

Twardzina układowa skojarzona z zakażeniem wirusem cytomegalii – opis przypadku

Cytomegalovirus-associated systemic sclerosis – case report

Valentyna Chopyak, Omelyan Synenky, Mariya Synenka, Khrystyna Lishchuk-Yakymovych

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Lwowie

Oddział Reumatologii, Szpital Wojewódzki we Lwowie, Klinika Uniwersytetu Medycznego we Lwowie

Słowa kluczowe: twardzina układowa, wirus cytomegalii.

Key words: systemic scleroderma, cytomegalovirus infection.

Streszczenie

Twardzina układowa jest uogólnioną chorobą tkanki łącznej o niedokładnie poznanej etiopatogenezie, w której zmiany chorobowe poza skórą i tkanką podskórną obejmują również narządy wewnętrzne. Rozpoznanie twardziny układowej nie zawsze jest łatwe, szczególnie we wczesnym okresie choroby. W pracy przedstawiono przypadek 38-letniej pacjentki, u której obserwowano szybką progresję choroby, prawie jednoczesne zajęcie skóry i narządów wewnętrznych, w skojarzeniu z zakażeniem wirusem cytomegalii. Twardzina układowa rzadko jest skojarzona z zakażeniem tym wirusem, a od rozpoznania tego zakażenia zależy skuteczność terapii.

Twardzina układowa (TU) jest uogólnioną chorobą tkanki łącznej [1]. Charakterystyczne zmiany obejmują drobne naczynia krwionośne i błonę mięśniową tętnic średniego kalibru (waskulopatia) oraz są związane z odkładaniem się kolagenu i innych składników substancji podstawowej zewnątrzkomórkowej w skórze i narządach wewnętrznych, takich jak nerki, płuca, serce, jelita, stawy, mięśnie i układ nerwowy [2, 3].

Dwie główne odmiany twardziny, czyli układowa (*scleroderma systemica*) i ograniczona (*morphea*, *scleroderma circumscripta*), wykazują tak znaczne różnice kliniczne, że przez niektórych autorów traktowane były jako dwie odrębne jednostki chorobowe [4–6]. Różnice występują także w rodzaju zaburzeń immunologicznych [3, 7].

Summary

Systemic scleroderma is a connective tissue disease with unclear aetiopathology, affecting not only the skin and the subcutaneous tissue but also other internal organs. The diagnosis of systemic sclerosis is not always simple, especially in the early stage of the disease. We present a case of a 38-year-old woman, who had rapid progression of the disease, with skin and internal organs involvement in association with cytomegalovirus infection. Systemic scleroderma in such association is considered to be rare, so a wide range of diagnostic procedures are sometimes needed for adequate therapy.

W patogenezie brane jest pod uwagę podłoże genetyczne, zaburzenia autoimmunologiczne, a za czynniki wyzwalające chorobę uznaje się infekcje i wpływy toksyczne. W ostatnich latach podkreśla się znaczenie wirusa cytomegalii w inicjowaniu rozwoju choroby [8, 9].

Różnorodność obrazu klinicznego wśród chorych na TU spowodowała, że dokonano podziału pacjentów na podgrupy. Najczęściej stosowany jest podział TU na 2 postacie, proponowany przez LeRoy i wsp. [4, 8]:

1. Postać uogólniona twardziny układowej charakteryzuje się zajęciem skóry w częściach proksymalnych kończyn, krótkim okresem między początkiem – pojawieniem się objawu Raynauda, a twardnieniem skóry (poniżej roku), wczesnym zajęciem narządów wewnętrznych, zwłaszcza płuc, serca, nerek z kryzą

Adres do korespondencji:

Khrystyna Lishchuk-Yakymovych, Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej i Alergologii, Uniwersytet Medyczny we Lwowie, ul. Pekarska 69, Lwów 79010, Ukraina, e-mail: klishchukyakymovych@yahoo.com

Tabela I. Kryteria klasyfikacyjne twardziny układowej ARA z 1980 r. [1]**Table I.** Criteria for the classification of systemic sclerosis proposed by ARA 1980 [1]

Kryteria duże	Kryteria małe
<ul style="list-style-type: none"> • stwardnienie skóry obejmujące obszary proksymalne od stawów śródrečno-paliczkowych lub śródstopno-paliczkowych 	<ul style="list-style-type: none"> • sklerodaktylia • naporstkowate blizny lub ubytki tkanek w obrębie opuszek palców • przypodstawne włóknienie płuc

według tych kryteriów obecność jednego dużego lub dwóch małych kryteriów klasyfikuje ten stan jako twardzinę układową z 97-procentową czułością i 98-procentową swoistością

