

Przypadek choroby rozrostowej u chłopca z podejrzeniem toczenia rumieniowatego układowego

The report of the boy with neoplastic disease with clinical manifestation typical for systemic lupus erythematosus

Małgorzata Wierzbowska, Elżbieta Musiej-Nowakowska, Maria Marusak-Banacka, Lidia Rutkowska-Sak

Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, kierownik Kliniki dr hab. med. Lidia Rutkowska-Sak, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

Słowa kluczowe: chłoniak, toczeń rumieniowaty układowy, przeciwciała przeciwjądrowe.

Key words: lymphoma, systemic lupus erythematosus, antinuclear antibodies.

Streszczenie

W pracy przedstawiono przypadek chłoniaka u 12-letniego chłopca, u którego choroba rozpoczęła się objawami charakterystycznymi dla toczenia rumieniowatego układowego – zapaleniem stawów, owrzodzeniami jamy ustnej, leukopenią, małopłytkowością, obecnością przeciwciał przeciwjądrowych.

Summary

We present the case of 12 years old boy with lymphoma. The clinical manifestation at the beginning of the disease was typical for systemic lupus erythematosus: arthritis, oral ulcers, leucopenia, thrombocytopenia, presence of antinuclear antibodies.

Wstęp

Różnicowanie zapalnych układowych chorób tkanki łącznej z chorobami nowotworowymi może sprawiać wiele trudności zarówno z powodu podobieństwa pewnych objawów klinicznych, jak i występowania zaburzeń immunologicznych prowadzących do produkcji przeciwciał przeciwjądrowych w chorobach nowotworowych.

Poszczególne choroby tkanki łącznej i choroby rozrostowe w początkowym okresie może łączyć wiele podobnych objawów, takich jak zapalenie stawów, bóle mięśniowe, zapalenie naczyń, stany gorączkowe lub podgorączkowe, objawy zapalenia osierdzia czy zapalenie opłucnej.

Dolegliwości ze strony narządu ruchu i objawy zapalenia stawów mogą być pierwszym przejawem złośliwego procesu rozrostowego układu krwiotwórczego [1–5]. Mogą one wynikać z bezpośredniej inwazji komórek nowotworowych lub być wyrazem zespołu parano-

wotworowego. Zespoły paraneoplastyczne można zakwalifikować do grupy zaburzeń z autoagresji indukowanych przez chorobę nowotworową.

Z tych powodów dla prawidłowego rozpoznania układowych chorób tkanki łącznej niezbędna jest nie tylko znajomość kryteriów diagnostycznych, ale również wykluczenie innych chorób, w tym chorób nowotworowych.

Symptomatologia chorób nowotworowych jest bardzo bogata, w przebiegu procesów rozrostowych mogą bowiem występować nie tylko objawy związane z anatomicznym i czynnościowym uszkodzeniem narządów lub tkanek, zależne od obecności rozrastającego się guza, lecz także objawy spowodowane różnymi innymi mechanizmami.

Choroby rozrostowe mogą wpływać na funkcję tkanek poprzez ektopowe wydzielanie przez komórki nowotworowe czynników humoralnych oddziałujących na czynności innych układów. W badaniach na gene-

Adres do korespondencji:

dr med. Małgorzata Wierzbowska, Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa

Praca wpłynęła: 30.09.2008 r.

tycznie jednorodnych szczepach wsobnych i w doświadczeniach transplantacyjnych wykazano immunogenność komórek nowotworowych, czyli ich zdolność do indukcji odpowiedzi odpornościowej.

Antygeny wykrywane w płynach ustrojowych osób z chorobami nowotworowymi to antygeny towarzyszące nowotworowi TAA (*tumour associated antigen*). Uwolnienie tych antygenów z komórek nowotworowych odbywa się w wyniku reakcji cytotoksycznej uszkadzającej komórkę nowotworową lub na drodze złuszczenia antygenów z powierzchni komórek nowotworowych i przedostania się ich form rozpuszczalnych do krążenia.

