

Współwystępowanie reumatoidalnego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u chorego na wrzodziejące zapalenie jelita grubego – opis przypadku

Coincidence of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis with ulcerative colitis – case study

Anna Rychlewska-Hańczewska, Mariusz J. Puszczewicz, Aleksandra Kotczewska

Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Kliniki dr hab. med. Mariusz J. Puszczewicz

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna.

Key words: rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, ulcerative colitis, Crohn's disease.

Streszczenie

Nieswoiste zapalenia jelit często towarzyszą spondyloartropatiom seronegatywnym oraz reumatoidalnemu zapaleniu stawów. W przebiegu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa aż u 30–60% chorych występują zmiany mikroskopowe w jelicie grubym o charakterze nieswoistego zapalenia jelita. Etiologia wymienionych chorób jest nadal nie do końca jasna, ale wspólne jest ich podłoże genetyczne (obecność antygeny HLA-B27 w spondyloartropatiach seronegatywnych i nieswoistych zapaleniach jelit oraz MHC klasy II DRB1 w reumatoidalnym zapaleniu stawów i nieswoistych zapaleniach jelita grubego), a także zaburzenie immunologiczne – nadmierna aktywacja limfocytów T CD4+, nadprodukcja cytokin prozapalnych (IL-1, TNF- α). W pracy przedstawiono przypadek współwystępowania reumatoidalnego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa z towarzyszącym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Summary

Idiopathic inflammatory bowel diseases often coincide with seronegative spondyloarthropathies and rheumatoid arthritis. During ankylosing spondylitis 30-60% of patients tend to have minimal changes of idiopathic inflammatory bowel diseases in the large bowel. Aetiology of the mentioned diseases is not clearly understood yet, but the genetic background is common (existence of HLA-B27 antigen in seronegative spondyloarthropathies, idiopathic inflammatory bowel diseases and MHC class II DRB1 in rheumatoid arthritis and idiopathic inflammatory bowel diseases) as well as immunological disturbances – hyperactivation of T CD4+ lymphocytes, excessive generation of inflammatory cytokines (IL-1, TNF- α). This publication covers the case of coincidence of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis accompanied by ulcerative colitis.

Wstęp

Choroby reumatyczne to różnorodna pod względem objawów klinicznych grupa nozologiczna, obejmująca ponad 300 odrębnych jednostek chorobowych. Większość z nich charakteryzuje przewlekły proces zapalny obejmujący tkankę łączną, którego podłożem są reak-

cje autoimmunologiczne. Etiologia chorób reumatycznych jest nieznaną. Zapalenie zapoczątkowane zostaje przez nieznaną(e) czynnik(i) w obrębie komórek i ich produktów wchodzących w skład tkanki łącznej. Proces zapalny obejmuje cały organizm i ma charakter przewlekłe postępujący. Rezultatem tego jest zajęcie wielu narządów i układów. Przejawem reakcji autoimmunolo-

Adres do korespondencji:

lek. Anna Rychlewska-Hańczewska, ul. Czapla 21/64, 61-623 Poznań, tel. +48 61 826 62 44, e-mail: a.hanczewska@wp.pl.

Praca wpłynęła: 6.08.2007 r.

gicznych w przebiegu chorób reumatycznych jest m.in. obecność autoprzeciwciał w surowicy krwi i płynach ustrojowych. Udział autoprzeciwciał w patogenezie poszczególnych jednostek chorobowych nie jest do końca poznany.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłym procesem zapalnym, obejmującym głównie błonę maziową stawów, tkanki okołostawowe oraz narządy mięszone, prowadzącym do ich uszkodzenia. Do charakterystycznych objawów klinicznych należą utrzymujące się obrzęki stawów rąk i stóp, z towarzyszącą sztywnością poranną oraz objawami ogólnymi. Z uwagi na układowy charakter choroby często w jej przebiegu obserwuje się zajęcie płuc, optucnej, nerek, gałki ocznej, serca, przewodu pokarmowego i układu nerwowego. Poza objawami klinicznymi istotne w rozpoznaniu jest stwierdzenie czynnika reumatoidalnego oraz przeciwciał reagujących z cyklicznie cytrulinowanym peptydem (aCCP).

