżej 6 miesięcy, przy braku innych przyczyn tego stanu. Jest to rzadko występująca i ze względu na konieczność eliminacji innych przyczyn incydentalnie rozpoznawana jednostka chorobowa. Niniejsza praca przedstawia przypadek mężczyzny, który

w wieku 21 lat z powodu zmian skórnych o charakterze wyprysku i pokrzywki był hospitalizowany na oddziale dermatologicznym. Ze względu na wysoki poziom eozynofili rozszerzono diagnostykę. Po ponad 12-miesięcznej obserwacji i wykluczeniu innych przyczyn rozpoznano zespół hipereozynofilowy. W leczeniu początkowo stosowano glikokortykosteroidy oraz hydroksykarbamid, jednakże znaczną poprawę stanu klinicznego i stabilizację parametrów hematologicznych uzyskano po włączeniu preparatu Glivec.

H a s ł a: zespół hipereozynofilowy – HES – eozynofilia – białaczka eozynofilowa.

Wstęp

Zespół hipereozynofilowy jest wieloukładową chorobą, która charakteryzuje się eozynofilią w rozmazie krwi obwodowej oraz eozynofilowymi naciekami w różnych narządach, także w skórze. Szpik kostny jest zajęty u wszystkich pacjentów, jednakże ciężkie powikłania dotyczą serca i ośrodkowego układu nerwowego. Manifestacje kliniczne oraz stopnie dysfunkcji narządów są bardzo różne od bezobjawowej hipereozynofilii do zagrażającej życiu wielonarządowej niewydolności [1].

Epidemiologia

Zespół hipereozynofilowy (*hypereosinophilic syndrome* – HES) występuje rzadko i nie jest zbyt często rozpoznawany, gdyż diagnoza opiera się na wykluczeniu innych

przyczyn eozynofilii. Zespół ten w 90% dotyczy mężczyzn, w różnym wieku: 5–80 roku życia. Najczęściej rozpoznawany jest u osób w wieku 41–50 lat. Praktycznie nie występuje u małych dzieci, jednakże w literaturze opisano przypadek hipereozynofilii (63% eozynofili w rozmazie krwi obwodowej) u noworodka urodzonego z matki chorej na zespół hipereozynofilowy. Liczba eozynofili u tego dziecka wróciła do poziomu prawidłowego w 8. miesiącu życia [1, 2].

HES rozpowszechniony jest u wszystkich ras z przewagą występowania u rasy białej – 78%, u rasy czarnej i Azjatyckiej pojawia się z 18% i 4% częstością. Śmiertelność jest wysoka i wynika z pierwotnego uszkodzenia serca lub wtórnego zapalenia wsierdza. Średni okres przeżycia wynosi 9 miesięcy, natomiast 3-letni zaobserwowano tylko u 12% chorych. Do niekorzystnych czynników prognostycznych należą: niedokrwistość, trombocytopenia, leukocytoza, nieprawidłowy obraz szpiku kostnego, podwyższony poziom wit. B₁₂ oraz fosfatazy zasadowej leukocytów [2, 3].

Etiologia

Zwiększony odsetek eozynofili we krwi obwodowej jest wynikiem stymulacji ich produkcji przez następujące cytokiny: interleukina 3 (IL-3), interleukina 5 (IL-5) oraz czynnik stymulujący kolonie granulocytów i makrofagów (GM-CSF). Interleukina 3 oraz GM-CSF oddziałują również na pochodne linie komórkowe szpiku, natomiast działanie IL-5 wydaje się ograniczać wyłącznie do eozynofili i właśnie ta interleukina została uznana za dominujący czynnik w ich proliferacji. Źródło IL-5 w zespole hipereozynofilowym nie zostało ostatecznie zdefiniowane, jednakże istnieją dowody na zwiększoną produkcję przez limfocyty T CD4+. W HES eozynofile naciekają narządy wewnętrzne i powodują stopniowe uszkodzenie tkanek poprzez uwalnianie zawartych w ziarnistościach białek: peroksydaza eozynofili, główne białko zasadowe, eozynofilo-pochodna neurotoksyna, eozynofilowe białko kationowe. Ponadto uwalniane są cytokiny prozapalne (interleukina 1 alfa, czynnik martwicy guza – TNF alfa, interleukina 3, 5, 6, 8, GM-CSF oraz białko zapalne makrofagów), które przyciągają eozynofile oraz inne komórki reakcji zapalnej. Nacieki eozynofilowe w sercu powodują stopniowe zwłóknienie tkanki podwsierdziowej z następową kardiomiopatią i przeciążeniem serca. Nacieki eozynofilowe są konieczne do rozpoznania HES, gdyż w przypadku obwodowej eozynofilii o innej etiologii (np. eozynofilowe zapalenie płuc) ta patologia nie występuje [4, 5].

Objawy kliniczne

Zespół hipereozynofilowy może ujawnić się nagle jako udar mózgu lub niewydolność serca, albo częściej mieć przewlekły, podstępny przebieg. Różnorodność objawów klinicznych wynika z odmiennego stopnia zaawansowa-

nia choroby. Do częstych, pospolitych symptomów należą: ogólne zmęczenie (26%), kaszel (24%), duszność (16%), bóle mięśni i obrzęki (14%) oraz podwyższona temperatura i spadek masy ciała (12%) [6]. Objawy skórne występują u blisko 50% chorych. Do najczęściej spotykanych należą: świąd, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, grudki, guzki i plamki na rumieniowym podłożu, dermatografizm. Owrzodzenia błon śluzowych, wybroczyny, erytrodermia oraz zespół Wellsa to rzadziej spotykane manifestacje [1, 7].

Zmiany narządowe najczęściej dotyczą serca. Proces uszkodzenia tego mięśnia odbywa się w 3 etapach: 1) stadium ostrej martwicy z średnim czasem trwania – 5,5 tygodnia; 2) okres zakrzepicy – ok. 10 miesięcy; 3) stadium włóknienia – po 2 latach trwania choroby. Skutkiem tych zmian mogą być następujące objawy kardiologiczne: zapalenie mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, bloki I, II lub III stopnia, przeciążeniowa niewydolność serca, zmiany zastawek – głównie niedomykalność zastawki trójdzielnej oraz skrzepliny w jamach serca [8, 9].

Drugim co do częstości układem, zajęтым przez zmiany w zespole hipereozynofilowym, jest ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Objawy neurologiczne są przeważnie wynikiem pierwotnego zajęcia serca i powikłań zakrzepowych. Początkowe symptomy dysfunkcji OUN to objawy encefalopatii, takie jak zmiany zachowania, zaburzenia pamięci, podwójne widzenie, zaburzenia równowagi, oraz wynikające z uszkodzenia górnego neuronu ruchowego. W późniejszym okresie choroby może wystąpić udar mózgu dokonany lub tylko przejściowe niedokrwienie OUN (*transient ischemic attack* – TIA). Prawie 50% komplikacji neurologicznych w zespole hipereozynofilowym dotyczy zaburzeń ze strony obwodowego układu nerwowego. Do najczęściej spotykanych objawów należą: symetryczne lub asymetryczne zaburzenia czucia, ubytki ruchowe oraz parestezje [10].

Nacieki eozynofilowe mogą także zajmować tkankę płucną, przewód pokarmowy oraz gruczoły wydzielania wewnętrznego (wątrobę i śledzionę). Objawami zajęcia układu oddechowego są: przewlekły nieproduktywny kaszel, duszność, astmatyczny skurcz oskrzeli.

Infiltracja narządów jamy brzusznej objawia się bólem brzucha, biegunką, stanami zapalnymi żołądka i trzustki oraz splenomegalią (u około 40% chorych) [6, 9, 11].

Badania laboratoryjne

W rozmazie krwi obwodowej liczba eozynofili jest większa niż $1,5 \times 10^9/L$. Eozynofile mogą prezentować zaburzenia strukturalne, takie jak wakuolizacja cytoplazmy i hipersegmentacja jądra. W rozmazie krwi obwodowej wygląd eozynofili może być prawidłowy, choć niekiedy można zaobserwować zwiększoną lub zmniejszoną liczbę ziarnistości. 50% pacjentów z HES ma niedokrwistość oraz podwyższone OB. Trombocytopenię obserwuje się u 31% chorych, jakkolwiek 16% pacjentów może mieć obniżony

poziom płytek krwi. Badanie immunoglobulin aż u 38% chorych wykazuje wysoki poziom IgE, pozostałe immunoglobuliny nie wykazują odchylenia od normy. Kariotyp u pacjentów z HES może wykazywać zaburzenia o typie aneuploidii oraz obecność chromosomu Philadelphia. W badaniu ogólnym moczu najczęstsze odchylenia to proteinuria, hematuria oraz albuminuria [12].

Badania obrazowe – echokardiografia, RTG klatki piersiowej oraz USG jamy brzusznej są pomocne w potwierdzeniu zmian narządowych [6].

Badanie histopatologiczne

Zmiany histopatologiczne mogą być bardzo różne, jednakże u przeważającej ilości chorych stwierdza się mikrozakrzepy w naczyniach krwionośnych wzdłuż ich przebiegu oraz powierzchowne lub głębokie okołonaczyniowe nacieki z eozynofilów i innych komórek zapalnych [11].

Rozpoznanie

Rozpoznanie zespołu hipereozynofilowego opiera się na stwierdzeniu eozynofilii (liczba eozynofilów powyżej $1,5 \times 10^9/L$) trwającej przez 6 miesięcy oraz zajęciu narządów wewnętrznych i nieobecności niedojrzałych komórek eozynofilów w szpiku kostnym i krwi obwodowej. Gdy spełnione są powyższe warunki HES można rozpoznać po wykluczeniu innych przyczyn hipereozynofilii [5, 6].

Diagnostyka różnicowa

W rozpoznaniu różnicowym bierzemy pod uwagę limfadenopatię, zapalenie mięśnia sercowego, zespół Löfflera, chłoniaki, guzkowe zapalenie naczyń, *vasculitis* i zakrzepowe zapalenie naczyń oraz reakcje alergiczne [3].

Leczenie

Ze względu na incydentalne występowanie zespołu hipereozynofilowego wzorce terapeutyczne opierają się głównie na doświadczeniach pojedynczych przypadków, a nie na szeroko stosowanych badaniach kontrolowanych. Celem terapii jest przede wszystkim leczenie zmian narządowych (przede wszystkim zajęcia serca), których nasilenie nie zawsze ma ścisłą korelację z poziomem eozynofilów. Dlatego też w przypadku bezobjawowej hipereozynofilii, której nie towarzyszą zmiany narządowe, leczenie nie jest konieczne. Nacieki w sercu mogą pojawiać się podstępnie, dlatego ta grupa pacjentów wymaga ścisłego monitorowania klinicznego i echokardiograficznego [13].

Lekiem pierwszego rzutu są glikokortykosteroidy (GKS). Ich działanie polega na zakłócaniu eozynofilopoezy

poprzez antagonistyczne działanie na IL-5, IL-3, GM-CSF. Zastosowanie GKS powinno bardzo szybko zmniejszyć liczbę eozynofilów (zazwyczaj w ciągu 4 godzin). W przypadku braku szybkiej reakcji – leczenie powinno zostać przerwane, choć niektórzy pacjenci odczuwają poprawę stanu klinicznego pomimo zmian w liczbie eozynofilów. Jeśli uzyskano odpowiedź na leczenie (zazwyczaj u pacjentów z pokrzywką, obrzękiem naczynioruchowym lub wysokim poziomem IgE) rokowanie jest bardzo dobre. W grupie pacjentów, którzy nie zareagowali na GKS, zaleca się stosowanie leków immunomodulujących oraz immunosupresyjnych (hydroksymocznik, winkrystyna, etopozyd, chlorambucil, methotrexat, cyklofosamid, interferon alfa 2a lub 2b). Ich działanie polega na hamowaniu syntezy DNA, jednakże zadowalające efekty tej terapii uzyskano u niewielu chorych [13, 14].

Nowym lekiem przeciwnowotworowym, który okazał się wybitnie skuteczny w grupie pacjentów z wysokim poziomem IL-5 jest imatinib (Glivec). Hamuje on kinazę białkowo-tyrozynową, jest także silnym inhibitorem receptorów kinaz tyrozynowych czynnika aktywacji płytek (PDGF) oraz czynnika komórek macierzystych (SCF) [15].

Dobre wyniki uzyskano w eksperymentalnym leczeniu HES alemtuzumabem oraz przeciwciałami anti-IL-5 (SCH55700). Fototerapia z psoralenami oraz dapson są zalecane u chorych z nasilonymi zmianami skórными oraz świądem. U pacjentów z objawami zakrzepicy lub zatorowości wskazane jest stosowanie preparatów antyagregacyjnych oraz przeciwzakrzepowych (kwas acetylosalicylowy, acenokumarol). Skuteczność tej terapii jest dyskusyjna, gdyż u niektórych pacjentów powikłania zatorowe rozwijają się pomimo leczenia.

Transplantacja szpiku po wcześniejszej chemoterapii jest stosunkowo rzadko stosowana u chorych z zespołem hipereozynofilowym przede wszystkim ze względu na dużą śmiertelność.

Długotrwałą remisję HES zaobserwowano po przeszczepie allogenicznych komórek pnia.

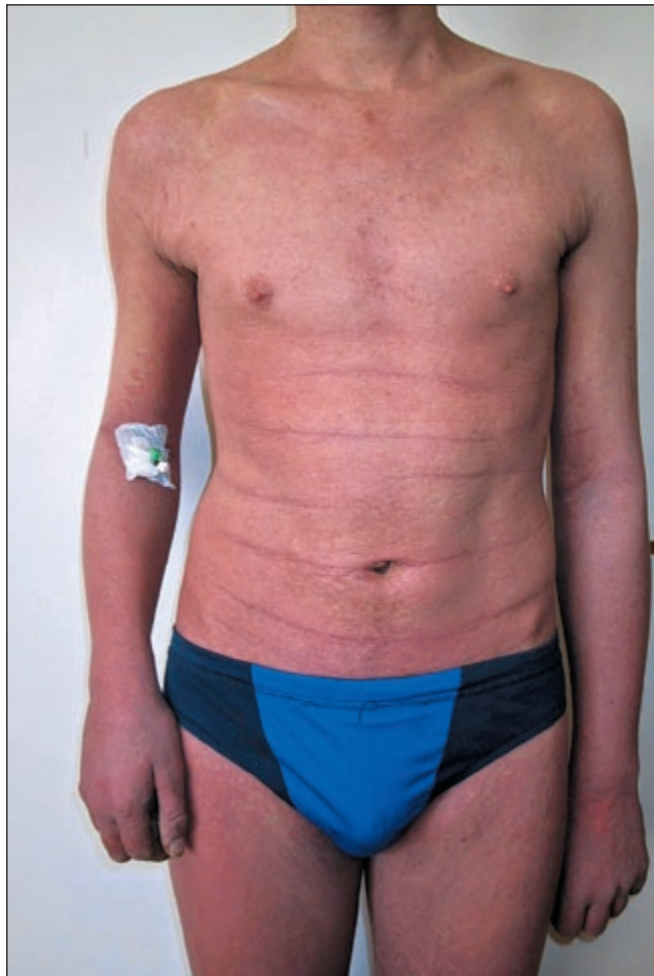
Staranne kliniczne, laboratoryjne i radiologiczne monitorowanie pacjentów z zespołem hipereozynofilowym gwarantuje szybkie wykrycie nowych objawów i zmian narządowych oraz niezwłoczne podjęcie właściwej terapii. Interdyscyplinarny charakter tego zespołu wymaga ścisłej współpracy między specjalistami z wielu dziedzin, m.in. hematologii, dermatologii, kardiologii i chirurgii. Takie holistyczne spojrzenie na chorego z zespołem hipereozynofilowym może znacząco zmniejszyć nasilenie objawów i poprawić rokowanie [13].

Opis przypadku

Pacjent T.S., lat 21, został przyjęty na Oddział Dermatologiczny w czerwcu 2002 r. celem leczenia rozsianych zmian rumieniowych na skórze całego ciała, które pojawiły się dwa miesiące wcześniej. Pacjent leczony był dotychczas ambula-

toryjnie zewnętrznymi preparatami glikokortykosteroidowymi, bez poprawy. Stan dermatologiczny przy przyjęciu: na skórze całego ciała rozsiane ogniska rumieniowe, na dłoniach i stopach hiperkeratoza (ryc. 1 i 2).

W wykonanych w trakcie hospitalizacji badaniach laboratoryjnych stwierdzono: OB 34, w rozmazie krwi obwo-



Ryc. 1. Uogólniony stan zapalny skóry podobny do rybiej łuski z nasilonym złuszczeniem

Fig. 1. Ichthyosiform erythroderma with desquamation



Ryc. 2. Rumień z nadżerkami i złuszczeniem skóry dłoni

Fig. 2. Erythema with erosions and desquamation on the hand

dowej zwiększony odsetek eozynofiliów (11,7); w ogólnym badaniu moczu białko – 0,33 g/L. Czynniki reumatyczne (metodą Waalera–Rosego i metodą wiązania lateksu) oraz ANA i komórki LE w normie. Przeprowadzone badania wirusologiczne nie wykazały nosicielstwa wirusów hepatotropowych. W konsultacji laryngologicznej i stomatologicznej nie wykryto ognisk sięgających.

Diagnostyka radiologiczna wykazała nieznacznie powiększoną śledzionę. Na podstawie przeprowadzonego badania histopatologicznego rozpoznano wyprysk (egzema).

Zastosowano leczenie ogólne (Dexaven, Clemastin, Encorton, Ranigast, Kalipoz, Sandimmun Neoral, wit. B₁) oraz zewnętrzne (2%, 5% i 10% maść salicylowa, krem borny z HC, Linola P, Flucinar maść, Lorinden A i T), po którym uzyskano poprawę stanu dermatologicznego.

Po 3 miesiącach leczenia ambulatoryjnego doszło do ponownego nasilenia zmian skórnych.

Przy przyjęciu na oddział dermatologiczny we wrześniu 2002 r. stwierdzono na śluzówkach jamy ustnej białawe drzewkowate naloty, na skórze dłoni i stóp znacznego stopnia hiperkeratozę z widocznymi nadżerkami. Na skórze klatki piersiowej grudki pokryte białymi łuskami na podłożu rumieniowym.

Badania laboratoryjne wykazały w rozmazie eozynofile – 22, w badaniu ogólnym moczu białko – 0,57 g/L. W trzykrotnym badaniu kału nie stwierdzono jaj i cyst pasożytów. Zastosowano ogólne leczenie przeciwzapalne (Encorton, Doxycyclina, Ranigast) oraz objawowe leczenie zewnętrzne (Lorinden A, krem borny, Chlorchinaldin, Flucinar, 10% maść salicylowa), które spowodowało poprawę.

Pacjent został ponownie przyjęty na oddział w styczniu 2003 r. W badaniach laboratoryjnych ponownie stwierdzono utrzymującą się hipereozynofilię eozynofile – 21 (1,281 mm³) oraz białko (2,30 g/L; 1,18 g/L) w badaniu ogólnym moczu. Przeprowadzone USG jamy brzusznej wykazało powiększenie śledziony (13,0 × 5,2 cm) – podobnie jak w badaniu z 20.06.2002 r.

Ponownie pobrano wycinek do oceny histopatologicznej: naskórek hyperkeratosis, ogniskowo parakeratosis, papillomatosis, nadmierne rogowacenie ujęć mieszków włosowych; skóra właściwa – obfite nacieki zapalne pod naskórkiem i w brodawkach, oddzielone od naskórka, głównie wokół naczyń złożone z komórek jednojądrzastych i granulocytów. Brak cech *Mycosis fungoides*.

Celem dalszej diagnostyki i leczenia przyczynowego pacjent został przekazany na Oddział Hematologii.

Przy przyjęciu w badaniu przedmiotowym osutka rumieniowa na skórze całego ciała, powiększone węzły chłonne okolic pachowych i pachwinowych, wyczuwalne drobne guzki w zewnętrznych kwadrantach gruczołów piersiowych, powiększona śledziona.

Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej potwierdziło splenomegalię, natomiast wykonane USG dołów pachowych i okolic pachwinowych wykazało obecność powiększonych węzłów chłonnych. W ocenie USG gruczołów piersiowych: w obu zewnętrznych kwadrantach w miejscu wyczuwal-

nych zmian widoczne hypoechogenne guzki. Po wykonaniu biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej tych zmian stwierdzono, że mogą one odpowiadać węzłowi chłonnemu. Konsultacja onkologiczna – na podstawie przeprowadzonych badań (BAC) wykluczono proces rozrostowy.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone wartości OB (30–60), wysoka aktywność LDH (971–882), w rozmazie krwi obwodowej zwiększony odsetek eozynofili (29), w ocenie cytometrycznej szpiku eozynofilia z przewagą mielocytów, w ocenie histopatologicznej węzłów chłonnych (materiał uzyskany metodą biopsji cienkoigłowej) obraz reaktywnego węzła chłonnego.

Rozmaz szpiku kostnego: preparat szpiku bogatokomórkowy. Układ erytrocytów i granulocytów w granicach normy. Eozynofile (głównie mielocyty) stanowią 20–25% elementów jądrzastych. Obecne są prawidłowe megakariocyty. Wnioski: eozynofilia szpiku.

Przeprowadzone badanie echokardiograficzne wykazało powiększenie lewej komory. Kurczliwość serca prawidłowa. Ponadto wykonano także badania genetyczne – kariotyp: 43–46, XY. Postawiono wstępne rozpoznanie zespołu hipereozynofilowego. W terapii zastosowano Metypred, Famogast i Hydroksykarbamid. Do stosowania zewnętrznego zalecono wazelinę białą i krem borny z hydrokortyzonem.

Po 10 miesiącach leczenia Metypredem i Hydroksykarbamidem doszło do nasilenia objawów skórnych. Pacjent został ponownie hospitalizowany celem wykonania badań kontrolnych i ostatecznego rozpoznania. Przy przyjęciu w badaniu przedmiotowym cechy erytrodermii, powiększone węzły chłonne okolicy pachowej i pachwinowej, splenomegalia, tachykardia 110/min, w USG jamy brzusznej splenomegalia, w echokardiografii cechy powiększenia lewej komory z odcinkowymi zaburzeniami kurczliwości, w badaniach laboratoryjnych leukocytoza z towarzyszącą eozynofilią, wysokie stężenie immunoglobuliny IgE, wysoka aktywność LDH, białkomocz, w ocenie cytologicznej i genotypowej szpiku kostnego eozynofilia.

Na podstawie wywiadu oraz w oparciu o badania mieloqramu, cytometrii i biopsji szpiku, a także badania genetyczne i wykluczenie innych przyczyn eozynofilii rozpoznano zespół hipereozynofilowy.

W leczeniu zastosowano interferon, uzyskując powolny spadek liczby eozynofili w krwi obwodowej. Po 3 miesiącach terapii interferonem po początkowej poprawie parametrów hematologicznych zaobserwowano ponowne ich pogorszenie (leukocytoza z eozynofilią, wysoka aktywność LDH), a także brak poprawy stanu klinicznego. Podjęto decyzję o odstawieniu leku. Ponownie do leczenia włączono metyprednizolon i hydroksykarbamid uzyskując spadek leukocytozy do 11,8 G/L oraz bezwzględnej liczby eozynofili do 190. Pobrano węzeł chłonny pachowy lewy do badania histopatologicznego: obraz histologiczny w oparciu o wyniki badań immunohistochemicznych może odpowiadać tzw. *dermatopathic lymphadenopathy*.

Ze względu na pogorszenie stanu dermatologicznego ponownie hospitalizowano pacjenta w październiku 2004 r. Przy przyjęciu, w badaniu przedmiotowym, stwierdzono erytrodermię, powiększone węzły chłonne okolicy szyi po stronie prawej oraz splenomegalię. Do leczenia włączono Glivec (imatinib) w dawce 100 mg dziennie. Tolerancja leczenia była dobra. Po 7 dniach stosowania leku uzyskano spadek ilości leukocytów do 8,9 i bezwzględnej liczby eozynofili do 100.

Ze względu na rozwój powikłań posterydowych (zespół psudocushingoidalny, ubytek masy kostnej) zdecydowano o stopniowej redukcji dawki Metypredu przy stałym stosowaniu Glivecu. Przy terapii preparatem Glivec w dawce 2 × 100 mg oraz Metypredem w dawce 4–4–0 mg uzyskano stabilizację stanu klinicznego oraz parametrów hematologicznych. W razie pogorszenia stanu zdrowia pacjent zostanie zakwalifikowany do przeszczepu szpiku.

Piśmiennictwo

1. Weller P.F., Bubley G.J.: The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994, 15, 83 (10), 2759–2779.
2. Tefferi A.: Blood eosinophilia; a new paradigm in disease classification, diagnosis and treatment. *Mayo. Clin. Proc.* 2005, 80 (1), 75–83.
3. Alfaham M.A., Ferguson S.D., Sihra B.: The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Arch. Dis. Child.* 1987, 62 (6), 601–13.
4. Simon H.U. et al.: Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. *N. Engl. J. Med.* 1999, 341, 1112.
5. Bain B.J.: Eosinophilic leukaemias and the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br. J. Haematol* 1996, 95 (1), 2–9.
6. Leiferman K.M.: Hypereosinophilic syndrome, in: *Cutaneous Medicine and Surgery*. Philadelphia, Saunders, 1996, 352.
7. Barna M., Kemeny L., Dobozy A.: Skin lesions as the only manifestation of the hypereosinophilic syndrome. *Br. J. Dermatol.* 1997, 136 (4), 646–647.
8. Parillo J.E., Borer J.S., Henry W.L. et al.: The cardiovascular manifestations of the hypereosinophilic syndrome. Prospective study of 26 patients, with review of the literature. *Am. J. Med.* 1979, 67 (4), 572–82.
9. Noguchi H. et al.: Tissue eosinophilia and eosinophil degranulation in syndromes associated with fibrosis. *Am. J. Pathol.* 1992, 140, 521.
10. Moore P.M., Harley J.B., Fauci A.S.: Neurologic dysfunction in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1985, 102 (1), 109–114.
11. Chusid M.J., Dale D.C., West B.C.: The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975, 54 (1), 1–27.
12. Flaum M.A., Schooley R.T., Fauci A.S.: A clinicopathologic correlation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Hematologic manifestations*. *Blood*, 1981, 58 (5), 1012–1020.
13. Parillo J.E., Fauci A.S., Wolff S.M.: Therapy of the hypereosinophilic syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1978, 89 (2), 167–72.
14. Butterfield J.H., Gleich G.J.: Interferon-alpha treatment of six patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1994, 121, 648.
15. Gleich G.J. et al.: Treatment of the hypereosinophilic syndrome with imatinib mesylate. *Lancet*, 2002, 359, 1577.

PAWEŁ HRYCAJ

ZAPALENIE TKANKI PODSKÓRNEJ (*PANNICULITIS*) U 32-LETNIEGO MĘŻCZYZNY

PANNICULITIS IN A 32-YEAR-OLD MAN

Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej, Katedra Immunologii Klinicznej Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego
ul. Winogrody 144, 61-626 Poznań
Kierownik: dr hab. n. med. Paweł Hrycaj

Summary

Introduction: The term *panniculitis* refers to a heterogeneous category of conditions characterized by inflammation of subcutaneous adipose tissue. We report on a 32-year-old man who developed severe *panniculitis* with subsequent lipoatrophy. The disease initially presented as moderately painful subcutaneous nodules associated with general symptoms (fever, malaise, musculoskeletal symptoms). As the symptoms exacerbated despite treatment with antibiotics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, the patient was referred to a dermatology unit. Erythema nodosum was suspected and some transient improvement was obtained with intravenous antibiotics and glucocorticoids. However, the symptoms reappeared shortly after the patient's discharge from hospital.

Material and methods: For this reason, the patient was readmitted to the hospital and then transferred to a diagnostic unit. Diagnosis of *panniculitis* was confirmed by biopsy of subcutaneous tissue. However, no definite diagnosis of the underlying pathology could be made despite a broad array of diagnostic tests performed.

Result: The treatment with high-dose glucocorticoids was ineffective. Eventually, remission was achieved with oral azathioprine.

Keywords: *panniculitis* – lipoatrophy – azathioprine – case report.

Streszczenie

Wstęp: Terminem *panniculitis* określa się heterogenną grupę schorzeń związanych z zapaleniem tłuszczowej tkanki

podskórnej. W pracy przedstawiono przypadek 32-letniego mężczyzny, który zgłosił się do poradni z powodu pojawienia się ognisk zapalenia i zaniku tkanki podskórnej. Zmiany, początkowo niewielkie i dotyczące tylko kończyn górnych, szybko rozprzestrzeniły się na całą powierzchnię kończyn i tułowia. Towarzyszyły im objawy ogólne w postaci złego samopoczucia, gorączki, osłabienia i szybkiego męczenia się. Chory był wcześniej kilkakrotnie hospitalizowany na oddziałach dermatologicznych.

Material i metody: Podczas pobytów w szpitalu przeprowadzono szczegółową diagnostykę, w tym biopsję tkanki podskórnej, która potwierdziła obecność rozległych nacieków zapalnych. Pomimo leczenia prednizonem w dawce 1 mg/kg m.c. i antybiotykoterapii początkowo nie uzyskano poprawy stanu chorego.

Wynik: Dopiero dołączenie leczenia immunosupresyjnego (azatiopryna w dawce 50 mg dwa razy dziennie) pozwoliło na uzyskanie poprawy klinicznej i ustąpienie zmian lipodystroficznych.

H a s ł a: *panniculitis* – zanik tkanki tłuszczowej – azatiopryna – opis przypadku.

Wstęp

Zapaleniem tkanki podskórnej (*panniculitis*) określa się heterogenną grupę schorzeń, które charakteryzuje reakcja zapalna w podskórnej tkance tłuszczowej, obejmująca płyty tłuszczowe, przegrody łącznotkankowe międzypłatowe i śródpłatowe oraz naczynia krwionośne z powstawaniem pojedynczych lub mnogich guzków podskórnych [1, 2]. Zmiany patologiczne w tkance podskórnej obejmują nacieki

zapalny, martwicę tkanki tłuszczowej i zmiany zanikowe, którym w części przypadków towarzyszą także zmiany w skórze właściwej [2, 3].