Antygeny towarzyszące nowotworowi – cząsteczki o charakterze białek, glikoprotein lub glikolipidów – występują także w komórkach prawidłowych. Prezentowane przez komórkę gospodarza z udziałem antygenów układu HLA wzbudzają mechanizm odpowiedzi immunologicznej. Powstają wówczas przeciwciała, m.in. przeciwciała przeciwjądrowe, które mogą tworzyć kompleksy z antygenami komórki nowotworowej. Krążące kompleksy mogą być obecne w tkankach, tak jak to zachodzi w zapalnych układowych chorobach tkanki łącznej. Skutkiem tego procesu są zmiany zapalne w tkankach przejawiające się klinicznymi objawami imitującymi zapalne układowe choroby tkanki łącznej [3].

Opis przypadku

U 13-letniego chłopca od ok. 6 mies. obserwowano ogólne osłabienie, gorszą tolerancję wysiłku, kaszel, bóle i obrzęki stawów kolanowych. Po 3 mies. wystąpiły stany gorączkowe (do 39°C) bez uchwytnych cech zakażenia, owrzodzenia jamy ustnej oraz niedokrwistość. Chłopiec był leczony preparatami żelaza i antybiotykami. Po kolejnych 2 mies. chory został skierowany do szpitala z powodu codziennych stanów gorączkowych.

Stwierdzono wysokie wskaźniki laboratoryjne ostrego procesu zapalnego w surowicy, przejściową trombocytopenię i leukopenię, znaczną niedokrwistość, obecność przeciwciał przeciwjądrowych oraz przeciwciał przeciw rybosomalnemu białku P.

Wykonano biopsję szpiku – obraz histopatologiczny biopsji okazał się prawidłowy. Posiewy krwi były jałowe. Chłopca skierowano do Instytutu Reumatologii z podejrzeniem toczenia rumieniowatego układuowego (TRU).

Chory został przyjęty do Kliniki Reumatologii Wieku Rozwojowego w stanie ogólnym średnio ciężkim. Badaniem przedmiotowym stwierdzono niedobór masy ciała, bledność powłok skórnych, powiększenie węzłów chłonnych pachowych i pachwinowych, palpacyjnie w lewym dole biodrowym wyczuwalny twardy opór, obrzęki stawów kolanowych z bólowym ograniczeniem ruchomości oraz

zaczernienie błon śluzowych jamy ustnej z pojedynczymi zmianami aftowymi (owrzodzenia).

W badaniach laboratoryjnych: OB – 102 mm/godz., morfologia: Hb – 8,6 g/dl, erytrocyty – $2,65 \times 10^6/\text{mm}^3$, leukocyty – $6,4 \times 10^9/\text{l}$, płytki krwi – $182 \times 10^9/\text{l}$. Wyniki ogólnego badania moczu nie wskazywały na zmiany patologiczne. Wykonano proteinogram: białko całkowite – 6,38 g/dl, albuminy – 40,7 g/dl, globuliny α_1 – 6,6 g/dl, globuliny α_2 – 17,1 g/dl, globuliny β – 8,9 g/dl, globuliny γ – 30,4 g/dl, bez cech białka monoklonalnego. Badania biochemiczne: GOT – 17 j., GPT – 41 j., GGTP – 47 j., bilirubina – 0,4 mg/dl, LDH – 900 j., CK – poniżej 20 j., mocznik – 13,7 mg/dl, kreatynina – 0,48 mg/dl, cholesterol – 67 mg/dl, FT4 – 1,32 ng/dl, TSH – 1,860 mJ.m./l. Badania serologiczne: przeciwciała przeciwjądrowe obecne w mianie 1:320, o plamistym typie świecenia.

Nie wykazano obecności przeciwciał anty n-DNA, Sm, RNP, SS-A, SS-B, Jo-1, przeciw centromerowi, histonom, białku rybosomalnemu P. Obecne były przeciwciała p-ANCA. Stężenie składowej C3 dopełniacza wynosiło 120 mg/dl, C4 – 18 mg/dl, CRP – 73 mg/l, BTA (–).