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) należy do grupy spondyloartropatii seronegatywnych. Są to choroby ogólnoustrojowe ze szczególną lokalizacją w stawach krzyżowo-biodrowych, stawach kręgosłupa i tkankach okołokręgosłupowych. Zmiany zapalne mogą występować także w stawach obwodowych oraz w narządach wewnętrznych i w narządzie wzroku. W rozpoznaniu choroby poza typowym obrazem klinicznym istotne znaczenie ma obecność antygeny zgodności tkankowej HLA-B27.

Reumatoidalnemu zapaleniu stawów może towarzyszyć nieswoiste zapalenie jelita grubego, szczególnie wrzodziejące zapalenie jelita, natomiast znacznie częściej nieswoiste zapalenia jelit współwystępują ze spondyloartropatiami seronegatywnymi. Choć etiologia nie jest do końca poznana, wspólne są jednak pewne czynniki genetyczne i środowiskowe.

W pracy przedstawiono przypadek rzadkiego współwystępowania RZS i ZZSK, któremu towarzyszyło nieswoiste zapalenie jelita grubego.

Opis przypadku

Mężczyzna, lat 55, z zawodu technik mechanik, został przyjęty do kliniki z powodu nasilenia dolegliwości stawowych w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. W chwili przyjęcia do szpitala chory zgłaszał silny ból w stawach kolanowych, barkowych, nadgarstkowych, w drobnych stawach rąk, odcinku szyjnym kręgosłupa, sztywność poranną trwającą ponad 2 godziny oraz 2 wypróżnienia (luźne stolce) na dobę. W wywiadzie zgłoszono reumatoidalne zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa rozpoznane 14 lat temu.

Choroba rozpoczęła się 18 lat temu dolegliwościami bólowymi i obrzękami w stawach kolanowych, następnie wystąpiły dolegliwości bólowe i obrzęki stawów rąk, później stawów nadgarstkowych, ze sztywnością poranną w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Chory był początkowo leczony sulfasalazyną oraz solami złota, które odstawił ze względu na białkomocz, następnie metotreksatem, a także okresowo glikokortykosteroidami. Około 8 lat wcześniej pojawiły się silne bóle brzucha, biegunki, okresowo z domieszką krwi. Na podstawie obrazu klinicznego oraz kolonoskopii z biopsją błony śluzowej jelita grubego rozpoznano wrzodziejące zapalenie jelita grubego; przerwano podawanie metotreksatu. W wywiadzie zanotowano również urazową amputację palca II ręki prawej ok. 30 lat temu, nadciśnienie tętnicze – rozpoznane 25 lat temu oraz zakrzepowe zapalenie żył głębokich rozpoznane 3 mies. temu. Wywiad rodzinny: u matki i brata – nadciśnienie tętnicze, u ojca – nadciśnienie tętnicze i choroba wieńcowa.

W chwili przyjęcia do Kliniki w badaniu przedmiotowym stwierdzono – wzrost 171 cm, masa ciała 75,5 kg (BMI 25,8 kg/m²), temperatura ciała 36,9°C, tętno 85/min, ciśnienie tętnicze 140/90 mm Hg, teleangiektazje na skórze podudzi i stóp, pojedyncze (reumatoidalne) guzki podskórne w okolicy stawów łokciowych. Czynność serca miarowa, tony głośnie, prawidłowo akcentowane, szmer pęcherzykowy prawidłowy nad polami płucnymi, brzuch miękki, tkliwy w prawym dole biodrowym, obrzęki, zniekształcenia i bolesność stawów nadgarstkowych, śródrečno-paliczkowych i międzypaliczkowych bliższych, zaniki mięśni międzypaliczkowych rąk, bolesność i ograniczenie odwodzenia w stawach barkowych, ograniczenie ruchomości w stawach biodrowych, szczególnie lewym, przykurcz w stawach kolanowych, podwichnięcia w stawach śródstopno-paliczkowych oraz znaczne ograniczenie ruchomości kręgosłupa (odległość palce-podłoga 11 cm, potyliczka 5 cm, rozszerzalność klatki piersiowej 1,5 cm, objaw Schobera 13,5 cm).

