

# ANNALES

ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS

# ROCZNIKI

POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE

## SUPLEMENT 1



WYDAWNICTWO POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE

SZCZECIN

2010, 56

*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 według przyjętego schematu wydawniczego, w języku polskim i/lub angielskim, z krótkimi streszczeniami odpowiednio dla języka polskiego – po angielsku, a dla języka angielskiego – po polsku. Każdy tom obejmuje części stałe: przemówienie rektora na inaugurację roku akademickiego, oryginalne prace naukowe o objętości 1–1,5 arkusza wydawniczego, w tym skondensowane rozprawy doktorskie, doniesienia naukowe itp. W suplemencie publikowana jest kronika PAM za poprzedni rok wraz ze spisem jednostek naukowo-dydaktycznych oraz bibliografią dorobku piśmienniczego uczelni.

## **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. Zadrutowana może być tylko pierwsza strona kartki, druga pozostaje niezadrutowana (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. **Skróty** użyte w tekście po raz pierwszy należy podać w pełnym brzmieniu. Nie należy rozpoczynać zdania od skrótu. **Liczbowe wartości i symbole** wszystkich wielkości winny być podane wg międzynarodowego układu jednostek SI. **Słowa kluczowe:** 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

ROCZNIKI

POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE

SUPLEMENT 1



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

Redaktor naukowy  
Scientific editor  
dr hab. n. med., prof. PAM *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. *Anhelli Syrenicz*, prof. dr hab. n. med. *Andrzej Żyłuk*,  
dr hab. n. med., prof. PAM *Mariusz Lipski*, dr hab. n. med. *Anna Machoy-Mokrzyńska*,  
dr hab. n. med. *Alicja Walczak*, dr hab. n. hum. *Aleksandra Żukrowska*,  
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*

Skład i łamanie  
Publishing layout  
*Waldemar Jachimczak*

© Copyright by Pomorska Akademia Medyczna, 2010

Adres redakcji  
Editorial office address  
Pomorska Akademia Medyczna  
70-204 Szczecin, ul. Rybacka 1  
[www.ams.edu.pl/uczelnia/wydawnictwo](http://www.ams.edu.pl/uczelnia/wydawnictwo)  
[wydawnictwo@pam.szczecin.pl](mailto:wydawnictwo@pam.szczecin.pl)

## SPIS TREŚCI

|     |                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|     | Przedmowa . . . . .                                                                                                                                                                                                                                           | 5   |
| 1.  | <i>Zbigniew Zdrojewski</i><br>Amyloidozą w chorobach reumatycznych . . . . .                                                                                                                                                                                  | 7   |
| 2.  | <i>Sławomir Jeka, Elżbieta Sokółska, Piotr Ignaczak, Marta Dura</i><br>Nowoczesne techniki ultrasonograficzne błony maziowej w chorobach reumatycznych . . . . .                                                                                              | 16  |
| 3.  | <i>Eugeniusz Józef Kucharz</i><br>Diagnostyka różnicowa stanów gorączkowych . . . . .                                                                                                                                                                         | 25  |
| 4.  | <i>Lidia Rutkowska-Sak, Iwona Słowińska, Zbigniew Żuber</i><br>Młodzieńcze spondyloartropatie. . . . .                                                                                                                                                        | 29  |
| 5.  | <i>Maria Majdan, Olga Borys</i><br>Dna i schorzenia towarzyszące podwyższonemu stężeniu kwasu moczowego . . . . .                                                                                                                                             | 34  |
| 6.  | <i>Piotr Wiland</i><br>Zmiany w układzie ruchu w toczeniu rumieniowatym układowym w aspekcie różnicowania z reumatoidalnym zapaleniem stawów . . . . .                                                                                                        | 40  |
| 7.  | <i>Agnieszka Matuszewska, Maria Mistowska-Skóra, Piotr Wiland</i><br>Aktywna postać łuszczycowego zapalenia stawów w ciąży – wyzwania i ograniczenia farmakoterapii . . . . .                                                                                 | 45  |
| 8.  | <i>Krzysztof Prajs, Jacek Fliciński, Hanna Przepiera-Będzak, Iwona Brzosko, Lidia Ostanek</i><br>Działania niepożądane w czasie leczenia cyklosporyną A u chorych na reumatoidalne i łuszczycowe zapalenie stawów – obserwacje własne . . . . .               | 48  |
| 9.  | <i>Marcin Ziętkiewicz, Żaneta Smoleńska, Zbigniew Zdrojewski</i><br>Zajęcie przewodu pokarmowego w toczeniu rumieniowatym układowym – opis przypadku . . . . .                                                                                                | 52  |
| 10. | <i>Bożena Targońska-Stepniak, Maria Majdan</i><br>Ziarniniak Wegenera ze zwężeniem okolicy podgłośnia tchawicy – opcje terapeutyczne leczenia miejscowego i ogólnoustrojowego. Przegląd piśmiennictwa . . . . .                                               | 58  |
| 11. | <i>Hanna Przepiera-Będzak, Iwona Brzosko, Małgorzata Peregud-Pogorzelska, Marek Wódecki, Marek Brzosko</i><br>Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym w przebiegu seronegatywnych spondyloartropatii zapalnych. . . . .                                         | 62  |
| 12. | <i>Dominik Majewski, Mariusz Puszczewicz, Aleksandra Kołczewska</i><br>Diagnostyka różnicowa zapalenia mięśni – opis przypadku . . . . .                                                                                                                      | 66  |
| 13. | <i>Jacek Fliciński, Krzysztof Prajs, Hanna Przepiera-Będzak</i><br>Choroba Addisona imitująca fibromialgię. . . . .                                                                                                                                           | 70  |
| 14. | <i>Anna Kuryliszyn-Moskal, Mariusz Ciołkiewicz, Artur Dubicki</i><br>Morfologiczne zmiany w badaniu kapilaroskopowym a kliniczny obraz zajęcia naczyń w przebiegu chorób autoimmunologicznych: toczenia rumieniowatego układowego i cukrzycy typu 1 . . . . . | 73  |
| 15. | <i>Otylia Kowal-Bielecka</i><br>Twardzina układowa – aktualności . . . . .                                                                                                                                                                                    | 80  |
| 16. | <i>Anna Jędryka-Góral</i><br>Stres psychologiczny i jego predyktory u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów . . . . .                                                                                                                                     | 83  |
| 17. | <i>Ewa Krecipro-Nizińska, Ewa Morgiel, Helena Śmiechowicz, Piotr Wiland</i><br>Guzkowe zmiany w płucach u pacjenta z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Trudności diagnostyczne i terapeutyczne. Opis przypadku . . . . .                                      | 86  |
| 18. | <i>Dorota Suszek, Ewa Wielosz, Maria Majdan</i><br>Mycofenolan mofetylu w leczeniu toczniowego zapalenia nerek. Przypadek chorej na toczniowe zapalenie nerek – klasa IV według WHO leczonej mykofenolatem mofetylu . . . . .                                 | 91  |
| 19. | <i>Zenobia Czuszyńska, Zbigniew Zdrojewski</i><br>Manifestacja kliniczna choroby Takayasu w materiale Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku . . . . .                                                                                                | 95  |
| 20. | <i>Bożena Kowalewska, Joanna Krywejk, Eliza Roszkowska</i><br>Skuteczność rytuksymabu w leczeniu opornej ziarniniakowości Wegenera z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego . . . . .                                                                          | 99  |
| 21. | <i>Mariusz Puszczewicz, Grażyna Białkowska-Puszczewicz</i><br>Komórki LE w płynie stawowym: częstość występowania i ich znaczenie w diagnostyce chorób reumatycznych . . . . .                                                                                | 105 |

## CONTENTS

|     |                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|     | Preface . . . . .                                                                                                                                                                                                                                             | 5   |
| 1.  | <i>Zbigniew Zdrojewski</i><br>Amyloidosis in rheumatic diseases . . . . .                                                                                                                                                                                     | 7   |
| 2.  | <i>Sławomir Jeka, Elżbieta Sokółska, Piotr Ignaczak, Marta Dura</i><br>Modern ultrasonographic techniques for the study of the synovial membrane in rheumatic diseases. . . . .                                                                               | 16  |
| 3.  | <i>Eugeniusz Józef Kucharz</i><br>Differential diagnosis of fever . . . . .                                                                                                                                                                                   | 25  |
| 4.  | <i>Lidia Rutkowska-Sak, Iwona Słowińska, Zbigniew Żuber</i><br>Juvenile spondyloarthropathies . . . . .                                                                                                                                                       | 29  |
| 5.  | <i>Maria Majdan, Olga Borys</i><br>Gout and comorbidities associated with hyperuricemia . . . . .                                                                                                                                                             | 34  |
| 6.  | <i>Piotr Wiland</i><br>Musculoskeletal symptoms in systemic lupus erythematosus and their differential diagnosis with rheumatoid arthritis . . . . .                                                                                                          | 40  |
| 7.  | <i>Agnieszka Matuszewska, Maria Misterska-Skóra, Piotr Wiland</i><br>Active psoriatic arthritis in pregnancy: challenges and limitations of pharmacotherapy . . . . .                                                                                         | 45  |
| 8.  | <i>Krzysztof Prajs, Jacek Fliciński, Hanna Przepiera-Będzak, Iwona Brzosko, Lidia Ostanek</i><br>Adverse effects of cyclosporin A observed in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis . . . . .                                                          | 48  |
| 9.  | <i>Marcin Ziętkiewicz, Żaneta Smoleńska, Zbigniew Zdrojewski</i><br>Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. Case report . . . . .                                                                                                    | 52  |
| 10. | <i>Bożena Targońska-Stępniań, Maria Majdan</i><br>Wegener's granulomatosis with subglottic stenosis: options of local and systemic treatment. Review of the literature . . . . .                                                                              | 58  |
| 11. | <i>Hanna Przepiera-Będzak, Iwona Brzosko, Małgorzata Peregud-Pogorzelska, Marek Wódecki, Marek Brzosko</i><br>Cardiovascular manifestations of seronegative inflammatory spondyloarthropathies . . . . .                                                      | 62  |
| 12. | <i>Dominik Majewski, Mariusz Puszczewicz, Aleksandra Kołczewska</i><br>Differential diagnosis of polymyositis. Case report. . . . .                                                                                                                           | 66  |
| 13. | <i>Jacek Fliciński, Krzysztof Prajs, Hanna Przepiera-Będzak</i><br>Addison's disease imitating fibromyalgia . . . . .                                                                                                                                         | 70  |
| 14. | <i>Anna Kuryliszyn-Moskal, Mariusz Ciołkiewicz, Artur Dubicki</i><br>Morphological alterations in nailfold capillaroscopy and the clinical picture of vascular involvement in autoimmune diseases: systemic lupus erythematosus and type 1 diabetes . . . . . | 73  |
| 15. | <i>Otylia Kowal-Bielecka</i><br>An update on systemic sclerosis . . . . .                                                                                                                                                                                     | 80  |
| 16. | <i>Anna Jędryka-Góral</i><br>Psychologic stress and its predictors in rheumatoid arthritis . . . . .                                                                                                                                                          | 83  |
| 17. | <i>Ewa Krecipro-Nizińska, Ewa Morgiel, Helena Śmiechowicz, Piotr Wiland</i><br>Nodular changes in lungs in a patient with rheumatoid arthritis. Diagnostic and therapeutic difficulties. Case report. . . . .                                                 | 86  |
| 18. | <i>Dorota Suszek, Ewa Wielosz, Maria Majdan</i><br>Mycophenolate mofetil for the treatment of lupus nephritis. The case of lupus nephritis – class IV according to WHO – treated with mycophenolate mofetil . . . . .                                         | 91  |
| 19. | <i>Zenobia Czuszyńska, Zbigniew Zdrojewski</i><br>Clinical manifestations of Takayasu's arteritis seen at the University Medical Center in Gdańsk . . . . .                                                                                                   | 95  |
| 20. | <i>Bożena Kowalewska, Joanna Krywejko, Eliza Roszkowska</i><br>Efficacy of rituximab in refractory Wegener's granulomatosis with central nervous system involvement . . . . .                                                                                 | 99  |
| 21. | <i>Mariusz Puszczewicz, Grażyna Białkowska-Puszczewicz</i><br>LE cells in synovial fluid: prevalence and diagnostic usefulness in rheumatic diseases. . . . .                                                                                                 | 105 |

## **Przedmowa**

Szanowni Państwo!

Oddajemy w Państwa ręce suplement „Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczników Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie” zawierający prace zaprezentowane podczas VI Konferencji Naukowo-Szkoleniowej „Szczecińsko-Poznańskie Spotkania Reumatologiczne”. Zjazd odbył się w Kołobrzegu w dniach 20–22 maja 2010 r. Brało w nim udział ponad 200 uczestników.

W trakcie 8 sesji naukowych przedstawiono ponad 50 wystąpień oryginalnych, poglądowych i kazuistycznych, przedstawiających aktualne problemy dotyczące reumatologii.

dr hab. n. med., prof. PAM *Marek Brzosko*





ZBIGNIEW ZDROJEWSKI

## AMYLOIDOZA W CHOROBACH REUMATYCZNYCH

### AMYLOIDOSIS IN RHEUMATIC DISEASES

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski

#### Summary

Amyloidoses represent an inhomogeneous group of diseases characterized by extracellular deposition of amyloid fibrils. AA amyloidosis is a serious life-threatening complication of chronic rheumatic diseases responsible for increased mortality due to organ failure or infection. The main component of amyloid is the serum amyloid A precursor protein (SAA) produced by the liver as an acute phase protein.

This article presents the pathogenesis of amyloidosis, which is at the core of our understanding of treatment options.

Effective anti-inflammatory therapy of rheumatic diseases is the best way to prevent AA amyloidosis. Early detection of this complication leads to treatment that can effectively retard the course of the disease and may even be accompanied by regression of amyloid deposits. New hope is offered by anti-TNF- $\alpha$  antibodies or by eprodisate, which blocks the proamyloidogenic interactions of glycosaminoglycans with SAA.

**Keywords:** rheumatic diseases – AA amyloidosis – pathogenesis – prevention – treatment.

#### Streszczenie

Amyloidozy są niejednorodną grupą chorób charakteryzujących się zewnątrzkomórkowym gromadzeniem włókien białkowych. Amyloidoza AA jest niebezpiecznym, zagrażającym życiu powikłaniem przewlekłych chorób reumatycznych prowadzącym do zwiększonej śmiertelności

z powodu niewydolności narządowej i infekcji. Głównym składnikiem amyloidu jest surowicze białko prekursorowe amyloidu (SAA) produkowane w wątrobie jako białko ostrej fazy.

W artykule omówiono patogenezę choroby niezbędną do zrozumienia metod jej leczenia.

Skuteczne, przeciwzapalne leczenie chorób reumatycznych jest najlepszym sposobem zapobiegania rozwojowi amyloidozy AA. Wczesne wykrycie tego powikłania pozwala na wdrożenie leczenia zwalniającego postęp choroby, a wydaje się, że również regresję złogów amyloidu. Szczególną nadzieję wiąże się ze stosowaniem przeciwciał anti-TNF- $\alpha$  oraz *eprodisate* blokującego proamyloidogenną interakcję glikozaminoglikanów z SAA.

**Hasła:** choroby reumatoidalne – amyloidoza AA – patogenezę – zapobieganie – leczenie.

#### Wstęp

Amyloidoza (skrobiawica, betafibryloza) to grupa schorzeń charakteryzujących się odkładaniem w przestrzeni zewnątrzkomórkowej amorficznego białka o budowie włóknkowej.

Termin amyloid (nazwa skrobi roślinnej) został wprowadzony w 1838 r. przez Schleidena, a choroba opisana po raz pierwszy przez Rokitansky'ego (1842 r.) i Virchowa (1854 r.). Nazwa białkowego materiału depozytowego w tkankach pochodzi stąd, że pod wpływem jodiny przyjmuje – jak skrobia – błękitne zabarwienie. Dziś znanych jest co najmniej 25 ludzkich i 8 zwierzęcych białek prekursorowych amyloidu [1].

Cechy charakterystyczne wszystkich białek amyloidowych:

- brak hydroksyproliny i hydroksylizyny w strukturze biochemicznej,
- identyczna struktura drugorzędowa tworząca przestrzenną prawoskrętną konfigurację beta, warunkującą oporność na proteolizę,
- obecność w złogach identycznego dla wszystkich typu amyloidu niebiałkowego składnika, będącego niewłókienkową pentagonalną glikoproteiną, zwanego składnikiem P (*P component amyloid*), którego prekursorem w surowicy jest surowiczy amyloid P [2],
- w mikroskopie elektronowym amyloid tworzy regularną linearną strukturę nierozgałęzionych włókien o średnicy 7,5–10 nm, zaś pod wpływem promieni X,  $\beta$ -skrętną strukturę włókien o zróżnicowanej długości i średnicy 75–100 Å,
- w mikroskopie świetlnym amyloid w barwieniu hematoksyliną i eozyną tworzy homogenne, różowe, miękkie, włókniste lub kleksowate zewnątrzkomórkowe złogi, natomiast w barwieniu czerwienią Kongo – pomarańczowe zewnątrzkomórkowe złogi, a w świetle spolaryzowanym – dwuwłomne jasnozielone włókna [1].

### Klasyfikacja amyloidozy

Obecna klasyfikacja amyloidozy oparta jest na rodzaju białka prekursorowego, które jest najważniejszym składnikiem złogów. Nomenklatura amyloidozy składa się z liter A i następnych liter, określających rodzaj nieprawidłowego białka. Może nim być immunoglobulina lub jej fragmenty, surowicze białko prekursorowe amyloidu,  $\beta_2$ -mikroglobulina, a w rzadkich postaciach genetycznych białka spoza układu immunologicznego, takie jak transtyretyna, apolipoproteiny i fibrynogen.

Amyloidozę tradycyjnie dzieli się na pierwotną i wtórną. Pierwotna (AL) jest związana z gammapatią monoklonalną, szpiczakiem mnogim i innymi nowotworami immunocytowymi. Amyloidozę wtórną (AA, amyloidozę reaktywną) występuje w większości przypadków w przebiegu przewlekłych chorób zapalnych. W krajach rozwijających się podłożem amyloidozy AA są przewlekłe infekcyjne stany zapalne, natomiast w społeczeństwach o wysokim statusie socjoekonomicznym – choroby reumatyczne.

Najczęstsze choroby infekcyjne prowadzące do amyloidozy AA to: gruźlica, trąd, rozstrzenie oskrzeli, przewlekłe zapalenie szpiku kostnego, czyracość. Szacuje się, że amyloidozę AA jest powikłaniem ok. 10% przypadków. W krajach uprzemysłowionych wywołana jest w większości przez nieinfekcyjne choroby zapalne. Dominuje w reumatoidalnym zapaleniu stawów i stanowi 5–20% powikłań chorób reumatologicznych [3, 4]. Spośród osób z amyloidozą AA, 56–90% stanowią chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) [5]. Ponadto amyloidozę AA można spotkać w przebiegu innych chorób reumatycznych, takich jak: młodo-

Tabela 1. Choroby reumatyczne związane z rozwojem amyloidozy AA

Table 1. Rheumatic diseases associated with AA amyloidosis

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Zapalne choroby stawów / Arthritis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Reumatoidalne zapalenie stawów / Rheumatoid arthritis<br>Seronegatywne zapalenie stawów / Seronegative arthritis<br>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa / Ankylosing spondylitis<br>Łuszczycowe zapalenie stawów / Psoriatic arthritis<br>Reaktywne zapalenie stawów / Reactive arthritis<br>Choroba Still'a wieku dorosłego / Adult Still's disease<br>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów / Juvenile idiopathic arthritis |
| 2. Zespoły autozapalne / Autoinflammatory syndromes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF) / Familial Mediterranean fever<br>TRAP (TNF receptor-associated periodic syndrome)<br>Zespół rodzinnej zimnej pokrzywki / Familial cold urticaria syndrome<br>Zespół Muckle-Wellsa / Muckle-Wells syndrome                                                                                                                                                                                      |
| 3. Choroby tkanki łącznej / Connective tissue diseases                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Toczeń rumieniowaty / Lupus erythematosus<br>Mieszana choroba tkanki łącznej / Mixed connective tissue disease<br>Twardzina układowa / Systemic sclerosis<br>Zapalenie wielomięśniowe / Polymyositis                                                                                                                                                                                                                                     |
| 4. Inne choroby zapalne / Other inflammatory conditions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Choroba Behçeta / Behçet's disease<br>Sarkoidoza / Sarcoidosis<br>Polimialgia reumatyczna/olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic / Polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis<br>Zapalne choroby jelit / Intestinal inflammatory diseases<br>Dna moczanowa / Gout                                                                                                                                                                          |

dzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, seronegatywne spondyloartropatie, kolagenozy i inne podane w tabeli 1 [6].

W Europie powikłania amyloidozy wtórnej dotyczą 0,005% populacji zarówno mężczyzn, jak i kobiet ok. 55. r.ż. W blisko połowie przypadków choroba pozostaje nierozpoznana. W ostatnim 10-leciu częstość występowania amyloidozy wtórnej zmniejszyła się, co może mieć związek ze skuteczniejszym leczeniem chorób reumatycznych. W Wielkiej Brytanii amyloidozę nabytą (wtórną) jest przyczyną 1 na 1000 zgonów, w populacji starszych pacjentów jest prawdopodobnie częstsza [7].

### Patogeneza amyloidozy wtórnej

Przedmiotem niniejszego opracowania jest amyloidozę wtórną towarzyszącą przewlekłym chorobom reumatycznym o podłożu zapalnym. Istotą amyloidozy jest zdolność określonego białka do przyjmowania wysoce uporządkowanej, włókienkowej,  $\beta$ -skrętniej struktury, która powoduje jego oporność na degradację proteolityczną i usuwanie przez system ubikwityn.

Amyloidogeneza może być zapoczątkowana, jeśli w surowicy przez pewien czas obecne jest w bardzo wysokich stężeniach białko, np. surowiczy amyloid A (*serum*

*amyloid A* – SAA). Indukujący wpływ na amyloidogenezę może mieć niescharakteryzowane dotychczas białko nasilające ten proces (*amyloid enhancing protein*) [7]. Ponadto w procesie tym prawdopodobnie odgrywa również rolę predyspozycja genetyczna, bowiem amyloidoza AA występuje tylko u 3–30% chorych na RZS. Jest ona częstsza w populacji japońskiej u homozygot, u których występował allel 1.3 dla genotypu SAA1. Oprócz polimorfizmu SSA1 genetycznym wskaźnikiem rozwoju amyloidozy wtórnej w przebiegu RZS jest antygen DRB1\*04SE w klasie II zgodności tkankowej [8].

Osoczone białko amyloidu A jest produkowane jako białko ostrej fazy w wielu tkankach, głównie w wątrobie. Pod wpływem mediatorów stanu zapalnego, głównie IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , transkrypcja mRNA dla SAA w hepatocytach wzrasta nawet 1000-krotnie. Osoczone białko amyloidu A ma wpływ chemotaktyczny na neutrofile, stymuluje degranulację, fagocytozę i uwolnienie wewnątrzkomórkowych cytokin. Tak jak białko C-reaktywne (CRP), jest dobrym markerem stanu zapalnego.

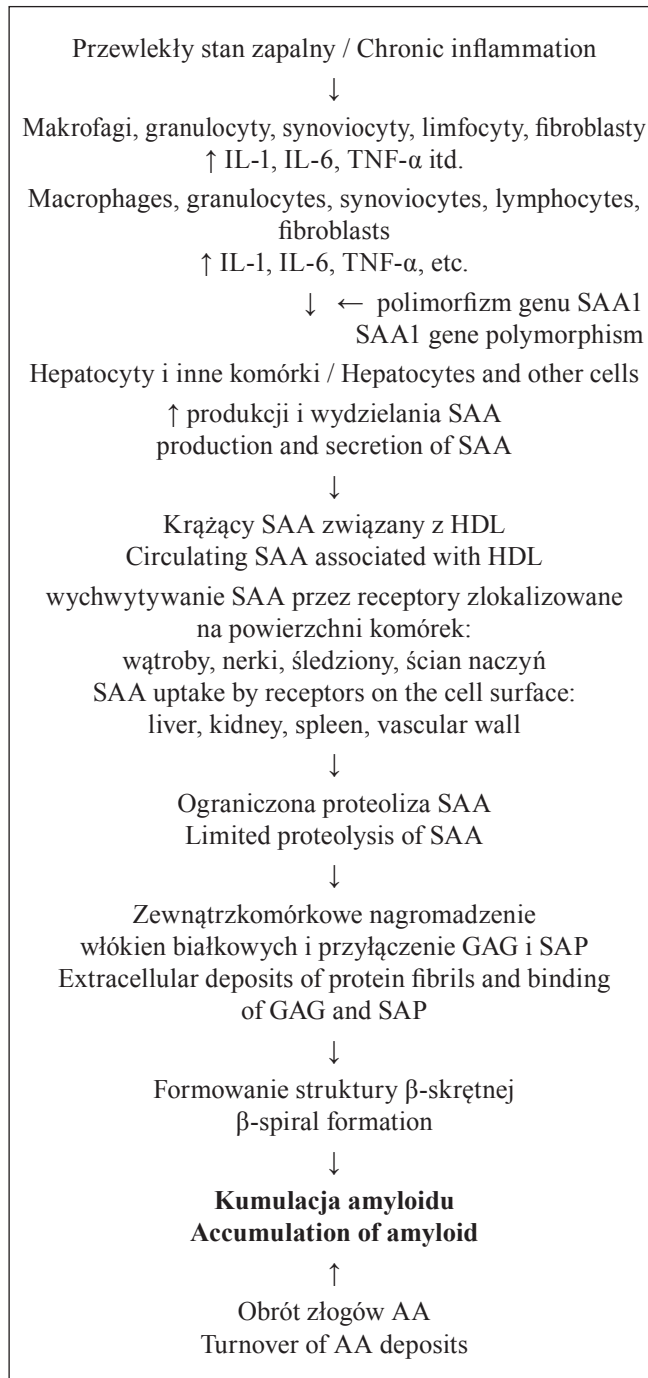
Poza składnikami białkowymi tworzącymi strukturę fibrylarne (5–25 kDa), w skład amyloidu wchodzi komponenty niewłókiennkowe, takie jak glikozaminoglikany (GAG), wspomniane już glikozyłowane białko osoczone, składniki przestrzeni zewnątrzkomórkowej (perkelan, laminina, entaktyna, kolagen typu IV) oraz apolipoproteiny E i J. Rola tych komponentów w amyloidogenezie nie jest jasna. Uważa się, że GAG, a przede wszystkim siarczan heparanu, indukują zarówno zmiany w natywnych prekursorowych białkach amyloidu, jak też tworzenie protofilamentów stanowiących zrąb włókien amyloidu, które odkładają się w tkankach. Glikozyłowane białko osoczone stanowi ok. 5% białek wchodzących w skład amyloidu. Prawdopodobnie stabilizuje włókna amyloidu, z którymi jest związany kowalencyjnie [7]. Sugeruje się również istnienie nowych, poza wymienionymi powyżej, mechanizmów niezbędnych do powstania złogów amyloidu w tkankach. Uzyskane dotychczas wyniki nie są jednoznaczne. Między innymi stwierdzono zwiększone stężenie IL-18 u chorych na RZS ze skrobiawicą wtórną. Jednak czy jest to istotny czynnik w jej rozwoju, czy efekt obecności złogów amyloidu AA w tkankach, nie udało się dotychczas ustalić [9].

Istotną rolę w tworzeniu amyloidu odgrywają również czynniki zewnętrzne, np.: niskie pH, oksydacja, podwyższona temperatura, jony metali, częściowa proteoliza. Prawdopodobnie modyfikują one trzeciorzędową strukturę białek i przesuwają stan dynamicznej równowagi pomiędzy białkami a amyloidogennymi na korzyść tych ostatnich [1].

Patogenezę tworzenia złogów amyloidu typu AA przedstawiono na rycinie 1 [8].

### Patomorfologia zmian narządowych

Nieznane są również czynniki odpowiadające za tendencję do odkładania się poszczególnych typów amyloidu



SAA – surowicze białko amyloidu / serum amyloid A protein; SAP – glikozyłowane białko osoczone P / serum amyloid P component; GAG – glikozaminoglikany / glycosaminoglycans

Ryc. 1. Schemat patogenezę tworzenia złogów amyloidu typu AA

Fig. 1. Diagram showing formation of AA amyloid deposits

w określonych narządach. Pewne znaczenie mogą mieć wymienione czynniki zewnątrzkomórkowe, a również interakcja pomiędzy tkankowymi GAG a receptorami dla produktów zaawansowanej glikacji białek (*advanced glycation endproducts receptor* – RAGE) [10].

Amyloidoza pierwotna dotyczy najczęściej tkanek pochodzenia mezodermalnego (nerwy obwodowe, skóra, język, stawy, serce, wątroba), natomiast amyloidoza wtórna – na-

rzędów mięsaszowych (śledziona, nerki, wątroba, gruczoły dokrewne). Amyloid umiejscawia się przede wszystkim w pobliżu łączno-tkankowego zrębu tkankowego, pomiędzy komórkami i zaopatrującymi je naczyniami oraz w błonie środkowej tętniczek. W kłębuszkach nerkowych amyloid odkłada się w mezangium, tworząc często guzki mezanialne, podśródbłonkowo, w błonie podstawnej, torebce Bowmana, a ponadto w innych strukturach nerki: błonie podstawnej cewek nerkowych, śródmiaższu oraz ścianach naczyń [11]. Zajęte narządy są zwykle powiększone, o zbitej konsystencji.

Mechanizm uszkodzenia tkanek i dysfunkcji narządów w amyloidzie może wynikać:

- z mechanicznych zmian w architekturze tkanek,
- z interakcji włókien amyloidu ze swoistymi receptorami, np. RAGE,
- z inicjującego wpływu amyloidu na proces apoptozy,
- z bezpośredniego cytotoksycznego wpływu włókien amyloidu na otaczające komórki [1, 7].

Do niedawna uważano, że złogi amyloidu w tkankach są niemożliwe do usunięcia. Tę tezę uzasadniała całkowita oporność białek amyloidu na proteolizę [12]. Jednak w niektórych badaniach klinicznych stwierdzono ustępowanie proteinurii i złogów amyloidu ze śluzówki przewodu pokarmowego chorych leczonych lekami biologicznym [13, 14], a również badania scyntygraficzne ze znakowanym radioaktywnie osoczym amyloidem P ( $^{125}\text{I}$ -SAP) udowodniły znaczne zmniejszenie złogów amyloidu u niektórych chorych [7]. Obserwacje te dowodzą, że degradacja amyloidu jest możliwa.

### Naturalny przebieg choroby

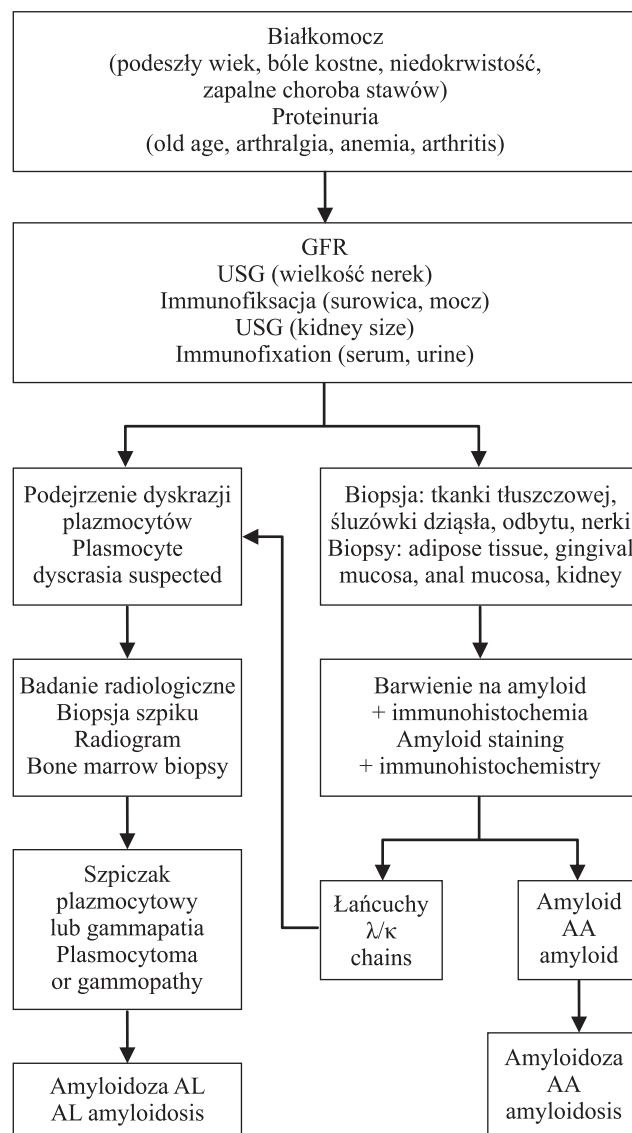
Kliniczne objawy amyloidozy zależą od tego, czy jest ona uogólniona, czy dotyczy tylko jednego narządu, a także od rodzaju białka prekursorowego, jego ilości i lokalizacji. Objawy wynikające z uszkodzenia amyloidem poszczególnych narządów pojawiają się zwykle wtedy, gdy dochodzi do upośledzenia ich funkcji [15].

Średni czas trwania procesu zapalnego związanego z amyloidozą AA wynosi ok. 17 (4–40) lat, ale okres utajenia choroby może być krótki i trwać ok. roku [16]. Prognoza jest ściśle związana ze stopniem dysfunkcji narządów, głównie nerek. Efektywność leczenia przeciwzapalnego, możliwość leczenia nerkozastępczego, decyduje o czasie przeżycia pacjentów. Ryzyko zgonu jest prawie 18-krotnie wyższe u chorych ze stężeniem SAA w surowicy  $> 155 \text{ mg/L}$  w porównaniu z osobami ze stężeniem SAA  $< 4 \text{ mg/L}$  [17].

Ponad 95% chorych z amyloidozą AA wykazuje obecność nieselektywnego białkomoczu lub zespołu nerczycowego oraz inne uszkodzenie funkcji nerek [18]. Należą do nich: hematuria, defekty cewek nerkowych, moczówka nefrogenna i zakażenia układu moczowego, rzadko nadciśnienie tętnicze i rozlana nefrokalcynoza. Krańcowa

niewydolność nerek i jej powikłania są przyczyną zgonu u 40–60% chorych z amyloidozą AA. Średni czas od wykrycia choroby do dializoterapii jest stosunkowo krótki (AL amyloidowa – 25 miesięcy, AA amyloidowa – 70 miesięcy), a średnie przeżycie na dializie dłuższe dla pacjentów z AA amyloidową aniżeli AL amyloidową (50 vs 26 miesięcy). Głównymi przyczynami zgonu są sepsa i powikłania sercowe [19]. Algorytm postępowania w amyloidzie nerek przedstawiono na rycinie 2.

Objawy ze strony układu pokarmowego obejmują: uporczywe bóle brzucha, przewlekłe biegunki, upośledzenie perystaltyki i kurczliwości żołądka oraz jelita cienkiego (zaparcia), zaburzenia wchłaniania, zwiększoną skłonność do owrzodzeń i zagrażających życiu krwawień z żołądka. Do najgroźniejszych następstw należą: objawy podniedrożności lub ostrej niedrożności jelita cienkiego spowodowane jego atonią lub zlokalizowanymi depozytami amyloidu zwężającego światło jelita [14, 17].



Ryc. 2. Algorytm diagnostyczny w amyloidzie nerek

Fig. 2. Diagnostic algorithm in renal amyloidosis



W obrębie jelita grubego obserwuje się często zmiany przypominające wrzodziejące zapalenie jelita grubego z objawami krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Drugim co do częstości powiększenia narządów wewnętrznych w amyloidzie wtórnej AA jest hepatosplenomegalia. Powiększona wątroba ma wzmożoną konsystencję, może występować nadciśnienie wrotne i upośledzenie funkcji (żółtaczka, zaburzenia hemostazy). Powiększonej śledzionie mogą towarzyszyć objawy hipersplenizmu i podwyższone ryzyko poważnych infekcji [20].

Kliniczne objawy zajęcia serca w amyloidzie AA są rzadkie. Przejawiają się jego przerostem i niewydolnością skurczową lub rozkurczową. Charakterystyczna jest niewydolność serca prawokomorowa z podwyższonym ciśnieniem żylnym, obecnością trzeciego tonu serca i z niskim woltażem zespołów komorowych w EKG oraz obrazem pseudozawału mięśnia sercowego bez choroby wieńcowej. Spotykane są również zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowe i śródkomorowego oraz zaburzenia rytmu serca [7]. W amyloidzie wtórnej mogą pojawić się również zaburzenia funkcji tarczycy (rzadko pełna niedoczynność) oraz przewlekła bądź ostra niewydolność tarczycy.

Zestawienie lokalizacji narządowej amyloidozy AA oraz towarzyszące jej objawy kliniczne przedstawiono w tabeli 2.

## Strategia diagnostyczna amyloidozy

Ze względu na niespecyficzność objawów tej choroby, szczególną uwagę należy zwrócić na okoliczności wystąpienia dolegliwości oraz na choroby współistniejące. Jak już wspomniano, amyloidaza wtórna towarzyszy przewlekłym stanom zapalnym infekcyjnym oraz chorobom reumatycznym, a w 100% rodzinnej gorączce śródziemnomorskiej. W przypadku młodszego wieku, kardiomiopatii, białkomoczu i dodatniego wywiadu rodzinnego należy brać pod uwagę amyloidozę wrodzoną. W badaniu przedmiotowym należy zwrócić uwagę na objawy zapalenia stawów, hepatosplenomegalię, nadciśnienie tętnicze i obrzęki. Przydatne są badania dodatkowe: OB, CRP, SAA, badanie ogólne moczu, stężenie albumin i kreatyniny w surowicy. Podstawą rozpoznania amyloidozy jest biopsja, najczęściej tkanki tłuszczowej brzucha, szpiku, śluzówki dziąsła lub odbytnicy, rzadziej wątroby lub nerki [16]. Warto jednak zaznaczyć, że czułość badania wynosi 35–84% w przypadku podskórnego tłuszczu brzuszego, 69–97% odbytnicy, do prawie 92–100% w przypadku nerki. Swoistość barwienia czerwienią Kongo jest zawsze 100% [4]. Wykrycie amyloidu w biopsji jednego narządu uzasadnia rozpoznanie amyloidozy uogólnionej [18].

Należy rozpoczynać diagnostykę od biopsjowania tkanek łatwo dostępnych (tkanka tłuszczowa brzucha, śluzówka dziąsła lub rectum, szpik kostny). W przypadku ujemnego

Tabela 2. Lokalizacja narządowa amyloidozy AA i najczęstsze objawy kliniczne

Table 2. Organs affected by and clinical symptoms of AA amyloidosis

| Narząd / Organ                                                                  | Objawy / Symptoms                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nerka<br>Kidney                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• obrzęki obwodowe, przebiegi do jam ciała / peripheral edema, exudates in body cavities</li> <li>• osłabienie, zmęczenie, nudności / weakness, fatigue, nausea</li> <li>• nadciśnienie tętnicze / arterial hypertension</li> <li>• białkomocz, zespół nerczycowy (białkomocz &gt; 3,5 g/dobę, obrzęki, przebiegi, hypoalbuminemia, dyslipidemia, skłonność do zakrzepów / proteinuria, nephrotic syndrome (proteinuria &gt; 3.5 g/24 h, edema, exudates, hypoalbuminemia, dyslipidemia, predisposition to thrombus formation)</li> <li>• niewydolność nerek / renal failure</li> </ul> |
| Przewód pokarmowy<br>Gastrointestinal tract                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• spadek masy ciała / weight loss</li> <li>• organomegalia (język, wątroba, śledziona) / organomegaly (tongue, liver, spleen)</li> <li>• biegunka / diarrhea</li> <li>• zaparcia / constipation</li> <li>• niedrożność / obstruction</li> <li>• owrzodzenia / ulceration</li> <li>• krwawienia z przewodu pokarmowego / gastrointestinal hemorrhage</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                          |
| Serce<br>Heart                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• duszność / dyspnea</li> <li>• tachykardia / tachycardia</li> <li>• zaburzenia rytmu serca / arrhythmia</li> <li>• zawał mięśnia sercowego / myocardial infarction</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Obwodowy i autonomiczny układ nerwowy / Peripheral and autonomic nervous system | <ul style="list-style-type: none"> <li>• parestezje w obrębie rąk i stóp / paresthesia of hands and feet</li> <li>• zaburzenia motoryki jelit i pęcherza moczowego / motor disorders of the intestine and bladder</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Inne<br>Other                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• zespół cieśni nadgarstka / carpal tunnel syndrome</li> <li>• limfadenopatie / lymphadenopathy</li> <li>• koagulopatia (związana z niedoborem cz. II, V, VII, IX oraz kruchością naczyń i dysfibrinogenemią) / coagulopathy (deficiency of factor II, V, VII, IX, vascular fragility and dysfibrinogenemia)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                 |

badania konieczne jest wykonanie biopsji zajętego narządu. Biopsja nerek jest opcją ostateczną, gdyż stwierdzenie amyloidu w innej tkance przy współistnieniu białkomoczu wystarczająco potwierdza amyloidozę nerek. Trzeba przy tym pamiętać, że biopsja nerek w amyloidzie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia ze względu na nacieczenie amyloidem naczyń i obniżenie aktywności czynnika X.

W amyloidzie AL obowiązuje identyfikacja typu amyloidu (łańcuchy lekkie  $\lambda$ ,  $\kappa$ , łańcuchy ciężkie). Wskazane jest również badanie immunohistochemiczne dla identyfikacji innych białek amyloidu: A, P,  $\beta_2$ -mikroglobuliny i innych. W diagnostyce złogów amyloidu można wykorzystać metodę radioizotopową (I-SAP), podając dożylnie znakowany surowicy amyloid P, który gromadzi się w miejscu odłożonych włókien wszystkich typów amyloidu. Skanowanie całego ciała daje mapę depozytów amyloidu. Metodę tę wykorzystuje się także w ocenie progresji zmian i odpowiedzi na leczenie [17]. Niestety, jest ona mało dostępna w Polsce.

Należy podkreślić, że diagnostyka amyloidozy nierzadko sprawia wiele trudności, a badanie w kierunku określenia jej typu może się nawet zakończyć niepowodzeniem [21].

### Leczenie amyloidozy w przebiegu chorób reumatycznych (reaktywnej amyloidozy AA)

Obserwacje kliniczne od wielu lat wskazywały, że możliwe jest zahamowanie i regresja rozwoju amyloidozy towarzyszącej procesom zapalnym. W 1928 r. Henning Waldenström opisał cofnięcie się hepatomegalii po chirurgicznym leczeniu *lymphoid tuberculosis fistulae*. W 1956 r. Jakub Penson opisał przypadek ustąpienia białkomoczu u chorego z amyloidozą, po wyleczeniu zapalenia kości. Doskonałym

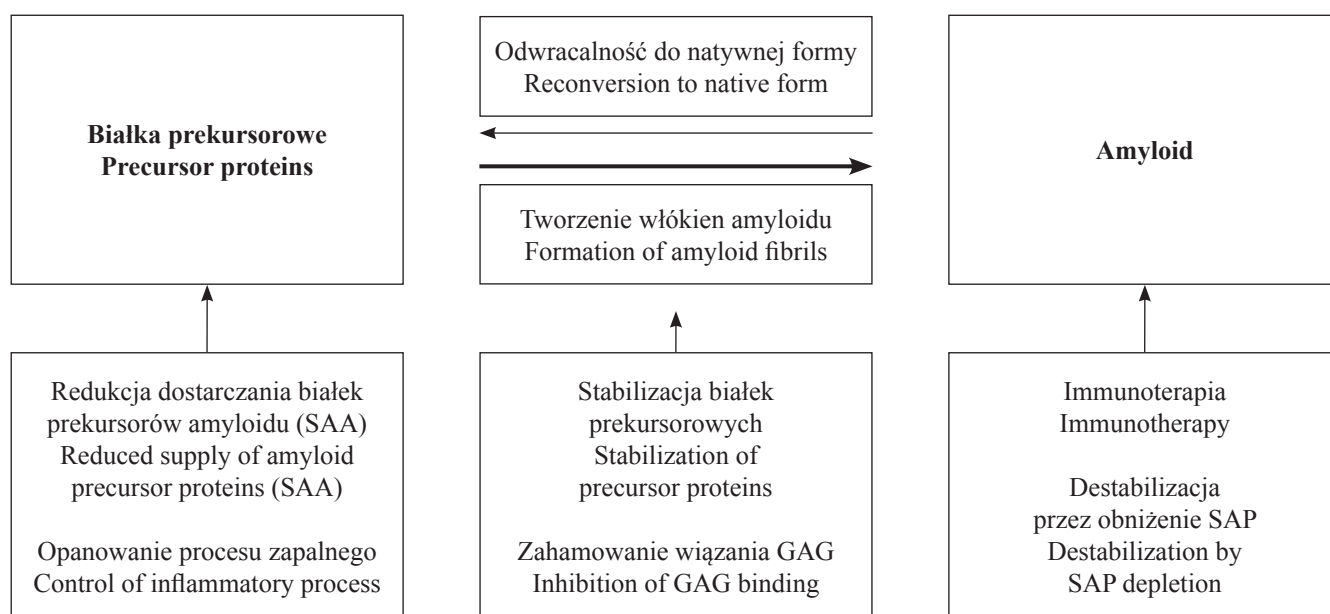
przykładem możliwości wyleczenia chorego na amyloidozę jest chirurgiczne usunięcie guza wydzielającego IL-6 w chorobie Castelmanna. Potwierdzają to również badania przeprowadzane obecnie, w których monitoruje się wielkość i lokalizację złogów amyloidu przy użyciu scyntygrafii  $^{123}\text{I}$ -SAP.

Potencjalne możliwości zahamowania produkcji i stabilizacji amyloidu przedstawiono na rycinie 3.

Pierwotnym celem terapii w amyloidzie AA jest redukcja białka SAA będącego prekursorem włókien amyloidu. Ma to zasadnicze znaczenie w prewencji rozwoju amyloidozy AA. Dlatego też należy zwalczać każdy stan zapalny, kontrolując stężenie SAA w surowicy, które nie powinno przekraczać 10 mg/L [10, 22]. Najwygodniejszym klinicznym miernikiem skuteczności leczenia będzie trwale obniżony do wartości prawidłowych poziom CRP w surowicy. W tym względzie w krajach rozwiniętych osiągnięto sukces, skutecznie zapobiegając i lecząc przewlekłe infekcyjne choroby zapalne (gruźlica, osteomyelitis itd.). Nadal jednak w krajach rozwijających się choroby te są częstą przyczyną amyloidozy AA.

W przypadku RZS najskuteczniej i trwale można obniżyć SAA w surowicy, opanowując podstawowy proces zapalny (obniżyć CRP do wartości prawidłowych). W tym celu od dawna stosowane są leki z grupy glikokortykosteroidów, cytostatyków (metotreksat, cyklofosfamid, chlorambucil, azatiopryna), rzadziej immunoglobuliny u pacjentów z potwierdzonymi ich niedoborami lub gdy ze względu na nawracające infekcje nie jest możliwe zastosowanie innych leków [7, 10, 23].

Duże nadzieje w zapobieganiu i leczeniu amyloidozy w przebiegu RZS i innych zapalnych chorób reumatycznych wiąże się ze stosowaniem terapii biologicznej [24]. Liczne doniesienia kazuistyczne [25, 26, 27, 28] i obserwacje kilku



Ryc. 3. Potencjalne możliwości hamowania produkcji, propagacji i stabilizacji amyloidu AA

Fig. 3. Potential targets for reducing production, propagation, and stability of AA amyloid

lub kilkunastoosobowych grup pacjentów z amyloidozą AA leczonych infliximabem, adalimumabem lub etanerceptem wskazują nie tylko na hamowanie progresji amyloidozy wtórnej przez te leki, ale również na regresję złogów amyloidu w narządach, ustępowanie białkomoczu, stabilizację lub poprawę funkcji nerek [13, 14, 29, 30, 31].

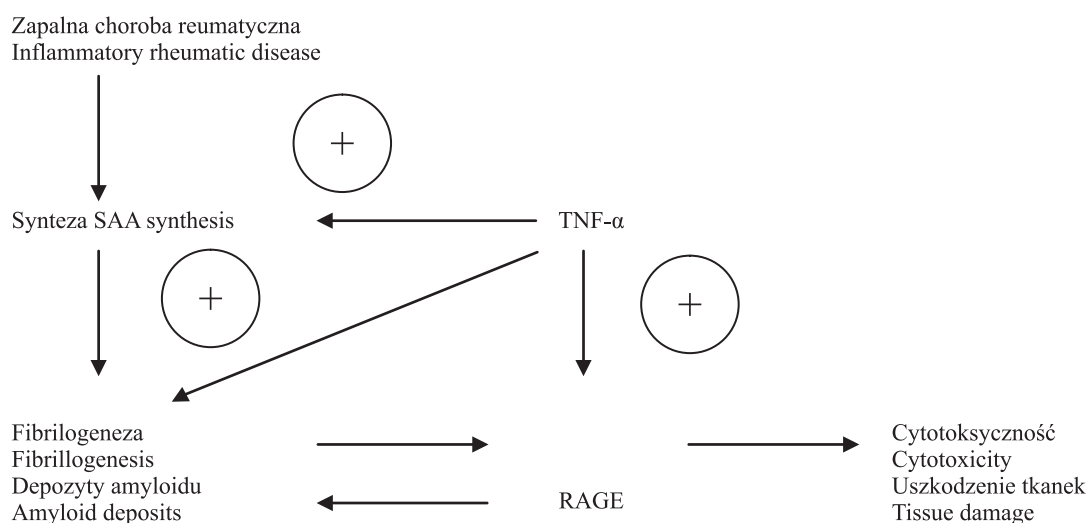
Uważa się, że mechanizm działania przeciwciał anti-TNF- $\alpha$  polega głównie na skutecznej kontroli stanu zapalnego, a w związku z tym na zmniejszeniu stężenia SAA w surowicy, niezbędnego substratu dla rozwoju złogów amyloidu w tkankach. Nie jest to z pewnością jedyny mechanizm korzystnego działania przeciwciał anti-TNF- $\alpha$ . Pamiętać bowiem należy, że TNF przyspiesza również fibrilogenezę i odkładanie amyloidu w tkankach oraz poprzez receptory RAGE nasila jego cytotoksyczność i uszkodzenie tkanek (ryc. 4) [11]. Zastosowanie przeciwciał anti-TNF- $\alpha$  nie tylko powoduje szybką remisję RZS, ale również regresję złogów amyloidu ocenianą za pomocą scyntyigrafii  $^{125}\text{I}$ -SAP [7] oraz w biopsji śluzówki przewodu pokarmowego lub biopsji nerki [14], co w szeregu przypadków wiązało się z ustąpieniem biegunki [28], zmniejszeniem białkomoczu i stabilizacją funkcji nerek [25, 29, 31].

Warto również podkreślić, że donoszono o korzystnym wpływie przeciwciał wiążących receptor dla IL-6 (tocilizumab) na przebieg amyloidozy występującej w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [13] i RZS [28]. Podejmowane są również próby leczenia amyloidozy w przebiegu rodzinnej śródziemnomorskiej gorączki i choroby Behçeta, z zastosowaniem naturalnego antagonisty receptora dla IL-1 (anakinra) [32]. Nadal jednak podstawowym leczeniem amyloidozy w przebiegu rodzinnej śródziemnomorskiej gorączki pozostaje kolchicina, gdyż zapobiega ona atakom choroby, bólom brzucha i uszkodzeniu nerek, stabilizuje też filtrację kłębuszkową u pacjentów z białkomoczem.

Drugim ważnym kierunkiem leczenia amyloidozy jest hamowanie amyloidogenezy poprzez zapobieganie wiązaniu siarczanu heparanu i innych glikozaminoglikanów z SAA. Cukrowy analog N-glukozaminy – fibrileks (eprodiate), który jest mimetykiem glikozoaminoglikanów, łączy się z włóknami amyloidu AA i zapobiega w ten sposób wiązaniu z nimi właściwych GAG. Związek ten redukuje więc ilość amyloidu i blokuje formowanie  $\beta$ -heliksy. W badaniu II/III fazy przeprowadzonym na 183 pacjentach z amyloidozą AA podawano eprodiate przez 24 miesiące w dawce zależnej od klirensu kreatyniny (800–2400 mg/dobę). Stwierdzono zwolnienie progresji niewydolności nerek o 42%, co wyrażało się wolniejszą utratą filtracji kłębuszkowej w porównaniu z grupą placebo (10,9 vs 15,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok). Natomiast nie zaobserwowano wpływu leczenia na wielkość białkomoczu [33]. Badane są również nowe leki powodujące resorpcję złogów amyloidu. Obiecujące są badania nad drobnocząsteczkowymi inhibitorami tworzenia amyloidu (pochodna czerwieni Kongo).

Trzecim kierunkiem poszukiwań terapeutycznych w leczeniu amyloidozy jest destabilizacja włókien amyloidu. Pomyślne są wstępne wyniki leczenia kompetytywnym inhibitorem SAP (CPHCP – kwas R-1-6-[R-2-karboksy-pirolidyno-1-yl]-6-oksy-heksanol]-pirolidyno-2-karboksyłowy), który tworzy kompleksy z cząsteczkami SAP w osoczu i ułatwia ich usuwanie przez wątrobę. Podobne właściwości destabilizacji włókien amyloidu ma również pochodna antracykliny – iodoxorubicyna. Nie są to jednak związki dopuszczone przez FDA do leczenia amyloidozy.

Pierwszym lekiem, który miał rozpuszczać włókna amyloidu, był DMSO (dimethylsulphoxide). Miał on działanie przeciwzapalne i obniżał SSA. In vitro dysocjował włókna amyloidu. Dzisiaj jest rzadko stosowany ze względu na przykry zapach i małą skuteczność. Należy również pamiętać, że niezwykle istotnym elementem postępowania



SAA – surowicze białko amyloidu A / serum amyloid A protein; RAGE – receptor dla zaawansowanych produktów glikacji / receptor for advanced glycation endproducts

Ryc. 4. Patogenetyczna rola TNF- $\alpha$  w rozwoju amyloidozy AA

Fig. 4. Pathogenetic role of TNF- $\alpha$  in AA amyloidosis

klinicznego u każdego chorego na skrobiawicę AA jest wczesne rozpoznanie i skuteczne leczenie współistniejących chorób sprzyjających nierzadko gwałtownemu przyspieszeniu rozwoju objawów skrobiawicy wtórnej, w szczególności infekcji i cukrzycy.

W leczeniu współistniejącej niewydolności serca należy unikać digoksyny i blokerów kanałów wapniowych, ponieważ wiążą one amyloid i nasilają jego kumulację w miokardium. Nie udowodniono również skuteczności inhibitorów ACE w leczeniu białkomoczu w przebiegu amyloidozy. Leczenie nerkozastępcze prowadzone jest według ogólnie przyjętych standardów.

## Rokowanie

Jeszcze w latach 70. ubiegłego wieku 5-letnia śmiertelność z powodu powikłań skrobiawicy wtórnej u pacjentów z RZS (niewydolność nerek, infekcje) wynosiła 50%, 10-letnia – 90%. Obecne rokowanie jest nieco lepsze, dzięki wcześniejszej diagnostyce amyloidozy, efektywniejszemu leczeniu choroby zasadniczej oraz rozwojowi leczenia nerkozastępczego. Nadal jednak na dializie 1 rok przeżywa ok. 50% pacjentów. Zdecydowanie większe szanse na przeżycie mają pacjenci wchodzący do programu hemodializy w sposób planowany (roczne przeżycie ok. 70%). Drugim elementem decydującym o przeżyciu jest zajęcie chorobą mięśnia sercowego.

## Podsumowanie

Należy stwierdzić, że strategia postępowania klinicznego w reaktywnej amyloidozie AA w przebiegu chorób reumatycznych powinna składać się z trzech elementów. Po pierwsze, powinna wyrażać się skuteczną prewencją polegającą na adekwatnym leczeniu choroby podstawowej. Po drugie, na wczesnym rozpoznaniu choroby i ocenie funkcji zajętych narządów. Po trzecie, należy zastosować w terapii wszystkie sprawdzone w próbach klinicznych metody zwalniające postęp choroby i ewentualną regresję złożeń amyloidu. Leczenie biologiczne powinno być prowadzone nawet u chorych leczonych przewlekłą dializoterapią.

## Piśmiennictwo

1. Naumnik B., Myśliwiec M.: Amyloidoza nerek. In: Nefrologia. Ed. M. Myśliwiec. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009.
2. Trejter J., Matyska-Piekarska E., Wagner T., Łęcki J.K.: Skrobiawica – zagrażające życiu powikłanie u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Wiad Lek.* 2007, 60 (9–10), 457–461.
3. Husby G.: Amyloidosis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1985, 3, 173–180.
4. Klimowicz K.: Skrobiawica a choroby reumatoidalne. *Probl Lek.* 2006, 45, 77–80.
5. Hazenberg B.P., van Rijswijk M.H.: Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994, 8, 661–690.
6. Harari O.: Inflammatory arthritis, Behçet's syndrome and sarcoidosis. In: *Handbook of systemic autoimmune diseases*. Eds: J.C. Mason, Ch.D. Pusey. Elsevier, New York 2008, 7, 397–406.
7. Gillmore J.D., Hawkins P.N.: Amyloidosis. In: *Handbook of systemic autoimmune diseases*. Eds: J.C. Mason, Ch.D. Pusey. Elsevier, New York 2008, 388–396.
8. Nakamura T.: Clinical strategies for amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2008, 18, 109–118.
9. Maury C.P., Tiitinen S., Laiho K., Kaarela K., Liljeström M.: Raised circulating interleukin-18 levels in reactive AA-amyloidosis. *Amyloid.* 2002, 9, 141–144.
10. Nishi S., Alchi B., Imai N., Gejyo F.: New advances in renal amyloidosis. *Clin Exp Nephrol.* 2008, 12, 93–101.
11. Dember L.M.: Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006, 17, 3458–3471.
12. Elimova E., Kisilevsky R., Ancsin J.B.: Heparan sulfate promotes the aggregation of HDL-associated serum amyloid A: evidence for a proamyloidogenic histidine molecular switch. *FASEB J.* 2009, 23, 3436–3448.
13. Okuda Y., Takasugi K.: Successful use of a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006, 54, 2997–3000.
14. Kuroda T., Wada Y., Kobayashi D., Murakami S., Sakai T., Hirose S. et al.: Effective anti-TNF-alpha therapy can induce rapid resolution and sustained decrease of gastroduodenal mucosal amyloid deposits in reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009, 36, 2409–2415.
15. Sasatomi Y., Sato H., Chiba Y., Abe Y., Takeda S., Ogahara S. et al.: Prognostic factors for renal amyloidosis: a clinicopathological study using cluster analysis. *Intern Med.* 2007, 46, 213–219.
16. Wiland P., Wojtala R., Goodacre J., Szechiński J.: The prevalence of subclinical amyloidosis in Polish patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2004, 23, 193–198.
17. Lachmann H.J., Goodman H.J., Gilbertson J.A., Gallimore J.R., Sabin C.A., Gillmore J.D. et al.: Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007, 356, 2361–2371.
18. Bergesio F., Ciciani A.M., Santostefano M., Brugnano R., Manganaro M., Palladini G. et al.: Renal involvement in systemic amyloidosis-an Italian retrospective study on epidemiological and clinical data at diagnosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007, 22, 1608–1618.
19. Bollée G., Guery B., Joly D., Snaouj R., Terrier B., Allouache M. et al.: Presentation and outcome of patients with systemic amyloidosis undergoing dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008, 3, 375–381.
20. Lee J.G., Wilson J.A., Gottfried M.R.: Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. *South Med J.* 1994, 87, 243–247.
21. Wagner T., Legatowicz-Koprowska M., Filipowicz-Sosnowska A., Dudzińska E., Stanisławska-Biernat E.: Wartość diagnostyczna igłowej biopsji tkanki podskórnej w zależności od zastosowanej metody wybarwiania amyloidu. *Reumatologia.* 1993, 4, 400–405.
22. Dember L.M.: Modern treatment of amyloidosis: unresolved questions. *J Am Soc Nephrol.* 2009, 20, 469–472.
23. Nakamura T., Yamamura Y., Tomoda K., Tsukano M., Shono M., Baba S.: Efficacy of cyclophosphamide combined with prednisolone in patients with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2003, 22, 371–375.
24. Pettersson T., Kontinen Y.T., Maury C.P.: Treatment strategies for amyloid A amyloidosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2008, 9, 2117–2128.
25. Kuroda T., Otaki Y., Sato H., Fujimura T., Nakasue T., Murakami S. et al.: A case of AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis effectively treated with Infliximab. *Rheumatol Int.* 2008, 28, 1155–1159.
26. Ishii W., Kishida D., Suzuki A., Shimojima Y., Matsuda M., Hoshii Y. et al.: A case with rheumatoid arthritis and systemic reactive AA amyloidosis showing rapid regression of amyloid deposition on gastroduodenal mucosa after a combined therapy of corticosteroid and etanercept. *Rheumatol Int.* 2009 Oct 10 (Epub ahead of print).



27. Kobak S., Oksel F., Kabasakal Y., Doganavsargil E.: Ankylosing spondylitis-related secondary amyloidosis responded well to etanercept: a report of three patients. *Clin Rheumatol.* 2007, 26, 2191–2194.
28. Sato H., Sakai T., Sugaya T., Otaki Y., Aoki K., Ishii K. *et al.*: Tocilizumab dramatically ameliorated life-threatening diarrhea due to secondary amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2009, 28, 1113–1116.
29. Gottenberg J.E., Merle-Vincent F., Bentaberry F., Allanore Y., Berenbaum F., Fautrel B. *et al.*: Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum.* 2003, 48, 2019–2024.
30. Perry M.E., Stirling A., Hunter J.A.: Effect of etanercept on serum amyloid A protein (SAA) levels in patients with AA amyloidosis complicating inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008, 27, 923–925.
31. Nakamura T., Higashi S., Tomoda K., Tsukano M., Baba S.: Efficacy of etanercept in patients with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007, 25, 518–522.
32. Bilginer Y., Ayaz N.A., Ozen S.: Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behçet's disease. *Clin Rheumatol.* 2010, 29, 209–210.
33. Dember L.M., Hawkins P.N., Hazenberg B.P., Gorevic P.D., Merlini G., Butrimiene I. *et al.*: Eprodisate for AA Amyloidosis Trial Group. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007, 356, 2349–2360.

ŚLAWOMIR JEKA, ELŻBIETA SOKÓLSKA<sup>1</sup>, PIOTR IGNACZAK, MARTA DURA<sup>1</sup>

## NOWOCZESNE TECHNIKI ULTRASONOGRAFICZNE BŁONY MAZIOWEJ W CHOROBAH REUMATYCZNYCH

### MODERN ULTRASONOGRAPHIC TECHNIQUES FOR THE STUDY OF THE SYNOVIAL MEMBRANE IN RHEUMATIC DISEASES

Oddział Kliniczny Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej  
Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr. Jana Biziela w Bydgoszczy  
Collegium Medicum UMK w Toruniu  
ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz  
Kierownik: dr n. med. *Ślawomir Jeka*

<sup>1</sup> Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej  
Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr. Jana Biziela w Bydgoszczy  
Collegium Medicum UMK w Toruniu  
ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz  
Kierownik: dr n. med. *Elżbieta Sokólska*

#### Summary

In recent years ultrasonography has become one of basic imaging techniques used by radiologists, orthopedists, and rheumatologists for the study of the musculoskeletal system, particularly in patients with rheumatic diseases. This position of ultrasonography is the result of rapid technical advances. Contemporary ultrasound scanners have little in common with those used when ultrasonography was introduced into medicine.

Modern ultrasound scanners offer additional options like tissue harmonic imaging, power color Doppler, volumetric ultrasonography (3D/4D imaging), and contrast-enhanced ultrasonography. Moreover, image resolution during examination has significantly been improved thanks to high-resolution transducers and software for image analysis. This article discusses modern ultrasonographic techniques and their use.

**Key words:** ultrasonography – power color Doppler – tissue harmonic imaging – SRI – CrossXBeam.

jedno z podstawowych badań obrazowych w diagnostyce chorób narządu ruchu, ze szczególnym uwzględnieniem chorób reumatycznych. Wiąże się to głównie z dynamicznym rozwojem nowoczesnych technik stosowanych w ultrasonografii. Współczesne aparaty ultrasonograficzne nie mają już wiele wspólnego z tymi, które były używane w początkowym okresie zastosowań ultrasonografii w medycynie. Obecne aparaty mają szereg dodatkowych opcji, takich jak obrazowanie harmoniczne, opcja power color Doppler, ultrasonografia przestrzenna (obrazowanie 3D/4D), czy choćby użycie środków kontrastujących. Poza tym, dzięki zastosowaniu głowic o wysokiej rozdzielczości oraz nowych programów do analizy obrazu nastąpił też znaczący wzrost rozdzielczości uzyskiwanego obrazu w trakcie badania. W artykule zostały omówione wymienione techniki wraz z przykładami ich zastosowania.

**Hasła:** ultrasonografia – power color Doppler – obrazowanie harmoniczne – SRI – CrossXBeam.

#### Wstęp

Na przestrzeni ostatnich lat w dziedzinie ultrasonografii doszło do szybkiego rozwoju nowoczesnych technik obrazowania. Najnowsze rozwiązania techniczne są w tej chwili o wiele bardziej zaawansowane, dzięki czemu ultra-

#### Streszczenie

W ciągu ostatnich lat badanie ultrasonograficzne zostało uznane przez radiologów, ortopedów i reumatologów za

sonografia odgrywa bardzo ważną rolę w diagnostyce i praktyce reumatologicznej [1]. Duży wpływ na taki stan rzeczy ma wprowadzenie głowic o wysokiej rozdzielczości, nawet do 18 MHz, co pozwala na uzyskanie wysokiej jakości obrazu, a w efekcie umożliwia diagnostykę we wczesnych fazach chorób reumatycznych, jak np. wczesne reumatologiczne zapalenie stawów (RZS) [2]. Poprawa parametrów głowic USG nie jest oczywiście jedynym postępem, jaki zanotowano w ultrasonografii w ciągu ostatnich lat. Przydatność diagnostyczną USG poprawia wprowadzenie power color Doppler (pcD) i użycie kontrastów. Również głowice z obrazowaniem harmonicznym pozwalają na uzyskanie wyższej jakości obrazu. Użycie opcji pcD czy kontrastów pozwala na uzyskanie dodatkowych informacji w trakcie badania przepływu krwi, co w przypadku diagnozy RZS w badaniu ultrasonograficznym błony maziowej może dostarczać informacji na temat aktywności procesu zapalnego w przebiegu choroby [3]. Jakość uzyskiwanego obrazu poprawia również użycie kontrastu w trakcie badania oraz stosowanie dodatkowych opcji oferowanych przez najnowocześniejsze aparaty USG, jak choćby SRI (*speckle reduction imaging*) oraz jego odpowiednik pod nazwą XVIEW.

Oczywiście, wraz ze wzrostem ilości opcji dostępnych w trakcie wykonywania badania ultrasonograficznego, konieczna staje się o wiele lepsza znajomość podstaw ultrasonografii, niż było to wymagane dawniej. Każda z nowych opcji ma swoje zalety, ale też i swoje ograniczenia, np. zwykłe badanie ultrasonograficzne ma ograniczoną rozdzielczość, która wynika z długości fali ultradźwięków, za pomocą których dokonuje się badania. Z tego względu w nowych aparatach zostały wprowadzone takie opcje jak SRI czy XVIEW, które pozwalają na poprawienie jakości uzyskiwanego obrazu – wygładzają kontury badanych struktur anatomicznych i redukują ziarnistość obrazu. Jednak nie poprawiają one rozdzielczości uzyskiwanego obrazu, a same usunięcie ziarnistości z obrazu nie zawsze skutkuje zwiększeniem jego czytelności. Z kolei badanie z wykorzystaniem harmonicznym pozwala na poprawę rozdzielczości obrazu, ale może też spowodować zmniejszenie głębokości, z jakiej można uzyskać obraz w trakcie badania (z tego samego względu nie można również w nieskończoność zwiększać częstotliwości tradycyjnych głowic). Z kolei opcja pcD, która z założenia służy do badania wolnych przepływów naczyniowych w drobnych naczyniach, przeznaczona jest do obserwacji wzmocnienia lub osłabienia przepływu śródmiąższowego w tkankach i narządach, czyli oceny ich perfuzji. Ograniczeń nowych metod można wymienić wiele, dlatego należy znać podstawy fizyczne wykorzystywane przy każdej z dostępnych opcji w trakcie badania ultrasonograficznego, aby być świadomym wszystkich ograniczeń, z jakimi się można spotkać w trakcie badania. Już samo przedstawienie tych ograniczeń może spowodować pojawienie się pewnych pytań, np. co dokładnie oznacza wolny przepływ w przypadku badania z opcją pcD? W jaki sposób zwiększenie częstotliwości wpływa na poprawę jakości obrazu?