Przeciwciała antykardiopalinowe obecne w mianie powyżej normy w klasie IgG – 0,104, w normie w klasie IgM – 0,051, LAC *ratio* 1,59 – wynik dodatni, WR wynik negatywny, APTT 32 s.

D-dimery – 541 ng/ml, INR – 1,66, ferrytyna – 498 ng/ml, żelazo – 60 $\mu\text{g}/\text{dl}$, TIBC – 257 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Posiewy krwi były jałowe. Przeciwciała: przeciw *Borrelia* (–), przeciw *Yersinia enterocolitica* i *pseudotuberculosis* (–), badanie kału na obecność krwi utajonej – wynik negatywny.

W obrazie RTG klatki piersiowej stwierdzono poszerzenie cienia śródpiersia, a w badaniu USG jamy brzusznej – hipoechogeniczne zmiany ogniskowe w śledzionie oraz obecność pakietów węzłów chłonnych w lewym dole biodrowym.

Chłopca, z podejrzeniem choroby rozrostowej, przewieziono do Kliniki Onkologii Centrum Zdrowia Dziecka, gdzie rozpoznano nieziarniczny chłoniak złośliwy (NHL typ B).

Omówienie

Przypadek ten sprawiał trudności diagnostyczne, ponieważ obraz kliniczny początkowo sugerował TRU. Chory spełniał 4 kryteria ACR dla rozpoznania TRU – zapalenie stawów, owrzodzenia błon śluzowych jamy ustnej, małopłytkowość i leukopenia oraz obecność przeciwciał przeciwjądrowych [6–8].

Obecność przeciwciał przeciwjądrowych często nasuwa podejrzenie TRU, ale należy pamiętać, że można je stwierdzić w wielu innych chorobach poza układowymi chorobami tkanki łącznej. Do chorób tych należą choroby nowotworowe (chłoniaki, białaczki, czerniak, guzy li-

te), jak również choroby wątroby (przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, pierwotna żółciowa marskość wątroby), choroby płuc (idiopatyczne włóknienie płuc, włókniejące zapalenie płuc wywołane azbestozą, pierwotne nadciśnienie płucne), ostre i przewlekłe infekcje (gruźlica, zakażenia wirusowe, zwłaszcza mononukleozą zakaźną, zakażenia pasożytnicze), choroby hematologiczne (małopłytkowość idiopatyczna, niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna), choroby tarczycy (choroba Gravesa-Basedowa, choroba Hashimoto) oraz stwardnienie rozsiane, końcowe stadium niewydolności nerek i stany po transplantacji narządów [9].

Przeciwciała przeciwjądrowe mogą występować również u osób zdrowych, częściej u płci żeńskiej, u kobiet w ciąży i u krewnych chorych na układowe choroby tkanki łącznej [7, 9]. Pojawienie się przeciwciał przeciwjądrowych może też spowodować przyjmowanie takich leków, jak chlorpromazyna, izoniazyd, metylodopa, sulfasalazyna, sole złota, ibuprofen, interferon, sole litu, nitrofurantoina, doustne hormonalne leki antykoncepcyjne, propranolol, sulfonamidy, tetracyklina [9].

Kolejnymi objawami sugerującymi rozpoznanie układowej choroby tkanki łącznej u opisywanego chorego były objawy zapalenia stawów kolanowych. Jak wynika z piśmiennictwa i obserwacji własnych, spośród chorób nowotworowych u dzieci objawy stawowe najczęściej występują u chorych z rozpoznaniem białaczki, nerwiaka zarodkowego współczulnego i chłoniaków [1, 2, 10], ale mogą być również pierwszymi objawami guzów litych o różnym umiejscowieniu [2, 11, 12]. Opublikowano kilka prac dotyczących występowania zapalenia stawów w przebiegu NHL i choroby Hodgkina u dzieci [1, 2, 5, 10, 13]. Wykazano możliwość występowania zapalenia jednego lub wielu stawów. Szczególnie charakterystyczne jest zajęcie dużych stawów obwodowych, w tym stawów kolanowych. Opisywany chory jest więc kolejnym przykładem manifestacji stawowej NHL.