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aspektów etiopatogenetycznych, diagnostycznych i terapeutycznych *panniculitis* w oparciu o przypadek ciężkiego zapalenia tkanki podskórnej u 32-letniego mężczyzny.

Material i metody

Chory J.B., lat 32, zgłosił się do lekarza rodzinnego z powodu wysokiej gorączki, osłabienia, braku apetytu, dolegliwości mięśniowo-stawowych i pojedynczych bolesnych guzków w tkance podskórnej. Pomimo stosowania leków przeciwgorączkowych i antybiotyków stan chorego nie poprawiał się. Został on skierowany do szpitala rejonowego, w którym przebywał na przełomie marca i kwietnia 2005 roku. Objawy choroby nasilały się pomimo stosowania antybiotyków (cefuroksym, gentamycyna), niesteroidowych leków przeciwzapalnych, analgetyków (paracetamol, pyralgin, butapirazol) i glikokortykoidów (deksametazon i.v.). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono niskie wartości OB i nieoznaczalne CRP, umiarkowaną niedokrwistość typu choroby przewlekłej, niewielką leukopenię ze względną limfocytozą w rozmazie krwi obwodowej i śladowy białkomocz. Czynniki reumatoidalne były ujemne, przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) nieobecne. Podczas pobytu w szpitalu wykonano także radiogramy klatki piersiowej, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej i echokardiografię – wyniki wszystkich badań laboratoryjnych były prawidłowe. W trakcie obserwacji przeprowadzono konsultacje: stomatologiczną (pojedyncze ogniska próchnicy zębów wymagające leczenia), chirurgiczną (brak wskazań do leczenia chirurgicznego), laryngologiczną (obecność woskowiny w prawym przewodzie słuchowym zewnętrznym) i reumatologiczną (podejrzenie choroby układowej). Ponieważ podczas pobytu na oddziale nasilały się zmiany w tkance podskórnej (bolesne guzki podskórne i pojedyncze ogniska zaniku tkanki podskórnej), chory z podejrzeniem rumienia guzowatego został przeniesiony na oddział dermatologiczny szpitala wojewódzkiego, gdzie przebywał do połowy kwietnia. Podczas pobytu na oddziale u pacjenta utrzymywała się wysoka gorączka, objawy ogólne, bóle stawowo-mięśniowe i nasilały się zmiany w tkance podskórnej. Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych (OB, morfologia krwi obwodowej, badanie moczu) były zbliżone do tych uzyskanych podczas pobytu w szpitalu rejonowym, z wyjątkiem aktywności aminotransferaz, która była umiarkowanie podwyższona. Podczas hospitalizacji przeprowadzono serologiczną diagnostykę wirusologiczną w kierunku zakażenia wirusami HBV, HCV i CMV (wyniki ujemne). Potwierdzono rozpoznanie rumienia guzowatego i po wdrożeniu leczenia sulfametoksazolem, deksametazonem i ketoprofenem uzyskano poprawę stanu chorego (ustąpienie gorączki i dolegliwości mięśniowo-stawowych).

W pierwszym tygodniu po zwolnieniu ze szpitala chory został ponownie przyjęty z powodu nawrotu choroby. Tym razem pobyt był dłuższy, a wykonane badania laboratoryjne wykazały prawidłowe wartości OB, niewielką niedokrwistość, prawidłowy rozmaz krwi obwodowej, prawidłowy wynik badania moczu, nieznacznie podwyższoną aktywność aminotransferaz, ujemne wyniki badań serologicznych w kierunku zakażeń *Chlamydia trachomatis*, *Borrelia burgdorferi*, *Toxoplasma gondii*, *Coxsackie*, HIV, ujemną próbę tuberkulinową oraz jałowe posiewy moczu i krwi. Prawidłowe były także wyniki wykonanych badań obrazowych (USG jamy brzusznej i radiogram klatki piersiowej). Chory był ponownie konsultowany przez reumatologa, który podejrzewał zapalenie naczyń i zalecił wykonanie dodatkowych badań laboratoryjnych (badanie w kierunku przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych – ANCA, elektroforeza białek, mielogram i pobranie wycinka skórno-mięśniowego). Ze względu na trudności w ustaleniu rozpoznania chory został przekazany na oddział diagnostyczny celem uzupełnienia diagnostyki. Podczas pobytu chorego na oddziale utrzymywały się prawidłowe wyniki podstawowych badań krwi i moczu, stwierdzono wzrost stężenia α_2 - i β -globulin w elektroforezie białek surowicy, zaś wyniki oznaczeń ANA i ANCA były ujemne. Wielokrotne posiewy moczu i krwi były jałowe. Badanie elektrokardiograficzne i echokardiografia były ponownie prawidłowe. Podczas pobytu na oddziale pobrano choremu szpik kostny, a w wykonanym mielogramie stwierdzono zmiany niecharakterystyczne dla określonego zespołu hematologicznego. Preparaty szpiku były średniobogatokomórkowe, odnowa czerwonych normoblastyczna z dość bogatą pulą żelaza szpikowego oraz obecnością pojedynczych syderofagów, układ granulocytów o prawidłowym torze dojrzewania ze wzrostem granulocytów pałeczkowatych. Liczba i morfologia eozynofili i limfocytów mieściły się w granicach normy. Stwierdzono obecność licznych megakariocytów. Wykonano także pobranie szpiku kostnego metodą trepanobiopsji, jednak uzyskany materiał nie nadawał się do oceny. W tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości obraz struktur śródpiersia był prawidłowy, stwierdzono jedynie pojedynczy zrost opłucnowo-śródpiersiowy po lewej stronie oraz drobne zwłóknienie w szczycie lewego płuca. Konsultujący chorego pulmonolog ocenił, że nie ma wskazań do bronchoskopii. Podczas pobytu przeprowadzono konsultację laryngologiczną – rozpoznano przewlekłe ropne zapalenie migdałków i zalecono tonsilektomię. Podczas pobytu chory otrzymywał paracetamol, tramadol, fentanyl, venescin, pentoksyfilinę i doksycyklinę, stosowano także leczenie miejscowe w postaci okładów z maści ichtiolowej. Ponieważ nadal nie ustalono ostatecznego rozpoznania chory został po krótkim pobycie w domu ponownie przyjęty na oddział diagnostyczny. Tym razem w badaniach laboratoryjnych stwierdzono nieznacznie podwyższone OB, niewielką niedokrwistość typu choroby przewlekłej, leukopenię z bezwzględną limfopenią, wysokie stężenie surowicze CRP, podwyższoną aktywność aminotransferaz, prawidłowe

wartości ASO, prawidłowy wynik badania moczu. Podczas pobytu pobrano choremu wycinek skórno-mięśniowy, a w badaniu histopatologicznym stwierdzono nacieki zapalne tkanki tłuszczowej o charakterze *panniculitis* z obecnością ziarninaków zapalnych, zmiany zwyrodnieniowe włókien mięśniowych i cechy włóknienia. W terapii zastosowano deksametazon i.v., prednizon, amoksycylinę i paracetamol, a jako leczenie poszpitalne zalecono wysokie dawki doustne prednizonu ($> 1 \text{ mg/kg m.c.}$). Ze względu na brak istotnej poprawy chory został skierowany przez lekarza rodzinnego do poradni reumatologicznej. W dniu wizyty, która odbyła się pod koniec czerwca 2005 roku, chory zgłaszał utrzymywanie się gorączki, bóle mięśniowo-stawowe, a w badaniu przedmiotowym stwierdzono osłabienie siły mięśniowej i rozlane wieloogniskowe zmiany skórne o charakterze zaniku tkanki podskórnej, zajmujące duże obszary kończyn górnych, dolnych i tułowia. Ze względu na brak poprawy, pomimo stosowania glikokortykoidów w wysokich dawkach, rozpoczęto leczenie azatiopryną przy jednoczesnej stopniowej redukcji dawki prednizonu. Na przełomie lipca i sierpnia 2005 r. chory przebywał na oddziale reumatologicznym, gdzie potwierdzono rozpoznanie *panniculitis* i ropnego zapalenia migdałków oraz kontynuowano dotychczasowe leczenie farmakologiczne. Krótco potem chory poddał się tonsilektomii; w okresie pooperacyjnym nie zaobserwowano powikłań. Przez następnych kilka miesięcy obserwowano stopniowe cofanie się zmian w tkance podskórnej, aż do ich

całkowitego ustąpienia w listopadzie 2005 r. Krótkotrwały nawrót choroby wystąpił w styczniu 2006 r. po zakończeniu kortykoterapii – szybką poprawę uzyskano po ponownym wdrożeniu leczenia prednizonem w średnich dawkach. Obecnie chory nie ma objawów choroby, jednak nadal pobiera prednizon w dawce 10 mg dziennie i azatioprynę w dawce 100 mg dziennie.

Dyskusja

Opisany przypadek dobitnie unaocznia, jak trudne może być ustalenie rozpoznania u chorego z układowym zapaleniem tkanki podskórnej. Trudności diagnostyczne nie dotyczą samego procesu zapalnego w podskórnej tkance tłuszczowej – rozpoznanie jest zwykle dość łatwe i opiera się na objawach klinicznych oraz na badaniu histopatologicznym. Problemy nastroczać może jednak ustalenie przyczyny *panniculitis*. W tabeli 1 zestawiono najczęstsze przyczyny zapalenia podskórnej tkanki tłuszczowej, wśród których wymienia się m.in. zapalenie naczyń i inne układowe choroby tkanki łącznej, niektóre choroby skóry, rumień guzowaty, chorobę Leśniowskiego–Crohna, różne postaci trądu, sarkoidozę, choroby wywołane przez kryształki, zakażenia i urazy. W opisanym przypadku do końca nie udało się ustalić przyczyny *panniculitis*. Pod uwagę brano początkowo rumień guzowaty, opierając się na

Tabela 1. Uproszczona klasyfikacja *panniculitis* w oparciu o zmiany histopatologiczne [2]

Table 1. Simplified histopathologic classification of *panniculitis* [2]

A. <i>Panniculitis</i> z zajęciem głównie przegród łącznotkankowych z zapaleniem naczyń / Predominantly septal <i>panniculitis</i> with vasculitis	• leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń leukocytoclastic vasculitis • zapalenie żył powierzchownych superficial thrombophlebitis • polyarteritis
B. <i>Panniculitis</i> z zajęciem głównie przegród łącznotkankowych bez cech zapalenia naczyń / Predominantly septal <i>panniculitis</i> without vasculitis	• necrobiosis lipoidica • morfea / morphea • granuloma anulare / granuloma annulare • guzki reumatoidalne / rheumatoid nodules • xanthogranuloma • erythema nodosum
C. <i>Panniculitis</i> z zajęciem głównie płatów tłuszczowych z zapaleniem naczyń / Predominantly lobular <i>panniculitis</i> with vasculitis	• trąd / lepra • erythema induratum • choroba Crohna / Crohn's disease • rzadkie postaci zapalenia tkanki podskórnej w RZS rare forms of panniculitis accompanying rheumatoid arthritis
D. <i>Panniculitis</i> z zajęciem głównie płatów tłuszczowych bez zapalenia naczyń / Predominantly lobular <i>panniculitis</i> without vasculitis	• sarkoidoza z zajęciem tkanki podskórnej subcutaneous sarcoidosis • <i>panniculitis</i> w przebiegu TRU i dermatomyositis lupus <i>panniculitis</i> and dermatomyositis • zanik tkanki tłuszczowej / lipodystrophy • <i>panniculitis</i> w przebiegu dny moczanowej i innych krystalopatii gouty <i>panniculitis</i> and other crystallopathies • <i>panniculitis</i> związane z zakażeniem podskórnej tkanki tłuszczowej infective <i>panniculitis</i>

obecności guzków w tkance podskórnej z towarzyszącym zajęciem skóry w bezpośrednim otoczeniu nacieków, jednak z rozpoznania tego wycofano się ze względu na lokalizację zmian i nietypowy dla rumienia guzowatego przebieg kliniczny z powstawaniem ognisk zaniku tkanki podskórnej w miejscach, gdzie poprzednio toczył się proces zapalny [4]. Jako inne możliwe przyczyny *panniculitis* brano pod uwagę choroby układowe tkanki łącznej (toczeń rumieniowaty układowy i układowe zapalenia naczyń). Wysoka gorączka, objawy ogólne, zapalenie stawów i krótkotrwałe śladowe białkomocz mogły w istocie sugerować rozpoznanie tocznia. Przez krótki czas u chorego obserwowano także leukopenię, której jednak, inaczej niż to zwykle bywa u chorych na toczeń, towarzyszyła względna limfocytoza w rozmazie krwi obwodowej. Przeciwnie rozpoznaniu tocznia i zapaleń naczyń przemawiały brak autoprzeciwciał (ANA, ANCA) w surowicy i nieobecność nacieków zapalnych w ścianach naczyń krwionośnych w badaniu histopatologicznym wycinka skórno-mięśniowego. Ponadto *panniculitis* u chorych na toczeń (tzw. *lupus profundus cutis*) przebiega zwykle pod postacią pojedynczych ognisk zapalnych z następowym trwałym zanikiem i stwardnieniem tkanki podskórnej [5]. Choroby nowotworowe (zwłaszcza chłoniaki i nowotwory trzustki) mogą przebiegać z naciekiem/zapaleniem tkanki podskórnej [6, 7, 8], jednak w opisanym przypadku szeroka diagnostyka obejmująca ocenę szpiku kostnego oraz liczne badania obrazowe pozwoliły na wykluczenie choroby rozrostowej układu krwiotwórczego lub innego nowotworu. Zakażenia bakteryjne i wirusowe, w tym HIV, wykluczono na podstawie posiewów i badań serologicznych.

Jakie zatem mogło być podłoże zapalenia podskórnej tkanki tłuszczowej w opisanym przypadku? Odpowiedź na to pytanie wydaje się dość trudna. Z możliwych rozpoznań można brać pod uwagę chorobę Pfeifera–Webera–Christiana, która przebiega jako układowe wieloogniskowe zapalenie tkanki podskórnej, zajmujące duże obszary kończyn i tułowia, zwykle oszczędzając dłonie, stopy i twarz [9, 10]. Zmiany mają początkowo charakter guzowatych nacieków różnej wielkości (od jednego do kilkunastu cm średnicy), które następnie przekształcają się w ogniska lipofrofii. Zmianom skórnym towarzyszą gorączka i inne objawy ogólne, często bóle stawów i mięśni. W obrazie histopatologicznym choroby Pfeifera–Webera–Christiana dość charakterystyczne jest występowanie komórek piankowatych (makrofagów obładowanych lipidami) w zajętych tkankach. Takie komórki nie zostały znalezione w opisanym przypadku, co jednak może wynikać z faktu, że wycinek tkanki podskórnej pobrany został późno w przebiegu cho-

roby, w okresie przewagi zmian zanikowych. Patolog opisał obecność w tkance podskórnej nacieków o charakterze ziarniniaków, co mogłoby przemawiać za rozpoznaniem nietypowej postaci sarkoidozy przebiegającej z zajęciem tkanki podskórnej. Przeciw tej hipotezie przemawia jednak fakt braku ognisk choroby w typowych lokalizacjach (np. w węzłach chłonnych śródpiersia). W opisanym przypadku znaczącą poprawę uzyskano dopiero po wdrożeniu leczenia azatiopryną; kilka wcześniejszych doniesień sugeruje, że leczenie azatiopryną może indukować remisję u chorych na chorobę Pfeifera–Webera–Christiana [11, 12]. Co ciekawe, objawy zapalenia tkanki podskórnej wyraźnie zmniejszyły się także po tym, jak chory poddał się zabiegowi usunięcia migdałków. Wydaje się zatem, że obecność ogniska ropnego zapalenia w migdałkach mogła być przyczyną *panniculitis* lub też wpływać na utrzymywanie się objawów choroby. W piśmiennictwie medycznym nie opisano jednak żadnego przypadku *panniculitis* u odokumentowanym związku z przewlekłym ropnym zapaleniem migdałków.

Piśmiennictwo

1. Ter Poorten M.C., Thiers B.H.: Panniculitis. *Dermatol. Clin.* 2002, 20 (3), 421–433.
2. Requena L., Yus E.S.: Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001, 45 (2), 163–183.
3. Requena L., Yus E.S.: Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001, 45 (3), 325–361.
4. Requena L., Requena C.: Erythema nodosum. *Dermatol. Online J.* 2002, 8 (1), 4.
5. Wollina U., Hein G.: Lupus erythematosus: uncommon presentations. *Clin. Dermatol.* 2005, 23 (5), 470–479.
6. Tsukamoto Y., Katsunobu Y., Omura Y. et al.: Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: successful initial treatment with prednisolone and cyclosporin A. *Intern. Med.* 2006, 45 (1), 21–24.
7. Freireich-Astman M., Segal R., Feinmesser M., David M.: Pancreatic panniculitis as a sign of adenocarcinoma of unknown origin. *Isr. Med. Assoc. J.* 2005, 7 (7), 474–475.
8. Corazza M., Salmi R., Strumia R.: Pancreatic panniculitis as a first sign of liver carcinoma. *Acta Derm. Venereol.* 2003, 3 (3), 230–231.
9. Panush R.S., Yonker R.A., Dlesk A., Longley S., Caldwell J.R.: Weber–Christian disease. Analysis of 15 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 1985, 64 (3), 181–191.
10. Ter Poorten M.A., Thiers B.H.: Systemic Weber–Christian disease. *J. Cutan. Med. Surg.* 2000, 4 (2), 110–112.
11. Hotta T., Wakamatsu Y., Matsumura N. et al.: Azathioprine-induced remission in Weber–Christian disease. *South Med. J.* 1981, 74 (2), 234–237.
12. Petry R., Trenkner G., Reichenberger M.: Die Behandlung der rezidivierenden, febrilen, nicht eitrigen Pannikulitis (Pfeifer–Weber–Christian) mit einer immunsuppressiv wirkenden Substanz (Azathioprine). *Med. Welt.* 1968, 48, 2658–2661.

DANUTA BOBROWSKA-SNARSKA, LIDIA OSTANEK, EDYTA PŁOŃSKA¹, MAREK BRZOSKO

TETRAPAREZA SPASTYCZNA I SKRZEPLINA WEWNĄTRZERCOWA U MĘŻCZYZNY JAKO PIERWSZE OBJAWY ZESPOŁU ANTYFOSFOLIPIDOWEGO

SPASTIC TETRAPARESIS AND HEART THROMBUS IN A MALE PATIENT AS FIRST SYMPTOMS OF THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Klinika Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin

Kierownik: dr hab. n. med. Marek Brzosko

¹ Klinika Kardiologii Pomorskiej Akademii Medycznej
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Zdzisława Kornacewicz-Jach

Summary

Purpose: The antiphospholipid syndrome (APS) manifests itself with circulating anticardiolipid antibodies (aCL) and/or lupus anticoagulant (LA) associated with thrombi and emboli or with recurrent complications of pregnancy.

Material and methods: We present a case of a 50-year-old man who was diagnosed with the antiphospholipid syndrome on the basis of serologic findings and results of diagnostic imaging. Neurological symptoms in the form of memory deficits, disorders of orientation, and pyramidal-type bilateral hemiparesis more evident on the left side were reported by the patient over a period of two years. Magnetic resonance imaging (MRI) of the head revealed numerous vascular foci located in the cortical-subcortical areas of the brain. Ultrasound (USG) disclosed a large, irregular thrombus adhering to the margins of the mitral valve with signs of inflammation. aCL (high titers in both classes), LA, and anti-beta2-glycoprotein I antibodies (a-β2GPI) were found in serum. a-β2GPI and anti-nDNA antibodies were disclosed in the cerebrospinal fluid.

Results: Combined anticoagulant and anti-aggregation therapy was unsuccessful. It was then decided to use immunosuppression with intravenous cyclophosphamide and methylprednisone pulses every 4 weeks (7 cycles). USG at follow-up showed marked regression of the mitral thrombus with swollen margins of the mitral valve. MRI of the brain confirmed progression of the lesions described previously.

Conclusion: The diagnosis of secondary antiphospholipid syndrome associated most probably with systemic lupus

erythematosus (SLE) was made. It should be remembered, however, that diagnostic criteria for APL and SLE partially overlap.

Key words: antiphospholipid syndrome – cardiovascular complications – neurological complications.

Streszczenie

Wstęp: Zespół antyfosfolipidowy (APS) jest jednostką chorobową, w przebiegu której obecności przeciwciał antykardiolipinowych (aCL) i/lub antykoagulantu toczniowego (LA) towarzyszą powikłania zakrzepowo-zatorowe albo nawracające niepowodzenia położnicze. Przedstawiamy przypadek 50-letniego chorego, u którego na podstawie obrazu klinicznego, odchyłań w badaniach serologicznych oraz badań obrazowych ustalono rozpoznanie zespołu antyfosfolipidowego.

Materiał i metody: Od 2 lat występowały objawy neurologiczne pod postacią zaburzeń pamięci, orientacji oraz obustronnego niedowładu połowicznego typu piramidowego z przewagą kończyn lewych. W badaniu tomografii rezonansu magnetycznego (MRI) mózgowia stwierdzono obecność licznych ognisk o charakterze naczyniowym i lokalizacji korowo-podkorowej, a w badaniu echokardiograficznym (UKG) dużą, nieregularną skrzepilinę na brzegach zmienionej zapalnie zastawki mitralnej. W surowicy stwierdzono obecność: aCL (w wysokim mianie w obu klasach), LA oraz przeciwciał przeciw beta2-glikoproteinie I (a-β2GPI),

a w płynie mózgowo-rdzeniowym α - β 2GPI i przeciwciała przeciw nDNA.

Wyniki: Zastosowane skojarzone leczenie przeciwrzepliwe i leczenie antyagregacyjne były nieskuteczne. Zdecydowano się na leczenie immunosupresyjne cyklofosfamidem oraz metyldprednizolonem dożylnie, w postaci pulsów powtarzanych co 4 tygodnie (VII cykli leczenia). W kontrolnym badaniu UKG stwierdzono wyraźne zmniejszenie skrzepliny z utrzymującym się pogrubieniem brzegów płatków zastawki mitralnej, natomiast w wykonanym badaniu MRI mózgowia progresję wcześniej opisywanych zmian.

Wnioski: Na podstawie dotychczas wykonanych badań u chorego należy aktualnie rozpoznać wtórny zespół antyfosfolipidowy, najprawdopodobniej w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego, jakkolwiek kryteria pozwalające na rozpoznanie TRU pokrywają się częściowo z kryteriami APS.

H a s ł a: zespół antyfosfolipidowy – powikłania kardiologiczne – powikłania neurologiczne.

Wstęp

Zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS) jest jednostką chorobową, w przebiegu której obecności przeciwciał antykardiolipinowych (aCL) i/lub antykoagulantów toczenia (LA) towarzyszą powikłania zakrzepowo-zatorowe i/lub nawracające niepowodzenia położnicze [1, 2]. Najczęściej występuje u chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU), może towarzyszyć innym chorobom autoimmunologicznym, chorobom zakaźnym (bakteryjnym, pierwotniakowym, wirusowym), nowotworowym, zwłaszcza zespołom limfoproliferacyjnym, a także jako reakcja na niektóre leki [3].

Niektóre powikłania APS, mogące grozić utratą życia, wynikają z obecności niezapalnych zmian zakrzepowych w naczyniach żylnych i/lub tętniczych, które dotyczą zarówno dużych, jak i małych naczyń w dowolnym narządzie lub tkance [4].

Najczęstszym objawem klinicznym jest zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych, która u około połowy chorych powikłana jest zatorowością płucną. Zakrzepica tętnic dotyczy przede wszystkim naczyń mózgowych i wieńcowych. Jednym z objawów zakrzepicy tętnic mózgowych u chorych na APS są: udar mózgu niedokrwienny, przemijające epizody niedokrwienne (*transient ischemic attack* – TIA), zaburzenia widzenia pod postacią ślepoty korowej, ostra niedokrwienna neuropatia wzrokowa, napady padaczkowe, zespoły ośpienne, jak również zaburzenie funkcji poznawczych pochodzenia naczyniowego [5].

Zmiany w sercu należą do częstych objawów klinicznych APS, mogą występować pod postacią uszkodzenia aparatu zastawkowego, kardiomiopatii niedokrwiennej, zakrzepów przyściennych i wtórnych do nich zatorów w tętnicach obwodowych [6, 7].

Przedstawiono przypadek chorego, u którego w przebiegu APS wystąpiła tetrapareza spastyczna i skrzeplina wewnątrzsiercowa.

Przypadek

49-letni chory, wieloletni palacz papierosów, zgłosił się do Kliniki Neurologii z powodu zaburzeń pamięci, drętwienia kończyn górnych i dolnych po stronie lewej, którym towarzyszyło zasinienie kończyny górnej lewej oraz niegojące się owrzodzenie na skórze podudzia. Dolegliwości występowały u chorego od 2 lat – wykazywały tendencję do nasilania się, uniemożliwiając funkcjonowanie pacjenta w pracy i w domu.

W badaniu przedmiotowym z odchyłen występowało: owrzodzenie podudzia lewego o średnicy 6 cm, tetrapareza spastyczna (szczególnie kończyn lewych), *livedo reticularis* na skórze kończyn górnych i dolnych, szmer skurczowy nad zastawką mitralną. Kontakt słowny z chorym był logiczny, ale obserwowano spowolnienie psychoruchowe, trudności w skupieniu uwagi, drażliwość z apatią oraz zaburzenia pamięci.

Badaniem neurologicznym stwierdzono zaburzenia orientacji prawo-lewo, apraksję ruchową oraz niedowład połowiczny obustronny typu piramidowego, szczególnie kończyn lewych.

W badaniach dodatkowych występował obniżony poziom płytek krwi do 124 tys./mm³. Nie obserwowano obecności parametrów ostrej fazy, tj. wysokich wartości odczynu opadania krwinek czerwonych (OB) i białka C-reaktywnego (CRP). Czas kaolinowo-kefalinowy (APTT) był wydłużony do 48,6". Trójstopniową metodą Tripleta potwierdzono obecność LA. Stężenie aminotransferazy alaninowej (ALAT) było podwyższone do 73,6 U/L. Nie wykazano obecności antygenów HBs ani przeciwciał anti-HCV, nie stwierdzono również przeciwciał przeciw mitochondriom (anty-M2), obecne były natomiast przeciwciała przeciw mięśniom gładkim (*anti smooth muscles* – ASMA). Parametry wydolności nerek były prawidłowe.

Przeciwciała przeciwdądrowe (ANA) występowały w mianie podstawowym (1:80), o plamkowo-homogennym świeceniu. Przeciwciała przeciwkardiolipinowe w klasie IgG i IgM występowały w wysokim mianie ($> x + 4SD$). Powtórzone po 8 tygodniach oznaczenie aCL wykazało ich obecność w mianie średnim ($> x + 2SD$). Obecne były α - β 2GPI. Wykazano obecność przeciwciał przeciw nDNA. Nie występowały przeciwciała przeciw Sm. Obecne były przeciwciała przeciw ziarnistościom cytoplazmy granulocytów obojętnochłonnych (ANCA) w mianie 1:80, o typie p-ANCA. Stężenia frakcji dopełniacza: C3 (83,4 mg/dL) i C4 (10 mg/dL) były obniżone. W surowicy krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym nie stwierdzono krążących kompleksów immunologicznych C1C C3d i C1C C1q, natomiast w płynie mózgowo-rdzeniowym wykazano obecność przeciwciał przeciw: nDNA, β 2GPI i aCL w klasie IgM $> x + 2SD$.

W badaniu rezonansu magnetycznego mózgowia (MRI) obserwowano obecność rozszanych ognisk obejmujących głównie korę płatów ciemieniowych i czołowych z przewagą w półkuli prawej. Celem dalszej diagnostyki pacjent z podejrzeniem choroby układowej tkanki łącznej został przekazany do Kliniki Reumatologii.

W badaniu radiologicznym klatki piersiowej, ultrasonograficznym jamy brzusznej i gastrokopii nie stwierdzono zmian. W badaniu elektromiograficznym obserwowano cechy rozpoczynającej się aksonalnej neuropatii czuciowej. Badanie histopatologiczne (N 65561-2/03) wycinka skórno-mięśniowego z podudzia lewego nie wykazało istotnych odchyśleń od stanu prawidłowego. Zapis elektrokardiograficzny był prawidłowy. Badanie echokardiograficzne przezklatkowe (UKG) i przezprzłykowe (TEE) wykazało obecność wiotkich zmian na zastawce mitralnej o morfologii sugerującej vegetację lub obecność skrzepliny osadzającej się na brzegach zmienionych mitralnych płatków.

W oparciu o kryteria serologiczne, takie jak: obecność LA, aCL w obu klasach w wysokim i średnim mianie, a-β2GPI oraz obecność zakrzepicy drobnych naczyń mózgowych potwierdzona badaniem MRI, jak również obecność skrzeplin na brzegach płatków zastawki mitralnej, potwierdzona badaniem echokardiograficznym przezklatkowym i przezprzłykowym, a także obecność przeciwciał przeciw nDNA – ustalono rozpoznanie zespołu antyfosfolipidowego, prawdopodobnie w przebiegu TRU.

Do leczenia włączono podskórną sól sodową enoksaparyny 1 × 40 mg/d, kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg/d, chlorochinę w dawce 250 mg/d przez 5 dni w tygodniu, glikokortykosteroidy (prednizon w dawce 15 mg/d) oraz omeprazol 20 mg/d. Leczenie to trwało 6 tygodni. Wobec braku poprawy stanu klinicznego w leczeniu zastosowano metylprednizolon dożylnie w dawce 500 mg przez 3 kolejne dni i cyklofosfamid 1000 mg dożylnie, sześciokrotnie, w odstępach 4-tygodniowych.

Kontrolne MRI mózgowia, wykonane po 17 miesiącach od momentu ustalenia rozpoznania sekwencjami FSE i FLAIR w obrazach T1- i T2-zależnych, wykazało rozszane korowe ogniska niedokrwienne zlokalizowane obustronnie w płatach ciemieniowych i potylicznych. Zmiany były bardziej nasilone w płatach potylicznych. W strukturach głębokich obu półkul widoczne były ogniska mikroudarowe. Wykonane badanie scyntygrafii perfuzyjnej mózgu (SPECT) wykazało liczne ogniska deficytu perfuzji korowej w płatach czołowych, potylicznych, w przedniej i tylnej części płata ciemieniowego prawego oraz tylnej części płata ciemieniowego lewego.