Zanim zostaną omówione poszczególne opcje dostępne w trakcie badania ultrasonograficznego, należy zaprezentować fizyczne podstawy klasycznej ultrasonografii. Każda z opcji jakie są dostępne we współczesnych aparatach, znosi któreś z ograniczeń klasycznego badania USG i jest jednocześnie jego rozszerzeniem. Jednym słowem nie można dobrze rozumieć zasad działania obrazowania harmonicznego, czy opcji SRI i XVIEW, nie znając pewnych pojęć podstawowych.

## Podstawy fizyczne – klasyczna ultrasonografia

Badanie ultrasonograficzne jest tak naprawdę zaawansowaną i silnie rozwiniętą formą echolokacji, choćby takiej, jaka była stosowana już w trakcie pierwszej wojny światowej w łodziach podwodnych. Zastosowanie ultradźwięków w medycynie rozpoczęło się wraz z próbami wykrycia za ich pomocą guzów mózgu [4]. Obraz uzyskiwany w trakcie badania ultrasonograficznego powstaje na zasadzie echa, tzn. głowica (sonda) używana do badania, którą przykładamy się do ciała pacjenta, jest źródłem powstania ultradźwięków. Przechodzą one przez ciało i ulegają odbiciu od narządów wewnętrznych, a następnie wracają jako echo ponownie do głowicy i ostatecznie zostają przetworzone na obraz widoczny na ekranie monitora. Ultradźwięki są jednym z rodzajów fal, jakie mogą rozchodzić się w ośrodkach materialnych. Zgodnie z definicją fala jest to pewne zaburzenie stanu, w jakim znajduje się ośrodek, które się w nim rozchodzi ze skończoną prędkością i niesie ze sobą ładunek energii. Wynika z tego, że ultradźwięki należą do fal mechanicznych [5]. Drgania z zakresu częstotliwości 16 Hz–16 kHz są słyszalne dla ludzkiego ucha i nazywane są falami akustycznymi, bądź potocznie dźwiękami. Powyżej 16 kHz, czyli powyżej górnej granicy słyszalności, rozpoczyna się zakres ultradźwięków, które nie są już słyszalne dla ludzkiego ucha. Górną granicą częstotliwości dla ultradźwięków jest 100 MHz. W medycynie wykorzystywane są ultradźwięki w zakresie 1 MHz–10 MHz (z pominięciem diagnostyki osteoporozy, tam używane są ultradźwięki o mniejszych częstotliwościach) [6].

W trakcie rozchodzenia się ultradźwięków w ciele ludzkim zachodzi szereg różnych zjawisk. Dla badania ultrasonograficznego najważniejszymi z nich są: tłumienie, rozpraszanie i odbicie.

Jak już wspomniano wcześniej, z powstawaniem obrazu związane jest zjawisko echa – czyli musi nastąpić odbicie emitowanej przez głowicę fali, aby mogła ona do niej wrócić i zostać zarejestrowana. Ta część ultradźwięków, która zamiast odbiciu ulegnie rozproszeniu wewnątrz ciała jest bezpowrotnie tracona i nie wraca do głowicy. Nie jest to jedyna strata części emitowanej wiązki – część ultradźwięków jest również absorbowana przez narządy wewnętrzne.

Echo, które jest podstawą do uzyskania obrazu, ma dwie ważne właściwości:

1. Czas pomiędzy wysłaniem i odbiorem wyemitowanej fali jest zależny od prędkości rozchodzenia się dźwięku

i odległości między źródłem fali (w naszym przypadku głowicą) a powierzchnią, na której dochodzi do obicia.

2. Natężenie fali wracającej do głowicy, czyli echa, jest zależne od twardości ośrodków przez, które przechodzi – jest to tzw. opór akustyczny – impedancja.

Impedancja:  $Z$  – jest zależna zarówno od prędkości rozchodzenia się fali w ośrodku;  $V$  – jak i jego gęstości  $d$ . Wyraża się ona wzorem:

$$Z = V \cdot d \quad (1)$$

W tabeli 1 przedstawiono przykładowe wartości impedancji dla różnych ośrodków.

Porównując wartości impedancji dla różnych tkanek (dwie przykładowe zostały przedstawione w tabeli 1), wiadać, że różnice w wartościach impedancji między nimi są bardzo małe. Oznacza to, że jedynie niewielka część fali ultradźwiękowej będzie ulegała odbiciu na granicy między różnymi tkankami, a jej większa część będzie wnikała dalej w głąb ciała. Dzięki tej własności tkanek miękkich jest właśnie możliwe otrzymywanie obrazów w ultrasonografii i tłumaczy to również, dlaczego nie wykonuje się USG

Tabela 1. Wybrane wartości impedancji [7]

Table 1. Values of impedance

| Ośrodek<br>Medium     | $V$<br>[m/s] | $d$<br>[g/cm <sup>3</sup> ] | $Z$<br>[10 <sup>5</sup> g/(s · cm <sup>2</sup> )] |
|-----------------------|--------------|-----------------------------|---------------------------------------------------|
| Woda / Water          | 1496         | 0,997                       | 1,49                                              |
| Powietrze (0°C) / Air | 331          | 0,0012                      | 41,3 · 10 <sup>-5</sup>                           |
| Mięśnie / Muscles     | 1568         | 1,058                       | 1,66                                              |
| Wątroba / Liver       | 1570         | 1,055                       | 1,66                                              |
| Tłuszcz / Fat         | 1476         | 0,928                       | 1,37                                              |
| Kości / Bones         | 3360         | 1,85                        | 6,2                                               |

transkranialnego u osób dorosłych (transmisja ultradźwięków przez czaszkę jest znikoma).

Oczywiście, powierzchniami odbijającymi nie będą jedynie granice tkanek pomiędzy różnymi narządami (w takim przypadku wartość badania USG byłaby znikoma). Ultradźwięki będą również ulegały odbiciu wewnątrz każdego z narządów, np. na przegrodach tkanki łącznej czy torebce tłuszczowej w wątrobie, a szczególnie od złogów nerkowych czy żółciowych. Struktury w narządach wewnętrznych również posiadają swoje echo – jest to tzw. echogeniczność. Im większa jest echogeniczność danego narządu, tym obraz jest bardziej „jasny” w trakcie badania ultrasonograficznego. Z kolei płyny, które są jednorodne, np. krew czy mocz, są bezechowe – czarne w trakcie badania.

Tak w skrócie można opisać powstawanie obrazów w trakcie badania ultrasonograficznego. Dlaczego do badania używa się stosunkowo wąskiego zakresu częstotliwości w porównaniu do wielkości całego pasma w jakim znajdują się ultradźwięki?

Wybór takiego zakresu częstotliwości jest związany z pewnym kompromisem. Z jednej strony w badaniu ultrasonograficznym wymagana jest duża głębokość wnikania ultradźwięków w głąb ciała, aby móc obrazować narządy

wewnętrzne. Tutaj zasada jest taka, że im mniejsza jest częstotliwość (czyli im dłuższa jest fala), tym większa jest głębokości penetracji. Związek pomiędzy częstotliwością  $f$  a długością fali  $\lambda$  jest następujący:

$$f = \frac{c}{\lambda} \quad (2)$$

gdzie  $c$  oznacza prędkość rozchodzenia się światła.

Zaś z drugiej strony, podobnie jak w optyce, tak i tutaj występuje zasada granicznej rozdzielczości, która została sformułowana w XIX w. przez niemieckiego fizyka Ernesta Abbego (współzałożyciela znanej z produkcji elementów optycznych i mikroskopów firmy Zeiss). Mianowicie, obrazy sąsiadujących ze sobą szczegółów badanego obiektu stają się niewidoczne, jeśli odległości między nimi jest mniejsza niż długość fali, za pomocą której są one obserwowane, czyli w przypadku badania ultrasonograficznego są to odległości rzędu milimetrów.

Właśnie konieczność ustalenia pewnego kompromisu pomiędzy rozdzielczością obrazu, a głębokością penetracją fali w trakcie badania ultrasonograficznego stała się przyczyną wprowadzenia nowych opcji, aby zwiększyć dokładności obrazowania.

## Ultrasonografia z wykorzystaniem fal harmoniczných

Zjawisko generacji drugiej harmonicznej zostało po raz pierwszy zademonstrowane w 1961 r. za pomocą wiązki światła emitowanej przez laser rubinowy, która padała na kryształ kwarcu. Po przejściu wiązki promieniowania świetlnego przez laser, oprócz wiązki podstawowej o długości fali równej 694 nm, została również zaobserwowana wiązka światła o długości równej 347 nm, czyli – odwołując się do wzoru (2) – pojawiła się fala świetlna o dwukrotnie większej częstotliwości niż fala podstawowa [8]. Powstawanie drugiej harmonicznej jest związane z nieliniowymi efektami rozchodzenia się fali świetlnej w ośrodku.

Jeśli raz jeszcze odwołamy się do wzoru (2) oraz ograniczeń związanych z wyborem częstotliwości dla używanych w trakcie badania USG ultradźwięków, to cel wykorzystania generacji drugiej harmonicznej w trakcie badania od razu stanie się oczywisty. Z jednej strony pozwala to na utrzymanie dużej głębokości penetracji ciała pacjenta w trakcie badania, a z drugiej pozwala na uzyskanie obrazu dużo lepszej jakości niż w klasycznym badaniu USG dzięki zwiększeniu jego rozdzielczości. Tak jak w przypadku światła, tak i w przypadku ultradźwięków wyższe drgania harmoniczne są generowane przez nieliniowe rozchodzenie się fali w trakcie drgania tkanki [9, 10].

Obecnie w badaniu tą metodą ze względów technicznych używa się jedynie drugiej harmonicznej, która w stosunku do częstotliwości fali emitowanej przez głowicę ma podwójną częstotliwość, czyli jeśli głowica emituje ultradźwięki o częstotliwości 3 MHz, to częstotliwość ultradźwięków odbieranych będzie wynosiła 6 MHz.

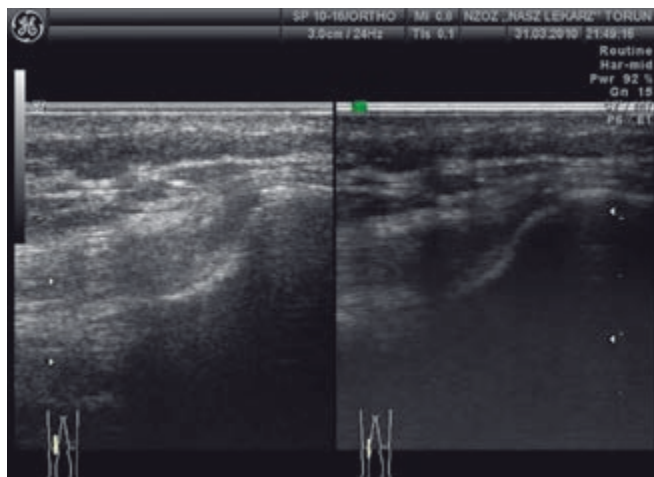


W trakcie badania z wykorzystaniem opcji harmonicznego obrazowania tkanek (*tissue harmonic imaging* – THI) należy sobie zdawać sprawę, że tylko niewielka część powracającej fali będzie miała podwojoną częstotliwość.

Jedną z największych zalet THI jest redukcja artefaktów ze względu na mniejsze echo takiej fali. Z powodu mniejszego natężenia drugiej harmonicznej w stosunku do fali podstawowej obrazy są o wiele „czystsze”, szczególnie w przypadku obrazowania takich struktur jak cysty. Ponieważ do głowicy poza drugą harmoniczną będzie powracała również fala o podstawowej częstotliwości, która ma o wiele większe natężenie niż druga harmoniczna, to przy obrazowaniu w opcji THI konieczna jest możliwość eliminacji częstotliwości podstawowej. Jedną z takich opcji eliminacji częstotliwości podstawowej jest głowica wyposażona w filtry, które będą wycinały podstawową częstotliwość, gdyż ta w innym wypadku całkowicie zasłoniłaby sygnał drugiej harmonicznej.

Głowice nigdy nie emitują fali o dokładnie jednej częstotliwości, np. głowica emitująca falę o częstotliwości 2 MHz będzie w rzeczywistości emitowała falę w zakresie 1,2–2,8 MHz, z tego względu filtr, który wycina częstotliwość podstawową, będzie również wycinał część drugiej harmonicznej, gdyż częstotliwości obydwu fal będą się w pewnym stopniu pokrywały.

Ze względu na to, że THI ma niższe natężenie sygnału niż częstotliwość podstawowa, to w przypadku pacjentów, dla których obraz uzyskany w tradycyjnym USG jest wysokiej jakości, użycie THI może prowadzić do jego pogorszenia. Niestety, niektóre artefakty mogą ulec wzmocnieniu w obrazie generowanym z wykorzystaniem THI w stosunku do tradycyjnej ultrasonografii (ryc. 1).



Ryc. 1. Staw kolanowy prawy – przekrój podłużny. Na lewym zdjęciu obraz uzyskany w trakcie tradycyjnego badania USG. Na zdjęciu prawym obraz uzyskany z wykorzystaniem opcji obrazowania harmonicznego

Fig. 1. Longitudinal section through the right knee joint. Image on the left was obtained using traditional ultrasonography. Image on the right was obtained with harmonic imaging

### Opcja redukcji szumów – SRI/XVIEW

Ze względu na specyficzne rozwiązania techniczne stosowane w głowicach służących do badań z wykorzy-

staniem THI oraz wspomniane ograniczenia w obrazowaniu, w użyciu jest również alternatywna metoda poprawy jakości obrazu. Opcja SRI czy opcja XVIEW pozwalają na poprawę jakości obrazu za pomocą cyfrowego przetwarzania danych – obydwie metody opierają się na zbliżonych założeniach. Działanie tego typu metody przedstawiono na przykładzie opcji SRI. W tym wypadku różnica w jakości uzyskanego obrazu powstaje na drodze obliczeń wykonywanych przez oprogramowanie, a nie jak to miało miejsce w przypadku THI na zmianie budowy głowicy.

W trakcie obrazowania ultrasonograficznego, wyświetlany obraz jest często zaburzony przez artefakty lub szumy. Takie zaburzenia znacząco pogarszają jakość obrazu, a co za tym idzie, również dokładność badania po przez spadek ilości wyświetlanych detali czy mniejszy kontrast obrazu.

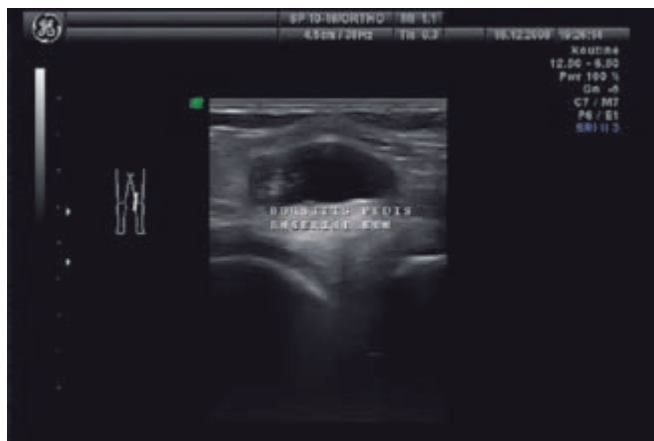
Opcja SRI jest metodą obróbki obrazu w czasie rzeczywistym, której głównym zadaniem jest usunięcie szumów z obrazu, przez co uzyskuje się jego wygładzenia, a granice między widocznymi na obrazie strukturami są dzięki temu mniej „postrzępione”. Algorytm działania opcji SRI jest zaskakująco prosty. Przed wyświetleniem obrazu na ekranie monitora program komputerowy dokonuje analizy obrazu zarejestrowanego za pomocą głowicy. W pierwszej fazie piksele, z których uzyskiwany jest obraz, są dzielone na dwie grupy: piksele będące w większości szumem i piksele będące w większości elementem struktury tkanki. Przydzielenie piksela do jednej z tych grup odbywa się przez analizowanie różnic pomiędzy nim a pikselami znajdującymi się w jego otoczeniu. Program dokonujący analizy ustala, czy widoczne w skali szarości różnice pomiędzy ocenianym pikselem a sąsiednimi układają się według jakiegoś schematu, czy są po prostu przypadkowe. Jeśli różnice w stosunku do innych pikseli zostały uznane za przypadkowe, to taki piksel jest klasyfikowany jako głównie szum. W takim wypadku program stara się wytłumić tę przypadkowość przez dopasowanie koloru natężenia piksela tych znajdujących się w jego otoczeniu. Jeśli piksel został sklasyfikowany jako element struktury tkanki, to algorytm zachowuje tę tendencję i wzmacnia jego krawędzie [11]. Po przeprowadzeniu w ten sposób analizy wszystkich pikseli, jest tworzony obraz, który jest wyświetlany na monitorze.

Jedną z najważniejszych cech opcji SRI jest to, że algorytm nie usuwa żadnej informacji z uzyskiwanego obrazu, więc w trakcie badania można stosować wszystkie kryteria diagnostyczne, jakie są wykorzystywane w trakcie klasycznego badania ultrasonograficznego (ryc. 2, 3, 4).

### CrossXBeam CRI

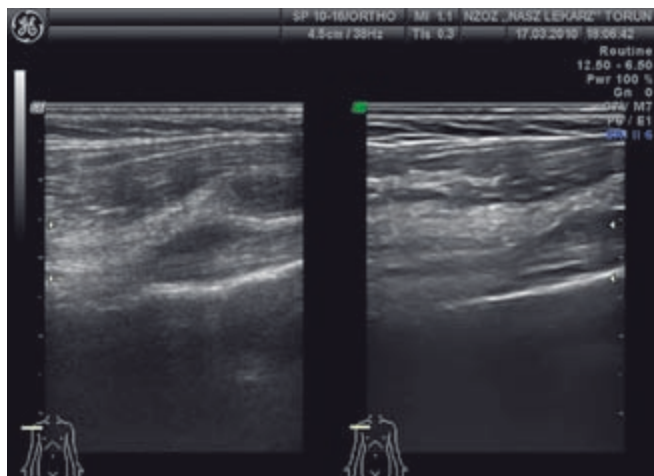
Z punktu widzenia technicznego jest to bardzo ciekawa opcja. Podczas gdy inne opcje w aparatach ultrasonograficznych służą do eliminacji szumów i artefaktów, to opcja CRI w pewnym sensie wykorzystuje je do poprawy jakości obrazu. W opcji CRI wiązka ultradźwięków jest emitowana pod





Ryc. 2. Zapalenie kaletki gęsiej stopki stawu kolanowego lewego – przekrój podłużny. Obraz uzyskany z wykorzystaniem opcji SRI

Fig. 2. Longitudinal section showing pes anserine bursitis of the left knee. Image was obtained using SRI



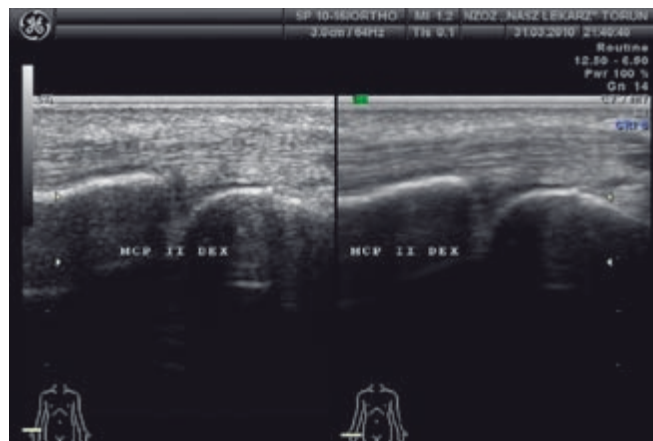
Ryc. 3. Bark prawy – ścięgno głowy długiej mięśnia dwugłowego ramienia, przekrój podłużny. Na lewym zdjęciu obraz uzyskany w trakcie tradycyjnego badania USG. Na zdjęciu prawym obraz uzyskany z wykorzystaniem opcji obrazowania SRI

Fig. 3. Longitudinal section through the tendon of the long head of the right biceps. Image on the left was obtained with traditional ultrasonography. Image on the right was obtained using SRI



Ryc. 4. Kaletka podnaramienna barku lewego – podanie leku pod kontrolą USG z wykorzystaniem opcji SRI

Fig. 4. Injection of drug into the subdeltoid bursa of the left shoulder under the control of ultrasound with SRI



Ryc. 5. Staw MCP II prawy – przekrój poprzeczny. Na lewym zdjęciu obraz uzyskany w trakcie tradycyjnego badania USG. Na zdjęciu prawym obraz uzyskany z wykorzystaniem opcji obrazowania CrossXBeam

Fig. 5. Cross-section through the metacarpophalangeal joint of the right second finger. Image on the left was obtained using traditional ultrasonography. Image on the right was obtained using CrossXBeam imaging option

różnymi kątami w badanym obszarze. Ze względu na fakt iż zarówno wygląd szumów, jak i artefaktów jest zależny od kąta padania ultradźwięków, dlatego analizowanie sygnału pochodzącego z wiązek ultradźwięków emitowanych pod różnymi kątami (ilość takich wiązek dochodzi nawet do 11) pozwala na poprawienie jakości obrazu poprzez lepsze rozróżnienie tkanek czy dokładniejsze uwidocznienie krawędzi narządów (ryc. 5). Zaletą opcji CRI jest również fakt, że może być ona łączona z takimi opcjami jak SRI czy obrazowanie harmoniczne.

### Color Doppler / power color Doppler

Opcja color Doppler służy do pomiaru prędkości i kierunku przepływu. Dzięki obserwacji przepływu krwi w badaniu ultrasonograficznym można uzyskać informacje, które w innych opcjach badania ultrasonograficznego byłyby trudno dostępne, bądź nawet niemożliwe do uzyskania. Badanie to jest oparte na opisanym w XIX w. efekcie Dopplera. Efekt Dopplera polega na zmianie częstotliwości fal odbieranych przez detektor, kiedy źródło lub detektor zmieniają położenie względem siebie. Jeśli oddalają się od siebie, to detektor rejestruje częstotliwość wysyłanej fali mniejszą, niż jest ona emitowana przez źródło. Jeśli zbliżają się do siebie, to detektor rejestruje większą częstotliwość fali, niż jest ona w rzeczywistości.

W przypadku badania ultrasonograficznego prawidłowe skorzystanie z tej opcji wymaga dużej wiedzy i wprawy od badacza. Na zmianę częstotliwości odbieranej wiązki ultradźwięków, poza prędkością i kierunkiem przepływu krwi, będą miały też wpływ inne czynniki. Istotną rolę będzie tutaj również odgrywała prędkość rozchodzenia się dźwięku w różnych tkankach – na to oczywiście badacz nie może mieć wpływu. Natomiast czynnikiem, na który badacz ma wpływ, jest kąt ustawienia głowicy względem

osi długiej badanego naczynia – tzw. kąt insonacji [13]. Jest to najbardziej czuły punkt w trakcie wykonywania całego badania. Bez uwzględnienia wartości tego kąta badanie może być obciążone bardzo dużym błędem – wszystkie inne czynniki mające wpływ na zmianę częstotliwości odbieranej fali można dobrze określić przed badaniem, nawet prędkość rozchodzenia się dźwięku w tkankach miękkich, którą można uznać za równą około 1540 m/s [14]. Natomiast im większy będzie kąt pomiędzy osią długą naczynia a głowicą, tym wolniejszy przepływ krwi będzie obserwowany. Wartością graniczną będzie tu kąt równy  $90^\circ$  – w takim wypadku w ogóle nie będzie można zaobserwować zmiany częstotliwości. W praktyce najbardziej dokładne wyniki uzyskuje się dla kątów rzędu  $45^\circ$ . Uzyskanie mniejszego kąta pomiędzy osią długą naczynia a głowicą jest bardzo trudne.

Przepływ krwi w kierunku głowicy oznacza się z reguły kolorem czerwonym, a od głowicy kolorem niebieskim. Różne odcienie tych dwóch kolorów pozwalają na rozróżnienie większych i mniejszych prędkości w każdym z tych kierunków.

Badanie przy użyciu color Doppler nie ma zastosowania w reumatologii, gdyż tutaj do oceny ma się drobne naczynia błony maziowej, w których występują wolne przepływy krwi i z tego powodu stosuje się ocenę pcD [14].

Opcja pcD usuwa podstawową niedogodność, z jaką mamy do czynienia w wypadku opcji color Doppler. W badaniu z wykorzystaniem opcji pcD kąt ustawienia głowicy względem osi długiej naczynia krwionośnego nie ma żadnego znaczenia dla poprawności badania (ryc. 6, 7, 8). Natomiast opcja pcD nie mierzy prędkości i kierunku przepływu krwi.

### Ultrasonografia z opcją 3D/4D

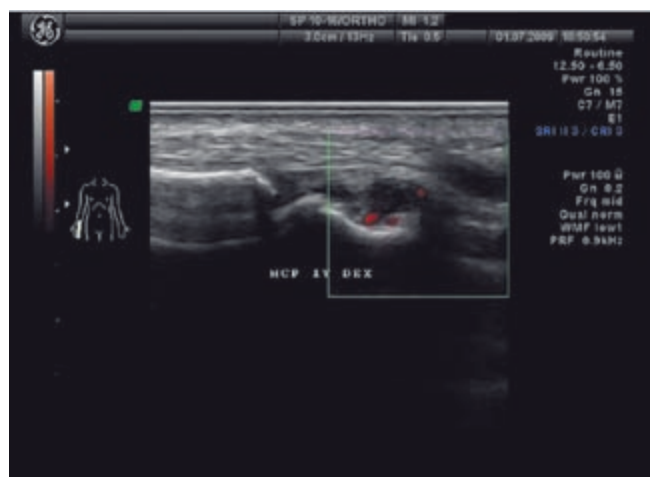
Trójwymiarowe obrazowanie za pomocą ultradźwięków nie jest, jak mogłoby się wydawać, nową techniką. Technika ta jest już znana od ponad 20 lat [10], jednak dopiero wraz z rozwojem komputerów i ogromnym wzrostem mocy obliczeniowej procesorów mogła ona wejść do powszechnego użytku.

Ultrasonografia trójwymiarowa opiera się na zebraniu informacji pochodzącej z ultrasonograficznego echa w trójwymiarowej przestrzeni. Obraz trójwymiarowy (tak naprawdę przestrzenny – w rzeczywistości nie można nazwać obrazu trójwymiarowym, kiedy jest wyświetlany na monitorze – obiekcie dwuwymiarowym). Jest uzyskiwany poprzez wykonanie serii następujących tomogramów (dwuwymiarowych przekrojów) za pomocą poruszającej się głowicy ultrasonograficznej. Można wydzielić 4 główne typy ruchu głowicy przy zbieraniu danych do uzyskania obrazu 3D [13]: 1) skanowanie, w którym głowica przesuwa się równolegle do powierzchni skanowania, 2) skanowanie, w którym ruch głowicy uwzględnia kształt powierzchni, po której się porusza; 3) skanowanie, w którym ruch głowicy



Ryc. 6. Dół wyrostka łokciowego prawego – przekrój podłużny z opcją power color Doppler

Fig. 6. Longitudinal section through the right olecranon fossa obtained with color power Doppler



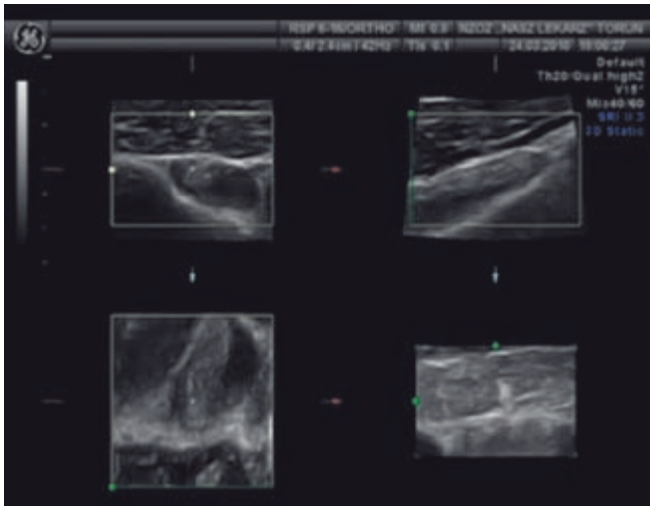
Ryc. 7. Staw MCP IV prawy – przekrój podłużny z opcją power color Doppler

Fig. 7. Longitudinal section through the metacarpophalangeal joint of the right fourth finger obtained with color power Doppler



Ryc. 8. Staw MTP I prawy – przekrój podłużny z opcją power color Doppler

Fig. 8. Longitudinal section through the metatarsophalangeal joint of the right hallux obtained with color power Doppler



Ryc. 9. Proces tworzenia obrazu 3D – bark, ścięgno głowy długiej ramienia, przekrój poprzeczny

Fig. 9. The process of 3D image creation: cross-section through the tendon of the long head of the biceps



Ryc. 10. Widok 3D – bark, ścięgno głowy długiej ramienia, przekrój poprzeczny

Fig. 10. 3D view: cross-section through the tendon of the long head of the biceps



Ryc. 11. Widok 3D – bark, ścięgno głowy długiej ramienia, przekrój poprzeczny

Fig. 11. 3D view: cross-section through the tendon of the long head of the biceps

wicy naśladuje ruch wachlarza; 4) skanowanie poprzez obrót głowicy wokół powierzchni skanowania. Z reguły do uzyskania obrazu 3D system rejestruje się ponad 100 tomogramów [14].

W celu uzyskania obrazu 3D dobrej jakości każdy z wykonanych tomogramów również musi być wysokiej jakości. Z tego względu w opcji 3D używa się głowic o wysokiej częstotliwości, które zapewniają dobrą rozdzielczość uzyskiwanego obrazu. Ze względu na to, że czas potrzebny do uzyskania takiej ilości tomogramów wynosi kilka sekund, co oznacza, iż skanowany obiekt nie może być w tym czasie w ruchu.

Z racji tego, że uzyskiwany w takim badaniu obraz jest obrazem przestrzennym, to podstawowym elementem rozdzielczości nie będzie już piksel, tylko woksel – elementarna objętość w przestrzeni 3D.

Ultrasonografia 4D to nic innego jak ultrasonografia 3D dokonywana w czasie rzeczywistym. Poza trzema podstawowymi wymiarami przestrzeni, czyli długością, szerokością i głębokością, dochodzi tutaj czwarty wymiar definiujący przestrzeń, czyli czas. Pozwala to na oglądanie przestrzennych obrazów w trakcie badania pacjenta. Tego typu ultrasonografia wymaga bardzo dużych mocy obliczeniowych procesora.

Większość zastosowań ultrasonografii 3D/4D dotyczy obrazowania niewielkich struktur, których wymiary pozwalają objąć je jednorazowo [15] (ryc. 9, 10, 11).

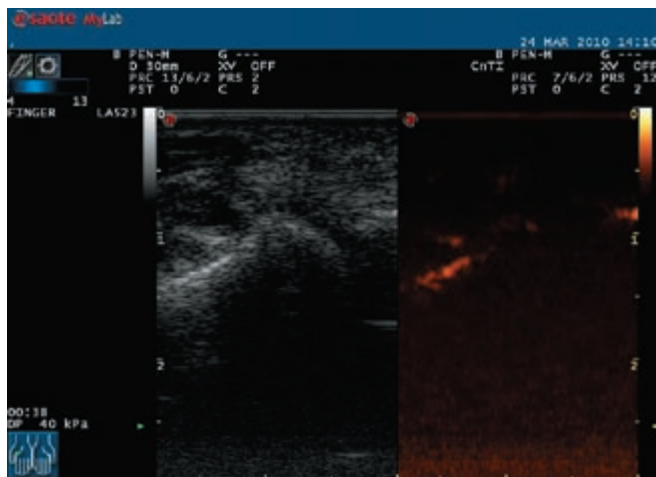
Opcja ta jest ciekawą, dodatkową wizualizacją trudnych do interpretacji zmian morfologicznych w diagnostyce ultrasonograficznej ale nie jest stosowana w rutynowym badaniu USG stawów.

### Ultrasonografia ze środkami kontrastującymi

Na początku XXI w. dokonał się znaczący postęp w dziedzinie zastosowania środków kontrastujących w diagnostyce ultrasonograficznej. Każda z dostępnych opcji w badaniu USG ma na celu podniesienie jakości parametrów badania, ale zarazem każda z nich niesie pewne ograniczenia. Z praw fizyki jasno wynika, że nie można w nieskończoność zwiększać częstotliwości ultradźwięków, w celu zwiększenia ilości szczegółów obserwowanej struktury anatomicznej, gdyż to znacząco zmniejszy maksymalną głębokość penetracji obrazu. Wprowadzenia opcji takich jak XBeam, SRI, XVIEW czy obrazowanie harmoniczne pozwala na przesunięcie granic rozdzielczości w trakcie obrazowania, ale też niesie ze sobą pewne ograniczenia, jeśli chodzi o zastosowanie każdej z tych metod. Alternatywną drogą poprawy jakości obrazowania w badaniu ultrasonograficznym jest właśnie stosowanie środków kontrastujących.

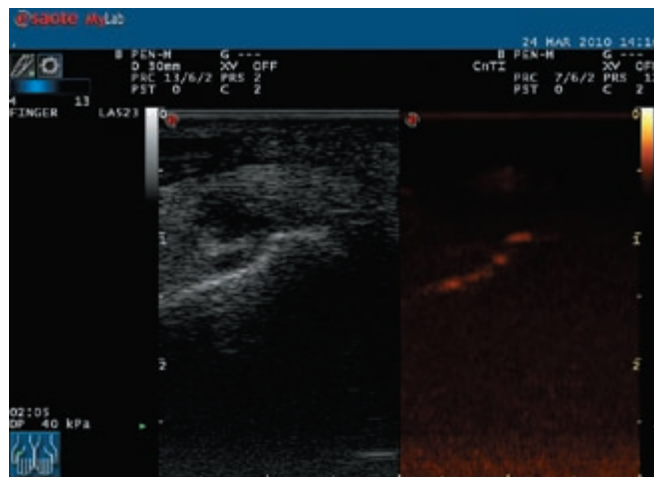
Istotnym postępem w poprawie jakości obrazu są środki kontrastowe drugiej generacji [16] – mikropęcherzyki gazu, których wymiary mieszczą się w granicach rzędu 2,5–3  $\mu\text{m}$ . Innowacją jest w tym wypadku dodanie błony zbudowanej m.in. z fosfolipidów, która czyni takie pęcherzyki mniej





Ryc. 12. Staw MCP II prawy. Na zdjęciu po prawej stronie widoczny obraz został uzyskany pod dożylnym wstrzyknięciem środka kontrastującego – sześciopfluorku siarki

Fig. 12. Cross-section through the metacarpophalangeal joint of the right second finger. Image on the right was obtained using *sulphur hexafluoride* intravenous contrast medium



Ryc. 14. Staw MCP II prawy. Na zdjęciu po prawej stronie widoczny obraz został uzyskany pod dożylnym wstrzyknięciem środka kontrastującego – sześciopfluorku siarki

Fig. 14. Cross-section through the metacarpophalangeal joint of the right second finger. Image on the right was obtained using *sulphur hexafluoride* intravenous contrast medium



Ryc. 13. Staw MCP II prawy. Na zdjęciu po prawej stronie widoczny obraz został uzyskany pod dożylnym wstrzyknięciem środka kontrastującego – sześciopfluorku siarki

Fig. 13. Cross-section through the metacarpophalangeal joint of the right second finger. Image on the right was obtained using *sulphur hexafluoride* intravenous contrast medium

podatnymi na zmiany ciśnienia w układzie krążenia. Dzięki temu czas utrzymywania środka kontrastującego w układzie krążenia może osiągnąć nawet kilkanaście minut. Pozwala to na wykonanie bardzo dokładnego badania ultrasonograficznego – w tym ocenę przepływu naczyniowego w obrębie błony maziowej [17], bez obawy, że w trakcie wykonywania badania jakość obrazu może ulec szybkiemu pogorszeniu (ryc. 12, 13, 14).

Pęcherzyki fosfolipidowe są od wielu lat częstym obiektem badań w naukach z pogranicza biofizyki. Aktualny stan wiedzy na ich temat pozwolił na zaprojektowanie środków kontrastujących w ten sposób, aby mogły być one wykorzystywane w połączeniu z najnowszymi opcjami, jakie są dostępne w badaniu ultrasonograficznym [18]. Odpowiednio dobrana częstotliwość fali ultradźwięków może również

spowodować, że pęcherzyki wpadną w nieliniowe oscylacje. Dzięki temu poza odbiciem fali dźwiękowej o częstotliwości wysłanej, będą one również generowały drugą harmoniczną, co przy zastosowaniu szerokopasmowych głowic w znacznym stopniu poprawia jakość obrazowania.

## Podsumowanie

Nowe techniki dostępne w badaniu ultrasonograficznym zdecydowanie zwiększają przydatności takiego badania w chorobach reumatycznych. Badanie USG w porównaniu z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego czy tomografii komputerowej jest o wiele tańsze i łatwiej dostępne. Podniesienie jakości obrazów ultrasonograficznych pozwala nie tylko na wczesne wykrywanie zmian reumatycznych, które na tym etapie nie są jeszcze widziane w tradycyjnym badaniu rentgenowskim, ale również na bezpieczne przeprowadzenie szeregu zabiegów pod kontrolą USG, jak ewakuacje płynów czy iniekcje glikokortykosteroidów, które są często podawane w chorobach reumatycznych i zespołach bólowych narządu ruchu.

## Piśmiennictwo

1. Jeka S., Murawska A.: Ultrasonografia błony maziowej w chorobach reumatycznych. *Reumatologia*. 2009, 47, 339–343.
2. Korkosz M., Wojciechowski W., Kapuścińska K., Sobczyk M., Sulicka J., Gula Z. et al.: Niskopolowy rezonans magnetyczny i ultrasonografia wysokiej rozdzielczości nadgarstka, stawów śródręczno-paliczkowych i międzypaliczkowych bliższych rąk oraz przeciwciała antycytrulinowe i czynniki reumatoidalne w rozpoznawaniu reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów z niezróżnicowanym zapaleniem wielostawowym. *Reumatologia*. 2009, 47 (2), 51–59.
3. Bedi T.H., Bagga R.N.: Ultrasound in rheumatology. *Musculoskeletal ultrasound symposium. Indian J Radiol Imag*. 2007, 17, 299–305.

4. Kane D., Grassi W., Sturrock R., Balint P.V.: A brief history of musculoskeletal ultrasound: From bats and ships to babies and hips. *Rheumatology*. 2004, 43, 931–933.
5. Halliday D., Resnick R., Walker J.: Podstawy fizyki, t. 2. PWN, Warszawa 2003.
6. Nowicki A.: Wstęp do ultrasonografii. Medipage, Warszawa 2003.
7. Kremer H., Dobrinski W.: Diagnostyka ultrasonograficzna. Urban & Partner, Wrocław 2004.
8. Kielich S.: Molekularna optyka nieliniowa. PWN, Warszawa–Poznań 1977.
9. Berry M., Howdhury V., Suri S.: Diagnostic Radiology – Advances in Imaging Technology. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi 2005.
10. Ślapa R.: Nowoczesne techniki ultrasonograficzne w badaniach tarczycy. *Ultrasonografia*. 2009, 38 (9).
11. Milkowski A., Yadong L., Becker D., Ishrak S.O.: Speckle Reduction Imaging. GE Medical Systems Ultrasound.
12. Hoffer M.: Podręcznik Kolorowej Ultrasonografii Dopplerowskiej. Medipage, Warszawa 2007.
13. Three-dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology. Ed. K. Baba, D. Jurkovic. Parthenon Publish Group, New York 1997.
14. Gutierrez M., Filippucci E., de Angelis R., Filoza G., Kane D., Grassi W.: A sonographic spectrum of psoriatic arthritis “the five targets”. *Clin Rheumatol*. 2010, 29, 133–142.
15. Szopiński K.: Ultrasonografia 3D i 4D. *Ultrasonografia*. 2004, 15.
16. Jakubowski W.: Postępy w ultrasonograficznych środkach kontrastujących (UŚK). *Ultrasonografia*. 2004, 15.
17. Madej T., Kolarz B., Stępnia C., Orłowska E., Michalska-Sak J., Wieczorek P.: Ultrasonograficzne środki kontrastujące w ocenie aktywności procesu zapalnego w obrębie stawów i pochewek ścięgniętych rąk u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Ultrasonografia*. 2007, 31, 85–89.
18. Solivetti F.M., Elia F., Teoli M., De Mutiis C., Chimenti S., Bernadesca E. et al.: Role of contrast-enhanced ultrasound in early diagnosis of psoriatic arthritis. *Dermatology*. 2010, 220, 25–31.



EUGENIUSZ JÓZEF KUCHARZ

## DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA STANÓW GORĄCZKOWYCH

### DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF FEVER

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Eugeniusz Józef Kucharz*

#### Streszczenie

Gorączka jest częstym stanem klinicznym. W większości przypadków udaje się szybko ustalić jej przyczynę. Problemem klinicznym są chorzy gorączkujący przez dłuższy czas bez łatwo dającej się ustalić przyczyny. Przyczyny gorączki można podzielić na kilka grup: wywołane przez czynnik zakaźny, towarzyszące nowotworom, związane z zaburzeniami immunologicznymi lub metabolicznymi oraz wywołane przez uwarunkowane genetycznie defekty inflammasomów.

Przebieg kliniczny gorączki może być różny (gorączka ciągła, zwalnająca, przerywana, trawiąca).

Ustalenie przyczyny przewlekłej gorączki nie zawsze jest możliwe. W tych przypadkach rozpoznaje się gorączkę nieznanego pochodzenia.

**H a s ł a:** przyczyny gorączki – gorączka nieznanego pochodzenia – diagnostyka różnicowa gorączki.

#### Wstęp

Regulacja temperatury ciała stanowi ważny mechanizm zabezpieczający homeostazę. Utrzymywanie właściwej temperatury ciała jest istotne dla m.in. prawidłowego przebiegu procesów metabolicznych i niektórych procesów immunologicznych.

Gorączka jest zaburzeniem regulacji temperatury organizmu wynikłym z przestawienia „pozycji termoregulatorowej” w ten sposób, że organizm dąży do zachowania innej niż prawidłowa temperatury. Tym samym gorączka różni się od niektórych postaci hipertermii, czyli nadciepności wynikających przykładowo z przegrzania. W tych stanach oziębienie organizmu doprowadza do normalizacji temperatury ciała,

#### Summary

Fever is a common clinical phenomenon. In most cases, the cause of fever can be determined quickly. The clinical problem starts when the patient has fever for a long period without any easily detectable cause. The cause of fever can be classified as follows: infectious agent, neoplasm, immune or metabolic disorder, genetic abnormality of inflammasome functioning. The clinical course of fever may vary (continuous, remittent, intermittent, hectic). Detection of the cause of chronic fever is not always possible. In these cases fever of unknown origin is diagnosed.

**K e y w o r d s:** causes of fever – fever of unknown origin – differential diagnosis.

#### Introduction

Regulation of body temperature is an important homeostatic mechanism. Maintenance of proper body temperature is important i.a. for metabolic and some immune processes. Fever is a dysregulation of body temperature caused by a change in the “thermoregulatory setting” such that the organism attains a temperature other than normal. In consequence, fever differs from some forms of hyperthermia resulting for example from overheating. Cooling of the overheated body restores normal body temperature, whereas in fever the organism will revert to the febrile, i.e. higher, temperature.

Fever represents a set of pathophysiologic reactions of the organism leading to elevation in the “thermoregulatory setting” above 37.5°C. Some researchers argue that fever should be recognized when the temperature exceeds 37.2°C

podczas gdy w gorączce organizm po oziębieniu będzie dążył do uzyskania „gorączkowej”, tj. zwiększonej temperatury.

Gorączka jest złożonym zespołem reakcji patofizjologicznych organizmu, które prowadzą do podniesienia „punktu ustawienia” termoregulacji ustroju  $> 37,5^{\circ}\text{C}$ . W niektórych pracach wskazuje się, iż temperatura ciała powyżej  $37,2^{\circ}\text{C}$  w godzinach rannych i tylko większa niż  $37,8^{\circ}\text{C}$  w godzinach wieczornych, może być określona jako gorączka.

Prawidłowa temperatura ciała mierzona w jamie ustnej wynosi  $36,8 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ . Dotyczy to osób dorosłych do 40. r.ż. Pomiaru temperatury mierzonej pod pachą uchodzą za mało dokładne. Temperaturą odniesienia („złoty standard”) jest temperatura krwi w prawym przedsionku serca lub tętnicy płucnej. Jej pomiar wymaga cewnikowania serca i wykonywany jest bardzo rzadko. Częściej wykonuje się pomiary w kanale odbytnicy, błonie bębenkowej ucha lub pęcherzu moczowym. Pomiary te obarczone są błędem wynikającym z wpływu temperatury otoczenia, która zmienia przekrwienie obwodowe. Przyjmuje się, że temperatura mierzona w jamie ustnej jest mniejsza o  $0,5\text{--}0,6^{\circ}\text{C}$  od temperatury mierzonej w kanale odbytnicy. Zaburzenia krążenia (sercowe – niewydolność krążenia i obwodowe – choroby naczyń) mają wpływ na wyniki pomiaru temperatury w zewnętrznych miejscach ciała [1].

Rytm dobowy zmian temperatury ciała jest również składową homeostazy organizmu. Najwyższa temperatura jest pomiędzy godzinami 16.00 a 18.00, a najniższa ok. godz. 6.00. Różnice temperatur w fizjologicznym rytmie dobowym nie przekraczają jednak  $0,5^{\circ}\text{C}$ . Do fizjologicznych czynników zwiększających temperaturę należy trawienie pokarmów białkowych, wysiłek, a także faza lutealna cyklu miesięczkowego. Zmiany te jednak nie przekraczają  $0,5^{\circ}\text{C}$ .

## Przyczyny gorączki

Ogłoszono różne klasyfikacje przyczyn gorączki. Najczęściej wyróżnia się pięć dużych klas przyczyn stanów gorączkowych [2].

Klasa pierwsza to gorączki wywołane przez czynniki zakaźne. Należą do nich gorączki pochodzenia bakteryjnego, takie jak: ostre i przewlekłe zakażenia bakteryjne (błonica, gruźlica, kiła, róża, płonica, tężec, zgorzel gazowa), zakażenia wirusowe (grypa, mononukleozę, cytomegalia, odra, ospa wietrzna, wirusowe zapalenie wątroby), grzybicze (histoplazmoza, kryptokokoza, uogólniona kandydoza), pasożytnicze (ameboza, toksoplazmoza, toksokaroza, zimnica, glistnica) [3].

Druga grupa to gorączki wywołane przez proces nowotworowy. W tej grupie wyróżniamy gorączki towarzyszące chorobom rozrostowym krwi i układu chłonnego (ziarnica złośliwa, białaczki, histiocytoza złośliwa, chłoniaki, szpiczak mnogi), guzom litym (rak jasnokomórkowy nerki, wątrobiak, raki odoskrzelowe płuc, czerniak, śluzak serca) oraz innym nowotworom.

Trzecia grupa to stany gorączkowe wywołane przez zaburzenia immunologiczne. Należą do nich stany gorączkowe

in the morning and  $37,8^{\circ}\text{C}$  in the evening. The normal temperature determined in the oral cavity in adults under 40 years of age is  $36,8 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ . Measurement of armpit temperature is considered to be of poor accuracy. The reference temperature (“gold standard”) is the temperature of the blood in the right atrium of the heart or in the pulmonary artery. Measurement of this temperature requires catheterization of the heart and is very rarely done. It is more common to measure temperature inside the rectal canal, of the tympanic membrane, and in the bladder. The measurement error at these sites is attributed to the effect of the environment on peripheral blood flow. It is accepted that the temperature in the oral cavity is  $0,5\text{--}0,6^{\circ}\text{C}$  lower than in the rectal canal. Central (cardiac failure) and peripheral (vascular disease) circulatory disorders may interfere with temperature measurements in external parts of the body [1].

The diurnal rhythm of body temperature is an element of body homeostasis. The temperature is highest between 4:00 and 6:00 pm and lowest around 6:00 am. This difference does not exceed  $0,5^{\circ}\text{C}$  under physiologic conditions. Digestion of protein-rich foods, physical exercise, and the luteal phase of the menstrual cycle represent physiologic factors which increase body temperature. Again, the difference does not exceed  $0,5^{\circ}\text{C}$ .

## Causes of fever

Several classification systems of fever have been published. The most widespread system distinguishes five classes of fever [2].

Class one represents fever caused by infectious agents and includes acute and chronic bacterial infections (diphtheria, tuberculosis, syphilis, erysipelas, scarlet fever, tetanus, gas gangrene), viral infections (influenza, mononucleosis, cytomegaly, measles, varicella, viral hepatitis), fungal infections (histoplasmosis, cryptococcosis, systemic candidiasis), and parasitic infestations (amebiasis, toxoplasmosis, toxocariasis, malaria, ascariasis) [3].

Class two fever is associated with neoplasms and comprises proliferative disorders of the blood and lymphatic system (Hodgkin’s disease, leukemia, histiocytosis, lymphoma, multiple myeloma) and solid tumors (clear cell renal cell carcinoma, hepatoma, bronchogenic lung cancer, melanoma, cardiac myxoma).

Class three groups fever caused by immunologic conditions such as connective tissue disease (systemic lupus erythematosus, primary systemic vasculitis, Still’s disease (adult-onset as well), rheumatoid arthritis), granulomatous disease (sarcoidosis, Crohn’s disease, granulomatous hepatitis), allergy (hay fever, some forms of iatrogenic fever), immune deficiency syndrome usually presenting with a complex mechanism of fever and predisposing to normal and atypical infections (HIV infection and acquired immunodeficiency syndrome, inborn defect of phagocyte function, neutropenia), non-infectious syndrome with an

u chorych na układowe choroby tkanki łącznej (toczeń rumieniowaty układowy, pierwotne zapalenie naczyń, choroba Still – również z początkiem objawów w wieku dorosłym, reumatoidalne zapalenie stawów), choroby ziarniniakowate (sarkoidoza, choroba Leśniowskiego i Crohna, ziarniniakowe zapalenie wątroby), choroby alergiczne (gorączka sienna, niektóre postacie gorączek polekowych), zespoły niedoborów immunologicznych, w których mechanizm powstawania gorączki ma charakter złożony – zespoły predysponują do zakażeń również nietypowych (zakażenie wirusem HIV i nabyty zespół niedoboru odporności, wrodzone upośledzenie funkcji fagocytów, neutropenia), zespoły zapalne nieinfekcyjne o prawdopodobnym mechanizmie immunologicznym (niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość sierpowato-komórkowa, zatorowość płucna, zespoły zmiażdżeniowe), choroby autoimmunologiczne o lokalizacji narządowej (zapalenie tarczycy Hashimoto) i genetycznie uwarunkowane zespoły zapalne autoimmunologiczne (rodzinna gorączka śródziemnomorska, kriopirynopatie, autoimmunologiczny zespół zapalny związany z receptorem dla TNF- $\alpha$ ).

Czwarta grupa stanów gorączkowych to gorączki o przyczynach endokrynologicznych, metabolicznych i polekowych, w tym gorączka związana z nadmiarem hormonów tarczycy (przełom hipertyreometyaboliczny), gorączka związana z hormonami sterydowymi (gorączka etiocholanolowa, nadmierna reaktywność na progesteron), gorączki polekowe (złotliwy zespół poneuroleptyczny) i miopatie mitochondrialne.

Piąta grupa stanów gorączkowych to inne rodzaje gorączek, w tym gorączka symulowana, hipermetabolizm poanalgetyczny, hipertermia wegetatywna i gorączka o nieustalonej przyczynie.

## Postępowanie z chorym przewlekłe gorączkującym

Ze względu na mnogość przyczyn gorączki, nie można ustalić jednolitego algorytmu postępowania diagnostycznego.

W pierwszym etapie postępowania należy dokładnie przeanalizować wywiad i wyniki badania fizykalnego, tak, aby nie przegapić częstych, a mogących przebiegać nietypowo, przyczyn gorączki. Wśród infekcji, zakażenia dróg oddechowych, dróg moczowych, skóry oraz zapalenie płuc stanowią częstą przyczynę gorączki. Przebieg tych chorób może być odmienny lub skąpoobjawowy u osób wyniszczonych, niedożywionych lub otrzymujących immunosupresję.

W badaniu fizykalnym należy zwrócić uwagę na zmiany skórne i śluzówkowe, powiększenie węzłów chłonnych oraz zmiany mogące wskazywać na proces nowotworowy. Należy ustalić, czy chory miał zwiększoną możliwość zakażenia się niektórymi chorobami (podróże, przebywanie w otoczeniu chorych, zakłady zamknięte w niektórych krajach).

W badaniach laboratoryjnych, oprócz badań ukierunkowanych na określone przyczyny gorączki, warto zwrócić uwagę na:

- zabezpieczenie materiału do poszerzonych badań bakteriologicznych, mykologicznych i parazytologicznych,
- ocenę reakcji fazy ostrej (białko C-reaktywne),

imputed immune mechanism (hemolytic anemia, sickle cell disease, pulmonary embolism, crash syndrome), organ-specific autoimmune disease (Hashimoto's thyroiditis), and hereditary autoimmune inflammatory syndrome (familial Mediterranean fever, cryopyrinopathy, TNF- $\alpha$  receptor-associated syndrome).

Metabolic, endocrine, and iatrogenic causes are responsible for fever of the next (four) class. Here fever may be due to the action of thyroid hormones (thyrotoxic crisis), steroid hormones (etiocholanolone fever, hyper-reactivity to progesterone), and drugs (neuroleptic malignant syndrome), or may be associated with a mitochondrial myopathy.

The last (five) class includes miscellaneous causes which usually remain unclear or unknown, like factitious fever, postanalgetic hypermetabolic syndrome, vegetative hyperthermia, and fever of unknown origin.

## Diagnosis of chronic fever

The multiplicity of causes of fever precludes a simple diagnostic algorithm. The first step is to analyze in detail the history and physical examination findings so as not to overlook a common cause of fever albeit with atypical manifestations. Infections of the upper respiratory tract, urinary tract, skin, and lungs are a frequent cause of fever. The course of infection may be unusual or quite asymptomatic in patients who are cachectic, malnourished or on immunosuppressive therapy. Attention during physical examination should be focused on the skin and mucous membranes, signs of lymphadenopathy, and symptoms that may suggest a neoplastic disease. It is important to determine whether the patient was at greater risk of infection (travel, contact with someone sick, visit to a closed institution in some countries).

Laboratory tests should be oriented towards specific causes of fever. Apart from that it is important to collect material for extended bacteriologic, mycologic, and parasitologic tests, study the acute phase (C-reactive protein), measure the concentration of procalcitonin and D-dimers, and perform immunologic and serologic tests. Diagnostic imaging may be helpful in many cases. The patient should be carefully screened for trauma, infected foreign bodies, infected collections of fluid (e.g. peripancreatic abscesses, subphrenic abscess, pelvic plastron surrounding the appendix), and infections at sites that sometimes are not the cause of fever (e.g. periodontal abscess, osteomyelitis) [2].

In most cases of fever secondary to infection or neoplasm and less frequently in immune disorders one may notice enhancement of the acute phase reaction manifesting with elevated concentration of C-reactive protein, thrombocytosis, increased erythrocyte sedimentation rate, and other findings. A blood smear and absolute differential may be diagnostically useful in such patients. Fever may



- oznaczenie stężenia prokalcytoniny i D-dimerów,
- badania immunologiczne i serologiczne.

W wielu przypadkach pomocne mogą być badania obrazowe. Należy zwrócić uwagę na przebyte urazy, możliwość przebywania w organizmie ciał obcych zakażonych, zainfekowane zbiorniki płynu (np. ropnie wokół trzustki, ropień podprzeponowy, „plastron” wokół wyrostka robaczkowego), a także na ogniska zakażenia nie zawsze prowadzące do gorączki, np. ropnie okołozębowe, zapalenie szpiku kostnego [2].

W większości stanów gorączkowych pochodzenia infekcyjnego i nowotworowego, a w nieco mniejszym stopniu immunologicznego, dochodzi do zwiększonej reakcji fazy ostrej. Jej wyrazem jest zwiększenie stężenia m.in. białka C-reaktywnego, trombocytopenia, przyspieszenie odczynu Biernackiego. Rozmaz krwi i bezwzględna liczba poszczególnych rodzajów leukocytów mogą być przydatne diagnostycznie. Gorączka może towarzyszyć leukocytozie infekcyjnej, białaczkowej, a agranulocytoza może świadczyć o zmniejszeniu odporności i wystąpieniu nietypowego zakażenia.

### Gorączka nieznanego pochodzenia

Pojęcie „gorączka nieznanego pochodzenia” jest umownym terminem określającym stany gorączkowe o określonej charakterystyce klinicznej, występujące u chorych, u których nie udaje się ustalić ich przyczyny. W pewnym sensie jest to termin wskazujący na niedoskonałość dostępnej współcześnie diagnostyki przyczyn gorączki. Z punktu widzenia praktyki klinicznej pojęciem „gorączki nieznanego pochodzenia” określa się gorączkę o temperaturze minimum 38°C, trwającą co najmniej 3 tygodnie, której przyczyn u chorego, mimo poszerzonego postępowania diagnostycznego, nie udało się ustalić. „Gorączka nieznanego pochodzenia” jest stanem stosunkowo często spotykanym. Uważa się, że u ok. 30% chorych przewlekłe gorączkujących, diagnozowanych w ośrodkach wysokospecjalistycznych, nie udaje się ustalić przyczyny gorączki, co pozwala na rozpoznanie gorączki nieznanego pochodzenia [4].

### Leczenie

Leczenie przyczynowe jest najbardziej właściwą metodą terapii. Decyzję o leczeniu przeciwgorączkowym należy w każdym przypadku rozpatrywać indywidualnie. Należy rozważyć nasilenie i czas trwania gorączki oraz ogólny stan chorego. Istotne jest uwzględnienie możliwości i oczekiwanego skutku leczenia przyczynowego. Leczenie przeciwgorączkowe należy zastosować u chorych wysoko gorączkujących, wyniszczonych, kobiet w ciąży, osób z niewydolnością narządów wewnętrznych. W leczeniu przeciwgorączkowym stosuje się acetaminofen i niesteroïdowe leki przeciwzapalne. Należy pamiętać o możliwych działaniach niepożądanych tych leków.

Istotne jest leczenie objawowe, w tym uzupełnianie utraty wody przez chorego gorączkującego oraz wyrównywanie zaburzeń elektrolitowych i kwasowo-zasadowych.

appear with leukocytosis due to infection or leukemia while agranulocytosis can be the sign of decreased immunity and atypical infection.

### Fever of unknown origin

The term “fever of unknown origin” is used by convention to denote fever with specific clinical findings but without a known cause. In some sense, the term reflects limitations in the currently available diagnostic methods used to determine the cause of fever. From the clinical point of view, fever of unknown origin is diagnosed when the body temperature is 38°C or more, fever continues for at least three weeks, and the cause remains obscure despite extended diagnostic procedures. This type of fever is encountered quite often in clinical practice. It is estimated that the cause of fever cannot be established in approximately 30% of patients with chronic fever staying at highly-specialized medical centers. These patients are consequently diagnosed with fever of unknown origin [4].

### Treatment

Causative treatment remains the best option. Administration of an antipyretic agent should always be considered on a patient-by-patient basis. The intensity and duration of fever and the general condition of the patient should be taken into account. It is also important to determine whether causative treatment is possible and what outcome can be expected. Antipyretic therapy is recommended for patients with high fever, cachexia, pregnancy, and organ failure. Fever is managed with acetaminophen and non-steroid anti-inflammatory drugs. Adverse reactions should be monitored. Symptomatic treatment is important in fever and should include rehydration, electrolyte supplementation, and restoration of the acid-base balance.

### Piśmiennictwo / References

1. *Tchórzewska M., Gaszyński W.*: Gorączka – wyzwanie dla klinicysty. *Ordynator Lek.* 2009, 9, 6–9.
2. *Kucharz E.J.*: Chory przewlekłe gorączkujący – poszukiwanie przyczyny i leczenie. *Przew Lek.* 2010, 2 (117), 85–89.
3. *Gawor J., Borecka A., Dobosz S., Marczyńska M., Żarnowska-Prymek H., Trzebińska A. et al.*: Toksokaroza u dzieci – trudny problem kliniczny. *Prz Epid.* 2008, 62, 407–413.
4. *Franczak-Drygalska A., Jankiewicz-Ziobro K., Kotulska A., Kucharz E.J.*: Etiology of enhanced body temperature in patients admitted due to fever of unknown origin: analysis of 100 consecutive cases. *Reumatologia.* 2005, 43, 103–104.



LIDIA RUTKOWSKA-SAK, IWONA SŁOWIŃSKA<sup>1</sup>, ZBIGNIEW ŻUBER<sup>2</sup>

## MŁODZIEŃCZE SPONDYLOARTROPATIE

## JUVENILE SPONDYLOARTHROPATHIES

Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii w Warszawie  
ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa  
Kierownik: dr hab. n. med. *Lidia Rutkowska-Sak*

<sup>1</sup> Klinika i Poliklinika Reumoortopedii Instytutu Reumatologii w Warszawie  
ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Paweł Małdyk*

<sup>2</sup> Oddział Dzieci Starszych Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego im. św. Ludwika w Krakowie  
ul. Strzelecka 2, 31-503 Kraków  
Kierownicy: dr n. med. *Zbigniew Żuber*

### Summary

Epidemiologic, clinical, and genetic studies provide grounds for differentiation of juvenile spondyloarthropathies from other rheumatic diseases. The prevalence of spondyloarthropathies among whites is estimated at 0.7 to 1.2% and the female-to-male ratio is 1:2.5. The current classification of clinically defined and undefined forms of juvenile spondyloarthropathies is presented together with their diagnostic criteria and treatment.

**K e y w o r d s:** juvenile ankylosing spondylitis – juvenile psoriatic arthritis – Reiter's syndrome – inflammatory bowel disease-related arthritis – enthesitis-related arthritis – classification – diagnosis – juvenile spondyloarthropathies – therapy.

### Streszczenie

Badania epidemiologiczne, kliniczne i genetyczne pozwalają na odróżnienie młodzieńczych spondyloartropatii (mSpA) od innych chorób reumatycznych. Częstość występowania spondyloartropatii w badaniach populacyjnych rasy białej oceniana jest na 0,7–1,2%. Stosunek chorobowości według płci wynosi 2,5 : 1 na rzecz płci męskiej. W artykule przedstawiono obowiązujący podział na zdefiniowane

i niezdefiniowane jednostki kliniczne zaliczane do mSpA, kryteria ich rozpoznawania i sposób leczenia.

**H a s ł a:** młodzieńcze zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa – młodzieńcze łuszcycowe zapalenie stawów – zespół Reitera – zapalenie stawów towarzyszące immunologicznie uwarunkowanym chorobom jelit – zapalenie stawów towarzyszące zapaleniu przyczepów ścięgniastych – klasyfikacja – rozpoznanie – młodzieńcze spondyloartropatie – leczenie.

### Wstęp

Młodzieńcze spondyloartropatie (mSpA) są grupą przewlekłych zapalnych chorób stawów i przyczepów ścięgniastych z towarzyszącymi objawami pozastawowymi, rozpoczynających się przed 16. r.ż. W badaniach populacyjnych spondyloartropatie występują wśród 0,7–1,2% osób rasy kaukaskiej. Choroby charakteryzują się zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych i/lub zapaleniem stawów kręgosłupa oraz stawów obwodowych, częstym rodzinnym występowaniem z dominującą rolą antygeny zgodności tkanekowej – HLA B27, wieloobrazowymi zmianami ocznymi, skórными, śluzówkowymi, niekiedy zajęciem serca i płuc. Spondyloartropatie są jedną z form młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (mizs), ale tylko wtedy, kiedy nie

towarzyszają immunologicznie uwarunkowanym chorobom jelit i jeżeli nie mają obrazu klinicznego reaktywnego zapalenia stawów. Młodzieńcze spondyloartropatie stanowią ok. 20–30% wszystkich postaci mizs. Z danych pochodzących z rejestrów chorób reumatycznych wynika, że ok. 8% wszystkich dzieci kierowanych do pediatrycznych klinik reumatologicznych choruje na spondyloartropatie; 2,5 razy częściej chorują chłopcy. Ponieważ uważa się, że większość chorych jest nosicielami antygeny HLA B27, dlatego sądzi się, że jego obecność podnosi ryzyko zachorowania do 25%. Z tego też powodu często obserwuje się rodzinne występowanie mSpA.

### Etioopatogeneza choroby

Etioopatogeneza mSpA nie jest dokładnie poznana. Badania nad jej wyjaśnieniem bieżą różnymi, powiązanymi ze sobą kierunkami. I tak bada się:

- związek z antygenem HLA B27,
- rolę pewnych infekcji jako czynników indukujących SpA,
- rolę błony śluzowej jelit jako wrót dla antygenów bakteryjnych,
- rolę białek szoku termicznego [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Na początku choroby w błonie maziowej stawów obwodowych w mSpA stwierdza się nasilone zmiany naczyniowe, w późniejszym okresie choroby włóknienie torebki stawowej. Zmiany w stawach krzyżowo-biodrowych polegają na zapaleniu błony maziowej oraz powolnym obwodowym kostnieniu chrząstek powierzchni tych stawów. Podobne zmiany stwierdza się w zewnętrznej warstwie pierścieni włóknistych i stawach apofizalnych kręgosłupa. Do zmian tych dołączają się zmiany zapalno-włókniejące-kostniejące więzadeł kręgosłupa (syndesmofity) oraz zmiany zapalne i destrukcyjne w trzonach kręgów i krążkach międzykręgowych (*spondylodiscitis*), aczkolwiek ze względu na przewagę elementów chrzęstnych w budowie kręgosłupa u dzieci zmiany kostniejące tkanek okołokręgosłupowych występują rzadko. Często lokalizacją procesu zapalnego w mSpA są przyczepy ścięgien (*enthesitis*) i torebek stawowych do kości. Te zmiany zapalne mogą prowadzić do nadżerek części korowej kości, bądź też powodować włóknienie, a następnie kostnienie przyczepów ścięgien, tworząc wyrośla kostne. Najczęściej obserwowane u dzieci są w kolejności występowania: zapalenia ścięgna Achillesa, „ostrog” piętowe, palce „kielbaskowate” – *dactylitis*, „pierzaste” syndesmofity, zapalenie przyczepów ścięgien do guzowatości kości piszczelowej [7].

### Definicja

Definicja mSpA obejmuje określone klinicznie postacie choroby oraz jednostki nieodróżniane. Jednostki zdefiniowane to:

- młodzieńcze zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (mZZSK),
- młodzieńcze łuszczykowe zapalenie stawów (mŁZS),
- zespół Reitera – jako zespół objawów w przebiegu reaktywnego zapalenia stawów,
- zapalenie stawów towarzyszące immunologicznie uwarunkowanym chorobom jelit (choroba Leśniowskiego–Crohna i krwotoczno-wrzodziejące zapalenie jelita grubego),
- zapalenie stawów towarzyszące zapaleniu przyczepów ścięgien.

Jednostki nieodróżniane, występujące na początku choroby u większości dzieci ze spondyloartropatią mają obraz kliniczny pojedynczych cech wymienionych chorób [8, 9, 10].