Tabela II. Kryteria klasyfikacyjne twardziny układowej zaproponowane przez Uniwersytet we Lwowie [9]**Table II.** Criteria for the classification of systemic sclerosis proposed by Medical University in Lviv [9]

1. Obecność ACA lub przeciwciał przeciwko topoizomerazie I (anty-Scl-70) lub przeciw RNA polimerazie III
2. Przypodstawne włóknienie płuc
3. Przykurcze w stawach międzypaliczkowych dalszych
4. Twardnienie skóry proksymalnie od nadgarstków
5. Zwapnienia w skórze
6. Objaw Raynauda
7. Osłabienie motoryki dystalnej części przetyku lub choroba refluksowa
8. Sklerodaktylia lub twardy obrzęk dystalnych części palców
9. Teleangiektazje

nerkową. W badaniach serologicznych stwierdza się w większości przypadków obecność przeciwciał Scl-70, a w badaniu kapilaroskopowym obecność obszarów awaskularyzacji.

2. Postać ograniczona twardziny układowej – zajęcie skóry ograniczone jest do rąk, stóp, przedramion, goleni, twarzy, obserwuje się długi okres między początkiem choroby RP a stwardnieniem skóry, nawet do kilku lat. Często stwierdza się obecność ACA, megakapilary w kapilaroskopii, późne występowanie zwapnień podskórnych, teleangiektazje, zaburzenia wchłaniania lub nadciśnienie płucne.

W odróżnieniu od kryteriów klasyfikacyjnych ARA z 1980 r. (tab. I) autorzy proponują 9 kryteriów, spośród których obecność 3 wystarcza do rozpoznania [9] (tab. II).

W twardzinie układowej oprócz stwardnień oraz zaników skóry i tkanki podskórnej zajęciu procesem chorobowym ulegają także mięśnie, układ kostny, nerwy oraz narządy wewnętrzne, u ok. 70–75% chorych stwierdza się wykładniki immunologiczne procesu chorobowego i są to zwykle przeciwciała przeciw jednociowemu DNA (ss-DNA) u ok. 30–60% chorych, przeciwciała Scl-70, skierowane przeciwko antygenowi

jądrowemu topoizomerazie I (TOPO I), wykrywane w 75% przypadków, przeciwciała przeciw centromerom (ACA) wykrywane u 45–50% chorych [2, 7, 8].

Opis przypadku

Pacjentka, lat 38, została przyjęta na Oddział Reumatologiczny Katedry i Kliniki UM we Lwowie z rozpoznaniem twardziny układowej o wieloletnim przebiegu. Pierwsze zmiany skórne o charakterze stwardnień, dobrze odgraniczonych ognisk barwy porcelanowej bądź woskowobiałej, obejmujące skórę palców rąk i doprowadzające do zaniku opuszek palców oraz ich stwardnienia pojawiły się mniej więcej w 1999 r. Zanikały również skrzydełka nosa i czerwień wargowa, a dookoła ust tworzyły się promieniste zmarszczki. Choroba szybko doprowadziła do znacznego ograniczenia ruchomości w stawach nadgarstkowych i drobnych stawach rąk. Objawom towarzyszyły trudności z otwarciem ust, a tym samym z mówieniem i jedzeniem. Pacjentka pozostawała pod opieką Przyklinicznej Poradni Reumatologicznej Szpitala Wojewódzkiego we Lwowie i była wielokrotnie hospitalizowana na Oddziale Reumatologicznym. Już podczas pierwszych hospitalizacji u pacjentki stwier-

dzono objawy przewlekłego zapalenia nerek, utrzymujące się do dziś. Przez 8 lat pacjentka była wielokrotnie leczona kursami kortykosteroidów, lekami naczyniowymi (pentoksyfiliną) oraz poddawanafizykoterapii (kąpielom parafinowym).

W dniu hospitalizacji w listopadzie 2006 r. obserwowano u niej napiętą skórę kończyn górnych i dolnych. W badaniu przedmiotowym stwierdzono zaniki skóry i mięśni twarzy, powodujące zaostrenie rysów. Obecne były także troficzne zmiany błon śluzowych jamy ustnej. W obrębie stawów rąk obserwowano zmiany troficzne opuszek palców, z obecnością płytkich owrzodzeń.