Kontrolne badania echokardiograficzne, wykonane po 7 i 13 miesiącach od momentu rozpoczęcia leczenia, wykazywało wyraźne zmniejszenie się dodatkowego echa na płatkach zastawki mitralnej. Normalizacji uległa liczba płytek krwi. W związku z wyraźnym nasileniem się zasinienia skóry w obrębie kończyn górnych i atrofii paznokci, wykonano badanie ultrasonograficzne tętnic kończyn górnych metodą Dopplera, które wykazało obustronnie obniżenie indeksu wysokooporowego poniżej 0,35, głównie w dystal-

nych naczyniach, tętnicach łokciowych, promieniowych oraz końcowych odcinkach tętnic ramiennych.

Od 19 miesięcy chory pozostaje w kontroli ambulatoryjnej. Kontynuowane jest leczenie przeciwzakrzepowe acenocumarelem pod kontrolą INR (zakres wartości 2,5–3,5). W leczeniu stosuje się cyklicznie cyklofosfamid 100 mg/d przez 10 dni z 10-dniową przerwą (łączna dawka dotychczas otrzymanego leku wynosiła 18,0 g), prednizon 10 mg/d, hydroksychlorochinę 25 mg/d przez 5 dni w tygodniu, enalapril 20 mg/d i indapamid 1,5 mg/d oraz pentoksyfilinę 400 mg/d i buflomedil hydrochloride 300 mg/d. Kontynuowana jest profilaktyka osteoporozy i powikłań ze strony przewodu pokarmowego.

Celem poprawy sprawności ruchowej skierowano pacjenta na oddział rehabilitacji, nie osiągając jednak spodziewanych efektów. Pacjent nie zrezygnował z palenia papierosów.

W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano zmniejszenie wielkości skrzepliny na zastawce mitralnej, nie obserwuje się jednak poprawy stanu neurologicznego. Utrzymuje się również upośledzenie funkcji intelektualnych.

Dyskusja

Na podstawie dotychczas wykonanych badań u chorego aktualnie rozpoznajemy wtórny zespół antyfosfolipidowy (*secondary antiphospholipid syndrome* – SAPS), najprawdopodobniej w przebiegu TRU. Należy jednak podkreślić, że niektóre kryteria, które mogłyby pozwolić na rozpoznanie u chorego TRU, są wspólne z kryteriami APS. Aktualnie chory spełnia następujące kryteria dla rozpoznania TRU: kliniczne – objawy zespołu mózgowo-naczyniowego, serologiczne – obecność przeciwciał przeciw ds. DNA i przeciwfosfolipidowych (aCL, LA).

Objawami klinicznymi i laboratoryjnymi często występującymi w SAPS w przebiegu TRU są: zapalenie stawów, *livedo reticularis*, małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna z pozytywnymi odczynami Coombsa, leukopenia, limfopenia i hypokomplementemia [8]. Z powyższych objawów u chorego obserwowano: *livedo reticularis* i małopłytkowość. Kryterium wykluczającym rozpoznanie pierwotnego zespołu antyfosfolipidowego (PAPS) wg *Piette i wsp.* jest obecność przeciwciał przeciw nDNA [9]. Większość autorów podkreśla niezbędność „czynnika czasu” przy potwierdzeniu lub wykluczaniu PAPS.

Owrzodzenie podudzia lewego u chorego na kilka lat wyprzedziło rozwój zmian zakrzepowych w sercu i naczyniach mózgowych, co było obserwowane również przez innych autorów [10].

Zajęcie serca u chorego manifestowało się głośnym szmerem skurczowym nad zastawką mitralną. W badaniu UKG i TEE wykazano obecność wiotkich vegetacji na zastawce mitralnej. Obraz w badaniu UKG sugeruje, że pacjent przeżył niebakteryjne zapalenie wsierdzia typu Limbmana–Sachsa, które może być obserwowane tak w PAPS, jak i w TRU [11, 12, 13, 14, 15].

Zajęcie aparatu zastawkowego opisywano u 36% pacjentów z PAPS, 48% z TRU i APS, a także u 35% chorych na TRU bez APS [16]. Klinicznie istotne uszkodzenie aparatu zastawkowego stwierdzano u około 5% chorych na TRU i APS. Najczęściej manifestowało się istotną hemodynamicznie niedomykalnością mitralną, względnie obecnością wegetacji na zastawce mitralnej będących źródłem materiału zatorowego [17, 18]. Wykazano wyraźny związek zmian w aparacie zastawkowym serca z obecnością aCL [18, 19, 20]. W zmienionych płatkach zastawek i w wegetacjach stwierdzano złożki immunoglobulin złożonych głównie z aCL-IgG i komplementu, co świadczy o etiologii immunologicznej tych zmian [19].

Wystąpienie objawów neurologicznych wtórnych do zmian niedokrwiennych w mózgu wynikać może ze zmian zakrzepowych w naczyniach mózgowych, jak też mogło być spowodowane materiałem zatorowym pochodzenia sercowego [21, 22]. Aktualnie nie dysponuje się takimi możliwościami neuroobrazowania, które pozwoliłyby na ustalenie etiologii obserwowanych zmian. Liczne doniesienia dowodzą, że występowanie przeciwciał przeciw β 2GPI, LA i aCL klasy IgG jest czynnikiem ryzyka dla rozwoju zmian zakrzepowych w układzie tętniczym, zwłaszcza ośrodkowego układu nerwowego [23].

Zespołem często kojarzonym z APS jest zespół Sneddona (ZS), który charakteryzuje się obecnością *livedo reticularis* i choroby naczyniowej mózgu. Za ZS u chorego przemawiały rozległe objawy *livedo reticularis* oraz objawy neurologiczne pod postacią postępującego zespołu demencyjnego w przebiegu wieloogniskowych udarów niedokrwiennych mózgu. Zespół Sneddona dotyczy przede wszystkim młodych kobiet w wieku 25–35 lat. Objawy występujące w przebiegu ZS wynikają z zamknięcia naczyń tętniczych małego i średniego kalibru w skórze i w mózgu. W patologii ZS uwzględnia się między innymi występowanie przeciwciał antyfosfolipidowych, w tym aCL i LA [24, 25]. Zespół Sneddona uznawany jest za jednostkę idiopatyczną. Rozpoznanie APS względnie TRU wyklucza rozpoznanie ZS.

Wzrost aktywności enzymów wątrobowych w przebiegu TRU związany jest najczęściej ze stosowanym leczeniem, a w następnej kolejności z guzkową, regeneracyjną przebudową wątroby będącą skutkiem zapalenia wątroby lub z pierwotną żółciową marskością wątroby. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, które często współistnieje z TRU, jest zwykle zapaleniem okołowrotnym z obecnością swoistych przeciwciał przeciw białkom wątroby, przeciwciał przeciwmikrosomalnych i przeciwciał przeciw mięśniom gładkim (ASMA) [26, 27, 28].

W przypadku chorego objawy uszkodzenia wątroby nie miały związku z zastosowanym leczeniem, a towarzysząca im obecność przeciwciał ASMA wskazywała na autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

W trakcie wielomiesięcznej obserwacji chorego stwierdzono rozwój nadciśnienia tętniczego. Coraz więcej autorów wskazuje na patogenetyczne znaczenie aCL w jego rozwoju [29].

Nie ma ustalonego standardu leczenia zmian w sercu w przebiegu APS. Rekomendacje postępowania w APS z 2003 r. [30] preferują leczenie antyagregacyjne i przeciwzakrzepowe u chorych z przebyłym epizodem zatorowym pochodzenia sercowego, względnie tylko leczenie antyagregacyjne u chorych ze zmianami bezobjawowymi w sercu. Nie ma jednoznacznych ustaleń co do glikokortykosteroidoterapii, jakkolwiek istnieją doniesienia o korzystnym ich wpływie na regresję zmian w aparacie zastawkowym i poprawę wydolności lewej komory [16]. W przypadku chorego z podejrzeniem APS w przebiegu TRU ze zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym o nieustalonej etiologii (zapalenie naczyń, mnoga mikrozatorowość pochodzenia sercowego) zastosowanie leczenia immunosupresyjnego wydaje się być w pełni uzasadnione, tym bardziej, że zastosowane wcześniej leczenie przeciwzakrzepowe nie przyniosło spodziewanych efektów.

Piśmiennictwo

1. Lockshin M.D., Sammaritano L.R., Schwartzman S.: Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome, Arthritis Rheum. 2000, 43, 2, 440–443.
2. Cuadrado M.J., Hughes G.R.: Hughes (antiphospholipid) syndrome. Clinical features. Rheum. Dis. Clin. North. Am., 2001, 27, 3, 507–524.
3. Zimmermann-Górska I.: Zespół antyfosfolipidowy. Terapia, 2003, 11, 5, 4–6.
4. Simioni P., Prandoni P., Zanoni E.: Deep venous thrombosis and lupus anticoagulant. A case-control study. Haemost. Thromb. 1996, 76, 187–189.
5. Honczarenko K., Ostaneck L., Grzelec H., Fabian A., Fiedorowicz-Fabrycy I., Fryze C.: Neurological deficits in patients with primary and secondary anticardiolipin syndrome. Neurol. Neurochir. Pol., 2001, 35, 3, 395–404.
6. Płońska E., Gackowski A., Brzosko M., Ostaneck L.: Choroby układowe tkanki łącznej. In: Echokardiografia. Eds: P. Hoffman, J.D. Kasprzak. Via Medica, Gdańsk 2004, 257–262.
7. Płońska E., Ostaneck L., Brzosko M., Podolec P., Gackowski A.: Badanie echokardiograficzne u osób z chorobami układowymi tkanki łącznej. In: Echokardiografia praktyczna tom II. Eds: W. Tracz, P. Podolec, P. Hoffman. Medycyna Praktyczna, Kraków 2004, 465–475.
8. Weber M., Hayem G., De Bandt M. et al.: Classification of an intermediate group of patients with antiphospholipid syndrome and lupus-like disease: primary or secondary antiphospholipid syndrome? J. Rheumatol. 1999, 26, 10, 2131–2136.
9. Piette J.C., Wechsler B., Frances C., Papo T., Godeau P.: Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. J. Rheumatol. 1993, 20, 10, 1802–1804.
10. Jouhikainen T., Pohjola-Sintonen S., Stephansson E.: Lupus anticoagulant and cardiac manifestations in systemic lupus erythematosus. Lupus, 1994, 3, 3, 167–172.
11. Ziporen L., Goldberg I., Arad M. et al.: Libman-Sacks endocarditis in the antiphospholipid syndrome: immunopathologic findings in deformed heart valves. Lupus, 1996, 5, 3, 196–205.
12. Jensen-Ustad K., Svenungsson E., de Faire U. et al.: Cardiac valvular abnormalities are frequent in systemic lupus erythematosus patients with manifest arterial disease. Lupus, 2002, 11, 11, 744–752.
13. Gleason C.B. et al.: A comparison of cardiac valvular involvement in the primary antiphospholipid syndrome versus anticardiolipin-negative systemic lupus erythematosus. Am. Heart J. 1993, 125, 4, 1123–1129.

14. Eiken P.W., Edwards W.D., Tazelaar H.D., McBane R.D., Zehr K.J.: Surgical pathology of nonbacterial thrombotic endocarditis in 30 patients, 1985-2000. *Mayo Clin. Proc.* 2001, 76, 12, 1204-1212.
15. Nihoyannopoulos P., Gomez P.M., Joshi J., Loizou S., Walport M.J., Oakley C.M.: Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. Association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation*, 1990, 82, 2, 369-375.
16. Nesher G., Ilany J., Rosenmann D. et al.: Valvular dysfunction in antiphospholipid syndrome: prevalence, clinical features, and treatment. *Semin. Arthritis. Rheum.* 1997, 27, 1, 27-35.
17. Hojnik M., George J., Ziporen L.: Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation*, 1996, 93, 8, 1579-1587.
18. Ostanek L., Płońska E., Peregud-Pogorzelska M. et al.: Zmiany w układzie sercowo - naczyniowym u chorych na toczeń rumieniowaty układowy w oparciu o badania echokardiograficzne. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2006, 117, 305-308.
19. Garcia-Torres R., Amigo M.C., de la Rosa A., Moron A., Reyes P.A.: Valvular heart disease in primary antiphospholipid syndrome (PAPS): clinical and morphological findings. *Lupus*, 1996, 5, 1, 56-61.
20. Omdal R., Lunde P., Rasmussen K. et al.: Transesophageal and transthoracic echocardiography and Doppler-examinations in systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Rheumatol.*, 2001, 30, 5, 275-281.
21. Riboldi P., Gerosa M., Luzzana C., Catelli L.: Cardiac involvement in systemic autoimmune diseases. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2002, 23, 3, 247-261.
22. Roldan C.A., Shively B.K., Crawford M.H.: An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 1996, 335, 19, 1424-1423.
23. Rademacher J., Sohngen D., Specker C., Janda I., Sitzer M.: Cerebral microembolism, a disease marker for ischemic cerebrovascular events in the antiphospholipid syndrome of systemic lupus erythematosus? *Acta Neurol. Scand.* 1999, 99, 6, 356-361.
24. Jura E., Palasik W., Meurer M., Palester-Chlebowczyk M., Czlonkowska A.: Sneddon's syndrome (livedo reticularis and cerebrovascular lesions) with antiphospholipid antibodies and severe dementia in young man: a case report. *Acta Neurol. Scand.*, 1994, 89, 2, 143-146.
25. Szmyrka-Kaczmarek M., Daikeler T., Benz D., Koetter I.: Familial inflammatory Sneddon's syndrome-case report and review of the literature. *Clin. Rheumatol.* 2005, 24, 1, 79-82.
26. Abraham S., Begum S., Isenberg D.: Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2004, 63, 123-129.
27. Iwai M., Harada Y., Ishii M. et al.: Autoimmune hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.* 2003, 22, 3, 234-236.
28. Tojo J., Ohira H., Abe K. et al.: Autoimmune hepatitis accompanied by systemic lupus erythematosus. *Intern. Med.* 2004, 43, 3, 258-262.
29. Asherson R.A., Cervera R.: Antiphospholipid antibodies and the heart. Lessons and pitfalls for the cardiologist. *Circulation*, 1991, 84, 2, 920-923.
30. Lockshin M., Tenedios F., Petri M. et al.: Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus*, 2003, 12, 7, 518-523.

MAREK WÓDECKI, BEATA BUTKIEWICZ-TRZCIŃSKA, MAREK BRZOSKO

HEMOCHROMATOZA – CHOROBA, TAKŻE REUMATOLOGICZNA

HEMOCHROMATOSIS – DISEASE OF CONCERN OF RHEUMATOLOGIST

Klinika Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med. Marek Brzosko

Summary

Hemochromatosis is an congenital metabolic disorder depending on increase in intestinal iron absorbtion. That result in many systemic disorders and organ failure including arthralgia, occuring usually between 30 and 50 year of life. These symptoms precede liver cirrhosis with few years. We are describing the case of 40 years man with seronegative arthritis diagnosed for hemochromatosis proven in further diagnostics.

K e y w o r d s: hemochromatosis – arthritis – diagnostics.

Streszczenie

Hemochromatoza jest wrodzoną chorobą metaboliczną polegającą na nadmiernej reabsorpcji jelitowej żelaza. Pro-wadzi to do wielu zaburzeń ogólnoustrojowych i manifestacji narządowych w tym stawowych pojawiających się zazwyczaj około 30.–50. roku życia, które często wyprzedzają na kilka lat rozwój marskości wątroby. W pracy opisano przypadek 40-letniego mężczyzny, u którego w różnicowaniu serone-gatywnego zapalenia stawów brano pod uwagę hemochro-matozę, potwierdzoną w dalszej diagnostyce.

H a s ł a: hemochromatoza – zapalenie stawów – diagno-styka.

gu której dochodzi do przeładowania ustroju żelazem, co wiedzie do zwłóknienia i niewydolności narządów. Naj-częstszymi powikłaniami są marskość wątroby, cukrzyca, zapalenie stawów, kardiomiopatia, hipogonadyzm hipogo-nadotropowy i brązowe zabarwienie skóry [1]. Na podłożu marskości dochodzi do rozwoju raka pierwotnego wątroby około 200 razy częściej niż w populacji ogólnej [1].

Hemochromatoza dziedziczona jest w sposób autoso-malny recesywny [1, 2]. Szacuje się, że co 10. osoba jest heterozygotycznym nosicielem, a 0,3% populacji to homozy-goty [1, 2]. Istotą choroby jest mutacja genu białka HFE le-żącego na chromosomie 6 w loci białek zgodności tkankowej HLA-A klasy I. Do dziś opisano dwa rodzaje mutacji białka HFE o niejasnej funkcji biologicznej. W Europie najczęściej z nich występującą u 85–100% chorych z hemochromatozą jest substytucja cysteiny przez tyrozynę w pozycji 282 łań-cucha aminokwasowego (C282Y). Drugą co do częstości jest zamiana histydyny na kwas asparaginianowy w pozycji 63 łańcucha aminokwasowego (H63D) [1, 2].

Wczesne rozpoznanie choroby, zanim jeszcze dojdzie do powstania zmian marskich w wątrobie i w innych na-rządach, m.in. trzustce, pozwala na włączenie leczenia zapobiegającego rozwojowi zmian narządowych [1, 2, 3]. Skuteczne leczenie pozwala tym chorym na okres przeżycia nieodbiegający od średniej w populacji [2].

Zajęcie stawów w przebiegu hemochromatozy najczę-ściej między 30. a 50. rokiem życia. Kliniczna manifestacja jest 5–10 razy częstsza wśród mężczyzn niż u kobiet [1].

Opis przypadku

Wstęp

Hemochromatoza pierwotna jest najczęstszą wrodzoną chorobą metaboliczną w populacji rasy białej, w przebie-

W pracy przedstawiono opis przypadku chorego, u którego objawy stawowe i obraz kliniczny doprowadzi-ły do rozpoznania hemochromatozy. 40-letni chory został

przyjęty do Kliniki Reumatologii PAM ze skargami na ból i obrzęk prawego stawu skokowego utrzymujący się od kilku miesięcy, ból stawów kolanowych. W wywiadzie chory podawał występowanie obrzęku stawu skokowego prawego i stawów kolanowych. U chorego w warunkach ambulatoryjnych rozpoznano reaktywne zapalenie stawów z uwagi na obecność przeciwciał przeciw Chlamydiom, przy ujemnych wynikach wymazów z cewki moczowej w kierunku tych drobnoustrojów. Leczony był z tego powodu antybiotykami i sulfasalazyną.

Przy przyjęciu odchyłań w badaniu przedmiotowym stwierdzano jedynie nadwagę (BMI = 29,6) i obrzęk obu stawów skokowych. U pacjenta przeprowadzono diagnostykę różnicową w kierunku: reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), reaktywnego zapalenia stawów, spondyloartropatii seronegatywnej, a z uwagi na podwyższoną aktywność aminotransferaz w kierunku wirusowych zapaleń wątroby oraz hemochromatozy.

W badaniach laboratoryjnych z odchyłań stwierdzono zwiększoną aktywność transaminaz w surowicy krwi, podwyższony poziom żelaza do 280 µg/dL (norma 53–167), wysycenia transferryny ponad 83,59 % (norma 25–50), obniżony poziom cholesterolu i trójglicerydów. Badanie radiologiczne rąk i stóp wykazało jedynie dyskretne zmiany zwyrodnieniowo-wytwórcze w stawach międzypaliczkowych obu paluchów. W badaniu scyntygraficznym kośćca stwierdzono intensywne, wzmożone gromadzenie radiofarmaceutyku w obu stawach skokowych, większe w prawym, wzmożony wychwyt w III stawie śródstopno-paliczkowym prawym, nieznacznie wzmożone gromadzenie w prawym stawie mostkowo-obojęzycznym, stawach śródrečno-paliczkowych obu rąk, I i V stawie śródstopno-paliczkowym stopy prawej.

Na podstawie całości obrazu klinicznego wysunięto podejrzenie hemochromatozy. Chorego przekazano do Kliniki Gastroenterologii celem dalszej diagnostyki. Biopsja wątroby nr 4468-70/05 wykazała obraz typowy dla hemochromatozy.

Dyskusja

Zmiany stawowe pod postacią artralgi i bądź zapalenia stawów mogą towarzyszyć wielu chorobom narządów wewnętrznych: chorobom gruczołów wydzielania wewnętrznego, chorobom mielo- i limfoproliferacyjnym, zaburzeniom krzepnięcia oraz metabolicznym, jakim jest hemochromatoza. Ponieważ na czas przeżycia pacjenta z hemochromatozą największy wpływ ma wczesne rozpoznanie choroby i wczesne rozpoczęcie leczenia, zanim jeszcze dojdzie do nieodwracalnych zmian w wątrobie, ważne jest jak najwcześniejsze wykrycie choroby. Największy wpływ na jakość życia u chorych z powikłaniami ogólnoustrojowymi są dolegliwości stawowe [4]. Stąd każda artropatia, szczególnie w przedziale wieku 30–50 lat, przebiegająca z niewielkiego stopnia zwiększeniem aktywności trans-

aminaz i podwyższonym stężeniem żelaza wraz ze zwiększonym wysyceniem transferryny, wymaga różnicowania w kierunku hemochromatozy [1, 2, 3].

Na podstawie całości obrazu klinicznego nie ustalono kryteriów dla układowych chorób tkanki łącznej, wykluczono również zapalenie wirusowe jako przyczynę zapalenia stawów i uszkodzenia wątroby. Na podstawie przeprowadzonych badań ustaliliśmy rozpoznanie hemochromatozy. W badanym przypadku rozpoznanie zostało ustalone u 40-letniego chorego, co jest najczęstszym wiekiem pojawienia się zmian stawowych. Z uwagi na charakterystyczne zajęcie stawów w scyntygrafii kośćca, podwyższoną aktywność aminotransferaz oraz wynik badania stężenia żelaza i wysycenia transferryny wysunięto podejrzenie hemochromatozy. U chorego nie stwierdzono innych zmian narządowych.

Należy podkreślić, że objawy stawowe należą do pierwszych nieswoistych objawów klinicznych [4, 5]. Jest to ważne stwierdzenie, ponieważ częstość występowania objawów stawowych wśród chorych na hemochromatozę ocenia się na 43–81% [1, 2, 3, 4, 5]. U chorych z nietypowym zajęciem stawów należy zwracać również uwagę na inne objawy, które mogą towarzyszyć zajęciu stawów, takie jak: osłabienie, utrata libido, objawy cukrzycy, hepatomegalia, których to nie zaobserwowano u opisywanego chorego.

Charakterystyczne jest zajęcie II i III stawu śródrečno-paliczkowego i/lub śródstopno-paliczkowego, zwykle jako pierwszych, następnie stawów nadgarstka, bioder, skokowych i kolan, a także łokci i barków [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Zajęcie stawów może przejawiać się nieswoistymi objawami, takimi jak: sztywność, obrzęk i ból [5, 6]. Najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego zajęcia stawów w przebiegu hemochromatozy jest zajęcie stawów biodrowych, które wymaga nierzadko interwencji ortopedycznej [7]. U części chorych występuje chondrokalcynoza z objawami mogącymi przypominać napady dny moczanowej (tzw. pseudodna) wywołana przez kryształy pirofosforanów wapnia, odkładające się w synovium, głównie w stawach kolanowych [5, 6]. Na zajęcie stawów i rozwój zmian stawowych nie ma wpływu leczenie krwiopustami. Dotychczas nie ustalono leczenia swoistego w tym typie zapalenia stawów, więc postuluje się stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, a przy współistnieniu dny moczanowej rzekomej zaleca się postępowanie typowe [1, 2, 3, 4, 8].

W wykonanych badaniach radiologicznych nie stwierdzono żadnych istotnych zmian. W innych pracach zajmujących się tym zagadnieniem nie opisuje się również zmian charakterystycznych dla hemochromatozy. W badaniu radiologicznym stawów u tych chorych opisywano torbiele o wymiarach około 1–3 mm, dobrze odgraniczone cysty ze sklerotycznym brzegiem w obszarach podchrzęstnych głowy kości śródrečna [4, 6]. Nie opisywano nadżerek, co może być jednym z elementów różnicujących zmiany stawowe w przebiegu hemochromatozy ze zmianami opisywanymi w przebiegu RZS. W stawach biodrowych opisywano pogrubienie szpary stawowej, ścięnczenie chrząstki stawowej, osteofity, zwłóknienie dachu panewki stawu, rozrzedzenie

struktury kostnej w głowie kości udowej w okolicy podchrzęstnej i bez jej spłaszczenia [7].

Dla rozpoznania hemochromatozy stawów istotne jest czasami wykonanie badania histopatologicznego błony maziowej, w którym stwierdza się ogniskowe odkładanie złogów hemosyderyny w komórkach błony wewnętrznej, komórkach fagocytykujących podścieliska, chrząstce stawowej oraz proliferację komórek błony maziowej, co potwierdza zapalny charakter zmian w stawach [4, 9, 10]. Badanie to jest także pomocne przy różnicowaniu z RZS, gdzie dochodzi także do odkładania się złogów żelaza w błonie maziowej stawów, przy czym w odróżnieniu od hemochromatozy odkłada się ono w ścianach naczyń zaopatrujących błonę maziową pod proliferującymi komórkami podścieliska i głębiej w tkance chrzęstnej. Ponadto u 1/3 chorych na RZS poziom związanego żelaza w chrząstce stawowej jest podwyższony, ale nigdy nie tyle, ile w przebiegu hemochromatozy [5, 9].

Mniejsze znaczenie ma badanie histopatologiczne kości. W badaniu histopatologicznym głów kości udowych usuniętych podczas operacji alloplastyki powyższych stawów odwarstwienie i oddzielenie chrząstki stawowej od powierzchni kości [7]. Zaobserwowano także, że zawartość żelaza w błonie maziowej stawów koreluje z jego ilością w całym organizmie i podczas leczenia krwioupuściami zmienia się odpowiednio do redukcji zgromadzonego w ustroju pierwiastka [9]. Nie wykonano tego badania u chorego ze względu na rozpoznanie z biopsji wątroby.

Leczenie hemochromatozy polega na obniżeniu zawartości żelaza ogólnoustrojowego do wartości będących w zakresie normy. Stosuje się w tym celu krwioupuściami, a u chorych z przeciwwskazaniami do tego typu zabiegów desferoksaminę [11]. Zaobserwowano, że z wiekiem narastają u pacjentów zmiany stawowe, pomimo znacznej redukcji żelaza ogólnoustrojowego osiągniętej krwioupuściami i zahamowania postępu zmian narządowych w przebiegu hemochromatozy [5, 4, 8]. W przypadku hemofilii, w której dochodzi do wylewów krwi do jam stawowych i depozycji żelaza, co zapoczątkowuje proces zapalny w obrębie błony maziowej, a tym samym do destrukcji chrząstek, zniszczenia stawu i następnego inwalidztwa stosuje się synowektomię lub synowięrtęzę. Zabieg ten chroni przed zniszczeniem zajętych stawów. Być może powyższe postępowanie mogłoby zapobiec lub zmniejszyć dolegliwości stawowe u pacjentów

z hemochromatozą, w przypadku której można się dopatrywać podobnego patomechanizmu zapalenia stawów.

Podsumowując, u opisywanego chorego z uwagi na stwierdzoną wcześniej niewielką transaminazemię, której etiologii pomimo diagnostyki hepatologicznej nie ustalono, w diagnostyce różnicowej zgłaszanych dolegliwości stawowych uwzględniono hemochromatozę. Z uwagi na charakterystyczne zajęcie stawów w scyntygrafi kośćca oraz wynik badania stężenia żelaza i saturacji transferryny wysunięto podejrzenie hemochromatozy i ustalono wskazania do wykonania biopsji wątroby. Pacjent obecnie leczony jest cyklicznie krwioupuściami.

Piśmiennictwo

1. *Powell L.W.*: Hemochromatosis, Harrison's Principles of Internal Medicine. Eds: D.L. Kasper, A.S. Fauci, D.L. Longo, E. Braunwald, S.L. Haase, J.L. Jameson. McGraw-Hill Company, New York 2005.
2. *Niederer C., Fischer R., Purschel A., Stremmel W., Haussinger D., Strohmeyer G.*: Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. Gastroenterology, 1996, 110, 1107–1119.
3. *McCurdie I., Perry D.*: Haemochromatosis and exercise related joint pains. BMJ 1999, 318, 449–451.
4. *Ines L.S., da Silva J.A.P., Malcata A.B., Porto A.L.*: Arthropathy of genetic hemochromatosis: a major and distinctive manifestation of disease. Clin. Exp. Rheumatol. 2001, 19, 98–102.
5. *von Kempis J.*: Arthropathy in hereditary hemochromatosis. Curr. Opin. Rheumatol. 2001, 13, 80–83.
6. *Dymock I.W., Hamilton E.B.D., Laws J.W., Williams R.*: Arthropathy of haemochromatosis clinical and radiological analysis of 63 patients with iron overload. Ann. Rheum. Dis. 1970, 29, 469–476.
7. *Axford J.S., Bomford A., Revell P., Watt I., Williams R.*: Hamilton EBD Hip arthropathy in genetic hemochromatosis radiographic and histologic features. Arth. and Rheum. 1991, 34 (3), 357–361.
8. *Hamilton E.B.D., Bomford A.B., Laws J.W., Williams R.*: The natural history of arthritis in idiopathic haemochromatosis: progression of clinical and radiological features over ten years. Q. J. Med. 1981, 199, 321–329.
9. *Walker R.J., Dymock I.W., Ansell I.D., Hamilton E.B.D., Williams R.*: Synovial biopsy in haemochromatosis arthropathy histological findings and iron deposition in relation to total body iron overload. Ann. Rheum. Dis. 1972, 31, 98–102.
10. *Schumacher H.R.*: Articular cartilage in the degenerative arthropathy of haemochromatosis. Arth. and Rheum. 1982, 25 (12), 1460–1468.
11. *Zdziarska B., Urański I.*: Podskórne stosowanie deferoksaminy u pacjenta z panmielopatią i hemosyderozą poprzetoczeniową. Pol. Arch. Med. Wew. 1987, 78 (1), 48–51.