### Młodzieńcze zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

U 8% ogółu chorych choroba rozpoczyna się poniżej 15. r.ż. W stosunku do pozostałych mSpA choroba wykazuje największe powiązanie z antygenem HLA B27. Początek choroby charakteryzuje się zwykle asymetrycznym zapaleniem dużych stawów obwodowych. Żle rokującą lokalizacją są zmiany zapalne w stawach biodrowych. Nietypową, dość częstą lokalizacją zmian zapalnych jest staw mostkowo-obończykowy i okoliczne przyczepy ścięgien. Tylko u ok. 10% chorych występują dolegliwości bólowe ze strony kręgosłupa. Zmiany w kręgosłupie u dzieci ograniczają się zwykle do stawów krzyżowo-biodrowych, najczęściej jednej strony. Na początku choroby często dotyczą przyczepów ścięgien do tych stawów lub do stawów kręgosłupa. Rzadko dochodzi do zwłóknienia więzadeł kręgosłupa, a jeżeli, to po wielu latach trwania choroby. W mZZSK dochodzić może do uszkodzenia narządów wewnętrznych. Obserwuje się gorączki, osłabienie, brak łaknienia, zapalenie wsierdza z wytworzeniem wady aortalnej i/lub mitralnej oraz z zaburzeniami przewodzenia z wytworzeniem bloku serca, przewlekłe nawracające zapalenie dróg moczowych. U 20% chorych występuje zapalenie błony naczyniowej oka. Często jest ono pierwszym i jedynym objawem choroby u dzieci. Dość często obserwuje się objawy subklinicznego zapalenia jelit. Ze względu na brak odrębnych kryteriów diagnostycznych dla dzieci i niedoskonałość obowiązujących w wieku rozwojowym kryteriów dla chorych dorosłych, na podstawie wielośrodkowych badań wyłoniono objawy istotne dla diagnostyki choroby.

Główne objawy to:

- „zapalny ból” i upośledzenie ruchomości kręgosłupa lędźwiowego,
- zmiany radiologiczne odpowiadające zapaleniu stawu krzyżowo-biodrowego III° (jednostronnie) lub II° (obustronnie).

Do objawów drugorzędnych zalicza się wiele objawów niemających cech swoistych dla tej choroby i mieszczących się w większości wśród kryteriów Amora dla spondyloartropatii:

- zapalenie stawów obwodowych (jednego lub kilku, głównie dużych, rzadko wielu),
- zapalenie guza piętowego lub palucha lub stawu mostkowo-obończykowego,
- zapalenie ścięgien,
- ostre zapalenie tęczówki,
- zapalenie mięśnia sercowego lub wsierdzia zastawki aortalnej,
- zapalenie dróg moczowych,
- obecność HLA B27,
- choroby związane z HLA B27 w wywiadzie rodzinnym,
- podwyższone stężenie laboratoryjnych wskaźników ostrego procesu zapalnego.

O rozpoznaniu decydują zmiany stwierdzone w badaniach obrazowych, z których największą przydatność we wczesnym okresie choroby u dzieci ma badanie MRI oraz wysokiej rozdzielczości USG. W chorobie o burzliwym przebiegu wskaźniki laboratoryjne ostrego procesu zapalnego mogą być znacznie podwyższone, niekiedy z bardzo wysokim mianem  $\gamma$ -globulin.

Bóle kręgosłupa należy różnicować z chorobą Scheuermanna, zmianami pokrzywiczymi, pourazowymi, wadą postawy, wadą budowy anatomicznej kręgosłupa, kończyn dolnych lub miednicy, infekcyjnymi i nowotworowymi chorobami kręgow, zapaleniem stawu biodrowego w przebiegu różnych chorób, innymi chorobami tkanki łącznej [8, 11, 12, 13].

### Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów występuje u ok. 8% chorych z łuszczycą skóry. U 5% ogółu chorych choroba rozpoczyna się w wieku rozwojowym. Występuje niezależnie od płci, u dziewcząt częściej w okresie pokwitania.

Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów u dzieci charakteryzuje się często pierwotnym występowaniem zmian stawowych. Zajęte są głównie stawy kolanowe oraz, co nietypowe dla pozostałych przypadków mSpA, stawy międzypaliczkowe rąk i stóp. Zapalenie stawów ma charakter asymetrycznego zapalenia nielicznostawowego. Gdy dotyczy stawów rąk, często przebiega w formie okaleczającej, prowadząc do osteolizy paliczek. Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych i stawów kręgosłupa występuje w późniejszych okresach choroby i głównie u chłopców z antygenem HLA B27. Zmiany stawowe mogą poprzedzać wystąpienie zmian skórnych o kilka lat lub odwrotnie. Tylko u pojedynczych chorych objawy zapalenia stawów i łuszczycy występują równocześnie. Często jedynym objawem ze strony układu ruchu jest wieloletnia entezopatia. Zmiany skórne przeważnie

są drobne i nieliczne. Dość wczesnym objawem łuszczycy bywa zajęcie płytek paznokciowych. Powikłanie choroby skrobiawicą obserwuje się u ok. 8% chorych. Opisano pojedyncze przypadki zapalenia aorty i śródmiąższowego zapalenia płuc. W diagnostyce choroby obowiązują kryteria ILAR: Pewne rozpoznanie daje stwierdzenie zapalenia stawów z towarzyszącą łuszczycą lub zapalenia stawów ze współistnieniem co najmniej 2 z 3 wymienionych niżej objawów:

- łuszczycy paznokci,
- *dactylitis*,
- łuszczycy w wywiadzie rodzinnym.

W obowiązujących wcześniej kryteriach z Vancouver uwzględniono jeszcze tzw. rash łuszczycopodobny. Zmiany chorobowe nie muszą występować równocześnie. Wartości laboratoryjnych wskaźników stanu zapalnego są zależne od aktywności choroby. Niekiedy stwierdza się obecność przeciwciał przeciwjądrowych w surowicy, zwłaszcza u dziewczynek z wczesnym początkiem choroby. W zaawansowanych stadiach choroby charakterystyczny bywa obraz radiologiczny. Obserwuje się ogniska zapalenia okostnej i osteolizę paliczek. Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów wymaga różnicowania z innymi chorobami tkanki łącznej. Łuszczycy paznokci może przypominać zmiany grzybicze [8, 14, 15].

### Zespół Reitera

Choroba jest klasycznym przykładem reaktywnego zapalenia stawów. Rozpoznawana jest u dzieci wyjątkowo rzadko – najczęściej z powodu niepełnoobjawowego obrazu. Może być następstwem infekcji przewodu pokarmowego tzw. artrogennymi szczepami *Shigella* i *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni* lub endemicznych zakażeń układu moczowo-płciowego przez *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, rozwijając się w przebiegu zakażenia HIV (reaktywne zapalenie stawów nabyte drogą płciową; *sexuality acquired reactive arthritis* – SARA). Infekcje te stwierdza się najpóźniej na miesiąc przed wystąpieniem objawów choroby. Antygen HLA B27 jest obecny u ponad 40% chorych.

Zespół Reitera rozpoczyna się gorączką i innymi objawami uogólnienia (ból mięśni, brak łaknienia). Charakterystyczne jest ostre zapalenie nielicznych dużych stawów, głównie kończyn dolnych oraz *dactylitis*. Rzadko obserwowane objawy *enthesitis* przebiegają burzliwie. Najczęściej obserwuje się zapalenie guza piętowego. Rzadko stwierdza się zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa. Zapalenie napletka, cewki moczowej, szyjki macicy, pęcherza, a także spojówek mogą być przemijające i uść uwadze, a niekiedy nawet samoistnie ustępować na długo przed wystąpieniem objawów ze strony stawów. Czasem obserwuje się rumień guzowaty. Rozpoznanie opiera się na kryteriach, zgodnie z którymi seronegatywnemu, asymetrycznemu zapaleniu stawów obejmującemu głównie



kończyny dolne musi towarzyszyć co najmniej jeden z wymienionych objawów:

- zapalenie cewki moczowej lub szyjki macicy,
- biegunka przebyta w ciągu ostatniego miesiąca,
- zapalna choroba oczu,
- powierzchowne owrzodzenie żołądki prząca wokół ujścia cewki moczowej lub owrzodzenie jamy ustnej,
- rogowacenie skóry o typie *keratoderma blennorrhagicum*.

Charakterystyczne są podwyższone laboratoryjne wskaźniki ostrego procesu zapalnego oraz obecność przeciwciał przeciw określonym czynnikom infekcyjnym. W przypadkach SARA w wymazach z cewki moczowej można wykryć *Chlamydia trachomatis*. Różnicowanie powinno uwzględniać przede wszystkim inne spondyloartropatie [16].

### **Zapalenie stawów towarzyszące immunologicznie uwarunkowanym chorobom jelit**

W wieku rozwojowym obserwuje się głównie krwotoczno-wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz chorobę Leśniowskiego–Crohna. Chociaż choroby te są domeną gastroenterologii, zdarza się, że objawy ze strony stawów wyprzedzają dolegliwości jelitowe, utrudniając rozpoznanie. Obraz kliniczny krwotoczno-wrzodziejącego zapalenia jelita grubego charakteryzuje się śluzowo-ropno-krwistymi stolcami. Ściana jelita grubego jest krucha, obrzęknięta, tworzy owrzodzenia i mikroropnie. Zmiany w jelitach są powierzchowne i ciągłe.

Choroba Leśniowskiego–Crohna charakteryzuje się bólami brzucha, wyniszczeniem, okresowymi śluzowo-krwistymi stolcami. Zmiany dotyczą głównie końcowego odcinka jelita krętego, ale mogą obejmować cały przewód pokarmowy. Występują odcinkowo w postaci głębokich śródściennych owrzodzeń, ziarniny, ropni, przetok jelitowych (także wokół odbytu).

Asymetryczne zapalenie dużych stawów obwodowych występuje u 10–20% chorych dzieci, na ogół na początku choroby. Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych u ok. 6%, raczej młodzieży. Rzadko dochodzi do destrukcji stawowych. Zapaleniu stawów towarzyszą objawy ogólne w postaci hektycznych gorączek, wyniszczenia, zmian skórnych pod postacią rumienia guzowatego lub rash, nadżerek w jamie ustnej. Niekiedy obserwuje się zapalenie błony naczyniowej oka.

Obserwuje się dużą aktywność laboratoryjnych wskaźników ostrego procesu zapalnego. O rozpoznaniu przesądzają badania radiologiczne i endoskopowe przewodu pokarmowego. Różnicowanie obejmuje głównie młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym oraz infekcyjne i jatrogenne zmiany w przewodzie pokarmowym. Różnicowanie powinno przede wszystkim uwzględniać inne mSpA [17, 18].

### **Zapalenie stawów towarzyszące zapaleniu przyczepów ścięgniastych**

Określone kilka lat temu kryteria diagnostyczne uzależniają rozpoznanie choroby od obecności zapalenia stawów i zapalenia przyczepów ścięgniastych lub zapalenia stawów albo zapalenia przyczepów ścięgien oraz co najmniej 2 z poniższych objawów:

- tkliwość stawów krzyżowo-biodrowych i/lub „zapalny” ból kręgosłupa,
- obecność HLA B27,
- choroba związana z HLA B27 w wywiadzie rodzinnym (choć u jednego krewnego),
- ostre zapalenie przedniego odcinka oka,
- początek choroby u chłopca powyżej 6. r.ż.

Warto podkreślić, że występujące w tej chorobie bóle okolicy stawów krzyżowo-biodrowych lub kręgosłupa bez zmian radiologicznych o typie zapalenia tych stawów mogą być wynikiem zapalenia przyczepów ścięgniastych tej okolicy. W dalszym przebiegu choroby może rozwinąć się zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa lub łuszczycowe zapalenie stawów.

W definicji tej postaci spondyloartropatii mieści się zespół SEA (*seronegative enthesopathy and arthropathy*). Rozpoznanie różnicowe musi uwzględnić inne manifestacje kliniczne mizs, mSpA, martwice aseptyczne, choroby infekcyjne, nowotworowe, dyskopatje [19, 20, 21].

### **Leczenie młodzieńczych spondyloartropatii**

Leczenie mSpA opiera się na kompleksowym połączeniu farmakoterapii i rehabilitacji. Pomimo uwzględniania w patogenie czynnika infekcyjnego, antybiotykoterapia nie zawsze jest skuteczna. Zależnie od rodzaju infekcji podaje się tetracykliny, azytromycynę i u starszych dzieci chinolony. Szeroko stosuje się NLPZ. Lekiem z wyboru jest sulfasalazyna. Efekt terapii sulfasalazyną widoczny jest po wielu miesiącach jej stosowania. W ciężkich postaciach mSpA obserwuje się korzystny efekt agresywnego leczenia immunosupresyjnego, głównie metotreksatem, ale także azatiopryną i cyklofosfamidem. Skuteczne okazały się próby leczenia cyklosporyną. Ogólne stosowanie glikokortykosteroidów ogranicza się do leczenia przypadków ostrego i agresywnego przebiegu choroby, powikłań ocznych i innych powikłań narządowych. Podaje się je dostawowo, pozagałkowo, doodbytniczo oraz miejscowo.

Obecnie w leczeniu klinicznie ostro przebiegających postaci mSpA stosuje się z powodzeniem leki biologiczne skierowane przeciw zapalnej cytokinie TNF $\alpha$  – etanercept i adalimumab. Zmiany skórne w łuszczycy leczone są dodatkowo psoralenem i promieniowaniem ultrafioletowym (PUVA) oraz etretinatem. Poza leczeniem farmakologicznym niezbędna jest kinezy-, fizyko- i balneoterapia. W przypadku znacznej destrukcji stawów wymagane jest wszczęcie endoprotez [22, 23, 24].



## Piśmiennictwo

1. Sonkar G.K., Usha, Singh S.: Is HLA B27 a useful test in the diagnosis of juvenile apodyloarthropaties? Singapore Med J. 2008, 49 (10), 795–799.
2. Albani S.: Infection and molecular mimicry in autoimmune disease childhood. Clin Exp Rheumatol. 1994, 12, 35–41.
3. Zepp F.: The infections origin of autoimmune diseases: new concepts to understand the pathogenesis of rheumatic disease. Rev Rheum. 1997, 64 (Suppl. 10), 153–155.
4. De Graeff-Meeder E.R., van Eden W., Rijkers G.T., Prakken B.J., Kuis W., Voorhorst-Ogink M.M. et al.: Juvenile chronic arthritis – T cell reactivity to human HSP 60 in patients with a favourable course of arthritis. J Clin Invest. 1995, 95, 934–940.
5. Maclean L.: HLA B27 subtypes: implications for the spondyloarthropaties. Ann Rheum Dis. 1992, 51, 929–931.
6. Mielants H., Veys E.M.: The gut in the spondyloarthropaties. J Rheumatol. 1999, 17, 7–10.
7. Rutkowska-Sak L.: Młodzieńcze spondyloartropatie. In: Zapalne choroby reumatyczne w wieku rozwojowym. Eds: A.M. Romicka, K. Rostropowicz-Denisiewicz. PZWL, Warszawa 2005, 88–106.
8. Rutkowska-Sak L.: Zasady rozpoznawania i leczenia młodzieńczych spondyloartropatii. Standardy Med. 2005, 2 (1), 1440–1445.
9. Petty R.E., Southwood T.R., Baum J.: Revision of the proposed classifications criteria for juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 1998, 25, 1991–1994.
10. Romicka A.: Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. In: Choroby autoimmunologiczne u dzieci. Eds. J. Socha. PZWL, Warszawa 2005, 93–97.
11. Rutkowska-Sak L., Wierzbowska M., Berkan E.: Zapalenie stawu krzyżowo-biodrowego jako problem diagnostyczny. Pediatr Pol. 1992, 11–12, 696–700.
12. Gensler L.S., Ward M.M., Reveille J.D., Learch T.J., Weisman M.H., Davis J.C. Jr.: Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult-onset ankylosing spondylitis: results from the PSOAS cohort. Ann Rheum Dis. 2008, 67, 233–237.
13. Lee E.Y., Sundel R.P., Kim S., Zurakowski D., Kleinman P.K.: MRI findings of juvenile psoriatic arthritis. Skeletal Radiol. 2008, 37, 987–996.
14. Flato B., Lien G., Smerdel-Ramoya A., Vinje O.: Juvenile psoriatic arthritis: longterm outcome and differentiation from other subtypes of juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2009, 36, 642–650.
15. Aviel Y.B., Tyrrell P.N., Schneider R., Dhillon S., Feldman B.M., Laxer R.M. et al.: Comparison of patients with juvenile psoriatic arthritis and nonpsoriatic juvenile idiopathic arthritis: how different are they? J Rheumatol. 2009, 36, 2033–2041.
16. Amor B.: Reiter's Syndrome. Diagnosis and clinical features. Rheum Dis Clin North Am. 1998, 24, 4, 677–695.
17. Rutkowska-Sak L.: Choroba Leśniowskiego–Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego w klinice reumatologii dziecięcej. Pediatr Pol. 1995, 3, 231–234.
18. Ryżko J., Woynarowski M., Łyszkowska M., Rondio H., Książek J., Socha J.: Przewlekłe nieswoiste zapalenia jelit u dzieci leczonych w CZD w latach 1979–1991. Pediatr Pol. 1991 (Supl. 1–2), 92–93.
19. Rosenberg A.M., Petty R.E.: A syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy in children. Arthritis Rheum. 1982, 25, 1041–1047.
20. Olivieri L., Pasero G.: Long standing isolated juvenile onset HLA B27 associated peripheral enthesitis. J Rheumatol. 1992, 19, 164–165.
21. O'Shea F.D., Boyle E., Riarh R., Tse S.M., Laxer R.M., Inman R.D.: Comparision of clinical and radiographic severity of juvenile-onset versus adult-onset ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2009, 68, 1407–1412.
22. Flato B., Vinje O., Forte O.: Toxicity of antirheumatic and anti-inflammatory drugs in children. Clin Rheumatol. 1998, 17, 505–510.
23. Quartier P.: Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile Idiopathic arthritis according of the onset type. Arthritis Rheum. 2003, 48, 1093–1101.
24. Sulpice M., Deslandre C.J., Quartier P.: Efficacy and safety of TNFa antagonist therapy in patients with juvenile spondyloarthropaties. Joint Bone Spine. 2009, 76, 24–27.

MARIA MAJDAN, OLGA BORYS

## DNA I SCHORZENIA TOWARZYSZĄCE PODWYŻSZONEMU STĘŻENIU KWASU MOCZOWEGO

## GOUT AND COMORBIDITIES ASSOCIATED WITH HYPERURICEMIA

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Maria Majdan*

### Summary

Gout is a condition presenting with inflammatory arthritis caused by crystallization and phagocytosis of monosodium urate in synovial fluid. It is the most common form of arthritis in men above the age of 40 years. Four clinical stages of gout have been distinguished: asymptomatic hyperuricemia, acute gouty arthritis, intercritical gout, and chronic gout. Experimental and epidemiologic studies provide growing evidence that hyperuricemia is not only the driving force behind symptoms attributed to the deposition of monosodium urate in the musculoskeletal system but also the important etiologic factor in common morbidities of modern societies such as arterial hypertension, cardiovascular disease, chronic kidney disease, and type 2 diabetes mellitus. Today, the majority of gout cases demonstrate clinical features of the metabolic syndrome.

Recommendations of the European League Against Rheumatism (EULAR) published in 2006 address key issues in the diagnosis of gout, as well as in the nonpharmacologic and pharmacologic management with regard to the clinical condition and comorbidities of the individual patient. Routinely used antihyperuricemic drugs include allopurinol, colchicine, and uricosuric agents. New agents have recently been introduced into clinical practice, like pegylated uricase and febuxostat, a nonpurine inhibitor analog of xanthine oxidase. Thus, novel therapeutic options are now available to combat this chronic illness which often leads to significant disability.

**Key words:** gout – hyperuricemia – metabolic syndrome – allopurinol – febuxostat.

### Streszczenie

Dna moczanowa to zapalenie stawów wywołane krystalizacją i fagocytozą moczanu sodu w płynie stawowym. Dna jest najczęstszym zapaleniem wielostawowym rozpoznawanym u mężczyzn po 40. r.ż. W przebiegu choroby wyróżnia się 4 okresy kliniczne: okres bezobjawowej hiperurikemii, okres napadów ostrego zapalenia stawów, okres międzynaapadowy, okres przewlekłego zapalenia stawów – zaawansowanej dny. Coraz więcej jest przekonujących dowodów, które wynikają z badań doświadczalnych i obserwacji epidemiologicznych, że hiperurikemia, poza zachorowalnością wynikającą z odkładania się złogów moczanu sodu w strukturach układu ruchu, odgrywa istotną rolę w rozwoju częstych schorzeń współczesnego człowieka, takich jak nadciśnienie tętnicze, choroby układu sercowo-naczyniowego, przewlekła choroba nerek oraz zespół insulinooporności. Obecnie większość chorych na dnę ma cechy kliniczne zespołu metabolicznego.

Opublikowane w 2006 r. zalecenia EULAR przedstawiają szereg kluczowych propozycji obejmujących podstawy do rozpoznania choroby oraz postępowanie nefarmakologiczne i farmakologiczne z uwzględnieniem indywidualnej sytuacji klinicznej, a także schorzeń towarzyszących u chorego na dnę. Do leków stosowanych rutynowo w leczeniu dny należą: allopurinol, kolchicina i leki urikozuryczne. W ostatnich latach wprowadzono do praktyki klinicznej nowe substancje (niepurynowe analogi inhibitorów oksydazy ksantynowej – febuxostat, pegylowaną urykazę). Daje to nowe możliwości terapeutyczne w tym przewlekłym, prowadzącym często do znacznej niepełnosprawności, schorzeniu układu ruchu.

**Hasła:** dna moczanowa – hiperurikemia – zespół metaboliczny – allopurinol – febuxostat.

## Wstęp

Dna moczanowa to zapalenie stawów wywołane krystalizacją i fagocytozą moczanu sodu w płynie stawowym. Prosta definicja dny wiąże się z pojęciem hiperurikemii (podwyższonego stężenia kwasu moczowego we krwi). Hiperurykemia może być asymptomatyczna lub symptomatyczna; natomiast z klasycznymi objawami klinicznymi ze strony układu ruchu (zapaleniem stawów) jest to dna moczanowa [1, 2, 3, 4]. Badania eksperymentalne wniosły wiele do wyjaśnienia patofizjologii zapalenia stawów wywoływanych przez kryształy. Sklonowano i określono funkcję genów oraz ich produktów biorących udział w bardzo złożonych, dotychczas mało znanych aspektach transportu kwasu moczowego w nerkach i determinujących rozwój rodzinnych schorzeń nerek skojarzonych z dną. Udało się określić dodatkowe mechanizmy aktywacji komórek przez receptory oraz opisać rozwój i przebieg zapalenia wywoływanego przez kryształy moczanu sodowego [5, 6, 7]. Ostatnio wykazano, że stężenie kwasu moczowego w surowicy oraz nerkowe wydalanie kwasu moczowego jest w dużym stopniu modulowane przez polimorfizm genetyczny w *SLC2A9* [8]. Coraz więcej jest przekonujących dowodów wynikających z badań doświadczalnych i obserwacji epidemiologicznych, że hiperurykemia poza zachorowalnością wynikającą z odkładania się złogów moczanu sodu w strukturach układu ruchu odgrywa istotną rolę w rozwoju częstych schorzeń współczesnego człowieka, takich jak nadciśnienie tętnicze, choroby układu sercowo-naczyniowego, przewlekła choroba nerek oraz zespół insulinooporności [9, 10, 11, 12].

## Częstość występowania dny

Dna jest najczęstszą formą zapalenia stawów występującego u mężczyzn po 40. r.ż. Kobiety chorują na dnę zwykle po 65. r.ż. i w tym wieku częstość występowania choroby jest porównywalna u obydwu płci. W ostatnich latach częstość występowania dny we współczesnych społeczeństwach wyraźnie wzrasta. Zjawisko to związane jest przede wszystkim ze starzeniem się populacji, której członkowie cierpią na szereg schorzeń przewlekłych, takich jak cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, przewlekłe choroby krążenia, przewlekła choroba nerek. Istotną rolę odgrywa otyłość, częste stosowanie diuretyków (szczególnie tiazydowych), aspiryny w małych dawkach. Zwiększona konsumpcja pokarmów mięsnych, owoców morza, nadużywanie alkoholu, szczególnie piwa, są istotnie skojarzone z zapadalnością na dnę [2, 3, 4]. W ostatnich latach badania eksperymentalne wniosły wiele do wyjaśnienia w patofizjologii zapalenia stawów wywołanego przez kryształy moczanu sodowego. Sklonowano i określono funkcję genów oraz ich produktów biorących udział w bardzo złożonych, dotychczas mało znanych aspektach transportu kwasu moczowego w nerkach i determinujących rozwój rodzinnych

schorzeń nerek skojarzonych z dną. Udało się określić dodatkowe mechanizmy aktywacji komórek przez receptory oraz opisać rozwój i przebieg zapalenia wywoływanego przez kryształy moczanu sodowego [5, 6, 7].

## Patofizjologia

Kwas moczowy u ludzi jest końcowym produktem przemiany puryn. Puryny są heterocyklicznymi związkami organicznymi składającymi się z cząsteczek pirymidyny i imidazolu ( $C_5H_4N_4$ ). Pochodnymi puryn są zasady azotowe wchodzące w skład kwasów nukleinowych: adenina i guanina. Łączą się one komplementarnie z cytozyną i tyminą w DNA oraz uracylem w RNA. Puryny występują w kwasach nukleinowych i nukleotydach. Metaboliczna droga rozkładu puryn powstających w organizmie w trakcie rozkładu produktów białkowych prowadzi od puryn poprzez hipoksantynę, ksantynę do kwasu moczowego, a u gatunków posiadających aktywny enzym urykazę do allantoiny. Oksydaza ksantynowa jest enzymem biorącym udział w produkcji moczanów na kolejnych etapach tej drogi. Kwas moczowy jest słabo rozpuszczalny w płynach ustrojowych. Urykaza jest enzymem katalizującym konwersję moczanów do bardziej rozpuszczalnego produktu końcowego przemiany puryn – allantoiny. Małpy człekokształtne i człowiek nie posiadają tego enzymu [4, 5, 6, 7]. Brak aktywności urykazy u człowieka jest więc bezpośrednim powodem zakończenia przemiany puryn na etapie słabo rozpuszczalnego kwasu moczowego, który w zwiększonym stężeniu krystalizuje w tkankach, zwłaszcza tych mniej ocieplonych, powodując zespół objawów klinicznych definiowanych jako dna moczanowa.

## Produkcja kwasu moczowego

W organizmie człowieka produkowane jest na dobę ok. 250–750 mg kwasu moczowego i jeżeli ma być zachowana homeostaza, ten ładunek moczanów musi być wydany. Kwas moczowy pochodzi z puryn pochodzących z diety oraz z rozpadu obumierających tkanek. Organizm ma też swoją własną drogę syntezy *de novo* puryn, które są wykorzystane do uzupełnienia puli wysokoenergetycznych nukleotydów adenozynt trifosforanów i guanozynt trifosforanów (ATP i GTP). Jeżeli dobowa produkcja przekracza 250–750 mg kwasu moczowego na dobę i jeżeli nerki nie są w stanie wydalić tej ilości, jaka jest produkowana, dochodzi do rozwoju hiperurikemii.

## Wydalanie kwasu moczowego

Wyprodukowany kwas moczowy jest głównie eliminowany z organizmu przez nerki; 8–12% docierającego do nerek kwasu moczowego zostaje wydalone. Około 90% podlega zwrotnej reabsorpcji. Opisany został 4-etapowy

model transportu kwasu moczowego w nerkach. Prawie cała pula kwasu moczowego docierającego do kłębuszka jest filtrowana (1. etap transportu). Następnie w kanalikach krętych bliższym dochodzi do prawie całkowitej (98–100%) zwrotnej reabsorpcji (2. etap) i natychmiast sekrecji do kanalików ok. 50% przefiltrowanego ładunku (3. etap). Potem następuje postsekrecyjna reabsorpcja 40–48% ładunku (4. etap). Ostatecznie wydalane jest 8–12% filtrowanego kwasu moczowego. Biorąc pod uwagę ten uproszczony model transportu kwasu moczowego w kanalikach nerkowym, można wyjaśnić działanie urikozuryczne (blokowanie reabsorpcji) oraz powodowanie akumulacji kwasu moczowego (hamowanie sekrecji) przez różne leki wpływające na systemy transportowe biorące udział w procesach reabsorpcji i sekrecji kwasu moczowego przez komórki kanalików proksymalnych. Nie ulega wątpliwości, że osoby z hiperurikemią i chorzy na dnę od osób bez tych patologii różnią się mniejszą możliwością wydalania kwasu moczowego przez nerki. Na przykład przy stężeniu kwasu moczowego we krwi równym 8 mg/dL człowiek bez dny jest w stanie wydalić 1 mg kwasu moczowego na minutę, natomiast osoba chora na dnę – ok. 40% kwasu moczowego mniej. Ocenia się, że tylko 10–15% przypadków hiperurikemii jest konsekwencją nadmiernej produkcji kwasu moczowego w organizmie. W ponad 90% przypadków hiperurikemia jest następstwem upośledzonego wydalania nerkowego [2, 4, 5].

### Proces zapalny w stawach wywołany przez obecność kryształów moczanu jednosodowego

Pomimo że dna jest chorobą znaną i opisywaną od starożytności, ostry i przewlekły proces zapalny wywołany przez kryształy kwasu moczowego nadal nie do końca jest zrozumiały. Czynniki prowadzące do precypitacji moczanu jednosodowego w tkankach oraz mechanizmy prowadzące do zapalenia indukowanego przez kryształy są bardzo złożone. W ostatnich latach wiele aspektów tego procesu zostało wyjaśnionych [5, 6, 7]. Lepsze zrozumienie tych procesów może przyczynić się do istotnego postępu w leczeniu dny. Wiadomo, że do wytrącania się kryształów moczanu sodowego w tkankach i płynach ustrojowych dochodzi po przekroczeniu jego granic rozpuszczalności (6,8 mg/dL). Kryształy mogą odkładać się w stawach, tkankach miękkich i w narządach (nerki). U osób z dnawym zapaleniem stawów stężenie moczanów w płynie stawowym jest zwykle podobne do stężenia w surowicy. Moczanowy wykazują mniejszą tendencję do precypitacji w osoczu niż w płynie stawowym, ponieważ osocze jest znacznie lepszym rozpuszczalnikiem dla moczanu sodowego.

W zajętych procesem odkładania się kryształów strukturach dochodzi do ich agregacji, co prowadzi do formowania ograniczonych złogów (tophi). Połączone w złogi kryształy odłożone w układzie ruchu prowadzą do charakterystycznych brzeżnych nadżerek i destrukcji w kościach i stawach. Kryształy mogą również agregować w obrębie

układu moczowego jako kamienie, prowadząc do kamicy układu moczowego. Proces zapalny wywołany przez kryształy w stawach może mieć charakter ostry i przewlekły.

Obecnie uważa się, że IL-1 $\beta$  i receptor IL-1 są „głównymi rozgrywającymi” w procesie zapalnym indukowanym przez kryształy moczanu jednosodowego (MSU). Bazując na ostatnich odkryciach, zapalenie „dnawe” może być podzielone na dwie fazy.

Pierwsza – dojrzewanie IL-1 $\beta$ , wymaga obecności komórek fagocytyzujących, takich jak monocyty do pochłonięcia kryształów MSU i aktywowania układu NALP3 – inflammasomów do zaalarmowania otaczającego środowiska przez proces stymulacji produkcji i uwolnienia do otoczenia IL-1 $\beta$ . Ten etap prawdopodobnie nie angażuje białka sygnałowego MyD88 (*myeloid differentiation primary response protein 88*) lub toll-like receptorów (TLR), chociaż nie można wykluczyć możliwej roli TLR w stymulacji syntezy prekursorów IL-1 $\beta$  i fagocytozy kryształów.

Druga faza (pojawienie się IL-1 $\beta$ ) to odpowiedź zapalna stymulowana przez IL-1R i MyD88, które aktywują komórki do produkcji chemokin i mediatorów procesu zapalnego, co powoduje napływ do stawów neutrofilów charakterystyczny dla zapalenia w dnę. Nie jest wyjaśnione do końca, które komórki w stawie odpowiadają przede wszystkim na stymulację IL-1 $\beta$ . Wydaje się, że synowocyty i komórki śródbłonna odgrywają centralną rolę w rekrutacji neutrofilów. Interleukina 1 $\beta$  może również stymulować aktywację i różnicowanie się osteoklastów oraz zaostrzać zapalny ból przez działanie na neurony [5, 6, 7]. Biorąc pod uwagę te wyjaśnienia dotyczące przebiegu ostrego procesu zapalnego w dnę, sugeruje się, że terapia biologiczna skierowana przeciw IL-1 (anakinra – antagonistą ludzkiego receptora IL-1) może być bardzo użyteczna w leczeniu ostrego stanu zapalnego w dnę moczanowej.

Odpowiedź na obecność kryształów w tkankach ma charakter pierwotnej, wczesnej wrodzonej odpowiedzi zapalnej. Ma ona charakter nawracający, ponieważ w tym procesie nie może być wytworzona trwała ochronna odporność.

Wychwytywanie przez fagocyty zarówno podlegających apoptozie neutrofilów, jak i kryształów kwasu moczowego, ma na celu szybkie wytlumienie zapalenia. Z punktu widzenia klinicznego stwierdzenie neutrofilów i kryształów moczanów w płynie stawowym w czasie ostrego napadu zapalenia stawów stanowi podstawę do rozpoznania dny.

Do przewlekłego niszczenia chrząstki i kości w dnę przyczynia się szczególnie prostaglandyna PGE<sub>2</sub>. Współdziała ona z IL-1 $\beta$ , hamując syntezę kolagenu, indukując produkcję metaloproteaz, nasila apoptozę chondrocytów, osłabiając funkcję osteoblastów i aktywując osteoklasty. Przewlekłe uszkodzenie chrząstki stymuluje też czynniki mechaniczne. Powierzchnia chrząstki staje się szorstka z powodu inkrustacji złogami kwasu moczowego.

Czynniki ryzyka rozwoju dny obejmują:

1. Predyspozycję genetyczną (białko SLC2A9).
2. Hiperurikemię.
3. Zespół metaboliczny.



4. Stosowane leki (diuretyki, kwas acetylosalicylowy w małych dawkach, cyklosporyna).
5. Nadwagę.
6. Nadciśnienie tętnicze.
7. Nadużywanie alkoholu – ryzyko zwiększa zwłaszcza konsumpcja piwa.
8. Dieta bogata w mięso i owoce morza.
9. Chorzy po przeszczepach narządowych.
10. Płeć męska, kobiety w wieku pomenopauzalnym.
11. Zaawansowany wiek [2, 4, 11].

### Kryteria rozpoznania dny moczanowej

Podstawowe kryteria rozpoznania choroby to:

1. Nawracające ostre zapalenie stawów z okresami remisji i z towarzyszącą hiperurykemią u mężczyzn po 40. r.ż. oraz u kobiet w okresie menopauzy.
  2. Stwierdzenie w płynie stawowym obecności sfagocytowanych kryształów moczanu sodu lub ich złogów w tkankach (tophi).
- Chorobę można rozpoznać bez potwierdzenia obecności kryształów w tkankach na podstawie obrazu klinicznego, gdy stwierdzi się u chorego przynajmniej 2 kryteria kliniczne rozpoznania choroby:
1. Przynajmniej 2 przebyte typowe napady bólu i obrzęku stawu w obrębie kończyny.
  2. Napadowy ból i obrzęk zapalny zlokalizowany w pierwszych stawach śródstopnopaliczkowych.
  3. Obecność guzków dnawych.
  4. Ustępowanie objawów po podaniu kolchicyny.

Złotym standardem potwierdzenia klinicznego rozpoznania choroby jest stwierdzenie obecności w tkankach i płynie stawowym kryształów moczanu sodowego [11].

### Naturalny przebieg choroby oraz jej postaci kliniczne

Dna moczanowa jest chorobą przewlekłą. Główne objawy schorzenia to: podwyższone stężenie kwasu moczowego we krwi – hiperurikemia; powtarzające się napady ostrego zapalenia stawów; występowanie złogów moczanych w stawach i tkankach; zajęcie nerek z objawami uszkodzenia tkanki śródmiąższowo-kanalikowej, naczyń nerkowych, zaburzenia funkcjonowania kłębuszków nerkowych; tworzenie się złogów moczanych w drogach moczowych (kamica nerkowa moczana). W poszczególnych okresach trwania choroby występują różne objawy kliniczne. Wyróżnia się w przebiegu choroby 4 okresy kliniczne, które obejmują:

- okres bezobjawowej hiperurikemii,
- okres napadów ostrego zapalenia stawów,
- okres międzynaapadowy,
- okres przewlekłego zapalenia stawów – zaawansowanej dny.

### Diagnostyka różnicowa

W rozpoznaniu różnicowym dny moczanowej należy wziąć pod uwagę przede wszystkim dnę rzekomą (chondrokalcynoza, hydroksyapatytowe zapalenie stawów), septyczne zapalenie stawów, stan po urazie. Powinno się również wziąć pod uwagę możliwość zapalenia stawów w przebiegu spondyloartropatii zapalnych oraz ostry odczyn zapalny w obrębie pierwszego stawu śródstopno-paliczkowego w przebiegu choroby zwyrodnieniowej. Czasami dnę w drugim okresie (ostrych napadów zapalenia stawów) trudno jest zróżnicować z reaktywnym zapaleniem stawów. Bardzo pomocny jest wtedy wywiad chorobowy.

Dnę moczanową, zwłaszcza w okresie nadżerkowym i przebiegającą z zajęciem stawów rąk u kobiet, należy różnicować z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz nadżerkową formą choroby zwyrodnieniowej stawów. Aby nie popełnić pomyłki diagnostycznej przy rozpoznawaniu dny, należy pamiętać o tym, że:

1. Dna może mieć charakter choroby wielostawowej, szczególnie u ludzi w wieku podeszłym.
2. Stężenie kwasu moczowego może być w pewnych okresach choroby w granicach prawidłowych, szczególnie w czasie napadów.
3. Kolchicina jest też skuteczna w innych zapaleniach stawów.
4. Kobiety też chorują na dnę.
5. Równocześnie z dną mogą być obecne nietypowe objawy zajęcia stawów (np. guzki Heberdena).

### Dna a schorzenia towarzyszące

Zalecenia European League Against Rheumatism (EULAR) przypominają o tym, że u chorego, u którego rozpoznaje się dnę moczanową, należy szukać schorzeń towarzyszących [11, 12]. Najczęściej występujące schorzenia towarzyszące dnie to otyłość, choroby sercowo-naczyniowe, przewlekła choroba nerek, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, zaburzenia lipidowe. Bardzo często u chorego na dnę moczanową można rozpoznać wszystkie składowe zespołu metabolicznego: otyłość brzuszną, nadciśnienie tętnicze, nietolerancję glukozy lub cukrzycę typu 2; hipertriglicydemię, chorobę niedokrwienną serca, mikroalbuminurię, stłuszczenie wątroby, bezdech senny, androgenizm, osteoporozę [1, 4, 9, 10].

### Leczenie dny, hiperurikemii i schorzeń towarzyszących

Leczenie dny jest zarówno łatwe, jak i bardzo trudne. Prawidłowo prowadzone leczenie pozwala na uniknięcie rozwoju nieodwracalnych zmian stawowych i nerkowych. Opublikowane w 2006 r. zalecenia EULAR przedstawiają szereg kluczowych propozycji obejmujących postępowanie

niefarmakologiczne oraz farmakologiczne z uwzględnieniem indywidualnej sytuacji klinicznej i schorzeń towarzyszących u chorego na dnę [12]. Zalecenia obejmują:

- leczenie niefarmakologiczne;
- leczenie objawowe ostrej dny;
- leczenie obniżające stężenie kwasu moczowego;
- profilaktykę ostrych napadów dny;
- leczenie schorzeń towarzyszących.

Leczenie niefarmakologiczne obejmuje: edukację chorego; zmianę stylu życia prowadzącą do obniżenia ciężaru ciała, zmniejszenie spożycia alkoholu (szczególnie unikanie piwa i alkoholi wysokoprocentowych); unikanie diety bogatopurynowej (mięsa, owoce morza), leczenie usprawniające. Zastosowanie się chorego do tych zaleceń może powodować istotne zmniejszenie, a nawet normalizację stężenia kwasu moczowego. Badania z ostatnich lat wykazały istotny wpływ stosowania ograniczeń dietetycznych i spożycia alkoholu na zapobieganie hiperurikemii i na łagodzenie przebiegu dny. Dieta u chorych na dnę moczową powinna uwzględnić terapię insulinooporności, hiperlipidemii, nadciśnienia tętniczego i alkoholowej choroby wątroby. Obiecujące wydają się diety niskowęglowodanowe z dużą dawką białka, zawierające jednonienasycone tłuszcze – ich stosowanie prowadzi do redukcji masy ciała i zmniejsza insulinooporność. Puryny w diecie powinny pochodzić z warzyw, a nie z mięsa, podrobów i owoców morza. Zalecany jest chudy nabiał (twarogi, mleko kwaśne, chude jogurty), warzywa (orzechy), witamina C jako uzupełnienie diety. Bardzo ważna jest wystarczająca podaż płynów i niedopuszczanie do odwodnienia organizmu.

Leczenie ostrego napadu dny to stosowanie doustnie niesteroidowych leków przeciwzapalnych – skuteczny jest naproksen, przyjmowany 2 razy dziennie po 500 mg oraz indometacyna. Jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi podaje się choremu leki osłaniające śluzówkę żołądka. Nadal w czasie napadu stosuje się doustną kolchicynę – rekomendacje zalecają rozważenie zastosowania niższych niż dotychczas stosowanych dawek, np. 3 razy po 0,5 mg. Gdy to jest możliwe, wskazane jest pobranie na badanie płynu stawowego oraz dostawowo podanie glikokortykosteroidów, które w ostrym napadzie dny mogą być podawane również doustnie i pozajelitowo. Doustnie podaje się 30 mg prednisonu i codziennie obniża się dawkę o 5 mg. Bardzo skuteczna może być krioterapia [12, 13, 14, 15].

## Leczenie obniżające stężenie kwasu moczowego

Leczenie obniżające stężenie kwasu moczowego jest wskazane przy nawracających napadach dny, artropatii dnawej, guzkach dnawych, zmianach radiologicznych.

Terapia ma na celu zapobieżenie formowaniu się kryształów, ułatwienie rozpuszczania kryształów, co jest możliwe przy długotrwałym utrzymaniu stężenia kwasu moczowego < 6 mg/dL. W tym celu stosuje się 2 grupy leków. Pierwsza

z nich to leki zmniejszające syntezę kwasu moczowego, które są wskazane przy zwiększonym wytwarzaniu – przy prawidłowym wydalaniu (> 700 mg/dobę) kwasu moczowego, kamicy nerkowej, guzkach dnawych, depozytach w tkankach. Stosuje się w tym celu allopurynol, febuksostat. Allopurynol jest inhibitorem oksydazy ksantynowej. Stosowany jest w dnie, a także w bezobjawowej hiperurikemii, gdy stężenie kwasu moczowego przekracza 12 mg/dL. Lek ten znalazł też zastosowanie w profilaktyce zespołu rozpadu guza nowotworowego (przed chemio- lub radioterapią) w chorobach mielo- i limfoproliferacyjnych. Allopurinol jest efektywny zarówno u osób z nadprodukcją kwasu moczowego, jak i u tych, którzy mają zmniejszone wydalanie moczanów. Jest wygodny w dawkowaniu – może być podawany raz dziennie, ostrożnie, redukując dawkę, stosuje się go u chorych z upośledzoną funkcją nerek. Zwykle zaczyna się terapię od 100 mg na dobę, stopniowo zwiększając dawkę do 300 mg, obserwując tolerancję leku. Nie powinno się rozpoczynać leczenia allopurinolem i febuksostatem bezpośrednio w trakcie ataku dny lub tuż po jego zakończeniu, ponieważ objawy chorobowe mogą ulec zaostrzeniu. Febuksostat jest nowym, niepurynowym, analogowym inhibitorem oksydazy ksantynowej, który bardziej skutecznie niż allopurynol obniża stężenie kwasu moczowego w płynach ustrojowych. Febuksostat w odróżnieniu od allopurinolu jest metabolizowany głównie przez wątrobę, dlatego bezpieczniejszy może być stosowany u chorych z upośledzoną funkcją nerek. Lek podawany jest w dawce 40 mg. Przy braku skuteczności można zwiększyć dawkę do 80 mg/dobę [15].

Drugą grupę leków stanowią leki urykozuryczne. Hamują one posekrecyjną reabsorpcję kwasu moczowego w kanalikule krętym bliższym, zwiększają wydalanie kwasu moczowego z moczem. Wskazane są przy zmniejszonym dobowym wydalaniu kwasu moczowego < 700 mg/dobę. W ich stosowaniu występuje pewne ograniczenie: zwiększenie wydalania może powodować tworzenie się kamieni. Do leków tej grupy należy probenecyd. Jego początkowa dawka wynosi 0,5 g/dobę. Dawkę zwiększa się stopniowo do 1 g 2 razy dziennie, aż do osiągnięcia optymalnego stężenia kwasu moczowego w surowicy. W trakcie leczenia należy chorego odpowiednio nawadniać i alkalizować moc. Właściwości urykozuryczne posiada również fenofibrat oraz losartan potasu. Dwa ostatnie leki chętnie są stosowane przy towarzyszących objawach zespołu metabolicznego (hipertriglicerydemii oraz nadciśnieniu tętniczym) [1, 2, 7, 13].

Profilaktyka ostrych napadów dny obejmuje utrzymywanie możliwie najniższych stężeń kwasu moczowego oraz unikanie stosowania leków podwyższających stężenie kwasu moczowego, takich jak: salicylany w małych dawkach, tiazydy, diuretyki pętlowe, antybiotyki, sulfonamidy, cyklosporyna. Bardzo istotne jest utrzymywanie diurezy dobowej > 1400 mL (1 mL/min). Uważa się również, że dobrym sposobem na zapobieganie ostrym atakom dny (szczególnie w okresie wprowadzania do przewlekłego leczenia allopurinolu) jest stosowanie kolchicyny w małych dawkach 0,5 mg w jednej dawce dobowej przez pierwsze

6 miesięcy leczenia allopurinolem. Ze względu na duże ryzyko działania toksycznego szczególną uwagę przy leczeniu kolchicyną należy zwrócić na filtrację kłębuszkową. Kolchicina może wchodzić w interakcje z lekami metabolizowanymi przez cytochrom P450. Opisywano poważne działania niepożądane po skojarzeniu kolchicyny ze statynami i makrolidami u ludzi z upośledzoną funkcją nerek.

Do nowych leków obniżających stężenie kwasu moczowego u chorych intensywnie leczonych cytostatycznie z powodu nowotworów, u których istnieje ryzyko rozwoju zespołu rozpadu guza, należy urykaza podawana dożylnie (Rasburicase), pegylowana urykaza. W ostrych, nawracających napadach dny podejmowano skuteczne próby stosowania inhibitorów TNF. Prowadzone są wieloośrodkowe badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitora IL-1 w leczeniu dny przewlekłej [5, 7].

Pytanie, na które brak jest jednoznacznej odpowiedzi, a które często jest stawiane przy omawianiu leczenia dny moczowej, dotyczy tego, czy powinno się leczyć bezobjawową hiperurikemię. Obecnie przyjmuje się, że bezobjawowej hiperurikemii nie leczy się. Być może w przyszłości, gdy będzie wiadomo więcej na temat patogenety rozwoju schorzeń towarzyszących hiperurikemii – sercowo-naczyniowych, nerek, będzie można wcześniej leczyć asymptomatyczną hiperurikemię.

Prowadzenie właściwego leczenia dny może być ograniczone przez szereg uwarunkowań wynikających z wielu czynników wpływających na wystąpienie oporności na terapię. Należą do nich:

1. Występowanie dny wielostawowej, z trudno kontrolowaną aktywnością choroby przebiegającej z bardzo częstymi ostrymi zaostrzeniami.
2. Obecność destrukcyjnych złogów moczanu sodu.
3. Zaawansowany wiek chorych.
4. Obecność schorzeń towarzyszących (przewlekłej choroby nerek, choroby sercowo-naczyniowej, otyłości, zespołu metabolicznego).
5. Konieczność prowadzenia terapii wielolekowej prowadzącej do interakcji między lekami (np. statyny, makrolidy, antybiotyki, doustna antykoagulacja).
6. Istnienie przeciwwskazań do stosowania lub oporności na niesteroidowe leki przeciwzapalne, kolchicynę, glikokortykosteroidy.
7. Nietolerancja lub nadwrażliwość na allopurinol, leki urikozuryczne.

8. Trudności z osiągnięciem niskiego stężenia moczanów we krwi mimo stosowania właściwych dawek leków.

## Piśmiennictwo

1. Underwood M.: Diagnosis and management of gout. Br Med J. 2006, 332, 1315–1319.
2. Saag K.G., Teng G.G.: Diagnosis and management of acute and chronic gout. www.medscape.com/viewprogram/6558\_pnt (5.04.2009).
3. Zimmermann-Górska I.: Dna moczowa. Reumatologia. 2006, 44, 61–62.
4. Gibson T.: Clinical features of gout. In: Practical rheumatology. Ed. M. Hochberg. Mosby, London 2004, 521–529.
5. So A.: Developments in the scientific and clinical understanding of gout. Arthritis Res Ther. 2008, 10, 221 (doi:10.1186/ar2509)
6. Martinon F., Glimcher L.H.: Gout: new insights into an old disease. J Clin Invest. 2006, 116, 2073–2075.
7. Ellman M.H., Becker M.: Crystal – induced arthropathies: recent investigative advances. Curr Opin Rheum. 2006, 18, 249–255.
8. Le MyPhuong T., Shafiu M., Johnson R.J.: SLC2A9 – a fructose transporter identified as a novel uric acid transporter. Nephrol Dial Transplant. 2008, 23, 2746–2749.
9. Madsen T.E., Muhlestein J.B., Carquist J.F., Horne B.D., Bair T.L., Jackson J.D. et al.: Serum uric acid independently predicts mortality in patients with significant angiographically defined coronary disease. Am J Nephrol. 2005, 25, 45–49.
10. Novak S., Melkonian A.K., Patel P.A., Kleinman N.L., Joseph-Ridge N., Brook R.A.: Metabolic syndrome – related conditions among people with and without gout: prevalence and resource use. Curr Med Res Opin. 2007, 23, 623–630.
11. Zhang W., Doherty M., Pascual E., Bardin T., Barskova V., Conaghan P. et al.: Euler evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2006, 65, 1301–1311.
12. Zhang W., Doherty M., Bardin T., Pascual E., Barskova V., Conaghan P. et al.: Euler evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2006, 65, 1312–1324.
13. Perez-Ruiz F., Calabozo M., Pijoan J.I., Herrero-Beites A.M., Ruibal A.: Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. Arthritis Rheum. 2002, 47, 356–360.
14. Shoji A., Yamanaka H., Kamatani N.: A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: Evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. Arthritis Rheum. 2004, 51, 321–325.
15. Becker M., Schumacher R., Wortmann R.L., MacDonald P.A., Eustace D., Palo W.A. et al.: Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med. 2005, 353, 2450–2461.



PIOTR WILAND

## ZMIANY W UKŁADZIE RUCHU W TOCZNIU RUMIENIOWATYM UKŁADOWYM W ASPEKCIE RÓŻNICOWANIA Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW

### MUSCULOSKELETAL SYMPTOMS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND THEIR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu  
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław  
Kierownik: dr hab. n. med., prof. AM *Piotr Wiland*

#### Summary

The musculoskeletal system is involved in nearly all patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Transient arthralgias and arthritis are commonly observed. Some patients develop chronic synovitis, which can result in deformities of the joints known as Jaccoud's arthropathy and seen in 10–35% of patients with SLE. Many patients with SLE are initially misdiagnosed with rheumatoid arthritis (RA).

Differentiation of SLE from RA can be done with diagnostic imaging, tests for anticitrullinated peptide antibodies (anti-CCP) and rheumatoid factor, and analysis of the clinical picture. It is important to undertake the differential diagnosis not only in early arthritis but also at later stages of the disease when new clinical symptoms have cast doubt on the diagnosis.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus – Jaccoud's arthropathy – rheumatoid arthritis – anti-citrullinated peptide antibodies – rhus.

#### Streszczenie

Dolegliwości narządu ruchu są najczęstszymi objawami u większości chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU). Często spotyka się przejściowe bóle stawów oraz zapalenie stawów. U niektórych chorych na TRU dochodzi do przewlekłego zapalenia błony maziowej, czego konsekwencją mogą być deformacje w stawach. Te zmiany, określane jako artropatia Jaccoud, obserwowane są u 10–35%

chorych. U wielu chorych na TRU objawy ze strony narządu ruchu w początkowym stadium choroby są traktowane błędnie jako zmiany w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. W takich sytuacjach analiza badań obrazowych, obecności przeciwciał anty-cytrulinowych czy czynnika reumatoidalnego oraz obrazu klinicznego mogą być przydatne w różnicowaniu tych dwóch chorób. Istotne jest nie tylko różnicowanie w początkowym stadium wczesnego zapalenia stawów, ale również w późniejszych stadiach choroby, gdy pojawiają się nowe objawy kliniczne sugerujące modyfikację diagnozy.

**Hasła:** toczeń rumieniowaty układowy – artropatia Jaccoud – reumatoidalne zapalenie stawów – przeciwciała antycytrulinowe – rhus.

#### Wstęp

Zapalenie stawów – definiowane jako nienadżerkowe zmiany zapalne obejmujące przynajmniej dwa lub więcej stawów obwodowych i charakteryzujące się ich bolesnością, obrzękiem lub wysiękiem – jest jednym z 11 kryteriów klasyfikacyjnych toczenia rumieniowatego układowego (TRU). Dolegliwości stawowe są jednymi z najczęstszych objawów w przebiegu TRU. Z drugiej strony z dość podobnymi symptomami można się spotkać w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS), w tym również w jego wczesnej postaci. Z danych zbiorczych obejmujących 1754 chorych na TRU rasy kaukaskiej wynika, iż zapalenie stawów jest drugim pod względem częstości kryterium obecnym w tej



grupie badanej (83%), ustępując pierwszego miejsca jedynie obecności przeciwciał przeciwjądrowych (97%) [1]. Równie często spotyka się zapalenie stawów jako objaw na początku choroby, co potwierdzono w dwóch dużych grupach chorych na TRU pochodzących z materiału University of Toronto Clinic (n = 994, 42%) oraz projektu „Euro-Lupus” (n = 1000, 69%) [2]. W tej ostatniej grupie zapalenie stawów było najczęstszym pierwszym objawem wśród chorych ze świeżo rozpoznany TRU, wyprzedzając zarówno zmiany skórne (40%), jak i objawy ogólne (36%).

Dlatego bardzo istotną kwestią w praktyce klinicznej jest różnicowanie pomiędzy początkowym stadium TRU a RZS. W TRU spotkać się można bowiem z podobną lokalizacją zmian stawowych; w większości przypadków zmiany mają również charakter symetryczny. Ostre zapalenie stawów może mieć charakter wędrujący lub ciągle utrzymujący się z tendencją do przewlekłości, co też utrudnia różnicowanie z RZS. Ponadto guzki podskórne, które traktowane są jako specyficzne dla RZS, można spotkać w ok. 10% przypadków chorych na TRU. Problemem pozostaje nie tylko różnicowanie w początkowym stadium wczesnego zapalenia stawów, ale również w sytuacjach klinicznych, gdy po kilku latach od ustalenia rozpoznania na podstawie obecności kryteriów klasyfikacyjnych TRU lub RZS pojawiają się objawy kliniczne, które mogą sugerować modyfikację diagnozy. Ponadto w późniejszym okresie mogą wystąpić ostre stany sugerujące ostre zapalenie stawów, które mogą być mylnie interpretowane. Należy wtedy pamiętać o możliwości jałowej martwicy najczęściej głowy kości udowej oraz septycznego zapalenia stawu. To ostatnie powikłanie – gdy się pojawi – wymaga natychmiastowego postępowania diagnostycznego (nakłucie stawu i posiew) oraz terapeutycznego.

### **Występowanie objawów stawowych przed ustaleniem rozpoznania toczenia rumieniowego układowego**

Toczeń rumieniowaty układowy jest chorobą, w której niektóre objawy – będące jednocześnie kryteriami klasyfikacyjnymi tej choroby – mogą się pojawić na kilka miesięcy i lat przed ostatecznym rozpoznaniem choroby. Najdłużej przed rozpoznaniem TRU obserwuje się u chorego takie objawy, jak rumień krążkowy i napad padaczkowy, które nie są wtedy odnoszone do TRU (średnio 1,74 i 1,70 lat przed postawieniem diagnozy) [3]. Jednakże ze wszystkich kryteriów, najczęściej przed wystąpieniem choroby obserwuje się zmiany stawowe. Spośród 105 chorych na TRU, u których przed postawieniem rozpoznania pojawił się jakikolwiek objaw należący do kryteriów klasyfikacyjnych TRU z 1982 r., zapalenie stawów dotyczyło 57 (54%) osób. Bardzo istotne dla wczesnego rozpoznawania TRU jest oznaczanie czynnika reumatoidalnego w klasie IgG (IgG-RF) i IgM (IgM-RF). IgG-RF były dodatnie u 13% wszystkich chorych w wymienionej wyżej grupie badanych

(n = 17) i poprzedzały one wystąpienie zmian stawowych w 94% (16 z 17) przypadków; były one obecne w surowicy badanych na ok. 2,07 lat przed *arthritis*. Gdy stwierdzono dodatni IgM-RF (25% chorych na TRU), wtedy zapalenie stawów pojawiało się jako pierwszy objaw u 74% chorych; ich obecność w surowicy wyprzedzała na ok. 1,9 lat pierwsze objawy TRU. Obecność tych dwóch przeciwciał nie było czynnikiem prognostycznym w określeniu ciężkości TRU. Obecność czynnika reumatoidalnego jest bardzo charakterystyczna dla RZS, stąd przy prognozowaniu możliwego rozwoju choroby w TRU czy RZS należy się opierać na całościowym obrazie klinicznym.

### **Znaczenie badań laboratoryjnych i histopatologicznych w różnicowaniu toczenia rumieniowego układowego oraz reumatoidalnego zapalenia stawów**

Obecność przeciwciał antycytrulinowych (anty-CCP) oraz czynnika reumatoidalnego we krwi i nadżerek w badaniu radiologicznym pozwala z dużym prawdopodobieństwem rozpoznać RZS. Stwierdzenie tych zmian w przebiegu TRU stanowi więc dylemat, czy u tego chorego należy zmodyfikować rozpoznanie, czy też nakładają się dwie wymienione choroby lub też jest to odrębna jednostka chorobowa *rheupus*. Ta nazwa została pierwszy raz wprowadzona w 1969 r. i określa współistnienie TRU i RZS u tego samego chorego. Spośród 104 chorych na TRU, wśród których u 11% były obecne nadżerki, wykazano istotnie częściej obecność przeciwciał anty-CCP w grupie z obecnymi nadżerkami; może to świadczyć o tym, iż przeciwciała te mogą mieć istotną rolę w patogenezie, szczególnie większych nadżerek u tych chorych [4]. *Amezcu-Guerra i wsp.* wykazali również, iż u chorych z ustalonym rozpoznaniem *rheupus* są obecne często przeciwciała anty-CCP (57%), jak i czynnik reumatoidalny (71%) i to w stopniu porównywalnym do chorych na RZS [5].

Obraz histologiczny błony maziowej charakteryzuje się umiarkowaną proliferacją warstwy wyściółkowej błony maziowej oraz zapalnymi naciekami komórkowymi warstwy podwyściółkowej wraz ze wzmożonym unaczynieniem. Morfologicznie nie ma charakterystycznych zmian w błonie maziowej, które pozwoliłyby na zróżnicowanie z RZS. Niewątpliwie zmiany widoczne w RZS są bardziej nasilone, ale w przypadku indywidualnego chorego nie pozwala to na jednoznaczne odróżnienie tych dwóch chorób. Należy jednak pamiętać, iż w TRU, pomimo dość nasilonych zmian w tkance łącznej, rzadko stwierdza się istotne zmiany destrukcyjne chrząstki i kości. *Natour i wsp.* analizowali wyniki 30 biopsji przezskórnej z błony maziowej stawów kolanowych u chorych na TRU [6]. Najczęściej stwierdzano zwiększenie liczby synowocytów, łagodne cechy zapalenia, obrzęk, proliferację naczyń, martwicę włóknikową czy obecność włókienka na powierzchni błony maziowej. *Toukap i wsp.* wykazali, iż u chorych na TRU

dochodzi do zwiększenia ekspresji w błonie maziowej genów *IFI* (*interferon-inducible*, indukujące interferon) oraz do zmniejszenia genów odpowiedzialnych za homeostazę ECM (*extracellular matrix*, pozakomórkowa macierz) [7]. Natomiast w błonie maziowej chorych na RZS stwierdzono zwiększenie ekspresji odpowiedzialnych za regulację limfocytów T i B. W tym badaniu wykazano również, iż błona maziowa chorych na RZS charakteryzowała się większym nasileniem przerostu i rozlanymi okołonaczyniowymi naciekami komórek jednojądrzastych niż u chorych na chorobę zwyrodnieniową stawów i TRU. Badanie to nie dotyczyło jednak zbyt dużej grupy chorych, a z uwagi na kosztocłonne metody nie może mieć w chwili obecnej większego znaczenia w praktyce klinicznej.

Bardziej dostępnym i prostszym badaniem jest ocena płynu stawowego. Jeśli istnieje możliwość aspiracji płynu, stwierdza się wtedy umiarkowanie zapalny charakter płynu, zmniejszone stężenie dopełniacza oraz dodatni wynik badania w kierunku przeciwciał przeciwjądrowych. Należy jednak pamiętać, iż miano przeciwciał jest trudne do oceny w płynie stawowym, o ile wcześniej nie będzie dodana hialuronidaza. Ponadto przeciwciała są obecne w małym mianie i sama ich obecność nie jest rozstrzygająca w różnicowaniu pomiędzy TRU i RZS. Liczba leukocytów w  $\text{mm}^3$  płynu stawowego u 17 chorych na TRU wahała się od 875 do prawie 40 000; ciałka LE wykazano w tej grupie u połowy chorych, zaś w mikroskopie elektronowym uwidoczniiono struktury cewkowo-siateczkowe, co mogłoby sugerować wpływ infekcji wirusowych [8]. Najczęściej obraz płynu jest typowy dla niezapalnych chorób stawów; liczba całkowita leukocytów nie przekracza  $10\,000/\text{mm}^3$ , w rozmazie odsetek granulocytów nie przekracza 50%, stężenie glukozy jest prawidłowe, płyn jest przejrzysty i z dużą lepkością, taką, że przy wypływie ze strzykawki tworzą się „nitki”. Z kolei w płynie stawowym osób z RZS lepkość jest zmniejszona, a liczba leukocytów znacząco większa i przeważają komórki wielojądrzaste.

### **Znaczenie badań obrazowych w różnicowaniu zmian w toczniu rumieniowatym układowym i reumatoidalnym zapaleniu stawów**

W badaniu radiologicznym zajętych stawów zwykle nie stwierdza się większych zmian. Tak jak w RZS stwierdza się osteoporozę przystawową i obrzęk tkanek miękkich, ale nawet, gdy wykazuje się znaczne podwichnięcia, u większości chorych nie stwierdza się nadżerek. W radiogramach rąk i stóp wykonanych u 125 chorych na TRU *Leskinen i wsp.* wykazali u 41% chorych z tej grupy obecność zmian torbielowatych w warstwie podchrzęstnej małych stawów rąk i stóp; opisywane były one jako dobrze odgraniczone pole przejaśnienia, otoczone przez prawidłową strukturę kostną lub wąską warstwą sklerotyczną [9]. Obecność zmian torbielowatych można przypisywać zmianom o typie zapalenia naczyń, które powodują wtórnie zaburzenia

lokalnego ukrwienia lub też można odnosić do nasilonego procesu zapalnego.

Do tej pory nie było opublikowanych zbyt dużo badań z zastosowaniem ultrasonografii u chorych na TRU. Skoncentrowane one były głównie na ocenie stawów rąk [10, 11]. W badaniu ultrasonograficznym 52 stawów nadgarstkowych (26 chorych na TRU) najczęściej stwierdzono zapalenie błony maziowej (42,3%) oraz objawy wskazujące na zapalenie pochewki ścięgna przynajmniej jednego ze ścięgien (44,2%) [10]. Nie obserwowano natomiast u nikogo z badanych chorych cech ucisku nerwu pośrodkowego, zerwania ścięgien, torbieli czy guzków w zakresie stawów nadgarstkowych. Badanie struktur stawów i ścięgien w zakresie nadgarstków, stawów śródrečno-paliczkowych, międzypaliczkowych bliższych oraz ścięgien zginaczy palców za pomocą ultrasonografii o wysokiej rozdzielczości u 17 chorych na TRU ujawniło jeszcze większy odsetek zmian [11]. Wysięki lub przerost maziówki stawów nadgarstkowych i śródrečno-paliczkowych dotyczyły odpowiednio 94% i 71% chorych, zaś zmiany zapalne błony maziowej pochewek ścięgien (tenosynowitis) obecne były u 65% chorych. W tej grupie chorych, aż u 8 z 17 wykazano nadżerki w 2. lub 3. stawie śródrečno-paliczkowym, w tym w 3 przypadkach nie były one widoczne w badaniu radiologicznym.

Ultrasonografia, szczególnie gdy ocenie podlega wiele stawów, jest badaniem czułym, pozwalającym na wykrycie zmian, które mogły zostać przeoczone w badaniu fizykalnym czy badaniu radiologicznym. U 30 dzieci z młodzieńczą formą TRU ( $15,8 \pm 2,9$  lat) badano w ultrasonografii takie stawy, jak: kolanowe, skokowe, łokciowe, nadgarstkowe i śródrečno-paliczkowe ręki niedominującej i porównywano z grupą dzieci zdrowych [12]. Wysięki stwierdzono z różną częstością w następujących stawach i pochewkach ścięgien: kolanowych (60% vs 15,6% grupy kontrolnej  $p = 0,00$ ), skokowych (27,6%), ścięgnach prostowników ręki (23,3%), nadgarstkowych (10,3%); sporadycznie pojawiały się również w stawach łokciowych (6,7%) i ścięgnach zginaczy (3,3%). U 3 chorych wykazano zapalenie kaletki poprzecznej, a u 2 entezopatię piętową. Porównanie grubości ścięgien do grupy kontrolnej wykazało większe ścięczenie tylko ścięgien zginaczy i prostowników ręki, podczas gdy nie wykazano istotnych różnic odnośnie ścięgien mięśnia czworogłowego, trójgłowego i Achillesa. Nie było korelacji grubości ścięgien z czasem trwania choroby i indeksem aktywności TRU. Zmiany w ścięgnach były opisywane w przebiegu TRU, głównie w aspekcie samoistnego ich zerwania [13, 14], i mogą dotyczyć ścięgien rzepki, Achillesa, mięśnia dwugłowego, trójgłowego i prostowników ręki. Wśród możliwych przyczyn wymienia się stan zapalny ścięgna, uraz, stałe przeciążenie, stosowanie kortykosteroidów czy współistnienie zespołu antyfosfolipidowego. Podkreśla się możliwy wpływ podawania kortykosteroidów, szczególnie w dużych dawkach, na wystąpienie tego powikłania.

Innym badaniem, które może znaleźć zastosowanie w diagnostyce zmian stawowych w przebiegu TRU jest badanie scyntygraficzne. Większość opublikowanych badań

z użyciem scyntygrafii kości w TRU była zogniskowana w kierunku wykrycia jałowej martwicy głowy kości udowej. W 1997 r. *van de Wiele i wsp.* opublikowali wyniki retrospektywnego badania z zastosowaniem scyntygrafii kostnej rąk u 39 chorych z dolegliwościami stawowymi trwającymi nie dłużej niż 3 miesiące [15]. Badanie radiologiczne nie wykazało u nich odchyłań od normy, zaś dalsze monitorowanie chorych pozwoliło rozpoznać u nich w 19 przypadkach TRU, zaś u 20 RZS. U 10 chorych z TRU wynik scyntygrafii był prawidłowy, zaś 9 osób miało stwierdzono rozlane gromadzenie znacznika w stopniu łagodnym. Natomiast u wszystkich chorych na RZS wykazano ogniskowe i wielogniskowe gromadzenie się znacznika w stopniu umiarkowanym i znacznym. W związku z coraz powszechniejszym zastosowaniem badania USG i rezonansu magnetycznego metoda ta ostatnio jest rzadziej stosowana.