W badaniach dodatkowych – OB 80 mm/godz., CRP 95 mg/l. Morfologia krwi obwodowej: HGB 11,3 g/dl, HCT 34,4%, RBC 4,57 × 10⁹/l, MCV 75,2 fl, WBC 5,9 × 10⁶/l, PLT 413 × 10⁶/l. Badania biochemiczne: stężenie żelaza 16 µg/dl, glukozy 5,32 mmol/l, białka całkowitego 79,5 g/l, albuminy 32,9 g/l, aktywność AspAT 26,7 j.m./l, AlAT 11,9 j.m./l, stężenie bilirubiny całkowitej 6,3 µmol/l, kreatyniny 66,6 µmol/l, elektrolitów – Na 140,6 mmol/l, K 4,32 mmol/l. Badanie ogólne moczu wykazało liczne świeże erytrocyty i nieliczne bakterie. Czynniki reumatoidalne – metodą wiązania lateksu ujemny, metodą Waalera-Rosego obecny w mianie 1/40, aCCP – 6,0 RU/ml (norma do 5 RU/ml), ANA – nie stwierdzono, antygen HLA-B27 – dodatni.



Ryc. 1. Obraz RTG miednicy i stawów krzyżowo-biodrowych.

Fig. 1. X-ray of pelvis and sacroiliac joints.



Ryc. 2. Obraz RTG kręgosłupa.

Fig. 2. X-ray of cervical.

EKG – rytm zatokowy miarowy 90/min, zapis w granicach normy wiekowej. RTG klatki piersiowej w projekcji a-p – pola płucne bez zmian ogniskowych. Kąty przeponowo-żebrowe wolne. Nieco poszerzone obrysy prawej komory i prawego przedsionka serca. Zwapnienia w łuku aorty. RTG miednicy i stawów biodrowych w projekcji a-p – protruzja głów kości udowych w panewki. Duże osteofity dolnych krawędzi panewek – osteofity wewnątrztorebkowe. Stawy krzyżowo-biodrowe – obustronnie szpary całkowicie zarośnięte. Zaznaczone odczyny kostniejące na krawędziach talerzy kości biodrowych i guzach kości kulszowych (ryc. 1). W badaniu rentgenowskim kręgosłupa szyjnego w projekcji bocznej stwierdzono podwichnięcie w stawie szczytowo-obrotowym (odległość między zębem kręgu obrotowego a łukiem kręgu szczytowego 5 mm), blok kostny między wyrostkami kolczystymi C3-C4-C5 (ryc. 2). RTG kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego w projekcji bocznej – dyskopatia L5-S1, obrysowane trzony kręgów. W badaniu rentgenowskim stóp w projekcji a-p uwidoczniiono geody, nadżerki oraz podwichnięcia w stawach śródstopno-paliczkowych (ryc. 3). Badanie rentgenowskie rąk w projekcji a-p wykazało brak paliczka środkowego i dalszego II palca ręki prawej (urazowy), zwężenie szpar stawowych, geody, nadżerki w stawach nadgarstkowych i śródrečno-paliczkowych (ryc. 4).

Na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego i badań dodatkowych ustalono rozpoznanie – reumatoidalne zapalenie stawów okres III oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i wrzodziejące zapalenie jelita grubego, a także nadciśnienie tętnicze.

Zastosowano leczenie – glikokortykosteroidy, salazopiryne, metotreksat, heparynę małą cząsteczkową, profilaktykę osteoporozy oraz kinezyterapię. Z powodu dużej aktywności procesu chorobowego chorego zakwalifikowano do leczenia preparatem biologicznym.

Dyskusja

W przebiegu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u 30–60% chorych występują zmiany mikroskopowe w jelicie grubym o charakterze nieswoistego zapalenia jelita. Wyróżnia się:

- wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
- chorobę Leśniowskiego-Crohna,
- mikroskopowe zapalenia jelita grubego,
- kolagenowe zapalenie jelita grubego,
- chorobę Whipple'a,
- celiakię.

W przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u ok. 10% osób chorych występuje obwodowa postać zapalenia stawów, u 15% zapalenia stawów krzy-

żowo-biodrowych, a u 5% zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych z zajęciem kręgosłupa. W przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna odsetki te wynoszą odpowiednio 20, 15 i 5%. Zmiany stawowe w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit pojawiają się zwykle w odstępie kilku lat od wystąpienia zmian zapalnych w jelitach. Sporadycznie (zwłaszcza u dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna) zapalenie stawów może wyprzedzać zmiany zapalne w jelitach.