MARIUSZ J. PUSZCZEWICZ, ALEKSANDRA TUCHOCKA-PIOTROWSKA,
DOMINIK MAJEWSKI, ALEKSANDRA KOŁCZEWSKA

PRZYPADEK WSPÓŁWYSTĘPOWANIA MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW I STWARDNIENIA ROZSIANEGO

COINCIDENCE OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS AND MULTIPLE SCLEROSIS: CASE REPORT

Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego
ul. 28 Czerwca 1956 roku 135/147, 61-545 Poznań
Kierownik: dr hab. n. med. *Mariusz J. Puszczewicz*

Summary

Introduction: Juvenile idiopathic arthritis is a systemic pathology of connective tissue characterized by a chronic inflammatory process with an autoimmune background whereas multiple sclerosis is a demyelination disease with an important role of immune disorders in its pathogenesis. The etiology in both cases remains unknown. The coincidence of juvenile idiopathic arthritis and multiple sclerosis was described in just a few patients.

Material and methods: We now report on a 31-year-old woman with juvenile idiopathic arthritis and multiple sclerosis. In the present case, the main problem was to find the right proper medication for a very aggressive course of multiple sclerosis and for arthritis.

Result: Treatment with interferon- β and methylprednisolone led to remission with just minor side-effects.

Key words: juvenile idiopathic arthritis – multiple sclerosis – interferon.

Etiologia obu chorób jest nieznana. Współwystępowanie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i stwardnienia rozlanego opisano zaledwie u kilku osób.

Material i metody: W pracy przedstawiono przypadek 31-letniej pacjentki z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, u której stwierdzono również objawy stwardnienia rozlanego. Z powodu agresywnego przebiegu stwardnienia rozlanego u chorej rozważono leczenie interferonem- β . Z uwagi na wątpliwe efekty wcześniejszych prób leczenia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów interferonem- γ oraz możliwość pojawienia się objawów niepożądanych, rozważano celowość powyższej terapii.

Wynik: Wstępne badania kliniczne wykazały ich skuteczność oraz nieznaczne objawy niepożądane. U chorej zastosowano wymienione leczenie z dobrym efektem klinicznym.

Hasła: młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów – stwardnienie rozlane – interferon.

Streszczenie

Wstęp: Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów należy do układowych chorób tkanki łącznej. Charakteryzuje się ono przewlekłym procesem zapalnym o podłożu autoimmunologicznym. Stwardnienie rozlane jest jednostką z grupy chorób demielinizacyjnych, w których zaburzenia immunologiczne odgrywają istotne znaczenie w patogenecie.

Wstęp

Stwardnienie rozlane jest wolno postępującą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, którą charakteryzuje tworzenie się rozszanych ognisk demielinizacji w mózgu i rdzeniu kręgowym, powodujących wieloogniskowe zróżnicowane objawy neurologiczne. Przebiega zwykle pod postacią „rzutów” (zaostreń) i okresów remisji choroby. Natomiast młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów na-

leży do układowych chorób tkanki łącznej. Charakteryzuje się ono przewlekłym procesem zapalnym o podłożu autoimmunologicznym. W przebiegu stwardnienia rozsianego, należącego do grupy chorób demielinizacyjnych, stwierdza się także liczne zaburzenia immunologiczne, które mają istotne znaczenie w patogenezie choroby [1, 2, 3]. O udziale procesu autoimmunizacyjnego w przebiegu stwardnienia rozsianego świadczy obecność autoprzeciwciał w surowicy krwi chorych [4] oraz pośrednio wskazywać może współwystępowanie chorób autoimmunologicznych [5, 6, 7]. Jednoczesne występowanie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i stwardnienia rozsianego opisano zaledwie u kilku osób [8, 9].

Celem pracy było przedstawienie przypadku 31-letniej chorej, u której stwierdzono współwystępowanie obu chorób. Z powodu dużej aktywności klinicznej stwardnienia rozsianego oraz jednoczesnego nasilenia dolegliwości w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, zaistniały trudności z wyborem optymalnego postępowania terapeutycznego.

Material i metody

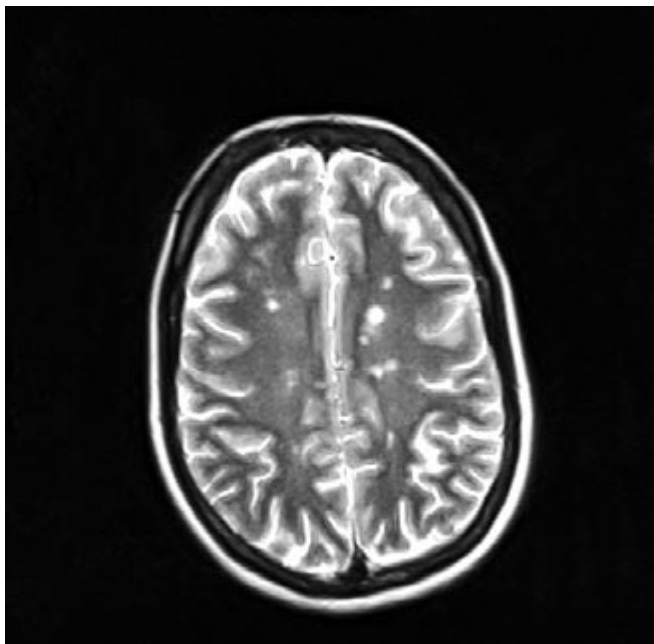
Chora, lat 31, ekonomistka, zgłosiła się do Poradni Reumatologicznej z powodu nasilenia dolegliwości stawowych w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów celem ustalenia optymalnego leczenia. Choroba rozpoczęła się w 6. roku życia, typowo dla młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Zastosowano wówczas leczenie glikokortykosteroidami oraz lekami antymalarycznymi. Następnie, z uwagi na dużą aktywność procesu zapalnego, zalecono metotreksat w dawce 7,5 mg/tydzień, uzyskując remisję choroby. W grudniu 2001 r. chora postanowiła zaniechać dotychczasowego leczenia. Powodem tego było bardzo dobre samopoczucie oraz chęć posiadania potomstwa. Do 2003 r. chora czuła się bardzo dobrze. W lutym 2003 r. pojawiły się zaburzenia równowagi utrudniające poruszanie się, uogólnione bóle stawów oraz pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego. Zgłosiła się do lekarza reumatologa. Jako przyczynę dolegliwości rozważano wówczas zmiany neurologiczne w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Brano również pod uwagę „rzut” reumatoidalnego zapalenia stawów oraz podwichnięcie zęba obrotnika, jako efekt braku leczenia hamującego lub dodatkowe zaburzenia neurologiczne, niebędące wynikiem choroby podstawowej. W maju 2003 r. chora zaszła w ciążę, a wcześniejsze objawy całkowicie ustąpiły. W 2004 r. urodziła siłami natury zdrowe dziecko. W tym samym roku dwukrotnie pojawiły się objawy pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego. Po konsultacji lekarz neurolog wysunął podejrzenie stwardnienia rozsianego i zalecił MRI głowy, które wykonano we wrześniu 2004 r. Badanie wykazało prawidłową szerokość układu komorowego, brak cech przemieszczenia i ucisku komór oraz prawidłowe przestrzenie podpajęczynówkowe na sklepieniach mózgu. W obrazach

T2- i PD-zależnych stwierdzono liczne rozsiane zmiany ogniskowe o charakterze ognisk demielinizacji, o średnicy około 1,2 cm. Zmiany zlokalizowane były głównie podkorowo (ryc. 1), przykomorowo (ryc. 2), w lewym konarze (ryc. 3) oraz w lewej półkuli mózgu (ryc. 4). W 2005 r. pacjentka została hospitalizowana w Klinice Neurologii w Poznaniu, gdzie na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego oraz badań dodatkowych potwierdzono rozpoznanie stwardnienia rozsianego. Chorej zaproponowano wówczas leczenie interferonem- β (Rebif) oraz wdrożono glikokortykosteroidy (metylprednisolon – 8 mg). W trakcie kuracji interferonem- β pojawiły się niesymetryczne bóle i obrzęki stawów łokciowych i kolanowych, dreszcze oraz bóle głowy. Z powodu tych objawów chora zgłosiła się do poradni przy Klinice Reumatologiczno-Rehabilitacyjnej i Chorób Wewnętrznych w Poznaniu. W badaniu przedmiotowym stwierdzono wówczas błąd powłok ciała, niskorosłość, cechy niedorozwoju żuchwy (twarz ptasia), zniekształcenia stawów rąk i stóp typowe dla młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, obrzęki stawów skokowych i łokciowych. Przeprowadzono badania laboratoryjne i uzyskano następujące wyniki: OB – 31 mm/h, CRP – 4,48 mg/L, morfologia: Hb – 7,3 mmol/L, eryocyty – 4,2 T/L, HcT – 37,5 l/L, leukocyty – 6,9 G/L, płytki krwi – 308 G/L, badanie ogólne moczu – bez istotnych zmian, czynnik reumatoidalny – 9,4 UI/mL.

Na podstawie obrazu klinicznego, badań dodatkowych oraz doniesień literaturowych zalecono chorej kontynuację leczenia interferonem- β . Obecnie stan ogólny chorej jest bardzo dobry, brak postępu zmian o charakterze stwardnienia rozsianego oraz cech „rzutu” choroby podstawowej.

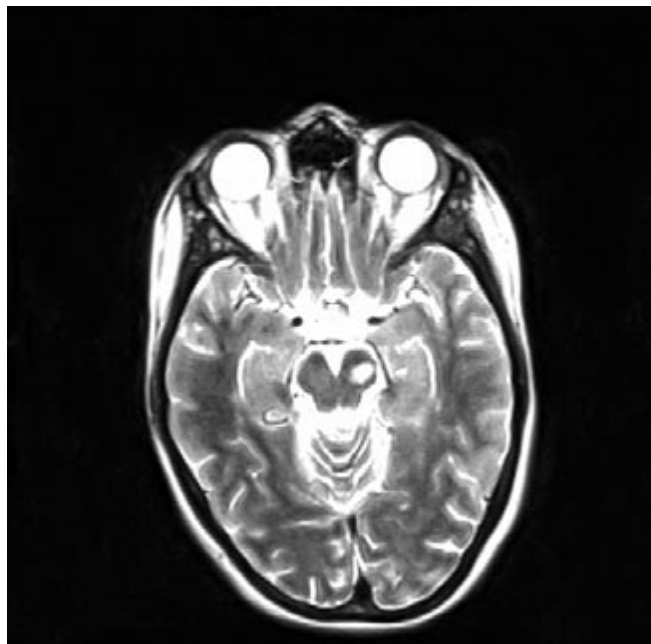
Dyskusja

Współwystępowanie stwardnienia rozsianego i chorób autoimmunologicznych jest powszechnie znane [3, 5, 6]. *Heinzle i wsp.* przebadali 400 rodzin osób chorych na stwardnienie rozsiane i u 56 osób stwierdzili cechy towarzyszącej choroby autoimmunologicznej. U 5/56 (9%) chorych zaobserwowano reumatoidalne zapalenie stawów. Interesujące jest, że u żadnej z tych rodzin nie wykazano kolejnego przypadku stwardnienia rozsianego [10]. Niewiele jest przypadków jednoczesnego występowania młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i stwardnienia rozsianego. *Toussiro i wsp.* zaobserwowali zaledwie jeden przypadek współwystępowania obu chorób spośród 14 opisanych pacjentów [9]. W pracy własnej opisano chorą, u której obie jednostki chorobowe rozpoznano niezależnie. Jest to kolejny przypadek współwystępowania jednostek chorobowych opisany w światowej literaturze. U chorej dodatkowym problemem były objawy kliniczne, które wystąpiły podczas początkowego okresu leczenia interferonem- β . Nasuwały się wówczas liczne pytania, m.in. czy bóle i obrzęki stawów są objawem „rzutu” reumatoidalnego zapalenia stawów, czy są to jedynie objawy niepożądane zastosowanej tera-



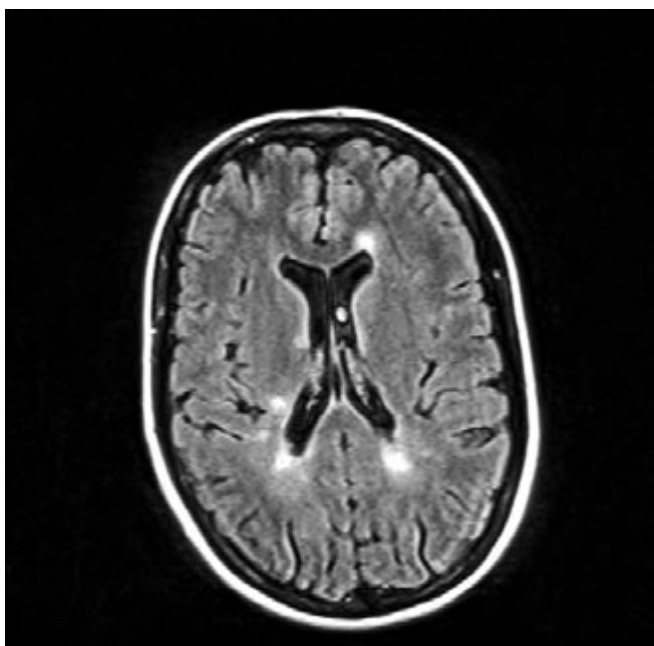
Ryc. 1. Ogniska demielinizacji znajdujące się podkorowo

Fig. 1. Subcortical demyelination plaques



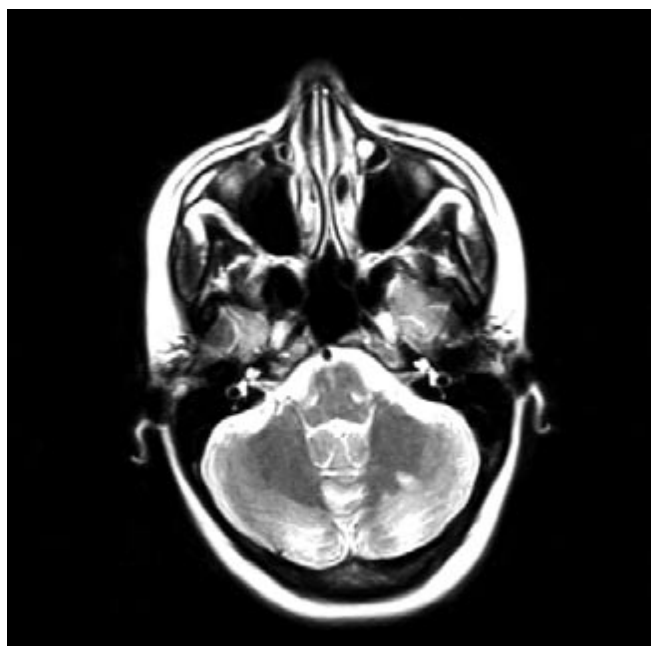
Ryc. 3. Ognisko demielinizacji znajdujące się w lewym konarze mózgu

Fig. 3. Demyelination plaque in the left cerebral peduncle



Ryc. 2. Ogniska demielinizacji znajdujące się przykomorowo

Fig. 2. Periventricular demyelination plaques



Ryc. 4. Ognisko demielinizacji znajdujące się w lewej półkuli mózdzku

Fig. 4. Demyelination plaque in the left cerebellar hemisphere

pii. Z uwagi na charakter zajętych stawów, brak sztywności porannej i stanów podgorączkowych, a także na niską aktywność procesu zapalnego w badaniach dodatkowych można stwierdzić, że były to raczej objawy niepożądane. Najistotniejszym jednak problemem było to, czy należy kontynuować leczenie interferonem- β i czy należy wdrożyć leczenie hamujące, aby nie doszło do nasilenia choroby podstawowej. Z dostępnych danych wynika, że interferonem- β leczono także chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Genovese i wsp. [11] interferonem- β -1a podali 22 chorym na reumatoidalne zapalenie stawów, stwierdzając, że lek jest bezpieczny, dobrze tolerowany, jednak nie powoduje istotnej

poprawy parametrów klinicznych i laboratoryjnych. Autorzy ci postulują, że należy badania przeprowadzić na większej liczbie chorych, by ostatecznie określić jego skuteczność.

Na zakończenie rodzi się pytanie: co dalej z chora? Wydaje się, że jest ona obecnie w stanie remisji zarówno młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jak i stwardnienia rozsianego. W przypadku, gdyby pomimo dotychczasowego leczenia doszło do ponownego nasilenia objawów klinicznych, można ponownie wdrożyć leczenie dużymi dawkami metotreksatu lub rozważyć zastosowanie leków biologicznych, które są szeroko stosowane w leczeniu obu chorób [12].

Piśmiennictwo

1. *De Keyser J.*: Autoimmunity in multiple sclerosis. *Neurology*, 1988, 38, 371–374.
2. *Frohman E.M., Racke M.K., Raine C.S.*: Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354, 942–955.
3. *Tournier-Lasserre E., Bach J.F.*: The immunogenetics of myasthenia gravis, multiple sclerosis and their animal models. *J. Neuroimmunol.* 1993, 47, 103–114.
4. *Heinzle O. et al.*: Anticardiolipin antibodies in patients with multiple sclerosis do not represent a subgroup of patients according to clinical, familial, and biological characteristics. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2002, 72, 647–649.
5. *Aleman-Rodriguez M.J. et al.*: Autoimmune diseases and multiple sclerosis. *Rev. Neurol.* 2005, 40, 594–597.
6. *De Baker H.M. et al.*: Multiple sclerosis and autoimmune diseases. *Aus N Z Med.* 1972, 3, 256–260.
7. *Seyfert S. et al.*: Multiple sclerosis and other immunologic diseases. *Acta Neurol. Scand.* 1990, 81, 37–42.
8. *Attout H. et al.*: Rheumatoid arthritis and multiple sclerosis in the same patient. Two case-reports. *Rev. Rheum. Engl. Ed.* 1999, 66, 169–172.
9. *Toussiot E. et al.*: Association of rheumatoid arthritis with multiple sclerosis: report of 14 cases and discussion of its significance. *J. Rheumatol.* 2006, 33, 1027–1028.
10. *Heinzle O. et al.*: Autoimmune diseases in families of French patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 2000, 101, 36–40.
11. *Genovese M. et al.*: A randomized controlled trial of interferon-B-1a (Avonex) in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study. *Arthritis Res. Ther.* 2004, 6, 73–77.
12. *Ropper A.*: Selective treatment of multiple sclerosis. *N. Eng. J. Med.* 2006, 354, 965–967.

ALEKSANDRA TUCHOCKA-PIOTROWSKA, MARIUSZ PUSZCZEWICZ,
ALEKSANDRA KOŁCZEWSKA, DOMINIK MAJEWSKI

REAKCJA PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI JAKO PRZYCZYNA OBJAWÓW NAŚLADUJĄCYCH ZESPÓŁ SJÖGRENA – OPIS PRZYPADKU

GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE AS THE CAUSE OF SYMPTOMS MIMICKING SJÖGREN'S SYNDROME

Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego
ul. 28 Czerwca 1956 roku 135/147, 161-545 Poznań
Kierownik: dr hab. n. med. *Mariusz J. Puszczewicz*

Summary

A case of chronic graft-versus-host disease (chronic GvHD) mimicking symptoms associated with idiopathic Sjögren's syndrome is presented. Hypotheses on the pathophysiological origin of clinical syndromes associated with graft-versus-host disease are discussed.

K e y w o r d s: chronic graft-versus-host disease – Sjögren's syndrome – symptoms of dryness.

Streszczenie

Prezentowano opis przypadku przewlekłej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi naśladującej objawy towarzyszące idiopatycznemu zespołowi Sjögrena. Omówiono hipotezy, które dotyczyły podłoża patofizjologicznego zespołów klinicznych towarzyszących reakcji przeszczep przeciwko gospodarzowi.

H a s ł a: postać przewlekła choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi – zespół Sjögrena – objawy suchości.

Wstęp

Przeszczepy elementów krwiotwórczych polegają na transplantacji szpiku lub komórek macierzystych izolowanych z krwi obwodowej i stanowią metodę leczenia wielu chorób

nowotworowych, ciężkiego złożonego niedoboru odporności, wrodzonych chorób spichrzeniowych, osteopetrozy i uszkodzeń szpiku spowodowanych chemioterapią guzów litych, a w ostatnim czasie również niektórych chorób autoimmunologicznych. Warunkiem powodzenia zabiegu jest pokonanie dwóch zasadniczych barier: odrzucenia przeszczepu przez organizm biorcy i choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (*graft versus host disease* – GvHD). Istotą GvHD jest reakcja immunologiczna kompetentnych limfocytów T dawcy z antygenami biorcy znajdującego się w stanie immunosupresji. Zapobieganie jej wystąpieniu i opanowywanie objawów stanowią podstawowy problem związany z przeszczepianiem tkanek allogenicznym, choć, co zaskakujące, również przeszczepy syngeniczne (od bliźniaka jednojajowego) lub autologiczne nie są wolne od tego rodzaju powikłania. Pomimo że wprowadzenie do terapii cyklosporyny we wczesnych latach 80. XX w. zredukowało w znaczącym stopniu częstość i nasilenie GvHD, zespół ten nadal stanowi podstawową przyczynę śmiertelności po przeszczepie szpiku allogenicznego. Wyróżnia się postać ostrą GvHD, ujawniającą się w ciągu pierwszych 100 dni po przeszczepie oraz postać przewlekłą, rozwijającą się po tym czasie u około 30–60% biorców [1]. Przewlekła GvHD jest najczęściej poprzedzona objawami „ostrymi”, ale w 20% przypadków stanowi pierwszą manifestację choroby. Stanowi obecnie główne powikłanie poprzyszczepowe, przybiera postać przypominającą niektóre choroby autoimmunologiczne, w tym: twardzinę układową, zespół Sjögrena, pierwotną marskość żółciową, miastenię, zapalenie wielomięśniowe, jest przyczyną niedokrwistości autoimmunohemolitycznej, małopłytkowości autoimmunologicznej czy schorzeń tarczycy typu choroba

Gravesa–Basedowa lub zapalenie Hashimoto [2]. Patofizjologia tych zaburzeń pozostaje jeszcze nie do końca wyjaśniona. Wskazuje się bowiem na rolę limfocytów autoreaktywnych, mikrochimeryzmu związanego z obecnością przetrwałych komórek pochodzenia płodowego lub macicznego, krzyżowych reakcji immunologicznych lub przeszczepianych wraz z komórkami hematopoetycznymi klonów autoreaktywnych dawcy (odporność adopcynna) [1].

Poniżej przedstawiono opis przypadku chorego, u którego przewlekła postać GVHD wykazywała cechy jednej z układowych chorób tkanki łącznej – zespołu Sjögrena.

Opis przypadku

Do kliniki, z powodu nasilających się od 4 miesięcy dolegliwości bólowych i obrzęku ślinianek przyusznych, stanów podgorączkowych do 38°C, odczucia suchości w jamie ustnej i „piasku” pod powiekami, wędrujących bólów stawów oraz suchego, napadowego kaszlu został przyjęty 45-letni mężczyzna, pracownik fizyczny zakładu pracy chronionej.

W badaniu podmiotowym stwierdzono:

- przewlekłą białaczkę szpikową, rozpoznaną 9 lat wcześniej (rozpoznanie przypadkowe, chory bez dolegliwości), leczoną w 2 miesiące po rozpoznaniu allogenicznym przeszczepem szpiku od dawcy rodzinnego (35-letnia siostra), poprzedzonym megachemioterapią wg schematu BuCy-2, powikłaną ostrą reakcją przeszczep przeciwko gospodarzowi I° – z tego powodu terapia prednizonem, cyklosporyną A, metotreksatem; w następstwie cukrzycy jatrogenna wymagająca insulinoterapii;

- od 7 lat nawracające epizody ostrego zapalenia oskrzeli z towarzyszącą obturacją, 6 lat wcześniej zapalenie wątroby o niezidentyfikowanej przyczynie oraz przed 3 laty przewlekłe zapalenie obu zatok szczękowych i komórek sitowych po stronie lewej, z tego powodu plastyka operacyjna przegrody nosa, usunięcie komórek sitowych przednich po stronie lewej, poszerzenie ujść zatok szczękowych; ponadto od kilkunastu lat nawracająca kamica nerkowa;

- w wywiadzie odległym: 18 lat wcześniej bóle i obrzęki stawów stóp oraz stawu kolanowego prawego, utrzymujące się przez kilka miesięcy; w badaniach laboratoryjnych ANA 1/40, OB 55 mm/h rozpoznawano seronegatywne zapalenie stawów, przez 4 miesiące chory leczony NLPZ, kinezyterapią, następnie D-penicylaminą (Cuprenilem) – 1 tabl./dobę przez 2 miesiące.

Stwierdzono:

- W badaniu przedmiotowym w chwili przyjęcia: zmiany skórne o charakterze odbarwień przypominających vitiligo, umiejscowionych na tułowiu, głowie i przedramionach, obustronnie obrzęk okolicy ślinianek przyusznych, wyraźniejszy po stronie lewej, podsychające śluzówki jamy ustnej, bolesność ruchową i krepitacje towarzyszące ruchom w stawie ramiennym po stronie prawej.

- W badaniach laboratoryjnych: OB 20 mm/h; Hgb 14, L g/dL; E 4,91 T/L; L 7,4 G/L; Hct 42,7%; Plt 445 G/L;

w rozmazie krwi obwodowej: granulocyty z jądrem pałeczkowatym – 2%, granulocyty z jądrem segmentowanym – 30%, eozynofile – 3%, limfocyty – 57%, monocyty – 6%, bazofile – 2%; AlAT 35,0 U/L (norma < 30); AspAT 26,0 U/L (norma < 31); CRP < 4,8 mg/L; białko całkowite 89,8 g/L; w badaniu ogólnym moczu białko 95 mg/L.

- W badaniu elektroforetycznym białek surowicy: albuminy 49,05%, globuliny α_1 4,51%, globuliny α_2 9,04%, globuliny β 11,4%, globuliny γ 25,99%.

- RTG klatki piersiowej: obraz w granicach normy.

- USG ślinianek przyusznych: obustronnie gruczoły niepowiększone, o zmienionej strukturze, z licznymi drobnymi zmianami cystycznymi (do 5 mm średnicy), zawierającymi gęstą treść płynną; ech złożów śródmiąższowych oraz w przewodach wyprowadzających nie stwierdzono; wzmożone unaczynienie gruczołu; zmiany znacznie wyraźniej zaznaczone po stronie lewej.

- Test Schirmera: oko prawe – 4 mm, oko lewe – 3 mm.

- RTG stawów barkowych i stawów rąk – bez zmian.

- USG jamy brzusznej – miernie powiększona wątroba o jednorodnej echogeniczności, w rzucie górnego kielicha lewej nerki złoż kamicy średnicy 4 mm.

Nie stwierdzono obecności czynnika reumatoidalnego (metodą Waalera i Rosego oraz metodą wiązania lateksu), przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), przeciwciał przeciwko rozpuszczalnym antygenom jądrowym (ENA), przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA), przeciwciał przeciwko mięśniom gładkim (ASMA), przeciwciał przeciwmitochondrialnych (AMA), przeciwciał przeciw mikrosomom wątroby i nerek (LKM); HBs Ag – ujemny, anty-HCV – ujemne, HCV-RNA – nieobecne, CMV IgM – ujemne, CMV IgG – ujemne.

Uwzględniając całokształt obrazu podmiotowego, przedmiotowego oraz wyników badań dodatkowych, rozpoznano przewlekłą reakcję przeszczep przeciwko gospodarzowi występującą pod postacią zespołu naśladującego chorobę Sjögrena.

W leczeniu zastosowano niesteroidowe leki przeciwzapalne (diklofenak 2 × 50–100 mg w razie nasilenia obrzęku gruczołów ślinowych), gastroprotekcję pantoprazol 20 mg/dobę, suplementację łez i śliny oraz utrzymano dotychczasową insulinoterapię. W trakcie wizyty kontrolnej po upływie 2 miesięcy chory zgłaszał istotną poprawę samopoczucia, sporadycznie występujące obrzmienie jednej ze ślinianek przyusznych z ewakuacją gęstej przezroczystej treści w odpowiedzi na masaż gruczołu, rzadkie epizody pieczenia pod powiekami skłaniające do konieczności suplementowania sztucznych łez (1 × na 2 tygodnie).

Dyskusja

Allogeniczne przeszczepy komórek układu krwiotwórczego są coraz powszechniej wykorzystywane w leczeniu

chorób hematologicznych. Obecnie żadne wstępne postępowanie terapeutyczne podejmowane przed przeszczepem nie zapobiega wystarczająco skutecznie rozwojowi choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, stanowiącej jego główne powikłanie. Jak wspomniano powyżej, przewlekła choroba GVH może naśladować niektóre choroby autoimmunologiczne, przypominając zespół „nakładania” ze zmianami skórnymi podobnymi do spotykanych zarówno w toczniu układowym, jak i twardzinie, objawami zespołu suchości wraz z destrukcyjną cholangiopatią i cholestazą, zapaleniem mięśni, błon surowiczych i zarostowym zapaleniem oskrzeli [2]. Z powodu podobieństw pomiędzy przewlekłą postacią GvHD, ograniczoną twardziną układową (dawny CREST) i pierwotną marskością żółciową, ta pierwsza bywa uważana za „zespół suchego gruczołu” [3].

W ostatnich latach komórki macierzyste pozyskiwane z krwi obwodowej (*peripheral-blood stem-cell* – PBSC) w dużej mierze zastępują szpik kostny jako materiał przeszczepiany, stanowiąc preferowane źródło autologicznych komórek macierzystych. Przyczyniły się do tego: stosunkowa łatwość ich pozyskiwania, szybsza kinetyka procedury transplantacyjnej i względy natury ekonomicznej. Na podstawie przeprowadzonej niedawno kompleksowej metaanalizy kilkunastu badań opierających się na przeszczepach szpiku kostnego i PBSC wykazano jednak, że zarówno ostry, jak i przewlekły zespół GVH są częstsze w przypadku wykorzystania tego drugiego źródła komórek krwiotwórczych [4]. Względne ryzyko *relative risk* rozwoju postaci ostrej po przeszczepie PBSC w porównaniu z transplantacją szpiku kostnego wyniosło 1,16, podczas gdy dla postaci przewlekłej 1,53. Tę wyraźną dla przewlekłej GvHD różnicę tłumaczy się większym ładunkiem przeszczepianych wraz z PBSC komórek T, dojrzałych i immunokompetentnych. Prawdopodobnie z tego samego powodu procedura PB SCT (PBSC *transplantation*) wiązała się z tendencją do mniejszej częstości nawrotów procesu rozrostowego.