Z kolei badanie rezonansu magnetycznego (RM) stawów rąk, z którym można byłoby wiązać duże nadzieje w różnicowaniu zmian stawowych w początkowym okresie RZS, TRU lub zespołu Sjögrena (ZS), nie okazało się być w świetle opublikowanych dotychczas prac badaniem rozstrzygającym [16]. W prospektywnym badaniu porównawczym u 47 chorych z wczesnym zapaleniem stawów dotyczącym rąk, ale bez zmian nadżerkowych, wykonywano badanie RM rąk, następnie analizowano wyniki badań z uwzględnieniem podziału na dwie grupy chorych. Jedną z nich stanowili chorzy, u których rozwinęło się RZS ( $n = 28$ ), a drugą chorzy, którzy ewaluowali w kierunku TRU ( $n = 14$ ) lub ZS ( $n = 5$ ). Częściej w grupie chorych na RZS stwierdzono *tenosynovitis* (82% vs 63%), ale nie miało to istotności statystycznej, podobnie jak w odniesieniu do *synovitis* i obecności nadżerek w obu grupach badanych. Istotne różnice wykazano tylko pod względem obrzęku szpiku w stawach śródrečno-nadgarstkowych, jak i *tenosynovitis* prostowników IV palca, które stwierdzano częściej u chorych na RZS.

### Zmiany w stawach rąk w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego

Obrzęki u chorych na TRU obejmują przede wszystkim tkanki miękkie, a wysięki dostawowe są w dużej liczbie chorych słabo wyrażone w odróżnieniu od klasycznego obrazu klinicznego u chorych na RZS; zwykle też zmiany zapalne w stawach nie mają charakteru nadżerkowego ani niszczącego kości. Przy różnicowaniu RZS i TRU w aspekcie zmian w rękach należy brać pod uwagę obecność zespołu Raynauda, często występującą (do 30% u chorych) w TRU, a rzadko w RZS. Stwierdza się łagodne zgrubienie błony maziowej stawów międzypalczkowych lub nad pochewkami ścięgnistymi. Jeśli obserwuje się podwichnięcia małych stawów rąk, wówczas zmiany te są początkowo odwracalne.

Spośród 109 chorych na TRU 73% odczuwało zaburzenia czynności ręki, a u 46 (42%) występowały z tego powodu ograniczenia w codziennej aktywności [17]. Śred-

nia wartość HAQ była stosunkowo mała w całej grupie (mediana 0,38, zakres 0–2,75), choć znacznie większa u 46 osób podkreślających kłopoty w wykonywaniu codziennych czynności (mediana 0,88). U chorych na RZS obserwuje się jednak większe wartości HAQ. Chorzy na TRU w badanej grupie najczęściej uskarżali się na zmniejszenie siły chwytu ręki i bóle podczas różnych czynności oraz nadwrażliwość na zimno; największe ograniczenie w czynnościach codziennych stanowiło dla nich pisanie, otwieranie słoików oraz podnoszenie i noszenie ciężkich przedmiotów.

W pewnym odsetku chorych na TRU spotyka się zmiany o charakterze deformującym, nienadżerkowym, które mogą przybierać różne formy; określane są one terminem zapalenie stawów Jaccouda (artropatia Jaccouda) [18, 19]. Na podstawie analizy zdjęć radiologicznych rąk i stóp *Reilly i wsp.* opisali artropatię Jaccouda u 12% chorych w rękach, zaś u 8% w stopach [20]. Częstość występowania tej artropatii ocenia się na 10–35%. Najwcześniej pojawia się ulnarne odchylenie z subluksacją w stawach śródrečno-palczkowych, natomiast „szyja łabędzia”, „deformacje butonierki” i „deformacja Z” pojawiają się w późniejszym okresie.

Przewlekłe utrzymujący się stan zapalny błony maziowej wywołujący włóknienie, jak i wiotkość stawów, są ważnymi czynnikami patogenetycznymi w artropatii Jaccouda. Odzwierciedleniem tego jest większe stężenia białka C-reaktywnego (CRP) u chorych na TRU z artropatią Jaccouda niż u chorych na TRU z nieobecnymi deformacjami (0,9 mg/dL vs < 0,3 mg/dL) [19]. Artropatia Jaccouda występuje u chorych z dłuższym czasem trwania TRU, jak i częściej obserwuje się u nich dodatni czynnik reumatoidalny w klasie IgM. *Spronk i wsp.* zaproponowali indeks pomocny w ustalaniu rozpoznania tej artropatii (tab. 1) [19].

Tabela 1. Wskaźnik pomocny w postawieniu diagnozy w artropatii Jaccouda według *Spronk i wsp.* [19]

Table 1. Index for establishing the diagnosis of Jaccoud's arthropathy according to *Spronk et al.* [19]

| Parametry<br>Parameters                                                                                             | Indeks Jaccouda / Jaccoud's index                          |                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                     | Liczba zajętych<br>palców<br>Number of<br>affected fingers | Liczba<br>punktów<br>Points<br>assigned |
| Odchylenie ulnarne (> 20°)<br>Ulnar drift                                                                           | 1–4<br>5–8                                                 | 2<br>3                                  |
| Deformacje szyi łabędziej<br>Swan neck deformities                                                                  | 1–4<br>5–8                                                 | 2<br>3                                  |
| Ograniczenie w prostowaniu<br>w stawach śródrečno-<br>palczkowych<br>Limited metacarpophalangeal<br>joint extension | 1–4<br>5–8                                                 | 1<br>2                                  |
| Deformacje butonierki<br>Boutonnière deformities                                                                    | 1–4<br>5–8                                                 | 2<br>3                                  |
| Deformacja Z<br>Z deformity                                                                                         | 1<br>2                                                     | 2<br>3                                  |

Artropatię Jaccouda można rozpoznawać jeśli łączna liczba przekroczy 5 punktów / Jaccoud's arthropathy is diagnosed when the score exceeds 5 points



## Lokalizacja innych zmian stawowych i struktur okołostawowych w toczniu rumieniowatym układowym

Większość stawów małych i dużych może być zajęta w przebiegu TRU, a wykrywalność jest różna w zależności od tego, czy ocena oparta była na wywiadzie i badaniu fizykalnym, czy też oparta jest ponadto na wynikach badań ultrasonograficznych. Spośród 21 chorych na TRU badanie ultrasonograficzne stawów kolanowych wykazało u 40% cechy zapalenia błony maziowej, a wysięk w stawie kolanowym i przerost błony maziowej dotyczyły 23% chorych [21]. Nie wykazano natomiast u nikogo w tej grupie badanej zmian nadżerkowych w tych stawach. Obecność cysty Bakera, która może być stwierdzana u niektórych chorych na TRU, należy zawsze różnicować z możliwą zakrzepicą żył głębokich, która może być objawem zespołu antyfosfolipidowego. W TRU obserwuje się również zmiany w stawach stóp, jak i barkowych, które można klasyfikować jako artropatię Jaccouda. Wiotkość struktur więzadłowych, która jest przypisywana długotrwałemu stosowaniu glikokortykosteroidów, może wywoływać patologię odcinka szyjnego kręgosłupa, w tym przebiegającą bezobjawowo subluksację stawu szyjowo-obrotnikowego [22].

## Podsumowanie

Bóle i obrzęki stawowe, w szczególności stawów drobnych rąk, stanowią jeden z najczęstszych objawów TRU. Z drugiej strony najczęstszą przyczyną występowania obrzęków i bolesności stawów o tej samej lokalizacji jest RZS. Nie ma specyficznych badań, które pozwoliłyby na pewne postawienie rozpoznania jednej z tych dwóch chorób. Wymienione choroby mogą ze sobą współistnieć lub też zmieniać swój obraz kliniczny. W takich przypadkach należy zawsze zadać sobie pytanie, jakie objawy są najbardziej dominujące i jaki sposób leczenia będzie dla chorego najbardziej optymalny.

## Piśmiennictwo

1. Chung S.A., Tian C., Taylor K.E., Lee A.T., Ortmann W.A., Hom G. *et al.*: European population substructure is associated with mucocutaneous manifestations and autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009, 60, 2448–2456.
2. Gladman D.D., Urowitz M.B.: Systemic lupus erythematosus. Clinical features. In: *Rheumatology*. Vol. 2. Eds: M.C. Hochberg, A.J. Silman, J.S. Smolen, M.E. Weinblatt, M.H. Weisman. Elsevier Limited, Philadelphia 2003, 1359–1380.
3. Heinlen L.D., McClain M.T., Merrill J., Akbarali Y.W., Edgerton C.C., Harley J.B. *et al.*: Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum.* 2007, 56, 2344–2351.
4. Chan M.T., Owen P., Dunphy J., Cox B., Carmichael C., Korendowych E. *et al.*: Associations of erosive arthritis with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and MHC class II alleles in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2008, 35, 77–83.
5. Amezcua-Guerra L.M., Springall R., Marquez-Velasco R., Gómez-García L., Vargas A., Bojalil R.: Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with “rhumus”: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2006, 8, R144.
6. Natour J., Montezzo L.C., Moura L.A., Atra E.: A study of synovial membrane of patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Rheumatol.* 1991, 9, 221–225.
7. Toukap A.N., Galant C., Theate I., Maudoux A.L., Lories R.J., Housiau F.A. *et al.*: Identification of distinct gene expression profiles in the synovium of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007, 56, 1579–1588.
8. Schumacher H.R., Howe H.S.: Synovial fluid cells in systemic lupus erythematosus: light and electron microscopic studies. *Lupus.* 1995, 4, 353–364.
9. Leskinen R.H., Skrifvars B.V., Laasonen L.S., Edgren K.J.: Bone lesions in systemic lupus erythematosus. *Radiology.* 1984, 153, 349–352.
10. Iagnocco A., Ossandon A., Coari G., Conti F., Priori R., Alessandri C. *et al.*: Wrist joint involvement in systemic lupus erythematosus: an ultrasonographic study. *Clin Exp Rheumatol.* 2004, 22, 621–624.
11. Wright S., Filipucci E., Grassi W., Grey A., Bell A.: Hand arthritis in systemic lupus erythematosus: an ultrasound pictorial essay. *Lupus.* 2006, 15, 501–506.
12. Demirkaya E., Özçakar L., Türker T., Haghari S., Ayaz N.A., Bakkaoglu A. *et al.*: Musculoskeletal sonography in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009, 61, 58–60.
13. Papanikolaou A., Charalambides C., Thanassas C.: Spontaneous simultaneous bilateral patellar tendon rupture in a systemic lupus erythematosus patient [letter]. *Lupus.* 2007, 16, 915–917.
14. Chiou Y.M., Lan J.L., Hsieh T.Y., Chen Y.H., Chen D.Y.: Spontaneous Achilles tendon rupture in a patient with systemic lupus erythematosus due to ischaemic necrosis after methyl prednisolone pulse therapy. *Lupus.* 2005, 14, 321–325.
15. Van de Wiele C., Van den Bosch F., Mielants H., Simons M., Veys E.M., Dierckx R.A.: Bone scintigraphy of the hands in early stage lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1997, 24, 1916–1921.
16. Boutry N., Hachulla E., Flipo R.M.: MR imaging findings in hands in early rheumatoid arthritis: comparison with those in systemic lupus erythematosus and primary Sjögren Syndrome. *Radiology.* 2005, 236, 593–600.
17. Johnsson P.M., Sandquist G., Bengtsson A., Nived O.: Hand function and performance of daily activities in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008, 59, 1432–1438.
18. Szczepański L., Targońska B., Piotrowski M.: Deforming arthropathy and Jaccoud's syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 1992, 21, 308–309.
19. Spronk P.E., ter Borg E.J., Kallenberg C.G.M.: Patients with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy: a clinical subset with an increased C reactive protein response? *Ann Rheum Dis.* 1992, 51, 358–361.
20. Reilly P.A., Evison G., McHugh N.J., Maddison P.J.: Arthropathy of hands and feet in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1990, 17, 777–784.
21. Ossandon A., Iagnocco A., Alessandri C., Priori R., Conti F., Valesini G.: Ultrasonographic depiction of knee joint alterations in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2009, 27, 329–332.
22. Babini S.M., Cocco J.A., Babini J.C., de la Sota M., Arturi A., Marcos J.C.: Atlantoaxial subluxation in systemic lupus erythematosus: further evidence of tendinous alterations. *J Rheumatol.* 1990, 17, 173–177.



AGNIESZKA MATUSZEWSKA<sup>1</sup>, MARIA MISTERSKA-SKÓRA<sup>1</sup>, PIOTR WILAND<sup>1,2</sup>

## AKTYWNA POSTAĆ ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW W CIĄŻY – WYZWANIA I OGRANICZENIA FARMAKOTERAPII

### ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS DURING PREGNANCY: CHALLENGES AND LIMITATIONS OF PHARMACOTHERAPY

<sup>1</sup> Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademickiego Szpitala Klinicznego im. Mikulicza-Radeckiego  
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Piotr Wiland*

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich  
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Piotr Wiland*

#### Summary

Cases of psoriatic arthritis coexisting with pregnancy are sparse and therefore little is known about the fetal effect of medication in women with psoriatic arthritis. As a rule, drugs and dosages are minimized in these patients. Among disease-modifying antirheumatic drugs, cyclosporine and sulphasalazine are preferred. Methotrexate and leflunomide are strictly contraindicated and must be withdrawn 3 months or 2 years, respectively, before a pregnancy is planned. Psoriatic arthritis may be treated during pregnancy with glucocorticosteroids, especially with prednisone or prednisolone. We present the case of a 40-year-old gravida with psoriatic arthritis which exacerbated during the first trimester of pregnancy. Therapeutic implications in such cases are discussed.

**Key words:** psoriatic arthritis – disease-modifying antirheumatic drugs – glucocorticosteroids.

#### Streszczenie

Dotychczas opisano nieliczne przypadki współistnienia łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) i ciąży. Nieznane są więc dane przedstawiające wpływ stosowanych leków na płód w grupie kobiet chorych na ŁZS. Obowiązuje zasada stosowania leków tylko w razie konieczności

i w najmniejszych dawkach. Spośród leków modyfikujących przebieg choroby, preferuje się stosowanie cyklosporyny lub sulfasalazyny. Zdecydowanie przeciwwskazane są metotreksat i leflunomid, które należy odstawić przed planowanym zajściem w ciążę (odpowiednio 3 miesiące, 2 lata). Istnieje również możliwość leczenia ŁZS w ciąży glikokortykosteroidami, w szczególności prednizonem lub prednizolonem. W pracy opisano przypadek 40-letniej pacjentki chorej na ŁZS, które uległo zaostrzeniu w pierwszym trymestrze ciąży i wynikające z tego implikacje terapeutyczne.

**H a s ł a:** łuszczycowe zapalenie stawów – leki modyfikujące przebieg choroby – glikokortykosteroidy.

#### Wstęp

Łuszczyca dotyczy około 2% populacji europejskiej [1]. Z tej grupy 5–30% osób choruje na łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS). Są to głównie osoby młode, w wieku rozrodczym (początek 20.–50. r.ż.). Schorzenie z równą częstością występuje u kobiet i mężczyzn. Wobec tego problemem, z jakim przychodzi się zmierzyć reumatologowi, jest leczenie ŁZS u kobiety ciężarnej.

Lekami zarejestrowanymi do stosowania w ŁZS są: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), glikokortykosteroidy (GKS), klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby, leki biologiczne oraz preparaty miejscowe na skórę.

Ciąża u pacjentki z aktywnym ŁZS stwarza duże trudności w wyborze optymalnego leczenia.

W pracy przedstawiono przypadek 40-letniej kobiety w ciąży pierwszej z bardzo aktywną postacią ŁZS.

### Opis przypadku

Czterdziestoletnia kobieta, w 12. tygodniu ciąży, z rozpoznaniem ŁZS w 1998 r. oraz cukrzycą typu LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), została przyjęta do Kliniki Reumatologii w trybie pilnym z powodu występujących od 5 dni silnych bólów i obrzęków wielostawowych. Obserwowano gorączki do 38,6°C, przy braku objawów infekcji. W przeszłości ze względu na ŁZS pacjentka leczona była wieloma lekami modyfikującymi przebieg choroby, m.in. metotreksatem, cyklosporyną (CsA), etanerceptem. Do 7. tygodnia ciąży otrzymywała CsA w dawce 4 mg/kg m.c./dobę oraz NLPZ (nimesulid, diklofenak), paracetamol.

Przy przyjęciu chora była w stanie ogólnym średnim, leżąca. Badaniem fizykalnym układu ruchu stwierdzono bolesność, obrzęk i ograniczenie ruchomości stawów nadgarstkowych, drobnych stawów rąk, stawów kolanowych oraz skokowych. Sztywność poranna stawów wynosiła 8 godzin. Ponadto zwracały uwagę rozległe zmiany łuszczykowe skóry całego ciała, szczególnie pleców, kończyn dolnych z obecnością wykwitów krostkowych.

Badania laboratoryjne wykazały bardzo duże parametry stanu zapalnego: OB (105/h), CRP (330 mg/L), leukocytozę (21 tys./uL), niedokrwistość (erytrocyty 3,15 mln/uL, hemoglobina 9,8 g/dL) oraz nadpłytkowość (530 tys./uL). Elektroforeza białek surowicy była prawidłowa. Czynniki reumatoidalne nieznacznie przekraczały normę (31 IU/mL). Nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwjądrowych, przeciw cytoplazmie neutrofilów czy antykardiolipinowych. Parametry uszkodzenia wątroby były zwiększone (Aspat 77 U/L, Alat 87 U/L, fosfataza alkaliczna 431 U/L, GGTP 359 U/L). Badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i C wypadły ujemnie. Markery onkologiczne były w normie. Wykonano liczne posiewy krwi w kierunku bakterii tlenowych, beztlenowych i grzybów, które były jałowe. Posiew moczu był ujemny. W wymazie z gardła wyhodowano florę fizjologiczną. Nie wykazano w wymazie z cewki moczowej *Chlamydia trachomatis*. Obraz USG serca i jamy brzusznej był prawidłowy. W USG dopochwowym uwidocznił się pojedynczy płód odpowiedni do czasu trwania ciąży (12 hbd). Nie stwierdzono w badaniu ginekologicznym istotnych odchyleń od normy.

Pacjentka w leczeniu otrzymała dożylnie pulsy Solu-Medrolu (100 mg) przez 2 dni w osłonie z antybiotyku (amoksycylina z kwasem klawulanowym, cefuroksym i.v.), a następnie kontynuowano sterydoterapię doustnie w dawce 30 mg prednizonu/dobę. Modyfikacji wymagały dawki insuliny w związku z przejściowym wzrostem glikemii. Wobec utrzymywania się bólu i obrzęku stawu kolanowego lewego podano dostawowo, jednorazowo 1 ampulkę Diprophosu

z poprawą. Przeciwbólowo stosowano doustnie ibuprofen. Do czasu poprawy sprawności ruchowej pacjentka otrzymywała profilaktycznie heparynę drobnocząsteczkową. Miejscowo na zmiany skórne stosowano maść siarkową.

Po zastosowanym leczeniu uzyskano poprawę wyrażoną zmniejszeniem objawów bólowych i zapalnych ze strony stawów, normalizację temperatury, ustąpienie wykwitów krostkowych skóry. Badania kontrolne wykazały obniżenie parametrów stanu zapalnego (OB 73/h, CRP 13 mg/L), normalizację fosfatazy alkalicznej. Obecnie pacjentka jest w 17. tygodniu ciąży. Zaplanowane są dalsze wizyty kontrolne.

### Dyskusja

Podjmując decyzję o leczeniu kobiety ciężarnej, dokonuje się wyboru indywidualnego schematu terapii dla danej pacjentki. Należy ocenić aktywność choroby oraz rozważyć możliwe korzyści terapii, uwzględniając potencjalne zagrożenia dla płodu i matki. Wiedza na temat wpływu leków na ciążę jest niepełna. Z oczywistych powodów nie prowadzi się badań na kobietach w ciąży, a dostępne doniesienia mają charakter incydentalny i niezbyt dobrze udokumentowany. Pomocna jest klasyfikacja FDA (Food and Drug Administration) określająca ryzyko uszkodzenia płodu w wyniku działania leków, które są przyjmowane przez matkę zgodnie z zaleceniem w okresie ciąży.

W przedstawionym przypadku ze względu na dużą aktywność ŁZS zdecydowano o rozpoczęciu leczenia GKS. Taki wybór uzasadnia uzyskanie zahamowania procesu zapalnego w krótkim czasie od zastosowania leku, co nie byłoby możliwe przy monoterapii lekiem modyfikującym przebieg choroby. Kierując się siłą działania przeciwzapalnego GKS, początkowo podano dożylnie wlewy Solu Medrolu. Dawka była ograniczona możliwością współistnienia infekcji oraz trudnościami z uregulowaniem glikemii. Zaplanowano kontynuację sterydoterapii doustnie. Przy wyborze preparatu kierowano się przenikalnością przez barierę łożyskową do krwioobiegu płodu. Ponieważ spośród GKS najmniejsze stężenia we krwi pępowinowej osiągają prednizon i prednizolon (8–10-krotnie niższe niż we krwi matki), zdecydowano o podawaniu prednizonu 30 mg/dobę. Nie wykazano działania teratogennego GKS. Zaleca się jednak ostrożność w pierwszym trymestrze ciąży wobec możliwości wystąpienia rozszczepu podniebienia u płodu. Stwierdzono również u dzieci matek otrzymujących duże dawki tych leków opóźniony wzrost, zaćmę, niedoczynność nadnerczy oraz maskulinizację noworodków płci żeńskiej [2]. U kobiety ciężarnej może wystąpić cukrzyca posterydowa, nadciśnienie tętnicze, osteoporoza [3].

W przedstawionym przypadku nie rozpoczęto terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby ze względu na uzyskanie znacznej poprawy klinicznej po sterydoterapii. Rozważano jednak dołączenie cyklosporyny A. W piśmiennictwie spotyka się doniesienia dotyczące pojedynczych przypadków przyjmowania CsA w aktywnej postaci

łuszczycy u kobiet ciężarnych [4]. Donoszą one, że CsA może stanowić rozsądną alternatywę u osób ze schorzeniami reumatycznymi wymagających podawania leków immunosupresyjnych [3]. Lek należy jednak do kategorii C według FDA. Ponadto *Armenti i wsp.*, obserwując 154 kobiety w ciąży leczone cyklosporyną A po transplantacji nerki, stwierdzili niższą wagę urodzeniową noworodków oraz częstsze występowanie u matek cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, odrzucania przeszczepu [5]. Jednakże w porównaniu do innych leków immunosupresyjnych powikłania u noworodków były znacznie rzadsze i nie obserwowano zaburzeń rozwojowych. Stwierdzano natomiast częstsze samoistne poronienia i przedwczesne porody.

Z pewnością bezwzględnie przeciwwskazane w ciąży są metotreksat (MTX) i leflunomid. Istnieją dowody na działanie teratogenne MTX u człowieka [6]. U dzieci kobiet, które stosowały MTX w okresie ciąży, stwierdzano wady centralnego układu nerwowego, wodogłowie, deformacje twarzoczaszki, rozszczep podniebienia, opóźnione kostnienie [7]. Obserwowano również uszkodzenie szpiku i rozwój nowotworów złośliwych u płodu [8, 9]. Z kolei doświadczenia na zwierzętach wykazały działanie teratogenne leflunomidu oraz zwiększone ryzyko śmierci płodu [3].

W przedstawionym przypadku chorej występowały nasilone objawy zapalne ze strony stawów i gorączki. Zastosowano paracetamol jako lek pierwszego rzutu. Mimo podawania preparatu doustnie, a następnie dożylnie w pełnych dawkach, nie uzyskano zmniejszenia dolegliwości. Zdecydowano o włączeniu NLPZ – ibuprofenu. Postępowano zgodnie z przyjętymi zasadami, że pochodne kwasu fenylopropionowego (ibuprofen, ketoprofen) oraz diklofenak są zaliczane do kategorii B, co oznacza możliwość ich stosowania w razie bezwzględnej konieczności w I i II trymestrze ciąży [10]. W okresie ciąży preferowane są leki o krótkim czasie półtrwania [3].

Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych NLPZ podawanych w okresie ciąży należą: opóźnienie czynności porodowej, przedwczesne zamknięcie przewodu Botala oraz rozwój nadciśnienia płucnego u noworodków [10]. Przyczyną jest hamowanie syntezy prostaglandyn. Z wymienionych powodów nie należy stosować NLPZ w trzecim trymestrze ciąży. Opisywano również zaburzenia funkcji nerek u płodu, co wykazywano na podstawie zmniejszenia produkcji płynu owodniowego [2]. Występowały zaburzenia hemostazy (obniżona adhezja i agregacja płytek) oraz wylewy śródczaszkowe u noworodków matek stosujących NLPZ w ciąży [11, 12]. U kobiet obserwowano niekorzystny wpływ na płodność, zwiększoną utratę krwi przed porodem i po jego zakończeniu, niedokrwistość i stany przedrzucawkowe [6].

W przypadku ŁZS nie należy zapominać o miejscowym leczeniu zmian łuszczycowych skóry. Większość preparatów do stosowania zewnętrznego należy jednak do kategorii C według FDA, co oznacza, że nie można wykluczyć ryzyka związanego z ich podaniem kobietom ciężarnym, z powodu braku pełnej dokumentacji medycznej [13]. Do tej grupy zalicza się cygnolinę, dziegieć, glikokortykosteroidy, kalcioptriol, takrolimus i tretinoinę [14]. Naświetlanie promieniami UVB ma zastosowanie w przypadku uogólnionej łuszczycy [15, 16]. Natomiast podawanie retinoidów ogólnie jest niedozwolone (kategoria X według FDA) [13, 15]. Nie stwierdza się przeciwwskazań do stosowania maści siarkowej w okresie ciąży.

## Piśmiennictwo

1. Jabłońska S., Chorzelski T.: Choroby skóry. PZWL, Warszawa 2001, 206–219.
2. Raynbura W.F.: Glucocorticoid therapy for rheumatic diseases: maternal, fetal and breast-feeding considerations. *Am J Reprod Immunol.* 1992, 28, 138–140.
3. Wiland P.: Ciąża u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów. *Nowa Klin.* 2001, 8, 11, 1117–1119.
4. Hazarika D.: Generalized pustular psoriasis of pregnancy successfully treated with cyclosporine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009, 75 (6), 638.
5. Armenti V.T., Ahlswede K.M., Ahlswede B.A., Jarrell B.E., Moritz M.J., Burke J.F.: National transplantation pregnancy registry: outcome of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation.* 1994, 57, 502–506.
6. Zimmermann-Górska I.: Możliwości leczenia farmakologicznego reumatoidalnego zapalenia stawów u kobiet w okresie ciąży i karmienia. *Terapia.* 2002, 1, 115.
7. Mulinsky A., Graef J.W., Gaynor M.F.: Methotrexate induced congenital malformations. *J Pediatr.* 1968, 72, 790–795.
8. Crocker I.P., Baker P.N., Fletcher J.: Neutrophil function in pregnancy and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000, 5, 555–564.
9. Ostensen M.: Optimisation of antirheumatic drug treatment in pregnancy. *Clin Pharmacokinet.* 1994, 27, 486–503.
10. Gumulka W.S.: Nieopiodowe leki przeciwbólowe, leki stosowane w dniu oraz w leczeniu chorób reumatycznych. In: *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii.* Eds: W.I. Kostowski, Z.S. Herman. PZWL, Warszawa 2008, 224–253.
11. Buyon J.P.: First International Conference on Rheumatic Diseases in Pregnancy. *Arthritis Rheum.* 1993, 36, 59–64.
12. Byron M.A.: Prescribing in pregnancy. *Treatment of rheumatic diseases.* *Br Med J.* 1987, 294, 236–238.
13. Hale E.K.: Leki dermatologiczne w okresie ciąży i laktacji – uaktualniony przegląd i zastosowanie kliniczne. *Dermatologica.* 2003, 2, 36–42.
14. Dąbrowska-Czlonka M., Chodorowska G., Bartosińska J.: Przebieg łuszczycy w ciąży. *Nowa Med.* 2006, 1, 20–23.
15. Tauscher A.E., Fleischer A.B., Phelps K.C., Feldman S.R.: Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg.* 2002, 6, 561–570.
16. Blaszczyk-Kostanecka M., Wolska H.: *Dermatologia w praktyce.* PZWL, Warszawa 2005, 123–132.

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

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE W CZASIE LECZENIA CYKLOSPORYNĄ A U CHORYCH NA REUMATOIDALNE I ŁUSZCZYCOWE ZAPALENIE STAWÓW – OBSERWACJE WŁASNE

### ADVERSE EFFECTS OF CYCLOSPORIN A OBSERVED IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie  
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin  
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PAM Marek Brzosko

#### Summary

*Introduction:* Rheumatoid arthritis (RA) and psoriatic arthritis (PA) represent diseases which often demand aggressive therapy in order to control the process and inhibit lesion formation in joints and organs. This kind of therapy can be achieved with cyclosporin A (CsA), particularly when combined with methotrexate (MTX). This combination is far more effective than single-drug therapy and is capable of significantly reducing the number of articular lesions. Considering the fact that monotherapy is associated with many adverse effects, it is feared that both drugs in combination may produce cumulative toxicity.

The aim of this work was to determine the frequency of adverse effects caused by CsA in patients treated for RA and PA at the Outpatient Rheumatology Clinic of the First Public Hospital in Szczecin.

*Material and methods:* Our study group consisted of 61 patients, including 47 with RA – 35 females, mean age 51 yrs (range: 21–69 yrs), mean disease duration 9.9 yrs (range: 2–23 yrs); 12 males, mean age 51.8 yrs (range: 33–74 yrs), mean disease duration 8 yrs (range: 3–14 yrs) and 14 with PA – 6 females, mean age 41.1 yrs (range: 33–55 yrs), mean disease duration 7.8 yrs (range: 2–16 yrs); 8 males, mean age 42.9 yrs (range: 35–50 yrs), mean disease duration 7.0 yrs (range: 0.5–21 yrs). All patients were on MTX. During 11 years of follow-up, CsA was withdrawn due to adverse effects in 20 patients (32.8%). The following adverse effects were observed: arterial hypertension (n = 19), hand tremor (n = 11), hirsutism (n = 7), elevated creatinine (n = 17), gingi-

val hypertrophy (n = 9), abnormal appetite (n = 2), peripheral neuropathy (n = 1), lymphocytosis (n = 1), skin lesions (n = 1), diarrhea (n = 2), recurrent infections (n = 1), candidiasis (n = 1), zoster (n = 1), and neoplasm (n = 2). Adverse effects responsible for withdrawal of CsA in 14 patients (23%) appeared more frequently during the first 12 months of therapy.

Our observations indicate that CsA is well tolerated. The majority of adverse effects subsided after dose reduction or temporary withdrawal of the drug.

**Key words:** rheumatoid arthritis – psoriatic arthritis  
– adverse effects – cyclosporin A.

#### Streszczenie

*Wstęp:* Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) oraz łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) należą do chorób wymagających bardzo często agresywnego leczenia, hamującego aktywność choroby oraz powstawanie zmian w stawach i narządach wewnętrznych. Takim leczeniem wydaje się być cyklosporyna A (CsA), zwłaszcza w połączeniu z metotreksatem (MTX). Skojarzenie obu tych leków jest zdecydowanie bardziej skuteczne niż terapia każdym z nich osobno, a także wpływa znacząco na zmniejszenie liczby nadżerek w stawach. Jednakże z uwagi na to, że stosowanie obu tych leków w monoterapii wiąże się z dość dużą ilością działań niepożądanych o różnym nasileniu, istnieje uzasadniona obawa lekarzy praktyków o możliwość kumulacji toksycznego działania tych leków.



Celem pracy była ocena częstości występowania działań niepożądanych w trakcie terapii CsA chorych na RZS oraz ŁZS będących pod opieką Przyklinicznej Poradni Reumatologicznej SPSK-1.

**Material i metody:** Ocenie poddano 61 chorych. Na RZS chorowało 47 pacjentów (35 kobiet, 12 mężczyzn), na ŁZS 14 (6 kobiet, 8 mężczyzn). Średni wiek chorych na RZS wynosił u kobiet 51 (21–69) lat, u mężczyzn 51,8 (33–74) lat, zaś średni czas trwania choroby odpowiednio 9,9 (2–23) oraz 8 (3–14) lat. W grupie chorych na ŁZS dla średniego czasu trwania choroby wartości te wynosiły u kobiet 41,1 (33–55), a u mężczyzn 42,9 (35–50), zaś dla średniego czasu trwania choroby odpowiednio u kobiet 7,8 (2–16), a u mężczyzn 7,0 (0,5–21). Wszyscy chorzy z badanej grupy byli leczeni MTX.

W trakcie 11-letniej obserwacji w badanej grupie tylko u 20 (32,8%) chorych odstawiono CsA z powodu działań niepożądanych. Zaobserwowane działania niepożądane to nadciśnienie tętnicze – u 19 chorych, drżenie rąk – 11, hirsutyzm – 7, wzrost stężenia kreatyniny – 17, przerost dziąseł – 9, zaburzenia łaknienia – 2, biegunka – 2, nowotwór – 2, neuropatia obwodowa – 1, limfocytoza – 1, objawy skórne – 1, nawracające infekcje – 1, kandydia – 1, infekcja „Herpes zoster” – 1. Największa liczba działań niepożądanych wymagających odstawienia CsA u 14 (23%) chorych wystąpiła w trakcie pierwszych 12 miesięcy terapii.

Podsumowując, wydaje się, że CsA jest lekiem dobrze tolerowanym. Większość działań niepożądanych, które występowały u chorych w badanej grupie, wycofywała się po redukcji dawki bądź czasowym odstawieniu leku.

**H a s ł a:** reumatoidalne zapalenie stawów – łuszczycowe zapalenie stawów – działania niepożądane – cyklosporyna A.

## Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, układową, zapalną chorobą z autoagresji, o nieznanym etymologii. Charakteryzuje się symetrycznym zapaleniem stawów, destrukcją chrząstki stawowej oraz występowaniem zmian narządowych, które prowadzą w konsekwencji do niepełnosprawności, obniżenia jakości życia i zwiększonej śmiertelności [1]. Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) jest także chorobą zapalną stawów, którą rozpoznaje się u chorych z łuszczycą lub wywiadem rodzinnym w tym kierunku. Obie choroby wymagają bardzo często agresywnego leczenia, hamującego aktywność choroby oraz powstawanie zmian w stawach i narządach wewnętrznych. Takim leczeniem wydaje się być terapia cyklosporyną A (CsA) zwłaszcza w połączeniu z metotreksatem (MTX) [2, 3]. Skojarzenie obu tych leków jest zdecydowanie bardziej skuteczne niż terapia każdym z nich osobno oraz wpływa znacząco na zmniejszenie liczby nadżerek w stawach [4]. Jednakże z uwagi na to, że stosowanie obu tych leków w monoterapii wiąże się z dość dużą liczbą działań niepożądanych

o różnym nasileniu, istnieje uzasadniona obawa lekarzy praktyków o możliwość kumulacji toksycznego działania tych leków.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem MTX to: hepatotoksyczność (zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych), zmiany w układzie oddechowym (włóknienie płuc) oraz objawy ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty). Podczas leczenia preparatem CsA (Sandimun Neoral) mogą wystąpić różne działania niepożądane, które zwykle zależą od dawki leku i ustępują po jego zmniejszeniu. Do najczęściej obserwowanych należą: nadmierne owłosienie, drżenie rąk, upośledzenie czynności nerek, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności wątroby, zmęczenie, przerost dziąseł, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz uczucie pieczenia rąk i stóp [5, 6]. Do rzadziej obserwowanych działań niepożądanych należą: ból głowy, wysypki, łagodna niedokrwistość, zwiększenie stężenia potasu i kwasu moczowego w surowicy krwi, zmniejszenie stężenia magnezu w surowicy krwi, zwiększenie masy ciała, obrzęki, zapalenie trzustki, parestezje, napady drgawkowe, przemijające zaburzenia miesiączkowania lub ustanie miesiączkowania [5]. Opisywano także wiele innych działań niepożądanych, które występują jednakże bardzo rzadko, np. naczyniaki skóry [7].

Sprawą kontrowersyjną jest rozwój nowotworów złośliwych, zwłaszcza limfoproliferacyjnych w czasie leczenia CsA, ale ich częstość nie różni się istotnie od spotykanych u chorych, u których stosowano inne leki immunosupresyjne [8].

Działania niepożądane cyklosporyny A nasilają się po stosowaniu leków zwiększających jej stężenie, takich jak: ketokonazol, leki blokujące kanał wapniowy – pochodne difebyloalkilamin (werapamil) i benzotiazepiny (diltiazem). Występuje wówczas istotne spowolnienie metabolizmu leku na poziomie enzymów mikrosomalnych. Jednakże ściśle przestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania oraz kontroli leczenia CsA wyraźnie zmniejsza ryzyko działań niepożądanych [9]. Mając to wszystko na uwadze, postanowiono sprawdzić w oparciu o grupę chorych leczonych na RZS i ŁZS w Przyklinicznej Poradni Reumatologicznej SPSK-1, jak często występowały działania niepożądane związane z włączeniem do terapii CsA i w jakim stopniu wpłynęły na odstąpienie od tego leczenia.

## Material i metody

Grupę badaną stanowiło 61 chorych na RZS i ŁZS, którzy rozpoczęli terapię CsA przed październikiem 2005 r. Chorzy na RZS mieli postawione rozpoznanie w oparciu o kryteria ARA, zaś podstawą do rozpoznania ŁZS były kryteria CASPAR. Dane demograficzne zestawiono w tabeli 1. Wszyscy chorzy z badanej grupy byli leczeni MTX, którego średni czas przyjmowania przed kwalifikacją do leczenia CsA wynosił 5,48 (1–12) lat. Leczenie CsA u wszystkich chorych na RZS i ŁZS rozpoczynano od dawki 2,5 mg/kg m.c./d. Dawkę leku zwiększano o 0,5 mg,

Tabela 1. Chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów i łuszczycowe zapalenie stawów

Table 1. Patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis

| Parametry / Parameters                                              | Chorzy na zapalenie stawów / Patients with arthritis |                   |                         |                   |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
|                                                                     | reumatoidalne / rheumatoid                           |                   | łuszczycowe / psoriatic |                   |
|                                                                     | kobiety / females                                    | mężczyźni / males | kobiety / females       | mężczyźni / males |
| Liczba / Number                                                     | 35                                                   | 12                | 6                       | 8                 |
| Średni wiek chorych (lata)<br>Mean age (years)                      | 51 (21–69)                                           | 51,8 (33–74)      | 41,1 (33–55)            | 42,9 (35–50)      |
| Średni czas trwania choroby (lata)<br>Mean disease duration (years) | 9,9 (2–23)                                           | 8 (3–14)          | 7,8 (2–16)              | 7 (0,5–21)        |

co 2 miesiące do uzyskanie efektów leczniczych lub wystąpienia działań niepożądanych. Dawka MTX w badanej grupie zarówno przed rozpoczęciem, jak i na zakończenie obserwacji wahała się między 7,5 a 20 mg/tyg.

Największa redukcja MTX w trakcie terapii CsA wyniosła 12,5 mg (z 20 do 7,5 mg), zaś największy wzrost dawki wyniósł 7,5 mg (z 10 do 17,5 mg). Większość chorych na RZS była leczona przed terapią skojarzoną co najmniej 2 lekami modyfikującymi przebieg choroby (tab. 2 i 3). Nadciśnienie tętnicze było definiowane jako wzrost wartości RR powyżej 160/90 mmHg, zaś o upośledzeniu czynności nerek świad-

czył wzrost stężenia kreatyniny o ponad 30% w stosunku do wartości przed rozpoczęciem leczenia CsA.

Subiektywna poprawa po 12 i 24 miesiącach skojarzonego leczenia występowała odpowiednio u 38 (62,3%) i 26 (42,6%).

## Wyniki

Średni czas leczenia CsA wyniósł 27,4 miesiący (0,5–99). Średnia dawka przyjmowanej CsA wynosiła ok. 188 mg/dobę. Działania niepożądane wystąpiły u 36 (59%) chorych, z czego u 20 (32,8%) były powodem odstawienia leku. Subiektywna poprawa po 12 i 24 miesiącach skojarzonego leczenia występowała odpowiednio u 38 (62,3%) i 26 (42,6%).

Do najczęstszych działań niepożądanych terapii CsA w grupie badanej należało wystąpienie nadciśnienia tętniczego, wzrost stężenia kreatyniny, drżenie rąk, przerost dziąseł oraz hirsutyzm (tab. 4). Także odstępianie od leczenia CsA najczęściej występowało w przypadku stwierdzenia nadciśnienia tętniczego, drżenia rąk, wzrostu stężenia kreatyniny oraz transformacji nowotworowej (tab. 4). Pierwszych 12 miesięcy terapii było okresem, w którym aż u 14 (23%) chorych odstawiono CsA z powodu działań niepożądanych (tab. 5).

## Dyskusja

Schematy terapeutyczne dotyczące leczenia ŁZS, a w szczególności RZS, w krajach Europy Zachodniej ulegały gruntownym zmianom w ciągu ostatniej dekady. Miał na to szczególny wpływ rozwój tzw. grupy leków biologicznych, która w oparciu o wyniki badań klinicznych wykazywała szczególną efektywność w osiągnięciu poprawy klinicznej, radiologicznej i laboratoryjnej u chorych na zapalenie stawów.

Leki modyfikujące przebieg choroby zostały zepchnięte na drugi plan, jako te, które powodują jedynie opóźnienie powstawania zmian destrukcyjnych w stawach, nie będąc w stanie całkowicie zahamować choroby podstawowej.

Także w Polsce w ciągu ostatnich lat zaszły duże zmiany w leczeniu chorych z chorobami zapalnymi stawów. Powstały programy terapeutyczne, które wymuszają pewne schematy postępowania leczniczego, dzięki którym chory może zostać zakwalifikowany do leczenia lekami biologicznymi. W Pol-

Tabela 2. Liczba chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i łuszczycowe zapalenie stawów przyjmujących leki wpływające na przebieg choroby przed rozpoczęciem terapii cyklosporyną A

Table 2. Number of patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis treated with disease-modifying drugs prior to administration of cyclosporin A

| Stosowany lek<br>Drug                        | Chorzy na RZS<br>Patients with RA | Chorzy na ŁZS<br>Patients with PA |
|----------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Chlorochina<br>Chloroquine                   | 20                                | 0                                 |
| Sulfasalazyna<br>Sulfasalazine               | 29                                | 5                                 |
| Sole złota / Gold salts                      | 8                                 | 2                                 |
| Azatiopryna<br>Azathioprine                  | 4                                 | 1                                 |
| Cuprenil                                     | 4                                 | 0                                 |
| Glikokortykosteroidy<br>Glucocorticosteroids | 47                                | 6                                 |
| Infliximab<br>Infliximab                     | 9                                 | 0                                 |

Tabela 3. Liczba chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i łuszczycowe zapalenie stawów w zależności od liczby leków przyjmowanych przed rozpoczęciem leczenia cyklosporyną A

Table 3. Number of patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis and number of disease-modifying drugs prior to administration of cyclosporin A

| Liczba stosowanych leków przed włączeniem leczenia cyklosporyną A<br>Number of drugs prior to cyclosporin A | Chorzy na RZS<br>Patients with RA | Chorzy na ŁZS<br>Patients with PA |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 1                                                                                                           | 11                                | 9                                 |
| ≤ 2                                                                                                         | 14                                | 3                                 |
| ≤ 3                                                                                                         | 10                                | 1                                 |
| > 3                                                                                                         | 12                                | 1                                 |

Tabela 4. Objawy niepożądane w badanej grupie

Table 4. Adverse effects in the study group

| Objawy niepożądane<br>Adverse effect              | Suma objawów<br>niepożądanych<br>Sum of adverse<br>effects | Liczba chorych,<br>u których<br>odstawiono CsA<br>Number of<br>patients in<br>whom CsA was<br>withdrawn |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nadciśnienie tętnicze<br>Arterial hypertension    | 19                                                         | 5                                                                                                       |
| Wzrost stężenia kreatyniny<br>Elevated creatinine | 17                                                         | 4                                                                                                       |
| Drżenie rąk / Hand tremor                         | 11                                                         | 5                                                                                                       |
| Hirsutyzm / Hirsutism                             | 7                                                          | 1                                                                                                       |
| Aftoza śluzówek<br>Mucosal aphthosis              | 1                                                          | 0                                                                                                       |
| Zaburzenie łaknienia<br>Abnormal appetite         | 2                                                          | 0                                                                                                       |
| Neuropatia obwodowa<br>Peripheral neuropathy      | 1                                                          | 1                                                                                                       |
| Przerost dziąseł<br>Gingival hypertrophy          | 9                                                          | 0                                                                                                       |
| Limfocytoza / Lymphocytosis                       | 1                                                          | 0                                                                                                       |
| Objawy skórne / Skin lesions                      | 1                                                          | 1                                                                                                       |
| Półpasiec / Zoster                                | 1                                                          | 0                                                                                                       |
| Biegunka / Diarrhea                               | 2                                                          | 1                                                                                                       |
| Nawracające infekcje<br>Recurrent infections      | 1                                                          | 0                                                                                                       |
| Kandidiaza / Candidiasis                          | 1                                                          | 0                                                                                                       |
| Transformacja nowotworowa<br>Neoplasm             | 2                                                          | 2                                                                                                       |

Tabela 5. Liczba chorych u których odstawiono CsA z powodu działań niepożądanych w zależności od czasu terapii

Table 5. Number of patients in whom CsA was withdrawn because of adverse effects

| Czas leczenia (miesiące)<br>Duration of therapy (months) | Liczba pacjentów<br>Number of patients |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 0 – 6                                                    | 7                                      |
| 7 – 12                                                   | 7                                      |
| 13 – 24                                                  | 3                                      |
| > 24                                                     | 3                                      |

sce nie jest możliwe dostarczenie każdemu potrzebującemu choremu z RZS i ŁZS nowoczesnej terapii lekami biologicznymi. Dlatego ważne jest stosowanie możliwie najlepszych dostępnych schematów leczenia oraz przynoszących jak najwięcej korzyści i najmniej szkód. Takim schematem może być skojarzenie MTX z CsA. Subiektywna poprawa po 12 i 24 miesiącach skojarzonego leczenia występowała odpowiednio u 38 (62,3%) kobiet i 26 (42,6%) mężczyzn. Można pisać tylko o subiektywnej poprawie, gdyż u części chorych, zwłaszcza leczonych na początku XXI w., nie można było wyliczyć w oparciu o dokumentację wskaźnika DAS 28. Ma to także duże znaczenie, ponieważ świadczy o dobrej skuteczności stosowanego leczenia. Istotne jest to także dlatego, że na podstawie aktualnych wyników ba-

dań stwierdzono stosunkowo niewielką skuteczność leków biologicznych w monoterapii i zdecydowanie większą w skojarzeniu z MTX [10]. Ilość działań niepożądanych na przestrzeni kilkuletniej obserwacji wskazuje na dobrą tolerancję leku. Podobne wyniki uzyskali Świerkot i wsp. [11]. Niższy odsetek wśród chorych można tłumaczyć zróżnicowaniem grupy. Tylko u ok. 30% chorych na ŁZS wystąpiły działania niepożądane. Także odsetek chorych, u których konieczne było odstawienie CsA z powodu działań niepożądanych, jest podobny jak w innych badaniach przeprowadzonych na polskiej populacji [11, 12].

Cyklosporyna A była dobrze tolerowana przez większość chorych, a objawy niepożądane, które występowały w dużej części, ustąpiły po redukcji dawki CsA i tylko u 1/3 chorych w trakcie kilkuletniej obserwacji odstawiono leczenie z powodu działań niepożądanych. Wydaje się, że skojarzenie CsA z MTX jest uzasadnioną alternatywą dla terapii lekami biologicznymi w Polsce, patrząc na to zarówno z punktu widzenia pacjenta, jak i farmakoekonomiki.

## Piśmiennictwo

1. Kyien T.K.: Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2004, 22, Suppl 1, 1–12.
2. Stein C.M., Pincus T., Yocum D., Tugwell P., Wells G., Gluck O. et al.: Combination treatment of severe rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate for forty-eight weeks: an open-label extension study. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *Arthritis Rheum*. 1997, 40, 1843–1851.
3. Tugwell P., Pincus T., Yocum D., Stein M., Gluck O., Kraag G. et al.: Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med*. 1995, 333, 137–141.
4. Choy E.H., Smith C.M., Farewell V., Walker D., Hassell A., Chau L. et al.: Factorial randomised controlled trial of glucocorticoids and combination disease modifying drugs in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008, 67, 656–663.
5. Dijkmans B., Gerards A.: Cyclosporin in rheumatoid arthritis: monitoring for adverse effects and clinically significant drug interactions. *BioDrugs*. 1998, 10, 437–445.
6. Drosos A.A., Voulgari P.V., Katsaraki A., Zikou A.K.: Influence of cyclosporin A on radiological progression in early rheumatoid arthritis patients: a 42-month prospective study. *Rheumatol Int*. 2000, 19, 113–118.
7. Fliciński J., Brzosko M., Olewniczak S.: Multiple haemangiomas in a psoriatic arthritis patient treated with cyclosporine. *Acta Derm Venereol*. 2006, 86, 271–272.
8. Arellano F., Krupp P.: Malignancies in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporin A. *Br J Rheumatol*. 1993, 32, Suppl 1, 72–75.
9. Panayi G.S., Tugwell P.: The use of cyclosporin A microemulsion in rheumatoid arthritis: conclusions of an international review. *Br J Rheumatol*. 1997, 3, 7, 808–811.
10. Donahue K.E., Gartlehner G., Jonas D.E., Lux L.J., Thieda P., Jonas B.L. et al.: Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2008, 148, 124–134.
11. Świerkot J., Gruszecka-Marczyńska K., Szechiński J.: Sześciomiesięczne badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cyklosporyny u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia*. 2005, 43, 257–264.
12. Thustochowicz M.: Cyklosporyna skojarzona z innymi lekami podstawowym w terapii w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. *Ann Acad Med Stetin*. 2006, 52, Suppl 2, 23–27.



MARCIN ZIĘTKIEWICZ, ŻANETA SMOLEŃSKA, ZBIGNIEW ZDROJEWSKI

## ZAJĘCIE PRZEWODU POKARMOWEGO W TOCZNIU RUMIENIOWATYM UKŁADOWYM – OPIS PRZYPADKU

### GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. CASE REPORT

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski

#### Summary

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an inflammatory connective tissue disease with an autoimmune background, involving various organs and systems during its course. The most important and characteristic clinical manifestations have been included in the revised diagnostic criteria for the classification of SLE published by the American College of Rheumatology (ACR) in 1987. One of them is oral ulceration which occurs in 50% of SLE patients. Oral ulcers and other gastrointestinal complaints such as dyspepsia, abdominal pain and diarrhea, usually attributed to the side-effects of medications, are among the most frequent symptoms in patients with lupus.

We report the case of a 42-year-old female suffering from long-standing lupus with kidney and joint involvement, who developed abdominal pain, diarrhea, edema, and cachexia. Our case illustrates the difficulties encountered when searching for the cause of gastrointestinal symptoms. Attention during diagnosis should be given to rare gastrointestinal manifestations of SLE, such as intestinal pseudo-obstruction (IPO) and protein-losing enteropathy (PLE).

**Keywords:** systemic lupus erythematosus – protein-losing enteropathy – intestinal pseudo-obstruction.

#### Streszczenie

Toczeń rumieniowaty układowy jest układową zapalną chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym,

w przebiegu której zajęte mogą być różne narządy i układy. Najważniejsze i najbardziej charakterystyczne manifestacje kliniczne zostały ujęte w kryteriach diagnostycznych opracowanych przez American College of Rheumatology w 1987 r. Jednym z kryterium jest stwierdzenie owrzodzeń w jamie ustnej, które występuje u ok. 50% chorych z toczniem. Zmiany te, oraz inne objawy gastroenterologiczne, jak np. dyspepsja, bóle brzucha, biegunki, związane zwykle z działaniem niepożądanym stosowanych leków, należą do najczęściej występujących w tej populacji chorych.

Przedstawiając przypadek 42-letniej chorej, u której w przebiegu wieloletniego toczenia z zajęciem nerek i stawów doszło do wystąpienia bólu brzucha, biegunek, obrzęków i kacheksji, zamierzano wykazać trudności, jakie wystąpiły z ustaleniem przyczyny tych objawów oraz zwrócić uwagę na fakt, iż w procesie diagnostycznym objawów gastroenterologicznych u chorych z toczniem układowym należy uwzględnić rzadkie postacie zajęcia przewodu pokarmowego, jak niedrożność rzekoma (*intestinal pseudo-obstruction*) czy enteropatia z utratą białka (*protein-losing enteropathy*).

**Hasła:** toczeń rumieniowaty układowy – enteropatia z utratą białka – niedrożność rzekoma.

#### Wstęp

Objawy ze strony przewodu pokarmowego są dość powszechne u chorych z układowymi zapalnymi chorobami tkanki łącznej. Na ogół wiąże się je z ubocznym działaniem stosowanych terapii. Spośród wszystkich kolagenoz, najczęściej przewód pokarmowy jest zajęty w twardzinie



układowej i zespole Sjögrena (tab. 1). W polskim piśmiennictwie niewiele jest danych na temat gastroenterologicznych manifestacji toczenia rumieniowatego układuowego.

### Opis przypadku

Chora, lat 42, z rozpoznaniem toczenia rumieniowatego układuowego (TRU), została przyjęta do Kliniki w celu oceny aktywności choroby podstawowej oraz ustalenia przyczyny kacheksji, bólu brzucha i biegunek.

Toczeń rumieniowaty układu rozpoznano w 14. r.ż. (w marcu 1981 r.). Stwierdzono wówczas obecność następujących kryteriów diagnostycznych toczenia według American College of Rheumatology (ACR):

- zapalenie stawów,
- zajęcie nerek z towarzyszącym białkomoczem (maks. 9,0 g/d),
- zaburzenia hematologiczne pod postacią anemii hemolitycznej z dodatnim odczynem Coombsa,
- zaburzenia immunologiczne manifestujące się obecnością przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) i przeciwciał anty-dsDNA.

Dwukrotnie wykonana wówczas biopsja nerki była nie-diagnostyczna. U chorej rozpoczęto standardową terapię glikokortykosteroidami oraz cyklofosfamidem, uzyskując częściową remisję. Do 18. r.ż. otrzymała łącznie 4,5 g cyklofosfamidu doustnie. Po osiągnięciu pełnoletniości chora pozostawała pod stałą opieką poradni reumatologicznej, stosowano wówczas prednizon w monoterapii w dawce 7,5–10 mg/dobę.

Od 2004 r. (37. r.ż.) u pacjentki obserwowano kilkakrotnie zaostrzenie choroby podstawowej (bóle i obrzęki stawów obwodowych, ponowne pojawienie się białkomoczu). Po zwiększeniu dawek prednizonu do 40 mg/dobę oraz po ponownym zastosowaniu cyklofosfamidu w dawce 100 mg p.o. (w latach 2004–2006) uzyskano poprawę stanu chorej. W 2006 r. pacjentka była kilkakrotnie hospitalizowana z powodu bólów brzucha, nudności, wymiotów i biegunek.

Wystąpienie powyższych objawów wiązano z kamicą pęcherzyka żółciowego. W związku z tym w 2007 r. wykonano zabieg cholecystektomii, nie uzyskując jednak całkowitego ustąpienia wymienionych powyżej dolegliwości.

W lutym 2009 r. wystąpiło ponownie zapalenie stawów oraz nasilenie dolegliwości bólowych w obrębie jamy brzusznej z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami i biegunkami. Obserwowano również obrzęki kończyn dolnych, wodobrzusze oraz postępujące wyniszczenie chorej. W maju 2009 r. u pacjentki rozpoznano niedrożność mechaniczną, którą leczono operacyjnie. W trakcie laparotomii (4 maja 2009 r.) uwolniono dwunastnicę i poprzecznicę ze zrostów. Zabieg powikłany był anemizacją pacjentki oraz powstaniem otorbionego krwiaka w okolicy podwątrobowej. Z powodu narastającego wyniszczenia (spadek masy ciała o ok. 20 kg) oraz utrzymujących się pomimo zastosowanego leczenia chirurgicznego objawów ze strony przewodu pokarmowego, w tym uporczywej biegunki, chorą w okresie następnych 2 miesięcy hospitalizowano kolejno w oddziałach: nefrologicznym, gastroenterologicznym oraz chorób wewnętrznych. W wykonanych w tym okresie badaniach laboratoryjnych obserwowano hipokaliemię (min. 2,68 mEq/L), hipoproteinemie (min. 61 g/L), hypoalbuminemię (min. 23,4 g/L), niedokrwistość (HGB min. 8,3 g/dL), leukopenię (WBC min. 3,58 g/L), obniżenie stężenia składowej C3 dopełniacza (60,5 mg/dL [N: 90–180]). Natomiast stężenie składowej C4 dopełniacza w surowicy było w normie (12,0 mg/dL [N: 10–40]). Obecne były przeciwciała anty-dsDNA w mianie 1 : 40 (test Crithidium lucillae IF). Stwierdzano niewielki białkomocz (DUB maks. 945 mg/dL). Funkcja wydzielnicza nerek przez cały okres hospitalizacji była prawidłowa. W badaniach obrazowych wykazano obecność płynu w jamach opłucnowych, jamie brzusznej i osierdziu. Nerki były prawidłowej wielkości i kształtu ze wzmożoną echogenicznością warstwy miąższowej. Obustronnie opisywano poszerzenie UKM oraz moczowodów. W RTG przeglądowym jamy brzusznej stwierdzono radiologiczne cechy niedrożności. W kolejnych badaniach obrazowych obserwowano stopniowe zmniejszanie się wymiarów krwiaka okołowątrowego.

Tabela 1. Lokalizacja i częstość występowania zmian w przewodzie pokarmowym w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej [1]

Table 1. Location and frequency of gastrointestinal involvement associated with connective tissue diseases [1]

| Parametr<br>Parameter             | Toczeń<br>rumieniowaty<br>układowy<br>Systemic lupus<br>erythematosus | Reumatoidalne<br>zapalenie stawów<br>Rheumatoid arthritis | Zapalenie skórno<br>mięśniowe<br>Dermato-myositis | Twardzina układowa<br>Systemic<br>sclerosis | Zespół Sjögrena<br>Sjögren's syndrome |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------|
| Jama ustna<br>Oral cavity         | ++                                                                    | +                                                         | –                                                 | –                                           | +++                                   |
| Przełyk<br>Esophagus              | ++                                                                    | +                                                         | ++                                                | +++                                         | +++                                   |
| Jelito cienkie<br>Small intestine | +                                                                     | +                                                         | +                                                 | ++                                          | +                                     |
| Jelito grube<br>Large intestine   | +                                                                     | +                                                         | –                                                 | ++                                          | +                                     |

+++ występuje u ≥ 50% chorych / in ≥ 50% of patients; ++ występuje u 5–49% chorych / in 5–49% of patients; + występuje u < 5% / in < 5% of patients; – nie występuje lub występuje bardzo rzadko / rarely or never

bowego. Na podstawie wyników badań endoskopowych rozpoznano refluksowe zapalenie przełyku oraz gastropatię rumieniową (obrzęk i zaczerwienienie błony śluzowej). W wycinkach z dwunastnicy stwierdzono zwiększoną limfocytozę śród nabłonkową oraz zwiększoną liczbę komórek plazmatycznych w blaszce właściwej. Błona śluzowa jelita grubego makroskopowo była prawidłowa. W wycinkach z jelita grubego nie stwierdzono cech mikroskopowego zapalenia. Wykluczono infekcyjne tło biegunek (wykonano badania w kierunku zakażenia: *Clostridium difficile*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*, enteropatogenne i enterokrwotoczne szczepy *Escherichia coli*), gruźlicę i amyloidozę przewodu pokarmowego, a także chorobę trzewną i zakażenie HIV. Nie znaleziono komórek nowotworowych w płynie z jamy brzusznej.

Z powodu znacznego wyniszczenia stosowano żywienie pozajelitowe, a w późniejszym okresie doustną suplementację białkową, kontynuowano również terapię prednizonem w dobowej dawce 10 mg.

Biorąc pod uwagę całość obrazu klinicznego, po wykluczeniu innych przyczyn pogarszania się stanu ogólnego chorej wysunięto podejrzenie kolejnego zaostrzenia TRU. Z uwagi na obecność krwiaka w jamie brzusznej oraz narastające parametry stanu zapalnego (max. CRP 146 mg/L, OB 32) nie zdecydowano się na podanie dożylnych pul-

sów sterydów, zwiększono jedynie dawki doustne glikokortykosteroidów do 40 mg/dobę prednizonu. Uzyskano redukcję liczby wypróżnień oraz poprawę apetytu. W dniu 28 lipca 2009 r. pacjentka została przeniesiona do Kliniki Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Przy przyjęciu pacjentka w średnim stanie ogólnym, krążeniowo-oddechowo wydolna, z cechami znacznego wyniszczenia (ryc. 1). Chora nie zgłaszała dolegliwości stawowych. W badaniu fizykalnym stwierdzono wodobrzusze, obrzęki kończyn dolnych oraz obecność płynu w jamach opłucnowych. Perystaltyka była leniwa i słabo słyszalna. Nie obserwowano zmian skórnych ani śluzówkowych typowych dla TRU. Masa ciała wynosiła 45,3 kg (BMI 16,2). W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono niewielkiego stopnia niedokrwistość (HGB 11,0 g/dL, HCT 36%), leukopenię (WBC 3,5 g/L), hipokaliemię (3,3 mEq/L), hipalbuminemię (26 g/L [N: 35–50]) oraz hipoproteinemię (62 g/L [N: 64–83]), a także wzrost odsetka gammaglobulin (30% [N: 10,5–19,5]). Poziom immunoglobulin A i M w surowicy był prawidłowy, natomiast IgG nieznacznie podwyższony (20,51 g/L [N: 5,52–16,31]). Stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy było prawidłowe (127 mg/dL [N: 120–200]), a triglicerydów nieznacznie podwyższone (162 mg/dL [N: < 150]). Dobowa utrata białka wynosiła 0,38 g/dobę, a osad moczu był prawidłowy. Stwierdzono prawidłowe stężenia składowych dopełniacza (C3 0,97 g/L [N: 0,9–1,8]; C4 0,17 g/L [N: 0,1–0,4]) oraz obecność przeciwciał przeciwjądrowych w mianie > 1 : 2560 (typ II) oraz przeciwciał anty-dsDNA (328,68 IU/mL [< 200]). Stężenie alfa-1-antytrypsyny w surowicy było prawidłowe (1,61 g/L [0,9–2,0]). Nie udało się wykonać oznaczenia klirensu tego białka w kale. Stężenie bilirubiny, kreatyniny oraz aktywność transaminaz, amylazy i lipazy w surowicy było prawidłowe. Kał wykazywał odczyn zasadowy (pH 8,0 [N: 6,7–7,2]). Stwierdzono również obecność znacznych ilości kwasów tłuszczowych (++) w stolcu. W trakcie hospitalizacji obserwowano stopniowe zmniejszenie stężenia CRP w surowicy (113,4  $\geq$  8,41 mg/L [N: < 5]). W badaniach obrazowych (USG i TK jamy brzusznej) opisano obecność płynu oraz krwiaka o wymiarach 41  $\times$  91 mm poniżej prawego płata wątroby. Wątroba była niepowiększona, z cechami cholestazy, przewód żółciowy wspólny był poszerzony do 10 mm. Nie zaobserwowano złożeń w drogach żółciowych. Obie nerki były prawidłowych wymiarów i kształtów o podwyższonej echogeniczności miąższu. Obustronnie widoczne były cechy zastojów moczu, przy czym wyłącznie po stronie prawej zaobserwowano poszerzenie moczowodu do 15 mm. Nie stwierdzono obecności złożeń w układzie moczowym. Nie stwierdzano również obecności patologii w obrębie miednicy małej.

W trakcie hospitalizacji w Klinice nie obserwowano biegunek, nudności oraz podwyższonej temperatury ciała. Na podstawie całości obrazu klinicznego, w tym poprawy stanu chorej po zastosowanym leczeniu glikokortykosteroidami w zwiększonych dawkach, wysunięto podejrze-



Ryc. 1. Wyniszczenie u pacjentki z zajęciem przewodu pokarmowego w przebiegu tocznia rumieniowego układowego

Fig. 1. Cachexia with gastrointestinal involvement in the course of systemic lupus erythematosus

nie tocznia układowego z zajęciem układu pokarmowego. Z uwagi na obecność krwika w jamie brzusznej kontynuowano antybiotykoterapię oraz nie zdecydowano się na intensyfikację leczenia immunosupresyjnego, w tym włączenia cyklofosfamidu. Utrzymano prednizon w dawce 40 mg/dobę. Nadal stosowano doustnie białkowe suplementy diety. Po zmodyfikowaniu leczenia moczopędnego ustąpiły obrzęki kończyn dolnych oraz uzyskano znaczne zmniejszenie wodobrzusza. Z powodu obserwowanego białkomoczu zalecono chorej przyjmowanie inhibitora konwertazy angiotensyny. Pacjentkę wypisano w dość dobrym stanie ogólnym.

W październiku 2009 r. chorą hospitalizowano ponownie celem wykonania badań kontrolnych. Pacjentka była w stanie ogólnym dobrym, nie zgłaszała żadnych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. W badaniu fizykalnym nie stwierdzono wodobrzusza, uwagę zwracały znaczne obrzęki kończyn dolnych. W USG jamy brzusznej opisano zmniejszenie wymiarów krwika okołowątrobowego (25 × 58 mm). Nie obserwowano wolnego płynu, cech cholestazy, poszerzenia przewodu żółciowego wspólnego, lewego moczowodu ani wodonercza. Prawy moczowód był poszerzony jedynie w początkowym odcinku. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono wzrost stężenia białka całkowitego (65 g/L [N: 64 – 83]) i albumin (35 g/L [N: 35 – 50]) w surowicy. Nie obserwowano niedokrwistości i leukopenii, a stężenie CRP było prawidłowe. Utrata białka z moczem wynosiła 1,12 g/dobę. Z uwagi na wzrost białkomoczu w przebiegu nefropatii toczniowej zdecydowano o konieczności intensyfikacji leczenia. Pacjentce podano dożylnie 3 bolusy metyloprednizolonu (łącznie 1,5 g) oraz bolus cyklofosfamidu w dawce 400 mg iv. Po zmodyfikowaniu leczenia moczopędnego uzyskano całkowitą redukcję obrzęków kończyn dolnych. Pacjentkę w dobrym stanie ogólnym wypisano do domu. Do lutego 2009 r. chora otrzymała w co miesięcznych pulsach 3,0 g cyklofosfamidu, kontynuowano doustną glikokortykosteroidoterapię w malejącej dawce (aktualnie 35 mg prednizonu). Obecnie kobieta nie zgłasza dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, obrzęków kończyn dolnych i dolegliwości stawowych, a masa ciała wynosi 67,4 kg (BMI 24,16).