Spondyloartropatie w przebiegu zapalnych chorób jelit mogą występować w postaci osiowej i obwodowej. Postać obwodowa występuje równie często u mężczyzn, jak i kobiet, a postać z zajęciem stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa występuje ok. 1,5 raza częściej u mężczyzn. W postaci osiowej istnieje związek między występowaniem zmian stawowych a obecnością antygeny HLA-B27 (u 55% osób z zapaleniem stawów w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i u 70% w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna). Zależność ta nie występuje w postaci obwodowej. Większość zmian stawowych pojawia się w odstępie kilku lat od wystąpienia zmian zapalnych w jelitach [1–6].

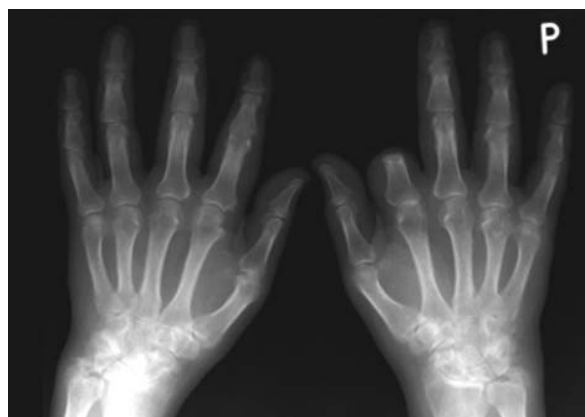
U chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit w badaniach genetycznych często stwierdza się obecność antygeny MHC klasy II DRB1, podobnie do reumatoidalnego zapalenia stawów. Przyczyna wystąpienia omawianych chorób nie jest do końca poznana, ale czynniki genetyczne odgrywają niewątpliwą rolę. Dlatego też u części chorych obserwuje się współwystępowanie nieswoistych zapaleń jelit (szczególnie *colitis ulcerosa*) z reumatoidalnym zapaleniem stawów [7–12].

Jest wiele wspólnych obszarów pomiędzy reumatologią i gastroenterologią w zespołach nakładania – podobieństwo w patogenezie, tj. mieszany udział czynników genetycznych i środowiskowych oraz podobne leczenie [13]. Należy jednak unikać niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), ponieważ mogą one wywołać ciężki rzut nieswoistego zapalenia jelita. W nieswoistych zapaleniach jelita preferowane są glikokortykosteroidy niewchłaniające się z przewodu pokarmowego i niewywołujące działań ogólnoustrojowych (budesonid). Oczywiście, przy współwystępowaniu zmian stawowych i jelitowych stosuje się glikokortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym w dawkach dostosowanych do aktywności procesu zapalnego. Z leków modyfikujących przebieg choroby w nieswoistych zapaleniach jelit wykorzystuje się metotreksat i sulfasalazynę. Metotreksat jest lekiem drugiego rzutu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Uważa się, że podany doustnie nie wpływa na zmiany w przewodzie pokarmowym, dlatego zaleca się stosowanie go domięśniowo raz w tygodniu, zaczynając od dawki 25 mg *i.m.* na tydzień. Sulfasalazyna natomiast (ew. mesa-



Ryc. 3. Obraz RTG stóp.

Fig. 3. X-ray of feet.



Ryc. 4. Obraz RTG rąk.

Fig. 4. X-ray of hands.

lazyna) ma zastosowanie w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit i w spondyloartropatiach seronegatywnych. W gastrologii zalecane są dawki wyższe – tzn. 4 g/dobę do końca życia, bez względu na aktywność procesu zapalnego, ponieważ dowiedziono, że tylko takie duże dawki sulfasalazyny mają działanie chemoprotekcyjne – zapobiegają wystąpieniu raka jelita grubego. Jeśli chodzi o leki biologiczne, to wspólny mianownik w leczeniu RZS, ZZSK i nieswoistych zapaleń jelit stanowi

infliksymab. Jest on zalecany w aktywnym (mimo dotychczasowego leczenia) okresie RZS, ZZSK, ŁZS, a także w chorobie Leśniowskiego-Crohna przebiegającej z drożnymi przetokami jelitowo-skórnymi, w nieswoistych zapaleniach jelit o ciężkim przebiegu, które nie reagują na inne leczenie, w *pyoderma gangrenosum*, we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego [14, 15].