Do innych czynników ryzyka wystąpienia przewlekłej GvHD należą przede wszystkim: podeszły wiek dawcy i biorcy, niezgodność w układzie HLA, uprzednie przetoczenia leukocytów dawcy, przeszczepianie od kobiety do mężczyzny, przebyta ostra choroba GvHD po transplantacji (> II°), stosowanie dużych dawek promieniowania.

U opisywanego w doniesieniu chorego przewlekła postać GvHD pojawiła się po przeszczepie szpiku kostnego (a nie komórek hematopoetycznych krwi obwodowej) od dawcy rodzinnego, w dość odległym odstępie czasowym, bo po 8,5 latach. Znaczący był również fakt otrzymania przeszczepu od kobiety (siostra) oraz przebycia ostrej postaci choroby GvHD, choć o niewielkim nasileniu (I°). Wiek biorcy i dawcy nie stanowił w tym przypadku dodatkowego czynnika ryzyka.

Zgodnie ze zrewidowaną wersją kryteriów klasyfikacyjnych zespołu Sjögrena [5] choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi stanowi kryterium wykluczające jego rozpoznanie. W prezentowanym przypadku mężczyzna nie wyraził zgody na biopsję gruczołów ślinowych, ale obraz

ultrasonograficzny przyusznic, objawy kliniczne oraz wynik testu Schirmera silnie sugerowały istnienie zespołu suchości naśladowanego samoistną chorobą Sjögrena. W tego typu przypadkach przewlekłej postaci GvHD bardzo przydatnym z uwagi na swoją czułość, a przy tym nieinwazyjnym badaniem, okazuje się również wykonywanie skanów gruczołów ślinowych uwidaczniające patologiczny wychwyty cytrynianu galu-67 [6].

U chorych po przeszczepach wcześniej występująca suchość w jamie ustnej może być wynikiem radioterapii. W przebiegu GvHD natomiast przewlekła kserostomia z kseroftalmią rozwijają się zwykle począwszy od piątego miesiąca po zabiegu. W obrazie histopatologicznym gruczołów ślinowych naciek limfocytarny jest umiarkowany i rozproszony w przeciwieństwie do obserwowanego w zespole Sjögrena, gdzie charakteryzuje go większa intensywność i przykanalikowe rozmieszczenie [1]. Przeważa martwica nabłonka kanalików z obecnością limfocytów w przeciwieństwie do twardziny układowej czy zespołu Sjögrena, gdzie dominują kolejno: zapalenie, a następnie stwardnienie.

Jednym z głównych narządów docelowych reakcji GvHD jest skóra. Zmiany powstające w jej obrębie bywają pierwszymi objawami tego zespołu i mogą stwarzać okazję do odpowiednio wczesnego rozpoznania. W ostrej fazie mają postać rumieniowej, plamisto-grudkowej wysypki na twarzy, powierzchni dłoniowej rąk i podeszwowej stóp. Wykwity mogą się rozprzestrzeniać, przypominając wysypkę płoniczą, a w niektórych przypadkach ciężką nekrolizę naskórka w zespole Lyella. W fazie zmian przewlekłych wyodrębnia się dwa stadia. Wczesne charakteryzuje się obrazem klinicznym i histologicznym podobnym do liszaja płaskiego (*lichen planus*), częstej dermatozy uważanej za rezultat przewlekłego immunologicznego uszkodzenia naskórka. Po wygaśnięciu stadium wczesnego mogą się pojawiać zmiany zanikowe, w ciężkiej postaci opisywane jako poikiloderma. Istotą późnego stadium przewlekłych zmian skórnych jest natomiast zagęszczenie włókien kolagenowych, które u niektórych pacjentów doprowadza do stwardnienia i obrazu przypominającego twardzinę skóry [7]. Opisywany przez autorów chory doświadczył ostrej reakcji GvHD z typowymi dla niej objawami skórnymi, po czym w fazie przewlekłej prezentował pojedyncze, rozsiane zmiany o charakterze plam bielaczych.

W chwili przyjęcia nie stwierdzono u pacjenta objawów aktywnego zapalenia stawów, a jedynie ból na ucisk i trzeszczenia w stawach. W jednym z doświadczalnych modeli zwierzęcych poprzez indukcję układowej reakcji GvHD, u myszy F1 z iniekcją H-2-niezgodnej macierzystej linii limfocytów T uzyskiwano rozwój przewlekłego postępującego zapalenia wielostawowego i objawów narządowych przypominających ludzkie reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) oraz inne układowe choroby tkanki łącznej [8]. Histologicznie zapalenie stawów charakteryzowało się okołostawowymi i maziówkowymi naciekami limfoidalnymi, proliferacją błony maziowej i formowaniem łuszczyki, co w ciężkich przypadkach doprowadzało do powstawania

nadżerek stawowych i destrukcji kości. Obserwowano również zmiany przystawowe w postaci: nacieków okołonaczyniowych, zapalenia pochewek ścięgien, mięśni, tworzenia guzków zapalnych (podmaziówkowych, okołostawowych i podskórnych). Nacieki składały się głównie z komórek jednojądrzastych, w tym limfocytów. Poza objawami przypominającymi RZS myszy prezentowały również zmiany typowe dla zespołu Sjögrena (w gruczołach ślinowych okołoprzewodowe nacieki limfocytów Th, niekiedy z destrukcją zrazików i włóknieniem), nacieki limfatyczne wokół naczyń i kanalików żółciowych (okresowo postępujące w kierunku stwardniającego zapalenia dróg żółciowych oraz pierwotnej marskości żółciowej), zmiany skórne przypominające twardzinę, a także zapalenie kłębuszków nerkowych spowodowane kompleksami immunologicznymi. U większości myszy tym patologicznym zjawiskom towarzyszyła stymulacja limfatyczna o stopniu nasilenia umiarkowanym do dużego i/lub rozwój chłoniaka.

U opisywanego chorego podwyższona aktywność aminotransferaz stwierdzana przy przyjęciu i w wywiadzie mogłaby sugerować równoczesne zajęcie wątroby, dość częste w przebiegu GvHD, choć łagodnie wyrażone. Nie odnotowano obecności przeciwciał AMA, LKM bądź ASMA.

Podobieństwa obrazu klinicznego przewlekłej postaci GvHD i niektórych chorób układowych tkanki łącznej skłoniły zespół badaczy francuskich do przeprowadzenia analizy profilu autoprzeciwciał towarzyszących tym dwóm grupom zespołów chorobowych [9]. Porównano pod tym względem 28 pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego, w tym 21 prezentujących objawy przewlekłej postaci GvHD z 82 chorymi na twardzinę (uogólnioną i ograniczoną – dawny zespół CREST) i 48 z idiopatycznym zespołem Sjögrena. Okazało się, że pomimo licznych analogii w zakresie manifestacji klinicznych, profil autoprzeciwciał różnił się znacząco. Przeciwciała ANA, ASMA i AMA występowały odpowiednio u 80%, 82% i 14% chorych z zespołem GVHD. W tej grupie chorych nie stwierdzono jednak obecności przeciwciał przeciwko natywnemu DNA, rozpuszczalnemu antygenom jądrowym ani przeciwciał antycentromerowych. Przeciwciała przeciwnaskórkowe były obecne w 14% przypadków i towarzyszyły im objawy twardzinopodobne. Wszyscy chorzy z GvHD prezentowali zespół suchości i 80% spośród nich wykazywało obecność ANA. Przeciwciała ANA stwierdzono także u 85% pacjentów po przeszczepie bez GvHD i u wszystkich ośmiorga chorych z GvHD naśladującą twardzinę uogólnioną. Przeciwciała ANA posiadało 77% pacjentów z objawami przypominającymi dawny CREST. Obecności przeciwciał AMA nie towarzyszyły żadne objawy „wątrobowe”. Konkludując zatem, pomimo stwierdzenia dużego odsetka pacjentów z obecnymi przeciwciałami przeciwjądrowymi, nie wykazano pod tym względem znaczącej różnicy między chorymi z przewlekłą postacią GvHD i bez niej. Jąderkowy typ świecenia jąder komórkowych zaobserwowano u 41% chorych na GvHD (głównie w grupie pacjentów z objawami przypominającymi twardzinę) i u 38% osób z idiopatyczną twardziną układo-

wą, co stanowiłoby dowód na istnienie wspólnego procesu patofizjologicznego. Z drugiej jednak strony, przeciwciała antycentromerowe były nieobecne u pacjentów z GvHD naśladującą twardzinę ograniczoną, podczas gdy obserwowano je u 86% chorych na samoistny CREST. Przeciwciała przeciwjądrowych, podobnie jak anty-SS-A i anty-SS-B nie obserwowano u chorego z objawami zespołu suchości, co pozostaje w zgodzie z wynikami powyżej cytowanej pracy. Jej autorzy stwierdzali za to występowanie przeciwciał ASMA i AMA odpowiednio u 76% i 14% chorych z GVHD, choć nie towarzyszyły im cechy zajęcia wątroby. Obecność ASMA tłumaczono możliwym wpływem wirusowych i bakteryjnych infekcji, leków i stymulacji limfocytarnej. Podobne do przedstawionych powyżej wyników opublikował ten sam zespół naukowców w odniesieniu do liczniejszej grupy chorych (53 pacjentów z długim okresem przeżycia po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego), stwierdzając obecność przeciwciał ANA, ASMA, AMA u odpowiednio 62,2%, 49,0%, 11,3%. Przeciwciała przeciwko mikrosomom wątroby i nerek (LKM) oraz przeciwnaskórkowe odnotowano u, odpowiednio, 5,6% i 11,3% pacjentów [10]. Istnieją dość znaczne rozbieżności literaturowe w odniesieniu do częstości występowania przeciwciał przeciwjądrowych czy przeciwmitchondrialnych w przewlekłej postaci GVHD, zawierające się w przypadku tych ostatnich w przedziale od 0% do 81%. Autorzy pracy opartej na analizie grupy 89 chorych z przewlekłą postacią GVHD pod względem obecności różnych rodzajów autoprzeciwciał stwierdzili je w następującym odsetku surowic: 22,4% dla ANA, 25,8% dla ASMA, 10,1% dla przeciwciał antykardiolipinowych. Częstość występowania w przewlekłej GvHD innych autoprzeciwciał (czynnik reumatoidalny – 13%, anty-Jo-1 – 1,1%, ENA – 1,1%, anty-SS-A/SS-B – 0%, przeciwciała przeciwko rybosomalnemu białku P – 0%, przeciwko mieloperoksydazie – 2,2%, przeciwko proteinazie 3 – 1,1%, przeciwko mikrosomom wątroby i nerek – 2%, przeciw mikrosomom tarczycy – 2,2%) nie różniła się pod tym względem od grupy kontrolnej [11].

W 1966 roku *Billingham* sformułował podstawy fizjopatologiczne rozwoju GvHD, następnie stopniowo uzupełniane [12]. Opierały się one na spełnieniu 3 warunków: obecności w przeszczepianym materiale komórek immunokompetentnych w postaci dojrzałych limfocytów T dawcy, obecności w ustroju biorcy antygenów tkankowych nieobecnych u dawcy oraz niezdolności gospodarza–biorcy do rozwinięcia skutecznej odpowiedzi w celu zniszczenia komórek przeszczepu, co pozostaje konsekwencją immunosupresji stanowiącej przygotowanie do transplantacji. Złożonym procesem immunologicznym jest GvHD, w którym biorą udział limfocyty T, komórki NK i makrofagi. Ulegają one aktywacji spowodowanej różnicami antygenowymi między biorcą a przeszczepem, czego efektem jest produkcja cytokin pobudzających następnie kolejne komórki immunokompetentne. Ten model patofizjologiczny odnosi się do ostrej postaci GvHD. Znajomość mechanizmów przewlekłej GvHD nie jest tak jasna i w jej przypadku wskazuje się na

liczniesze czynniki sprawcze. Uszkodzenia grasicy związane z wiekiem, przygotowaniem biorcy do przeszczepu i ostrą postacią GvHD zmniejszają jej zdolność do selekcji pozytywnej i negatywnej, będąc przyczyną braku regulacji autoreaktywnych klonów limfocytów T [13]. Limfocyty te rozpoznają antygeny HLA klasy II, uwalniają szereg cytokin odpowiedzialnych m.in. za stymulację produkcji autoprzeciwciał, proliferacji fibroblastów i syntezy kolagenu. Odpowiedź immunologiczna towarzysząca przewlekłej postaci GvHD jest głównie typu Th2 [14]. Okres poprzyszczepowy sprzyja infekcjom, a niektóre z nich mogą u podatnych chorych wywierać wpływ immunogeny, jak to się dzieje m.in. w przypadku wirerii CMV. Powstaje wówczas molekuła CD13, będąca białkiem potencjalnie immunogennym. Przeciwciała anty-CD13 rozpoznają elementy tkankowe skóry i mają związek z wystąpieniem przewlekłej GvHD [15].

W ostatnich latach dużo uwagi poświęca się roli mikrochimeryzmu w genezie samoistnych chorób autoimmunologicznych [16]. W trakcie ciąży następuje dwukierunkowy transfer elementów komórkowych pomiędzy matką i płodem. Niewielka liczba takich komórek może przetrwać w ustroju obojga niekiedy przez kilka dziesiątków lat. Pacjenci po przeszczepach szpiku stają się natomiast tzw. chimerami kompletnymi, bowiem ich krążące komórki pochodzą od dawcy, a własne komórki tkankowe są komórkami biorcy. Mikrochimeryzm ilościowo znaczniejszy od normalnego zaobserwowano w twardzinie układowej, pierwotnej marskości żółciowej i pewnych młodzieńczych zapaleniach mięśni. Chimeryzm towarzyszący twardzinie i przewlekłej GvHD nie jest jednak ilościowo równoważny i porównywalny, bowiem w tej pierwszej obserwuje się mniej niż 1 krążącą komórkę chimeryczną na 500 000 limfocytów, podczas gdy po przeszczepie szpiku ogół komórek krążących pochodzi od dawcy.

Pojawianie się pewnych chorób autoimmunologicznych po przeszczepach wiąże się wreszcie z bezpośrednim przekazem komórek autoreaktywnych od dawcy do biorcy. Należą do nich głównie zaburzenia czynności gruczołu tarczowego pochodzenia autoimmunologicznego [17].

Wnioski

Przewlekła postać GvHD jest wieloukładowym zespołem klinicznym charakteryzującym się różnorodnymi objawami narządowymi, wynikającymi najczęściej z zajęcia skóry, błon śluzowych, wątroby, przewodu pokarmowego, płuc i mięśni. Pod wieloma względami przypomina niektóre choroby autoimmunologiczne, co wskazuje na możliwość analogicznego mechanizmu patogenetycznego. Podobieństwa w zakresie obrazu klinicznego są jednak większe niż w przypadku profilu autoprzeciwciał, który nie pokrywa się ze stwierdzanym w samoistnych zespołach z autoimmunizacji. Pacjenci po przeszczepach allogenicznym komórek hematopoetycznych prezentujący różnorodne spektrum objawów naśladujących pewne układowe choroby tkanki

łącznej, jak w przypadku przedstawionego w tej pracy choro-
rego, wymagają przeprowadzania wnikliwej diagnostyki, która jednak, w miarę możliwości, powinna opierać się na jak najmniej inwazyjnych i obciążających procedurach.

Piśmiennictwo

1. Vinzio S., Lioure B., Grunenberger F., Schlienger J.-L., Goichot B.: Auto-immune-like disease post-bone marrow transplantation. *Rev. Med. Interne*, 2004, 25, 514–523.
2. Sullivan K.M., Shulman H.M., Storb R., Weiden P.L., Witherspoon R.P., McDonald G.B. et al.: Chronic graft-versus-host disease in 52 patients: Adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. *Blood*, 1981, 57, 267–276.
3. Epstein O., Thomas H.C., Sherlock S.: Primary biliary cirrhosis is a dry gland syndrome with features of chronic graft-versus-host disease. *Lancet*, 1980, 1, 1166–1168.
4. Cutler C., Giri S., Jeyapalan S., Paniagua D., Viswanathan A., Antin J.H.: Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2001, 19, 3685–3691.
5. Vitali C., Bombardieri S., Jonsson R., Moutsopoulos H.M., Alexander E.L., Carsons S.E. et al.: Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann. Rheum. Dis.* 2002, 6, 554–558.
6. Yamauchi K., Noguchi K., Suzuki Y., Nagao T.: Gallium-67 uptake in the salivary glands in chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Clin. Nucl. Med.* 1989, 14, 330–332.
7. Sohler J., Janin-Mercier A., Saurat J.H., Devergie A., Gluckman E.: Cutaneous manifestations of graft versus host disease. *Bull. Cancer*, 1981, 68, 78–80.
8. Pals S.T., Radaszkiewicz T., Roozendaal L., Gleichmann E.: Chronic progressive polyarthritis and other symptoms of collagen vascular disease induced by graft-vs-host reaction. *J. Immunol.* 1985, 134, 1475–1482.
9. Rouquette-Gally A.M., Boyeldieu D., Gluckman E., Abuaf N., Combrissan A.: Autoimmunity in 28 patients after allogeneic bone marrow transplantation: comparison with Sjögren syndrome and scleroderma. *Br. J. Haematol.* 1987, 66, 45–47.
10. Rouquette-Gally A.M., Boyeldieu D., Prost A.C., Gluckman E.: Autoimmunity after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*, 1988, 46, 238–240.
11. Quaranta S., Shulman H., Ahmed A., Shoenfeld Y., Peter J., McDonald G.B. et al.: Autoantibodies in human chronic graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation. *Clin. Immunol.* 1999, 91, 106–116.
12. Billingham R.E.: The biology of graft-vs-host reactions. *Harvey Lect.* 1966, 62, 21–78.
13. Kiselov P., Teh H.S., Bluthmann H., von Boehmer H.: Positive selection of antigen-specific T cells in thymus by restricting MHC molecules. *Nature*, 1988, 335, 730–733.
14. Tanaka J., Imamura M., Kasai M., Hashino S., Kobayashi S., Noto S. et al.: The important balance between cytokines derived from type 1 and type 2 helper T cells in the control of graft-vs-host disease. *Bone Marrow Transplant*, 1997, 19, 571–576.
15. Soderberg C., Larsson S., Rozell B.L., Sumitran-Karuppan S., Ljungman P., Moller E.: Cytomegalovirus-induced CD13-specific autoimmunity – a possible cause of chronic graft-vs host disease. *Transplantation*, 1996, 61, 600–609.
16. Nelson I.L.: Microchimerism: implications for autoimmune disease. *Lupus*, 1999, 8, 370–4.
17. Marazuela M., Steegman J.L.: Transfer of autoimmune hypothyroidism following bone marrow transplantation from a donor with Graves' disease. *Bone Marrow Transplant*. 2000, 26, 1217–20.

KATARZYNA FISCHER, MAREK BRZOSKO, ANNA WALECKA¹, LIDIA OSTANEK, MARCIN SAWICKI¹

PRZECIWCIAŁA PRZECIW KOMÓRKOM ENDOTELIALNYM – CZYNNIK RYZYKA MIAŻDŻYCY U CHORYCH NA TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY

ANTIENDOTHELIAL CELL ANTIBODIES AS A RISK FACTOR OF ATHEROSCLEROSIS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Klinika Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med. Marek Brzosko

¹ Zakład Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej Pomorskiej Akademii Medycznej
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med. Anna Walecka

Summary

Purpose: It was confirmed experimentally that antiendothelial cell antibodies (AECA) react directly with the vascular endothelium and are involved in the pathogenesis of vasculitis. There is evidence for a role of AECA in atherosclerosis.

To search for correlations between intima-media thickness (IMT) and high titer of AECA in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Material and methods: IMT of carotid arteries was measured with B-mode ultrasound in 103 SLE patients and 30 healthy subjects (control group). The presence of AECA was determined with indirect immunofluorescence using human umbilical vein endothelial cells as target. Statistical analysis was performed with χ^2 Yates, χ^2 Pearson, R Spearman rank test, and logistic multivariate regression analysis.

Results: Normal IMT (≤ 0.65 mm) was found in 34 patients. In 52 patients, IMT was 0.66–0.86 mm and in 17 it exceeded 0.86 mm. The difference in comparison with the control group was significant ($p = 0.0002$). High titers of AECA were significantly more frequent in patients with SLE than in controls ($p = 0.0001$). In SLE patients, high titers of AECA correlated with IMT greater than 0.86 mm (OR = 6.61; 95% CI: 1.6–28.3).

Conclusions: The presence of antiendothelial cell antibodies is a risk factor for premature, subclinical atherosclerosis in patients with SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus – atherosclerosis – antiendothelial cell antibodies – intima-media thickness.

Streszczenie

Wstęp: Zdolność przeciwciał przeciw komórkom endotelialnym (AECA) do bezpośredniego oddziaływania na śródbłonek naczyń oraz ich udział w patogenezie zapalenia naczyń zostały potwierdzone w badaniach eksperymentalnych. Pojawia się również coraz więcej dowodów dokumentujących udział AECA w patogenezie zmian miażdżycowych.

Celem badania była ocena, czy istnieje korelacja między pogrubieniem kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (IMT) u chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU) a podwyższonym mianem AECA.

Materiał i metody: U 103 chorych na TRU oraz u 30 zdrowych osób stanowiących grupę kontrolną wykonano badanie ultrasonograficzne w prezentacji B tętnic szyjnych, dokonując pomiaru IMT. U wszystkich badanych oznaczono AECA metodą immunofluorescencji pośredniej, wykorzystując jako substrat ludzkie komórki z żyły pępkowej. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu testów χ^2 Pearsona, χ^2 z poprawką Yatesa, korelacji rank Spearmana, zastosowano również metodę regresji logistycznej.

Wyniki: Grubość kompleksu IMT w zakresie wartości prawidłowych ($\leq 0,65$ mm) stwierdzono u 34, wartości śred-

nich (0,66–0,86 mm) u 52, a w zakresie wartości wysokich (> 0,86 mm) – u 17 chorych na TRU i w porównaniu z grupą kontrolną była to różnica istotna ($p = 0,0002$). Podwyższone miano AECA wykazano u 46 chorych i u 2 osób z grupy kontrolnej, i również była to różnica istotna ($p = 0,0001$). Stwierdzono, że obecność podwyższonego miana AECA u chorych na TRU wiąże się istotnie z pogrubieniem kompleksu błony wewnętrznej i środkowej w zakresie wartości wysokich (OR = 6,61; 95% CI: 1,6–28,3).

Wniosek: Obecność przeciwciał przeciw komórkom śródbłónka u chorych na toczeń rumieniowaty układowy jest czynnikiem ryzyka rozwoju wczesnych, subklinicznych zmian miażdżycowych.

H a s ł a: toczeń rumieniowaty układowy – miażdżycza – przeciwciała przeciw komórkom endotelialnym – grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej.

Wstęp

Przeciwciała przeciw komórkom endotelialnym (AECA) stanowią heterogenną grupę przeciwciał skierowanych przeciw różnym antygenom zlokalizowanym na komórkach śródbłónka naczyniowego [1]. Diagnostyczne i prognostyczne znaczenie AECA ugruntowały badania, które potwierdziły ich rolę w patogenezie zapalenia naczyń [2]. Przeciwciała te mają zdolność bezpośredniego oddziaływania na śródbłonek naczyniowy, a aktywacja i dysfunkcja śródbłónka są kluczowymi zjawiskami inicjującymi rozwój miażdżycy [3, 4].

Miażdżycza i jej następstwa, głównie pod postacią powłok sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych, stanowią poważny problem kliniczny u chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU) [5]. Istotnym wskaźnikiem wykorzystywanym w ocenie zagrożenia rozwojem miażdżycy jest pomiar grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (IMT). Stwierdzono również istotne korelacje między wzrostem grubości kompleksu IMT a chorobą naczyń wieńcowych i udarem niedokrwinnym mózgu [6, 7].

Celem badania była ocena, czy istnieje korelacja między obecnością wczesnych zmian miażdżycowych wyrażonych pogrubieniem kompleksu IMT a podwyższonym mianem AECA u chorych na TRU.

Material i metody

Badanie przeprowadzono u 103 chorych na TRU – 90 kobiet i 13 mężczyzn w wieku 19–76 lat (średnia 44,5 lat), leczonych w Klinice Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie i Przyklinicznej Poradni Reumatologicznej oraz u 30 zdrowych osób (24 kobiety i 6 mężczyzn) w wieku 20–74 lat (średnia 42,9 lat), stanowiących grupę kontrolną. Czas trwania choroby wynosił od roku do 30 lat

(średnia 9,1 lat). Rozpoznanie TRU ustalono na podstawie kryteriów ARA zmodyfikowanych w 1982 r. [8].

U wszystkich chorych i u osób z grupy kontrolnej przeprowadzono badanie ultrasonograficzne w prezentacji B na aparacie HDI 3500 (ATL) z wieloczęstotliwościową głowicą liniową 5–12 MHz, dokonując pomiaru IMT w trzech segmentach po każdej stronie: a) w dystalnym odcinku tętnicy szyjnej wspólnej w ścianie bliższej i dalszej naczynia; b) w opuszcze tętnicy szyjnej w ścianie dalszej; c) w proksymalnym odcinku tętnicy szyjnej wewnętrznej w ścianie dalszej. W każdym z segmentów wybierano maksymalną wartość grubości IMT. Ostateczną grubość kompleksu IMT obliczano jako średnią uzyskaną ze wszystkich ośmiu pomiarów [9, 10].

Przeciwciała AECA oznaczono metodą immunofluorescencji pośredniej, testem EUROIMMUN, w którym zastosowano jako substrat ludzkie komórki śródbłónka z żyły pępkowej (HUVEC). Rozcieńczone 1:10 surowice chorych i osób z grupy kontrolnej inkubowano z HUVEC 30 minut w temperaturze pokojowej. Następnie płukano przez 5 minut w zbuforowanym roztworze soli fizjologicznej z dodatkiem Tween 20. Po osuszeniu preparatów inkubowano je ponownie przez 30 minut z roztworem koziej antyludzkiej surowicy znakowanej fluoresceiną. Po ostatnim cyklu płukania preparaty oceniano w mikroskopie fluorescencyjnym. Wynik uznawano za pozytywny, gdy miano AECA było $\geq 1:10$.

Zgodę na zrealizowanie projektu wyraziła Komisja Bioetyczna Pomorskiej Akademii Medycznej w uchwale nr BN–001/50/05 z dnia 21 lutego 2005 r.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu testów χ^2 Pearsona, χ^2 z poprawką Yatesa, korelacji rank Spearmana, zastosowano również metodę regresji logistycznej.

Wyniki

Ze względu na zmienność populacyjną grubości kompleksu intima–media [10, 11, 12, 13, 14] wyznaczono zakres wartości prawidłowych na podstawie pomiarów grubości kompleksu IMT uzyskanych w grupie kontrolnej. Uznano za prawidłową grubość kompleksu IMT wartości $\leq 0,65$ mm, za średnio podwyższone wartości mieszczące się w przedziale 0,66–0,86 mm, a za wysokie > 0,86 mm. W grupie badanej średnia grubość kompleksu IMT wyniosła 0,74 mm, a w grupie kontrolnej 0,64 mm i była to różnica istotna ($p = 0,0002$). Prawidłowe wartości IMT ($\leq 0,65$) stwierdzono u 34 chorych, średnio podwyższone (w zakresie 0,66–0,86 mm) u 52 chorych, a znacznie podwyższone (> 0,86 mm) u 17 chorych (tab. 1 i 2).

Stwierdzono istotnie częstsze występowanie podwyższonego miana AECA u chorych na TRU w porównaniu do grupy kontrolnej (tab. 3).

Na podstawie analizy chorych na TRU pod względem obecności AECA nie stwierdzono istotnej różnicy między

Tabela 1. Grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej uzyskana u chorych na toczeń rumieniowaty układowy i w grupie kontrolnej

Table 1. Intima-media thickness in patients with systemic lupus erythematosus and in the control group

Grupa (liczba) Group (size)	Grubość kompleksu intima-media w mm Intima-media thickness in mm				
	średnia mean	mediana median	minimalna minimum	maksymalna maximum	SD
Badana Patients (103)	0,74	0,70	0,50	1,05	0,12
Kontrolna Controls (30)	0,64	0,60	0,50	0,85	0,08

chorymi z prawidłowymi ($\leq 0,65$ mm) i podwyższonymi wartościami kompleksu błony wewnętrznej i środkowej ($> 0,65$ mm) – tabela 4. Natomiast w przypadku chorych na TRU, u których stwierdzono pogrubienie kompleksu IMT w zakresie wartości wysokich ($> 0,86$ mm), wykazano istotny związek między podwyższonym mianem AECA a wzrostem grubości kompleksu IMT. Ryzyko jest 7 razy wyższe w tej grupie niż u pozostałych chorych (tab. 5).

Dyskusja

Miażdżycy i jej następstwa kliniczne, głównie pod postacią powikłań sercowo-naczyniowych, są jedną z głównych przyczyn śmierci chorych na TRU [5, 15]. Oceny występowania wczesnych, jeszcze bezobjawowych zmian miażdżycowych, dokonano na podstawie pomiaru grubości kompleksu IMT, zgodnie z powszechnie stosowaną metodą

[9, 10]. Wykazano istotny wzrost grubości kompleksu IMT u chorych na TRU w porównaniu z grupą kontrolną, co przemawia za wyższym ryzykiem zagrożenia miażdżycą u tych chorych [16]. Potwierdzili to *Doria i wsp.* [16] w badaniach przeprowadzonych u chorych na TRU oraz *Dropiński i wsp.* [17] u chorych na TRU oraz inne układowe choroby tkanki łącznej.