## Dyskusja

Według części autorów zajęcie przewodu pokarmowego w przebiegu tocznia układowego może dotyczyć nawet 50% chorych [1]. Obraz kliniczny tej choroby jest bardzo zróżnicowany i obejmuje szereg objawów. Wynika to z faktu, iż zajęte mogą być różne odcinki przewodu pokarmowego oraz narządy wchodzące w skład układu trawiennego. Najczęstsze manifestacje ze strony przewodu pokarmowego w przebiegu TRU przedstawiono w tabeli 2. Często proces chorobowy nie dotyczy pojedynczego organu, lecz jednocześnie kilku [1, 2]. Należy pamiętać, że część objawów gastroenterologicznych zgłaszanych przez pacjentów z toczniem układowym może wynikać z niepożądanych

Tabela 2. Najważniejsze manifestacje tocznia układowego w przewodzie pokarmowym [1, 2]

Table 2. Prominent gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus [1, 2]

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jama ustna / Oral cavity                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• owrzodzenia / ulceration</li> <li>• zespół suchości / dryness</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Przełyk / Esophagus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• dysfagia / dysphagia</li> <li>• owrzodzenia / ulceration</li> <li>• żołądek arbuzowaty / watermelon stomach</li> <li>• perforacje / perforation</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Żołądek i dwunastnica / Stomach and duodenum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie błony śluzowej / mucositis</li> <li>• owrzodzenia / ulceration</li> <li>• perforacje / perforation</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Jelito cienkie i grube / Small and large intestine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• rzekoma niedrożność / pseudo-obstruction</li> <li>• enteroptia z utratą białka (jelito cienkie) / protein-losing enteropathy (small intestine)</li> <li>• niedokrwienie i martwica / ischemia and necrosis</li> <li>• zakrzepica naczyń krezkowych / mesenteric thrombosis</li> <li>• perforacje / perforation</li> <li>• colitis ulcerosa / ulcerative colitis</li> <li>• choroba Crohna / Crohn's disease</li> <li>• choroba trzewna / celiac disease</li> <li>• zespoły złego wchłaniania / malabsorption syndromes</li> </ul> |
| Otrzewna / Peritoneum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• jałowe zapalenie otrzewnej / aseptic peritonitis</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Trzustka / Pancreas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie trzustki / pancreatitis</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Wątroba i drogi żółciowe / Liver and bile ducts                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• zakrzepica tętnic wątrobowych / hepatic artery thrombosis</li> <li>• zapalenie wątroby / hepatitis</li> <li>• pierwotna marskość żółciowa / primary biliary cirrhosis</li> <li>• stwardniające zapalenie dróg żółciowych / sclerosing cholangitis</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Cały przewód pokarmowy / Gastrointestinal tract                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie naczyń / vasculitis</li> <li>• krwawienie / hemorrhage</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

działań stosowanego leczenia lub innych chorób. Najczęściej stwierdza się objawy choroby wrzodowej, do rozwoju której dochodzi w wyniku stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych i/lub glikokortykosteroidów. Inne leki, np. cyklosporyna, azatiopryna czy hydroksychlorochina, mogą u niektórych chorych powodować bóle brzucha, nudności i wymioty. Problem dodatkowo komplikuje fakt, iż zajęcie przez TRU innych niż przewód pokarmowy układów może również manifestować się szeroko pojętymi objawami gastroenterologicznymi. Do wystąpienia wspomnianych komplikacji dochodzić może między innymi w przebiegu zespołu nerczycowego na tle nefropatii toczniowej, który nierzadko prowadzi do rozwoju wodobrzusza lub obrzęku śluzówki jelita cienkiego, co często odpowiada za wystąpienie zespołu upośledzonego wchłaniania. Natomiast objawy niedokrwienia jelit mogą pojawić się na skutek zakrzepicy w naczyniach krezkowych w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego, stwierdzanego u 30% chorych z TRU i/lub



zapalenia tętnic kręgowych. O tym, iż zajęcie przewodu pokarmowego stanowi częsty, charakterystyczny i istotny problem kliniczny pacjentów z toczniem układowym, może pośrednio świadczyć fakt umieszczenia przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne owróżdzenia jamy ustnej w kryteriach rozpoznania TRU [1].

W omawianym przypadku pacjentka z wieloletnim rozpoznaniem tocznia rumieniowatego układowego, powikłanego nefropatią toczniową, w ciągu co najmniej 3 lat poprzedzających ostatnią hospitalizację okresowo zgłaszała objawy ze strony przewodu pokarmowego. Były to bóle jamy brzusznej, nudności, wymioty, biegunki, a w ostatnim czasie również spadek masy ciała i wyniszczenie. Część powyższych objawów mogła wynikać z obecności złogów w pęcherzyku żółciowym lub zrostów po zabiegu cholecystektomii. Jednak po obydwu interwencjach chirurgicznych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego nie zmniejszyły się, a po drugiej dodatkowo nasiliły się uporczywe biegunki. Po zabiegu uwolnienia zrostów nadal opisywano radiologiczne cechy niedrożności, a stan chorej systematycznie się pogarszał. W literaturze można znaleźć opisy niedrożności rzekomej (*intestinal pseudo-obstruction* – IPO) w przebiegu TRU [3]. Schorzenie to definiuje się jako powikłanie TRU manifestujące się bólem jamy brzusznej, nudnościami, wymiotami oraz wodobrzuszem. Najczęściej zajęte jest jelito cienkie, co skutkuje nadmiernym rozrostem flory bakteryjnej i w konsekwencji biegunką tłuszczową. W przypadku zajęcia przez proces chorobowy jelita grubego częściej obserwuje się zaparcia. W obrazie radiologicznym dominują klasyczne cechy niedrożności oraz opisywane jest pogrubienie ścian jelita. Przed ustaleniem rozpoznania IPO należy wykluczyć inne przyczyny niedrożności, w tym przede wszystkim mechaniczne.

Opisywana pacjentka miała wszystkie wymienione objawy kliniczne IPO. Nie można wykluczyć, że w dużej części za stan chorej odpowiedzialna była niedrożność mechaniczna, jednak jak wspomniano objawy utrzymywały się, a nawet nasilały się, pomimo uwolnienia jelit ze zrostów. Patomechanizm niedrożności rzekomej nie jest do końca poznany. Najprawdopodobniej objawy wynikają z obniżonej ruchomości jelita w konsekwencji zaburzeń funkcji mięśni gładkich. Za taką etiologią przemawia również często współistniejąca dysfunkcja mięśniówki układu moczowego skutkująca pojawieniem się u chorych z IPO wodonercza i poszerzenia moczowodów [4]. *Mok i wsp.* opisali obecność takich właśnie patologii u 12 z 18 pacjentów z niedrożnością rzekomą [3]. Zaburzenia funkcji mięśni gładkich wiążą się z odkładaniem kompleksów immunologicznych i/lub zapaleniem naczyń, a także zaburzeniami autonomicznego układu nerwowego [2]. W przedstawionym przypadku obserwowano u chorej wodonercze z poszerzeniem moczowodów o nieznannej etiologii. W żadnym z badań obrazowych nie uwidoczniło się złogów w drogach moczowych lub patologii w obrębie miednicy mniejszej, które mogłyby utrudniać odpływ moczu. Prawdopodobnie w tym samym mechanizmie mogło dojść do poszerzenia przewodu żół-

ciowego wspólnego. Po ustąpieniu objawów niedrożności w badaniach kontrolnych wykonanych po 2 miesiącach u pacjentki stwierdzono jedynie poszerzenie proksymalnego odcinka prawego moczowodu. W terapii IPO znalazły zastosowanie przede wszystkim glikokortykosteroidy w dużych dawkach, głównie w postaci dożylnych pulsów. W opisywanych w literaturze przypadkach stosowano również z powodzeniem cyklofosfamid (zarówno doustnie, jak i dożylnie) lub azatioprynę. Podejmowano również udane próby terapii oktreotydem (homolog somatostatyny), a także rituksymabem [2]. Chorzy często wymagają również całkowitego żywienia pozajelitowego. W opisywanym przypadku w trakcie pierwszej hospitalizacji z uwagi na obecność krwaka okołowątrobowego i podwyższonego stężenia CRP w surowicy nie zdecydowano się na intensyfikację leczenia immunosupresyjnego. Obserwowano poprawę stanu klinicznego przy zastosowaniu prednizonu w dawce 40 mg dziennie i profilaktycznej antybiotykoterapii. Taką dawkę prednizonu zalecono również chorej po wypisie do domu. Chora w ciągu 2 kolejnych miesięcy nie zgłaszała żadnych objawów ze strony przewodu pokarmowego. Z powodu narastającego białkomoczu kobieta była po raz drugi hospitalizowana, zdecydowano się wówczas na intensyfikację leczenia (metyloprednizolon i.v. i cyklofosfamid i.v.).

Białkomocz w przebiegu nefropatii toczniowej w omawianym przypadku mógł wpływać na pogarszanie stanu chorej po zabiegu uwolnienia zrostów. Ponadto mógł przyczynić się do rozwoju hipoalbuminemii, a w konsekwencji do wodobrzusza i obręków obwodowych. Jednak z uwagi na niewielkie nasilenie proteinurii w omawianym okresie oraz obecności nasilonych objawów ze strony przewodu pokarmowego brano pod uwagę również możliwość rozpoznania enteropatii z utratą białka (*protein-losing enteropathy* – PLE) w przebiegu TRU. Jest to bardzo rzadkie powikłanie tocznia układowego dotyczące jelita cienkiego [5]. Patomechanizm PLE nie jest dokładnie poznany. Przypuszcza się, że za wzrost przepuszczalności ścian naczyń może odpowiadać odkładanie się w nich składowych dopełniacza lub ich uszkodzenie w mechanizmie zależnym od cytokin. Być może utrata albumin przez przewód pokarmowy jest konsekwencją zapalenia naczyń kręgowych i/lub jelita [2, 6]. Do najważniejszych objawów PLE należy zaliczyć obrzęki, obecność płynu w jamach ciała oraz biegunki. W badaniach laboratoryjnych u chorych z PLE uwagę zwraca hipoalbuminemia [6]. Często obserwuje się bardzo niskie stężenie albumin w surowicy. Podobnie jak w przypadku zespołu nerczycowego może występować hipercholesterolemia. W badaniach obrazowych i endoskopowych widoczny może być obrzęk ściany jelita. Badanie histopatologiczne zwykle wykazuje zanik kosmków jelitowych z naciekiem zapalnym i obrzękiem w warstwie podśluzówkowej, nie obserwuje się zmian o charakterze vasculitis. Diagnostyka opiera się przede wszystkim na wykluczeniu innych przyczyn hipoalbuminemii. Utratę białek przez przewód pokarmowy można udokumentować, wykonując scyntyografię ze znakowaną ludzką albuminą. Enteropatia z utratą białka może również sugero-



wać zwiększone wydalenie alfa-1 antytrypsyny z kałem [1]. Ponieważ enzym ten należy do białek ostrej fazy, zmniejszenie jego stężenia w surowicy w wyniku utraty ze stolcem często może być maskowane wzrostem jego syntezy w konsekwencji toczącego się w organizmie procesu zapalnego.

W przypadku opisywanej chorej obserwowano hipalbuminemię z towarzyszącymi biegunkami. Z uwagi na to, iż pacjentka została przekazana do Kliniki w momencie, kiedy objawy ze strony układu pokarmowego ustąpiły, a jej stan ogólny systematycznie się poprawiał, nie zdecydowano się na badanie scyntygraficzne. Niestety, nie udało się znaleźć laboratorium analitycznego, które podjęłoby się oznaczenia klirensu alfa-1 antytrypsyny w kale, w związku z tym badania tego nie wykonano. Stężenie alfa-1 antytrypsyny w surowicy było prawidłowe, ale mogło to być efektem wzmożonej syntezy w przebiegu stanu zapalnego.

W terapii enteropatii z utratą białka, podobnie jak w przypadku IPO, stosowano wysokie dawki glikokortykosteroidów [2]. W wybranych przypadkach skuteczna okazała się również azatiopryna [7] oraz, zwłaszcza u chorych z nawrotami PLE, cyklofosfamid [5].

Zajęcie przewodu pokarmowego, w tym niedrożność rzekoma, jak i enteropatia z utratą białka, częściej występują w populacji azjatyckiej [2].

## Wnioski

Przykład opisywanej w niniejszej pracy pacjentki doskonale pokazuje, jak trudna może być diagnostyka gastro-

enterologicznych powikłań tocznia układowego. Należy pamiętać, że objawy obserwowane u chorych mogą być wynikiem zarówno choroby podstawowej, jak i powikłań stosowanego leczenia, a także manifestacją chorób współistniejących.

## Piśmiennictwo

1. Sultan S.M., Ioannou Y., Isenberg D.A.: A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* (Oxford). 1999, 38 (10), 917–932.
2. Vilardeell-Tarre M., Selva-O'Callaghan A., Ordi-Ros J.: Systemic lupus erythematosus. In: Digestive involvement in systemic autoimmune diseases. Eds: J. Font, M. Ramos-Casals, J. Rodes. Elsevier, Amsterdam 2008, 31–38.
3. Mok M.Y., Wong R.W., Lau C.S.: Intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus: an uncommon but important clinical manifestation. *Lupus*. 2000, 9 (1), 11–18.
4. Perlemuter G., Chaussade S., Wechsler B., Cacoub P., Dapoigny M., Kahan A. et al.: Chronic intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus. *Gut*. 1998, 43 (1), 117–122.
5. Werner de Castro G.R., Appenzeller S., Bertolo M.B., Costallat L.T.: Protein-losing enteropathy associated with systemic lupus erythematosus: response to cyclophosphamide. *Rheumatol Int*. 2005, 25 (2), 135–138.
6. Yazici Y., Erkan D., Levine D.M., Parker T.S., Lockshin M.D.: Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: report of a severe, persistent case and review of pathophysiology. *Lupus*. 2002, 11 (2), 119–123.
7. Mok C.C., Ying K.Y., Mak A., To C.H., Szeto M.L.: Outcome of protein-losing gastroenteropathy in systemic lupus erythematosus treated with prednisolone and azathioprine. *Rheumatology* (Oxford). 2006, 45 (4), 425–429.

BOŻENA TARGOŃSKA-STĘPNIAK, MARIA MAJDAN

## ZIARNINIAK WEGENERA ZE ZWĘŻENIEM OKOLICY PODGŁOŚNIOWEJ TCHAWICY – OPCJE TERAPEUTYCZNE LECZENIA MIEJSCOWEGO I OGÓLNOUSTROJOWEGO. PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA

### WEGENER'S GRANULOMATOSIS WITH SUBGLOTTIC STENOSIS: OPTIONS FOR LOCAL AND SYSTEMIC TREATMENT. REVIEW OF THE LITERATURE

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Maria Majdan*

#### Summary

**Background:** Wegener's granulomatosis (WG) is a primary systemic vasculitis with characteristic clinical manifestations from upper airways, lungs, and kidneys. Subglottic stenosis is one of the local symptoms which may occur independently or in association with involvement of other organs.

**Case report:** We present a patient with systemic WG positive for C-ANCA. Regression of pulmonary changes was achieved with induction therapy but the patient developed subglottic stenosis. Endotracheal dilation was partly successful, so systemic treatment had to be reintroduced to inhibit the activity of the disease.

**Conclusion:** The problem of localized organ lesions in the course of a systemic disease is discussed. It is important to distinguish between signs of active disease requiring systemic therapy and organ lesions which demand a localized approach.

**Key words:** Wegener's granulomatosis – vasculitis – subglottic stenosis – dyspnea – stridor – treatment

je się zajęciem górnych dróg oddechowych, płuc i nerek. Podgłośniowe zwężenie tchawicy jest jednym z objawów miejscowych, który może wystąpić samodzielnie lub razem z innymi objawami wielonarządowymi.

**Opis przypadku:** Opisano chorego z systemową postacią ziarniniaka Wegenera i obecnością przeciwciał C-ANCA. W wyniku leczenia indukującego remisję uzyskano regresję zmian płucnych, jednak rozwinęło się podgłośniowe zwężenie tchawicy. Próby zabiegów rozszerzających tchawicę nie były w pełni skuteczne. Ponownie zintensyfikowano leczenie ogólnoustrojowe w celu zahamowania aktywności choroby.

**Wniosek:** Autorzy zwracają uwagę na problem zmian ograniczonych do poszczególnych narządów w przebiegu chorób układowych. W podjęciu decyzji o dalszym leczeniu istotne jest zróżnicowanie objawów aktywnej postaci choroby (wymagającej leczenia ogólnoustrojowego) od objawów spowodowanych uszkodzeniem określonych narządów (z koniecznością terapii miejscowej).

**Hasła:** ziarniniak Wegenera – zapalenie naczyń – zwężenie podgłośniowe – duszność – stridor – leczenie.

#### Wstęp

#### Streszczenie

**Wstęp:** Ziarniniak Wegenera jest pierwotnym układowym zapaleniem naczyń, które klinicznie charakteryzu-

Ziarniniak Wegenera (ZW) jest chorobą układową o nieznanej etiologii, której istotą jest martwicze, ziarninowe zapalenie naczyń drobnych i średniego rozmiaru, tętniczych oraz żylnych.

Najbardziej typowymi objawami klinicznymi w przebiegu ZW są zmiany dotyczące górnych dróg oddechowych (upośledzenie drożności nosa, przewlekła ropna okresowo krwista wydzielina z nosa, zapalenie zatok lub ucha środkowego z niedosłuchem), płuc (w obrazie radiologicznym guzki, nacieki lub jamy) i cechy zajęcia nerek (nieprawidłowy osad moczu, niewydolność nerek) [1, 2]. Objawy zapalenia naczyń, poza wymienionymi, mogą dotyczyć każdego innego narządu (na przykład skóry, stawów, narządu wzroku, układu nerwowego).

W przebiegu choroby, zwłaszcza w jej początkowym okresie, dominować mogą objawy ograniczone do poszczególnych narządów: nosa, zatok przynosowych, ucha środkowego, krtani, oka, oczodołu [2, 3, 4]. Podgłośniowe zwężenie tchawicy (PZT) może być jednym z pierwszych objawów ZW. Towarzyszyć może objawom układowym lub pojawiać się w okresie remisji choroby w innych narządach. Zaobserwowano, że PZT występuje 5 razy częściej, jeśli początek choroby przypada w okresie dzieciństwa w porównaniu z zachorowaniem w wieku dorosłym. Jest to powikłanie, które może doprowadzić do zgonu chorego w razie ostrego przebiegu i braku skutecznego leczenia [2, 3, 5].

W niniejszej pracy przedstawiono opis chorego na ZW o przebiegu układowym, u którego doszło do PZT, pomimo remisji objawów płucnych choroby.

### Opis przypadku

17-letni chłopiec został skierowany do Kliniki Otolaryngologii, a następnie Reumatologii Dziecięcego Szpitala Klinicznego z powodu narastającego od kilku miesięcy osłabienia, utraty masy ciała, stanów gorączkowych, z objawami zapalenia zatok przynosowych i ucha środkowego prawego (ból głowy, ropna wydzielina z nosa i ucha prawego), bez poprawy po 6-tygodniowym leczeniu ambulatoryjnym. Przy przyjęciu stan chorego oceniono jako średnio ciężki, występowała duszność wdechowo-wydechowa, napady suchego, męczącego kaszlu, stridor wdechowy, gorączka do 40°C, ból mięśni kończyn dolnych i stawów kolanowych. W badaniu przedmiotowym z odchyłen od normy stwierdzano: kacheksję (BMI 14,4 kg/m<sup>2</sup>), krwistą wydzielinę w przewodach nosowych i przewodzie słuchowym prawym z upośledzeniem słuchu, zaczerwienienie spojówki oka prawego, tachykardię zatokową do 150/min, nad polami płucnymi osłuchowo liczne furczenia, świsty i rżenia. W badaniach dodatkowych z odchyłen od normy obserwowano: niedokrwistość – hemoglobina 8,9 g/dL; leukocytozę z granulocytozą obojętnochłonną i limfopenią, podwyższone wskaźniki stanu zapalnego – odczyn opadania krwinek czerwonych (OB) 86 mm po godzinie, białko C-reaktywne (CRP) 10,3 mg/dL; w surowicy obniżone stężenie żelaza (13 µg/dL) i transferyny (130 mg/dL) oraz podwyższone ferrytyny (630 ng/mL). W badaniu ogólnym moczu stwierdzono białkomocz (78 mg/dL), w osadzie obecność licznych erytrocytów świeżych i wylugowanych, nielicznych leukocytów, określono

białkomocz dobowy (424 mg). W spirometrii stwierdzono obniżenie natężonej pojemności życiowej (FVC) – 3,92 L (80%) i natężonej objętości pierwszosekundowej (FEV1) – 3,41 L (75%). W badaniach immunologicznych wykazano obecność przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA) o typie C-ANCA w mianie 1 : 640, przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) o typie świecenia drobnopłamkowatym w mianie 1 : 80, nie wykryto przeciwciał antykardiolipinowych (aCl) ani toczniowego antykoagulantu (LAC). W badaniach bakteriologicznych z krwi wyhodowano gronkowca (*Staphylococcus cohnii*), w posiewie moczu pałeczkę okrężnicy. W mielogramie nie wykazano obecności komórek atypowych, szpik był bogatokomórkowy, zwracał uwagę zwiększony odsetek komórek plazmatycznych (3,2%). W badaniu radiologicznym (RTG) klatki piersiowej i ultrasonograficznym jamy brzusznej nie stwierdzono zmian patologicznych. W RTG zatok obocznych nosa opisano przyściennie nawarstwienia śluzówki w obu zatokach szczękowych. W badaniu tomografii komputerowej (TK) zatok wykryto obustronnie masywne zmiany polipowate w zatokach szczękowych, klinowych i sitowiu, niewielkie zmiany polipowate w lewej zatoce czołowej, zniesienie powietrzności komórek wyrostka sutkowatego prawego (z częściową destrukcją przegród kostnych) i lewego oraz jamy bębnekowej lewej. W TK szyi i płuc stwierdzono obrzęk błony śluzowej głośni oraz podgłośni, zmiany o charakterze „mlecznej szyby” i drobnoguzkowe w segmentach środkowo-dolnych prawego płuca, w obu płatach liczne rozsiane zmiany ogniskowe o gładkim obrysie (średnica do 17 mm), obie wnęki płucne poszerzone, węzłowe, policykliczne. Badanie histopatologiczne fragmentu błony śluzowej zatoki szczękowej wykazało obfite nacieki zapalne z limfocytów, plazmocytów i granulocytów kwasochłonnych, obojętnochłonnych, makrofagów i komórek olbrzymich wielojądrowych, z tendencją do angiotropizmu; obecne ogniska martwicy włóknikowatej oraz cechy włóknienia. Wykonano także biopsję nerki, w biopunkcie stwierdzono obecność kłębków w większości bez zmian mikroskopowych, w jednym kłębku były obecne zmiany segmentalne mogące odpowiadać martwicy jednej pętli.

Ustalono rozpoznanie ziarniniaka Wegenera w oparciu o kryteria kliniczne (zmiany zapalne w obrębie nosa, zatok przynosowych, krtani), radiologiczne (zmiany w obrazie RTG płuc), laboratoryjne (patologiczny osad moczu), serologiczne (obecne C-ANCA) i histopatologiczne.

W leczeniu zastosowano metyloprednizolon dożylnie przez 5 kolejnych dni w łącznej dawce 3100 mg oraz cyklofosfamid (CYC) dożylnie 800 mg jednorazowo, a następnie 5-krotnie w dawce 800 mg w odstępach 4-tygodniowych (łączna dawka 4,8 g). W leczeniu podtrzymującym stosowano prednizon w dawce 1 mg/kg (50 mg/dobę) ze stopniową redukcją dawki do 25 mg/dobę po 6 miesiącach leczenia, kotrimoksazol 480 mg/dobę przez 5 dni w tygodniu, propranolol 30 mg/dobę, profilaktykę osteoporozy i powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Utrzymywał się uporczywy kaszel, zwłaszcza w godzinach poran-

nych, z odkrztuszaniem ropnej wydzieliny, niedosłuch prawostronny, nie stwierdzano wydzieliny w przewodach nosowych. Pojawił się trądzik na skórze twarzy i klatce piersiowej, rozpoznano osteoporozę – w badaniu densytometrycznym kręgosłupa na poziomie L2–L4 wynik Z-score (-2,7), w RTG klatki piersiowej możliwość przebytego złamania żebra VI prawego – z tego powodu rozpoczęto leczenie bisfosfonianami.

Uzyskano poprawę stanu klinicznego, normalizację stężenia hemoglobiny i wskaźników stanu zapalnego, utrzymywała się leukocytoza oraz erytrocyturia przy prawidłowych parametrach funkcji nerek, zmniejszyło się miano C-ANCA (1 : 80). Po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia w kontrolnej TK zatok stwierdzano zmiany wysiękowe w jamie bębnowej prawej, brak poprawy w stosunku do TK wykonanej przed leczeniem. Wykonano także TK płuc, stwierdzając ustąpienie poprzednio opisywanych zmian patologicznych. Badanie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO) wykazało zmniejszenie pojemności dyfuzyjnej płuc (TLCO 50%) oraz cechy restrykcji (TLC 76%).

Po zakończeniu leczenia CYC, jako kontynuację leczenia immunosupresyjnego zastosowano azatioprynę (AZA) w dawce 2 mg/kg/dobę. W trakcie terapii AZA pojawiło się nasilenie duszności wdechowo-wydechowej, stridor krtaniowy, w badaniu laryngologicznym stwierdzono znaczny stopień PZT, bez cech zaostření choroby w innych lokalizacjach. Chory został przeniesiony do Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, gdzie w badaniu bronchofiberoskopowym uwidoczono bardzo wąskie PZT (zwężenie do 6 mm położone 16 mm poniżej strun głosowych), z odcinkowym pogrubieniem ściany tchawicy w TK. Wykonano sztywną bronchoskopię, ostrzyknięto metyloprednizolonem i poszerzono zwężenie tchawicy. Zabieg ten wykonywano 6-krotnie w odstępach 4-tygodniowych. Zalecono leczenie AZA 125 mg/dobę, prednizonem 30 mg/dobę ze stopniową redukcją dawki do 15 mg/dobę i kotrimoksazolem 2 × 480 mg/dobę. Wobec stabilizacji zmian, zdecydowano o zakończeniu zabiegów ostrzykiwania tchawicy.

Po kolejnych 3 miesiącach chory został przyjęty do Kliniki Reumatologii z powodu utrzymującego się bólu głowy, duszności spoczynkowej wdechowo-wydechowej ze stridorem. Nadal utrzymywała się leukocytoza, erytrocyturia, stwierdzono podwyższone OB i CRP, obecność C-ANCA (106,6 U/mL) oraz śladowego LAC. W leczeniu zastosowano metyloprednizolon dożylnie w dawce 500 mg przez 3 kolejne dni i kontynuowano doustnie prednizon 20 mg/dobę, AZA 150 mg/dobę oraz kotrimoksazol 480 mg co 2 dni. W badaniu laryngologicznym stwierdzono rozlane zapalenie błony śluzowej nosa. W TK potwierdzono wcześniej opisywane zmiany polipowate w zatokach przynosowych, zniesienie powietrzności wyrostka sutkowatego prawego, PZT, całkowitą regresję zmian płucnych. Po kolejnych 2 miesiącach leczenia przerwano terapię AZA z powodu braku oczekiwanego efektu terapeutycznego. Ze względu na dominującą duszność ze stridorem spowodowaną PZT,

w Klinice Otolaryngologii wykonano zabieg wycięcia błony podgłośniowej metodą laseroterapii, uzyskując bardzo dobry doraźny efekt leczenia.

Ze względu na utrzymywanie się objawów ogólnych (ból głowy, wydzielina ropna z nosa, ponownie narastanie duszności) i zmian laboratoryjnych (podwyższone wskaźniki procesu zapalnego, leukocytoza, erytrocyturia) zdecydowano o wznowieniu leczenia CYC w comiesięcznych dawkach dożylnych, utrzymując terapię prednizonem 20 mg/dobę i kotrimoksazolem 960 mg/dobę.

## Dyskusja

Przedstawiony opis ilustruje problem kliniczny miejscowego uszkodzenia okolicy podgłośniowej tchawicy, co powoduje realne zagrożenie życia chorego w przebiegu choroby układowej. Pomimo zastosowanego leczenia indukującego remisję, co spowodowało regresję zmian płucnych i stabilizację nerkowych, utrzymały się objawy ze strony górnych dróg oddechowych, powodując istotne pogorszenie jakości i zagrożenie życia chorego. Próby leczenia miejscowego nie przyniosły długotrwałej poprawy, jedynie efekt doraźny. Wydaje się, że w dalszym leczeniu konieczna jest intensyfikacja terapii ogólnoustrojowej w celu uzyskania skutecznej kontroli aktywności choroby.

Według obserwacji z piśmiennictwa, w przebiegu ZW objawy zajęcia górnych lub dolnych dróg oddechowych występują prawie u wszystkich chorych [3]. Ocenia się, że PZT pojawia u 10–23% chorych w trakcie choroby i jest związane z zapaleniem i obrzękiem błony śluzowej, a następnie włóknieniem poniżej strun głosowych, które wywołuje różnego stopnia zwężenie okolicy podgłośniowej (prawidłowy wymiar wewnętrzny przednio-tylny 18 mm, szerokość 23 mm) [2, 5, 6, 7]. Najczęstszymi objawami PZT jest duszność wysiłkowa, chrypka, kaszel, stridor, zmiana fonacji głosu. W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić uraz (np. intubacja), infekcję (np. gruźlica), nowotwór, podrażnienie środkami chemicznymi [2, 7].

Leczenie ZW jest uzależnione od rozległości i aktywności procesu w chwili rozpoznania. Zalecenia dotyczące terapii zostały ustalone przez Europejską Grupę Zapaleń Naczyń (European Vasculitis Study Group – EUVAS) [8]. Typowe leczenie indukujące remisję polega na skojarzonym stosowaniu CYC i glukokortykosteroidów (GKS). Postacie zlokalizowane lub wczesna systemowa bez objawów ogólnych mogą być leczone GKS i metotreksatem (MTX) lub CYC [2, 8]. Zwykle po 3–6 miesiącach leczenia u 80–90% chorych uzyskuje się zahamowanie aktywności choroby i kontynuuje się leczenie podtrzymujące AZA lub MTX oraz małymi dawkami GKS. W razie braku efektu lub nietolerancji AZA albo MTX, jako leczenie alternatywne można rozważać mykofenolat mofetilu lub leflunomid. W przypadkach opornych na terapię standardową można podejmować próby leczenia immunoglobuliną G, rituksimabem i lekami antyTNF [8, 9, 10, 11, 12, 13].



Powikłania miejscowe, jak PZT powstające w wyniku procesu zapalnego i bliznowacenia tkanek w trakcie gojenia, wymagają często leczenia zabiegowego stosowanego samodzielnie lub w połączeniu z leczeniem ogólnoustrojowym. Wśród metod udrażniających PZT stosowano mechaniczne poszerzanie światła tchawicy, laseroterapię (co umożliwia resekowanie ziarniny przez bronchofiberoskop), w niektórych przypadkach konieczne jest endoprotezowanie tchawicy lub tracheostomia [2, 14]. Opracowano także metodę dotchawiczego leczenia GKS podawanymi dośluzówkowo w ścianę tchawicy z następowym mechanicznym rozszerzeniem tchawicy [2, 6]. Niezwykle istotne staje się odróżnienie objawów aktywnej postaci ZW, wymagającej stosowania ogólnoustrojowego leczenia immunosupresyjnego i procedur zabiegowych, od postaci nieaktywnej, w której miejscowe zabiegi pozwolą na usunięcie uszkodzeń oraz poprawę jakości życia chorych.

### Piśmiennictwo

1. *Fauci A.S., Haynes B.F., Katz P., Wolf S.M.*: Wegener's granulomatosis: a prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* 1983, 98, 76–85.
2. *Wiater E.*: Zwężenie podgłośnia w przebiegu ziarniniakowości Wegenera. *Postęp Chir Głowy Szyi.* 2009, 2, 19–22.
3. *Rasmussen N.*: Management of the ear, nose, and throat manifestations of Wegener's granulomatosis: an otorhinolaryngologist's perspective. *Curr Opin Rheumatol.* 2001, 13, 3–11.
4. *Del Pero M.M., Sivasothy P.*: Vasculitis of the upper and lower airway. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009, 23, 403–417.
5. *Shah R.K.*: Wegener's granulomatosis of the pediatric airway: a case demonstrating a conservative management approach. *Am J Otolaryngol.* 2009, 30, 212–215.
6. *Pallisa E., Vilardell-Tarrés M.*: Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Lupus.* 2008, 17, 832–836.
7. *Blaivas A.J., Strauss W., Yudd M.*: Subglottic stenosis as a complication of Wegener's granulomatosis. *Prim Care Respir J.* 2008, 17, 114–116.
8. *Lapraik C., Watts R., Bacon P., Carruthers D., Chakravarty K., D'Cruz D. et al.*: BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology.* 2007, 46, 1615–1616.
9. *Hellmich B., Lamprecht P., Gross W.L.*: Advances in the therapy of Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006, 18, 25–32.
10. *Brihaye B., Aouba A., Pagnoux C., Cohen P., Lacassin F., Guillemin L.*: Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2007, 25, 23–27.
11. *Seo P., Specks U., Keogh K.A.*: Efficacy of rituximab in limited Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *J Rheumatol.* 2008, 35, 2017–2023.
12. *Del Pero M., Chaudhry A., Jones R.B., Sivasothy P., Jani P., Jayne D.*: B-cell depletion with rituximab for refractory head and neck Wegener's granulomatosis: a cohort study. *Clin Otolaryngol.* 2009, 34, 328–335.
13. *Jayne D.*: Review article: Progress of treatment in ANCA-associated vasculitis. *Nephrology.* 2009, 14, 42–48.
14. *Hernández-Rodríguez J., Hoffman G.S., Koenig C.L.*: Surgical interventions and local therapy for Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010, 22, 29–36.

HANNA PRZEPIERA-BĘDZAK, IWONA BRZOSKO, MAŁGORZATA PEREGUD-POGORZELSKA<sup>1</sup>,  
MAREK WÓDECKI, MAREK BRZOSKO

## ZMIANY W UKŁADZIE SERCOWO-NACZYNIOWYM W PRZEBIEGU SERONEGATYWNYCH SPONDYLOARTROPATII ZAPALNYCH

### CARDIOVASCULAR MANIFESTATIONS OF SERONEGATIVE INFLAMMATORY SPONDYLOARTHRITIS

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie  
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin  
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PAM Marek Brzoso

<sup>1</sup> Klinika Kardiologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie  
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-11 Szczecin  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Zdzisław Kornacewicz-Jach

#### Summary

Cardiovascular manifestations of seronegative spondyloarthropathies represent an important clinical problem which has not been fully elucidated. Clinically significant cardiovascular symptoms are present in 10% of patients with ankylosing spondylitis (AS), usually in the case of long-standing disease. The following echocardiographic abnormalities have been reported in AS: ascending aortitis, aortic insufficiency (1–34%), mitral insufficiency (1–76%), mitral valve prolapse (5.7–10%), and diastolic dysfunction (20–50%). Abnormalities of the cardiac conduction system may develop in 1% to 33% of AS patients as a consequence of postinflammatory scarring of the myocardium.

Cardiovascular diseases are the leading cause of death (36.2%) of patients with psoriatic arthritis (PsA). The risk of death in PsA is 1.3 times greater than in the general population. The following echocardiographic abnormalities can be seen in PsA: fibrinous pericarditis (18.2%), myocarditis (15.9%), and valvular disease (5.7%). Diastolic dysfunction in PsA correlates with the presence of articular lesions and duration of psoriasis.

The importance of a thorough investigation of the cardiovascular system in patients with seronegative spondyloarthropathies is emphasized.

**Key words:** cardiovascular manifestations – ankylosing spondylitis – psoriatic arthritis.

#### Streszczenie

Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym w przebiegu seronegatywnych spondyloartropatii zapalnych stanowią istotny problem kliniczny, który nie został dokładnie poznany.

W zeszytywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) istotne klinicznie zmiany w układzie sercowo-naczyniowym stwierdza się u ok. 10% chorych, zwykle u tych z wieloletnią chorobą. W przebiegu ZZSK opisywano następujące zmiany w badaniu echokardiograficznym: zapalenie aorty wstępującej, niedomykalność zastawki aortalnej (1–34%), niedomykalność zastawki mitralnej (1–76%), wypadanie płatków zastawki mitralnej (5,7–10%), zaburzenia funkcji rozkurczowej (20–50%). Zmiany w układzie bodźco-przewodzącym są wynikiem pozapalnego zbliźnowienia tkanki mięśnia sercowego. Zaburzenia przewodnictwa stwierdzono u 1–33% chorych na ZZSK.

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią główną przyczynę zgonów (36,2%) chorych na łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS). Ryzyko zgonu chorych na ŁZS z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego jest 1,3 razy większe w porównaniu z populacją ogólną. W badaniach echokardiograficznych chorych na ŁZS stwierdzono następujące zaburzenia: włókniejące zapalenie osierdzia (18,2%), zapalenie mięśnia sercowego (15,9%), zmiany zastawkowe (5,7%). U chorych na ŁZS opisywano również występowanie dysfunkcji rozkurczowej, które korelowało

z obecnością zmian stawowych i czasem trwania zmian łuszczycowych.

Celem pracy było podkreślenie znaczenia diagnostyki kardiologicznej w wykrywaniu zmian pozastawowych u chorych na seronegatywne spondyloartropatie zapalne.

**H a s ł a:** zmiany w układzie sercowo-naczyniowym – zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa – łuszczycowe zapalenie stawów.

\*

Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym w przebiegu seronegatywnych spondyloartropatii zapalnych stanowią istotny problem kliniczny, który nie został dokładnie poznany. Wiedza na temat zmian w układzie sercowo-naczyniowym w przebiegu zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) jest znaczna, natomiast niewiele jest danych w piśmiennictwie dotyczących tego problemu w przebiegu innych seronegatywnych spondyloartropatii zapalnych, w tym m.in. łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS).

W ZZSK istotne klinicznie zmiany w układzie sercowo-naczyniowym stwierdza się u ok. 10% chorych, zwykle u tych z długotrwałą chorobą. Subkliniczne zmiany mogą jednak występować u 80% chorych [1, 2]. Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym mogą przebiegać również jako oddzielna jednostka chorobowa związana z obecnością antygenu HLAB27. W przebiegu ZZSK mogą występować zmiany we wszystkich strukturach serca, dużych naczyniach oraz układzie bódźco-przewodzącym [1, 2, 3, 4].

Najczęściej występują zmiany w aorcie wstępującej, doprowadzając do destrukcji pierścienia zastawki i jej niedomykalności (1–16% chorych). Niedomykalność aortalna stwierdzana badaniem echokardiograficznym występuje u ok. 4% chorych z krótkim czasem trwania choroby (poniżej 15 lat), częstość występowania wzrasta do 10% u chorych z czasem trwania choroby powyżej 30 lat. Rzadziej opisywane są zmiany w obrębie zastawki mitralnej, takie jak niedomykalność (1–6%), wypadanie płatków zastawki mitralnej (5,7–10%) [1, 2, 3]. W grupie chorych na młodzieńczą postać ZZSK niewielką niedomykalność mitralną stwierdzono u 5–10% chorych [5].

Zapalenie osierdzia w przebiegu ZZSK występuje rzadko. Pogrubienie osierdzia stwierdzono u 7,5% chorych, płyn w worku osierdziowym u 5%, a pogrubienie przegrody międzykomorowej u 2,5% [3].

Zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory występują znacznie częściej u chorych na ZZSK w porównaniu z grupą kontrolną [4, 6]. Wczesne zaburzenia rozkurczowe lewej komory badaniem echokardiograficznym stwierdzono u 20–50% chorych na ZZSK. Nie stwierdzono zależności między wystąpieniem tego zaburzenia a wiekiem, czasem trwania choroby oraz klinicznymi i radiologicznymi wykładnikami aktywności zapalnej ZZSK [4].

W badaniach własnych dotyczących występowania zmian w badaniu echokardiograficznym, przeprowadzonych w grupie 38 chorych na ZZSK (35 mężczyzn, 3 kobiety),

średnia wieku badanych wynosiła  $51 \pm 11$  lat, a średni czas trwania choroby wynosił  $16 \pm 9$  lat. Zaobserwowano istotnie częstsze występowanie nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym niż w grupie kontrolnej. Niedomykalność zastawki mitralnej stwierdzono u 76% chorych oraz u 40% badanych grupy kontrolnej ( $p = 0,003$ ). Pacjenci z wypadaniem płatków zastawki mitralnej w porównaniu z grupą bez zmian byli młodszy i mieli większą aktywność choroby mierzoną indeksem BASG. Niedomykalność zastawki aortalnej stwierdzono u 34% pacjentów i 8% badanych grupy kontrolnej ( $p = 0,01$ ). Pacjenci z niedomykalnością zastawki aortalnej w porównaniu z grupą bez zmian byli starsi i mieli mniejszą aktywność choroby mierzoną indeksem BASG. U 34% chorych stwierdzono zwiększoną ilość płynu w worku osierdziowym [7, 8].

Zaburzenia przewodzenia występujące w przebiegu ZZSK prawdopodobnie są wynikiem włóknienia podaortalnego, które prowadzi do uszkodzenia węzła łączącego przedsionkowo-komorowego, proksymalnego odcinka pęczka Hisa i jego odnóg. Zwłóknienie w układzie bódźco-przewodzącym doprowadza do powstania bloków przedsionkowo-komorowych pierwszego, drugiego i trzeciego stopnia, bloków odnóg pęczka Hisa, bloków wiązek. Zaburzenia przewodnictwa stwierdzane są u 1–33% chorych na ZZSK, blok przedsionkowo-komorowy u 7,5%; blok odnogi pęczka Hisa u 12,5% [6, 9, 10, 11, 12].

W badaniach własnych dotyczących występowania zmian w 24-godzinym badaniu elektrokardiograficznym metodą Holtera, przeprowadzonych w grupie 31 chorych na ZZSK (26 mężczyzn, 5 kobiet), średnia wieku wynosiła  $50,5 \pm 13,64$  lat, a średni czas trwania choroby  $16,6 \pm 10,33$  lat. Chorzy na ZZSK w porównaniu z grupą kontrolną mieli dłuższe czasy trwania następujących odstępów: PQ; ST; QT oraz dłuższy czas trwania załamków P, T i zespołów ORS (tab. 1). U 11 chorych stwierdzono nieprawidłowości w zapisie EKG metodą Holtera, u 2 bloki przedsionkowo-komorowe (A-V), u 1 blok prawej odnogi pęczka Hisa, a u 1 złożone zaburzenia rytmu serca i zaburzenia przewodzenia (skurcze dodatkowe komorowe, pauzy, bigeminie) [12].

**Tabela 1. Porównanie średnich wartości parametrów elektrokardiograficznych u chorych na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa i w grupie kontrolnej**

**Table 1. Electrocardiographic parameters (mean values) in patients with ankylosing spondylitis and in the control group**

| Parametry elektrokardiograficzne<br>Electrocardiographic parameters | Grupa badana<br>Study group | Grupa kontrolna<br>Control group | p     |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-------|
| QRS                                                                 | 94,5                        | 83,6                             | 0,069 |
| P                                                                   | 86,5                        | 80,9                             | 0,211 |
| PQ                                                                  | 163,9                       | 150,9                            | 0,081 |
| ST                                                                  | 116,8                       | 110,4                            | 0,49  |
| T                                                                   | 143,2                       | 164,5                            | 0,004 |
| QTc                                                                 | 391,6                       | 385,2                            | 0,446 |
| QT min.                                                             | 315,8                       | 334,5                            | 0,058 |
| QT max.                                                             | 359,4                       | 367,3                            | 0,524 |

Czynnik nekrozy guza alfa (TNF- $\alpha$ ) jest cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym w przebiegu ZZSK. Wykonano oznaczenia stężenia w surowicy rozpuszczalnych receptorów TNF- $\alpha$  – sTNF-R(60kDa) i sTNF-R(80kDa) w grupie 35 chorych na ZZSK (29 mężczyzn, 6 kobiet) i oceniono ich związek z występowaniem zmian w układzie sercowo-naczyniowym. Średnia wieku badanych wynosiła  $52,3 \pm 10,8$  lat; średni czas trwania choroby  $16,3 \pm 10,09$  lat. Wykazano jedynie istotną ujemną korelację między wiekiem chorych a stężeniem sTNF-R(80kDa) – tabela 2. Wykazano, że stężenia w surowicy rozpuszczalnych receptorów sTNF-R(60kDa) i sTNF-R(80kDa) nie mają związku z występowaniem zmian w sercu u chorych na ZZSK [13].

Tabela 2. Wyniki analizy korelacji między stężeniem sTNF-R(80kDa) i sTNF-R(60kDa) a frakcją wyrzutową, wiekiem chorych oraz indeksami aktywności choroby

Table 2. Correlations between sTNF-R(80kDa), sTNF-R(60kDa), ejection fraction, age, and indices of disease activity

| Badany parametr<br>Parameter | sTNF-R(80kDa) | P    | sTNF-R(60kDa) | P  |
|------------------------------|---------------|------|---------------|----|
| EF                           | 0,15          | NS   | 0,05          | NS |
| Wiek / Age                   | -0,30         | 0,05 | -0,19         | NS |
| BASFI                        | 0,03          | NS   | -0,11         | NS |
| BASDAI                       | -0,09         | NS   | -0,04         | NS |
| BASG-t                       | 0,11          | NS   | 0,26          | NS |
| BASG-6                       | -0,11         | NS   | 0,08          | NS |
| BASMI                        | -0,20         | NS   | -0,14         | NS |

U chorych na ZZSK opisywano obniżenie aktywności przywspółczulnej objawiające się przyspieszoną czynnością serca oraz hipotonią ortostatyczną. Zmiany te występowały istotnie częściej w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto były większe u chorych ze zwiększoną aktywnością choroby mierzoną indeksem BASDAI, stężeniem CRP i wartością OB [14]. U 20% chorych na ZZSK rozpoznaje się nadciśnienie tętnicze, a u 17,5% chorobę niedokrwienną serca [3].

Niewiele jest danych na temat zmian w układzie sercowo-naczyniowym u chorych na ŁZS. Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią główną przyczynę zgonów (36,2%) chorych na ŁZS. Ryzyko zgonu chorych na ŁZS z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego jest 1,3 razy większe w porównaniu z populacją ogólną [15].

W badaniach echokardiograficznych chorych na ŁZS stwierdzono następujące zaburzenia: włókniejące zapalenie osierdzia u 18,2% chorych, zapalenie mięśnia sercowego u 15,9 %, a zmiany zastawkowe u 5,7%. U chorych na ŁZS opisywano również istotnie częstsze występowanie dysfunkcji rozkurczowej, które korelowało z obecnością zmian stawowych i czasem trwania zmian łuszczykowych [16, 17, 18].

W badaniach własnych dotyczących występowania zmian w badaniu echokardiograficznym, przeprowadzonych w grupie 48 chorych na ŁZS (28 kobiet, 20 mężczyzn), średnia wieku wynosiła  $50,7 \pm 11,1$  lat, a średni czas trwania choroby  $7,3 \pm 6,1$  lat. Zaobserwowane zmiany zestawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Zmiany w badaniu echokardiograficznym u chorych na łuszczykowe zapalenie stawów

Table 3. Echocardiographic abnormalities in patients with psoriatic arthritis

| Typ zaburzenia / Type of abnormality                                                | Procent chorych<br>Percent of patients (%) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Dysfunkcja rozkurczowa o typie restrykcji<br>Restriction-type diastolic dysfunction | 26,7                                       |
| Zaburzenia funkcji skurczowej (EF < 55%)<br>Systolic dysfunction (EF < 55%)         | 16,7                                       |
| Niedomykalność zastawki aortalnej<br>Aortic insufficiency                           | 36,7                                       |
| Niedomykalność zastawki mitralnej<br>Mitral insufficiency                           | 16,7                                       |

Wykazano dodatnią korelację między wartościami EF a stężeniem SAA ( $p = 0,05$ ), VEGF ( $p = 0,05$ ) i liczbą płytek krwi ( $p = 0,05$ ). Pacjenci z niedomykalnością mitralną w porównaniu z grupą chorych bez zmian mieli mniejszą aktywność choroby ocenianą następującymi indeksami: BASG ( $p < 0,01$ ), BASDAI ( $p = 0,01$ ), BASFI ( $p < 0,05$ ) oraz stężeniem VEGF ( $p = 0,1$ ). Pacjenci z zaburzeniem funkcji rozkurczowej w porównaniu z grupą chorych bez zmian mieli mniejszą aktywność choroby mierzoną stężeniem VEGF ( $p = 0,1$ ). Wykazano ujemną korelację między występowaniem niedomykalności aortalnej a liczbą płytek krwi ( $p = 0,05$ ) i stężeniem SAA ( $p = 0,1$ ) oraz ujemną korelację między występowaniem niedomykalności mitralnej a liczbą płytek krwi ( $p = 0,01$ ) i czasem trwania choroby ( $p = 0,1$ ) [19].

W przebiegu ŁZS może dochodzić do rozwoju amyloidozy wtórnej, która może powodować zmiany w naczyniach wieńcowych i wtórne niedokrwienie mięśnia sercowego, jak i uszkodzenie układu bódźco-przewodzącego [20, 21].

W wykonanym 24-godzinny badaniu elektrokardiograficznym metodą Holtera w grupie 15 chorych na ŁZS (11 kobiet, 4 mężczyzn) średnia wieku wynosiła  $52,2 \pm 11,1$  lat, a średni czas trwania choroby  $7,5 \pm 6,1$  lat, stwierdzono następujące zmiany: u 1 chorego blok przedsionkowo-komorowy trzeciego stopnia, u 1 chorej blok prawej odnogi pęczka Hisa, u 11 – skurcze dodatkowe nadkomorowe, a u 2 – skurcze dodatkowe komorowe i nadkomorowe. Pacjent z blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia miał 55 lat, postać obwodową choroby, wysoką aktywność zapalną choroby mierzoną wartością OB i stężeniem CRP oraz długi czas trwania choroby (20 lat). Natomiast pacjentka z blokiem prawej odnogi pęczka Hisa miała 28 lat, również postać obwodową choroby oraz niewielką aktywność zapalną choroby i krótki czas trwania choroby (5 lat).

Opisywano również zwiększoną częstość występowania choroby niedokrwiennej serca, miażdżycy, zastoinowej niewydolności serca, zaburzeń lipidowych i nadciśnienia tętniczego u chorych na ŁZS [18].

Na podstawie danych z piśmiennictwa oraz własnych wyników badań należy podkreślić, że zmiany w układzie



sercowo-naczyniowym u chorych na seronegatywne spondyloartropatie zapalne stanowią istotny problem kliniczny. Diagnostyka kardiologiczna ma duże znaczenie w wykrywaniu zmian pozastawowych w tej grupie chorych. Wczesne wykrycie zmian w obrębie zastawek lub zaburzeń przewodzenia, szczególnie u chorych bez objawów klinicznych, pozwoli na zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjenci z niedomykalnością aortalną wymagają systematycznej kontroli kardiologicznej celem ustalenia wskazań do ewentualnego leczenia operacyjnego.

## Piśmiennictwo

1. Roldan C.A., Chavez J., Wiest P.W., Qualls C.R., Crawford M.H.: Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol.* 1998, 32 (5), 1397–1404.
2. Przepiera-Będzak H., Peregud-Pogorzelska M., Brzosko I., Wojtarowicz A., Brzosko M., Kornacewicz-Jach Z.: Zmiany w sercu w przebiegu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. *Pol Prz Kard.* 2004, 6 (3), 3345–3348.
3. Alves M.G., Espiritio-Santo J., Queiroz M.V., Madeira H.: Cardiac alterations in ankylosing spondylitis. *Angiology.* 1988, 39, 567–571.
4. Crowley J.J., Donnelly S.M., Tobin M., Fitzgerald O., Bresnihan B., Maurer B.J. et al.: Doppler echocardiographic evidence of left ventricular diastolic dysfunction in ankylosing spondylitis. *Am J Cardiol.* 1993, 71 (15), 1337–1340.
5. Stamato T., Laxer R. M., de Freitas C., Gow R., Silverman E.D., Luy L. et al.: Prevalence of cardiac manifestations of juvenile ankylosing spondylitis. *Am J Cardiol.* 1995, 75 (10), 744–746.
6. Yildirim A., Aksoyok S., Calguneri M., Oto A., Kes S.: Echocardiographic evidence of cardiac involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2002, 21 (2), 129–134.
7. Przepiera-Będzak H., Peregud-Pogorzelska M., Brzosko M., Brzosko I., Płońska E., Kornacewicz-Jach Z.: Występowanie wybranych zmian w badaniu echokardiograficznym u chorych na zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa w zależności od aktywności choroby. *Pol Merkur Lekarski.* 2006, 20 (117), 296–298.
8. Peregud-Pogorzelska M., Przepiera-Będzak H., Kaźmierczak J., Brzosko M., Brzosko I., Płońska E. et al.: Echokardiograficzna ocena zmian w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. *Folia Cardiol.* 2005, 12 (3), 221–228.
9. O'Neill T.W., King G., Graham I.M., Molony J., Bresnihan B.: Echocardiographic abnormalities in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1992, 51 (5), 652–654.
10. Bergfeldt L., Edhag O., Vallin H.: Cardiac conduction disturbances, an underestimated manifestation in ankylosing spondylitis. A 25-year follow-up study of 68 patients. *Acta Med Scand.* 1982, 212 (4), 217–223.
11. Bergfeldt L., Vallin H., Edhag O.: Complete heart block in HLA B27 associated disease. Electrophysiological and clinical characteristics. *Br Heart J.* 1984, 51, 184–188.
12. Kaźmierczak J., Peregud-Pogorzelska M., Biernawska J., Przepiera-Będzak H., Gorący J., Brzosko I. et al.: Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in patients with ankylosing spondylitis. *Angiology.* 2007/2008, 58 (6), 751–756.
13. Przepiera-Będzak H., Peregud-Pogorzelska M., Brzosko M., Kornacewicz-Jach Z.: Zmiany w sercu a stężenie rozpuszczalnych receptorów sTNF-R (60 kDa) i sTNF-R (80 kDa) u chorych na zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. *Reumatologia.* 2004, 42 (2), 242.
14. Toussirot E., Bahjaoui-Bouhaddi M., Poncet J.C., Cappelle S., Henriot M.T., Wendling D. et al.: Abnormal autonomic cardiovascular control in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1999, 58, 481–487.
15. Wong K., Gladman D.D., Husted J., Long J.A., Farewell V.T.: Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum.* 1997, 40, 1868–1872.
16. Badokin V.V., Kotelnikova G.P.: The heart damage in patients with psoriatic arthritis. *Ter Arkh.* 2004, 76 (5), 56–61.
17. Saricaoglu H., Gullulu S., Bulbul Baskan E., Cordan J., Tunalı S.: Echocardiographic findings in subjects with psoriatic arthropathy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003, 17 (4), 414–417.
18. Han C., Robinson D.W. Jr, Hackett M.V., Paramore L.C., Fraeman K.H., Bala M.V.: Cardiovascular Disease and Risk Factors in Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 2006, 33, 2167–2172.
19. Przepiera-Będzak H., Brzosko I., Peregud-Pogorzelska M., Brzosko M., Kornacewicz-Jach Z.: Echocardiographic findings according to disease activity in patients with psoriatic arthritis. In: 1<sup>st</sup> World Psoriasis and Psoriatic Arthritis Conference, Stockholm, Sweden, May 31–June 4. Abstract. [B.m. 2006] abstr. 62.
20. Klunemann H., Schneider J., Linke R.P., Stey C., Schroder S.: Fatal generalized AA amyloidosis in mutilating psoriatic arthropathy. *Pathologie.* 1994, 15 (6), 366–371.
21. Kochbati S., Ben Miled M., Boussema F., Ketari S., Ben Maatallah Kochbati A., Kraiem S. et al.: Cardiac involvement in spondylarthropathies. *Tunis Med.* 2004, 82 (12), 1082–1090.

DOMINIK MAJEWSKI, MARIUSZ PUSZCZEWICZ, ALEKSANDRA KOŁCZEWSKA

## DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA ZAPALENIA MIĘŚNI – OPIS PRZYPADKU

### DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF POLYMYOSITIS. CASE REPORT

Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/147, 61-545 Poznań  
Kierownik: dr hab. n. med. *Mariusz Puszczewicz*

#### Summary

*Introduction:* Polymyositis is a connective tissue disease of unknown etiology. Autoimmune processes in genetically predisposed individuals play an important role in the pathogenesis of this disease. It is suspected that environmental factors operate in the initiation of the autoimmune response. The differential diagnosis of polymyositis should take into consideration various disorders presenting with muscular lesions or weakness.

*Case reports:* Our 33-year-old female was referred in 2010 to the Department of Rheumatology, Rehabilitation, and Internal Medicine, Poznań University of Medical Sciences, with suspected polymyositis. She reported symptoms of upper airway infection in December 2009 with muscle tenderness in the pelvic and pectoral girdles and the dorsum. An antibiotic was administered but aggravation of symptoms was noted instead. She was hospitalized with muscle weakness and elevated CPK (16300 U/L), LDH (2322 IU/L), aminotransferases, ESR, and CRP. Other causes of muscular lesions or weakness were ruled out. Polymyositis was tentatively diagnosed by a rheumatologist and the patient was started on non-steroid anti-inflammatory agents. After one week in hospital, improvement in the general condition and normalization of laboratory tests were noted (CPK and LDH activities declined). The patient was referred to our Department for further investigation and treatment.

Basing on the anamnesis, physical examination, and laboratory findings, and taking into consideration that the patient quickly improved and the tests normalized without glucocorticoids, we decided against the diagnosis of polymyositis.

*Conclusions:* Our differential diagnosis attributed the symptoms of inflammatory muscle disease to an infectious

or chemical factor or to a malignancy as the primary condition.

**Key words:** polymyositis – viral infections – neoplastic diseases.

#### Streszczenie

*Wstęp:* Zapalenie wielomięśniowe jest układową chorobą tkanki łącznej o nieznannej etiologii. W patogenezie choroby istotne znaczenie mają procesy autoimmunizacji, do wystąpienia których dochodzi u osób predysponowanych genetycznie. W zapoczątkowaniu mechanizmów autoimmunologicznych podejrzewa się udział czynników środowiskowych. W rozpoznaniu różnicowym zapalenia wielomięśniowego należy wziąć pod uwagę wiele stanów chorobowych, w których dochodzi do uszkodzenia mięśni lub ich osłabienia.

*Opis przypadku:* Chora, lat 33, została skierowana w 2010 r. do Kliniki Reumatologiczno-Rehabilitacyjnej i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z podejrzeniem zapalenia wielomięśniowego. W grudniu 2009 r. u chorej wystąpiły cechy infekcji górnych dróg oddechowych, bóle mięśni grzbietu, obręczy biodrowej i barkowej. W leczeniu zastosowano wówczas antybiotyk, który spowodował nasilenie objawów chorobowych. Podczas hospitalizacji w szpitalu w Poznaniu stwierdzono osłabienie siły mięśniowej, a w badaniach dodatkowych: wysoką aktywność CPK (16300 U/L) i LDH (2322 IU/L), aminotransferaz, przyspieszony OB, podwyższone stężenie CRP. Wykluczono wówczas choroby mogące być przyczyną uszkodzenia lub osłabienia mięśni. Po konsultacji reumatologicznej wysunięto podejrzenie zapalenia wielomięśniowego.

Po tygodniu hospitalizacji i leczeniu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi obserwowano poprawę samopoczucia i normalizację badań laboratoryjnych (spadek aktywności CPK i LDH). Chorą przekazano do Kliniki celem dalszej diagnostyki i leczenia.

Na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego i badań dodatkowych, ze względu na szybką poprawę samopoczucia oraz normalizację parametrów laboratoryjnych bez leczenia GKS i brak cech autoimmunizacji (brak obecności autoprzeciwciał), nie znaleziono wystarczających podstaw do rozpoznania zapalenia wielomięśniowego i włączenia leczenia.

*Wnioski:* W prezentowanym przypadku w rozpoznaniu różnicowym rozważano czynnik infekcyjny lub chemiczny będący przyczyną zapalenia mięśni lub występowanie procesu nowotworowego jako choroby podstawowej.

**H a s ł a:** zapalenie wielomięśniowe – infekcje wirusowe – choroby nowotworowe.

## Wstęp

Zapalenie wielomięśniowe jest układową chorobą tkanki łącznej o nieznanej etiologii. W patogenezie choroby istotne znaczenie mają procesy autoimmunizacji, do wystąpienia których dochodzi u osób predysponowanych genetycznie. W zapoczątkowaniu mechanizmów autoimmunologicznych podejrzewa się udział czynników środowiskowych, takich jak infekcje. Choroba cechuje się przede wszystkim zmianami zapalnymi w mięśniach poprzecznie prążkowanych obręczy barkowej i biodrowej oraz grzbietu, prowadzącymi do ich osłabienia. W przebiegu zapalenia wielomięśniowego dochodzić może również do zajęcia mięśnia sercowego, zmian śródmiąższowych w płucach czy zmian naczyniowych. W rozpoznaniu różnicowym tej rzadkiej choroby, jaką jest zapalenie wielomięśniowe, należy wziąć pod uwagę wiele stanów chorobowych, w których dochodzi do uszkodzenia mięśni lub ich osłabienia [1].

## Opis przypadku

W niniejszej publikacji przedstawiono przypadek chorej 33-letniej kobiety, która została skierowana w 2010 r. do Kliniki Reumatologiczno-Rehabilitacyjnej i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z podejrzeniem zapalenia wielomięśniowego. W grudniu 2009 r. u chorej wystąpiły cechy infekcji górnych dróg oddechowych, bóle mięśni grzbietu, obręczy biodrowej i barkowej uniemożliwiające samodzielne poruszanie się oraz normalną aktywność życiową. Dolegliwości rozpoczęły się ok. 2 tygodnie po rozpoczęciu pracy w chłodni (w temperaturze ok. 0°C), którą chora wykonywała przez 12 godzin dziennie i 7 dni w tygodniu. Rozpoznano wówczas infekcję górnych dróg oddechowych, a w leczeniu zastosowano antybiotyk, który

spowodował nasilenie objawów chorobowych. Chora została skierowana do szpitala w Poznaniu, gdzie stwierdzono osłabienie siły mięśniowej z bolesnością mięśni kończyn górnych i dolnych, a na przedramieniu oraz podudziach nieswoiste zmiany skórne grudkowo-rumieniowe. W badaniach dodatkowych zaobserwowano wówczas wysoką aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) – 9615 IU/L, dehydrogenazy mleczanowej (LDH) – 1671 IU/L, aminotransferazy alaninowej (AlAT) – 199 IU/L, aminotransferazy asparaginowej (AspAT) – 575 IU/L, podwyższone stężenie CRP (19,7 mg/dL), hipertriglicydemie (424 mg/dL), natomiast nie stwierdzono odchyłań w morfologii krwi obwodowej oraz innych podstawowych badaniach biochemicznych. Po kilku dniach hospitalizacji w kontrolnych badaniach laboratoryjnych odnotowano wzrost aktywności „enzymów mięśniowych” świadczący prawdopodobnie o postępującej miolizie (maksymalne wartości LDH – 2332 IU/L, CPK – 16300 IU/L, AlAT – 261 IU/L, AspAT – 744 IU/L) oraz nadpłytkowość (płytki krwi 662 G/L). Kontynuowano diagnostykę i na podstawie przeprowadzonych badań wykluczono wiele chorób mogących być przyczyną uszkodzenia lub osłabienia mięśni u chorej. Prawidłowo wypadły testy oceniające zakażenie włośnicą, toksokarozą, kiłą, wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C, wirusem HIV, a oznaczone wartości markerów chorób nowotworowych (CEA oraz AFP) mieściły się w granicach normy, podobnie jak badanie tyreotropiny. W badaniu rentgenowskim klatki piersiowej nie stwierdzono odchyłań od stanu prawidłowego, w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej zidentyfikowano jedynie złóg średnicy 7 mm w nerce prawej, w badaniu elektromiograficznym opisano zmiany, jak w fazie zejściowej zapalenia mięśni. W wyniku konsultacji ginekologicznej stwierdzono u chorej wyciek z piersi prawej, zlecono oznaczenie stężenia prolaktyny, które okazało się prawidłowe, zalecono konsultację onkologiczną i wykonanie USG piersi. W wyniku konsultacji reumatologicznej wysunięto podejrzenie zapalenia wielomięśniowego, oznaczono markery serologiczne układowych chorób tkanki łącznej i układowych zapaleń naczyń, nie stwierdzono jednak obecności przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA), przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), w tym przeciwciał przeciw następującym antygenom jądrowym: RNP, Sm, SS-A, SS-B, Ro-52, Scl-70, PM-Scl, Jo-1, CENP-B, PCNA, dsDNA, nukleosomom, histonom, rybosomalnemu białku P, AMA M2. Po tygodniu hospitalizacji i leczeniu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi obserwowano poprawę samopoczucia chorej oraz normalizację badań laboratoryjnych (spadek aktywności CPK i LDH). Chorą przekazano do Kliniki celem dalszej diagnostyki i leczenia.

Przy przyjęciu do Kliniki Reumatologiczno-Rehabilitacyjnej i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu w lutym 2010 r. chora zgłaszała utrzymujące się bóle mięśni kończyn dolnych utrudniające wchodzenie po schodach, jednak o znacznie mniejszym nasileniu. W badaniu przedmiotowym stwierdzono nieznaczne osłabienie siły mięśni kończyn



dolnych, natomiast w badaniach dodatkowych nadpłytkowość (PLT 693 G/L), LDH 860 U/L, CPK 287 U/L, AlAT 59 U/L, AspAT 44 U/L, aktywność aldolazy, OB oraz CRP mieściły się w granicach normy, wykluczono toksoplazmozę. Ze względu na wynik wcześniejszej konsultacji ginekologicznej oznaczono markery nowotworowe typowe dla raka piersi (CA 15-3 oraz CA 125), nie stwierdzając odchyłań od normy. Na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego oraz badań dodatkowych nie znaleziono wystarczających podstaw do rozpoznania zapalenia wielomięśniowego i włączenia leczenia. Zalecono chorej wykonanie kontrolnych badań laboratoryjnych (morfologia, OB, CPK, LDH, AlAT, AspAT) za miesiąc oraz kontrolę w Poradni Ginekologicznej i Onkologicznej z wykonaniem badania USG piersi i ponowną hospitalizację w Klinice za 3 miesiące celem oceny stanu klinicznego i powtórzenia badań serologicznych.

## Dyskusja

W prezentowanym przypadku obraz kliniczny był dość typowy dla zapalenia wielomięśniowego, podobnie jak wiele odchyłań w badaniach dodatkowych świadczących o uszkodzeniu mięśni. Jednak ze względu na szybką poprawę samopoczucia chorej i normalizację parametrów laboratoryjnych bez leczenia glikokortykosteroidami oraz brak cech autoimmunizacji (brak obecności autoprzeciwciał) nie zdecydowano się na rozpoznanie układowej choroby tkanki łącznej i zastosowanie typowego leczenia. W rozpoznaniu różnicowym brano pod uwagę wiele stanów chorobowych, w których dochodzi do uszkodzenia mięśni lub ich osłabienia. Rozważano między innymi czynnik infekcyjny lub chemiczny będący przyczyną zapalenia mięśni lub występowanie procesu nowotworowego jako choroby podstawowej.

W przebiegu wielu infekcji wirusowych, bakteryjnych czy pasożytniczych (zwłaszcza włośnicy, toksoplazmozy) dochodzić może do uszkodzenia mięśni i wystąpienia związanych z tym procesem objawów [2]. Infekcja taka jest prawdopodobna, gdyż praca chorej w chłodni polegała na pakowaniu surowego mięsa, ponadto wykonywana była w niesprzyjających warunkach temperaturowych i przez wiele godzin w ciągu dnia, co sprzyja osłabieniu odporności. Wykonane w trakcie diagnostyki oraz przedstawione powyżej testy pozwoliły wykluczyć znaczną część z tych chorób u opisywanej pacjentki, ale jednak, choć nie jest znany konkretny czynnik zakaźny, to infekcje wirusowe mogą być odpowiedzialne za inicjowanie odpowiedzi autoimmunologicznej i rozwój układowych chorób tkanki łącznej, w tym zapalenia wielomięśniowego [3]. Nie można więc wykluczyć, iż w opisywanym przypadku niezidentyfikowana infekcja wirusowa była czynnikiem prowadzącym do rozwoju układowej choroby tkanki łącznej.

