

## Odległa obserwacja kliniczna rodziny z agregacją zapalenia stawów i objawów pozastawowych

*Clinical follow-up studies of a family with an aggregation of arthritis and extra-articular symptoms*

Irena Zimmermann-Górska, Ewa Bornakowska-Zabel, Olga Zabłotna

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**Słowa kluczowe:** zapalenie stawów, agregacja rodzinna.

**Key words:** arthritis, familial aggregation.

### Streszczenie

W pracy opisano rodzinę, w której w dwóch kolejnych pokoleniach powtarzają się objawy ostrego, nawracającego, serologicznie ujemnego zapalenia stawów, rozpoczynającego się w dzieciństwie (12 chorych). Zapaleniu stawów towarzyszą objawy pozastawowe – powiększenie wątroby i/lub śledziona, zapalenie mięśnia sercowego i skłonność do zakażeń. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się wysokie wartości OB i CRP, niedokrwistość, u niektórych chorych leukopenię, hipergammaglobulinemię i krwimocz. Antygen HLA-B27 nie wykryto u żadnego z członków rodziny. Badanie mikroskopowe błony maziowej u 3 chorych, u których wykonano synowektomię, wykazało obraz nietypowy. Opisany zespół objawów nie odpowiada kryteriom żadnej ze znanych chorób reumatycznych.

### Summary

Acute, recurrent, seronegative oligoarthritis starting in childhood is observed in two consecutive generations of the same family (in 12 cases). Extra-articular symptoms are also observed: hepato- and/or splenomegaly, myocarditis, frequent infections as well as high values of ESR and CRP and decreased haemoglobin level. In some patients there occurred leucopenia, hypergammaglobulinaemia and haematuria. HLA-B27 was negative in all members of the family. Histological examination of synovium, performed in 3 cases after synovectomy, yielded an atypical picture. The described syndrome does not correspond to the criteria of any definite rheumatic disease.

### Wstęp

W 1973 r. autorzy opublikowali wyniki badań przeprowadzonych w rodzinie, w której u sześciorga rodzeństwa występowało ostre, nawracające zapalenie stawów rozpoczynające się w dzieciństwie. U chorych obserwowano ponadto wiele objawów pozastawowych. Badania serologiczne tylko w jednym przypadku wykazały obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA).

Obraz kliniczny nie pozwalał na rozpoznanie określonej jednostki chorobowej – autorzy użyli więc wówczas określenia „zespół rzekomotoczniowy” [1]. Był to tytuł

„roboczy”, który nie znalazł uzasadnienia w dalszej obserwacji. W ciągu minionych 37 lat nadal obserwowano i leczono opisanych chorych, a później ich dzieci. Choroba wystąpiła w następnym pokoleniu, przybierając w niektórych przypadkach bardzo ciężką postać. Zebrane przez ten czas obserwacje przedstawiono w niniejszej pracy. Są one niepełne, ponieważ w tym czasie chorzy przebywali w wielu szpitalach, trafiali do różnych poradni, byli leczeni w uzdrowiskach. Autorzy nie potrafili zapobiec nawrotom choroby ani jej pojawieniu się u kolejnych dzieci – trudno było w tej sytuacji wzywać członków omawianej rodziny tylko w celu prowadzenia dokumentacji.

---

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Irena Zimmermann-Górska, Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/147, 61-545 Poznań

Praca wpłynęła: 21.09.2009 r.

## Objawy kliniczne i wyniki badań pracownianych w obserwowanej rodzinie

Obserwację rozpoczęto wówczas, gdy kolejne dzieci z tej samej rodziny trafiały do poradni reumatologicznych z powodu ostrego zapalenia stawów (tab. I, ryc. 1). U żadnego z rodziców (I,1 i I,2) chorych dzieci nie występowały objawy kliniczne. U ojca (I,1) wykazano natomiast znaczne zwiększenie stężenia immunoglobulin klasy A (IgA) i M (IgM) w surowicy oraz fałszywie dodatni wynik testu Wassermanna i obecność czynnika reumatoidalnego (RF) w surowicy w niskim mianie.