U podłoża rozwoju zmian miażdżycowych leży aktywacja, a następnie dysfunkcja śródbłonna naczyniowego [4, 18]. Dotychczasowe badania dowiodły, że klasyczne czynniki ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych w populacji ogólnej różnią się od czynników ryzyka u chorych na TRU [16, 19, 20]. Stąd zainteresowanie badaczy skupia się na czynnikach związanych z samym procesem chorobowym, w tym na roli wybranych autoprzeciwciał. Analiza chorych na TRU w badaniach własnych nie wykazała istotnych różnic między grupą chorych ze zwiększoną ($> 0,65$ mm) i grupą chorych z prawidłową ($\leq 0,65$ mm) grubością kompleksu IMT pod względem obecności AECA. Jednak w przypadku chorych z wartościami kompleksu IMT $> 0,86$ mm, obecność podwyższonego miana AECA niemal 7-krotnie zwiększa ryzyko pogrubienia kompleksu IMT. Świadczy to o dużym zagrożeniu rozwojem pełnoobjawowej miażdżycy u tych chorych.

Obserwacje własne potwierdzają doniesienia na temat udziału AECA w rozwoju zmian miażdżycowych, z których pierwsze pojawiły się już w latach 80. XX wieku. *D'Anastasio i wsp.* [21] wykazali obecność AECA w surowicy chorych z miażdżycą naczyń obwodowych, sugerując udział komponenty immunologicznej w rozwoju tych zmian. Podobnie *Nityanand i wsp.* [22], analizując grupę młodych pacjentów ze zmianami miażdżycowymi w naczyniach obwodowych, wykazali obecność wysokiego miana AECA

Tabela 2. Grubość kompleksu intima-media u chorych na toczeń rumieniowaty układowy w porównaniu z grupą kontrolną

Table 2. Intima-media thickness in patients with systemic lupus erythematosus in comparison with the control group

Zmienna / Parameter		Chorzy na toczeń rumieniowaty układowy Patients with systemic lupus erythematosus liczba (%) / number (%)	Grupa kontrolna Control group liczba (%) / number (%)	p
Grubość kompleksu intima-media w mm Intima-media thickness in mm	$\leq 0,65$	34 (33,0%)	22 (73,3%)	0,0002
	0,66–0,86	52 (50,5%)	8 (26,7%)	
	$< 0,86$	17 (16,5%)	0 (0,0%)	

Tabela 3. Częstość występowania przeciwciał przeciw komórkom endotelialnym u chorych na toczeń rumieniowaty układowy w porównaniu z grupą kontrolną

Table 3. Presence of antiendothelial cell antibodies in patients with systemic lupus erythematosus in comparison with the control group

Zmienna / Parameter		Chorzy na toczeń rumieniowaty układowy Patients with systemic lupus erythematosus liczba (%) / number (%)	Grupa kontrolna Control group liczba (%) / number (%)	p
Przeciwciała przeciw komórkom endotelialnym Antiendothelial cell antibodies	(+)	46 (44,7%)	2 (6,7%)	0,0001
	(-)	57 (55,3%)	28 (93,3%)	

Tabela 4. Porównanie chorych na toczeń rumieniowaty układowy z prawidłową grubością i pogrubieniem kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (> 0,65 mm) pod względem obecności przeciwciał przeciw komórkom endotelialnym

Table 4. Patients with systemic lupus erythematosus with intima-media thickness > 0.65 mm in relation to the presence of antiendothelial cell antibodies

Zmienna / Parameter		Grubość kompleksu intima-media > 0,65 mm Intima-media thickness > 0.65 mm liczba (%) / number (%)	Grubość kompleksu intima-media ≤ 0,65 mm Intima-media thickness ≤ 0.65 mm liczba (%) / number (%)	P
Przeciwciała przeciw komórkom endotelialnym Antiendothelial cell antibodies	(+)	30 (43,5%)	16 (47,1%)	NS
	(-)	39 (56,5%)	18 (52,9%)	

NS – nieistotne statystycznie / not significant

Tabela 5. Częstość występowania pogrubienia kompleksu intima-media w stopniu wysokim (> 0,86 mm) u chorych na toczeń rumieniowaty układowy a obecność wysokiego miana przeciwciał przeciw komórkom śródbłonnka

Table 5. Patients with systemic lupus erythematosus with intima-media thickness > 0.86 mm in relation to the presence of antiendothelial cell antibodies

Czynnik ryzyka Risk factor		Grubość kompleksu intima-media > 0,86 mm Intima-media thickness > 0.86 mm liczba (%) / number (%)	Grubość kompleksu intima-media ≤ 0,65 mm Intima-media thickness ≤ 0.65 mm liczba (%) / number (%)	OR*	95% CI
Przeciwciała przeciw komórkom endotelialnym Antiendothelial cell antibodies	(+)	10 (58,8%)	16 (47,1%)	6,61	1,6–28,3
	(-)	7 (41,2%)	18 (52,9%)		

* OR skorygowano pod względem wieku i płci / OR adjusted for age and gender

i przeciwciał przeciwkardiolipinowych, potwierdzając rolę tych przeciwciał w uszkodzeniu naczyń. Liczne badania przeprowadzone u chorych z nadciśnieniem, chorobą naczyń wieńcowych oraz po przeszczepie serca potwierdzają udział AECA w patogenezie zarówno rozwoju zmian miażdżycowych i ich następstw, jak i w humoralnej reakcji odrzucenia przeszczepu [23, 24, 25].

Wnioski

1. U chorych na toczeń rumieniowaty układowy dochodzi do rozwoju wczesnej, subklinicznej miażdżycy, wyrażającej się częściej występującym pogrubieniem kompleksu IMT niż w ogólnej populacji.

2. Jednym z czynników ryzyka wczesnej miażdżycy u chorych na TRU są przeciwciała przeciw komórkom endotelialnym.

Piśmiennictwo

- Belizna C., Tervaert J.W.C.: Specificity, pathogenicity, and clinical value of antiendothelial cell antibodies. *Semin. Arthritis. Rheum.* 1997, 27 (2), 98–109.
- Damianovich M., Gilburd B., George J. et al.: Pathogenic role of anti-endothelial cell antibodies in vasculitis. An idiopathic experimental model. *J. Immunol.* 1996, 156, 4946–4951.
- Del Papa N., Raschi E., Moroni G. et al.: Anti-endothelial cell IgG fractions from systemic lupus erythematosus patients bind to human endothelial cells and induce a pro-adhesive and a pro-inflammatory phenotype in vitro. *Lupus*, 1999, 8, 423–429.
- Ross R.: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 1993, 362, 801–808.
- Frostegård J.: SLE, atherosclerosis and cardiovascular disease. *J. Int. Med.* 2005, 257, 485–495.
- O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A., Manolio T.A., Burke G.L., Wolfson S.K. Jr.: Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340, 14–22.
- Chambless L.E., Folsom A.R., Clegg L.X. et al.: Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am. J. Epidemiol.* 2000, 151, 478–487.
- Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F. et al.: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982, 25 (11), 1271–1277.
- Howard G., Sharrett A.R., Heiss G. et al.: Carotid artery intimal – medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke*, 1993, 24, 1297–1304.
- Sutton-Tyrrell K., Lassila H.C., Meilahn E., Bunker C., Matthews K.A., Kuller L.H.: Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause. *Stroke*, 1998, 29, 1116–1121.
- Sun Y., Lin C.H., Lu C.J., Yip P.K., Chen R.C.: Carotid atherosclerosis, intima media thickness and risk factors – an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan. *Atherosclerosis*, 2002, 164, 89–94.
- Ebrahim S., Papacosta O., Whincup P. et al.: Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke*, 1999, 30, 841–850.
- Homma S., Hirose N., Ishida H., Ishii T., Araki G.: Carotid plaque and intima-media thickness assessed by ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke*, 2001, 32, 830–835.

14. Denarié N., Gariépy J., Chironi G. *et al.*: Distribution of ultrasonographically – assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes. *Atherosclerosis*, 2000, 148, 297–302.
15. Borchers A.T., Keen C.L., Shoenfeld Y., Gershwin M.E.: Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun. Rev.* 2004, 3, 423–453.
16. Doria A., Shoenfeld Y., Wu R. *et al.*: Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2003, 62, 1071–1077.
17. Dropiński J., Szczeklik W., Węgrzyn W.: Wzmocniona grubość błony śródkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych w chorobach układowych tkanki łącznej jako zwiastun miażdżycy. *Kardiolog. Pol.* 2003, 59, 479–482.
18. Hunt B.J.: The endothelium in atherogenesis. *Lupus*, 2000, 9, 189–193.
19. Svenungsson E., Jensen-Ustad K., Heimbürger M. *et al.*: Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation*, 2001, 104, 1887–1893.
20. Manzi S., Selzer F., Sutton-Tyrrell K. *et al.*: Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999, 42 (1), 51–60.
21. D'Anastasio C., Impallomeni M., McPherson G.A.D. *et al.*: Antibodies against monocytes and endothelial cells in the sera of patients with atherosclerotic peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*, 1988, 74, 99–105.
22. Nityanand S., Bergmark C., de Faire U., Swedenborg J., Holm G., Lefvert A.K.: Antibodies against endothelial cells and cardiolipin in young patients with peripheral atherosclerotic disease. *J. Int. Med.* 1995, 238, 437–443.
23. Farsi A., Domeneghetti M.P., Brunelli T. *et al.*: Activation of the immune system and coronary artery disease: the role of anti-endothelial cell antibodies. *Atherosclerosis*, 2001, 154, 429–436.
24. Fredrich R., Toyoda M., Czer L.S.C. *et al.*: The clinical significance of antibodies to human vascular endothelial cells after cardiac transplantation. *Transplantation*, 1999, 67, 385–391.
25. Frostegård J., Wu R., Gillis-Haegerstrand C., Lemme C., de Faire U.: Antibodies to endothelial cells in borderline hypertension. *Circulation*, 1998, 98, 1092–1098.

EWA GAJEWSKA, WŁODZIMIERZ SAMBORSKI

**ZASTOSOWANIE DIAGNOSTYKI WEDŁUG VOJTY DLA WCZESNEGO
WYKRYCIA ZABURZEŃ W ROZWOJU ORAZ WPŁYW CZYNNIKÓW TAKICH
JAK PUNKTACJA W SKALI WEDŁUG APGAR ORAZ ASYMETRIA UŁOŻENIA
U DZIECI Z BARDZO MAŁĄ MASĄ CIAŁA**

**APPLICATION OF VOJTA'S METHOD FOR EARLY DETECTION OF
DEVELOPMENTAL DISTURBANCES IN VERY LOW BIRTHWEIGHT INFANTS
WITH REGARD TO APGAR SCORE AND ASYMMETRIC BODY POSITIONS**

Klinika Fizjoterapii, Reumatologii i Rehabilitacji Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego
ul. 28 Czerwca 1956 roku 137/145, 61-545 Poznań
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski

Summary

Introduction: This work focuses on the usefulness of assessment based on seven body positions according to Vojta for early detection of developmental abnormalities of the central nervous system. As additional factors, Apgar score at 1st and 5th minute of life, as well as asymmetry of head or of whole body at the time of investigation (usually third month of life) were analyzed in correlation with subsequent diagnosis of cerebral palsy usually established after the first year of life.

Material and methods: The study group consisted of 57 children with birthweight lower than 1500 grams. Seven children were diagnosed with cerebral palsy at the age of one year.

Results: The following conclusions were drawn: Vojta's diagnostic method is very sensitive in detecting injury of the central nervous system early in life; high correlation was found between cerebral palsy and asymmetry of the body, but not of the head; low Apgar score at 5th but not at 1st minute is highly predictive for progression to cerebral palsy in infants with very low birthweight.

K e y w o r d s: cerebral palsy – Vojta's method – Apgar score.

Streszczenie

Wstęp: W pracy przedstawiono zastosowanie diagnostyki 7 reakcji ułożeniowych wg Vojty w wykrywaniu wczesnych symptomów uszkodzenia centralnego układu nerwowego (CUN). Dokonano analizy związku punktacji wg skali Apgar w 1. i 5. minucie życia, występowania asymetrii głowy oraz asymetrii całego ciała, które zdiagnozowano w pierwszych trzech miesiącach życia, z występowaniem mózgowego porażenia dziecięcego (MPD), zdiagnozowanego w pierwszym roku życia.

Material i metody: Badana grupa składała się z 57 dzieci z urodzeniową masą ciała < 1500 g. W grupie tej siedmiorgu dzieciom postawiono rozpoznanie MPD w pierwszym roku życia.

Wyniki: W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że diagnostyka wg Vojty jest bardzo czułą metodą w wykrywaniu wczesnych nieprawidłowości w rozwoju, spowodowanych zaburzeniami CUN, że asymetria całego ciała, a nie asymetria głowy, ma związek z występowaniem MPD, że niska punktacja w skali Apgar w 5., ale nie w 1. minucie życia, może predysponować do występowania w przyszłości MPD.

H a s ł a: mózgowie porażenie dziecięce – diagnostyka wg Vojty – skala wg Apgar.

Wstęp

Dziecko z uszkodzonym układem nerwowym i zaburzonym na skutek tego rozwojem psychoruchowym znajduje się obecnie w centrum badań lekarskich, psychologicznych, fizjoterapeutycznych, pedagogicznych i społecznych [1]. Czyni się jak największe starania, by stworzyć takiemu dziecku szersze możliwości skutecznej pomocy diagnostycznej i terapeutycznej. W szczególności dotyczy to dzieci z tzw. grupy ryzyka, czyli urodzonych przedwcześnie, z niską urodzeniową masą ciała oraz z niską punktacją w skali wg Apgar, u których już w początkowej diagnostyce rozwojowej można zaobserwować niepokojące objawy, takie jak np. wzmożone napięcie mięśniowe, brak symetrii ruchów spontanicznych, nieprawidłowe odruchy i inne [2].

Do oceny noworodka w pierwszych minutach życia od wielu lat stosowana jest skala opracowana przez Virginie Apgar. Ocena ta jest praktyczną metodą systematycznej obserwacji noworodka bezpośrednio po urodzeniu pomagającą zidentyfikować pacjenta wymagającego resuscytacji. Za dobry stan pacjenta przyjmuje się liczbę punktów 8–10. Punkcja 0–7 zalicza dzieci do grupy urodzonych w zamartwicy o różnej ciężkości [3, 4]. Ocena w skali wg Apgar jest, jak wiadomo, zależna od dojrzałości noworodka. Niedojrzały noworodek jest hipotoniczny, mniej reaktywny, tak więc ocena dziecka urodzonego przedwcześnie może osiągnąć maksymalnie 7 punktów w skali wg Apgar.

Aby stwierdzić czy dziecko, urodzone często przedwcześnie, z małą urodzeniową masą ciała rozwija się prawidłowo, w Polsce i na całym świecie stosuje się szereg skal rozwojowych, np. skalę 7 reakcji ułożeniowych wg Vojty. Dzięki wczesnej diagnostyce możliwe jest szybkie wykrycie zaburzeń ośrodkowej koordynacji nerwowej, a tym samym możliwa jest pomoc ze strony rehabilitanta, pediatry, neurologa czy całej rodziny.

Celem pracy była ocena zastosowania diagnostyki 7 reakcji ułożeniowych wg Vojty w wykrywaniu wczesnych symptomów uszkodzenia centralnego układu nerwowego (CUN) oraz analizy wpływu punktacji wg skali Apgar w 1. i 5. minucie życia, a także występowania asymetrii głowy i całego ciała, które zdiagnozowano w pierwszych 3 miesiącach życia, w porównaniu z występowaniem mózgowego porażenia dziecięcego, diagnozowanego zwykle około pierwszego roku życia.

Materiał i metody

Materiał badawczy stanowiło 57 noworodków, które objęto diagnostyką w Przyklinicznej Poradni Oceny Rozwoju Dziecka w pierwszych trzech miesiącach życia (podając w wieku skorygowanym) [5]. Sprawdzone 7 reakcji ułożeniowych wg Vojty składających się z próby trakcyjnej, reakcji Landaua, zawieszenia pachowego, wychylenia bocznego wg Vojty, zawieszenia pionowego i poziomego wg Collis oraz zawieszenia pionowego wg Peiper–Isbert [6]. W pierwszym

roku życia 7 dzieciom postawiono diagnozę mózgowego porażenia dziecięcego (MPD). Następnie dokonano analizy występowania MPD z takimi czynnikami ryzyka, jak: punkcja w skali wg Apgar w 1. i 5. minucie życia oraz występowanie asymetrii głowy i asymetrii całego ciała.

Wyniki

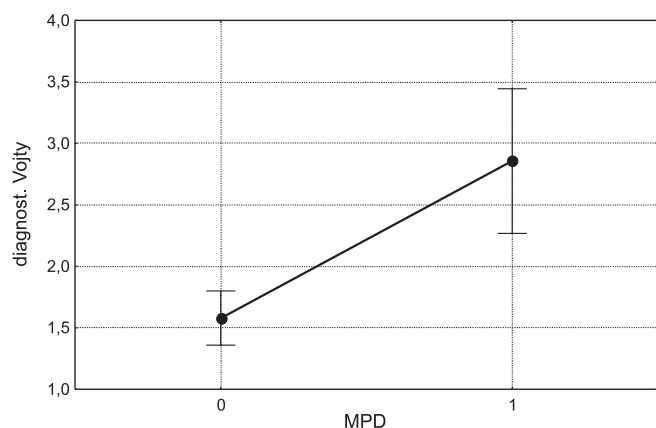
Wykazano dużą korelację diagnostyki 7 reakcji ułożeniowych wg Vojty, przeprowadzonej w pierwszych 3 miesiącach życia dziecka z występowaniem MPD, które zdiagnozowano u 7 dzieci w pierwszym roku życia (ryc. 1). Nie stwierdzono zależności pomiędzy występowaniem asymetrii głowy a diagnozą MPD (ryc. 2), jednak duży wpływ na tę diagnozę miała asymetria dotycząca całego ciała, która występowała u prawie 60% pacjentów (ryc. 2). Porównując wpływ punktacji wg skali Apgar na diagnozę końcową przyznanej dzieciom w 1. minucie życia, nie stwierdzono żadnej zależności (ryc. 3), natomiast obserwując wpływ punktacji wg skali Apgar w 5. minucie życia można zaobserwować większy jej wpływ, lecz statystycznie nie wykazano znamiennych różnic (ryc. 4).

Dyskusja

Obserwacja spontanicznego zachowania się niemowlęcia oraz ocena odruchów prymitywnych nie wystarczają do ustalenia stopnia uszkodzenia CUN. Vaclav Vojta w koncepcji diagnostyki neurokinezyologicznej największą rolę przypisał funkcji automatycznego sterowania położeniem ciała w przestrzeni. Funkcja ta wynika ze wzajemnego związku między ontogenezą posturalną a ontogenezą motoryczną, które przebiegają równolegle. Zmiany położenia ciała w przestrzeni wywołują wzorce odpowiedzi, które zmieniają się w ciągu pierwszego roku życia w sposób typowy, co jest uwarunkowane dojrzałością ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Kinezyologiczna diagnostyka wg Vojty ocenia zdolność OUN do szybkiego, natychmiastowego i adekwatnego reagowania na zmianę ułożenia ciała [7]. Badanie to wiąże się z pobudzeniem intero-, proprio- i eksteroreceptorów. Reakcje ułożeniowe prezentują ten sam poziom rozwoju automatycznego sterowania położeniem ciała, które dziecko osiąga w swoim spontanicznym zachowaniu i motoryce [8].

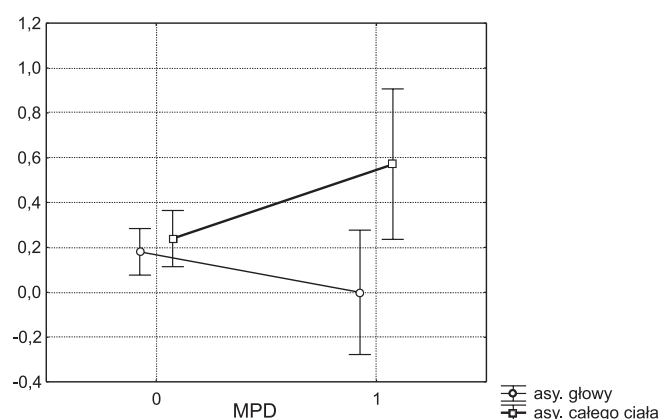
Molteno i *Magasinier* przeprowadzając badania diagnostyczne na 68 dzieciach z bardzo małą masą ciała i 28 zdrowych dzieciach z prawidłową masą ciała, stwierdzili, że reakcje wg Vojty są bardzo przydatne w diagnostyce dzieci wysokiego ryzyka [9]. W badanej grupie stwierdzono dużą zależność pomiędzy diagnostyką 7 reakcji ułożeniowych wg Vojty wykonywaną w pierwszym kwartale życia a diagnozą MPD stawianą w pierwszym roku życia dziecka.

Noworodki z bardzo małą urodzeniową masą ciała ważą < 1500 g i są przeważnie wcześniakami [4, 6, 10, 11, 12]. Częstość występowania bardzo małej urodzeniowej masy



Ryc. 1. Diagnostyka wg Vojty a występowanie mózgowego porażenia dziecięcego (MPD)

Fig. 1. Vojta's score and progression to cerebral palsy (MPD)

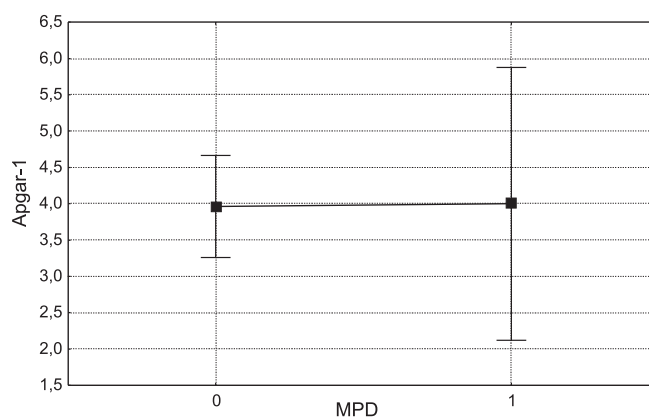


Ryc. 2. Asymetria głowy i całego ciała a występowanie mózgowego porażenia dziecięcego (MPD)

Fig. 2. Asymmetry of the head and body and progression to cerebral palsy (MPD)

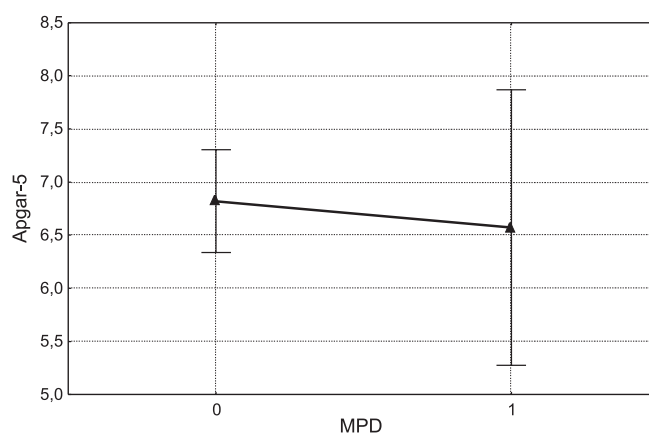
ciała stanowi 1,2%. Przyczyną zgonu ok. 50% niemowląt jest bardzo mała urodzeniowa masa ciała (85–90% zgonów dotyczy dzieci urodzonych z masą ciała 1250–1500 g) [13]. Janus-Kukulska i wsp. podają bardziej optymistyczne dane na podstawie obserwacji dzieci z masą urodzeniową poniżej 1250 g, u których objawy uszkodzenia OUN występowały w 32% przypadków. Duże wahania dotyczące danych procentowych, przedstawiających częstość występowania uszkodzenia OUN u wcześniaków, zależne są przede wszystkim od ich masy ciała i stopnia dojrzałości w chwili urodzenia, sposobu prowadzenia porodu oraz pielęgnacji [14].

Obserwacje poczynione przez *Veelken* i *Schopfa* skłaniają do stwierdzenia, że zła sytuacja pourodzeniowa, jak niska punktacja w skali wg Apgar, koreluje z występowaniem MPD. Jednak twierdzą oni też, że nie jest to jedyny miernik złego rozwoju [15]. Natomiast Nelson i Ellenberg wykazali, że zły stan po urodzeniu i niska punktacja w skali wg Apgar oceniona w 10., 15. i 20. minucie życia koreluje ściśle z rozwojem MPD. W wyodrębnionej grupie dzieci z MPD, ocenianych w 1. i 5. minucie życia w skali wg Apgar, nie zaobserwowano znaczącego wpływu tej punktacji na diagnozę końcową, dlatego należy zgodzić się z innymi



Ryc. 3. Punktacja wg skali Apgar w 1. minucie życia a występowanie mózgowego porażenia dziecięcego (MPD)

Fig. 3. Apgar score at 1st minute and progression to cerebral palsy (MPD)



Ryc. 4. Punktacja wg skali Apgar w 5. minucie życia a występowanie mózgowego porażenia dziecięcego (MPD)

Fig. 4. Apgar score at 5th minute and progression to cerebral palsy (MPD)

autorami, że niska punktacja w skali wg Apgar noworodków urodzonych przedwcześnie z bardzo małą masą ciała nie jest charakterystyczna dla późniejszego rozwoju.

W literaturze brak jest danych dotyczących występowania asymetrii u dzieci z bardzo małą masą ciała a późniejszą diagnozą MPD. Omawiając ten problem należy zauważyć, że w badanej grupie dzieci występuje zależność między asymetrią całego ciała, którą zaobserwowano w pierwszych 3 miesiącach życia a końcową diagnozą MPD, natomiast nie można tego stwierdzić obserwując asymetrię głowy.

Wnioski

1. Dokonując porównania diagnostyki 7 reakcji ułożeniowych wg Vojty przeprowadzonej w pierwszych 3 miesiącach życia dziecka a występowaniem MPD, które zdiagnozowano u 7 dzieci w pierwszym roku życia, wykazano, że diagnostyka ta jest bardzo czuła w wykrywaniu wczesnych nieprawidłowości w rozwoju spowodowanych zaburzeniami CUN.

2. Asymetria głowy, którą zdiagnozowano w pierwszym kwartale życia, nie ma wpływu na występowanie MPD.

3. Znaleziono dużą korelację pomiędzy występowaniem w diagnostyce początkowej asymetrii całego ciała a diagnostyką końcową MPD.

4. Punktacja w skali wg Apgar przyznana dzieciom w 1. minucie życia nie ma wpływu na diagnozę MPD.

5. Niska punktacja w skali wg Apgar w 5. minucie życia może być wysokim wskaźnikiem występowania w przyszłości MPD.

Piśmiennictwo

1. *Bobath B.*: The neuro-developmental treatment of cerebral palsy. J. Am. Ther. Assoc. 1967, 47, 11, 1039–1041.
2. *Bada-Ellsey K.*: Podejmowanie decyzji w neonatologii. Clereland, D.W. Publishing Co. 1993.
3. *Górnicki B., Dębiec B.*: Pediatria. PZWL, Warszawa 1995, 1, 512, 504–528.
4. *Twarowska I.*: Fizjologia i patologia noworodka. Zarys pediatrii PZWL, Warszawa 1984, 155–242.
5. *Bobath K.A.*: Neurophysiological basis for the treatment of cerebral palsy. I.B. Lippinott, Philadelphia 1980.
6. *Kiebzak W., Szmugiel C.*: Ocena efektów wczesnego usprawniania leczniczego niemowląt urodzonych z niską masą ciała neurofizjologiczną metodą Wojty za pomocą skali T1. Post. Rehab. 1996, 2, 123–124.
7. *Sadowska L.*: Neurokinezyologiczna diagnostyka i terapia dzieci z zaburzeniami rozwoju psychoruchowego. PZWL, Warszawa 1981.
8. *Banaszek G.*: Rozwój niemowląt i jego zaburzenia a rehabilitacja metodą Wojty. Medica Press, Bielsko-Biała 2004.
9. *Molteno Ch., Magasinier V.*: Postural development in very low birth weight and normal birth weight infants. Early Hum. Dev. 1990, 24, 93–105.
10. *Behrman R.E.*: Podręcznik pediatrii. PWN, Warszawa 1996, 493–535.
11. *Fuman L., Baley I.*: Hospitalization as a measure of morbidity among very low birth weight infants with chronic lung disease. J. Pediatr. 1996, 128, 4, 447–452.
12. *Palta M., Gabber D.*: Development and validation of an index for scoring baseline respiratory disease in the very low birth weight neonate. Pediatrics, 1990, 86, 714–721.
13. *Maszkiewicz W., Patkowska-Wasinkiewicz B.*: Noworodki z małą urodzeniową masą ciała – czynniki ryzyka – analiza porównawcza. I Kongres Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej. Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań 1995, 1, 424–434.
14. *Stanley F.J.*: The aetiology of cerebral palsy. Early Hum. Dev. 1994, 36, 81–88.
15. *Veelken N., Schopf M.*: Etiological classification of cerebral palsy in very low birth weight infants. Neuropediatrics, 1993, 24, 74–76.

MAGDALENA ATAROWSKA, WŁODZIMIERZ SAMBORSKI

PROBLEMY Z USTALENIEM DIAGNOZY FIBROMIALGII – OPIS PRZYPADKU

DIFFICULTIES WITH DIAGNOSIS OF FIBROMYALGIA: CASE REPORT

Klinika Fizjoterapii Reumatologii i Rehabilitacji Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego
ul. 28 Czerwca 1956 roku 135/147, 61-545 Poznań
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Włodzimierz Samborski*

Summary

Purpose: We present a case of a 33-year-old woman with nonspecific systemic symptoms (fatigue, weakness), widespread pains, sleep disorders, morning stiffness, accompanied by symptoms from the autonomic nervous system (chest pain, digestive tract disorders, hyperesthesia of the skin, dizziness, paresthesia with a feeling of coldness in hands and feet, excessive sweating, breath problems, palpitations). The diagnostic process was difficult and it took a long time to establish the diagnosis partly because of problems in cooperating with this patient. During several years, the woman was hospitalized at several specialist departments, underwent many consultations, laboratory tests, and imaging studies. Finally, fibromyalgia was diagnosed.