Czynnikami uszkodzającymi mięśnie może być również wiele substancji chemicznych stosowanych na przykład

jako używki (alkohol, heroina, kokaina) lub leki. Również przewlekłe stosowanie glikokortykosteroidów, które są między innymi wykorzystywane w leczeniu zapalenia wielomięśniowego, może prowadzić do miopatii. Na podstawie przeprowadzonego badania podmiotowego wykluczono toksyczny wpływ używek stosowanych przez chorą. Istnieje wiele doniesień wskazujących na związek wystąpienia objawów zapalenia mięśni i stosowania wielu leków. Uszkodzenie mięśni przez leki hipolipemizujące (statyny) może skutkować, oprócz cech klinicznych, wzrostem aktywności „enzymów mięśniowych”. Mioliza może nastąpić również w wyniku stosowania antybiotyków, a w opisanym przypadku chora stosowała początkowo antybiotyk, który nasilił osłabienie mięśni. Istnieje więc prawdopodobieństwo wystąpienia u chorej początkowo banalnej infekcji górnych dróg oddechowych z uczuciem osłabienia mięśni, rozbicia, w wyniku czego zalecono leczenie antybiotykiem, który doprowadził do uszkodzenia mięśni i pogorszenia stanu chorej [4, 5]. Kolejnym czynnikiem toksycznym, w wyniku swego działania dającym objawy imitujące zapalenie wielomięśniowe, mogą być niezidentyfikowane substancje chemiczne często używane w miejscu pracy chorej jako środki czystości, z którymi ta mogła mieć kontakt, co sygnalizowała podczas zbierania wywiadu lekarskiego. Za istnieniem czynnika infekcyjnego lub chemicznego, który spowodował miolizę w opisywanym przypadku, przemawia szybka poprawa stanu chorej, mająca swoje odzwierciedlenie również w badaniach laboratoryjnych, bez stosowania innego leczenia niż niesteroidowe leki przeciwzapalne, a po izolacji od ewentualnego czynnika sprawczego.

Typowy obraz kliniczny zapalenia wielomięśniowego może być również pierwszym objawem choroby nowotworowej. Związek tej układowej choroby tkanki łącznej z procesem nowotworowym jest dość dobrze udokumentowany i współwystępowanie tych chorób jest w piśmiennictwie określane na kilka do blisko 30% przypadków. Zapalenie wielomięśniowe może być traktowane wówczas jako zespół paranowotworowy i kojarzy się najczęściej z rakiem jajnika, ale również rakiem sutka, narządów rodnych, przewodu pokarmowego, nerki, płuc, żołądka. Do rozpoznania choroby nowotworowej leżącej u podłoża zapalenia wielomięśniowego dochodzi albo przy rozpoznaniu choroby układowej, albo w ciągu 3 pierwszych lat jej trwania. Zwykle dotyczy to osób starszych, jednak w każdym przypadku rozpoznania zapalenia wielomięśniowego należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku choroby nowotworowej [6, 7, 8]. Najnowsze doniesienia piśmiennictwa wykazują obecność autoprzeciwciała skierowanego przeciw proteinie 155-kDa w surowicy chorych na zapalenie wielomięśniowe lub skórnomięśniowe związane z występowaniem choroby nowotworowej (*cancer associated myositis* – CAM). W przyszłości być może te autoprzeciwciała będą markerem procesu nowotworowego leżącego u podłoża opisywanej układowej choroby tkanki łącznej [9]. Wyciek z piersi stwierdzony w wyniku konsultacji ginekologicznej zobowiązuje do przeprowadzenia dalszych badań. Przesiewowe testy, jakimi



w tej sytuacji są badanie radiologiczne klatki piersiowej, ultrasonograficzne jamy brzusznej i oznaczenie markerów nowotworowych, wypadły ujemnie. Konieczna jest jednak dalsza diagnostyka chorej w Poradni Onkologicznej, co zostało zalecone podczas wypisania z Kliniki.

Rozpoznanie różnicowe zapalenia wielomięśniowego powinno objąć również zaburzenia hormonalne, zwłaszcza nadczynność i niedoczynność tarczycy. W powyższych przypadkach nie dochodzi jednak do wzrostu aktywności „enzymów mięśniowych”, ponadto prawidłowe stężenie tyreotropiny oznaczane 2-krotnie u opisywanej chorej nie stwarza podstaw do takiego rozpoznania.

### Wnioski

W pracy przedstawiono opis przypadku chorej, u której z pewnością stwierdzono cechy zapalenia mięśni, jednak etiologia tych zaburzeń pozostaje nie do końca wyjaśniona. Obecnie nie można jednoznacznie, zdaniem autorów, potwierdzić ani wykluczyć rozpoznania zapalenia wielomięśniowego. O podłożu autoimmunologicznym tej choroby świadczy obecność przeciwciał przeciwjądrowych u większości chorych, zwłaszcza swoistych przeciwciał, dla których antygenem jest syntetaza histydylo-tRNA. Należy jednak podkreślić, że w 20–50% przypadków zapalenia wielomięśniowego nie stwierdza się obecności ANA w surowicy krwi chorych [1], ponadto mogą one nie być obecne w bardzo wczesnym okresie choroby. Dlatego też w opisy-

wanym przypadku rozważano wiele czynników mogących doprowadzić do uszkodzenia mięśni, ale również zalecono ponowną obserwację chorej w Klinice celem wykonania powtórnych badań serologicznych.

### Piśmiennictwo

1. *Spencer R.T.*: Inflammatory muscle disease. In: *Rheumatology secrets*. Eds: S. West. Hanley & Belfus, Philadelphia 2002, 2, 167.
2. *Yao Q., Frank M., Glynn M., Altman R.D.*: Rheumatic manifestations in HIV-1 infected in-patients and literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2008, 26 (5), 799–806.
3. *Zampieri S., Ghirardello A., Iaccarino L., Briani C., Sarzi-Puttini P., Atzeni F. et al.*: Polymyositis-dermatomyositis and infections. *Autoimmunity.* 2006, 39 (3), 191–196.
4. *Klopstock T.*: Drug-induced myopathies. *Curr Opin Neurol.* 2008, 21 (5), 590–595.
5. *Le Quintrec J.S., Le Quintrec J.L.*: Drug-induced myopathies. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1991, 5 (1), 21–38.
6. *Zhang W., Jiang S.P., Huang L.*: Dermatomyositis and malignancy: a retrospective study of 115 cases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009, 13 (2), 77–80.
7. *Huang Y.L., Chen Y.J., Lin M.W., Wu C.Y., Liu P.C., Chen T.J. et al.*: Malignancies associated with dermatomyositis and polymyositis in Taiwan: a nationwide population-based study. *Br J Dermatol.* 2009, 161 (4), 854–860.
8. *Chao L.W., Wei L.H.*: Dermatomyositis as the initial presentation of ovarian cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2009, 48 (2), 178–180.
9. *Trallero-Araguás E., Labrador-Horrillo M., Selva-O'Callaghan A., Martínez M.A., Martínez-Gómez X., Palou E. et al.*: Cancer-associated myositis and anti-p155 autoantibody in a series of 85 patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Medicine (Baltimore).* 2010, 89 (1), 47–52.

JACEK FLICIŃSKI, KRZYSZTOF PRAJS, HANNA PRZEPIERA-BĘDZAK

## CHOROBA ADDISONA IMITUJĄCA FIBROMIALGIĘ

## ADDISON'S DISEASE IMITATING FIBROMYALGIA

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie  
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin  
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PAM Marek Brzosko

### Summary

We present the case of a 33-year-old female with generalized pain in the musculoskeletal system, fatigue, and many other symptoms. She was initially diagnosed with fibromyalgia but other tests finally confirmed Addison's disease. Supplementation with adrenal hormones resulted in total remission of pain and of other symptoms. This case serves to illustrate diagnostic pitfalls in patients with a generalized pain syndrome.

**K e y w o r d s:** fibromyalgia – Addison's disease – diagnostics.

### Streszczenie

Autorzy przedstawili przypadek 33-letniej chorej z uogólnionymi dolegliwościami bólowymi układu mięśniowo-szkieletowego, ogólnym osłabieniem oraz licznymi dolegliwościami towarzyszącymi, u której pierwotnie podejrzewano fibromialgię. W trakcie diagnostyki ustalono natomiast rozpoznanie choroby Addisona. Suplementacja hormonów nadnerczowych spowodowała całkowite ustąpienie bólu oraz innych dolegliwości chorej.

Na przykładzie prezentowanego przypadku autorzy przedstawili pułapki diagnostyczne czyhające na lekarzy prowadzących diagnostykę pacjentów z zespołem uogólnionego bólu.

**H a s ł a:** fibromialgia – choroba Addisona – diagnostyka.

### Opis przypadku

W artykule przedstawiono przypadek 33-letniej pacjentki leczonej przed laty z powodu neuralgii nerwu potylicznego. Dwa miesiące przed zgłoszeniem się na konsultację reumatologiczną pojawiło się u niej uczucie ogólnego osłabienia, osłabienie siły kończyn górnych i dolnych, bóle brzucha w nadbrzuszu i podbrzuszu, okresowe wymioty. Z tego powodu pacjentka była hospitalizowana na oddziale chorób wewnętrznych. W wykonanych badaniach laboratoryjnych nie występowały istotne odchylenia, poza niewielkiego stopnia hyponatremią. Na podstawie gastroduodenoskopii stwierdzono przepuklinę rozworu przełykowego przepony. U pacjentki rozpoznano ból w okolicy brzucha i miednicy, ból zlokalizowany w nadbrzuszu oraz przepuklinę rozworu przełykowego przepony. Zalecono niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz inhibitor pompy protonowej i tolperisone, które początkowo zmniejszały nasilenie jej dolegliwości. Jednak po 6 dniach od wypisania ze szpitala miał miejsce nawrót dolegliwości w postaci uogólnionego bólu mięśni z uczuciem stale utrzymującego się osłabienia, bólu głowy i obniżonej tolerancji wysiłku. Ponadto chora z powodu częstych bólów głowy odczuwała strach przed guzem mózgu lub obecnością tętniaka naczyń mózgowych. Chora była wówczas konsultowana przez neurologa, który wykluczył występowanie objawów ogniskowych, wysunął podejrzenie miopatii lub neurastenii/fibromialgii i zalecił konsultację reumatologiczną w celu weryfikacji rozpoznania fibromialgii. Przed badaniem w izbie przyjęć chora z powodu obniżenia nastroju była konsultowana psychiatrycznie i przez kilkanaście dni przyjmowała leki antydepresyjne (flupentixol, mirtazapinum).

Podczas konsultacji reumatologicznej pacjentka zgłosiła osłabienie siły kończyn górnych i dolnych, obniżoną tolerancję wysiłku utrudniającą wykonywanie podstawowych codziennych czynności, ponadto zgłaszała obniżenie nastroju, uogólnione bóle mięśni oraz ból odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Pacjentka zauważyła związek pomiędzy nasilaniem się uczucia osłabienia a występowaniem przewlekłego stresu spowodowanego śmiercią bliskiej osoby. Obserwowała wówczas napadowo występujące znaczne osłabienie siły kończyn, utrudniające poruszanie się.

Badaniem przedmiotowym stwierdzono symetryczne osłabienie siły mięśni kończyn zarówno proksymalnych, jak i dystalnych, niskie wartości ciśnienia tętniczego (90/60 mmHg) oraz ciemną karnację skóry, jednak bez hiperpigmentacji w obrębie fałdów dłoniowych, dołów pachowych czy błon śluzowych. Badaniem stawów obwodowych nie stwierdzono odchyłań, natomiast występowała bolesność wszystkich typowych dla fibromialgii punktów uciskowych podczas ucisku poniżej wartości 4 kg/cm<sup>2</sup>.

Wartości odczynu Biernackiego oraz stężenia białka C-reaktywnego były prawidłowe, nie stwierdzono także odchyłań w badaniach biochemicznych, z wyjątkiem hypernatremii, dyskretniej hypokaliemii, nieznacznie przekraczającego normę stężenia aminotransferaz i dehydrogenazy mleczanowej oraz ponad 2-krotnie przekraczającego wartość prawidłową stężenia gamma-glutamylotranspeptydazy.

Stężenie kortyzolu było niskie, ale mieściło się w zakresie normy, stężenie TSH było prawidłowe. Z powodu podejrzenia choroby Addisona poproszono o konsultację endokrynologa. Pacjentkę zakwalifikowano wówczas do dalszej diagnostyki w Klinice Endokrynologii, w trakcie której potwierdzono rozpoznanie choroby Addisona, zdiagnozowano także przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy w stadium eutyreozы (wartości TSH, FT4 mieściły się w zakresie normy, natomiast stwierdzono wysokie stężenie przeciwciał antymikrosomalnych). Po zastosowaniu suplementacji hormonów nadnerczowych uzyskano całkowite ustąpienie dolegliwości chorej. Do leczenia włączono także niską dawkę tyroksyny (25 µg/dobę).

## Dyskusja

Fibromialgia należy do najczęstszych przyczyn przewlekłego bólu w krajach uprzemysłowionych, dotyczy do 5% całej populacji i występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn (9 : 1) [1, 2]. Charakteryzuje ją uogólniony ból trwający powyżej trzech miesięcy, któremu towarzyszy bolesność co najmniej 11 z wybranych 18 punktów uciskowych [3, 4]. Ponadto u chorych na fibromialgię zwykle występują inne dolegliwości, do których należą obniżenie nastroju lub depresja, bóle brzucha, bóle głowy, zaburzenia snu oraz uczucie przewlekłego zmęczenia i upośledzenie tolerancji wysiłku [1, 5, 6]. Pomimo braku uszkodzeń strukturalnych, większość chorych uważa się za osoby niepełnosprawne.

Coraz więcej wiadomo na temat genetycznych uwarunkowań fibromialgii. Wykazano 8-krotnie większą szansę zachorowania na fibromialgię u krewnych pierwszego stopnia osób chorych [3, 7]. Nie znaleziono dotychczas wyjaśnienia częstszego występowania fibromialgii u kobiet, hipoteza dotycząca wpływu hormonów płciowych nie została potwierdzona [8, 9, 10].

Geneza występowania bólu w fibromialgii jest złożona i zależy prawdopodobnie nie tylko od nieprawidłowego przetwarzania bólu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, co określa się mianem sensytyzacji centralnej, ale także od nieprawidłowego przewodzenia bodźców bólowych przez neurony obwodowe [2, 7]. Udokumentowano obecność 2–3-krotnie wyższego stężenia substancji P – pronocyceptywnego neuropeptydu w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych na fibromialgię w porównaniu do osób zdrowych. Natomiast stężenia serotoniny i jej prekursorów oraz noradrenaliny w osoczu chorych były istotnie niższe niż u zdrowych. Prawdopodobny udział w patogenezie fibromialgii posiadają także zaburzenia funkcji autonomicznego układu nerwowego oraz osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej [1, 7]. W populacyjnym badaniu poświęconym temu problemowi wykazano, że u osób z zespołem uogólnionego bólu występuje niskie stężenie kortyzolu, natomiast jest ono wysokie w sytuacjach stresowych oraz w teście hamowania deksametazonem [11].

Coraz większa wiedza lekarzy dotycząca fibromialgii sprawia, że jest ona częściej rozpoznawana. Jednocześnie towarzyszy temu ryzyko nadrozpoznavania tej jednostki i przypisywania objawów różnych innych jednostek chorobowych właśnie fibromialgii, co stanowi pułapkę diagnostyczną. Tego właśnie przykładem jest prezentowany przypadek.

Trudności diagnostyczne podczas poprzedniej hospitalizacji mogły wynikać z krótkiego czasu od wystąpienia pierwszych dolegliwości chorej, co mogło wiązać się z niepełnoobjawowym obrazem choroby. Jedynym stwierdzonym wówczas odchyleniem w badaniach laboratoryjnych była hyponatremia, której przyczyny nie wyjaśniono.

Na sugerowaną początkowo u chorej fibromialgią mogły wskazywać bóle mięśni, dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, zawroty głowy, osłabienie, upośledzenie tolerancji wysiłku fizycznego, jednakże jak wiadomo należą one także do symptomatologii choroby Addisona [12, 13]. Osłabienie i męczliwość dotyczą większości chorych na chorobę Addisona, a bóle mięśni lub stawów występują u 6–13% spośród nich, u niektórych wysuwając się na pierwszy plan [14, 15]. Podobny obraz może występować u chorych na niedoczynność tarczycy [14], która w czasie badania u chorej nie występowała. Oznaczone u pacjentki stężenie kortyzolu było niskie, ale prawidłowe. Jednakże nie tylko nie wyklucza to rozpoznania fibromialgii, ale nawet może za nią przemawiać, ponieważ niskie poranne stężenie kortyzolu należy do jej obrazu [11]. O słuszności koncepcji fibromialgii mogły świadczyć bolesność wszystkich typowych dla niej punktów uciskowych, uogólnionych,

charakter bólu oraz występowanie bólu osiowego. Do spełnienia wszystkich kryteriów klasyfikacyjnych fibromialgii wg ARA [4] u opisanej chorej brakowało jedynie dodatkowego miesiąca trwania dolegliwości (w chwili konsultacji występowały one przez 2 miesiące).

Elementem przemawiającym przeciw fibromialgii, natomiast silnie sugerującym zaburzenia w zakresie mineralokortykoidów typowe dla choroby Addisona, był nieprawidłowy jonogram z hyponatremią i hiperkaliemią [12, 13]. Dalsza diagnostyka endokrynologiczna jednoznacznie potwierdziła rozpoznanie choroby Addisona.

Przeciwko rozpoznaniu u chorej fibromialgii przemawia także całkowite ustąpienie uogólnionego bólu, osłabienia i innych poprzednio zgłaszanych przez nią dolegliwości po zastosowaniu hormonów kory nadnerczy.

### Wnioski

Prezentowany przypadek pacjentki, u której pierwotnie podejrzewano fibromialgię, natomiast ostatecznie rozpoznano chorobę Addisona, utwierdza w przekonaniu o celowości podejmowania wnikliwej diagnostyki różnicowej (obejmującej także endokrynopatie) przed ostatecznym sformułowaniem rozpoznania fibromialgii.

### Piśmiennictwo

1. *Dadabhoy D., Clauw D.J.*: Fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rev.* 2005, 1, 231–242.
2. *Staud R.*: New insights into the pathogenesis of fibromyalgia syndrome: important role of peripheral and central pain mechanisms. *Curr Rheumatol Rev.* 2007, 3, 113–121.
3. *Dadabhoy D., Clauw D.J.*: Therapy insight: fibromyalgia – a different type of pain needing a different type of treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006, 2, 364–372.
4. *Wolfe F., Smythe H.A., Yunus M.B., Bennett R.M., Bombardier C., Goldenberg D.L. et al.*: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990, 33, 160–172.
5. *Goldenberg D.L.*: Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia. *Am J Med.* 2009, 122, S14–S21.
6. *Mease P.*: Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol Suppl.* 2005, 75, 6–21.
7. *Buskila D.*: Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2009, 11 (5), 242.
8. *Cairns B.E., Gazerani P.*: Sex-related differences in pain. *Maturitas.* 2009, 20, 63 (4), 292–296.
9. *Dadabhoy D., Crofford L.J., Spaeth M., Russell I.J., Clauw D.J.*: Biology and therapy of fibromyalgia. Evidence-based biomarkers for fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2008, 10, 211.
10. *Samborski W., Sobieska M., Pięta P., Drews K., Brzosko M.*: Normal profile of sex hormones in women with primary fibromyalgia. *Ann Acad Med Stetin.* 2005, 51 (2), 23–26.
11. *McBeth J., Chiu Y.H., Silman A.J., Ray D., Morriss R.*: Hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis function and the relationship with chronic widespread pain and its antecedents. *Arthritis Res Ther.* 2005, 7 (5), R992–R1000.
12. *Arlt W., Allolio B.*: Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2003, 361, 1881–1893.
13. *Husebye E., Løvås K.*: Pathogenesis of primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009, 23 (2), 147–157.
14. *Benvenega S., Toscano A., Rodolico C., Vita G., Trimarchi F.*: Endocrine evaluation for muscle pain. *J R Soc Med.* 2001, 94, 405–407.
15. *Sathi N., Makkuni D., Mitchell W.S., Swinson D., Chattopadhyay C.*: Musculoskeletal aspects of hypoadrenalism: just a load of aches and pains? *Clin Rheumatol.* 2009, 28, 631–638.



ANNA KURLISZYN-MOSKAL, MARIUSZ CIOLKIEWICZ<sup>1</sup>, ARTUR DUBICKI<sup>2</sup>

**MORFOLOGICZNE ZMIANY W BADANIU KAPILAROSKOPOWYM  
A KLINICZNY OBRAZ ZAJĘCIA NACZYŃ W PRZEBIEGU CHOROÓB  
AUTOIMMUNOLOGICZNYCH: TOCZNIĄ RUMIENIOWATEGO UKŁADOWEGO  
I CUKRZYCY TYPU 1**

**MORPHOLOGICAL ALTERATIONS IN NAILFOLD CAPILLAROSCOPY AND  
THE CLINICAL PICTURE OF VASCULAR INVOLVEMENT IN AUTOIMMUNE  
DISEASES: SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND TYPE 1 DIABETES**

Klinika Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a, 15-089 Białystok  
Kierownik: dr hab. n. med. *Anna Kuryliszyn-Moskal*

<sup>1</sup> Oddział Kardiologii ZOZ MSWiA w Białymstoku  
ul. Fabryczna 27, 15-471 Białystok  
Kierownik: dr n. med. *Bogdan Galar*

<sup>2</sup> Klinika Kardiologii Inwazyjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a, 15-089 Białystok  
Kierownik: dr hab. n. med. *Sławomir Dobrzycki*

**Summary**

*Introduction:* Systemic lupus erythematosus (SLE) and type 1 diabetes mellitus (DM) belong to the group of autoimmune diseases presenting with a wide range of organ manifestations. Microvascular abnormalities seem to play a crucial role in the development of persistent multi-organ complications in both diseases.

The aim of this study was to determine the relationship between microvascular changes examined with nailfold capillaroscopy and organ involvement.

*Material and methods:* We enrolled 76 SLE patients, 106 patients with type 1 diabetes, and 40 healthy controls.

*Results:* Morphological changes were observed with nailfold capillaroscopy in 86 (81%) diabetics and in 70 (92.1%) SLE patients. Severe capillaroscopic changes were disclosed in 32 out of 54 (59%) diabetic patients with microangiopathy and in only 7 out of 52 (13%) patients without microangiopathy. In the SLE group, severe capillaroscopic abnormalities were found in 18 out of 34 (52.9%) patients with organ involvement and in 9 out of 42 (21.4%) patients without organ involvement. The capillaroscopic score was significantly higher in diabetic patients with microangiopathic complica-

tions in comparison to patients without microangiopathy ( $p < 0.001$ ). Moreover, diabetic patients with advanced microvascular changes had longer disease durations than patients with mild abnormalities. A similar comparison between SLE patients with and without systemic manifestations showed significantly higher capillaroscopic scores in the group with organ involvement ( $p < 0.001$ ). Furthermore, a positive correlation between capillaroscopic score and disease activity was observed in SLE patients ( $p < 0.01$ ).

*Conclusions:* Our findings suggest that abnormalities in nailfold capillaroscopy reflect the extent of microvascular involvement and are associated with organ involvement in SLE and diabetes.

**Key words:** nailfold capillaroscopy – microvascular involvement – lupus erythematosus disseminatus – type 1 diabetes.

**Streszczenie**

*Wstęp:* Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) i cukrzyca typu 1 należą do chorób autoimmunologicznych,

którym towarzyszy szereg powikłań narządowych. W obu chorobach wiodącą rolę w rozwoju przewlekłych powikłań wielonarządowych odgrywają zaburzenia mikrokrążenia.

Celem pracy była ocena zależności między zaburzeniami mikrokrążenia w badaniu kapilaroskopowym i zajęciem narządów wewnętrznych.

**Materiał i metody:** Badaniem objęto 76 osób z TRU, 106 chorych z cukrzycą typu 1 i 40 osób zdrowych.

**Wyniki:** Morfologiczne zmiany w kapilaroskopii zaobserwowano u 86 (81%) pacjentów z cukrzycą i 70 (92,1%) chorych z TRU. Zaawansowane zmiany w kapilaroskopii wykazano u 32 (59%) spośród 54 chorych z mikroangiopatią w przebiegu cukrzycy i tylko u 7 (13%) spośród 52 osób bez mikroangiopatii. U pacjentów z TRU zaawansowane zmiany kapilaroskopowe wykazano u 18 (52,9%) spośród 34 chorych z manifestacją układową i u 9 (21,4%) spośród 42 pacjentów bez zajęcia narządów wewnętrznych. Stopień zaawansowania zmian kapilaroskopowych był znamienne wyższy u chorych z mikroangiopatią w przebiegu cukrzycy w porównaniu do chorych bez mikroangiopatii ( $p < 0,001$ ). Co więcej, pacjenci z cukrzycą i zaawansowanymi zaburzeniami mikrokrążenia charakteryzowali się dłuższym przebiegiem choroby niż osoby ze zmianami łagodnymi. Porównanie między pacjentami różniącymi się obecnością zmian narządowych w przebiegu TRU wykazało znamienne wyższy stopień zaawansowania zmian kapilaroskopowych w grupie z powikłaniami narządowymi ( $p < 0,001$ ). Ponadto u pacjentów z TRU obserwowano dodatnią korelację między stopniem zaawansowania zmian kapilaroskopowych (score) a aktywnością choroby ( $p < 0,01$ ).

**Wnioski:** Zmiany w badaniu kapilaroskopowym odzwierciedlają stopień zaawansowania zaburzeń mikrokrążenia i są związane z obecnością powikłań narządowych u chorych z TRU i cukrzycą.

**H a s ł a:** kapilaroskopia wałów paznokciowych – zaburzenia mikrokrążenia – toczeń rumieniowaty układowy.

## Wstęp

Ogromna różnorodność objawów klinicznych, wynikająca ze złożonej patogenezы oraz znacznego polimorfizmu zmian naczyniowych w przebiegu chorób autoimmunologicznych, stwarza duże trudności diagnostyczne, zwłaszcza w początkowym okresie choroby. Przypuszcza się, że zmiany patologiczne w obrębie naczyń krwionośnych stanowią obok zaburzeń immunologicznych istotne, wspólne ogniwo patogenetyczne groźnych powikłań narządowych w przebiegu chorób o podłożu autoimmunologicznym, takich jak toczeń rumieniowaty układowy (TRU) czy cukrzyca typu 1 [1, 2]. Choć postępy w dziedzinie nauk medycznych przyczyniły się do znacznej poprawy rokowania [3], śmiertelność w obu grupach chorych pozostaje jednak nadal wysoka i wielu pacjentów cierpi nie tylko

z powodu nasilenia objawów choroby podstawowej, lecz także odległych w czasie powikłań narządowych [4, 5]. Opóźnienie rozpoznania i leczenia jest jedną z głównych przyczyn złego rokowania, dlatego też niezwykle istotne znaczenie ma profilaktyka i wczesna diagnostyka zmian narządowych, które w zasadniczym stopniu przyczyniają się do poprawy jakości życia chorych [6].

Obok specjalistycznych badań diagnostycznych oraz immunologicznych coraz szersze zastosowanie kliniczne znajduje badanie kapilaroskopowe umożliwiające nieinwazyjną ocenę zaburzeń mikrokrążenia [7]. Wczesna i nieinwazyjna diagnostyka zmian zapalnych naczyń nabiera kluczowego znaczenia w ocenie przebiegu choroby, rokowania oraz ustalenia adekwatnej strategii postępowania terapeutycznego.

Kapilaroskopia wałów paznokciowych (*nailfold capillaroscopy* – NC) jest przydatną, nieinwazyjną metodą obrazowania mikrokrążenia, umożliwiającą bezpośrednią ocenę architektury naczyń włosowatych w obrębie wałów paznokciowych dłoni lub stóp. Kapilaroskopia pozwala na określenie zarówno morfologii naczyń włosowatych, ocenę dynamiki przepływu naczyniowego, jak też na stwierdzenie obecności zmian patologicznych w obrębie podściełiska naczyniowego, takich jak wynaczynienia czy obszary awaskularyzacji [7, 8].

Chociaż charakterystyczny obraz kapilaroskopowy został opisany w przebiegu twardziny układowej [9], to szereg zmian w zakresie morfologii naczyń włosowatych obserwowano także u pacjentów z TRU (utrata kapilar, zmiany długości, kręte, krzaczaste, rozgałęzione, poszerzone kapilary) czy mikrokrowawienia [10]. Co więcej, wykazano, że zmiany w badaniu kapilaroskopowym wiązały się z większą aktywnością choroby [11].

Istnieją także doniesienia o próbie wykorzystania techniki kapilaroskopowych do oceny stopnia zaawansowania mikroangiopatii cukrzycowej [12]. Nieliczne, opublikowane dotychczas wyniki badań wskazują na związek między obecnością przewlekłych powikłań o typie mikroangiopatii w przebiegu cukrzycy a obecnością zmian patologicznych w badaniu kapilaroskopowym [13]. Niektórzy autorzy wskazują również na zależność między stopniem zaawansowania zaburzeń mikrokrążenia i kontrolą metaboliczną cukrzycy [14].

We wcześniejszych badaniach własnych wykazano zależność między obecnością zaburzeń mikrokrążenia w badaniu kapilaroskopowym a stężeniem niektórych markerów aktywacji śródbłonna naczyniowego oraz obecnością powikłań narządowych w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej [15, 16]. Ponadto w odniesieniu do chorych z cukrzycą typu 1 wykazano, że bardziej zaawansowane zmiany morfologiczne w badaniu kapilaroskopowym są obserwowane u pacjentów z obecnością mikroangiopatii, w porównaniu do grupy bez powikłań [17].

Celem niniejszej pracy jest określenie zależności między stopniem zaawansowania zmian naczyniowych w badaniu kapilaroskopowym określanym za pomocą własnej

półilościowej skali a obrazem klinicznym TRU oraz cukrzycy typu 1. Wykazanie ewentualnych kolejnych możliwości zastosowania kapilaroskopii we wczesnej diagnostyce powikłań naczyniowych pozwoliłoby na szybkie wdrożenie intensywnej terapii, a tym samym profilaktykę poważnych powikłań narządowych.

## Material i metody

### Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej

Badaniami objęto dwie grupy chorych: 106 pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych w Klinice Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych i Przyklinicznej Poradni Diabetologicznej w Białymstoku oraz 76 chorych z rozpoznaniem wg kryteriów American College of Rheumatology (ACR) toczniem rumieniowatym układowym pozostających pod opieką Kliniki Reumatologii i Chorób Wewnętrznych oraz Przyklinicznej Poradni Reumatologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku. W odniesieniu do pacjentów z TRU stosowano następujące leczenie: 71 chorych otrzymywało prednizon bądź metyloprednizon w równoważnej dawce 5–10 mg/dobę; spośród nich 27 przyjmowało dodatkowo chlorochinę, po 2 chorych otrzymywało cyklofosfamid, azatioprynę lub cyklosporynę. Wszyscy chorzy na cukrzycę typu 1 otrzymywali insulinę przynajmniej w 3 dawkach w ciągu doby.

W grupie 76 pacjentów z TRU, w tym 72 kobiety i 4 mężczyzn w wieku 19–78 lat (średnia wieku 39,5 lat, średni czas trwania choroby 8,15 lat), wyodrębniono podgrupy w zależności od aktywności choroby i obecności powikłań narządowych. Do oceny aktywności choroby stosowano skalę SLEDAI (SLE Disease Activity Index) [18, 19]. Maksymalna liczba punktów wynosiła 105, zaś chorobę uznawano za aktywną przy SLEDAI  $\geq 12$ . Niską aktywność choroby wykazano u 53 pacjentów, zaś wysoką u 23 chorych. W oparciu o badania kliniczne i laboratoryjne wyodrębniono dwie podgrupy pacjentów: 42 osoby bez powikłań narządowych oraz 34 z obecnością powikłań (w tym: 2 osoby ze strony układu sercowo-naczyniowego, 1 – układu oddechowego, 20 – nerek, 12 – ze strony układu nerwowego oraz 2 z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby). U 5 osób stwierdzono więcej niż jedno powikłanie narządowe.

W oparciu o badanie kliniczne, laboratoryjne oraz specjalistyczne badania diagnostyczne (okulistyczne, neurologiczne u wszystkich chorych, a przy wskazaniach klinicznych – elektromiograficzne, ultrasonograficzne lub biopsję nerek) wyłoniono dwie podgrupy chorych na cukrzycę typu 1 – 52 osoby bez cech mikroangiopatii oraz 54 osoby z objawami przynajmniej jednej mikroangiopatii (w tym: 45 pacjentów z retinopatią, 29 z nefropatią i 41 z neuropatią). Kliniczną charakterystykę pacjentów z cukrzycą typu 1 przedstawiono w tabeli 1.

Pacjentów z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym lub innymi chorobami przebiegającymi zaskulopatią,

Tabela 1. Kliniczna charakterystyka chorych na cukrzycę i grupy kontrolnej

Table 1. Clinical characteristics of diabetic patients and controls

| Parametr<br>Parameter                                       | Chorzy<br>na cukrzycę<br>Diabetic patients<br>n = 106<br>(x $\pm$ SD) | p       | Grupa kontrolna<br>Control group<br>n = 40<br>(x $\pm$ SD) |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------|
| Wiek (lata)<br>Age (years)                                  | 37,60 $\pm$ 12,83                                                     | NS      | 33,25 $\pm$ 10,06                                          |
| Czas trwania choroby (lata)<br>Disease duration (years)     | 14,61 $\pm$ 10,91                                                     | –       | –                                                          |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                                    | 23,93 $\pm$ 4,05                                                      | NS      | 22,87 $\pm$ 3,46                                           |
| HbA1c (%)                                                   | 8,29 $\pm$ 2,27                                                       | < 0,001 | 4,53 $\pm$ 0,37                                            |
| Cholesterol (mg/dL)                                         | 191,19 $\pm$ 47,99                                                    | 0,002   | 166,70 $\pm$ 22,63                                         |
| Triglicerydy / Triglycerides (mg/dL)                        | 117,66 $\pm$ 95,83                                                    | 0,006   | 73,98 $\pm$ 33,38                                          |
| HDL – cholesterol (mg/dL)                                   | 52,46 $\pm$ 14,81                                                     | 0,007   | 60,35 $\pm$ 17,60                                          |
| LDL – cholesterol (mg/dL)                                   | 115,19 $\pm$ 39,37                                                    | < 0,001 | 91,56 $\pm$ 25,51                                          |
| Kreatynina w surowicy (mg/dL)<br>Creatinine – serum (mg/dL) | 0,91 $\pm$ 0,30                                                       | < 0,001 | 0,73 $\pm$ 0,13                                            |

Tabela 2. Score zmian kapilaroskopowych u chorych z toczniem rumieniowatym układowym i cukrzycą typu 1

Table 2. Capillaroscopic score in patients with systemic lupus erythematosus and type 1 diabetes

| Score | Liczba chorych (%) / Number of patients (%) |                     |
|-------|---------------------------------------------|---------------------|
|       | TRU / SLE                                   | cukrzyca / diabetes |
| 0     | 6 (7,9)                                     | 20 (19)             |
| 1     | 25 (32,9)                                   | 29 (27)             |
| 2     | 18 (23,7)                                   | 18 (17)             |
| 3     | 27 (35,5)                                   | 39 (37)             |

a także osoby z czynną infekcją wyłączono z badań. Grupę kontrolną stanowiło 40 zdrowych ochotników (tab. 2). Wszyscy pacjenci zostali poinformowani o istocie badania i wyrazili pisemną zgodę na wykonanie kapilaroskopii. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

### Kapilaroskopia wałów paznokciowych

Badania przeprowadzono u wszystkich pacjentów oraz w grupie kontrolnej, wykorzystując mikroskop kapilaroskopy SZ4045 firmy Olympus ze źródłem światła zimnego i cyfrową archiwizacją danych. Pacjentów poinformowano o konieczności powstrzymania się od zabiegów kosmetycznych w obrębie paznokci palców rąk w okresie co najmniej 2 tygodni przed badaniem. Kapilaroskopię wykonywano w temperaturze pokojowej. Po naniesieniu na płytkę paznokciową kropli olejku immersyjnego oglądano wały



paznokciowe od drugiego do piątego palca obu rąk, w powiększeniu 10–100×. Oceniano gęstość kapilar w 1 mm, liczbę i morfologię zmienionych pętli naczyń, podścielisko i intensywność przepływu erytrocytów przez naczynia włosowate.

Stopień nasilenia zmian morfologicznych (score) oceniano na podstawie własnej 4-stopniowej skali, stosowanej w poprzednich pracach [15, 17]:

obraz prawidłowy – brak zmian patologicznych w badaniu kapilaroskopowym (9–13 kapilar/mm, regularny i równoległy układ kapilar), podścielisko bladoróżowe

score 0: zmiany łagodne – prawidłowa lub nieznacznie zmniejszona liczba pętli w 1 mm, mniej niż 50% pętli zmienionych morfologicznie (pętla o nieregularnym przebiegu, różnej długości, nieregularnych odstępach) widoczny spłot żylny, blade podścielisko

score 1: zmiany umiarkowane – zmniejszona liczba pętli w 1 mm (< 9/mm), 50–75% pętli zmienionych morfologicznie, o nieregularnym przebiegu, pojedyncze obszary beznacyniowe i wynaczynienia w obrębie podścieliska, dobrze widoczny spłot żylny

score 2: zmiany zaawansowane – zmniejszona liczba pętli w 1 mm (< 9/mm), > 75% pętli zmienionych morfologicznie (nieregularny przebieg, poszerzenie, cechy zastojów w szczycie pętli), liczne pętle zanikowe i obszary beznacyniowe (awaskularyzacja), liczne wynaczynienia, cechy neowaskularyzacji (pętla drzewkowata), prawidłowy lub słabo widoczny spłot żylny.

### Analiza statystyczna

Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania komputerowego Statistica 8.0 firmy StatSoft. Oceniano podstawowe parametry statystyki opisowej oraz istotność statystyczną różnic dwóch średnich z zastosowaniem testu t-Studenta dla danych o rozkładzie normalnym oraz testu U Manna–Whitneya w przypadku statystyki nieparametrycznej, przyjmując jako poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Analiza danych klinicznych chorych z cukrzycą typu 1 i grupy kontrolnej nie wykazała znamiennych różnic w zakresie wieku, struktury płci, masy ciała, wzrostu i wskaźnika masy ciała. W porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono jedynie wyższe średnie stężenie hemoglobiny glikozylowanej, cholesterolu całkowitego, triglicerydów, HDL cholesterolu, LDL cholesterolu i kreatyniny (tab. 1).

U chorych z cukrzycą typu 1 nie stwierdzono w obrębie skóry palców rąk zmian naczyń widocznych makroskopowo, zaś w badaniu kapilaroskopowym u 27% pacjentów wykazano obecność zmian łagodnych, u 17% umiarkowanych oraz u 37% zaawansowanych. Natomiast u 19% chorych nie wykazano zmian w badaniu kapilaroskopowym (tab. 2).

Spośród 76 chorych na TRU u 9 osób obserwowano obecność skórnych zmian naczyń o typie *vasculitis* (drobne owrzodzenia, wysypka, *livedo reticularis* lub odcinkowa martwica skóry). U 6 chorych (7,9%) nie stwierdzono zmian w obrazie kapilaroskopowym, zaś w 32,9% były one łagodne. Zmiany umiarkowane i zaawansowane wykazano odpowiednio u 23,7% i 35,5% chorych (tab. 2).

Obraz kapilaroskopowy wszystkich osób z grupy kontrolnej oceniono jako prawidłowy (score 0). U chorych na cukrzycę wykazano związek między stopniem zaawansowania zmian w obrazie kapilaroskopowym a czasem trwania choroby, przy czym zmiany najbardziej zaawansowane (score 2 i 3) występowały u pacjentów chorujących najdłużej (odpowiednio  $13,6 \pm 9,7$  i  $20,3 \pm 10,3$  lat) w odniesieniu do osób bez zaburzeń mikrokążenia, u których od chwili rozpoznania minęło średnio  $8,7 \pm 9,0$  lat ( $p < 0,001$ ).

Ocenie poddano również stopień nasilenia zmian w badaniu kapilaroskopowym w zależności od obecności powikłań o typie mikroangiopatii. U chorych z cukrzycą, u których nie stwierdzono powikłań mikronaczyniowych, w badaniu kapilaroskopowym dominował obraz prawidłowy lub zmiany o charakterze łagodnym, zaś u ponad połowy pacjentów z objawami mikroangiopatii stwierdzono zmiany zaawansowane (score 3) – tabela 3. Obserwacje te potwierdza znamienne wyższa średnia wartość stopnia zaawansowania zmian w badaniu kapilaroskopowym (score) u chorych z mikroangiopatią (score =  $2,26 \pm 0,99$ ) w odniesieniu do pacjentów bez cech mikroangiopatii (score =  $1,15 \pm 1,04$ ).

Tabela 3. Score zmian kapilaroskopowych u chorych z cukrzycą typu 1 w zależności od obecności mikroangiopatii

Table 3. Capillaroscopic score in type 1 diabetic patients with or without microangiopathy

| Score | Liczba chorych (%) / Number of patients (%)                    |                                                           |
|-------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|       | chorzy bez mikroangiopatii<br>patients without microangiopathy | chorzy z mikroangiopatią<br>patients with microangiopathy |
| 0     | 17 (33)                                                        | 3 (6)                                                     |
| 1     | 17 (33)                                                        | 12 (22)                                                   |
| 2     | 11 (21)                                                        | 7 (13)                                                    |
| 3     | 7 (13)                                                         | 32 (59)                                                   |

Tabela 4. Score zmian kapilaroskopowych u chorych z TRU w zależności od obecności powikłań narządowych

Table 4. Capillaroscopic score in SLE patients with or without organ involvement

| Score | Liczba chorych (%) / Number of patients (%)                  |                                                             |
|-------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|       | chorzy bez powikłań<br>patients without systemic involvement | chorzy z powikłaniami<br>patients with systemic involvement |
| 0     | 5 (11,9)                                                     | 1 (2,9)                                                     |
| 1     | 21 (50)                                                      | 4 (11,8)                                                    |
| 2     | 7 (16,7)                                                     | 11 (32,4)                                                   |
| 3     | 9 (21,4)                                                     | 18 (52,9)                                                   |



Również w podgrupie chorych z zajęciem narządów wewnętrznych w przebiegu TRU obserwowano bardziej zaawansowane zaburzenia mikrokrążenia w badaniu kapilaroskopowym (score =  $2,35 \pm 0,81$ ) w porównaniu z pacjentami bez powikłań narządowych (score =  $1,50 \pm 0,99$ ;  $p < 0,001$ ). Wśród chorych z powikłaniami narządowymi u 85,3% obserwowano umiarkowane lub zaawansowane zaburzenia mikrokrążenia w badaniu kapilaroskopowym (score 2 lub 3; tab. 4). Analiza zmian mikrokrążenia w badaniu kapilaroskopowym w zależności od aktywności klinicznej TRU wykazała istotnie statystycznie bardziej zaawansowane zmiany w podgrupie osób z aktywną chorobą ( $p < 0,05$ ) – danych tych nie przedstawiono.

## Dyskusja

Zmiany patologiczne na poziomie mikrokrążenia stanowią ważne ogniwo w patogenezie powikłań naczyniowych w przebiegu chorób autoimmunologicznych. Wiodącą rolę w patomechanizmie zaburzeń mikrokrążenia przypisuje się dysfunkcji komórek śródbłonna spowodowanej ich nadmierną aktywacją, będącą wynikiem m.in. działania przeciwciał skierowanych przeciwko komórkom endotelium, cytokin pozapalnych, toksyn bakteryjnych, przewlekłej hiperglikemii czy też środków farmakologicznych. Pomimo ogromnej różnorodności czynników przyczynowych, prowadzących do zaburzeń homeostazy procesów angiogenezy, zmiany w obrębie mikrokrążenia stanowią końcowe wspólne ogniwo w przebiegu takich chorób, jak układowe choroby tkanki łącznej, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy akromegalia [13, 20, 21].

Opracowanie metod umożliwiających obrazową ocenę morfologii mikrokrążenia w relacji do klinicznego przebiegu choroby może stanowić cenne narzędzie w stratyfikacji ryzyka, wczesnej diagnostyce i monitorowaniu leczenia.

Kapilaroskopia wałów paznokciowych umożliwia szybką, nieinwazyjną i powtarzalną ocenę morfologii naczyń włosowatych w warunkach *in vivo*. Obraz kapilaroskopowy u zdrowych osób nie zależy od płci i wieku, przez szereg lat nie zmienia się i pozostaje prawidłowy. Jedynie u ok. 25% chorych po 75. r.ż. obserwuje się mikrotętniaki ramienia żylnego pętli naczyń włosowatych związane prawdopodobnie z toczącym się procesem miażdżycowym.

Aczkolwiek badanie to posiada ugruntowaną pozycję w diagnostyce zaburzeń mikrokrążenia w przebiegu twardziny układowej [8, 22], coraz liczniejsze doniesienia wskazują na możliwości jego wykorzystania w diagnostyce innych chorób przebiegających z waskulopatią [23, 24, 25].

Z uwagi na brak ujednoliconej skali oceny stopnia zaawansowania zaburzeń mikrokrążenia w innych chorobach niż twardzina układowa [7, 8], w obecnej pracy do diagnostyki zaburzeń mikrokrążenia wykorzystano własną, półilościową skalę oceny stopnia zaawansowania zmian naczyniowych (score 0–3). Zaproponowany podział, uwzględniający patomechanizm i chronologię zjawisk w procesie

angiogenezy, stosowano już we wcześniejszych pracach [15, 16, 17]. Przy ocenie zaburzeń mikrokrążenia brano pod uwagę regularność układu pętli naczyniowych, ich liczbę, morfologię, obecność pętli patologicznych, obszarów awaskularyzacji i wynaczynień w obrębie podścieliska naczyniowego.

W niniejszej pracy zmiany w badaniu kapilaroskopowym (pętłe skrócone, kręte, krzaczaste, rozgałęzione, poszerzone, obszary beznaczyniowe czy mikrokrwawienia) wykazano u 92,1% chorych z TRU. Co więcej, zmiany w badaniu kapilaroskopowym wiązały się z większą aktywnością choroby, co jest zgodne z innymi doniesieniami [10]. Inni autorzy także stwierdzają obecność naczyń patologicznych i zmian morfologicznych w badaniu kapilaroskopowym w różnym odsetku chorych na TRU (13–59%) [10, 11, 26, 27, 28].

Niektórzy autorzy zwracają uwagę na obecność zmian typowych dla twardziny układowej (SD-pattern – *scleroderma pattern*) pod postacią poszerzenia kapilar, megakapilar i obszarów awaskularyzacji u chorych na TRU (9–15% chorych) [11, 27, 28].

W prezentowanej pracy obecność SD-pattern (obszary awaskularyzacji i pętłe z cechami neowaskularyzacji) wykazano u 21% chorych. Ponadto w opisie zmian mikrokrążenia brano również pod uwagę obecność wynaczynień, obserwowanych także w badaniach *Maricq i wsp.* [29], które stwierdzono u 19,7% chorych na TRU. Jednoczesne występowanie wynaczynień, obszarów beznaczyniowych oraz cech neowaskularyzacji obserwowano w 7,9% przypadków.

W sprzeczności z tymi wynikami pozostają obserwacje *Dancoura i wsp.* [30], w których nie wykazano różnicy w zakresie wymiarów kapilar u 42 chorych na TRU. Włoscy autorzy, poza dużą różnorodnością zmian morfologicznych w badaniu kapilaroskopowym w przebiegu TRU, wykazali korelację między stopniem zaawansowania zmian kapilaroskopowych a aktywnością choroby mierzonej w skali SLEDAI, obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych, anty-Sm, i anty-dsDNA. Jednocześnie nie stwierdzono korelacji z wiekiem, czasem trwania, sposobem leczenia i obecnością powikłań [10]. Badania innych autorów potwierdzają związek zaburzeń mikrokrążenia w badaniu kapilaroskopowym z aktywnością choroby w skali SLEDAI, wskazując także na korelację z obecnością przeciwciał anty-U1-RNP. Ponadto autorzy pracy sugerują, iż obecność zmian w badaniu kapilaroskopowym wiąże się z cięższym przebiegiem choroby [11].

W niniejszej pracy zmiany morfologiczne w badaniu kapilaroskopowym u chorych na TRU obserwowano częściej niż w cytowanym piśmiennictwie, aczkolwiek częstość występowania zmian twardzinopodobnych była zbliżona. Podobnie jak u innych autorów nie wykazano korelacji z wiekiem i czasem trwania choroby. Nie potwierdzono także związku między stopniem zaawansowania zmian kapilaroskopowych a mianem przeciwciał przeciwyjadrowych i antykardiolipinowych.

Z klinicznego punktu widzenia cenną obserwacją wynikającą z obecnej pracy jest korelacja stopnia zaawansowania

zmian kapilaroskopowych nie tylko z aktywnością choroby, lecz także z obecnością powikłań narządowych, które przesądają o niekorzystnym rokowaniu w toczniu rumieniowatym układowym.

Nieliczne prace dotyczące zastosowania kapilaroskopii w diagnostyce zaburzeń mikrokrążenia w przebiegu cukrzycy wskazują na związek między zmianami w obrębie mikrokrążenia w badaniu kapilaroskopowym a klinicznym przebiegiem mikroangiopatii cukrzycowej. Jednakże prezentowane wyniki często bywają sprzeczne [13, 14]. W opublikowanych dotychczas badaniach własnych wykazano zależność między stopniem zaawansowania zmian w kapilaroskopii a kontrolą metaboliczną i obecnością przewlekłych powikłań w przebiegu cukrzycy typu 1 [17].

Na szczególną uwagę zasługują prace na temat częstszego występowania zmian morfologicznych w kapilaroskopii (liczne pętle kręte i poszerzone) w przebiegu cukrzycy typu 1 oraz ich związek z występowaniem retinopatii [31]. Ponadto w grupie chorych z cukrzycą typu 2 wykazano związek między częstością występowania zastoju w szczycie pętli a czasem trwania choroby i obecnością przewlekłych powikłań, przy braku zależności między obrazem kapilaroskopowym a bieżącą kontrolą glikemii [32].

W sprzeczności do wyników badań sugerujących częstsze występowanie pętli krętych i poszerzonych u chorych na cukrzycę typu 1 w odniesieniu do osób zdrowych [12] pozostają badania innych autorów, którzy nie potwierdzają odmienności w badaniu kapilaroskopowym między obiema grupami [13].

W badaniach własnych zaburzenia mikrokrążenia w kapilaroskopii wykazano u 81% osób z cukrzycą typu 1. Zmiany, kwalifikowane jako łagodne (score 1), występowały u 27% chorych. W przypadku zmian umiarkowanych (score 2), stwierdzonych u 17% pacjentów, obserwowano zmniejszenie liczby i zmiany mikroarchitektury pętli oraz pojedyncze obszary awaskularyzacji oraz nieliczne wynaczynienia w obrębie podścieliska. Zmiany zaawansowane (score 3) stwierdzono u 37% chorych. W tej grupie w obrazie kapilaroskopowym obok zmian morfologicznych i zmniejszonej liczby pętli obserwowano liczne pętle zanikowe, obszary beznaczyniowe oraz wynaczynienia, a także cechy neowaskularyzacji.

W prezentowanej pracy wykazano ponadto korelację między stopniem zaawansowania zmian w badaniu kapilaroskopowym i obecnością mikroangiopatii cukrzycowej. Chorzy z cukrzycą bez mikroangiopatii stanowili 49% badanych. U 33% chorych z tej grupy stwierdzono prawidłowy obraz kapilaroskopowy, a u kolejnych 33% obserwowane zaburzenia miały charakter łagodny. Zmiany umiarkowane i zaawansowane wykazano odpowiednio u 21% oraz 13% pacjentów.

Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, iż zdecydowanie odmienne wyniki kapilaroskopii obserwowano w podgrupie chorych z objawami mikroangiopatii, niezależnie od ich postaci i ewentualnego współwystępowania. W przypadku 59% pacjentów z mikroangiopatią, zmiany oceniono jako zaawansowane (score 3), zaś tylko u 6%

osób w obrazie kapilaroskopowym nie wykazano patologii. Stwierdzono również znamienne wyższy stopień zaawansowania zmian naczyniowych w tej podgrupie w odniesieniu do chorych bez powikłań mikroangiopatycznych.

W aktualnej pracy obserwowano także istotny związek stopnia zaawansowania zmian kapilaroskopowych z czasem trwania cukrzycy, pacjenci chorujący najdłużej znamienne częściej prezentowali zaawansowane zaburzenia mikrokrążenia w obrębie wałów paznokciowych.

## Wnioski

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na przydatność kapilaroskopii w diagnostyce zaburzeń mikrokrążenia w przebiegu cukrzycy typu 1 oraz tocznia rumieniowatego układowego. Związek między zmianami morfologicznymi w badaniu kapilaroskopowym a obecnością powikłań narządowych oraz aktywnością TRU sugeruje możliwość zastosowania tej metody do oceny dynamiki procesu chorobowego. Jednocześnie zależność między stopniem zaawansowania zmian kapilaroskopowych a obecnością mikroangiopatii w przebiegu cukrzycy typu 1 wskazują na przydatność kapilaroskopii w diagnostyce i monitorowaniu tych przewlekłych powikłań. Zaproponowana ilościowa skala oceny zmian kapilaroskopowych umożliwia systematyzację i klasyfikację zaburzeń mikrokrążenia w przebiegu TRU oraz cukrzycy typu 1 i znajduje zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej.

## Piśmiennictwo

1. *Calamia K.T., Balabanova M.*: Vasculitis in systemic lupus erythematosus. Clin Dermatol. 2004, 22 (2), 148–156.
2. *Schram M.T., Chaturvedi N., Schalkwijk C.D., Fuller J.H., Stehouwer C.D.*: Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes – the EURODIAB Prospective Complications Study. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Diabetologia. 2005, 48 (2), 370–378.
3. *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 (6), 423–453.
4. *Breedveld F.C.*: Vasculitis associated with connective tissue disease. Baillieres Clin Rheumatol. 1997, 11 (2), 315–334.
5. *Morrish N.J., Wang S.L., Stevens L.K., Fuller J.H., Keen H.*: Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetologia. 2001, 44, Suppl 2, S14–21.
6. *Mok C.C.*: Can survival of systemic lupus erythematosus be further improved? APLAR J Rheumatol. 2005, 8, 159–164.
7. *Cutolo M., Sulli A., Secchi M.E., Pizzorni C.*: Kapillarmikroskopie und rheumatische Erkrankungen: State of the art. Z Rheumatol. 2006, 65, 290–296.
8. *Cutolo M., Pizzorni C., Tuccio M., Burrone A., Cravotto C., Basso M. et al.*: Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). 2004, 43 (6), 719–726.
9. *Grassi W., Medico P.D., Izzo F., Cervini C.*: Microvascular involvement in systemic sclerosis capillaroscopic findings. Semin Arthritis Rheum. 2001, 30 (6), 397–402.

10. Ricciari V., Spandaro A., Ceccarelli F., Scrivo R., Germano V., Valesini G.: Nailfold capillaroscopy changes in systemic lupus erythematosus: correlation with disease activity and autoantibody profile. *Lupus*. 2005, 14 (7), 521–525.
11. Ingegnoli F., Zeni S., Meani L., Soldi A., Lurati A., Fantini F.: Evaluation of nailfold videocapillaroscopic abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2005, 11 (6), 295–298.
12. Meyer M.F., Pfohl M., Schatz H.: Assessment of diabetic alterations of microcirculation by means of capillaroscopy and laser-Doppler anemometry. *Med Klin (Munich)*. 2001, 96 (2), 71–77.
13. Trapp R.G., Soler N.G., Spencer-Green G.: Nailfold capillaroscopy in type I diabetics with vasculopathy and limited joint mobility. *J Rheumatol*. 1986, 13 (5), 917–920.
14. Jörneskog G., Brismar K., Fagrell B.: Pronounced skin capillary ischemia in the feet of diabetic patients with bad metabolic control. *Diabetologia*. 1998, 41 (4), 410–415.
15. Kuryliszyn-Moskal A., Ciolkiewicz M., Klimiuk P.A., Sierakowski S.: Clinical significance of nailfold capillaroscopy in systemic lupus erythematosus: correlation with endothelial cell activation markers and disease activity. *Scand J Rheumatol*. 2009, 38 (1), 38–45.
16. Kuryliszyn-Moskal A., Klimiuk P.A., Sierakowski S.: Serum autoantibodies profile and increased levels of circulating intercellular adhesion molecule-1: a reflection of the immunologically mediated systemic vasculopathy in rheumatic diseases? *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2001, 49, 423–430.
17. Kuryliszyn-Moskal A., Zarzycki W., Dubicki A., Zonenberg A., Gór-ska M.: A study on microvascular abnormalities in capillaroscopy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetol Dośw Klin*. 2006, 6, 1–6.
18. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F., Masi A.T., McShane D.J., Rothfield N.F. *et al.*: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982, 25 (11), 1271–1277.
19. Gladman D.D., Ibanez D., Urowitz M.B.: Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002, 29, 288–291.
20. Gasser P., Bühler F.R.: Nailfold microcirculation in normotensive and essential hypertensive subjects, as assessed by video-microscopy. *J Hypertens*. 1992, 10, 83–86.
21. Schiavon F., Maffei P., Martini C., De Carlo E., Fais C., Todesco S. *et al.*: Morphologic study of microcirculation in acromegaly by capillaroscopy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999, 84 (9), 3151–3155.
22. Joyal F., Choquette D., Roussin A., Levington C., Senécal J.C.: Evaluation of severity of systemic sclerosis by nailfold capillary microscopy in 112 patients. *Angiology*. 1992, 43, 203–209.
23. Nagy Z., Czirják L.: Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004, 18 (1), 62–68.
24. Ohtsuka T., Tamura T., Yamakage A., Yamazaki S.: The predictive value of quantitative nailfold capillary microscopy in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Br J Dermatol*. 1998, 139 (4), 622–629.
25. Nanke Y., Kotake S., Shimamoto K., Fukusawa C., Hara M., Kamatani N.: Systemic lupus erythematosus with myocardial dysfunction due to microvasculopathy. *Lupus*. 2000 (6), 9, 464–467.
26. Dolezalova P., Young S.P., Bacon P.A., Southwood T.R.: Nailfold capillary microscopy in healthy children and in childhood rheumatic diseases: a prospective single blind observational study. *Ann Rheum Dis*. 2003, 62 (5), 444–449.
27. Pavlov-Dolijanovic S., Damjanov N., Ostojic P., Sussic G., Stojanovic R., Gacic D. *et al.*: The prognostic value of nailfold capillary changes for the development of connective tissue disease in children and adolescents with primary raynaud phenomenon: a follow-up study of 250 patients. *Pediatr Dermatol*. 2006, 23 (5), 437–442.
28. Furtado R.N., Pucinelli M.L., Cristo V.V., Andrade L.E., Sato E.I.: Scleroderma-like nailfold capillaroscopic abnormalities are associated with anti-U1-RNP antibodies and Raynaud's phenomenon in SLE patients. *Lupus*. 2002, 11 (1), 35–34.
29. Maricq H.R., LeRoy E.C., D'Angelo W.A., Medsger T.A., Rodnan G.P., Sharp G.C. *et al.*: Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum*. 1980, 23 (2), 183–189.
30. Dancour M.A., Vaz C.J., Bottino C.D., Bouskela E.: Nailfold videocapillaroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2006, 26 (7), 633–637.
31. Gasser P., Berger W.: Nailfold videomicroscopy and local cold test in type I diabetics. *Angiology*. 1992, 43 (5), 395–400.
32. Pazos-Moura C.C., Moura E.G., Bouskela E., Torres-Filho I.P., Breitenbach M.M.: Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus: morphological abnormalities and relationship with microangiopathy. *Braz J Med Biol Res*. 1987, 20 (6), 777–780.

OTYLIA KOWAL-BIELECKA

## TWARDZINA UKŁADOWA – AKTUALNOŚCI

### AN UPDATE ON SYSTEMIC SCLEROSIS

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A, 15-276 Białystok  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Stanisław Sierakowski*

#### Summary

Systemic sclerosis affects multiple internal organs and systems and is characterized by high clinical variability. Early diagnosis of the disease itself and of organ involvement plays a key role in the management of systemic sclerosis. The prognosis for each patient is equally important.

In recent years there has been significant progress in our understanding of the pathogenesis and clinical course of the disease as well as in new therapeutic strategies for scleroderma-associated organ complications.

The aim of this review is to present recent advances in the diagnosis, prognosis, and treatment of systemic sclerosis.

**Key words:** systemic sclerosis – scleroderma.

#### Streszczenie

Twardzina układowa (TU) zajmuje wiele układów i narządów, a jej przebieg kliniczny jest mocno zróżnicowany. Wczesne rozpoznanie choroby i ewentualnych powikłań narządowych ma kluczowe znaczenie w leczeniu TU. Równie ważna jest możliwość prawidłowej oceny prognozy.

W ciągu ostatnich lat dokonał się znaczny postęp w zrozumieniu patogenez, poznaniu przebiegu klinicznego choroby oraz w rozwoju nowych metod leczenia powikłań narządowych TU.

Niniejsza praca ma na celu przedstawienie najnowszych osiągnięć dotyczących diagnostyki, prognozowania oraz leczenia TU.

**Hasła:** twardzina układowa – skleroderma.

#### Wstęp

Twardzina układowa (TU) jest przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej, która charakteryzuje się występowaniem autoprzeciwciał, uszkodzeniem naczyń krwionośnych oraz postępującym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych. Powikłania ze strony układu oddechowego, zwłaszcza śródmiąższowa choroba płuc oraz nadciśnienie płucne, stanowią obecnie najczęstsze przyczyny zgonów chorych na TU [1]. Twardzina układowa charakteryzuje się znacznym zróżnicowaniem obrazu klinicznego i związanego z tym rokowania. Wyróżnia się dwie główne postaci kliniczne choroby: postać uogólnioną i postać ograniczoną [2]. Postać uogólniona charakteryzuje się zajęciem zarówno dystalnych, jak i proksymalnych obszarów skóry, dynamicznym przebiegiem oraz częstym występowaniem poważnych powikłań narządowych już we wczesnym stadium choroby. W postaci ograniczonej zmiany skórne dotyczą dystalnych odcinków kończyn i twarzy, choroba ma przebieg przewlekły, jakkolwiek stale postępujący, powikłania narządowe występują w późnym okresie choroby, rokowanie jest zwykle lepsze [2].

Ze względu na brak leków zdolnych modyfikować przebieg procesu chorobowego u wszystkich pacjentów z TU, leczenie jej oparte jest na tzw. strategii narządowo-swoistej (*organ-based therapy*) [3]. W ciągu ostatnich kilku lat nastąpił znaczny postęp w diagnostyce i leczeniu chorych z TU.

#### Diagnostyka

Wczesna identyfikacja pacjentów z TU umożliwia prawidłowe monitorowanie oraz wczesne wdrożenie właściwego



leczenia. W opublikowanym w 2008 r. badaniu *Koeniga i wsp.* wykazali, że obecność typowej mikroangiopatii i/lub swoistych autoprzeciwciał u chorych z objawem Raynauda wiąże się z istotnie wyższym ryzykiem rozwoju TU [4]. Prawdopodobieństwo rozwoju choroby wzrastało w miarę czasu trwania obserwacji sięgając 47%, 69% i 79% po upływie odpowiednio 5, 10 i 15 lat. Brak typowej mikroangiopatii oraz autoprzeciwciał wykluczał ryzyko rozwoju TU [4].

Analiza randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (*scleroderma lung study*) oraz wyniki badań retrospektywnych dotyczących pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc w przebiegu TU wykazały, że zaawansowanie zmian płucnych – cechy restrypcji, rozległość zmian w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR) – są najlepszymi czynnikami prognostycznymi w tej populacji chorych [5, 6]. W oparciu o wyniki tych analiz *Goh i wsp.* zaproponowali system kwalifikacji pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc w przebiegu TU, pomocny w podejmowaniu decyzji terapeutycznych [6]. Według *Goh i wsp.* pacjenci, u których proces chorobowy zajmuje więcej niż 20% płuc w TKWR, mają istotnie gorsze rokowanie (poważna choroba), pacjenci ze zmianami mniejszymi niż 10% w TKWR mają rokowanie dobre (łagodna choroba), natomiast u chorych ze zmianami pośrednimi (> 10% i < 20% w TKWR) decydujące znaczenie mają wyniki badań czynnościowych – wartości natężonej pojemności życiowej (FVC) [6].

Nadciśnienie płucne jest obok śródmiąższowej choroby płuc najpoważniejszym powikłaniem płucnym TU i jedną z głównych przyczyn zwiększonej śmiertelności chorych z TU. Należy pamiętać, że u chorych z TU nadciśnienie płucne może mieć różne, często złożone podłoże patogenetyczne: może rozwijać się w przebiegu obliteracyjnej angiopatii tętnic płucnych (tętnicze nadciśnienie płucne, prekapilarne nadciśnienie płucne), w przebiegu śródmiąższowej choroby płuc, niewydolności lewokomorowej (postkapilarne nadciśnienie płucne) i/lub rzadziej innych przyczyn, jak zatorowość płucna. Wczesna i prawidłowa diagnostyka różnicowa nadciśnienia płucnego ma kluczowe znaczenie dla wdrożenia prawidłowego leczenia. W ostatnich latach ukazały się analizy wielośrodkowego prospektywnego badania mającego na celu ocenę częstości występowania tętniczego nadciśnienia płucnego w przebiegu TU we Francji [7, 8]. Wśród 384 pacjentów z TU obserwowanych przez średni (SD) okres  $41,03 \pm 5,66$  miesięcy tętnicze nadciśnienie płucne zdiagnozowano u 8 pacjentów, pozawłósniczkowe nadciśnienie płucne u kolejnych 8 pacjentów, a nadciśnienie płucne w przebiegu śródmiąższowej choroby płuc u 2 pacjentów. Zgodnie z wynikami badania zapadalność na tętnicze nadciśnienie płucne u chorych z TU wynosi 0,66 przypadków na 100 chorych/rok [8].

Autorzy kilku niezależnych publikacji wskazują na szczególnie poważne rokowanie u chorych z TU i współistniejącym nadciśnieniem płucnym oraz śródmiąższową chorobą płuc [9, 10]. Śmiertelność w grupie chorych z TU powikłaną śródmiąższową chorobą płuc i nadciśnieniem

płucnym wynosi w ciągu trzech lat 72% według danych brytyjskich i 61% według danych amerykańskich. Rokowanie w tej grupie chorych jest znacznie gorsze w porównaniu z pacjentami z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w przebiegu TU, wśród których trzyletnia śmiertelność wynosi odpowiednio: 53% według danych brytyjskich i 36% według danych z USA.

Biorąc pod uwagę specyfikę choroby układowej, jaką jest TU, w ostatnich latach zwrócono także uwagę na konieczność stworzenia walidowanego systemu metod oceny skuteczności leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w przebiegu TU [11].

Grupa robocza powstała w wyniku współpracy EULAR z Amerykańskim Kolegium Reumatologicznym (American College of Rheumatology – ACR) pracuje nad nowymi kryteriami klasyfikacyjnymi TU [12].

## Leczenie

W ostatnich latach nastąpił istotny postęp w leczeniu TU, a zwłaszcza jej powikłań naczyniowych, wyrażający się przede wszystkim wdrożeniem wielu nowych leków skutecznych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Wyniki wstępnych badań wskazują, że nowe grupy leków mogą okazać się skuteczne w leczeniu angiopatii obwodowej (objawu Raynauda, owrzodzeń palców). Ukazały się także dwa kontrolowane badania kliniczne z randomizacją oceniające skuteczność cyklofosfamid w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu TU [13, 14]. Obecnie rozpoczęło się kontrolowane badanie kliniczne oceniające skuteczność mykofenolatu mofetylu w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu TU.

W 2009 r. opublikowane zostały wytyczne Europejskiej Ligi do Walki z Reumatyzmem (European League Against Rheumatism – EULAR) dotyczące leczenia chorych z TU [15]. Rekomendacje te zostały opracowane przez działającą pod auspicjami EULAR Europejską Grupę do Spraw Badań Klinicznych i Naukowych w Twardzinie Układowej (EULAR Scleroderma Trials and Research, EUSTAR group) zgodnie z wytycznymi EULAR [16], w oparciu o systematyczny przegląd literatury oraz opinię zespołu ekspertów. Rekomendacje te stanowią pierwsze systematyczne opracowanie zagadnień dotyczących leczenia TU. Dokładna metodyka opracowania rekomendacji oraz wyniki systematycznego przeglądu literatury zostały przedstawione w osobnym artykule [17].

Rekomendacje zawierają czternaście wytycznych podzielonych na sześć grup dotyczących leczenia poszczególnych powikłań narządowych: waskulopatii obwodowej (obejmującej objaw Raynauda i owrzodzenia palców), tętniczego nadciśnienia płucnego, śródmiąższowej choroby płuc, zmian skórnych, twardzinowego przełomu nerkowego oraz powikłań ze strony przewodu pokarmowego (choroby refluksowej, zaburzeń perystaltyki oraz zaburzeń wchłaniania będących skutkiem nadmiernego wzrostu flory bak-

teryjnej). Ponadto wyszczególniono pięć zagadnień, które w opinii członków komitetu są szczególnie warte oceny w przyszłych badaniach klinicznych. Zagadnienia te zostały przedstawione w formie agendy badawczej.