W badaniach dodatkowych stwierdzono odchylenia w obrazie morfologii krwi (leukocyty 11,6 G/ μ l), przyspieszenie OB (60 mm/godz.), podwyższenie stężenia białka C-reaktywnego (40,19 mg/ml), obniżenie stężenia globuliny α (2,2%) i podwyższenie globuliny γ (26,8%). W badaniu ogólnym moczu wykryto obecność białka (1,3 g/l) oraz leukocyturię (leukocyty: 15–20 w polu widzenia). Antygen HBS oraz przeciwciała anty-HCV w surowicy nieobecne. Badanie w kierunku wirusa cytomegalii dało wynik dodatni w klasie IgG (62 j./ml), uzyskano też wynik dodatni badania krwi obwodowej (metodą PCR) na CMV-cytomegalia. Badanie immunologiczne wskazało na obniżenie odsetka komórek CD4+ (22%), CD8+ (16%) i CD16+ (7%) przy podwyższeniu poziomów cytokin TGF- β (4,3 pg/ml) i TNF- α (28,4 pg/ml). W badaniach serologicznych wykazano obecność przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwciał przeciwko topoizomerazie I (anty-Scl-70). Po pobraniu fragmentu stwardniałej skóry w badaniach histopatologicznych potwierdzono obecność zmian fibrotycznych. W badaniu spirometrycznym obserwowano obniżenie wartości pojemności życiowej płuc. Ze względu na dolegliwości ze strony przełyku wykonano również badanie RTG górnego odcinka przewodu pokarmowego z zastosowaniem kontrastu, w którym wykazano usztywnienie ścian z wymazaniem odcinkowo rysunkiem błony śluzowej przełyku, a endoskopowo stwierdzono otwarty wpust, cechy refluksowego zapalenia przełyku. W trakcie hospitalizacji w leczeniu ogólnym zastosowano leki naczyniowe (pentoksyfilinę), terapię kortykosteroidową (metylprednizolon), niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz Vasoprostan (20 mg/dobę). Ze względu na wykryte współistnienie w tym przypadku TU zakażenia CMV zastosowano leczenie immunoglobulinami anty-CMV. Wdrożone leczenie w stosunkowo krótkim czasie doprowadziło do znacznej poprawy stanu ogólnego i polepszenia samopoczucia pacjentki. Pozytywny efekt terapii utrzymuje się nadal. Chora będzie objęta dalszą obserwacją.

Omówienie

Twardzina układowa jest stosunkowo rzadko występującą chorobą. W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić mieszaną chorobę tkanki łącznej (*mixed connective tissue disease* – MCTD), twardzinę układową ograniczoną (dawna nazwa – zespół CREST), twardzinę spowodowaną przez środki chemiczne bądź leki, stwardnienie skóry w przebiegu przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia wątroby, objawy twardzinopodobne towarzyszące nowotworom, zespół nakładania kilku układowych chorób tkanki łącznej [2, 6, 9].

Twardzina układowa sprawia trudności terapeutyczne, a dostępne metody w dalszym ciągu nie gwarantują skutecznej terapii, dlatego coraz większą wagę przywiązuje się również do stosowania terapii narządowo swoistej. Istotną rolę w progresji choroby mogą odgrywać współistniejące zakażenia. Znaczna poprawa stanu chorej w opisywanym przypadku po zastosowaniu immunoglobuliny anty-CMV oprócz kortykosteroidów i leków naczyniowych wskazuje na konieczność wnikliwej diagnostyki i wyboru właściwego leczenia w każdym przypadku TU.

Piśmiennictwo

1. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-590.
2. Jabłońska S, Chorzelski T. Choroby skóry. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001; 282-293.
3. Valentini G. The assessment of the patient with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 370-376.
4. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis). Classification, subset and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-205.
5. Bergler-Czop B, Dukalska M, Rokicki W i wsp. Obserwacja zmian w układzie krążenia i stanu dermatologicznego u chorych z twardziną ograniczoną. *Post Dermatol Alergol* 2005; 2: 81-86.
6. Nelson A. Localized scleroderma including morphea, linear scleroderma and eosinophilic fasciitis. *Curr Probl Pediatr* 1996; 26: 318-324.
7. Dzikowska-Bartkowiak B, Torzecka JD, Waszczykowska E. Wpływ zaburzeń angiogenezy i waskulogenezy na rozwój twardziny układowej – przegląd piśmiennictwa. *Post Dermatol Alergol* 2006; 5: 224-227.
8. Wielosz E, Majdan M. Metody oceny aktywności twardziny układowej. *Reumatologia* 2005; 43: 358-362.
9. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler MJ. A proposal of criteria for the classification of systemic sclerosis. *Med Sci Monit* 2004; 10: 615-621.