W pokoleniu II choroba wystąpiła u wszystkich sześcioro żyjących dzieci. Przyczyna śmierci ich brata (II,3) nie jest znana. Chłopiec zmarł w wieku 10 lat – przed rozpoczęciem obserwacji – z powodu „nagłej choroby z wysoką gorączką”.

Dwie osoby z pokolenia II nie mają potomstwa. Spośród członków rodziny należących do III pokolenia, dwie osoby (III,6 i III,7), po przebadaniu ich we wczesnym dzieciństwie, nie zgłaszały się do dalszej obserwacji, ponieważ nie stwierdzono u nich objawów klinicznych choroby ani odchyłań w badaniach laboratoryjnych. Półtoraroczna dziewczynka należąca do tego pokolenia (III,8) zmarła z powodu wrodzonej wady serca (tetralogia Fallota). Obserwacje dotyczą więc 6 osób z tego pokolenia chorych na zapalenie stawów (ryc. 1). U wszystkich obserwowanych chorych pierwsze objawy wystąpiły w wieku 3–10 lat (tab. I). Było to ostre zapalenie stawów, początkowo najczęściej jednego stawu, z bardzo silnym bólem lub bolesnością, obrzękiem i wysiękiem w jamie stawowej. Najczęściej zajęte były stawy kolanowe i łokciowe, rzadziej skokowe, wyjątkowo nadgarstkowe, a w dalszym przebiegu również wyjątkowo stawy „drobne” rąk i stóp oraz skroniowo-żuchwowe. Zapaleniu stawów towarzyszyła gorączka i ogólne złe samopoczucie.

Choroba miała przeważnie charakter nawracający, u niektórych chorych nawroty były częste, w odstępach ok. 1 roku.

U większości chorych pojawiły się także objawy pozastawowe – zapalenie mięśnia sercowego, powiększenie wątroby i/lub śledziony. W niektórych przypadkach obserwowano często nawracające zakażenia (zapalenie zatok przynosowych, dróg moczowych) (tab. II).

W badaniach laboratoryjnych (tab. III) podczas nawrotu zapalenia stawów stwierdzano znacznie przyspieszone opadanie krwinek (OB) i zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP). U części chorych następowało zmniejszenie stężenia hemoglobiny, w 2 przypadkach powtarzał się krwiomocz (II,6 i II,7). U 3 chorych wykazano hipergammaglobulinemię, czynnik reumatoidalny badany odczynem Waalera-Rosego

był obecny w niskim mianie jednorazowo u jednej chorej (II,4), przeciwciała przeciwjądrowe pojawiły się u innej chorej (II,6) w 9. roku życia – badania kontrolne w ciągu dalszej obserwacji wykazywały wynik ujemny.