W leczeniu u omawianego chorego zastosowano doustnie glikokortykosteroidy, utrzymano dawkę sulfasalazyny oraz zakwalifikowano do leczenia infliksymbem (ze względu na agresywny przebieg choroby).

Stwierdzono u niego zarówno cechy RZS, jak i ZZSK. Typowe zmiany w drobnych stawach rąk w badaniu przedmiotowym i radiologicznym, podwichnięcia w stawach śródstopno-palczkowych, zaniki mięśni międzykostnych, podwichnięcie w stawie szczytowo-obrotowym i guzki podskórne przemawiają za reumatoidalnym zapaleniem stawów. Z kolei ograniczenie ruchomości kręgosłupa w badaniu objawu Schobera, rozszerzalności klatki piersiowej, odległości palce-podłoga i potylicy-ściana, a także zmiany radiologiczne w stawach krzyżowo-biodrowych (symetryczne zarośnięcie szpar stawowych), odczyny kostniejące i cechy zapalnego bólu kręgosłupa pozwalają rozpoznać zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Powstaje pytanie, czy nie jest to spondyloartropatia seronegatywna w przebiegu *colitis ulcerosa*. Wydaje się, że nie. Pierwsze objawy ZZSK wystąpiły kilka lat wcześniej niż biegunki i bóle brzucha. Z jednej strony w piśmiennictwie podano, że spondyloartropatie seronegatywne w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit występują po kilku latach trwania choroby, odwrotna sytuacja zdarza się czasami u dzieci i to w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Z drugiej strony jednak, przeglądając bazę PubMed, znaleziono tylko jedno doniesienie o jednoczesnym występowaniu reumatoidalnego zapalenia stawów i zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [16]. Odwieczne pytanie: „Co było pierwsze: jajko czy kura?” i w tym przypadku pozostaje bez odpowiedzi.

Piśmiennictwo

1. Bartnik W. Wrzodzące zapalenie jelita grubego. Choroba Leśniowskiego i Crohna. W: Choroby wewnętrzne. Szczeklik A (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2005; 816-826.
2. Szechiński J. Zapalenia stawów w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit. W: Choroby wewnętrzne. Szczeklik A (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2005; 1720-1721.
3. West S. Rheumatology Secrets. Hanley & Belfus, Philadelphia 1997.
4. Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). J Rheumatol 2002; 20: 451-471.
5. Bardazzi G, Mannoni A, d'Albasio G, et al. Spondyloarthritis in patients with ulcerative colitis. Ital J Gastroenterol Hepatol 1997; 29: 520-524.
6. Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Ankylosis spondylitis and bowel disease. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006; 20: 451-471.
7. Núñez C, Alecsandru DM, Mendoza JL, et al. Genetic markers linked to rheumatoid arthritis are also strongly associated with articular manifestation in ulcerative colitis patients. Hum Immunol 2006; 67: 324-330.
8. Meyer JM, Han J, Moxley G. Tumor necrosis factor markers show sex-influenced association with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2001; 44: 286-295.
9. Meyer JM, Evans TI, Small RE, et al. HLA-DRB1 genotype influences risk for and severity of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1999; 26: 1024-1034.
10. Nagahama T, Matsui T, Matsumura M, et al. Rheumatoid arthritis accompanied by colonic lesions. Intern Med 2000; 39: 235-238.
11. Boyer F, Fontanges E, Miossec P. Rheumatoid arthritis associated with ulcerative colitis: a case with severe flare of both diseases after delivery. Ann Rheum Dis 2001; 60: 901.
12. Toussiro E, Wendling D. Crohn's disease associated with seropositive rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1997; 15: 307-311.
13. Rhodes JM, Collins P. Lessons for inflammatory bowel disease from rheumatology. Dig Liver Dis 2006; 38: 157-162.
14. Ardizzone S, Bianchi Porro G. Biologic therapy for inflammatory bowel disease. Drugs 2005; 65: 2253-2286.
15. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Safety issues with biological therapies for inflammatory bowel disease. Curr Opin Gastroenterol 2006; 22: 370-376.
16. Klausen T, Amris K, Helin P. Ulcerative colitis complicating seronegative HLA-A2-B27 rheumatoid arthritis with sacroiliitis. Ann Rheum Dis 1992; 51: 1009-1011.