W 2009 r. powstały również wytyczne dotyczące minimalnych wymogów opieki nad pacjentem z TU (*quality indicators*). Wytyczne te zostały opracowane przez komitet specjalistów z zakresu TU, pulmonologii, gastrologii i kardiologii i obejmują 32 zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego i/lub terapeutycznego u chorych z TU.

## Podsumowanie

Twardzina układowa obejmuje wiele układów oraz narządów i charakteryzuje się znaczną różnorodnością kliniczną. Wczesne rozpoznanie choroby i powikłań narządowych oraz możliwość oszacowania prognozy stanowią kluczowe elementy w procesie leczenia chorych z TU. Postęp w rozumieniu patogenezы TU i jej powikłań narządowych, jaki miał miejsce w ciągu ostatnich kilkunastu lat, zaowocował sformułowaniem nowych systemów diagnostyczno-prognostycznych oraz wdrożeniem nowych metod leczenia powikłań narządowych.

Obecnie trwają badania mające na celu udoskonalenie metod oceny klinicznej oraz ocenę skuteczności nowych sposobów leczenia chorych z TU.

## Piśmiennictwo

1. Steen V.D., Medsger T.A.: Changes in causes of death in systemic sclerosis 1972–2002. *Ann Rheum Dis.* 2007, 66, 940–944.
2. LeRoy E.C., Black C., Fleischmajer R.I., Jablonska S., Medsger T.A., Rowell N. et al.: Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988, 15, 202–205.
3. Kowal-Bielecka O., Veale D.J.: DMARDs in systemic sclerosis: Do they exist? In: *Scleroderma-modern aspects of pathogenesis, diagnosis and therapy.* Uni-MedVerlag AG. 2009, 89–95.
4. Koenig M., Joyal F., Fritzler M.J., Roussin A., Abrahamowicz M., Boire J.R. et al.: Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008, 58 (12), 3902–3912.
5. Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P.J., Goldin J., Roth M.D., Furst D.E. et al.: Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006, 22, 354 (25), 2655–2666.
6. Goh N.S., Desai S.R., Veeraraghavan S., Hansell D.M., Copley S.J., Maher T.M. et al.: Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008, 177 (11), 1248–1254.
7. Hachulla E., Gressin V., Guillemin L., Carpentier P., Diot E., Sibillia J. et al.: Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005, 52, 3792–3800.
8. Hachulla E., de Groote P., Gressin V., Sibillia J., Diot E., Carpentier P. et al.: The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum.* 2009, 60, 1831–1839.
9. Condliffe R., Kiely D.G., Peacock A.J., Corris P.A., Gibbs J.S., Vrapai F. et al.: Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009, 179, 151–157.
10. Mathai S.C., Hummers L.K., Champion H.C., Wigley F.M., Zaiman A., Hassoun P.M. et al.: Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2009, 60, 569–577.
11. Khanna D., Distler O., Avouac J., Behrens F., Clements P.J., Denton C. et al.: Measures of response in clinical trials of systemic sclerosis: the combined response index for systemic sclerosis (CRISS) and Outcome Measures in Pulmonary Arterial Hypertension related to Systemic Sclerosis (EPOSS). *J Rheumatol.* 2009, 36 (10), 2356–2361.
12. FHU van den Hoogen on behalf of J. Pope, co-principal investigator of the EULAR/ACR criteria for classification of systemic sclerosis task force. 1<sup>st</sup> Systemic Sclerosis World Congress, *Clin Exp Rheumatol.* 2010.
13. Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P.J., Goldin J., Roth M.D., Furst D.E. et al.: Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006, 354, 2655–2666.
14. Hoyle R.K., Ellis R.W., Wellsbury J., Lees B., Newlands P., Goh N.S. et al.: A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006, 54, 3962–3970.
15. Kowal-Bielecka O., Landewé R., Avouac J., Chwiesko S., Miniati I., Czirjak L. et al.: EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009, 68, 620–628.
16. Dougados M., Betteridge N., Burmester G.R., Burmester G.R., Euller-Zieger L., Guillemin i wsp.: EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Ann Rheum Dis.* 2004, 63, 1172–1176.
17. Avouac J., Kowal-Bielecka O., Landewé R., Landewé R., Chwiesko S., Miniati I., Czirjak L. et al.: EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) Recommendations for the Treatment of Systemic Sclerosis: Methods of elaboration and results of systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009, 68, 629–634.

ANNA JĘDRYKA-GÓRAL

## STRES PSYCHOLOGICZNY I JEGO PREDYKATORY U CHORYCH NA REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW

### PSYCHOLOGIC STRESS AND ITS PREDICTORS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Zakład Dydaktyki i Informacji Instytutu Reumatologii  
ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa  
Dyrektor: prof. dr hab. n. med. Sławomir Maśliński

#### Summary

This article presents the current conceptualization of stress with particular attention focused on psychologic stress in rheumatic diseases: its sources, pathophysiology, and techniques of coping. Predictors, i.e. factors heralding psychologic stress in a patient with rheumatoid arthritis (RA) are discussed in relation to the mechanism of the “vicious circle” as well as to the socio-economic and medico-psychologic context in which the patient functions.

The author’s results from a comparative Polish-German study on predictors of psychologic stress in RA patients are provided.

**K e y w o r d s:** psychologic stress – predictors – rheumatoid arthritis.

#### Streszczenie

W artykule przedstawiono współczesne podejście do stresu, ze szczególnym uwzględnieniem stresu psychologicznego w chorobach reumatycznych – jego źródeł, patofizjologii i sposobów radzenia sobie (*coping*). Omówione zostały predykatory, a więc czynniki przepowiadające stres psychologiczny u chorego na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) w nawiązaniu do mechanizmu „błędnego koła” oraz do kontekstu społeczno-ekonomicznego i medyczno-psychologicznego, w jakim chory funkcjonuje. Przytoczono wyniki własne z porównawczego badania polsko-niemieckiego dotyczące predyktorów stresu psychologicznego u chorych na RZS.

**H a s ł a:** stres psychologiczny – predykatory – reumatoidalne zapalenie stawów.

#### Współczesne pojęcie stresu

Pojęcie stresu nie jest obecnie jednoznaczne. Ma ono inne znaczenie dla fizjologa, inne dla psychologa czy lekarza praktyka, i może jeszcze inne dla każdego człowieka.

Obecnie mówi się o stresie dobrym, korzystnym (*eustress*) i o stresie złym, niekorzystnym (*distress*), o stresie człowieka oraz o stresie zwierzęcia, o stresie w środowisku życia i o stresie eksperymentalnym, o stresie psychologicznym oraz o stresie fizjologicznym, o stresie ostrym i o stresie przewlekłym, a także o stresie zawodowym oraz o stresie choroby.

Na przestrzeni lat badacze z różnych dyscyplin nauki podawali liczne definicje stresu. Ostatecznie można wyłonić trzy grupy tych definicji:

I. Stres jako bodziec – tak ujmowany jest stres w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach.

II. Stres jako reakcja – taką koncepcję stresu przedstawił po raz pierwszy Hans Selye, który określił stres jako „niespecyficzną reakcję organizmu na wszelkie nie-domagania”.

III. Stres jako relacja – w tym ujęciu dominuje subiektywne podejście do stresu, gdyż o stresie mówić należy nie tylko w dyskomfortowej sytuacji jednostki, ale też w przypadku rozbieżności wymagań otoczenia i możliwości jednostki. Z tej koncepcji stresu wywodzi się pojęcie stresu psychologicznego [1].



## Sytuacja chorego na reumatoidalne zapalenie stawów

Znane są następstwa i koszty choroby przewlekłej, jaką jest reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). Są to przede wszystkim skutki biologiczne, te odczuwane przez chorego, a więc ból, sztywność i deformacja stawów, ogólne zmęczenie oraz niepełnosprawność. Jednocześnie choroba ta rodzi koszty ekonomiczne (bezpośrednie i pośrednie, czyli koszty opieki medycznej oraz koszty na rynku pracy) i koszty społeczne, a właściwie psychospołeczne, czyli spadek jakości życia chorego oraz jego najbliższego otoczenia – rodziny i przyjaciół. Z uwagi na stale odczuwany ból i postępującą niepełnosprawność oraz uzależnienie od innych, chory na RZS doświadcza stresu psychologicznego.

Mówiąc o stresie chorego na RZS należy uwzględnić ten fakt, iż chory tkwi w mechanizmie błędnego koła: z jednej strony stres może wywołać początek lub zaostrzenie RZS, a z drugiej – choroba może być źródłem stresu dla chorego. Zatrzymanie tego koła jest przedmiotem starań psychologa klinicznego współpracującego z lekarzem reumatologiem.

Stresory, jakim podlega chory na RZS można podzielić na dwie grupy: te związane z chorobą (ból, ograniczenie funkcjonalne, zależność od innych osób, deformacje, nieprzewidywalność choroby, depresja, niepokój) oraz te od choroby niezależne (osobowość chorego, ważne wydarzenia w jego życiu, kłopoty dnia codziennego, utrata zarobków).

## Stres psychologiczny w chorobach reumatycznych i jego ocena

Twórcami pojęcia stresu psychologicznego są *Lazarus* i *Folkman*. Zdaniem tych badaczy stres psychologiczny jest szczególną relacją między osobą a środowiskiem, którą osoba ocenia jako nadwyrężającą jej zasoby i zagrażającą jej dobrostanowi [2].

Stres psychologiczny ma swoją fizjologię. Reakcja na stres zaczyna się na poziomie kory mózgowej, skąd sygnał kierowany jest do układu limbicznego zlokalizowanego w podwzgórzu. Na tym etapie dochodzi do emocjonalizacji stresu, a więc do wartościowania i oceny, czy jest on dla odbiorcy dobry (*eustress*), czy zły (*distress*). Kolejnym etapem jest odpowiedź organizmu na stres, a więc uwalnianie w centralnym i obwodowym układzie nerwowym neurotransmiterów (norepinefryny) i hormonów (kortyzolu). Ostatnim ogniwem jest wpływ stresu na immunoregulację i percepcję bólu.

W chorobach reumatycznych reakcja stresowa przebiega inaczej niż u ludzi zdrowych. Decyduje o tym odmienny niż u osób zdrowych stan czynnościowy osi podwzgórze–przysadka–nadnercza oraz odmienny stan układu współczulnego, w wyniku czego zmieniona jest immunoregulacja i percepcja bólu.

Przewlekły *distress* w RZS powoduje upośledzenie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, zmianę w odpowiedzi

na stres, spadek uwalniania kortyzolu. Obniżeniu ulega liczba receptorów beta-adrenergicznych na powierzchni komórek immunologicznych ze wzrostem czynnościowym receptorów alfa-adrenergicznych na powierzchni tych komórek; wzrasta produkcja IL-6. W wyniku *shiftu* beta- na alfa-adrenergiczny, norepinefryna nie jest w stanie wyrzucić immunosupresyjnego wpływu na makrofagi, neutrofile i komórki NK. Jednocześnie centralne „uczulenie” dróg przewodzenia bólu powoduje nasilenie percepcji bólu [3].

Zachodzące zmiany obecnie tłumaczy się tym, że w sytuacji przewlekłego stresu (a takim jest stres psychologiczny w RZS) dochodzi do mniejszej wrażliwości komórek immunologicznych na sterydy, co jest następstwem zmian czynnościowych receptora dla glikokortykosteroidów [4].

O ile nauki biomedyczne potrafią obecnie na poziomie komórkowym wytłumaczyć, jak powstaje i przebiega reakcja stresu u chorego na RZS, o tyle nauki humanistyczne koncentrują się na tym, jak bronić się przed stresem.

Twórcy teorii stresu psychologicznego, *Lazarus* i *Folkman*, wprowadzili pojęcie *copingu* – radzenia sobie ze stresem. Podana przez nich definicja mówi, że *coping* to wszelkie, zarówno poznawcze, jak i behawioralne akty działania człowieka, mające na celu redukcję, ujarzmienie lub tolerowanie określonych zewnętrznych lub wewnętrznych wymagań ocenianych przez jednostkę jako obciążające, lub przekraczające jej zasoby [2].

Podstawowe dwie formy *copingu* to skoncentrowanie się na emocjach oraz na problemie. *Coping* może być bierny (medytacja, modlitwa) lub czynny (nauka nowego zawodu), może być habitualny (od zawsze stosowany w życiu przez daną osobę, np. „zawsze byłem optymistą”) albo aktualny, związany z daną sytuacją chorobową („uczę się chodzić o kulach”).

Zdaniem badaczy tego zagadnienia, zarządzanie stresem w RZS powinno iść w kierunku *copingu* czynnego i aktualnego. Bardzo pomocna jest także umiejętność kierowania emocjami [5, 6].

Istnieje wiele sposobów radzenia sobie ze stresem. Należą do nich konfrontacja, dystansowanie się, samokontrola, poszukiwanie wsparcia społecznego, przyjmowanie odpowiedzialności, planowe rozwiązywanie problemu, pozytywne przewartościowanie, ucieczka – unikanie.

W bogatej literaturze przedmiotu psychoreumatologii zajmującego się wzajemnym powiązaniem różnych aspektów choroby i stresu doświadczanego przez chorego (*distress*), ten ostatni ujmowany jest różnorodnie: jako odczucie niepokoju czy lęku, obniżony nastrój, depresja, bezsenność, doświadczenie wypadków losowych, borykanie się z kłopotami dnia codziennego, utrudnione relacje w życiu rodzinnym, zawodowym, społecznym, osobistym. Do oceny poziomu wymienionych przejawów stresu służą specjalne narzędzia psychometryczne oraz ich poskale, w przypadku narzędzi bardziej rozbudowanych (np. Life Experience Subway – LES, Daily Hassles Scale – DHS, General Health Questionnaire – GHQ, Short form 36 Questionnaire – SF-36) [7, 8, 9, 10, 11].



### **Predykatory stresu psychologicznego w reumatoidalnym zapaleniu stawów w świetle badań własnych**

Omawiając predykatory, a więc czynniki przepowiadające stres psychologiczny u chorego na RZS, należy nawiązać do przedstawionego już mechanizmu błędnego koła, ale też do kontekstu społeczno-ekonomicznego i medyczno-psychologicznego, w jakim on funkcjonuje. Z jednej strony stres może wywołać chorobę lub jej nawrót czy zaostrzenie, a z drugiej strony sama choroba i jej następstwa są źródłem stresu dla chorego. Mniej lub bardziej świadomie chory podejmuje *coping*, a więc różne sposoby radzenia sobie ze stresem, a jednocześnie nieustannie wchodzi w liczne interakcje z najbliższym otoczeniem, tzn. z rodziną i przyjaciółmi, ze środowiskiem zawodowym, z personelem służb medycznych i społecznych. Każdy z wymienionych czynników może kryć w sobie predykatory stresu psychologicznego.

Tak więc predyktorów stresu należy poszukiwać w biologicznych skutkach RZS (ból, niepełnosprawność, nieprzewidywalność choroby); w niewłaściwych formach radzenia sobie ze stresem choroby (np. ucieczka przed problemem, zorientowanie na emocje); w czynnikach demograficzno-społecznych, takich jak płeć, wiek, stan cywilny, miejsce zamieszkania, wykształcenie, aktywność zawodowa chorego; w jakości relacji chorego z jego najbliższym otoczeniem; w jakości doświadczanej pomocy medycznej i społecznej.

W latach 2005–2007 w ramach Projektu Zintegrowanego AIMs (Advanced Interactive Materials by Design) realizowanego w 6. Programie Ramowym Unii Europejskiej prowadzone było porównawcze polsko-niemieckie badanie społeczno-ekonomiczne. W ramach tego badania zrealizowane zostało zadanie dotyczące stresu psychologicznego u chorych na RZS, wyniki którego zostały opublikowane przez Bugajską i wsp. w styczniu 2010 r. [12].

W tym badaniu stres psychologiczny chorego zdefiniowano jako poczucie izolacji społecznej i poczucie bycia ciężarem dla otoczenia. Oceniano jakość życia badanych chorych oraz to, jakie czynniki związane z chorobą (czas trwania choroby i jej okres radiologiczny oraz stan funkcjonalny chorego) i czynniki niezwiązane z chorobą (wiek, płeć, miejsce zamieszkania, wykształcenie chorego) są predykatorem stresu psychologicznego. Jakość życia, zarówno w wymiarze zdrowia fizycznego, jak i psychicznego, w obu badanych grupach była obniżona. Stresu izolacji społecznej doświadczyło 93% polskich i 62% niemieckich chorych, natomiast w obu krajach ponad 50% chorych doświadczało stresu bycia ciężarem dla otoczenia. Predykatorem stresu

w grupie polskich chorych był 3. stopień wydolności funkcjonalnej i płeć męska, a w grupie chorych niemieckich – fakt zamieszkiwania w mniejszych miasteczkach. Wyższe wykształcenie wiązało się z mniejszym poziomem stresu w grupie polskich chorych. Wnioski z tej pracy mówią o konieczności uwzględnienia w codziennej praktyce klinicznej obniżonej jakości życia i zdrowia psychicznego u chorego na RZS [12].

Otwartym pozostaje pytanie, jak to czynić? Nie ulega wątpliwości, iż w dobie dostępności do leczenia biologicznego, zintegrowana pomoc medyczno-psychologiczna dla chorych na RZS jest kolejnym wyzwaniem.

### **Piśmiennictwo**

1. *Widerszal-Bazyl M.*: Stres psychospołeczny w pracy – pojęcie, źródło i konsekwencje, różnice indywidualne, prewencja. In: *Nauka o pracy – bezpieczeństwo, higiena, ergonomia*. Tom 5. Czynniki psychologiczne i społeczne. Red. D. Koradecka. CIOP, Warszawa 2002.
2. *Lazarus R.S., Folkman S.*: Stress, appraisal and coping. Springer, New York 1984.
3. *Straub R.H., Cutolo M.*: Does stress influence the course of rheumatic diseases? *Clin Exp Rheumatol.* 2006, 24, 225–228.
4. *Miller A.H.*: Elucidating the consequences of chronic stress on immune regulation and behavior in rheumatoid arthritis. *Brain Behav Immun.* 2008, 22, 22–23.
5. *Günther V., Mur E., Kurz M., Meise U.*: Stable pattern of stress coping in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1994, 12, 35–43.
6. *Van Middendorp H., Geenen R., Sorbi M.J., van Doornen L.J.P., Bijlsma J.W.J.*: Emotion regulation predicts change of perceived health in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005, 64, 1071–1074.
7. *Strating M.M.H., Suurmeijer T.P.B.M., van Schuur W.H.*: Disability, social support, and distress in rheumatoid arthritis: results from a thirteen-year prospective study. *Arthritis Rheum.* 2006, 55, 736–744.
8. *Karaiskos D., Mavragani C.P., Makaroni S., Zinzas E., Vulgarelis M., Rabavilas A. et al.*: Stress, coping strategies and social support in patients with primary Sjögren Syndrome prior to disease onset: a retrospective case – control study. *Ann Rheum Dis.* 2009, 68, 40–46.
9. *Kozora E., Ellison M., West S.*: Life stress and coping styles related to cognition in systemic lupus erythematosus. *Stress Health.* 2009, 25, 413–422.
10. *Denange V., Guillemin F., Baumann M., Suurmeijer T.P.B.M., Moum T., Doeglas D. et al.*: Are there more than cross – sectional relationships of social support and social networks with functional limitations and psychological distress in early rheumatoid arthritis? The European research on incapacitating diseases and social support longitudinal study. *Arthritis Rheum.* 2004, 51, 782–791.
11. *Geuskens G.A., Burdore A., Hazes J.M.W.*: Consequences of rheumatoid arthritis for performance of social roles – a literature review. *J Rheumatol.* 2007, 34, 1248–1260.
12. *Bugajska J., Brzosko M., Jędryka-Góral A., Gruszko P., Żołnierczyk-Zreda D., Sagan A. et al.*: Psychological stress in rheumatoid arthritis patients: a comparative Polish-German Study. Summary of the current conceptualization of the role of stress in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2010, 9, 211–215.

EWA KRECIPRO-NIZIŃSKA, EWA MORGIEL, HELENA ŚMIECHOWICZ, PIOTR WILAND

## GUZKOWE ZMIANY W PŁUCACH U PACJENTA Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW. TRUDNOŚCI DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE. OPIS PRZYPADKU

### NODULAR CHANGES IN LUNGS IN A PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC DIFFICULTIES. CASE REPORT

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej we Wrocławiu  
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław  
Kierownik: dr hab. n. med., prof. AM *Piotr Wiland*

#### Summary

Rheumatoid arthritis is a systemic inflammatory disease characterized by destructive synovitis and systemic extra-articular involvement exemplified by rheumatoid nodules occurring in the skin, lungs, and other parenchymatous organs. Antirheumatic drugs like methotrexate and leflunomide are known to predispose to the development of pulmonary rheumatoid nodules.

We report the case of a 60-year-old male with rheumatoid arthritis previously treated with methotrexate and cyclosporin, in whom multiple pulmonary nodules were disclosed. The patient was extensively diagnosed to exclude any malignancy. Pulmonary rheumatoid nodules were recognized, methotrexate was withdrawn, and cyclophosphamide pulses were started. The size of the nodules decreased and the patient was started on cyclosporin.

**Key words:** pulmonary rheumatoid nodule – methotrexate – empyema.

#### Streszczenie

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest ogólnoustrojową chorobą zapalną, charakteryzującą się destrukcyjnym zapaleniem stawów i zmianami pozastawowymi, takimi jak np. guzki reumatoidalne. Mogą one występować zarówno w skórze, jak i w innej lokalizacji w narządach miękkich, np. w płucach. Leki modyfikujące przebieg

choroby, takie jak metotreksat i leflunomid, są znanymi czynnikami ryzyka rozwoju guzków płucnych. \

Opisano przypadek 60-letniego mężczyzny z rozpoznaniem RZS, leczonym w przeszłości metotreksatem, a obecnie cyklosporyną, u którego wykryto liczne zmiany guzkowe w płucach. Przeprowadzono liczne badania mające na celu wykluczenie procesu nowotworowego. Ostatecznie rozpoznano guzki reumatoidalne płucne. Metotreksat został wstrzymany i podano cyklofosfamid w pulsach. Rozmiar guzków uległ zmniejszeniu. Obecnie włączono do leczenia cyklosporynę.

**Hasła:** guzek reumatoidalny płucny – metotreksat – ropniak.

#### Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to przewlekła choroba autoimmunologiczna charakteryzująca się nieswoistym i symetrycznym zapaleniem stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Do jednej z częstszych manifestacji pozastawowych zalicza się powstawanie tzw. guzków reumatoidalnych, pojawiające się w 25–30% opisywanych przypadków [1, 2]. Najczęściej są one zlokalizowane na powierzchni wyprostej, głównie kończyny górnej, a także w miejscach narażonych na ucisk. Jednakże obserwowano różną, narządową, lokalizację guzków. Mogą one pojawiać się na skórze owłosionej głowy, a także w płucach, nerkach, sercu itd. [3, 4]. Guzkowe zmiany w płucach mogą pojawiać się u ok. 0,5–4% chorych [5, 6].

Poza chorobą podstawową znane są również inne czynniki przyspieszające lub wręcz indukujące powstawanie zmian guzkowych. Należą do nich m.in. leki modyfikujące przebieg choroby (metotreksat, leflunomid, etanercept). Są one znanym i udokumentowanym czynnikiem ryzyka rozwoju guzków reumatycznych [6, 7, 8, 9]. Poza zmianami guzkowymi w płucach obserwuje się w przebiegu RZS również zapalenie śródmiąższowe płuc [10, 11], płucne zapalenie naczyń [10, 11], a także choroby dróg oddechowych, takie jak rozstrzeń oskrzeli czy zarostowe zapalenie oskrzeli [10].

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek pacjenta z wieloletnim rozpoznaniem RZS oraz zmianami guzkowymi stwierdzanymi zarówno w płucach, jak i w typowej ich lokalizacji skórnej, a także trudności diagnostyczne i terapeutyczne, jakie wyniknęły w procesie leczenia chorego. Jednocześnie podkreślono rolę i wagę komunikacji między lekarzami różnych specjalności w opiece nad chorymi.

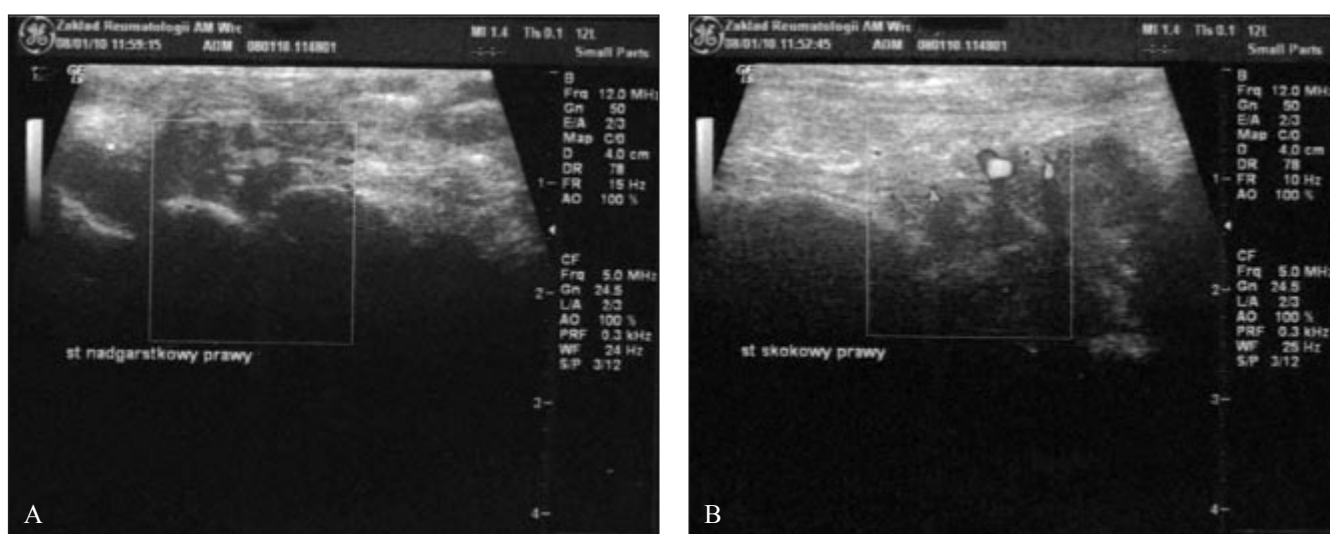
## Opis przypadku

66-letni mężczyzna z ustalonym w 1988 r. rozpoznaniem zgłosił się do Kliniki Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej we Wrocławiu z powodu zaostrzenia RZS. W wywiadzie przy przyjęciu chory podawał wieloletnie nadciśnienie tętnicze, łagodny rozrost gruczołu krokowego oraz przebytą torakotomię prawostronną i ropniak opłucnej prawej. W terapii choroby podstawowej w przeszłości stosowano sole złota (przez kilka miesięcy – potem lek odstawiono z powodu reakcji alergicznej), arechinę (odstawiono z powodu alergii), sulfasalazynę (1988–2001) oraz metotreksat (2004–2007). W okresie od października 2007 r. do grudnia 2008 r. chory otrzymał 9 wlewów cyklofosfamid (łączna dawka 9 g). Przy przyjęciu w badaniu

fizykalnym stwierdzono prawidłową temperaturę ciała (36,6°C), ciśnienie tętnicze 120/80 mmHg, akcja serca była miarowa 80/min. Nie obserwowano powiększonych węzłów chłonnych, a na głowie w okolicy potylicy był wyczuwalny podskórny guzek o średnicy ok. 0,5 cm, który mógł odpowiadać guzkowi reumatoidalnemu. Podobne zmiany obserwowano również na przedramionach. Badaniem osłuchowym stwierdzono pojedyncze trzeszczenia u podstawy płuc, poza tym nie stwierdzono innych istotnych klinicznie odchyleń od normy. W wykonanych badaniach laboratoryjnych uwagę zwracały znacznie zwiększone wskaźniki stanu zapalnego (OB – 84 mm/h; CRP – 50,87 mg/L), obserwowano również nieznacznej stopnia niedokrwistość (HB 12,1 g/dL, N: 14–18). Wysoki był również czynnik reumatoidalny 582,6 IU/mL (N: 0–14). Badanie ogólne moczu było prawidłowe. W badaniach obrazowych stwierdzono znaczną aktywność zapalną (USG stawów rąk i stóp – ryc. 1).

W wykonanym w marcu 2007 r. rutynowym zdjęciu RTG klatki piersiowej uwidoczniono liczne cienie krągłe o średnicy maksymalnie do 27 mm w polach środkowych i dolnych obu płuc z towarzyszącym poszerzeniem wnęk płucnych. Według sugestii radiologa mogły to być rozsiane zmiany o typie przerzutowym (ryc. 2).

Wdrożono wówczas diagnostykę na oddziale pulmonologicznym. Pacjent nie podawał w wywiadzie palenia papierosów. W wykonanej w kwietniu 2007 r. tomografii klatki piersiowej opisywano liczne guzki o charakterze przerzutowym, ich średnica wahała się pomiędzy 0,5–3 cm. Węzły chłonne nie były powiększone. Przeprowadzono również szereg badań (w tym gastroskopię, kolonoskopię, USG jamy brzusznej), które miały na celu znalezienie ogniska pierwotnego dla zmian stwierdzanych w klatce piersiowej. Wyniki badań były prawidłowe. W maju 2007 r. zdecydowano o wykonaniu torakotomii diagnostycznej prawostronnej



Ryc. 1. A) USG rąk – obserwowano masywny wysięk z obrzękiem maziówki i jej przekrwieniem 3. stopnia w stawach nadgarstkowych, MCP i PIP palców II–V obustronnie oraz tendosynowitis ścięgna zginacza palca II po lewej stronie. Zarysy kostne były nierówne – obraz odpowiadał liczny nadżerkom. B) USG stóp – obserwowano masywny obrzęk tkanki podskórnej oraz wysięk w prawym stawie skokowym z obrzękiem maziówki i jej przekrwieniem 2/3 stopnia

Fig. 1. A) USG of hands. Bilateral massive exudate with synovial swelling and third-degree hyperemia in carpal, metacarpophalangeal, and proximal interphalangeal joints of fingers 2–5. Tendosynovitis of left index flexor muscle. Rough bone borders reflect multiple erosions. B) USG of feet. Massive subcutaneous swelling and exudate in the right ankle joint with synovial swelling and second/third-degree hyperemia





Ryc. 2. Zdjęcie RTG klatki piersiowej z maja 2007 r. – opisywane były liczne cienie krągłe mogące odpowiadać zmianom przerzutowym oraz poszerzenie węzłów płucnych

Fig. 2. Chest radiogram (May 2007) reveals hilar enlargement and multiple round opacities possibly corresponding to metastases

i usunięto z płata górnego płuca prawego podejrzane zmiany. W badaniu doraźnym komórek nowotworów złośliwych nie stwierdzono ani w preparatach mrożonych, ani w badaniu cytologicznym. W wykonanym następnie standardowym badaniu histopatologicznym opisywano „ziarniniakowaty stan zapalny z jamistym rozpadem i nieswoistym stanem zapalnym”, u chorego podejrzewano istnienie kryptokokozji. W wykonanych badaniach mikrobiologicznych wykluczono czynnik infekcyjny, w tym infekcję prątkami gruźlicy. We wrześniu 2007 r. celem dalszych poszukiwań procesu nowotworowego wykonano badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), ale nie uwidoczniło zmian o typie procesu rozrostowego. Obserwowane zmiany z dużym prawdopodobieństwem sugerowały zmiany zapalne w przebiegu choroby podstawowej. W tym samym okresie włączono do leczenia pulsę z cyklofosfamidem w dawce 1000 mg.

Chory otrzymał ostatecznie 9 wlewów. Wydaje się, iż zastosowana terapia przyniosła dobre efekty co do zmniejszenia się guzków w płucach (ryc. 3).

W kwietniu 2008 r. na oddziale pulmonologicznym w badaniach obrazowych kontrolnych stwierdzono poza opisywanymi wcześniej zmianami płyn w prawej jamie opłucnowej, jednakże jego ilość była zbyt mała do wykonania punkcji. Został on powiązany z przewlekłym procesem reumatoidalnym. W maju 2008 r. na wyraźne życzenie chorego wykonano ponowne badanie histopatologiczne pobranych wcześniej zmian w płucach. Tym razem opisano obraz odpowiadający guzkom reumatoidalnym („podopłucnowo zlokalizowany guzek martwicy, obwodowo otoczony palisadą fibroblastów, ze skupieniami granulocytów; wokół guzka widoczne są obfite, limfoidalne nacieki zapalne; opłuczna pokrywająca zmianę pogrubiała, szkliwiejąca”).

Prawie rok później, w lutym 2009 r., u pacjenta pojawiła się duszność, znacznie zmniejszona tolerancja wysiłku oraz gorączki. W wykonanym RTG klatki piersiowej stwierdzono odemę opłucnową z poziomem płynu po stronie prawej (od podstawy płuca do 1/2 pola środkowego), co odpowiadało ropniakowi prawej jamy opłucnowej. Pacjent był leczony drenażem ssącym, podłączonym do worka z zastawką, z powodu nierozprężania się płuca prawego. Dren był noszony przez chorego do maja 2009 r. Uzyskano stabilizację zmian płucnych (ryc. 4), jednocześnie nastąpiło zaostrzenie dolegliwości stawowych.

Pacjent był po raz pierwszy hospitalizowany w Klinice Reumatologii AM we Wrocławiu w styczniu 2010 r. Ze względu na duże trudności z podjęciem decyzji terapeutycznych (ropień opłucnej w 2009 r.) oraz ze względu na znaczne zaostrzenie choroby podstawowej (ryc. 1, ryc. 5, wskaźnik DAS28 5,62), wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych (USG stawów rąk i stóp), zdecydowano o włączeniu do terapii cyklosporyny w dawce 150 mg na dobę.

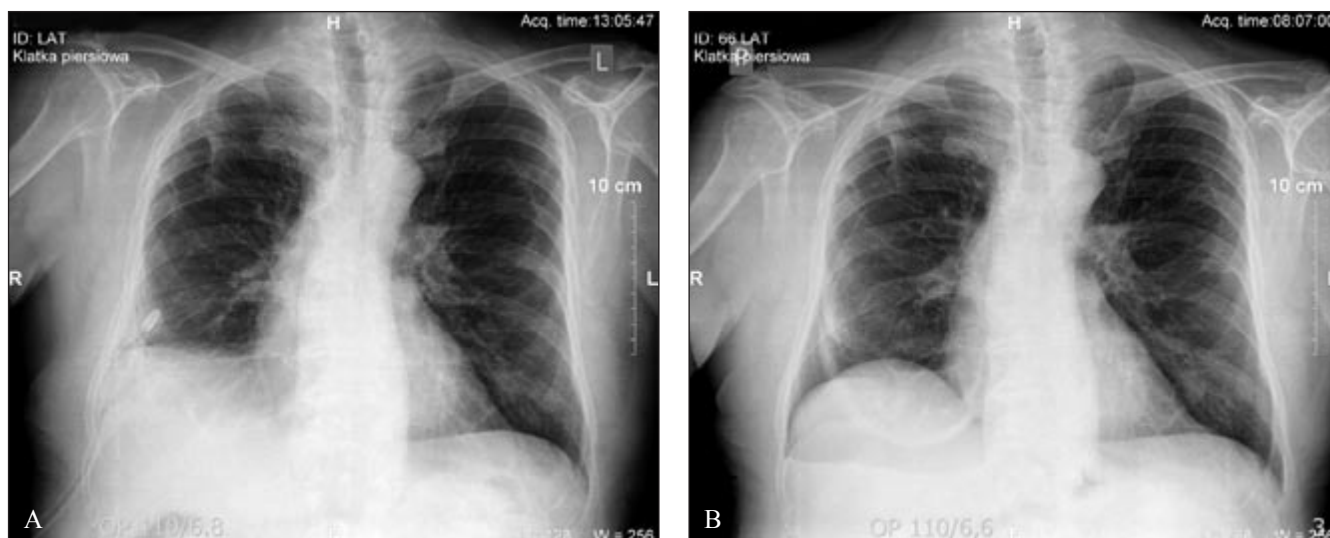
U pacjenta rozpoznano również osteoporozę wtórną i wdrożono odpowiednią farmakoterapię. Chory pozostaje pod ścisłą kontrolą tutejszego oddziału. Rozważa się



Ryc. 3. Porównanie regresji zmian płucnych: A) przed leczeniem (maj 2007 r.); B) po leczeniu pulsami Endoxanu (luty 2009 r.)

Fig. 3. Pulmonary lesions: A) before treatment – May 2007; B) regression after Endoxan pulses (February 2009)





Ryc. 4. Obrazy porównujące stan: A) przed leczeniem ropniaka opłucnej (marzec 2009 r.); B) po leczeniu drenażem ssącym (maj 2009 r.)

Fig. 4. Pleural empyema: A) before (radiogram A, March 2009); B) after suction drainage (May 2009)

ewentualną modyfikację terapii choroby podstawowej w przyszłości.

## Dyskusja

Reumatoidalne zapalenie stawów to przewlekła choroba o nieznanym przyczynie, która dotyczy głównie stawów. Jako że drogi oddechowe i płuca zawierają dużo tkanki łącznej, dlatego zmiany w zakresie klatki piersiowej są dość częste. W literaturze światowej często spotyka się przypadki pojawienia się zmian guzkowych w zakresie skóry [8], zmiany w płucach są nieco rzadziej opisywane [6].

Czynnikami sprzyjającymi powstawaniu guzków reumatoidalnych jest seropozytywna postać RZS, płeć męska, długi i agresywny przebieg choroby. U chorego obecne były

wszystkie wymienione cechy. Znaczną destrukcję stawów rąk przedstawiono na rycinie 5.

Przyczyna powstawania guzków reumatoidalnych pozostaje niejasna. Zwykle powstają one w miejscach narażenia na mikrourazy, w tkance podskórnej, mogą jednak wystąpić w wielu różnych narządach wewnętrznych [6, 7, 8, 9]. Guzki reumatoidalne zbudowane są w charakterystyczny sposób – centralnie widoczna jest włóknista tkanka martwicza, wokół której rozmieszczone są palisadowato makrofagi, ponadto widoczne są okołonaczyniowe nacieki zapalne [12]. Przypuszcza się, iż zapalenia naczyń może odgrywać ważną rolę w powstawaniu guzków.

Guzki reumatoidalne w płucach, choć opisywane w literaturze, występują rzadko, w ok. 1% opisywanych przypadków [13]. Mogą być pojedyncze lub mnogie, różnej wielkości, zwykle w części przypodstawnej i środkowej pól płucnych. Najczęściej jednocześnie obecne są również w tkance podskórnej. Guzki reumatoidalne w płucach mogą pojawiać się i zanikać razem ze zmianami skórnymi oraz w związku z nasileniem aktywności choroby podstawowej [14]. Guzki płucne mogą się również samoistnie rozpadać, ulegać całkowitej regresji lub też zwiększać swój rozmiar i ilość [15].

W przypadku obecności cieni krągłych w obrazie RTG klatki piersiowej u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem płuc należy przeprowadzić szczegółową diagnostykę różnicową. Ze względu na przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych należy wykluczyć zmiany infekcyjne w tym również zakażenie prątkami gruźlicy. Należy również wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia procesu nowotworowego. W celu ostatecznego potwierdzenia charakteru zmian konieczne jest wykonanie bezpośredniego badania histopatologicznego, co wiąże się z koniecznością wykonania otwartej biopsji płuc dla dokończenia diagnostyki różnicowej [14].

Guzki reumatoidalne mogą ulegać rozpadowi z powstaniem jamy, odmy, mogą także ulegać nadkażeniu. Taka sytuacja prawdopodobnie zaistniała u przedstawionego pa-



Ryc. 5. Widoczny znaczny stopień deformacji stawów rąk – styczeń 2010 r. Obserwowano poszerzenie obrysów i podwichnięcia w stawach śródręczno – paliczkowych (MCP II–V) obu rąk, deformacje palców (łabędzie szyjki)

Fig. 5. Severe bilateral deformation of hand joints (January 2010) with enlargement and subluxation in metacarpophalangeal joints of fingers 2–5. Swan neck deformity of fingers

cjenta. W wyniku rozpadu guzka i jego nadkażenia doszło do powstania ropniaka płuc. W leczeniu stosowano z dobrym efektem antybiotykoterapię oraz drenaż opłucnej.

W przebiegu RZS obserwuje się częste zmiany w obrębie płuc. Oprócz wspomnianych powyżej guzków reumatoidalnych, czasami obserwuje się powstanie zmian włóknistych w miąższu płucnym. Często jest również zapalenie opłucnej z powstaniem wysięku, choć zwykle nie ma on objawów klinicznych [10, 11].

Kolejnym ważnym aspektem niniejszej pracy jest wpływ metotreksatu w powstawaniu guzków reumatoidalnych, zarówno skórnych [9, 16], jak i płucnych u pacjentów z RZS [16]. Według literatury światowej zmiany te z reguły ustępują całkowicie lub ulegają znacznemu zmniejszeniu po odstawieniu metotreksatu [9]. Jednakże u opisywanego pacjenta nie obserwowano remisji zmian płucnych, mimo odstawienia metotreksatu.

Po wykluczeniu ognisk infekcji i procesu nowotworowego przy obecnych guzkach reumatoidalnych rozpoczęto leczenie cyklofosfamidem. Jest to lek o działaniu immunosupresyjnym. Jego rola w codziennej praktyce wobec nowych leków – szczególnie inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (antyTNF- $\alpha$ ) itd. obecnie jest niewielka. Zastosowanie leku, mimo jego skuteczności, wiąże się z możliwościami wielu powikłań w tym przede wszystkim wtórnych infekcji i procesu nowotworowego.

U pacjenta uzyskano regresję zmian płucnych, prawdopodobnie przede wszystkim ze względu na zastosowane leczenie pulsami cyklofosfamidu, jednakże wystąpiły u niego cechy infekcji dość trudnej do opanowania i leczenia. Dlatego stosowanie leku w przypadku guzków reumatoidalnych należy dokładnie rozważyć, choć oczywiście na podstawie jednej obserwacji nie można poczynić daleko idących wniosków.

W literaturze w najnowszych publikacjach opisywano regresję guzków po zastosowaniu etanerceptu [17] i rituksimabu [5]. Rituksimab jest opisywany jako optymalny wybór przy nieskuteczności inhibitorów TNF- $\alpha$  lub też przy istnieniu przeciwwskazań do stosowania tychże leków. Opisywany pacjent ze względu na swój dotychczasowy wywiad chorobowy wymaga jednakże rozważnej decyzji dotyczącej dalszego postępowania terapeutycznego.

## Piśmiennictwo

1. Highton J., Hung N., Hessian P., Wilsher M.: Pulmonary rheumatoid nodules demonstrating features usually associated with rheumatoid synovial membrane. *Rheumatology*. 2007, 46, 811–814.
2. Highton J., Theewis W., Palmer D.G.: Characteristic of patients with rheumatoid arthritis attending the Dunedin Rheumatology Clinic. *Proc Uni Otago Med Sch*. 1982, 60, 4–6.
3. Scully R.E., Mark E.J., McNeely W.F., Ebeling S.H., Phillips L.D.: Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 10-2001. *N Engl J Med*. 2001, 344, 997–1004.
4. Chand E.M., Freant L.J., Rubin J.W.: Aortic valve rheumatoid nodules producing clinical aortic regurgitation and a review of the literature. *Cardiovasc Pathol*. 1999, 8, 333–338.
5. Oqueka T., Schultz H., Moosig F.: Favorable response of pulmonary rheumatoid nodule to Rituximab. *Z Rheumatol*. 2009, 68 (4), 343–344.
6. Kim S.H., Yoo W.H.: Recurrent pneumothorax associated with pulmonary nodules after leflunomide therapy in rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2009, Oct 28.
7. Patatianian E., Thompson D.F.: A review of methotrexate-induced accelerated nodulosis. *Pharmacotherapy*. 2002, 22 (9), 1157–1162.
8. Filosa G., Salaffi F., Bugatti L.: Accelerated nodulosis during methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis. A case report. *Adv Exp Med Biol*. 1999, 455, 521–524.
9. Segal R., Caspi D., Tishler M., Fishel B., Yaron M.: Accelerated nodulosis and vasculitis during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988, 31 (9), 1182–1185.
10. Anaya J.M., Diethelm L., Ortiz L.A., Gutierrez M., Citera G., Weish R.A. et al.: Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1995, 24, 242–254.
11. Shannon T.M., Gale M.E.: Noncardiac manifestations of rheumatoid arthritis in the thorax. *J Thorac Imaging*. 1992, 7, 19–29.
12. Srinivas S., Dhelaria R., Pai D., Black F., Cooper R.: Multiple calcified pulmonary nodules: an unusual presentation of rheumatoid lung. *Clin Radiol*. 2007, 62, 274–276.
13. Remy-Jardin M., Remy J., Cortet B., Mauri F., Delcambre B.: Lung changes in rheumatoid arthritis. CT findings. *Radiology*. 1994, 193, 375–382.
14. Jolles H., Moseley P.L., Peterson M.W.: Nodular pulmonary opacities in patients with rheumatoid arthritis. A diagnostic dilemma. *Chest*. 1989, 96, 1022–1025.
15. Martel W., Abell M.R., Mikkelsen W.M., Whitehouse W.M.: Pulmonary and pleural lesions in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2003, 9, 246–252.
16. Gotsman I., Goral A., Nusair S.: Secondary spontaneous pneumothorax in patient with pulmonary rheumatoid nodules during treatment with methotrexate. *Rheumatology (Oxford)*. 2001, 40, 350–351.
17. Derot G., Marini-Portugal A., Maitre B., Claudepierre P.: Marked regression of pulmonary rheumatoid nodules under etanercept therapy. *J Rheumatol*. 2009, 36 (2), 437–439.

DOROTA SUSZEK, EWA WIELOSZ, MARIA MAJDAN

**MYCOFENOLAN MOFETYLU W LECZENIU TOCZNIOWEGO ZAPALENIA  
NEREK. PRZYPADEK CHOREJ NA TOCZNIOWE ZAPALENIE NEREK –  
KLASA IV WEDŁUG WHO LECZONEJ MYKOFENOLATEM MOFETYLU**

**MYCOPHENOLATE MOFETIL FOR THE TREATMENT OF LUPUS NEPHRITIS.  
THE CASE OF LUPUS NEPHRITIS – CLASS IV ACCORDING TO WHO – TREATED  
WITH MYCOPHENOLATE MOFETIL**

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Maria Majdan*

**Summary**

*Background:* Lupus nephritis (LN) develops in almost 60% of patients with systemic lupus erythematosus. In its most severe proliferative forms, LN often leads to end-stage renal failure. Therapeutic regimens in severe lupus nephropathies, especially class IV according to WHO, are based on glucocorticosteroids (GCSs) administered together with cyclophosphamide (CPA) as the first-line drugs. New therapeutic options appeared once immunosuppressive properties of mycophenolic acid derivatives (mycophenolate mofetil) were documented.

*Case report:* We describe a patient with LN class IV treated according to various immunosuppressive protocols adjusted to the degree of LN activity. The remission-inducing protocol based on intravenous pulses of GCSs and CPA resulted in regression of renal lesions but was associated with the risk of complications. Mycophenolate mofetil was found effective for maintenance therapy.

*Conclusion:* The choice of therapy for patients with LN should be based on the severity of renal disease at the time of diagnosis and on the histopathology of the renal biopate. Discrepancies obtain as to first-line drugs for severe forms of LN and duration of remission-inducing therapy.

**K e y w o r d s:** systemic lupus erythematosus – lupus nephritis – immunosuppressive treatment – mycophenolate mofetil – cyclophosphamide.

**Streszczenie**

*Wstęp:* Toczeniowe zapalenie nerek (TZN) rozwija się u ok. 60% chorych na toczeń rumieniowaty układowy i w swoich najcięższych rozplemowych postaciach dość często prowadzi do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek. Lekami pierwszego rzutu w ciężkich postaciach nefropatii toczniowej – głównie IV klasie według WHO – są glikokortykosteroidy (GKS), podawane łącznie z cyklofosfamidem (CYC) w różnych schematach terapeutycznych. Nowe możliwości leczenia pojawiły się po udokumentowaniu korzystnych właściwości immunosupresyjnych pochodnych kwasu mykofenolowego (mykofenolan mofetylu – MMF).

*Opis przypadku:* Opisano chorą z IV klasą TZN leczoną różnymi schematami terapii immunosupresyjnej, dostosowywanej do stopnia aktywności nefropatii toczniowej. Zastosowanie schematu leczenia opartego na podawaniu GKS i CYC w pulsach dożylnych, jako terapii indukującej remisję, doprowadziło do ustąpienia zmian nerkowych, ale łączyło się z ryzykiem rozwoju powikłań. W leczeniu podtrzymującym skutecznym okazało się zastosowanie MMF.

*Wniosek:* Właściwy dobór terapii u chorych na TZN powinien opierać się na stopniu ciężkości choroby nerek w chwili rozpoznania oraz obrazie histopatologicznym biopsji nerki. Nadal nie ma jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, jakie leki powinny być lekami pierwszego rzutu w terapii ciężkich postaci TZN i jak długo należy kontynuować terapię indukującą remisję.



**H a s ł a:** toczeń rumieniowaty układowy – toczniowe zapalenie nerek – leczenie immunosupresyjne – mykofenolan mofetylu – cyklofosfamid.

## Wstęp

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest chorobą autoimmunologiczną, w przebiegu której dochodzi do przewlekłego procesu zapalnego wielu tkanek i narządów, takich jak nerki, serce czy płuca. Z zajęcie nerek stwierdza się u 29–75% chorych na TRU; u większości z nich pierwsze objawy toczniowego zapalenia nerek (TZN) występują na wczesnym etapie trwania choroby. Najczęstszą formą uszkodzenia nerek w przebiegu TRU są kłębuszkowe zapalenia nerek (KZN) wywołane obecnością kompleksów immunologicznych, a głównym objawem tego zapalenia jest białkomocz, „aktywny osad” moczu i upośledzenie funkcji nerek [1].

W 1982 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) podała oficjalną klasyfikację TZN, dzieląc je na 6 klas opartych na obrazie morfologicznym, występowaniu różnych klas immunoglobulin i składowych dopełniacza [2]. Postacie rozplamowe KZN (III i IV klasa TZN wg WHO) występują najczęściej i mają najcięższy przebieg, prowadząc do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek u 25% chorych, a 13% chorych umiera z powodu powikłań procesu toczniowego i stosowanego leczenia, przede wszystkim zakażeń [3]. Z tego powodu leczenie ciężkich postaci TZN jest trudnym wyzwaniem, gdyż wymaga wnikliwego wyważenia korzyści intensywnej terapii immunosupresyjnej i jednoczesnych zagrożeń związanych z niepożądanymi następstwami terapii. Leczenie ostrej fazy TZN powinno zmierzać do jak najszybszego uzyskania remisji choroby. W tym czasie stosuje się leczenie indukujące remisję, adekwatne do stopnia ciężkości schorzenia. Po uzyskaniu całkowitej lub częściowej remisji TZN, po leczeniu indukcyjnym konieczne jest zastosowanie leczenia podtrzymującego. Klasycznymi lekami pierwszego rzutu w ciężkich postaciach TZN są glikokortykosterydy (GKS), cyklofosfamid (CYC), azatiopryna (AZA) [4]. Ostatnie lata przyniosły szereg badań wskazujących na to, że mykofenolan mofetylu (MMF) wykazuje skuteczność zarówno w indukcji, jak i podtrzymaniu remisji choroby [5, 6, 7]. Ze względu na niski profil bezpieczeństwa stosowania CYC coraz częściej jest to lek z wyboru w leczeniu TZN.

## Opis przypadku

Dwudziestoletnia studentka z rozpoznaniem TRU po raz pierwszy była hospitalizowana w Klinice Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (UM) w grudniu 2008 r.

Pierwsze objawy choroby wystąpiły w czerwcu 2008 r.: postępujące osłabienie, brak apetytu; od października 2008 r. narastające obrzęki kończyn dolnych, białkomocz, nadciśnienie tętnicze. Z tego powodu chora była hospitalizowana

w Klinice Nefrologii w Lublinie. W wykonanych wówczas badaniach stwierdzono: białkomocz nerczycowy – 3,5 g/dobę, aktywny osad moczu (erytrocyturia, jałowa leukocyturia), hipoalbuminemię – 3,1 g/dL, obniżone składowe dopełniacza: C3 – 27 mg/dL i C4 – 2 mg/dL, wysokie miana przeciwciał anty-dsDNA (> 500 IU/mL), przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgG (> 280 GPL) i przeciwciał przeciwjądrowych w badaniu przesiewowym (ANA screen > 12). Na podstawie powyższych objawów rozpoznano TRU z zajęciem nerek. W terapii zastosowano metyloprednizon w pulsach dożylnych w łącznej dawce 3 g. Z powodu znacznego przewodnienia, wysokich wartości ciśnienia tętniczego i narastającej azotemii wykonano 2 zabiegi hemodializy. Następnie przekazano chorą do Kliniki Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej UM celem dalszego leczenia. Przy przyjęciu do kliniki stwierdzono podwyższone wartości ciśnienia tętniczego, obrzęki podudzi, zespół nerczycowy z dobową utratą białka ok. 5,5 g/dobę, obniżeniem stężenia białka całkowitego – 4,6 g/dL i hipoalbuminemię – 2,7 g/dL, zaburzenia gospodarki lipidowej (cholesterol całkowity – 287 mg/dL), upośledzenie funkcji nerek (stężenie kreatyniny – 1,2 mg/dL; eGFR – 52,1 mL/min), niedokrwistość autoimmunohemolityczną, obniżenie składowej C3 dopełniacza – 46,7 mg/dL. Wykonano biopsję nerek, stwierdzając rozlane rozplamowe KZN (klasa IV TZN wg WHO). W leczeniu stosowano immunoglobulinę (36 g), CYC w pulsie dożylnym (500 mg), prednizon w dawce 20 mg/dobę. Leczenie CYC kontynuowano według schematu „Euro-lupus” do stycznia 2009 r. z uwagi na nawracające infekcje dróg oddechowych (dawka sumaryczna przyjętego leku – 1,5 g). Jednocześnie stosowano leczenie hipotensyjne (losartan, amlodypina, doksazosyna, klonidyna, fuorsemid) i przeciwkrzepliwie (enoksaparyna). W wykonanych w tym okresie badaniach (styczeń 2009 r.) stwierdzono obniżenie białkomoczu dobowego – 3,1 g/dobę, wzrost białka całkowitego – 5,8 g/dL i albumin – 3,5 g/dL, normalizację stężenia kreatyniny i składowych dopełniacza. Do terapii włączono MMF w dawce 1,0 g/dobę i prednizon w dawce 15 mg/dobę. Po 4 tygodniach leczenia stwierdzono narastanie obrzęków obwodowych i białkomoczu. Z tego powodu zwiększono dawkę leku do 2,0 g/dobę, a po kolejnych 4 tygodniach do 2,5 g/dobę. Pomimo stosowanego leczenia, w kwietniu 2009 r. ponownie powrócono do leczenia CYC – dobową utratą białka w tym okresie szacowała się na poziomie 7 g/dobę. Leczenie CYC stosowano według schematu „Euro-lupus” do września 2009 r. (500 mg CYC i.v. co 2 tygodnie przez 3 miesiące do dawki sumarycznej 3,0 g). Z powodu wysokiego miana przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgG oraz ciężkiego zespołu nerczycowego rozpoczęto antykoagulację warfaryną. W leczeniu podtrzymującym stosowano prednizon (20–15 mg/dobę), stopniowo redukowano dawki i liczbę przyjmowanych leków hipotensyjnych. Łącznie od początku choroby pacjentka otrzymała 4,5 g CYC. W trakcie stosowanego leczenia obserwowano stopniową redukcję białkomoczu dobowego do 0,8 g/dobę, normalizację proteinemii, albuminemii,



gospodarki lipidowej i składowych dopełniacza. We wrześniu 2009 r. zastosowano leczenie podtrzymujące remisję TZN przy użyciu MMF w stopniowo zwiększanych dawkach (1–2,0 g/dobę). Dodatkowo chora przyjmowała chlorochinę (250 mg/dobę) i prednizon (10 mg/dobę).

Obecnie, w 6. miesiącu leczenia MMF, obserwuje się utrzymywanie remisji choroby: chora bez objawów klinicznych TRU, bez cytopenii, białkomocz dobowy – 640 mg/dobę, prawidłowe stężenie białka całkowitego (6,4 g/dL) i albumin (4,1 g/dL), prawidłowa funkcja nerek (stężenie kreatyniny – 0,8 mg/dL; eGFR – 98 mL/min).

## Dyskusja

Podstawową zasadą leczenia TZN jest dostosowanie intensywności terapii do aktywności procesu toczniowego. Wybór metody leczenia chorych na TZN zależy więc od stopnia ciężkości choroby w chwili rozpoznania oraz dynamiki i stopnia upośledzenia czynności nerek przy uwzględnieniu stwierdzonej na podstawie biopsji nerki klasy zmian morfologicznych [3]. Szczególnie agresywnego leczenia wymagają postaci rozplermowe TZN: ogniskowe rozplermowe KZN (klasa III) oraz rozlane rozplermowe i błoniastorozplermowe KZN (klasa IV). Głównym celem leczenia TZN jest szybka indukcja remisji choroby i jej utrzymanie, co zmniejsza ryzyko postępującego upośledzenia czynności nerek. Sugeruje się różne schematy leczenia indukcyjnego, z których aktualnie jako najskuteczniejsze wymienia się metody oparte na podawaniu GKS z lekami immunosupresyjnymi, takimi jak CYC. Leczenie to istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia wczesnych i późnych działań niepożądanych: ciężkich zakażeń, krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego, uszkodzenia gonad, nowotworów. Powszechnie znane są 3 opcje leczenia skojarzonego, z czego postępowanie według schematu badania „Euro-lupus” ma największy profil bezpieczeństwa przy porównywalnej skuteczności w indukcji remisji [5]. Nowe możliwości terapeutyczne pojawiły się po udokumentowaniu korzystnych właściwości immunosupresyjnych MMF. Działanie tego leku polega na hamowaniu syntezy puryn guaninowych, co prowadzi do zahamowania proliferacji limfocytów T i B. Coraz liczniejsze doświadczenia z zastosowaniem MMF u chorych na TZN dowodzą, że jest on równie skuteczny jak CYC w indukcji remisji oraz potwierdzają wyższość tego leku nad CYC w leczeniu podtrzymującym [6, 7].

W przedstawionym przypadku chorej z IV klasą TZN, w terapii indukującej zastosowano CYC w pulsach dożylnych. Po 3 wlewach CYC (po 500 mg co 2 tygodnie), rozpoczęto leczenie MMF. Zmiana terapii była podyktowana korzystniejszym profilem bezpieczeństwa MMF (chora w trakcie leczenia CYC 2-krotnie przeżyła infekcję górnych dróg oddechowych) oraz wynikami wielu badań potwierdzających skuteczność MMF w terapii indukującej remisję TZN. Pomimo 3-miesięcznego okresu leczenia i stopniowo zwiększanej dawki leku (do 2,5 g/dobę), obserwowano nara-

stanie białkomoczu. Z tego powodu ponownie zastosowano CYC w pulsach dożylnych podawanych według schematu „Euro-lupus”. Po 3 miesiącach leczenia uzyskano znaczącą poprawę objawów nerkowych. W leczeniu podtrzymującym remisję TZN zastosowano MMF w stopniowo zwiększanej dawce (obecnie 2 g/dobę) z dobrą tolerancją oraz jak dotychczas bardzo dobrym efektem.

Europejskie zalecenia (EULAR) opublikowane w 2008 r. rekomendują zastosowanie MMF jako terapii indukcyjnej u wybranych chorych na TZN. Brak efektu leczniczego najpóźniej po 6 miesiącach powinien być podstawą do rozważenia intensyfikacji leczenia. Chociaż wyniki leczenia MMF są zachęcające, to w opinii komitetu metodą z wyboru leczenia ciężkich postaci TZN nadal pozostaje CYC w pulsach dożylnych, skojarzony z GKS [8]. Według niektórych badaczy zastosowanie MMF w terapii indukcyjnej postaci rozplermowych KZN ma przewagę nad CYC u chorych bez zaawansowanego upośledzenia filtracji kłębuszkowej [9, 10]. Po uzyskaniu całkowitej lub częściowej remisji choroby po leczeniu indukcyjnym konieczne jest stosowanie leczenia podtrzymującego, w którym CYC można zastąpić mniej toksyczną AZA lub MMF. W badaniu przeprowadzonym przez *Zhu i wsp.* porównano skuteczność MMF, AZA i przedłużonego stosowania dożylnego CYC w terapii podtrzymującej. Po 2 latach obserwacji stwierdzono, że u chorych leczonych AZA (1–3 mg/kg/dobę) lub MMF (0,5–3,0 g/dobę) rzadziej dochodziło do zgonu i rozwoju schyłkowej niewydolności nerek niż w grupie leczonych CYC. Leczenie AZA lub MMF wiązało się również ze zmniejszeniem powikłań infekcyjnych i zdarzeń gastroenterologicznych [11]. W porównaniu z AZA, MMF stanowi alternatywę w terapii podtrzymującej, nie wykazując różnic w odniesieniu do rokowania. Optymalny czas trwania leczenia podtrzymującego nie został dotychczas określony. Obiecujące są wyniki badań z zastosowaniem rituksimabu [12, 13]. Optymalne leczenie ciężkiego TZN jest problemem dotychczas nierozwiązanym.

## Piśmiennictwo

1. *Mavragani C.P., Moutsopoulos H.M.*: Lupus nephritis: current issues. *Ann Rheum Dis.* 2003, 62, 795–798.
2. *Weening J.J., D'Agati V.D., Schwartz M.M., Seshan S.V., Alpers C.E., Appel G.B. et al.*: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revised. *J Am Soc Nephrol.* 2004, 15, 241–250.
3. *Klinger M., Durlak M.*: Miejsce mykofenolanu mofetylu w leczeniu wtórnych glomerulopatii. *Nefrol Dial Pol.* 2008, 12, 41–43.
4. *Ponticelli C., Glasscock R.J., Moroni G.*: Induction and maintenance therapy in proliferative lupus nephritis. *J Nephrol.* 2010, 23, 9–16.
5. *Waldman M., Appel G.B.*: Update on the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int.* 2006, 70, 1403–1412.
6. *Jones R.B., Walsh M., Smith K.G.*: What is the value of mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy in lupus nephritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2009, 21, 256–261.
7. *Elyan M., Ballou S.*: The effectiveness and safety of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Clin Rheumatol.* 2009, 28, 835–840.
8. *Bertsias G., Ioannidis J.P., Boletis J., Bombardieri S., Cervera R., Dostal C. et al.*: Eular recommendations for the management of systemic

- lupus erythematodus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008, 67, 195–205.
9. *Contreras G., Sosnov J.*: Role of Mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007, 2, 879–882.
  10. *Walsh M., James M., Jayne D., Tonelli M., Manns B.J., Hemmelgarn B.R.*: Myco-phenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systemic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007, 2, 968–975.
  11. *Zhu B., Chen N., Lin Y., Ren H., Zhang W., Wang W. et al.*: Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2007, 22, 1933–1942.
  12. *Pepper R., Griffith M., Kirwan C., Levy J., Taube D., Pusey C. et al.*: Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant.* 2009, 24, 3717–3723.
  13. *Boletis J.N., Marinaki S., Skalioti C., Lionaki S.S., Iniotaki A., Sfikakis P.P.*: Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2009, 24, 2157–2160.

ZENOBIA CZUSZYŃSKA, ZBIGNIEW ZDROJEWSKI

## MANIFESTACJA KLINICZNA CHOROBY TAKAYASU W MATERIALE UNIwersyteckiego CENTRUM KLINICZNEGO W GDAŃSKU

### CLINICAL MANIFESTATIONS OF TAKAYASU'S ARTERITIS SEEN AT THE UNIVERSITY MEDICAL CENTER IN GDAŃSK

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski

#### Summary

*Introduction:* Takayasu's arteritis (TA) is a granulomatous inflammation of the aorta and its major branches, usually occurring in young women. The disease is rare in Europe.

The aim of this study was to describe clinical manifestations of TA among patients at the Department of Connective Tissue Diseases, University Medical Center in Gdańsk.

*Material and methods:* We conducted a retrospective data analysis and performed a clinical examination of the patients. All patients met ACR criteria for TA. The mean age at disease onset was 26 years and the mean diagnostic delay was 19 months. Four out of 12 patients had a history of extensive stroke. Bypass surgery or balloon angioplasty was done in four patients. One patient underwent aortic valve replacement.

*Conclusion:* Early diagnosis and pharmacologic treatment may significantly improve the prognosis in TA.

**Keywords:** Takayasu's arteritis – clinical characteristics – rare disease.

#### Streszczenie

*Wstęp:* Choroba Takayasu to zapalenie tętnic dużego kalibru występujące głównie u młodych kobiet, rzadko spotykane w Europie.

Celem pracy było przedstawienie objawów klinicznych występujących u pacjentów z chorobą Takayasu w populacji,

która pozostaje pod opieką Poradni Chorób Układowych Tkanki Łącznej UCK w Gdańsku.

*Material i metody:* Przeprowadzono analizę retrospektywną dokumentacji pacjentów z rozpoznaniem choroby Takayasu i dokonano aktualnej oceny klinicznej tych osób. Wszyscy spełniali kryteria rozpoznania choroby. Średni wiek chorych w czasie rozpoznania wynosił 26 lat. Średni czas od pierwszych objawów do ustalenia rozpoznania wynosił 19 miesięcy. Spośród 12 kobiet, 4 przebyły rozległy udar mózgu. U 4 chorych przeprowadzono zabiegi pomostowania tętnic lub angioplastyki balonowej. U 1 wykonano zabieg wymiany zastawki aortalnej.

*Wniosek:* Wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia farmakologicznego może znacznie poprawić rokowanie w przebiegu choroby Takayasu.

**Hasła:** choroba Takayasu – charakterystyka kliniczna – rzadka choroba.

#### Wstęp

Choroba Takayasu to zapalenie dużych tętnic odchodzących od łuku aorty, a także – nieco rzadziej – od aorty brzusznej. Dotyczy ona głównie młodych kobiet w wieku 10–40 lat. Ocenia się, iż w Europie i USA na milion mieszkańców na rok dochodzi do 1–3 nowych zachorowań. Epidemiologia tej jednostki chorobowej różni się w zależności od szerokości geograficznej. Podobnie obraz kliniczny jest nieco inny w Europie w porównaniu z krajami Bliskiego lub Dalekiego Wschodu [1]. Rozpoznanie choroby ustalone

jest na podstawie kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ARA) z 1990 r. [2].

Późne rozpoznanie może prowadzić do śmierci lub ciężkich powikłań pod postacią udaru mózgu. Objawy kliniczne są bardzo zróżnicowane w zależności od fazy choroby i lokalizacji zajętego naczynia. Choroba ta określana jest mianem „wielkiego naśladowcy”. Z uwagi na różnorodność objawów chory zgłasza się do różnych specjalistów.

Celem pracy było przedstawienie populacji chorych z chorobą Takayasu leczonych w Poradni Chorób Układowych Tkanki Łącznej UCK w Gdańsku oraz podkreślenie znaczenia wczesnego rozpoznania choroby w celu uniknięcia ciężkich powikłań.

### Material i metody

Przeprowadzono analizę retrospektywną dokumentacji pacjentów z rozpoznaniem choroby Takayasu leczonych w Poradni Chorób Układowych Tkanki Łącznej UCK w Gdańsku w latach 1997–2010 i dokonano aktualnej oceny klinicznej tych osób.

Badaniu poddano grupę 12 chorych. Wszyscy pacjenci to kobiety w wieku 18–50 (średnia 37) lat.

W czasie rozpoznania choroby pacjentki były w wieku 15–40 (średnia 26) lat. Czas od wystąpienia pierwszych objawów do ustalenia rozpoznania choroby wynosił 2–36 (średnia 19) miesięcy.