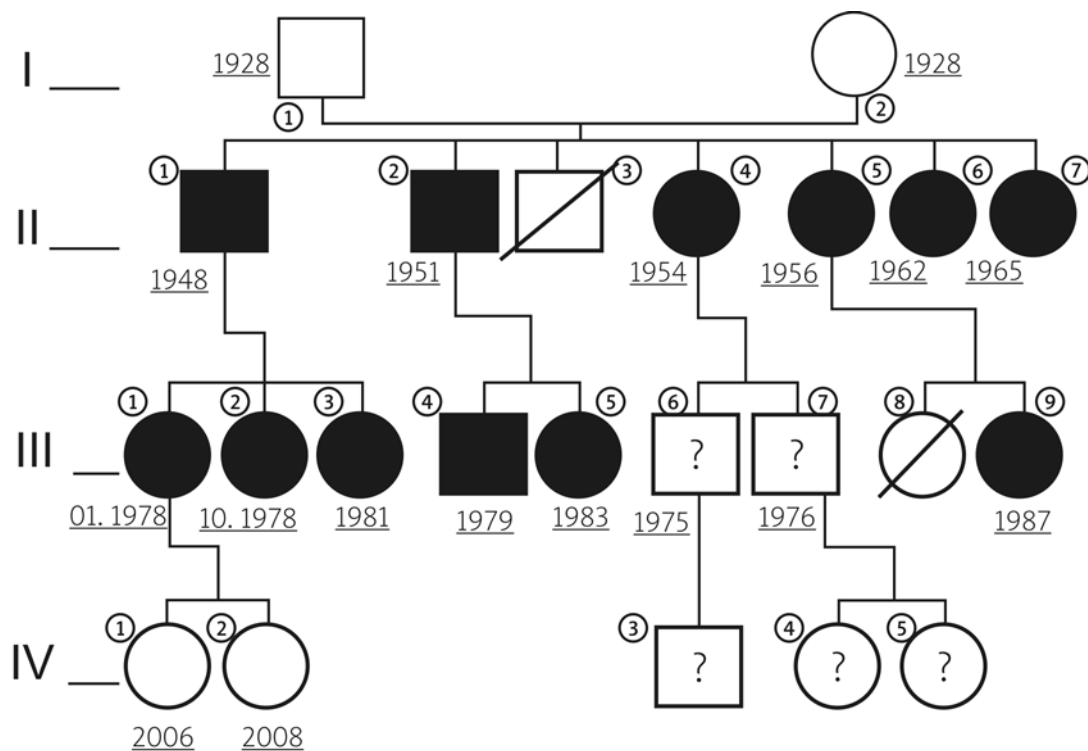
Płyn stawowy badany wielokrotnie miał zawsze charakter zapalny, był jałowy. U członków rodziny należących do I i II pokolenia wykonano na początku obserwacji (lata 70. ubiegłego wieku) badania kariotypu, które nie wykazały nieprawidłowości. W latach 80. u członków rodziny z pokolenia I (I – 1, 2), II (II – 1, 2, 4, 5, 6) i III (III – 1, 2, 3, 4, 6, 7) wykonano badania antygenów zgodności tkankowej klasy I (tab. IV). W żadnym przypadku nie wykryto antygeny HLA-B27.

Podczas nawrotów zapalenia stawów stosowano niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy podawane doustnie, dożylnie (w „pulsach”) i dostawowo, u niektórych chorych sulfasalazynę.

Przebieg choroby w 4 przypadkach z pokolenia II (II – 1, 2, 4 i 7), po początkowych ostrych objawach, miał charakter łagodny. Jej konsekwencją były jedynie niewielkie przykurcze mięśni. U chorej II,5 po 12. roku życia nawroty zapalenia stawów nie powtarzały się, wystąpiła natomiast piodermia zgorzelinowa. Z kolei u chorej II,6 choroba po częstych nawrotach przybrała postać przewlekłą, zajęte są głównie stawy kolanowe i nadgarstkowe. U chorej tej w 25. roku życia wykonano synowektomię obydwu stawów kolanowych. Badanie mikroskopowe usuniętej błony maziowej (prof. E. Małdyk) wykazało: „Znaczny przerost podścieliska łączno-

**Tabela I.** Zestawienie obserwowanych chorych  
*Table I. Patients under study*

Chory	Płeć	Rok urodzenia	Wiek zachorowania (lata)
II,1	M	1948	6
II,2	M	1951	3
II,4	K	1954	10
II,5	K	1956	7
II,6	K	1962	3
II,7	K	1965	5
III,1	K	1978	5
III,2	K	1978	5
III,3	K	1981	3
III,4	M	1979	7
III,5	K	1983	4
III,9	K	1987	2



Ryc. 1. Objawy kliniczne w obserwowanej rodzinie.  
Fig. 1. Clinical features in the family under study.

tkankowego, skąpe nacieki złożone z komórek plazmatycznych i pojedynczych limfocytów, martwicę włóknikową oraz obfite nacieki z granulocytów obojętno-chłonnych na powierzchni błony maziowej. Obraz mógłby odpowiadać reumatoidalnemu zapaleniu stawów (RZS) o słabym nasileniu zmian, powikłanemu zapaleniem ropnym. Nie ma jednak podstaw do takiego rozpoznania, gdyż posiewy płynu stawowego były jałowe” (ryc. 2, tab. V). Omawiana chora obecnie ma zmiany zwyrodnieniowe w stawie kolanowym lewym (ryc. 3) i została zakwalifikowana do endoprotezoplastyki tego stawu. Spośród objawów pozastawowych obserwowano u niej w dzieciństwie zapalenie mięśnia sercowego, często nawracał krwiomocz. Badania układu krążenia, cystoskopia i urografia nie wykazały przyczyny wystąpienia tego objawu.