Innymi objawami typowymi dla TRU były objawy hematologiczne: leukopenia i małopłytkowość.

Stany gorączkowe obserwowane u chorego mogły być również tłumaczone jako jeden z objawów TRU, stwierdza się je bowiem u ok. 76% chorych z tym rozpoznaniem [3].

O konieczności dalszej diagnostyki przesądziła wykryta limfadenopatia.

Przyjmuje się, że u 2/3 chorych z aktywnym TRU u dzieci występuje limfadenopatia, a sporadycznie może być ona pierwszym jego objawem. Konieczna jest u tych chorych szczegółowa dalsza diagnostyka.

W codziennej praktyce limfadenopatia kojarzy się na ogół z chorobą nowotworową, jednak należy pamiętać, że może ona mieć różne tło. Przyczyną limfadenopatii może być podłoże infekcyjne, układowe choroby

tkanki łącznej, choroby nowotworowe (białaczki, NHL, choroba Hodgkina, *neuroblastoma*, przerzuty guzów litych) oraz inne choroby, takie jak sarkoidoza, choroba Kawasaki czy ziarniniakowatość Wegenera [3].

Za możliwością choroby nowotworowej u opisanego chorego przemawiała również podwyższona aktywność LDH w surowicy.

Opis tego przypadku ma na celu przypomnienie, że u dzieci z objawami stawowymi istnieje konieczność poszukiwania potencjalnej choroby rozrostowej, która nie przybrała jeszcze charakterystycznego obrazu klinicznego.

Piśmiennictwo

- Musiej-Nowakowska E, Rostropowicz-Denisiewicz K. Differential diagnosis of neoplastic and rheumatic diseases in children. *Scan J Rheumatol* 1986; 15: 124-128.
- Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr* 1999; 134: 53-57.
- Musiej-Nowakowska E. Aspekty różnicowania zapalnych układowych chorób tkanki łącznej z chorobami nowotworowymi. W: Zapalne choroby reumatyczne w wieku rozwojowym, Romicka AM, Rostropowicz-Denisiewicz K (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005; 215-224.
- Emkey RD, Ragsdale BD, Ropers MW, Miller W. A case of lymphoproliferative disease as juvenile rheumatoid arthritis. Diagnosis by synovial fluid examination. *Am J Med* 1973; 54: 825-828.
- Gonçalves M, Terreri MT, Barbosa CM, et al. Diagnosis of malignancies in children with musculoskeletal complaints. *Sao Paulo Med J* 2005; 123: 21-23.
- Wierzbowska M, Romicka AM. Toczeń rumieniowaty układowy. W: Zapalne choroby reumatyczne w wieku rozwojowym, Romicka AM, Rostropowicz-Denisiewicz K (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005; 131-145.
- Petty RE, Cassidy JT. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. WB Saunders Company, Philadelphia 2001.
- Wierzbowska M, Rostropowicz-Denisiewicz K. Obraz tocznia rumieniowatego uogólnionego u młodszych dzieci. *Ped Pol* 1902; 11-12: 646-649.
- Klippel JH, Dieppe PA, Ferri FF. *Reumatologia*. Szczepański L (red. tłum.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2000.
- Trapani S, Grisolia F, Simonini G, et al. Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: A 10-year survey in pediatric rheumatology unit. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 348-359.
- Musiej-Nowakowska E, Woszczyk W, Gizycka I, Woźniewicz B. Histiocytoma malignum ventriculi u 8-letniego chłopca. *Ped Pol* 1973; 48: 85-88.
- Stummvoll GH, Aringer M, Machold KP, et al. Cancer polyarthritis resembling rheumatoid arthritis as a first sign of hidden neoplasms. Report of two cases and review of the literature. *Scan J Rheumatol* 2001; 30: 40-44.
- Falcini F, Bardare M, Cimaz R, et al. Arthritis as a presenting feature of non-Hodgkin's lymphoma. *Arch Dis Child* 1998; 78: 367-370.