Conclusions: Treatment was implemented with good results improving the quality of life of this patient.

K e y w o r d s: fibromyalgia – diagnostics – treatment.

Streszczenie

Wstęp: Praca przedstawia przypadek długotrwałej i uciążliwej diagnostyki 33-letniej pacjentki z niespecyficznymi objawami ogólnoustrojowymi (zmęczenie, osłabienie), uogólnionym bólem, zaburzeniami snu, sztywnością poranną oraz licznymi objawami wegetatywnymi (bólami w klatce piersiowej, dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego, nadwrażliwością skóry na dotyk, zawrotami głowy, parestezjami oraz uczuciem zimnych rąk i stóp, nadmiernym poceniem, problemami z oddychaniem, uczuciem niemiernego serca). Specyfika powyższego przypadku wiąże się z trudnym charakterem choroby. Podczas trwają-

cej kilka lat obserwacji kobieta przeszła wiele oddziałów specjalistycznych, liczne konsultacje oraz badania laboratoryjne i obrazowe. Ostatecznie ustalono rozpoznanie fibromialgii.

Wnioski: Zastosowane leczenie przyniosło zadowalające efekty i znacznie ułatwiło życie pacjentce.

H a s ł a: fibromialgia – diagnostyka – leczenie.

Wstęp

Fibromialgia (fb) jest stosunkowo mało znaną jednostką chorobową. Należy do grupy tzw. reumatyzmu tkanek miękkich lub reumatyzmu pozastawowego [1]. Częstość występowania fb to przypuszczalnie około 2–4% populacji. Praktyka reumatologiczna pozwala przypuszczać, iż odsetek ten jest nieco wyższy – ok. 7–8% [2]. Chorują głównie ludzie rasy białej, z przewagą kobiet (zmienną według różnych źródeł) od 6:1 do 9:1, w wieku 30–50 lat [3, 4]. Coraz częściej fibromialgię rozpoznają również pediatrzy, a pacjentkami są głównie dziewczynki w wieku 13–15 lat [2, 5]. Fibromialgia jest powszechna w krajach wysoko rozwiniętych. W Stanach Zjednoczonych liczba dotkniętych nią osób wynosi blisko 6 milionów [2, 6, 7].

Hipotez na temat etiologii fb jest wiele, ale żadna z nich nie jest do końca potwierdzona. Dość wcześnie jako ewentualną przyczynę objawów fibromialgii rozważano zaburzenia snu. U osób z fb zaobserwowano defekt snu wolnofalowego polegający na obecności (obserwowanej w EEG) dodatkowych fal delta w fazie IV snu wolnego [8].

Odkryta później, aczkolwiek obecnie najbardziej prawdopodobną przyczyną fb to zaburzenia metabolizmu serotoniny (5-hydroksytryptaminy – 5-HT). Obserwowany u pa-

cientów z fb niedobór 5-HT w płynach ustrojowych może poprzez nieprawidłową neurotransmisję serotoninergiczną indukować objawy charakterystyczne dla fb [9]. Przyczyn tego zjawiska jest wiele: deficyt prekursora 5-HT – tryptofanu w płynach ustrojowych, zaburzenie metabolizmu neuroprzekaźnika, które wynikają z niedoboru enzymów biorących w nim udział (niedobór hydroksylazy tryptofanu), bądź nadmierne zużycie tryptofanu w szlaku kynureninowym. Za przyczynę obniżonego poziomu serotoniny uważa się także zwiększoną ilość receptorów serotoninowych w synapsach nerwowych oraz obecność przeciwciał przeciw serotoninie i gangliozydom (wchodzącym w skład budowy receptorów serotoninowych) w surowicy chorych na fibromialgię [10]. Nasiloną produkcją melatoniny, której prekursorem jest serotonina (np. na skutek stresu) również obniży jej stężenie. Wśród nowszych koncepcji wymienia się defekt genetyczny, który dotyczy zmian w obszarze regionu promotorowego genu kodującego syntetazę transportera serotoniny [11].

Bardzo często istotną rolę w indukcji objawów, a następnie rozwoju choroby odgrywa stres. Chorzy niejednokrotnie wiążą pierwsze wystąpienie bólu i jego późniejsze nasilenie z sytuacjami stresogennymi.

Najnowsza koncepcja w sprawie etiologii fibromialgii polega na zjawisku tzw. sensytyzacji ośrodkowej. Według tej hipotezy za patomechanizm powstawania bólu u pacjentów z fb odpowiedzialna byłaby nadmierna reakcja chorych na bodźce czuciowe. U pacjentów z fb zaobserwowano nieprawidłowe sumowanie się bólu, co w efekcie dawało wzmocnienie i przedłużone wygasanie bodźca nocycyptywnego [12].

Najważniejsze wydaje się przyjęcie wieloczynnikowej etiopatogenezy fb, według której u osób predysponowanych genetycznie nałożenie dodatkowych czynników (pochodzenia wewnętrznego bądź zewnętrznego) spowoduje wystąpienie objawów fb.

Dwa główne objawy charakteryzujące obraz kliniczny fibromialgii to: przewlekły, uogólniony ból mięśniowo-stawowy oraz bolesność w typowych punktach, tzw. *tender points*. Ból pacjenci opisują jako „wszechogarniający”, w sposób bardzo dramatyczny i sugestywny przyrównują go do „przypalania, wyszarpywania ciała, wbijania weń ostrych przedmiotów”. Ból może mieć zmienną intensywność. Na jego nasilenie (a zwykle również na samą inicjację bólu) mają wpływ liczne towarzyszące czynniki stresowe pochodzenia zewnętrznego – infekcje wirusowe i bakteryjne, diagnostyczne badania inwazyjne, przyjmowane leki, urazy, warunki klimatyczne oraz wewnętrzne – mechanizmy neurogenne, zaburzenia hormonalne i dotyczące gospodarki wodno-elektrolitowej, czynniki psychosocjalne i osobowościowe [13]. Ból nasila się szczególnie pod wpływem wysiłku fizycznego. Zjawisko to, określane mianem *exercise intolerance* wynika z będącego kolejną charakterystyczną dla fb cechą – uczucia stałego zmęczenia [14].

Drugą charakterystyczną cechą fb, czyli nadmierna wrażliwość na ucisk w określonych punktach, które są

zlokalizowane w miejscach przyczepów ścięgien lub na ich przebiegu, powoduje nieprzyjemne doznanie, którego wyrazem jest prowokowana przez ucisk reakcja obronna ustroju. Nadmierna bolesność *tender points* jest prawdopodobnie wynikiem miejscowego zapalenia neurogenicznego spowodowanego uwolnieniem substancji P i innych neuro-mediatorów, doprowadzającego do zaburzeń krążenia i hiperalgezji [15]. Spośród ponad 100 takich punktów wyróżnia się 18 najbardziej czułych i specyficznych, które stosowane są w badaniu, mającym na celu ustalenie diagnozy.

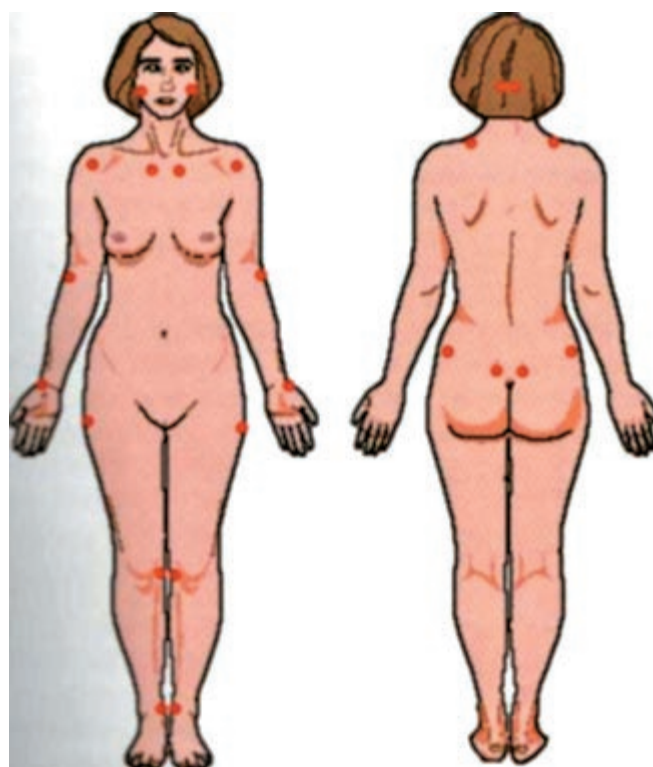
Uogólniony ból i bolesność *tender points* jako objawy główne stanowią według American College of Rheumatology (ACR) dwa kryteria diagnostyczne choroby [16]:

I. Uogólniony, przewlekły ból w wywiadzie.

Ból uznaje się za taki, jeśli zlokalizowany jest po prawej i lewej stronie ciała, powyżej i poniżej pasa oraz w osi ciała (odcinki: szyjny, piersiowy, lędźwiowy kręgosłupa lub przednia powierzchnia klatki piersiowej). Kryterium to spełnione jest zatem, jeśli np. chory odczuwa ból okolic lewego barku i prawego biodra oraz odcinka szyjnego kręgosłupa. Dolegliwości powinny trwać co najmniej 3 miesiące.

II. Ból w 11 z 18 podanych niżej punktów (9 symetrycznych par punktów) pod wpływem ucisku opuszką kciuka lub palca wskazującego. Lokalizacja proponowanych przez ACR *tender points* przedstawia się następująco:

- potylica – przyczepy ścięgien w okolicy potylicznej;
- dolny odcinek szyi – przestrzenie między wyrostkami poprzecznymi na odcinku C5–C7;
- *trapezius* – punkt położony na górnym brzegu mięśnia czworobocznego pośrodku między barkiem i szyją;



Ryc. 1. Tender points

Fig. 1. Tender points

- *supraspinatus* – punkt leżący pośrodku nad grzbietem łopatki;
- II żebro – na górnym brzegu, nieco bocznie od połączenia chrzęstno-kostnego;
- nadkłykieć boczny – 2 cm dystalnie do nadkłykcia bocznego kości ramiennej;
- okolica pośladkowa – fałd mięśniowy w obrębie górnego, zewnętrznego kwadrantu pośladka;
- krętarz większy – punkt położony za *prominentia trochanterica*;
- kolano – okolica przyśrodkowa kolana (fad pad) proksymalnie w stosunku do szpary stawowej.

Badanie *tender points* przeprowadza się uciskając badane miejsca opuszką kciuka lub palca wskazującego, z siłą około 4 kg.

Nieobligatoryjne, aczkolwiek bardzo charakterystyczne dla fb są: sztywność (często wymagająca różnicowania ze sztywnością poranną w przebiegu RZS), osłabienie siły mięśni, uczucie wyczerpania, ogólnego rozbicia, zaburzenia snu, grupa objawów wegetatywnych i psychopatologicznych [17, 18]. Do najczęściej występujących objawów wegetatywnych należą:

- uczucie zimnych rąk i stóp – cecha mylnie diagnozowana jako objaw Raynauda, w istocie dotycząca skurczu naczyń włosowatych wału paznokciowego;
- suchość w jamie ustnej;
- nadmierne pocenie;
- zawroty głowy;
- dodatni dermatografizm;
- bóle głowy (migrena);
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (zespół jelita drażliwego);
- uczucie ciała obcego w gardle;
- uczucie niemiernowitej pracy serca;
- okresowe uczucie braku powietrza;
- parestezje;
- objawy dyzuryczne.

Znaczący odsetek pacjentów z fb reprezentuje objawy psychopatologiczne [19]. Stany lękowe, stany napięcia nerwowego, zaburzenia osobowości, labilność emocjonalna, nerwice, lęki, niepokoje, objawy psychastenii, schizofrenii czy skłonność do depresji składają się na typowy obraz fibromialgii. Identyfikowana jako „bólowa maska depresji” fibromialgia w rzeczywistości nią nie jest, a podstawowy element różnicujący, to nieobecne u pacjentów z depresją *tender points* [20].

Przeprowadzane u pacjentów z pierwotnym zespołem fb rutynowe badania laboratoryjne nie wykazują odchyleń od normy. Różnice stężeń w surowicy i w płynie mózgowo-rdzeniowym w porównaniu do grup kontrolnych wykazują natomiast niektóre neuroprzekazniki (omówiona powyżej serotonina, metabolity serotoniny, tryptofan, insulinopodobny czynnik wzrostu, substancja P) [21, 22]. Liczne wykonywane badania obrazowe i elektrograficzne (EEG, EKG) także nie wykazują żadnych zmian.

Niektórzy naukowcy wyróżniają fibromialgię pierwotną i wtórną. Postać wtórna charakteryzuje się współwystę-

powaniem – obok cech typowych dla fb – objawów charakterystycznych dla innej jednostki chorobowej. Często są to układowe choroby tkanki łącznej (toczeń układowy, reumatoidalne zapalenie stawów), choroby dotyczące innych układów z symptomatologią stawową (sarkoidoza, wrzodzące zapalenie jelita grubego), zespoły endokrynologiczne (niedoczynność tarczycy, nadczynność przytarczyc), infekcje bakteryjne i wirusowe. O różnicowaniu obu postaci decyduje obecność objawów klinicznych, wykładników laboratoryjnych i odchyleń stwierdzonych w wykonanych badaniach składających się na kryteria diagnostyczne poszczególnych jednostek chorobowych.

Fibromialgia ze względu na mocno zaakcentowany aspekt psychologiczny wymaga różnicowania z depresją, szczególnie, że w przebiegu tej ostatniej często pojawiają się dolegliwości somatyczne (również bólowe). *Tender points* stanowią tu (jak zaznaczono wcześniej) cechę różnicującą. Bardzo często fb identyfikuje się z zespołem przewlekłego zmęczenia (*chronic fatigue syndrome*). W obrazie klinicznym fb nie obserwuje się występujących w przebiegu zespołu przewlekłego zmęczenia stanów podgorączkowych, powiększenia węzłów chłonnych, bólu gardła i wędrujących bólów stawowych. Badając natomiast pacjentów z zespołem przewlekłego zmęczenia nie stwierdza się licznych *tender points* [23].

Dzisiejsza medycyna nie dysponuje skuteczną metodą leczenia fibromialgii. Zasadniczą przyczyną jest brak wiedzy na temat przyczyn choroby. Próbowano poddawać się rozmaite formy terapii, nie przynoszą one jednak oczekiwanych rezultatów. Leczenie fibromialgii powinno być kompleksowe, zawierać w sobie elementy edukacji, psychoterapii, farmakoterapii i fizjoterapii.

Celem edukacji jest zrozumienie przez chorego istoty fibromialgii. Pacjent z fb musi być przekonany, że nie grozi mu utrata zdrowia ani życia, a czynniki stresujące, na które można w pewien sposób wpływać, nie są obojętne dla przebiegu choroby.

Wśród metod psychoterapii wymienić należy tzw. terapię poznawczą i behawioralną. Jej celem jest wyjaśnienie choremu psychologicznych mechanizmów bólu i przekonanie chorego o możliwości rozwiązywania problemów związanych z bólem. Ponadto psychoterapia ma pomagać choremu kształtować aktywny styl życia, uczyć redukcji zachowań chorobowych i zwiększenia ilości zachowań zdrowych. Bardzo istotna jest również jej rola w dekatastrofizacji bólu.

Zasadniczym celem stosowanych przez chorych z fb leków jest walka z bólem. W tym celu pacjenci, jak również prowadzący ich lekarze, sięgają po wszelkie dostępne środki analgetyczne, preparaty zmniejszające napięcie mięśniowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz leki psychotropowe. Najskuteczniejsze wśród leków przeciwbólowych okazały się pochodne tramadolu (w 60% posiadające właściwości leków serotoninergicznych). Bezskuteczne, co potwierdziły liczne próby kliniczne, są NLPZ.

U pewnej części chorych miorelaksanty przynoszą poprawę w skojarzeniu z analgetykami. Największe nadzieje

na sukces w walce z chorobą wiąże się z preparatami antydepresyjnymi ingerującymi w układ serotoninowy. Próby kliniczne z zastosowaniem leków blokujących receptory 5-HT₂ i 5-HT₃ u około połowy chorych pozwoliły uzyskać zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz poprawę jakości snu [24]. Wybijająca się na czoło objawów komponenta psychiczna zainicjowała próby zastosowania leków antydepresyjnych. Liczne objawy uboczne oraz niewielka skuteczność (np. zaledwie 30% poprawa u pacjentów stosujących amitrypylinę) spowodowały, iż leki np. z grupy trójpierścieniowych antydepresantów stosowane są obecnie rzadko. Jednocześnie podjęto próby terapii, w której wykorzystywano leki antydepresyjne drugiej generacji o działaniu głównie receptorowym, do których należą selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI): fluoksetyna, paroksetyna, citalopram. Mała popularność tej grupy jest wynikiem nie do końca określonej efektywności [25]. Leki antydepresyjne trzeciej generacji charakteryzujące się zahamowaniem wychwyty zwrotnego 5-HT i noradrenaliny (SNRI) wydają się najbardziej obiecującą grupą, której rola w terapii fibromialgii wymaga potwierdzenia w bardziej licznych grupach chorych [26, 27].

Niezbędne ogniwo w leczeniu fb stanowi fizjoterapia. Szczególny nacisk powinien być położony na kinezyterapię celem zapobiegania osłabieniu układu kostno-mięśniowo-stawowego (następującemu zwykle jako efekt *exercise intolerance*). Stosowanych metod fizjoterapii jest wiele, do najczęściej zlecanych należą:

1. Kinezyterapia – ćwiczenia aerobowe, poprawiające wydolność układu krążenia i układu oddechowego, ćwiczenia izometryczne.
2. Fizykoterapia (elektroterapia, magnetoterapia, światłolecznictwo, ultradźwięki).
3. Krioterapia.
4. Leczenie uzdrowiskowe z uwzględnieniem zastosowania tworzyw naturalnych (peloidoterapia przy użyciu borowiny i hydroterapii).

Jako alternatywa pozostają metody niekonwencjonalne: akupunktura, hipnoza, techniki relaksacyjne, osobniczo dopasowane diety (z wysoką zawartością prekursora serotoniny – tryptofanu). Metody alternatywne są oparte na badaniach z udziałem niewielkich grup chorych i wymagają dalszych prac.

Model terapii stosowanej w fb powinien być dobierany indywidualnie, podlegając w miarę potrzeby odpowiednim modyfikacjom, a jedyną niezmienną zasadą powinna pozostać kompleksowość.

Dla dzisiejszej medycyny fibromialgia to niestety nadal nie do końca zbadany obszar. Prawdopodobnie cierpi z powodu tej choroby znacznie większy niż podają statystyki odsetek populacji, który wraz z rozwojem cywilizacji może wzrastać. Warunkiem prawidłowego diagnozowania fb jest podstawowa wiedza o tej chorobie. Właściwe leczenie wymaga dalszych badań, natomiast środki, jakimi dysponujemy dziś są niezbędne, aby chorzy z fb mogli normalnie funkcjonować.

Opis przypadku

W październiku 1998 r. na oddział pneumonologiczny zgłosiła się pacjentka XY, lat 33. Przy przyjęciu podawała bóle przedniej powierzchni klatki piersiowej utrudniające oddychanie, bóle kręgosłupa, stawów barkowych, biodrowych i kolanowych, nadmierną wrażliwość na dotyk skóry klatki piersiowej, okolic podżebrzy i potylicy. Powyższym objawom towarzyszyło uczucie zmęczenia, zaburzenia snu, ogólne osłabienie, sztywność poranna, zawroty głowy, uczucie zimnych rąk i stóp, bóle brzucha, nudności, zaparcia, parestezje, napady kołatania serca, nadmierne pocenie się, przynębianie oraz niepokój.

Pierwsze dolegliwości pojawiły się w połowie grudnia 1997 r.; ból pod prawą łopatką i ból w klatce piersiowej stały się przyczyną niepokoju u pacjentki. Początek dolegliwości chora wiązała z kryzysem psychicznym po śmierci ojca (w lipcu 1997 r.). W grudniu 1997 r. gastroenterolog rozpoznał u pacjentki chorobę wrzodową dwunastnicy. W styczniu 1998 r. dołączyły się bóle barków, zaburzenia połykania, nudności. W marcu 1998 r. dodatkowo bóle okolicy lewego biodra i uda oraz prawej ręki, co skłoniło chorą do stałego pobierania coraz większych dawek leków przeciwbólowych, wykazujących coraz mniejszą skuteczność.

Objawy stawały się coraz bardziej uciążliwe. Pacjentka została skierowana na oddział gastroenterologii, gdzie wykonano: dwukrotną gastroskopię, RTG klatki piersiowej i kręgosłupa szyjnego, rezonans magnetyczny kręgosłupa szyjnego, rektoskopię, wlew kontrastowy oraz urografię. W żadnym z powyższych badań nie stwierdzono odchyłań od stanu prawidłowego, podobnie jak w wynikach badań laboratoryjnych podstawowych oraz takich, jak poziomy enzymów mięśniowych i badania na obecność antygenów CEA, AFP, Hbs, HCV. Wraz z nasilaniem się objawów mięśniowo-stawowych pogarszał się stan psychiczny chorej. Zlecono konsultację psychiatryczną wykluczającą podejrzaną depresję. Po konsultacji neurologicznej zdecydowano o przekazaniu chorej na oddział neurologiczny celem obserwacji z podejrzeniem *miastenia gravis*. Wykonane w trakcie hospitalizacji badania: próby miasteniczne, elektromiografia, RTG kręgosłupa piersiowego, rezonans magnetyczny kręgosłupa piersiowego, punkcja lędźwiowa, wycinek mięśnia nadgrzebieniowego oraz kompleksowe badania laboratoryjne (również białka monoklonalne) nie potwierdziły podejrzenia o miastenię. Jednocześnie wykluczono zaburzenia neurologiczne jako ewentualne podłoże objawów obserwowanych u chorej.

Pacjentka wróciła na oddział gastroenterologii, gdzie ponownie wykonano gastroskopię (dwukrotnie) oraz endoskopię dróg żółciowych. Po wykluczeniu gastroenterologicznych przyczyn dolegliwości pacjentkę wypisano z oddziału z zaleceniem kontynuacji leczenia w Poradni Reumatologicznej i w Poradni Zdrowia Psychicznego.

Leczenie kompleksowe psychiatry i reumatologa przyniosło okresową poprawę. Pomimo to pacjentka nadal uparcie studiowała wszelkie dostępne źródła naukowe i podejmowała próby ustalenia diagnozy, odbywając wizyty u kolejnych

specjalistów i poddając się kolejnym badaniom. Po kilku miesiącach takich działań pacjentka udała się na oddział reumatologiczny przekonana, iż choruje na układową chorobę tkanki łącznej. Niezwykle sugestywna postawa chorej spowodowała, że zastosowano leki immunosupresyjne i wysokie dawki glikokortykosteroidów, co doprowadziło do objawów hiperkortycyzmu i załamania nerwowego. Pacjentkę skierowano do psychologa (z powodu silnie obniżonego nastroju, zniechęcenia do życia, lęku i bezradności), a następnie do psychiatry, który stwierdził u pacjentki objawy depresji. W leczeniu zastosowano Fevarin, Diphergan, Co-axil, Ketonal oraz Tramal. Pacjentka negatywnie odnosiła się do leczenia, odczuwała też brak zrozumienia dla swojej choroby, również ze strony rodziny.

W październiku 1998 r. obejrzała program w tv na temat chorób układu oddechowego. Samodzielnie zgłosiła się na oddział pulmonologiczny, podając zaburzenia oddychania. Ponownie przeprowadzono pełną diagnostykę laboratoryjną (również badania o profilu reumatologicznym) oraz wykonano bronchoskopię. Wyniki wszystkich badań były prawidłowe. Lekarz prowadzący poprosił o konsultację reumatologiczną, w efekcie której, na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego i wyników badań laboratoryjnych ustalono rozpoznanie fibromialgii.

Omówienie

Pomimo że na przestrzeni ostatnich lat dość dynamicznie pogłębia się wiedza na temat fibromialgii, nadal w wielu przypadkach diagnostycznych nie bierze się pod uwagę tego rozpoznania.

Przyczyny powyższego zjawiska są wielorakie. Fibromialgia jako jednostka chorobowa nie zagościła jeszcze na dobre w świadomości społeczeństwa (również środowiska lekarskiego), a tam, gdzie to nastąpiło – często jej istnienie poddawane jest w wątpliwość.

Zakładając, że lekarz, do którego trafia chory z fb, spotkał się z zagadnieniem fibromialgii, często bogaty obraz kliniczny oraz odmienna zwykle osobowość chorego kierują jego uwagę na inne tory, niż zespół bólowy tkanek miękkich. Poza zasadniczymi cechami: przewlekłym, uogólnionym bólem mięśniowo-stawowym oraz bolesnością w typowych punktach *tender points*, w przebiegu choroby występują inne grupy objawów: sztywność, osłabienie siły mięśni, uczucie wyczerpania, ogólnego rozbicia, zaburzenia snu, grupa objawów wegetatywnych i psychopatologicznych. Szczególnie liczne objawy funkcjonalne, stają się przyczyną nieskończonej wędrówki pacjenta od specjalisty do specjalisty, nieprzynoszącej oczekiwanych rezultatów i będącej przyczyną zniechęcenia oraz frustracji. Odmienne zachowanie chorego i jego specyficzny profil psychologiczny – częste stany depresyjne, zaburzenia osobowości, labilność emocjonalna, nerwice, lęki, niepokoje oraz opisywanie w dość charakterystyczny sposób własnych dolegliwości (bardzo dramatyczny i sugestywny) przyczyniają się do wczesnej

decyzji lekarza prowadzącego o skierowaniu chorego do gabinetu psychiatrycznego. Ten bardzo uzasadniony wybór specjalisty działa niestety przeciwko relacjom lekarz–pacjent. Bardzo często pacjent czuje się traktowany niepoważnie, nierzadko – jak symulant.

Zwykle jednak pacjent zostaje skierowany (a najczęściej udaje się sam) do specjalisty, który w założeniu ma pomóc mu uporać się z objawem dla niego zasadniczym – a zatem sprawiającym mu najwięcej problemów. Jeśli (a jest tak najczęściej) najbardziej dokuczliwy jest ból, chory regularnie odwiedza (zwykle już zaprzyjaźnionego) lekarza rodzinnego. Zdobytane w rozmaity sposób środki przeciwbólowe, przeciwzapalne oraz inne, często i w dużych ilościach pobierane, nie przynoszą oczekiwanych rezultatów. O szczęściu może mówić pacjent, który dojdzie do wniosku, że jego dolegliwości to z pewnością domena reumatologa, a jeśli trafi do tegoż (bądź specjalisty dziedziny pokrewnej znającego pojęcie fibromialgii), który weźmie fibromialgię pod uwagę w różnicowaniu, to pacjentowi, przynajmniej po części, zaoszczędzone zostanie cierpienie i stracony czas. Zdarza się, że pacjenci całymi latami odwiedzają konkretny gabinet, przykładowo gastrologiczny. Ich dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (nudności, zgaga, niestrawność, palenie w przełyku, naprzemienne biegunki i zaparcia, wzdęcia, uczucie przelewania w jamie brzusznej), które okresowo odczuwa prawie każdy z nas, pacjentowi z fb doskwierając na co dzień, znacznie utrudniają funkcjonowanie. Podobnie jest z zaburzeniami ze strony układu moczowo-płciowego, nerwowego, oddechowego oraz krążenia. Pacjenci z fb wykazują się dużą cierpliwością spędzając w laboratoriach, pracowniach rentgenowskich i innych pracowniach badań obrazowych długie godziny w jednym celu – przekonać się, co tak naprawdę się z nimi dzieje.

Z drugiej strony należy wystrzegać się sytuacji, w której przyjęcie diagnozy fibromialgii automatycznie wyklucza inne możliwe choroby. Postać wtórna fb może towarzyszyć wielu jednostkom chorobowym, także szczególnie ciężkim, które stanowią zagrożenie dla życia. Może stanowić również maskę poważnych chorób nowotworowych, zakaźnych, chorób układu krwiotwórczego, chłonnego, endokrynego. Dlatego diagnoza – fibromialgii powinna być postawiona po spełnieniu przez pacjenta kryteriów fb według ARA oraz wykluczeniu wszelkich innych chorób o podłożu somatycznym.

Przedstawiony przypadek stanowi kolejny dowód na konieczność wnikliwej i starannej diagnostyki, która pacjentom z fibromialgią może zaoszczędzić wiele cierpienia, poprawić komfort życia, a przede wszystkim pozwolić normalnie funkcjonować.

Piśmiennictwo

1. *Kawasaki T.*: Classification of the rheumatic diseases. Primer on the Rheumatic Diseases, IX Edition, Atlanta, Arthritis Foundation, 1987, 130.