W pokoleniu III specjalnego omówienia wymaga czworo chorych.

Chora III,1 przeżyła wielokrotnie nawroty zapalenia stawów kolanowych i łokciowych. Dwukrotnie wykonano u niej synowektomię chirurgiczną obu stawów kolanowych,

a także synowektomię lewego stawu łokciowego. Ostatnio chora została zakwalifikowana do endoprotezoplastyki lewego stawu kolanowego. Z powodu znacznego powiększenia śledziony, leukopenii (granulocytopenii) u pacjentki przeprowadzono splenektomię. Do objawów pozastawowych dołączyła się niedawno łuszczyca. Chora przeżyła częste anginy i zapalenie płuc. Kobieta urodziła dwie dziewczynki (w 2006 i 2008 r.), starsza z nich skarży się na ból w okolicy lewego stawu skokowego – przedmiotowo nie stwierdzono zmian w jego obrębie.

Chora III,3 przeżyła wielokrotnie zapalenie wielu stawów (tab. II), dwukrotnie powtarzaną synowektomię chirurgiczną obu stawów łokciowych i stawu kolanowego prawego. Opis badania histopatologicznego błony maziowej usuniętej ze stawu kolanowego był następujący: „Pomimo braku pełnych wykładników obraz przemawia za reumatoidalnym zapaleniem stawów” (tab. IV). Zdjęcie rentgenowskie stawów kolanowych chorej wykazuje obecnie zwężenie szpar stawowych i obecność osteofitów. Z powodu znacznego powiększe-

Tabela II. Objawy kliniczne  
Table II. Clinical features

Chory	Zapalenie stawów – umiejscowienie*, przebieg	Powiększenie śledziony wątroby	Skłonność do zakażeń	Inne objawy
II,1	kolanowe, łokciowe, nadgarstkowe, nawroty od 6. do 22. roku życia, 5-krotnie, utrwalały przykurcz w lewym stawie kolanowym	-	+	zapalenie mięśnia sercowego (w dzieciństwie), chory zmarł z rozpoznaniem raka płuc w 50. roku życia
II,2	łokciowe, kolanowe, skokowe, dwa nawroty w dzieciństwie, kolejny w 31. roku życia, od tego momentu – nawracający wysięk w stawie kolanowym prawym	-	-	chory zmarł – nie uzyskano informacji o przyczynie zgonu
II,4	„drobne” stawy rąk, nadgarstkowe, w 10. roku życia, po 40. roku życia – ponowne zapalenie stawów kolanowych i nadgarstkowych	-	-	_____
II,5	łokciowe, skokowe, nawroty od 7. do 12. roku życia	+	+	zapalenie mięśnia sercowego (w dzieciństwie), podermia zgorzelinowa
II,6	kolanowe, skokowe, nadgarstkowe, od 3. roku życia nawroty, co roku przez kilkanaście lat, później przewlekłe zapalenie stawów; w 25. roku życia synowektomia obu stawów kolanowych, RTG – znaczne zwiększenie szpar stawowych, osteofity, zakwalifikowana do obustronnej endoprotezoplastyki stawów kolanowych	-	+	zapalenie mięśnia sercowego (w dzieciństwie), nawracający krwiomocz
II,7	skokowe, kolanowe, w 5. roku życia, nawrót w 20. roku życia	+	+	cechy uszkodzenia mięśnia sercowego (w dzieciństwie), krwiomocz
III,1	kolanowe, łokciowe, bardzo częste nawroty, dwukrotnie synowektomia chirurgiczna obu stawów kolanowych i lewego stawu łokciowego, do endoprotezoplastyki stawu kolanowego lewego	+	+	częste anginy, zapalenie płuc, tłuszczycza
III,2	zapalenie stawów w dzieciństwie – brak bliższych danych	n.b.	n.b.	?
III,3	kolanowe, skokowe, łokciowe, nadgarstkowe, skroniowo-żuchwowe, wielokrotne nawroty, synowektomia chirurgiczna powtarzana 2-krotnie obu stawów łokciowych i stawu kolanowego prawego, RTG stawów kolanowych – zwężenie szpary stawowej, osteofity	+	+	częste anginy, zapalenie zatok, dróg moczowych, biegunki
III,4	kolanowe, łokciowe, wielokrotne nawroty	+	+	nawracające zapalenie zatok, skrobiawica nerek – dializoterapia, przeszczep nerki; chory zmarł w 28. roku życia, przyczyna zgonu nieznana – brak dokumentacji, zawat serca?
III,5	kolanowe, skokowe, śródstopno-palczkowe, skroniowo-żuchwowe, częste nawroty, synowektomia artroskopowa stawu skokowego prawego, RTG – zwężenie szpary tego stawu	+	+	zapalenie zatok, oskrzeli, dróg moczowych
III,9	kolanowe, łokciowe, wielokrotne nawroty	+	+	zapalenie mięśnia sercowego (w dzieciństwie), zapalenia dróg moczowych