### Wyniki

Objawy kliniczne stwierdzane w czasie całego okresu obserwacji przedstawiono w tabeli 1.

Chromanie kończyny górnej występowało u 8 (66%) chorych. Jedynie w jednym przypadku stwierdzono chromanie kończyny dolnej. Różnica tętna i ciśnienia tętniczego, mierzonego na obu kończynach górnych, była stwierdzana u 9 (75%) badanych. U wszystkich osób stwierdzono szmer nad tętnicami w badaniu klinicznym. U 4 (33%) osób była tkliwość tętnic szyjnych.

U 10 osób stwierdzano gorączkę, bóle i zawroty głowy. Uogólnione bóle stawów podawało 5 (41%) chorych, a u 6 (50%) kobiet był to także ból w okolicy stawu barkowego, zgodnie z lokalizacją zajętej tętnicy podobojczykowej. U 4 (33%) chorych pierwszym objawem choroby był udar mózgu. Występowały też inne objawy neurologiczne, jak bóle i zawroty głowy u 9 (75%) osób, przemijające zaburzenia widzenia u 3 (25%) osób i drgawki u 2 (16%) osób. W tym, u 1 osoby rozpoznano padaczkę. Dusznosc zgłaszały 2 chore. W tych przypadkach przeprowadzono diagnostykę w kierunku zatorowości płucnej lub zapalenia tętnicy płucnej. Na podstawie badań dodatkowych (scyntygrafii płuc, angiografii tomokomputerowej) wykluczono powyższe stany chorobowe. Nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 1 osoby.

Tabela 1. Częstość występowania objawów klinicznych w populacji kobiet z chorobą Takayasu

Table 1. Frequency of clinical symptoms in female patients with Takayasu's arteritis

| Objaw kliniczny<br>Clinical symptom                                                           | Częstość występowania<br>Frequency n (%) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Chromanie kończyny górnej<br>Upper extremity claudication                                     | 8 (66,66)                                |
| Chromanie kończyny dolnej<br>Lower extremity claudication                                     | 1 (8,33)                                 |
| Różnica tętna na kończynach górnych<br>Asymmetric pulse in upper extremities                  | 9 (75)                                   |
| Różnica ciśnienia tętniczego na kończynach górnych / Asymmetric pressure in upper extremities | 9 (75)                                   |
| Szmer nad tętnicą / Bruit over artery                                                         | 12 (100)                                 |
| Tkliwość tętnicy / Tenderness of artery                                                       | 4 (33,33)                                |
| Gorączka, potliwość / Fever, sweats                                                           | 10 (83,33)                               |
| Nadciśnienie tętnicze / Arterial hypertension                                                 | 1 (8,33)                                 |
| Udar mózgu / Stroke                                                                           | 4 (33,33)                                |
| Zawroty głowy, bóle głowy<br>Dizziness, headaches                                             | 9 (75)                                   |
| Drgawki / Convulsions                                                                         | 2 (16,66)                                |
| Przemijające zaburzenia widzenia<br>Transient visual disturbances                             | 3 (25)                                   |
| Uogólnione bóle stawów / Generalized arthralgias                                              | 5 (41,66)                                |
| Bóle w okolicy stawu barkowego / Shoulder pain                                                | 6 (50)                                   |
| Chromanie żuchwy / Mandibular claudication                                                    | 1 (8,33)                                 |
| Dusznosc, bóle w klatce piersiowej<br>Dyspnea, chest pain                                     | 2 (16,66)                                |

Badania laboratoryjne przedstawiono w tabeli 2. Podwyższone wartości OB stwierdzono u 11 (91%) chorych, a 8 (66 %) osób miało niedokrwistość. Podwyższone wartości płytek krwi stwierdzono u 4 (33%) chorych, natomiast leukocytozę u 6 (50%).

Tabela 2. Badania laboratoryjne w populacji kobiet z chorobą Takayasu

Table 2. Laboratory findings in female patients with Takayasu's arteritis

| Badania laboratoryjne / Laboratory finding             | n (%)      |
|--------------------------------------------------------|------------|
| Podwyższone OB (> 30 mm/h)<br>Elevated ESR (> 30 mm/h) | 11 (91,66) |
| Niedokrwistość / Anemia                                | 8 (66,66)  |
| Leukocytoza / Leukocytosis                             | 6 (50)     |
| Trombocytoza / Thrombocytosis                          | 4 (33,33)  |

Lokalizacja zmian w tętnicach została przedstawiona w tabeli 3. Najczęściej zajęta była tętnica szyjna wspólna prawa – u 7 osób (58,3%) oraz tętnica podobojczykowa prawa – u 6 (50%) osób. U 3 osób stwierdzono zwężenie tętnicy nerkowej prawej. W tych przypadkach przeprowadzono angioplastykę balonową.

W leczeniu stosowano przede wszystkim glikokortykosteroidy. Na początku choroby, przy wysokich wykładnikach



Tabela 3. Lokalizacja zmian zapalnych w tętnicach w populacji kobiet z chorobą Takayasu

Table 3. Location of arterial inflammatory lesions in female patients with Takayasu's arteritis

| Lokalizacja zmian w tętnicach<br>Involved artery                 | n (%)     |
|------------------------------------------------------------------|-----------|
| Tętnica szyjna wspólna lewa<br>Left common carotid artery        | 6 (50)    |
| Tętnica szyjna wspólna prawa<br>Right common carotid artery      | 7 (58,33) |
| Tętnica kręgowa lewa / Left vertebral artery                     | 1 (8,33)  |
| Tętnica kręgowa prawa / Right vertebral artery                   | 2 (16,66) |
| Tętnica szyjna wewnętrzna lewa<br>Left internal carotid artery   | 4 (33,33) |
| Tętnica szyjna wewnętrzna prawa<br>Right internal carotid artery | 4 (33,33) |
| Tętnica podobojczykowa lewa<br>Left subclavian artery            | 5 (41,66) |
| Tętnica podobojczykowa prawa<br>Right subclavian artery          | 6 (50)    |
| Tętnica nerkowa lewa / Left renal artery                         | 0         |
| Tętnica nerkowa prawa / Right renal artery                       | 3 (25)    |
| Aorta brzuszna / Abdominal aorta                                 | 1 (8,33)  |
| Aorta wstępująca / Ascending aorta                               | 1 (8,33)  |

stanu zapalnego, zalecano 1 mg/kg na dobę. Po uzyskaniu normalizacji parametrów laboratoryjnych stosowano prednizon w dawkach 10–30 mg. W celu redukcji dawki glikokortykosteroidów zalecano azatioprinę lub metotreksat. W 2 przypadkach zastosowano leczenie chirurgiczne pomostowania aorty z tętnicami szyjnymi z użyciem żył. W tych przypadkach chore wymagały doustnej antykoagulacji.

## Dyskusja

W pracy poddano analizie niewielką grupę osób z chorobą Takayasu. W takich przypadkach konieczna jest współpraca wielośrodkowa w celu dokonania charakterystyki klinicznej i oceny postępowania terapeutycznego.

Przykładem jest populacja włoska, licząca 104 chorych, przedstawiona przez *Vanoli i wsp.* w 2005 r. Jest to jak dotąd największa opisana grupa tych chorych w Europie [3]. Częstość występowania choroby Takayasu w Europie i USA oceniana jest na 1–3 nowe przypadki na milion na rok, podczas gdy w Japonii jest 150 nowych zachorowań na rok na milion mieszkańców. Zarówno częstość występowania, jak i lokalizacja zmian w tętnicach nieco różni się w różnych regionach świata. Na przykład w Indiach zdecydowanie częściej zajęta jest aorta brzuszna. Podobnie wiek chorych, w chwili rozpoznania, w doniesieniach z krajów Azji jest nieco inny niż podany w kryteriach ARA. W pracy *Nu-mano* przedstawiono populację w wieku 4.–74. r.ż. (średnia 29,2 lat). Choroba Takayasu z typową lokalizacją zmian, ale rozpoznawaną u osób > 40. r.ż., wymaga różnicowania z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic [1].

W niniejszej pracy średnia wieku w momencie rozpoznania wynosiła 26 lat, a lokalizacja zmian była typowa dla populacji europejskiej i dotyczyła głównie tętnic szyjnych oraz podobojczykowych.

Wszystkie pacjentki spełniły kryteria ARA, z wyjątkiem 1, u której z powodu wczesnej fazy choroby badanie angiograficzne nie wykazało zwężenia światła naczynia. W tym przypadku konieczne były kolejne badania obrazowe w celu wykazania pogrubienia ściany zajętego naczynia. W piśmiennictwie podnoszony jest problem zbyt małej specyficzności i czułości kryteriów ARA w odniesieniu do dzieci < 15. r.ż. [4]. Objawy zawarte w tych kryteriach występują w zaawansowanej fazie choroby i wynikają już ze zwężenia zajętego naczynia. „Złotym standardem” w diagnostyce jest klasyczna angiografia, jednak we wczesnej fazie choroby jest ona mało przydatna. W tych przypadkach ogromne znaczenie może mieć badanie ultrasonograficzne i pozytonowa tomografia emisyjna z zastosowaniem fluorodeoksyglukozy – FDG PET [5]. Warunkiem sukcesu diagnostycznego jest jednak wysokiej jakości aparatura i doświadczony radiolog.

W prezentowanej populacji, jedynie u 6 osób wykonano klasyczne badanie angiograficzne w czasie wstępnej diagnostyki choroby. U pozostałych chorych wykonywano angiografię tomokomputerową oraz badanie ultrasonograficzne. U wszystkich chorych wielokrotnie wykonywano badanie ultrasonograficzne celem monitorowania aktywności choroby. Klasyczna angiografia ma tę przewagę nad innymi metodami, że pozwala na jednoczesne wykonanie angioplastyki balonowej. W prezentowanej grupie chorych wykonano ją 3 razy z powodu zwężenia tętnicy nerkowej.

W krajach azjatyckich, gdzie choroba ta występuje częściej, czas od pierwszych objawów do ustalenia rozpoznania jest krótszy niż np. w Europie, gdzie wynosi średnio 24 miesiące [3]. W standardach postępowania w gorączce nie wiadomego pochodzenia (FUO) u młodych kobiet w krajach Bliskiego i Dalekiego Wschodu obowiązuje diagnostyka w kierunku choroby Takayasu [6]. W prezentowanej przez autorów niniejszej publikacji populacji okres ten wahał się 2–36 (średnia 19) miesięcy.

W przytoczonej już populacji włoskiej wykazano, że czynnikiem zmniejszającym prawdopodobieństwo wczesnego rozpoznania jest wiek < 15. r.ż. i wartość OB < 30 mm/h [3].

W prezentowanej pracy własnej tylko u 1 osoby stwierdzono prawidłową wartość OB. Jednocześnie w tym przypadku był najdłuższy czas od pierwszych objawów do postawienia rozpoznania.

Analizując objawy kliniczne w chorobie Takayasu, należy zwrócić uwagę na ich różnorodność. Mimo że ta jednostka chorobowa należy w klasyfikacji do chorób reumatycznych, to chorzy na pewno mogą trafić do neurologa czy chirurga naczyniowego. Większość kobiet zgłaszała bóle i zawroty głowy, parestezje lub chromanie kończyn górnych. Prawie wszystkie chore, z wyjątkiem 1, miały jednak podwyższone parametry stanu zapalnego i objawy ogólne, jak gorączka, stany podgorączkowe, chudnięcie lub potliwość.

Prawie połowa chorych skarżyła się na bóle stawów. Zgodnie z kryteriami ARA w tej chorobie ogromną rolę odgrywa badanie kliniczne pacjenta, które może ujawnić szmer nad zajęтым naczyniem, różnice tętna i ciśnienia tętniczego na kończynach. W prezentowanej populacji u wszystkich chorych, niezależnie od fazy choroby, był słyszalny szmer naczyniowy. Podobnie u większości chorych wykazano różnicę tętna i ciśnienia na kończynach górnych.

W leczeniu stosuje się przede wszystkim glikokortykosteroidy, dostosowując ich dawkę do wykładników laboratoryjnych stanu zapalnego. Wczesne rozpoznanie i leczenie często pozwala uniknąć zwężenia naczyń i interwencji chirurgicznych. Na przykładzie tej małej populacji chorych można wykazać, że niesystematyczne leczenie farmakologiczne 2 chorych powodowało najwięcej interwencji chirurgicznych w tej grupie pod postacią pomostowania tętnic, a następnie reoperacji z powodu ich niedrożności. Pozostałe pacjentki, u których rozpoznanie postawiono wcześniej i zastosowano leczenie farmakologiczne, jak dotąd uniknęły leczenia chirurgicznego.

### Wnioski

Choroba Takayasu występuje w Europie rzadko, ale z uwagi na ciężkie powikłania neurologiczne pod posta-

cią udaru mózgu u młodych kobiet należy o niej pamiętać w diagnostyce niecharakterystycznych objawów klinicznych. W badaniu klinicznym należy zwrócić szczególną uwagę na szmery naczyniowe oraz różnice tętna na tętnicach promieniowych i różnice ciśnienia tętniczego na kończynach górnych.

### Piśmiennictwo

1. Numano F.: Differences in clinical presentation and outcome in different countries for Takayasu's arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 1997, 9, 12–15.
2. Arend W.P., Michel B.A., Bloch D.A., Hunder G.G., Calabrese L.H., Edworthy S.M.: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990, 33, 1129–1134.
3. Vanoli M., Daina E., Salvarani C., Sabbadini G., Rossi C., Bacchiani G. et al.: Takayasu's arteritis: a study of 104 Italian patients. *Arthritis Rheum.* 2005, 53 (1), 100–107.
4. Bracaglia C., Buonuono P.S., Campana A., Insalaco A., Nicolai R., Cortis E.: Early diagnosis of pediatric Takayasu arteritis (TA) not fulfilling the ACR criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 2009, 27 (Suppl. 52), 140.
5. Andrews J., Mason J.C.: Takayasu's arteritis – recent advances in imaging offer promise. *Rheumatology.* 2007, 46, 6–15.
6. Uthman I.W., Bizri A.R., Hajj Ali R.A., Nasr F.W., Khalil I.M.: Takayasu's arteritis presenting as Fever of Unknown Origin: Report of two cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 1999, 28 (4), 280–285.

BOŻENA KOWALEWSKA, JOANNA KRYWEJKO, ELIZA ROSZKOWSKA

## SKUTECZNOŚĆ RYTUKSYMABU W LECZENIU OPORNEJ ZIARNINIAKOWATOŚCI WEGENERA Z ZAJĘCIEM OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

### EFFICACY OF RITUXIMAB IN REFRACTORY WEGENER'S GRANULOMATOSIS WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM INVOLVEMENT

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademickiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu  
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław  
Kierownik: dr hab. n. med., prof. AM Piotr Wiland

#### Summary

*Introduction:* Wegener's granulomatosis (WG) is characterized by inflammatory granulomas with necrotizing vasculitis of small and medium-sized blood vessels usually associated with the presence of circulating antineutrophil cytoplasmic antibodies (c-ANCA). The disease predominantly affects the upper and lower airways and kidneys. Besides this classic triad of affected organs, less frequent manifestations of WG include involvement of the skin, central nervous system (CNS), and eyeballs (often with proptosis), as well as otitis with progressive hearing loss. The frequency of CNS involvement according to various researchers lies between 4% and 11% of WG cases. Dura mater infiltrates, cranial nerve pathology, and vasculitis are the most frequent CNS lesions. They concur with clinical symptoms such as paresthesia, motor function impairment, aphasia, and mood disorders. Three major mechanisms have been implicated in CNS involvement accompanying WG: contiguous growth of granuloma from extracranial sites (e.g. paranasal sinuses), intracranial granuloma (tumor) formation, and vasculitis.

The severe form of WG is usually treated with a combination of cyclophosphamide and corticosteroids. In refractory cases, rituximab known to bind to CD20 expressed on B-cells, should be considered.

*Case report:* We present the case of a 38-year-old woman with a severe form of WG that was refractory to standard therapy. The disease was generalized from its onset and despite intensive therapy CNS involvement was observed

after 6 months. Cranial MRI revealed infiltration of dura mater at the sella turcica near the left cavernous sinus and infiltration in the left orbital apex surrounding the optic nerve. These lesions caused left-side oculomotor nerve paresis with blindness and severe ipsilateral headaches.

Rituximab produced considerable regression of MRI lesions and disappearance of the majority of clinical symptoms.

**K e y w o r d s:** anti-CD20 antibodies – rituximab – central nervous system – Wegener's granulomatosis.

#### Streszczenie

*Wstęp:* Ziarniniakowatość Wegenera (ZW) to choroba charakteryzująca się obecnością zapalnych ziarniników z towarzyszącym martwiczym zapaleniem małych i średnich naczyń, która przebiega najczęściej z zajęciem górnych i dolnych dróg oddechowych oraz nerek. Często towarzyszy jej obecność przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (*antineutrophil cytoplasmic antibodies* – c-ANCA). Oprócz klasycznej triady zajętych narządów rzadziej obserwuje się zapalenie uszu z postępującą utratą słuchu, zajęcie gałki ocznej, często z jej wytrzeszczem, zajęcie skóry czy centralnego systemu nerwowego (CSN). Zajęcie CSN dotyczy wg różnych autorów ok. 4–11% pacjentów z ZW. Zmiany w CSN najczęściej mają charakter nacieku opony twardej, zajęcia

nerwów czaszkowych lub zmian o typie zapalenia naczyń (*vasculitis*) i towarzyszą im różne objawy kliniczne, takie jak: zaburzenia czucia, osłabienie funkcji ruchowych, afazje czy zaburzenia nastroju. W zajęciu CSN w przebiegu ZW główną rolę odgrywają trzy mechanizmy: naciekanie przez ciągłość z obszarów pozamózgowych (np. z zatok obocznych nosa), tworzenie się niezależnych ziarniniaków (guzów) lub zapalenie naczyń.

Ciężką, uogólnioną postać choroby leczy się cyklofosfamidem w skojarzeniu z glikokortykosteroidami, a w przypadkach opornych rozważa się zastosowanie innych metod, m.in. leczenia biologicznego rytuksymabem, który blokuje limfocyty B CD20.

**Opis przypadku:** W niniejszej pracy opisano przypadek 26-letniej kobiety z ciężką, oporną na standardowe leczenie postacią ZW, u której od początku choroba miała charakter uogólniony i mimo intensywnego leczenia po 6 miesiącach stwierdzono zajęcie CSN. W badaniu rezonansu magnetycznego (NMR) stwierdzono naciekanie opony twardej przysiodłowo w okolicy zatoki jamistej lewej oraz naciekanie w okolicy szczytu oczodołu, który otaczał lewy nerw wzrokowy. Zmiany te spowodowały uszkodzenie nerwów okoruchowych po stronie lewej, zaniewidzenie oka lewego oraz silne bóle głowy po tej stronie.

Zastosowanie rytuksymabu spowodowało znaczną regresję zmian w obrazie NMR głowy z wycofaniem się większości objawów klinicznych.

**H a s ł a:** przeciwciała anti-CD 20 – rytuksymab – centralny układ nerwowy – ziarniniakowość Wegenera.

## Wstęp

Ziarniniakowość Wegenera (ZW) to martwicze zapalenie małych i średnich naczyń krwionośnych górnych oraz dolnych dróg oddechowych i nerek, charakteryzujące się powstawaniem ziarniniaków oraz obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów, które w badaniu immunofluorescencji pośredniej wykazują cytoplazmatyczny typ świecenia – c-ANCA (*circulating antineutrophil cytoplasmic antibodies*). Przeciwciała ANCA są pomocne nie tylko w procesie diagnozowania, lecz także w monitorowaniu aktywności choroby, ponieważ u większości chorych ich ponowne pojawienie się jest sygnałem zapowiadającym reaktywację choroby.

Oprócz klasycznej triady zajętych narządów podanej w definicji, obserwuje się rzadziej zapalenie uszu z postępującą utratą słuchu, zajęcie gałki ocznej, często z jej wytrzeszczem, zajęcie skóry czy układu nerwowego.

Zmiany neurologiczne w ziarniniakowości Wegenera obejmują obwodowy i centralny system nerwowy oraz dotyczą 22–54% przypadków; mają najczęściej charakter neuropatii zarówno obwodowej, jak i czaszkowej. Neuropatie obwodowe są najczęściej mnogie (*mononeuritis multiplex*), a czaszkowe są najczęstszą manifestacją ze strony centralne-

go systemu nerwowego (CSN). Zajęcie CSN dotyczy według różnych autorów ok. 4–11% pacjentów z ZW [1]. Zmiany w CSN najczęściej mają charakter nacieku opony twardej, zajęcia nerwów czaszkowych lub zmian o typie zapalenia naczyń (*vasculitis*) i towarzyszą im różne objawy kliniczne, takie jak: nasilone bóle głowy, zaburzenia czucia, osłabienie funkcji ruchowych, afazje czy zaburzenia nastroju, porażenia poprzeczne przy zajęciu procesem chorobowym rdzenia kręgowego [2].

Uważa się, że 3 mechanizmy odpowiedzialne są za wystąpienie zmian w CSN, tj.:

- 1) zewnątrznaczyniowe ziarniniaki szerzące się przez ciągłość z zatok obocznych nosa, jam nosowych lub oczodołów;
- 2) pierwotne ziarniniaki (guzy) w czaszce, oponach, nerwach czaszkowych czy mózgu;
- 3) martwicze zapalenie naczyń (*vasculitis*) upośledzające krążenie mózgowe i kręgowo [3].

Dla właściwego postępowania terapeutycznego istotne jest określenie, czy jest to postać ograniczona choroby, czy też postać uogólniona, ciężka. W postaci ograniczonej stosuje się leczenie skojarzone glikokortykosteroidami (GKS) z trimetoprimem/sulfametoksazolem, metotreksatem lub azatiopryną. W leczeniu chorych z ciężką postacią ZW stosuje się standardowo cyklofosfamid w połączeniu z dużymi dawkami GKS. Taki model leczenia stosowany jest głównie w fazie indukcji terapii, podczas gdy azatioprynę, metotreksat i malejące dawki glikokortykosteroidów stosuje się w podtrzymaniu terapii. Niestety u ok. 10% pacjentów taka terapia okazuje się być nieskuteczną i u tych chorych próbuje się stosować inne grupy leków, takie jak deoksypergualina, inhibitory czynnika martwicy guza  $\alpha$  – TNF $\alpha$  (infliksymab, etanercept) oraz rytuksymab [4].

Lekiem, z którym związane są duże nadzieje terapeutyczne ZW, jest rytuksymab. Jest to ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne wiążące się wybiórczo z antygenem przezbłonowym CD20 występującym na powierzchni prawidłowych oraz zmienionych nowotworowo limfocytów B i nieobecnym na pozostałych komórkach. Rytuksymab powoduje śmierć komórek zawierających antygen CD20, a ponieważ komórki macierzyste limfocytów B są pozbawione antygeny CD20, populacja limfocytów B może zostać odbudowana po zakończeniu terapii. Odnotowano pozytywne wyniki obserwacji u chorych na zapalenie naczyń, u których występowały przeciwciała przeciwko proteinazie 3 i którzy byli nieskutecznie leczeni maksymalnymi dawkami cyklofosfamidu lub u których istniały bezwzględne przeciwwskazania do jego stosowania. U tych chorych w celu indukcji remisji choroby stosowano tylko glikokortykosteroidy i rytuksymab. U wszystkich pacjentów obserwowano dobrą tolerancję leczenia i niewielką ilość działań niepożądanych. W wyniku stosowanego leczenia u wszystkich chorych uzyskano znaczącą redukcję miana przeciwciał ANCA, delecję limfocytów B oraz remisję choroby, która utrzymywała się, dopóki były nieobecne we krwi obwodowej limfocyty B.



## Opis przypadku

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 26-letniej kobiety z zapaleniem zatok przynosowych w wywiadzie, po usunięciu polipa jamy nosowej, która została przyjęta do Kliniki Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademickiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w sierpniu 2008 r. z powodu gorączki, postępującego osłabienia, objawów zapalenia stawów rąk i stóp z towarzyszącymi pęcherzowymi wykwitami skórными w zakresie kończyn górnych i dolnych oraz zapaleniem dziąseł. W wykonanych badaniach dodatkowych zwracały uwagę wysokie wartości parametrów stanu zapalnego (OB po 1 godz. – 99 mm, CRP – 94 mg/L, norma do 5 mg/L), leukocytoza z hypereozynofilią. Z uwagi na narastającą leukocytozę ( $> 20\,000/\mu\text{L}$ ) z eozynofilią we krwi obwodowej (ok. 34%), niedokrwistość (wartość hemoglobiny 9,2 g/dL) i wzrost liczby płytek, brano pod uwagę proces rozrostowy komórek szpiku kostnego. Z tego powodu wykonano punkcję szpiku, badania cytogenetyczne i molekularne, które pozwoliły wykluczyć rozrost białaczkowy szpiku. Ze względu na znaczną eozynofilię w rozpoznaniu różnicowym uwzględniano też zespół Churga i Strauss.

W dalszym etapie diagnostycznym wykluczono zespół hypereozynofilowy oraz proces nowotworowy.

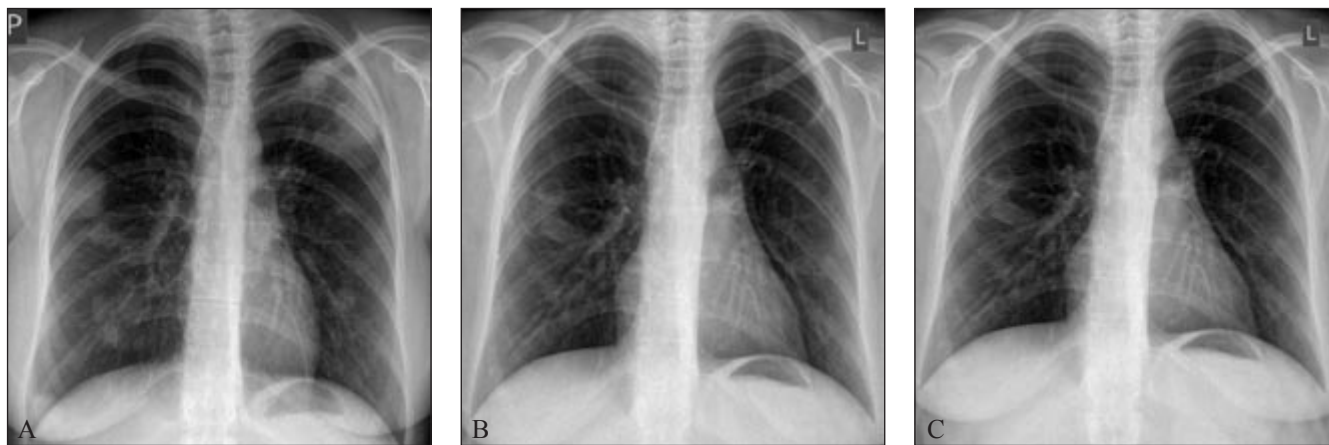
Obecność przeciwciał c-ANCA w wysokim mianie (321,5 RU/nL, norma do 20, metoda ELISA), zmian naciekowych w nosie, zajęcie zatok obocznych nosa i obecność licznych cieni krągłych w radiogramie klatki piersiowej sugerowały rozpoznanie ziarniniakowości Wegenera.

W badaniu histopatologicznym wycinka skórniego uwidoczniono w skórze właściwej, wokół naczyń, obfity, mieszany naciek złożony głównie z neutrofili, limfocytów i licznych eozynofili.

W terapii zastosowano glikokortykosteroidy (Encorton) w dawce 50 mg/dobę, po których zaobserwowano częściową poprawę stanu klinicznego i parametrów laboratoryjnych zapalenia. Celem wzmocnienia terapii do leczenia dołączono cyklofosfamid w dawce 800 mg (od września 2008 do lutego 2009 r. zastosowano tylko 3 podania leku z uwagi na towarzyszące infekcje). Leczenie to spowodowało ustąpienie objawów systemowych, tj. gorączki, osłabienia, wycofanie się zapalenia dziąseł i dolegliwości stawowych, regresję zmian płucnych i skórnych, normalizację wartości c-ANCA (ryc. 1).

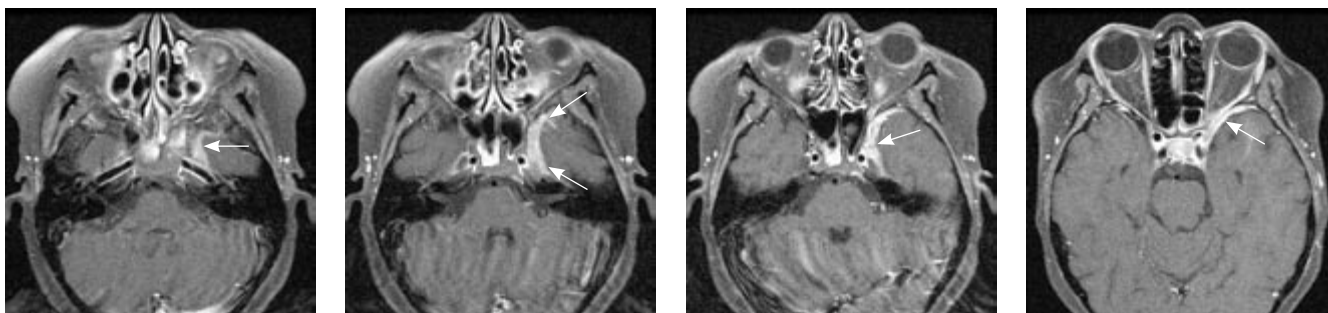
W dniu 25 lutego 2009 r. (6 miesięcy po rozpoznaniu i leczeniu choroby) pacjentka zgłosiła się z powodu nasilonych bólów i drętwienia lewej strony głowy, z objawami uszkodzenia nerwów gałkoruchowych po tej stronie. W badaniu przedmiotowym stwierdzano niewielki wytrzeszcz lewej gałki ocznej, opadnięcie lewej powieki, szerszą lewą źrenicę niereagującą na światło, znaczne ograniczenie ruchomości lewej gałki ocznej we wszystkich kierunkach, niedoczulicę w zakresie I i II gałęzi nerwu V lewego, słabszą siłę mięśni żwaczy po stronie lewej oraz brak odruchów podniebiennych i gardłowych. W wykonanym badaniu NMR głowy uwidoczniono przysiodłowo po stronie lewej w okolicy zatoki jamistej nacieki nadoponowy mogący odpowiadać zmianom zapalnym (ryc. 2). W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego wykazano z odchyłń jedynie wzrost stężenia białka. Z uwagi na zmiany neurologiczne i wzrost parametrów stanu zapalnego zdecydowano o zwiększeniu dawki i częstotliwości podawania wlewno cyklofosfamidu (1000 mg cyklofosfamidu co 3 tygodnie), uzyskując jedynie przejściową poprawę ruchomości gałki ocznej.

W kwietniu 2009 r. wystąpiły ponownie silne bóle głowy oraz zaniewidzenie oka lewego i ponownie opadnięcie



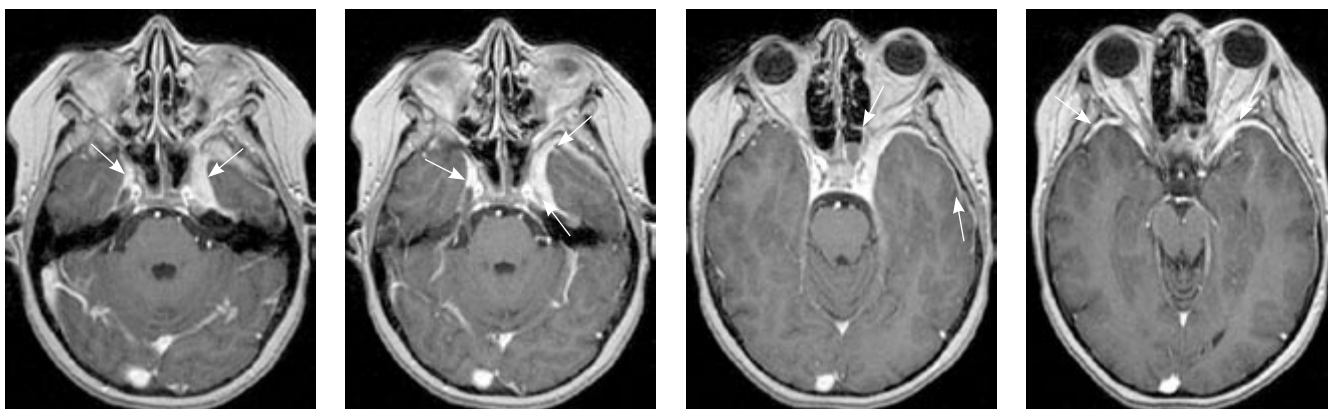
Ryc. 1. A) W rzucie obu pól płucnych widoczne są liczne cienie krągłe o nieostrych zarysach i miękkim wysyceniu, o wymiarach 14–36 mm; w rzucie lewego górnego płata oraz w okolicy prawego kąta przeponowo-żebrowego widoczne przymglenie rysunku płucnego (22 sierpnia 2008 r.); B) znaczna regresja zmian w polach płucnych w porównaniu ze zdjęciem klatki piersiowej z sierpnia 2008 r. pod postacią zmniejszenia ilości cieni krągłych oraz zagęszczeń pasmowatych, które mają charakter pozapalny (3 stycznia 2009 r.); C) w kontrolnym badaniu stwierdza się dalszą regresję zmian w miąższu płucnym opisywanych w badaniu poprzednim – zmniejszenie się cienia pierścieniowego w szczycie lewym oraz zmniejszenie niejednorodnych zagęszczeń w części środkowej płuca lewego; poza tym pola płucne bez zmian ogniskowych (10 marca 2009 r.)

Fig. 1. A) Lung fields with numerous round lesions showing diffuse borders and soft opacity, ranging from 14 to 36 mm in size; diffuse shadowing in the left upper lobe and at the right costophrenic angle (22 August 2008); B) considerable regression of lung lesions in comparison with radiogram A (August 2008), inferred from fewer round opacities and streaks, which represent postinflammatory changes (3 January 2009); C) follow-up CXR reveals further regression of lung lesions in comparison with the previous radiogram with reduced size of an annular opacity in the left apex and of inhomogeneous opacities in the central part of left lung; no other focal lesions noticeable in lungs (10 March 2009)



Ryc. 2. Obraz MRI mózgowia (26 lutego 2009 r.): przysiodłowo po stronie lewej, w lokalizacji zatoki jamistej oraz ku przodowi w okolicy szczytu oczodołu i zewnątrzoponowo wzdłuż skrzydła większego kości klinowej do wysokości biegu lewego płata skroniowego widoczna jest treść izointensywna w obrazach T1-zależnych ulegająca wyraźnemu wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego, maksymalnej grubości do ok. 0,6 cm; nie stwierdza się również istotnej ekspansji dooczodołowej nacieku, jedynie minimalne poszerzenie naczyń żyły ocznej górnej lewej; zmiany patologiczne zaznaczono strzałkami

Fig. 2. T1-weighted images of cranial MRI show (26 February 2009) an isointense shadow located on the left side of sella turcica near the cavernous sinus extending anteriorly to the orbital apex and extrameningeally along the great wing of the sphenoid bone up to the left temporal pole, markedly enhanced with contrast agent and measuring up to approx. 0.6 cm in thickness; no expansion of the infiltrate to the orbit is noticeable save for minimal distention of the left superior ophthalmic vein (lesions marked with arrows)



Ryc. 3. Kontrolne badanie MRI (2 czerwca 2009 r.) w porównaniu z badaniem MRI głowy z 26 lutego 2009 r. wykazało cechy niewielkiej progresji nacieku opon w obrębie przednio-przyśrodkowej części środkowego dołu czaszki; nacieki otaczający dolno-przyśrodkową oraz przednią część płata skroniowego lewego uległy niewielkiemu pogrubieniu (na przekroju na poziomie nerwów wzrokowych do szerokości 3 mm, na poziomie zatoki jamistej i ICA do 6 mm, u podstawy płata wynosi 9 mm); w porównaniu z badaniem poprzednim także patologiczne wzmocnienie niepogrubiałej opony sięga nieco dalej ku tyłowi, otaczając większą obwodową część płata; zmiany patologiczne zaznaczono strzałkami

Fig. 3. Follow-up MRI (2 June 2009) reveals limited progression of the meningeal infiltrate in the anteromedial part of the middle cranial fossa in comparison with the MRI scan from 26 February 2009; the infiltrate surrounding the inferomedial and anterior parts of the temporal lobe reveals slight increase in thickness (to 3 mm at the optic nerves, to 6 mm at the cavernous sinus and ICA, and to 9 mm at the lobe base); pathologic signal enhancement of the meninx reaches further posteriorly and surrounds more of the lobe periphery in comparison with the previous scan (lesions marked with arrows)

powieki górnej lewej. W kontrolnym NMR głowy wykazano zwiększony nacieki w lokalizacji zatoki jamistej w okolicy szczytu oczodołu, który otaczał nerw wzrokowy lewy oraz nacieki błony śluzowej w przylegającej tylnej części zatoki klinowej. Zastosowano 5-dniowy wlew metyloprednizolonu (Solu-Medrol) po 1000 mg dziennie i podano 1000 mg cyklofosfamid w wlewie; zalecono dalsze leczenie cyklofosfamidem w postaci doustnej w dawce 100 mg/dobę przez 10 dni każdego miesiąca.

Pomimo intensywnego leczenia glikokortykosteroidami i cyklofosfamidem (do maja 2009 r. pacjentka otrzymała łącznie 4000 mg leku) narastały bóle lewej strony głowy, z nasileniem porażenia nerwu III, IV, V i VI, całkowitym zaniewiedzeniem oka lewego i niedoczulicą lewej połowy twarzy z obwodowym porażeniem nerwu VII po stronie prawej. W badaniu internistycznym, poza cechami zewnętrznymi przewlekłej glikokortykoterapii, nie obserwowano istotnych odchyłań od stanu prawidłowego. W wykonanych

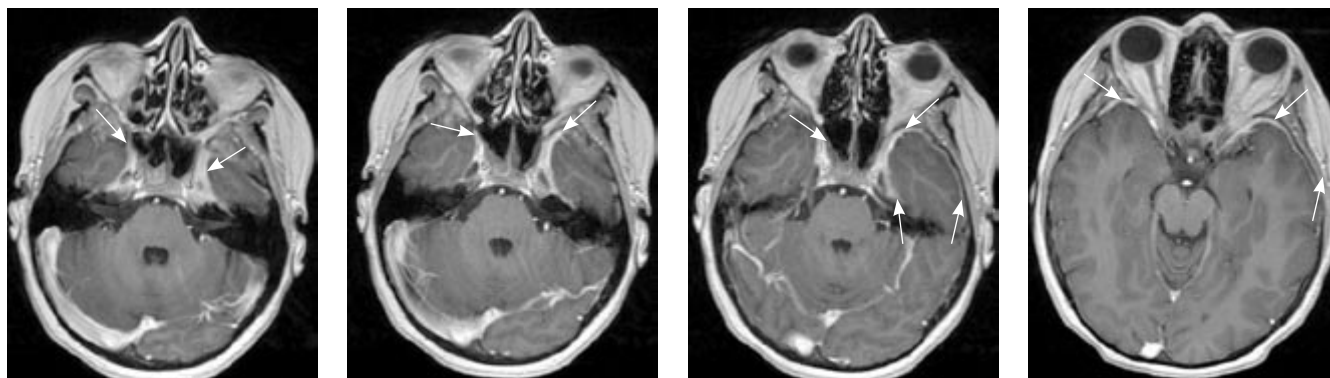
badaniach dodatkowych wykazano zwiększone wartości parametrów stanu zapalnego (OB, CRP) i niedokrwistość. Kontrolne badanie NMR głowy wykazało dalszą progresję nacieku w obrębie opon mózgowych i środkowego dołu czaszki (ryc. 3).

W związku z progresją choroby, mimo intensywnej terapii konwencjonalnej, zdecydowano o wdrożeniu do leczenia rytuksymabu.

W dniach 4 i 10 czerwca 2009 r. podano po 500 mg rytuksymabu w 3-godzinny wlew, w osłonie 100 mg metyloprednizolonu, 500 mg paracetamolu i 25 mg prometażyny. Tolerancja zastosowanej terapii była dobra.

Po tygodniu stan pacjentki zaczął się poprawiać, w sposób znaczący klinicznie zmniejszyły się bóle głowy, nie wymagała intensywnego stosowania leków przeciwbólowych. Zalecono kontynuowanie terapii metyloprednizolonem w dawce 50 mg/dobę oraz cyklofosfamidem w postaci doustnej w dawce 100 mg/dobę.





Ryc. 4. Kontrolne badanie MRI (22 października 2009 r.) w porównaniu z badaniem MRI głowy z 2 czerwca 2009 r. wykazało cechy znacznej regresji nacieku opon w obrębie przednio-przyśrodkowej części środkowego dołu czaszki; naciek w okolicy dolno-przyśrodkowej części płata skroniowego lewego uległ zmniejszeniu i u podstawy płata wynosi 5 mm; w porównaniu z badaniem poprzednim widoczne jest nadal patologiczne wzmocnienie niepogrubiałej opony obwodowej części płata; w sąsiedztwie nacieku nie wykazano zmian w płacie skroniowym; zmiany patologiczne zaznaczono strzałkami

Fig. 4. Follow-up cranial MRI (22 October 2009) discloses significant regression of the meningeal infiltrate in the anteromedial part of the middle cranial fossa in comparison with the previous MRI scan from 2 June 2009; the infiltrate is reduced near the inferomedial part of the left temporal lobe and measures 5 mm at the lobe base; in comparison with the previous scan, pathologic signal enhancement of the meninx persists around the lobe periphery without lesions in the temporal lobe adjacent to the infiltrate (lesions marked with arrows)

W dniu 25 września 2009 r. pacjentka otrzymała trzeci wlew rytuksymabu w dawce 500 mg z dobrą tolerancją. Z uwagi na dobry stan ogólny, ustąpienie bólów głowy i normalizację parametrów stanu zapalnego (OB, CRP) zredukowano dawkę metyloprednizolonu do 40 mg/dobę i cyklofosfamid do 50 mg/dobę.

Po miesiącu pacjentka zgłosiła się na planowe badanie NMR głowy. Przy przyjęciu nie zgłaszała żadnych dolegliwości, wycofały się objawy porażenia nerwów gałkoruchowych po stronie lewej, ustąpiło drętwienie prawej połowy twarzy, utrzymywały się nadal prawidłowe parametry stanu zapalnego. W badaniu NMR wykazano cechy znacznej regresji zmiany naciekowej opon w środkowym dole czaszki po stronie lewej (ryc. 4).

Dokonano dalszej redukcji dawki metyloprednizolonu. Pacjentka czuje się dobrze i pozostaje w opiece ambulatoryjnej.

Aktywność choroby oceniano wg skali BVAS/WG (Birmingham Vasculitis Activity Score/Wegener Granulomatosis):

- 1) sierpień 2008 r. – postać ograniczona: 7 objawów mniejszych;
- 2) luty 2009 r. – postać ciężka: 2 objawy większe i 2 mniejsze;
- 3) czerwiec 2009 r. – postać ciężka: 1 objaw większy nowy i 2 większe przetrwałe;
- 4) październik 2009 r. – stan stabilny (wycofały się objawy neurologiczne i inne).

## Dyskusja

Wyniki dotychczas przeprowadzonych obserwacji u chorych na ZW poddanych leczeniu rytuksymabem są niejednoznaczne. *Keogh i wsp.* w opublikowanym w 2005 r. badaniu przeprowadzili obserwację 10 chorych na ZW i 1 osoby chorej na mikroskopowe zapalenie naczyń o ciężkim

przebiegu choroby (BVAS/WG 3–11), u których występowała oporność na maksymalne tolerowane dawki cyklofosfamid lub też działania niepożądane związane z jego stosowaniem [5].

U tych chorych wykazano obecność przeciwciał ANCA (c-ANCA/PR3), dominowały u nich także objawy zajęcia dróg oddechowych oraz nerek. Nie obserwowano natomiast cech zajęcia układu nerwowego. W terapii zastosowano glikokortykosteroidy (w różnych dawkach, łącznie z wlewami metyloprednizolonu – 1 g/d przez 3 dni) i 4 cotygodniowe wlewy rytuksymabu w dawkach po 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Okazało się, że u wszystkich chorych uzyskano remisję objawów choroby (BVAS/WG = 0), u których trwała ona co najmniej przez 4 miesiące i była skorelowana z nieobecnością limfocytów B we krwi obwodowej i przeciwciał ANCA. Ponadto uzyskano znaczące zmniejszenie wartości parametrów stanu zapalnego.

Inni autorzy opisywali również istotną skuteczność rytuksymabu w leczeniu opornych postaci ZW z zajęciem wielu narządów [6, 7]. Niewiele jest natomiast publikacji na temat skuteczności rytuksymabu przy zajęciu układu nerwowego, a głównie CSN w przebiegu ZW [8].

W dostępnym piśmiennictwie znaleziono doniesienia na temat skuteczności stosowania rytuksymabu przy zajęciu CSN w przebiegu chłoniaków złośliwych i w neurologicznych schorzeniach autoimmunologicznych [9]. Z danych tych wynika, że rytuksymab przechodzi przez barierę krew–płyn mózgowo-rdzeniowy, ale jego stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym jest istotnie niższe niż w surowicy. Najwyższe wartości stężenia rytuksymabu w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdzano w 3. i 4. tygodniu po podaniu leku, a niewielkie jego ilości obserwowano nawet po 6 miesiącach. Jego poziom w surowicy krwi utrzymywał się nawet do 7,5 miesiąca. Zarówno we krwi, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdzano, po miesiącu od zastosowanego wlewu rytuksymabu, całkowity zanik limfocytów B CD20 [10].

## Wnioski

Opierając się na danych z piśmiennictwa, autorki niniejszej publikacji uznały, że zastosowanie rytuksymabu u leczonej pacjentki z zajęciem CSN w przebiegu ZW może przynieść pozytywny skutek.

W opisywanym przypadku zmiany płucne oraz obecność przeciwciał c-ANCA wycofały się już po zastosowaniu GKS i cyklofosfamidu. Problemem natomiast było zajęcie przez proces chorobowy CSN, które nie poddawało się konwencjonalnemu leczeniu cyklofosfamidem i GKS stosowanych w dużych dawkach.

W badaniach własnych pacjentce podawano rytuksymab wg schematu stosowanego w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, tj. 2 wlewy po 500 mg w odstępie 14 dni. Z uwagi na stosunkowo niską dawkę leku, po 3 miesiącach zastosowano dodatkowo 3 wlew w dawce 500 mg. W leczeniu podtrzymującym podawano cyklofosfamid w dawce 100 mg/dobę wraz z metyloprednizolonem w dawce 50 mg/dobę. Uzyskano szybką poprawę, bo już po tygodniu od wlewu ustąpiła większość objawów klinicznych i w kontrolnym NMR głowy wykonanym po ok. 5 miesiącach wykazano istotne zmniejszenie się nacieku opon w CSN.

Zmniejszenie się nacieku ziarniny opony twardej w CSN pod wpływem rytuksymabu wiązać należy prawdopodobnie z zahamowaniem limfocytów B CD20, których obecność stwierdzana jest w badaniach histopatologicznych ziarniny w przebiegu ziarniniakowości Wegnera [11].

Wydaje się, że rytuksymab może okazać się skutecznym lekiem w leczeniu zmian w CSN w przebiegu schorzeń, u podstaw których leży rozrost patologicznych limfocytów B CD20, tj. chłoniaków złośliwych czy autoimmunologicznych schorzeń układu nerwowego, jak i zapaleń naczyń np. ZW.

## Piśmiennictwo

1. Seror R., Mahr A., Ramanoelina J., Pagnoux C., Cohen P., Guillemin L.: Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. *Medicine (Baltimore)*. 2006, 85 (1), 54–65.
2. Konate A., Le Falher G., Crozat-Grosleron S., Riviere S., Le Quellec A.: Incidence and presentation of the central neurological manifestation of Wegener's granulomatosis: a monocentric study of 14 cases. *Rev Med Interne*. 2004, 25 (3), 183–188.
3. Albayram S., Kizilkilic O., Adaletli I., Erdogan N., Kocer N., Islak C.: MR imaging findings of spinal dural involvement with Wegener granulomatosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002, 23, 1603–1606.
4. Hellmich B., Lamprecht P., Gross W.L.: Advances in the therapy of Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2006, 18, 25–32.
5. Keogh K.A., Wylam M.E., Stone J.H., Specks U.: Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005, 52 (1), 262–268.
6. Kallenbach M., Duan H., Ring T.: Rituximab induced remission in a patient with Wegener's granulomatosis. *Nephron Clin Pract*. 2005, 99, 92–96.
7. Kowalewska B., Szechiński J., Roszkowska E.: Ziarniniakowość Wegenera skutecznie leczona rytuksymabem. *Pol Arch Med Wewn*. 2008, 118 (6), 381–385.
8. Memet B., Rudinskaya A., Krebs T., Oelberg D.: Wegener granulomatosis with massive intracerebral hemorrhage: remission of disease in response to rituximab. *J Clin Rheumatol*. 2005, 11 (6), 314–318.
9. Wong E.T., Tishler R., Barron L., Wu J.K.: Immunochemotherapy with rituximab and temozolomide for central nervous system lymphomas. *Cancer*. 2004, 101, 139–145.
10. Peterit H.F., Rubbert-Roth A.: Rituximab levels in cerebrospinal fluid of patients with neurological autoimmune disorders. *Mult Scler*. 2009, 15, 189–192.
11. Taylor S.R.J., Salama A.D., Joshi L., Pusey Ch.D., Lightman S.L.: Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 2009, 60, 1540–1547.



MARIUSZ PUSZCZEWICZ, GRAŻYNA BIAŁKOWSKA-PUSZCZEWICZ

## KOMÓRKI LE W PŁYNIE STAWOWYM: CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA I ICH ZNACZENIE W DIAGNOSTYCE CHOROÓB REUMATYCZNYCH

## LE CELLS IN SYNOVIAL FLUID: PREVALENCE AND DIAGNOSTIC USEFULNESS IN RHEUMATIC DISEASES

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

### Summary

This study was undertaken to determine the prevalence of LE cells in synovial fluid and their importance for the diagnosis of rheumatic disease.

Synovial fluid was obtained from 631 patients: 31 with systemic lupus erythematosus (SLE), 337 with rheumatoid arthritis (RA), 4 with Still's disease, 9 with systemic scleroderma (SS), 27 with the overlap syndrome (RA/SLE), 132 with ankylosing spondylitis (AS), 57 with Reiter's syndrome, and 34 with psoriatic arthritis (PA). The fluid was centrifuged, precipitate smears were done and were May–Grünwald–Giemsa stained for cytologic assessment. The supernatant was collected for antinuclear antibody (ANA) testing. Physicochemical and serologic properties of the synovial fluid were routinely determined.

All synovial fluids demonstrated signs of inflammation. The presence of LE cells was ascertained in five patients with SLE and nine patients with the overlap syndrome. In these cases, LE cells were accompanied by ANA. In addition, hematxylin bodies were revealed in SLE patients. LE cells were observed in 2.6% of patients with RA but were not accompanied by ANA. Patients with SS, Still's disease, AS, Reiter's syndrome, and PA tested negative for LE cells. It appears from these results that LE cells are rarely present in the synovial fluid of patients with rheumatic diseases. In contrast, they occur in more than 40% of patients with the overlap syndrome and may thus be regarded as important for the diagnosis of this condition.

**Key words:** LE cells – antinuclear antibodies – connective tissue diseases.

### Streszczenie

Celem pracy była próba oceny częstości występowania komórek LE (*lupus erythematosus*) w płynach stawowych oraz ich znaczenia dla rozpoznania chorób reumatycznych.

Do badań wykorzystano rozmazy 631 płynów stawowych. Pochodziły one od 31 chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU), 337 chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), 4 na chorobę Still'a, 9 chorych na twardzinę układową (TU), 27 z zespołem nakładania (RZS/TRU) oraz 132 chorych na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), 57 chorych na zespół Reitera (ZR) i 34 chorych na łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS). Uzyskane płyny stawowe poddano wirowaniu, a z uzyskanego osadu wykonywano rozmazy, które następnie barwiono metodą Maya–Grünwalda–Giemzy i dokonywano oceny cytologicznej. Supernatant zaś wykorzystywano do oceny przeciwciał przeciwjądrowych (ANA). Płyny stawowe poddano także rutynowej analizie fizykochemicznej i serologicznej. Badane płyny stawowe wykazywały charakter zapalny. Obecność komórek LE stwierdzono w rozmazach 2,2% płynów pochodzących od 5/31 chorych na TRU oraz 9/27 na RZS/TRU. W płynach tych wykazano równocześnie obecność ANA. W rozmazach płynów pochodzących od chorych na TRU

stwierdzono także ciała hematoksylinowe. Wśród pozostałych chorych komórki LE stwierdzano u 2,6% chorych na RZS, jednak w żadnym z tych przypadków nie stwierdzono ANA. W rozmazach płynów stawowych od chorych na TU, chorobę Stilla, ZZSK, ZR i ŁZS nie stwierdzono obecności komórek LE. Z uzyskanych danych wynika, że komórki LE w płynie stawowym stwierdza się rzadko w przebiegu chorób reumatycznych. Występują one u ponad 40% chorych z RZS/TRU, co ma duże znaczenie w rozpoznaniu tej choroby.

**H a s ł a:** komórki LE – przeciwciała przeciwjądrowe – układowe choroby tkanki łącznej.

## Wstęp

Opisane przez M. Hargravesa w 1948 r. komórki znajdujące się w szpiku kostnym chorych na tocznię rumieniowaty układowy (TRU) nazwano komórkami LE (*lupus erythematosus*) [1]. Były to głównie granulocyty obojętnochłonne zawierające w cytoplazmie duże, owalne barwiące się ciała hematoksylinowe, które „spychały” na obwód jądro właściwe komórki. Okazało się następnie, że za powstawanie komórek LE odpowiedzialne są przeciwciała przeciw dezoksynukleoproteinie, których działanie powoduje „pęcznienie” jąder leukocytów, homogenizację chromatyny jądrowej i uwalnianie tak powstałej struktury w postaci „ciałek hematoksylinowych”. Dalsze badania wykazały, że antygenem dla przeciwciał uczestniczących w omawianym zjawisku jest białko histonowe H1 [2]. Fagocytoza ciałek hematoksylinowych przez „ocalałe” granulocyty lub makrofagi przy udziale dopełniacza jest kolejnym etapem „zjawiska LE”. Mechaniczne uszkodzenie uczestniczących w nim leukocytów i inkubacja w temperaturze ciała ułatwiają ten proces. Opisane warunki wykorzystywano w opracowaniu metody pozwalającej na tworzenie komórek LE *in vitro*.

Celem tej metody było wykrywanie obecności przeciwciał przeciwjądrowych (przeciw białku H1) w surowicy i płynach ustrojowych. Liczbę komórek LE w rozmazie uzyskanego tą drogą materiału określa się w stosunku do 500 leukocytów policzonych w preparacie.

## Materiał i metody

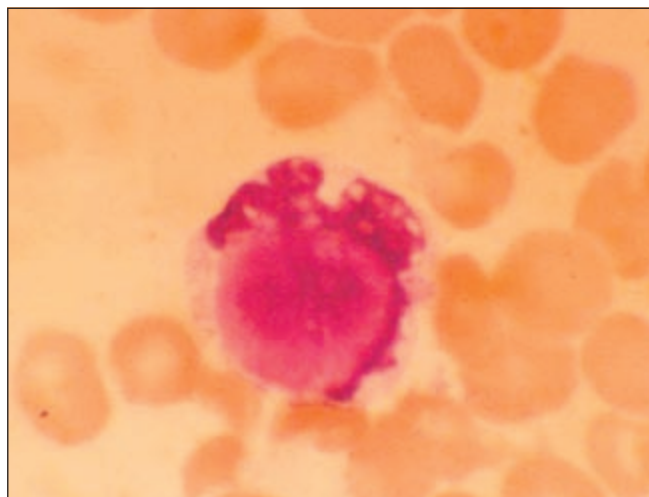
Do badań wykorzystano rozmazy 631 płynów stawowych analizowanych w Pracowni Diagnostyki Reumatologicznej w latach 1994–2001. Płyny stawowe pochodziły od 31 chorych na TRU, 337 chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), 4 na chorobę Stilla, 9 chorych na twardzinę układową (TU), 27 z zespołem nakładania (RZS/TRU) oraz 132 chorych na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), 57 chorych na zespół Reitera (ZR) i 34 chorych na łuszczycowe zapalenie stawów

(ŁZS). Rozpoznanie poszczególnych jednostek chorobowych ustalono na podstawie kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego [3, 4, 5]. U wszystkich badanych stwierdzano zwiększoną ilość płynu w obrębie stawów. Wskazaniem do nakłucia było odbarczenie stawu lub konieczność dostawowego podania leku.

Płyny stawowe pobierano do probówek z dodatkiem 25 j./mL heparyny i delikatnie mieszano, a następnie wlewano przy 200 g. Z uzyskanego osadu wykonywano rozmazy, które barwiono metodą Maya–Grünwalda–Giemsy (MGG). Oceny cytologicznej dokonywano w mikroskopie (JenaMed, Germany) przy powiększeniu 1000-krotnie. Supernatant zaś wykorzystywano do oznaczenia obecności ANA w płynach, w którym wykazano komórki LE. Przeciwciała przeciwjądrowe oceniano przy użyciu metody immunofluorescencji pośredniej z wykorzystaniem linii komórkowej HEp-2 jako źródła antygeny. Uzyskane próbki płynu stawowego poddawano także analizie fizykochemicznej, obejmującej określenie: barwy, przejrzystości, pH, lepkości, stężenia białka – metodą biuretową, odczynu Ropesa, oraz oznaczenie liczby komórek. Badano również obecność czynnika reumatoidalnego metodą odczynu wiązania lateksu i metodą Waaler–Rosego. Przy użyciu mikroskopu ze światłem spolaryzowanym oceniano występowanie kryształów [6]. Uzyskane wyniki poddano analizie testem t-Studenta.

## Wyniki

Wszystkie badane płyny stawowe wykazywały charakter zapalny (tab. 1). Obecność komórek LE (ryc. 1) stwierdzono w rozmazach 14/631 (2,2%) płynów pochodzących od 5/31 (16%) chorych na TRU oraz 9/27 (41%) na RZS/TRU. U chorych tych wykazano jednocześnie w płynie stawowym obecność przeciwciał przeciwjądrowych o homogenym lub plamistym typie świecenia (ryc. 2 i 3). W rozmazach płynów stawowych pochodzących od chorych



Ryc. 1. Komórki LE (barwienie MGG, pow. 1000×)

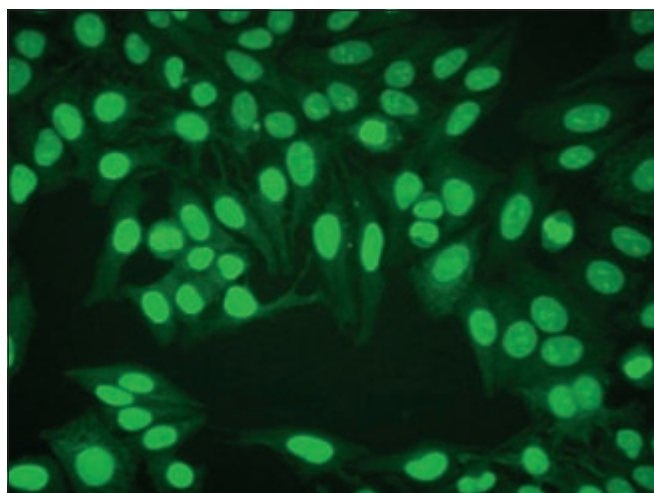
Fig. 1. LE cells (May–Grünwald–Giemsa staining, magnification ×1000)

Tabela 1. Charakterystyka fizykochemiczna płynów stawowych\*

Table 1. Physico-chemical analysis of synovial fluids\*

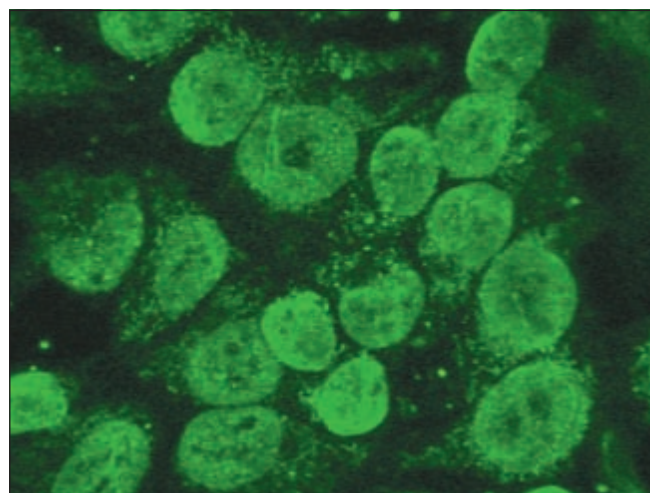
| Rozpoznanie<br>Diagnosis                                                | Liczba badanych<br>płynów / Number<br>of synovial fluids<br>(n) | Lepkość<br>Viscosity<br>(cP) | pH   | Liczba komórek<br>Cell count<br>(n/mm <sup>3</sup> ) | Stężenie białka<br>Protein<br>concentration<br>(g/dL) | Granulocyty<br>obojętnochłonne<br>Neutrocytes cells<br>(%) |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Reumatoidalne zapalenie stawów<br>Rheumatoid arthritis                  | 337                                                             | 2,8                          | 7,21 | 6300,0                                               | 5,6                                                   | 51                                                         |
| Choroba Still'a<br>Still's disease                                      | 4                                                               | 2,3                          | 6,95 | 6200,0                                               | 6,1                                                   | 63                                                         |
| Toczeń układowy<br>Systemic lupus erythematosus                         | 31                                                              | 3,5                          | 6,85 | 6000,0                                               | 4,8                                                   | 32                                                         |
| Zespół nakładania (RZS/TU)<br>Overlap syndrome                          | 27                                                              | 3,2                          | 7,28 | 2300,0                                               | 4,9                                                   | 54                                                         |
| Twardzina układowa<br>Systemic sclerosis                                | 9                                                               | 3,7                          | 6,91 | 3000,0                                               | 4,1                                                   | 35                                                         |
| Zesztywniające zapalenie stawów<br>kręgosłupa<br>Ankylosing spondylitis | 132                                                             | 2,7                          | 7,00 | 4300,0                                               | 5,0                                                   | 55                                                         |
| Zespół Reitera<br>Reiter's syndrome                                     | 57                                                              | 2,3                          | 7,20 | 6500,0                                               | 5,9                                                   | 67                                                         |
| Łuszczykowe zapalenie stawów<br>Psoriatic arthritis                     | 34                                                              | 2,5                          | 6,89 | 5500,0                                               | 5,3                                                   | 58                                                         |

\* Wyniki przedstawiono jako średnie wartości uzyskanych pomiarów / Mean values



Ryc. 2. Przeciwciała przeciwjądrowe – homogeny typ świecenia (metoda immunofluorescencji pośredniej, pow. 1000×)

Fig. 2. Homogenous pattern of antinuclear antibodies (indirect immunofluorescence assay, magnification ×1000)



Ryc. 3. Przeciwciała przeciwjądrowe – plamisty typ świecenia (metoda immunofluorescencji pośredniej, pow. 1000×)

Fig. 3. Speckled pattern of antinuclear antibodies (indirect immunofluorescence assay, magnification ×1000)

na TRU poza komórkami LE obserwowano także ciała hematoksylinowe.

Wśród pozostałych chorych komórki LE stwierdzono u 9/337 (2,6%) chorych na RZS. W żadnym z tych przypadków nie wykazano obecności ANA w supernatancie płynu stawowego. Obserwowane komórki LE w rozmazach płynu stawowego od chorych na RZS były pojedyncze (1%), w porównaniu z pochodzącymi od chorych na RZS/TRU (6%) oraz TRU (13%).

W rozmazach płynów stawowych pochodzących od chorych na TU, chorobę Still'a, ZZSK, ZR oraz ŁZS nie stwierdzono obecności komórek LE.

## Dyskusja

Występowanie komórek LE w płynach stawowych opisywali liczni autorzy [7, 8, 9, 10]. Jednak o ich znaczeniu dla rozpoznania chorób reumatycznych pisało niewiele [11]. W pracy własnej wykazano, że w płynie stawowym komórki te są obecne u 2,2% chorych na choroby reumatyczne. Występowały one głównie u chorych na TRU oraz z RZS/TRU. Z danych literaturowych wynika, że można je także stwierdzić u chorych na toczeń indukowany lekami [9]. Pojawiają się one w płynach stawowych, w których wykazano obecność przeciwciał przeciwjądrowych,

szczególnie o homogennym lub plamistym typie świecenia. Obserwacje te potwierdzają wcześniejsze doniesienia [12]. Pojawienie się komórek LE w płynie stawowym jest wynikiem oddziaływania ANA na leukocyty znajdujące się w obrębie jamy stawowej i ich spontanicznego tworzenia się w przeciwieństwie do krwi, gdzie zjawisko LE zachodzi niezmiernie rzadko. Pojawienie się tych komórek zależy także od liczby komórek znajdujących w płynie stawowym. Widoczne jest to szczególnie w przypadku płynów pochodzących od chorych na RZS/TRU. U chorych tych obecność komórek LE stwierdza się u ponad 40% przypadków wysięków w obrębie jamy stawowej. W przeciwieństwie do chorych na TRU, gdzie liczba leukocytów jest zwykle zmniejszona. W pracy własnej stwierdzono także komórki LE w płynach stawowych u chorych na RZS. Jednak z obserwacji autorów wynika, że są one pojedyncze pomimo dużej liczby komórek znajdujących się w płynie stawowym. Jednak brak ANA jest przyczyną rzadko występującej (2,2%) chorych, obecności zjawiska LE.

### Wnioski

1. Komórki LE w płynie stawowym stwierdza się stosunkowo rzadko w przebiegu chorób reumatycznych.
2. Występują one u ponad 40% chorych z zespołem nakładania, co może mieć duże znaczenie w rozpoznaniu tej choroby.

### Piśmiennictwo

1. Hargraves M.M., Richmond H., Morton R.: Presentation of two bone marrow elements: the tart cell and the LE cell. *Mayo Clin Proc.* 1948, 23, 25–28.
2. Schett G., Steiner G., Smolen J.S.: Nuclear antigen histone H1 is primarily involved in lupus erythematosus cell formation. *Arthritis Rheum.* 1998, 41, 1446–1455.
3. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., McShane D.J., Fries J.F., Cooper N.S. et al.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988, 31, 315–324.
4. Hochberg M.: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997, 40, 1725–1734.
5. Kelley's textbook of rheumatology. Eds: W.N. Kelley, E.D. Harris, S. Ruddy, C.B. Sledge. W.B. Saunders, London 1998.
6. Zimmermann-Górska I., Białkowska-Puszczewicz G., Puszczewicz M.: Atlas płynu stawowego. PZWL, Warszawa, 1995.
7. Hunder G.G., Pierre R.V.: In vivo LE cell formation in synovial fluid. *Arthritis Rheum.* 1970, 13, 448.
8. Zimmermann-Górska I.: Zjawisko LE w płynie stawowym chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia.* 1980, 19, 7–11.
9. Vinino F.B., Schumacher H.R.: Synovial fluid characteristics and the lupus erythematosus cell phenomenon in drug-induced lupus. Findings in three patients an review of pertinent literature. *Arthritis Rheum.* 1989, 32, 560–565.
10. Font J., Cervera R.: 50 years of LE cells: is it time for their retirement? *Med Clin (Barc).* 1998, 111, 737–738.
11. Dubois E.L.: Current status of LE cell test. *Semin Arthritis Rheum.* 1971, 1, 97–123.
12. Zimmermann-Górska I.: Antinuclear antibodies in synovial fluid in rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis/systemic lupus erythematosus overlap syndrome. *Period Biol.* 1987, 89, suppl 1, 146.



*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.

Manuscripts in Polish or English should be submitted in line with the Notice to Contributors and accompanied by a short abstract (in Polish for manuscripts in English or conversely). Each volume contains the following permanent sections: (a) address by the Rector inaugurating the current academic year; (b) original articles of 1 to 1.5 printing sheets in size, including concise doctoral theses, reviews, etc. The Supplement contains the chronicle of the Pomeranian Medical University for the past year, list of departments, and annual bibliography of the University.

## 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.