2. Samborski W., Stratz T., Sobieska M., Hrycaj P., Mennet P., Müller W.: Vergleichende Untersuchungen ueber Haeufigkeit, Geschlechts und Altersverteilung bei generalisierten Tendomyopathie (GTM) und chronischem Lumbalsyndrom. *Akt. Rheumatol.* 1992, 17, 87–89.
3. Leslie M.: Fibromyalgia syndrome: a comprehensive approach to identification and management. *Clin. Excell. Nurse. Pract.* 1999, 3, 165–171.
4. Yunus M.B.: The role of gender in fibromyalgia syndrome. *Curr. Rheumatol Rep.* 2001, 3 (2), 128–134.
5. Roizenblatt S., Tufik S., Goldenberg J., Pinto L.R., Hilario M.O., Feldman D.: Juvenile fibromyalgia: clinical and polysomnographic aspects. *J. Rheumatol* 1997, 24, 579–585.
6. Jones K.D., Clark S.R., Bennett R.M.: Prescribing exercise for people with fibromyalgia. *AACN Clin. Issues*, 2002, 13 (2), 277–293.
7. Wolfe F.: The epidemiology of fibromyalgia. *J. Musculoskeletal Pain*, 1993, 1, 137.
8. Moldofsky H.K.: Disordered sleep in fibromyalgia and related myofascial facial pain conditions. *Dent. Clin. North. Am.* 2001, 45 (4), 701.
9. Stratz T., Samborski W., Hrycaj P., Pap T., Mackiewicz S., Mennet P., Müller W.: Die Serotoninkonzentration im Serum bei Patienten mit generalisierter Tendomyopathie (Fibromyalgie) und chronischer Polyarthrititis. *Med. Klin.* 1993, 88, 458.
10. Samborski W., Służewska A., Łącki J.K., Sobieska M., Klein R., Mackiewicz S.: Antibodies against serotonin and gangliosides in patients with fibromyalgia and major depression. *Human Psychopharmacology*, 1998, 13, 137.
11. Offenbacher M., Bondy B., de Jonge S. et al.: Possible association of fibromyalgia with polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum.* 1999, 42, 2482.
12. Li J., Simone D.A., Larson A.A.: Windup leads to characteristics of central sensitization. *Pain*, 1999, 79, 75.
13. Samborski W.: Fibromialgia. *Reumatologia*, 1994, 32, 319–327.
14. Cathey M.A., Wolfe F., Kleinheksel S.M., Miller S., Pitetti K.H.: Functional ability and work status in patients with fibromyalgia. *Arthritis Care Res.* 1988, 1, 1.
15. Woolf C.J., Costigan M.: Transcriptional and posttranscriptional plasticity and the generation of inflammatory pain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96, 723.
16. Wolfe F., Smythe H.A., Yunus M.B. et al.: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum.* 1990, 33, 160.
17. Jacobsen S., Danneskiold-Samsoe B.: Dynamic muscular endurance in primary fibromyalgia syndrome compared with chronic myofascial pain syndrome. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1992, 73, 170–173.
18. Müller W., Lautenschlaeger J.: Die generalisierte Tendomyopathie (GTM). Teil I: Klinik, Verlauf und Differentialdiagnose. *Z. Rheumatol.* 1990, 49, 11.
19. Boissevain M.D., Mc Cain G.A.: Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome. Psychological and phenomenological aspects. *Pain*, 1999, 45, 239.
20. Fassbender K., Samborski W., Kellner M., Müller W., Lautenbacher S.: Tender points, depressive and functional symptoms: Comparison between fibromyalgia and major depression. *Clin. Rheumatol.* 1997, 16, 76.
21. Alnigenis M.N., Barland P.: Fibromyalgia syndrome and serotonin. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2001, 19, 205.
22. Russell I.J., Orr M.D., Littman B. et al.: Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 1994, 37, 1593.
23. Lund-Olsen H., Lund-Olsen K.: The etiology and possible treatment of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Medical Hypotheses*, 1994, 43, 55.
24. Samborski W., Stratz T., Łącki J.K., Klama K., Mennet P., Müller W.: The 5-HT₃ blockers in the treatment of the primary fibromyalgia syndrome: a 10-day open study with Tropisetron at low dose. *Mat. Med. Pol.* 1996, 28, 17.
25. Arnold L.M., Keck P.E. Jr., Welge J.A.: Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics*, 2000, 41, 104.
26. Dwight M.M., Arnold L.M., O'Brien H. et al.: An open clinical trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Psychosomatics*, 1998, 39, 14.
27. Samborski W., Leżańska-Szpera M., Rybakowski J.K.: Open trial of mirtazapine in patients with fibromyalgia. *Pharmacopsychiatry*, 2004, 37 (4), 168–170.

JACEK FLICIŃSKI, MARCIN MILCHERT, LIDIA OSTANEK, IWONA BRZOSKO,
HANNA PRZEPIERA-BĘDZAK, KRZYSZTOF PRAJS, MAREK BRZOSKO

CHOROBA STILLA U DOROSŁYCH

ADULT-ONSET STILL'S DISEASE

Klinika Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej,
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med. Marek Brzosko

Summary

Introduction: The authors present the course and manifestations of adult-onset Still's disease on the basis of five cases diagnosed at the Department of Rheumatology, Pomeranian Medical University in Szczecin.

Material and methods: The usefulness of two most popular sets of diagnostic criteria of adult-onset Still's disease (Yamaguchi and Cush) was analyzed. At onset of the disease, two out of five patients met both sets of the diagnostic criteria, two others met criteria of Yamaguchi and one of Cush. During follow-up, criteria of Yamaguchi were met in all cases.

Results: The authors suggest to use the Cush's criteria of adult-onset Still's disease when the patient does not meet the criteria of Yamaguchi and other causes of fever are excluded.

Key words: adult-onset Still's disease – diagnostic criteria – clinical features – diagnostics.

Streszczenie

Wstęp: Autorzy przedstawili przebieg choroby Still'a u dorosłych (ChSD) i jej najczęstsze objawy na podstawie pięciu przypadków, zdiagnozowanych w Klinice Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej.

Material i metody: Podjęto analizę przydatności dwóch najbardziej popularnych zestawów kryteriów diagnostycznych (wg Yamaguchiego oraz wg Cush'a). W początkowym okresie choroby, spośród analizowanych pięciu chorych, dwóch spełniało oba zestawy kryteriów, z pozostałych cho-

rych dwóch spełniało tylko kryteria wg Yamaguchiego, natomiast jeden tylko kryteria wg Cush'a. W ciągu dalszej obserwacji wszyscy chorzy spełnili kryteria rozpoznania wg Yamaguchiego.

Wnioski: Autorzy proponują, aby w przypadkach, kiedy nie można rozpoznać ChSD na podstawie kryteriów wg Yamaguchiego, a wykluczono inne przyczyny gorączki, posługiwać się kryteriami wg Cush'a.

H a s ł a: choroba Still'a u dorosłych – kryteria diagnostyczne – objawy kliniczne – diagnostyka.

Wstęp

Choroba Still'a u dorosłych (ChSD) jest jedną z nietypowych postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i występuje z częstością około 0,16 na 100 000 osób [1]. Jej etiopatogeneza nie jest poznana. O odgrywanie istotnej roli w inicjowaniu procesu zapalnego podejrzewa się różne infekcje wirusowe oraz predyspozycję genetyczną (związaną z antygenami zgodności tkankowej) [2]. Początek choroby zwykle przypada między trzecią a czwartą dekadą życia. Kobiety chorują co najmniej tak samo często jak mężczyźni [1, 3]. Typowy przebieg ChSD charakteryzuje się ostrym początkiem w postaci gorączki o septycznym torze z towarzyszącym bólem i/lub zapaleniem stawów. Gorączce towarzyszy plamista wysypka o łososiowym zabarwieniu, czasem słabo widoczna, znikająca bez śladu; nieco rzadziej współistnieją także bóle mięśni o przemijającym charakterze [2]. W wielu przypadkach gorączkę poprzedza ból lub zapalenie gardła. U niektórych chorych występują: spadek masy ciała, powiększenie węzłów chłonnych, wątro-

by, śledziony, zapalenie osierdza i zapalenie opłucnej. Do rzadkich objawów należą zapalenie pęcherzyków płucnych i łysienie. Przewlekły przebieg choroby kojarzy się najczęściej z uszkodzeniem stawów związanym z osteolizą oraz ankylozą, a także z wtórną amyloidozą [2].

Dla rozpoznawania ChSD zaproponowano wiele zestawów kryteriów diagnostycznych. Wśród nich najczęściej stosowane są kryteria wg Yamaguchiego, ze względu na swoją wysoką czułość i swoistość, potwierdzone także przez innych autorów [1, 3, 4, 5, 6, 7]. Rozpoznanie wg kryteriów Yamaguchiego wymaga spełnienia co najmniej 5 kryteriów, z czego co najmniej 2 dużych [3]. Przed wprowadzeniem tych kryteriów do najbardziej popularnych należały kryteria wg Cusha [8]. Dla postawienia rozpoznania ChSD wg kryteriów Cusha konieczne jest spełnienie wszystkich kryteriów dużych oraz dwóch małych [8]. Obydwa zestawy kryteriów przedstawiono w tabeli 1.

W leczeniu ChSD stosuje się przede wszystkim glikokortykosteroidy, ale w przypadku braku satysfakcjonującego ich efektu dobrą odpowiedź uzyskuje się po zastosowaniu metotreksatu [5]. Metotreksat jest też lekiem polecanym w podtrzymaniu remisji choroby, jego zastosowanie pozwala także zredukować podtrzymującą dawkę glikokortykosteroidów [2, 9].

Korzystne efekty leczenia bez istotnych objawów niepożądanych obserwowano po zastosowaniu etanerceptu, aczkolwiek jego skuteczność nie była satysfakcjonująca w leczeniu układowych objawów choroby [10]. Także zastosowanie infliximabu było skuteczne w ChSD. W jednym z badań uzyskano znaczną poprawę u wszystkich leczonych chorych [11], natomiast w innym badaniu w większości przypadków remisja była tylko częściowa [6]. W przypadku braku satysfakcjonującego efektu po jednym z tych leków próby zastąpienia go drugim lub zastosowania obu tych leków równocześnie nie przynosiły dobrego efektu [6]. Wszystkie powyższe badania przeprowadzono na małych grupach pacjentów z ChSD, co nie pozwala wyciągać jednoznacznych wniosków na

temat ich skuteczności ani występowania objawów niepożądanych [6, 10, 11].

Material i metody

Do badania włączono chorych, hospitalizowanych w ciągu ostatnich 5 lat w Klinice Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej, u których rozpoznano ChSD. Były to 2 kobiety i 3 mężczyzn, w chwili rozpoznania w wieku 16–50 lat, średnia wieku 28,6 lat. W retrospektywnej analizie danych z opisu przebiegu choroby, badania podmiotowego, przedmiotowego oraz badań dodatkowych wzięto pod uwagę wartości temperatury ciała, liczbę leukocytów we krwi obwodowej z określeniem odsetka granulocytów, obecność wysypki i jej charakter, występowanie bólu stawów i objawów zapalenia stawów, ból gardła, powiększenie węzłów chłonnych, wątroby i śledziony, wartości stężenia w surowicy krwi aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST), gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP), fosfatazy zasadowej (AP), obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) i czynnika reumatoidalnego (RF), rozpoznanie zapalenia opłucnej i/lub osierdza.

Dla każdego chorego ustalono liczbę spełnionych kryteriów rozpoznania wg Cusha i Yamaguchiego [2, 8] podanych w tabeli 1. Porównano ilu chorych spełniało poszczególne zestawy kryteriów określając ich przydatność do rozpoznania ChSD w badanej grupie. Przeprowadzono przegląd literatury indeksowanej w bazie Medline w okresie ostatnich 10 lat, poszukując w pracach dotyczących ChSD odniesień do zestawów kryteriów diagnostycznych wg Yamaguchiego i wg Cusha.

Wyniki

U wszystkich pacjentów obserwowano gorączki, z temperaturą maksymalną w zakresie 39–40°C. Jeden z pacjentów nie zgłaszał bólów stawów, a u jednego z pacjentów nie

Tabela 1. Kryteria rozpoznania choroby Still'a u dorosłych wg Yamaguchiego i wg Cusha

Table 1. Diagnostic criteria of adult-onset Still's disease by Yamaguchi and by Cush

wg Yamaguchiego / by Yamaguchi	wg Cusha / by Cush
Kryteria duże / Major criteria: - temperatura > 39°C przez > 1 tydzień temperature > 39°C lasting > 1 week - leukocytoza > 10 G/L (granulocyty > 80%) white cell count > 10 G/L (granulocytes > 80%) - typowa wysypka / typical rash - artralgia utrzymująca się > 2 tygodnie arthralgia lasting > 2 weeks Kryteria małe / Minor criteria: - ból gardła / sore throat - powiększenie węzłów chłonnych / lymphadenopathy - splenomegalia / splenomegaly - podwyższenie wartości ALT i AST / elevated ALT and AST - nieobecne ANA i RF / ANA and RF absent	Kryteria duże / Major criteria: - temperatura > 39°C temperature > 39°C - artralgia lub zapalenie stawów arthralgia or polyarthritis - czynnik reumatoidalny < 1:80 rheumatoid factor < 1:80 - ANA < 1:100 Kryteria małe / Minor criteria: - leukocytoza > 15 000 / white cell count > 15 000 - typowa wysypka / typical rash - zapalenie opłucnej lub osierdza / pleuritis or pericarditis - hepatomegalia, splenomegalia lub limfadenopatia hepatomegaly, splenomegaly or lymphadenopathy

stwierdzono obecności wysypki. Wysypka występowała zwykle na szczycie gorączki i przedstawiała dużą zmienność co do charakteru oraz lokalizacji: występowała w formie typowych plamistych wykwitów, zmian o charakterze pokrzywkowym lub rumienia obrączkowego. Obejmowała skórę całego ciała, występowała z przewagą na tułowie i proksymalnych częściach kończyn lub tylko na udach. Wszyscy pacjenci zgłaszali ból stawów, a dotyczył on najczęściej stawów kolanowych (u trzech chorych), łokciowych, nadgarstkowych i skokowych (u dwóch) oraz stawów śródstopia, biodrowych, śródreżnopaliczkowych i międzypaliczkowych bliższych (po jednym przypadku).

Ból mięśni występował u trzech chorych. W czterech przypadkach odnotowano skargi na ból gardła. W dwóch przypadkach stwierdzono zaniki mięśniowe, w jednym powiększenie węzłów szyjnych, nadobojczykowych i podżuchwowych, a w dwóch powiększenie wątroby i śledziony. Zapalenie błon surowiczych (opłucnej i osierdzia) rozpoznano u jednego chorego. Zestawienie objawów klinicznych występujących w badanej grupie przedstawiono w tabeli 2.

U wszystkich chorych stwierdzono wysokie wartości parametrów ostrej fazy: średnie wartości OB wynosiły

Tabela 2. Zestawienie występujących u chorych objawów klinicznych

Table 2. Clinical features of the study group

Badana cecha Investigated feature	Numer pacjenta / Patient number				
	1	2	3	4	5
Gorączka > 39°C Fever > 39°C	1	1	1	1	1
Wysypka Skin rash	1	1	1	0	1
Ból głowy Headache	0	1	0	1	0
Limfadenopatia Lymphadenopathy	1	0	0	0	0
Hepatomegalia Hepatomegaly	0	1	0	1	0
Splenomegalia Splenomegaly	0	1	0	1	0
Ból mięśni Muscle pain	1	0	0	1	1
Ból stawów Joint pain	1	1	1	1	0
Zapalenie stawów Joint inflammation	1	0	1	0	0
Zapalenie spojówek Conjunctivitis	1	0	0	0	0
Ból gardła Sore throat	1	1	1	1	1
Zapalenie osierdzia Pericarditis	0	0	0	1	0
Zapalenie opłucnej Pleuritis	0	0	0	1	0
Zaniki mięśni Muscle atrophy	1	0	0	0	1

0 – brak występowania badanej cechy / lack of the investigated feature

1 – obecność badanej cechy / presence of the investigated feature

88 mm/h, CRP 87 mg/L, stężenie fibrynogenu 563 mg/dL. Leukocytoza powyżej 10 000/mm³ występowała w dwóch przypadkach. U trzech chorych występowało podwyższenie stężenia ALT, AST i AP, a w dwóch stężenia GGTP. Czynniki reumatoidalne były nieobecne we wszystkich przypadkach. W jednym stwierdzono obecność ANA w wysokim mianie, a w jednym w mianie nieznamiennym. Zestawienie wyników wybranych badań laboratoryjnych wykonanych u chorych przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Zestawienie występujących u chorych wyników badań laboratoryjnych

Table 3. Results of laboratory tests

Badana cecha Investigated feature	Numer pacjenta / Patient's number				
	1	2	3	4	5
OB* (mm/h) ESR*	80	92	93	74	100
CRP* (mg/L)	67	5	107	94	163
Hemoglobina (g/L) Hemoglobin (g/L)	12,5	12,9	12,1	12,8	11,5
Hematokryt (%) Hematocrit (%)	40,9	38,6	35,9	35,1	36
Leukocytoza* Leukocytosis*	25	18,5	6,2	9,8	4,4
Neutrofile (%) Neutrophils (%)	85	85,4	74	76,4	51,2
Fibrynogen (mg/dL) Fibrinogen (mg/dL)	452	403	462	926	570
AST (U/L)	163	34	22	24	890
ALT (U/L)	186	66	15	29	940
AP (U/L) Alkaline phosphatase (U/L)	281	97	47	69	852
GGTP (U/L) Gamma glutamyl transpeptidase	290	37	17	56	476
RF Rheumatoid factor	0	0	0	0	0
Miano ANA ANA titre	0	1:80	0	0	1:1280

* najwyższa wartość zanotowana w czasie zaostrzenia choroby / highest value found during exacerbation of the disease

0 – brak występowania badanej cechy / absence of the investigated feature

Spośród analizowanych pięciu chorych, w początkowym okresie choroby dwie spełniały oba zestawy kryteriów, z pozostałych chorych dwóch spełniało tylko kryteria wg Yamaguchiego, natomiast jedna tylko kryteria wg Cusha. W ciągu dalszej obserwacji u tego ostatniego chorego pojawiły się ból gardła i leukocytoza, co pozwoliło rozpoznać u niego ChSD również w oparciu o kryteria wg Yamaguchiego.

Z przeprowadzonego przez autorów przeglądu literatury indeksowanej w bazie Medline w okresie ostatnich 10 lat wynika, że w 87% opisywanych przypadków rozpoznanie było ustalane na podstawie kryteriów wg Yamaguchiego, natomiast tylko w 13% wg kryteriów ustalonych przez Cusha. Inne propozycje kryteriów, pojawiały się sporadycznie.

Dyskusja

Choroba Stilla u dorosłych jest rzadko rozpoznawana. Nie ma specyficznego testu klinicznego ani serologicznego potwierdzającego rozpoznanie ChSD, co wraz z niewielką zapadalnością na tę chorobę sprawia, że jest ona trudna do rozpoznania. Diagnozę ChSD można postawić dopiero po wykluczeniu innych chorób przebiegających z gorączką, przez co diagnostyka różnicowa ChSD obejmuje długą listę chorób [2]. Gorączka początkowo o nieustalonej etiologii w 30–50% jest związana z infekcją, 25–30% z chorobą nowotworową i 15–25% z chorobą autoimmunologiczną [2, 12]. Należy także pamiętać o ujęciu w niej gorączki o etiologii polekowej [13]. W związku z powyższym pierwsze objawy choroby Stilla są często przypisywane infekcji lub działaniu niepożądanemu leków. Różnicowanie utrudnia jeszcze fakt, że początek choroby może mieć związek z infekcją wirusową [2]. Ostatnio zauważono, że ChSD towarzyszy bardzo wysokie stężenie ferrytyny, która jest glikozylowana w odsetku mniejszym niż 20% [14].

Kryteria wg Yamaguchiego pozwoliły rozpoznać ChSD początkowo u czterech, a w ciągu dalszej obserwacji u wszystkich obserwowanych chorych, co po raz kolejny dowodzi ich wysokiej czułości [3, 7]. Chory, który początkowo nie spełniał kryteriów wg Yamaguchiego, od początku choroby spełniał kryteria wg Cusha. Był to jedyny przypadek w badanej grupie, w którym występowało zarówno zapalenie osierdza, jak i opłucnej, które są zaliczane jedynie do kryteriów wg Cusha. Z ustaleń autorów japońskich wynika, że w krajach zachodnich zapalenie błon surowiczych w przebiegu ChSD występuje częściej niż na Dalekim Wschodzie [3]. W związku z tym w jednej z prac poświęconej epidemiologii ChSD dla jej rozpoznania stosowano kryteria wg Yamaguchiego, uznając jednakże zapalenie osierdza oraz opłucnej jako kryteria „małe” [1].

Wnioski

Autorzy niniejszej pracy proponują, aby w przypadkach, kiedy nie można rozpoznać ChSD na podstawie kryteriów wg Yamaguchiego, a wykluczono inne przyczyny gorączki, posługiwać się kryteriami wg Cusha. Takie postępowanie

może przyspieszyć postawienie diagnozy i pozwolić na szybkie rozpoczęcie leczenia.

Piśmiennictwo

1. Magadur-Joly G., Billaud E., Barrier J.H., Pennec Y.L., Masson C., Renou P. et al.: Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann. Rheum. Dis.* 1995, 54, 587–590.
2. Efthimiou P., Paik P.K., Bielory L.: Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2006, 65, 564–572.
3. Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T., Kasukawa R., Mizushima Y., Kashiwagi H. et al.: Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J. Rheumatol.* 1992, 19, 424–430.
4. Andres E., Ruellan A., Pflumio F., Goichot B., Immler M., Schlienger J.L.: Sensitivity of the criteria used to diagnose adult Still's disease in internal medicine practice. A study of 17 cases. *Eur. J. Intern. Med.* 2002, 136–138.
5. Fujii T., Akizuki M., Kameda H., Matsumura M., Hirakata M., Yoshida T. et al.: Methotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease retrospective study of 13 Japanese cases. *Ann. Rheum. Dis.* 1997, 56, 144–148.
6. Fautrel B., Sibilia J., Mariette X., Combe B.: Tumor necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann. Rheum. Dis.* 2005, 64, 262–266.
7. Masson C., Le Loet X., Liote F., Dubost J.J., Boissier M.C., Perroux-Goumy L. et al.: Comparative study of 6 types of criteria in adult Still's disease. *J. Rheumatol.* 1996, 23, 495–497.
8. Cush J.J., Medsger T.A. Jr., Christy W.C., Christy W.C., Herbert D.C., Cooperstein L.A.: Adult-onset Still's disease: Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum.* 1987, 30, 186–194.
9. Fautrel B., Borget C., Rozenberg S., Meyer O., Le Loet X., Masson C. et al.: Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J. Rheumatol.* 1999, 26, 373–378.
10. Husni M.E., Maier A.L., Mease P.J., Overman S.S., Fraser P., Ellen M. et al.: Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2002, 46, 1171, 2002.
11. Kraetsch H.G., Kraetsch H.G., Antoni C., Kalden J.R., Manger B.: Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences. *Ann. Rheum. Dis.* 2001, 60, 55–57.
12. Mert A., Ozaras R., Tabak F., Bilir M., Ozturk R., Ozdogan H. et al.: Fever of unknown origin: a review of 20 patients with adult-onset Still's disease. *Clin. Rheumatol.* 2003, 22, 89–93.
13. Jha A.K., Collard H.R., Tierney L.M.: Clinical problem-solving. Diagnosis still in question. 2002, 346, 1813–1816.
14. Hamidou M.A., Denis M., Barbarot S., Boutoille D., Belizna C.: Usefulness of glycosylated ferritin in atypical presentations of adult onset Still's disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2004, 63, 605.

Annales Academiae Medicae Stetinensis – Annals of the Pomeranian Medical University is a scientific periodical regularly published since 1951. *Annals* content is covered by all major abstracting and indexing services, including Index Medicus (Medline), Biological Abstracts, and Chemical Abstracts, and is accessible in more than 150 national and foreign libraries.

Annals accepts original articles, reviews, and case reports relevant to basic sciences, clinical research, and medical humanities, by authors at the Pomeranian Medical University, as well as at other national and foreign centres.

Papers in Polish or English should be submitted in line with the Notice to Contributors. Each volume consists of three parts: (1) original articles, concise doctoral theses, reviews, etc.; (2) chronicle of the Pomeranian Medical University for the past year with the inaugural address by the Rector opening the current academic year; and (3) list of departments and annual bibliography of the University.

As of volume 50, changes have been introduced into the Notice to Contributors.

NOTICE TO CONTRIBUTORS*

Annales Academiae Medicae Stetinensis – Annals of the Pomeranian Medical University

Annales Academiae Medicae Stetinensis – Annals of the Pomeranian Medical University accepts original articles in all fields of medicine, including those being too extensive to be published in specialized periodicals.

The typescript should not exceed 20–25 pages of A4 size paper, inclusive of figures, tables, legends, references cited (limited to a minimum), and abstracts.

The article in Polish or English is to be typed on white paper, without highlighting. Only one side of the sheet is to be typed on, the other side is to remain empty. A 12-point font and double spacing are to be used throughout. Pages should be numbered consecutively starting with the title page and placing the number in the bottom right corner of every page. The text should be structured as follows: title page, main text, illustrative material, references.

Title page

The following information should be given: names and surnames of author (authors); title in two languages; institution conferring the scientific degree (in case of a doctoral dissertation) or employing the author (name and address, head's scientific title and degree); key words in two languages, listed in the MeSH catalogue; address and name of institution where the work was performed; details of the dissertation (applicable to doctoral theses: name of promotor, number in the original thesis of: pages, figures, tables, and references).

Main text

S u m m a r y: in English and/or other language, structured as follows: objectives of study or trial, basic procedures (enrolment criteria, methods of observation or analysis), basic results (important data and their statistical significance), and conclusions. New and important aspects of the study should be exposed. **I n t r o d u c t i o n:** presentation of the objectives of the study and reasons for undertaking the investigation, accompanied by references if needed. **M e t h o d s:** easy to understand description of criteria for selection of study material and of research and statistical methods applied. **R e s u l t s:** in logical order, not repeating data given in tables and figures, with emphasis on important findings. **D i s c u s s i o n:** focusing on new and important aspects of the study and on conclusions arising therefrom, without repeating information from the Introduction and Results sections. Comparisons with the findings of other authors should be made. **C o n c l u s i o n s:** related to the study objectives and concisely presented. **S t r u c t u r e d a b s t r a c t** (Introduction, Material and Methods, Results, Conclusions): in the language of the article, presenting the quintessence of the study and counting from 200 to 250 words. **A b b r e v i a t i o n s:** used for the first time should be preceded by the term in full. A sentence should not begin with an abbreviation. **U n i t s o f m e a s u r e m e n t a n d t h e i r s y m b o l s** should belong to the international SI system. **K e y w o r d s:** 3 to 6 words, not repeating words in the title of the article, listed in the MeSH catalogue.

Illustrative material

Each figure (graph, diagram and photograph) and table should be accompanied by a title (under the figure, above the table). Figures and tables should be provided each on a separate page, oriented (top – bottom), and numbered consecutively as cited in the text. Figures and tables should be numbered separately. Micrographs should possess a scale bar and the symbols, arrows and signs should be legible. Colours should be used only in case of necessity. Titles and internal information of the figures and tables should be in Polish and English. Numbers should be shown on the typescript margin at places where the figure or table is to appear.

References

References cited should be numbered in the order as they appear in the text. Each reference should be typed starting from a new line. References should not be duplicated. Numbers of the references should be given in brackets, separated by commas and spaces. Surname of every author with initial letters of names are to be given. All authors should be shown when the article has no more than six authors; if otherwise, the first six authors should be given, followed by *et al.* The name of the journal should be abbreviated using Index Medicus (Medline) format.

Typescripts should be submitted in duplicate and accompanied by an electronic version (diskette or CD-ROM) in MS Word format.

* Based on the guidelines published by the International Committee of Medical Journal Editors cf. *Problemy Medycyny Nuklearnej* 1997, 11 (21), 67–87.

NADCHODZĄCE WYDARZENIA NAUKOWE W PAM

- **ZAKAŻENIE A ZDROWIE REPRODUKCYJNE KOBIET** – styczeń 2007 r., Kazimierz nad Wisłą.
Organizatorzy: Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii PAM.
- **PROBLEMY NEUROLOGICZNE OKRESU NOWORODKOWEGO, WCZESNA REHABILITACJA**
– 1–3 lutego 2007 r., Szczecin. Organizatorzy: Klinika Neonatologii PAM, Polskie Towarzystwo Neonatologiczne, Oddział Zachodniopomorski.
- **IV POLSKO-NIEMIECKIE SYMPOZJUM CHIRURGII RĘKI** – 13–14 kwietnia 2007 r., Szczecin.
Organizatorzy: Klinika Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Ręki PAM, Oddział Chirurgii Ręki w Schwerinie.
- **SYMPOZJUM Z OKAZJI 50-LECIA ZAKŁADU MEDYCYNY NUKLEARNEJ – NAJNOWSZE TRENDY W ZAKRESIE DIAGNOSTYKI I TERAPII RADIOIZOTOPOWEJ** – 19–22 kwietnia 2007 r., Szczecin. Organizatorzy: Zakład Medycyny Nuklearnej PAM, European School of Nuclear Medicine, European Association of Nuclear Medicine, Polskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej.
- **AUTYZM – PROBLEMY MEDYCZNE, PSYCHOLOGICZNE I SPOŁECZNE** – 18–19 maja 2007 r., Szczecin. Organizatorzy: Samodzielna Pracownia Pielęgniarstwa Rodzinnego PAM.
- **VI POMORSKIE WARSZTATY ALERGOLOGICZNE** – 18–20 maja 2007 r., Kołobrzeg. Organizatorzy: Zakład Alergologii Klinicznej PAM, Oddział Przewlekłych Chorób Płuc i Alergii ZOZ nad Matką i Dzieckiem w Gdańsku.
- **SYMPOZJUM ORTOPEDII DZIECIĘCEJ** – 24–26 maja 2007 r., Międzyzdroje. Organizatorzy: Katedra i Klinika Ortopedii Dziecięcej.
- **BLIŹNIĘTA W RÓŻNYCH OKRESACH ŻYCIA: ASPEKTY BIOLOGICZNE, MEDYCZNE, PSYCHOLOGICZNE I SPOŁECZNE** – maj 2007 r., Szczecin. Organizatorzy: Klinika Medycyny Matczyno-Płodowej PAM, Polskie Towarzystwo Gemeliologiczne.
- **XLII ZJAZD POLSKIEGO TOWARZYSTWA BIOCHEMICZNEGO** – 18–21 września 2007 r., Szczecin.
Organizator: Oddział Szczeciński Polskiego Towarzystwa Biochemicznego.
- **WSPÓŁCZESNE MOŻLIWOŚCI ZASTOSOWANIA LEKÓW BIOLOGICZNYCH W LECZENIU WYBRANYCH SCHORZEŃ W CHIRURGII STOMATOLOGICZNEJ** – październik 2007 r., Szczecin. Organizatorzy: Samodzielna Pracownia Farmakoekonomiki PAM, Zakład Chirurgii Stomatologicznej PAM.
- **NOWOTWORY DZIEDZICZNE – PROFILAKTYKA** – październik 2007 r., Międzyzdroje – Szczecin.
Organizatorzy: Międzynarodowe Centrum Nowotworów Dziedzicznych PAM, Ogólnopolskie Stowarzyszenie Wspierania Rodzin z Predyspozycjami do Nowotworów Dziedzicznych.