\*kolejność zgodna z najczęstszym umiejscowieniem zmian zapalnych podczas nawrotów choroby, n.b. – nie badano

**Tabela III.** Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w członków badanej rodziny  
**Table III.** Abnormalities in laboratory findings in the family members

Badany	Wyniki badań laboratoryjnych							
	↑OB	↓Hb	↓L	krwimocz	↑gamma globulin w surowicy	RF*	ANA**	inne
I,1	-	-	-	-	+	+	-	
II,1	+	+	-	-	+	-	-	-
II,2	+	-	-	-	-	-	-	-
II,4	+	-	-	-	-	odczyn lateksowy 1 : 80	-	-
II,5	+	+	+	-	?	-	-	szpik – ↓ układu białokrwinkowego
II,6	> 100	+	-	+	+	-	+	(jednorazowo, w 9. roku życia) płyn stawowy – typ zapalny, jałowy
II,7	+	+	-	+	+	-	-	-
III,1	> 100	+	+	-	-	-	-	okresowo ↓ płytek krwi, płyn stawowy – typ zapalny, jałowy splenektomia
III,2	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	?
III,3	> 100	+	+	-	+	-	-	(neutropenia) splenektomia
III,4	> 100	+	-	białkomocz	?	-	-	okresowo ↓ liczby płytek krwi
III,5	> 100	+	-	-	?	-	-	posiew treści pobranej podczas synowektomii – jałowy
III,9	+	+	-	-	?	-	-	płyn stawowy – typ zapalny, jałowy

\* RF – czynnik reumatoidalny, \*\* ANA – przeciwciała przeciwjądrowe, n.b. – nie badano  
 Fałszywie dodatni odczyn Wassermanna ++++

nia śledziona i neutropenii wykonano w tym przypadku również splenektomię. Badanie histopatologiczne śledziona wykazało „cechy przerostu miazgi czerwonej, liczne centra rozrodzce” (tab. V). Chora miewała częste anginy, zapalenie zatok przynosowych, zapalenie dróg moczowych, nawracające biegunki.

Chory III,4 przeżył wielokrotnie zapalenie stawów kolanowych i łokciowych, a także nawracające zapalenie zatok przynosowych. W 13. roku życia pojawił się u niego białkomocz, rozpoznano wówczas skrobiawicę nerek. Stopniowo doszło do niewydolności nerek, stosowano dializoterapię, a w 21. roku życia dokonano

przeszczepienia nerki. Przez następne lata stan chorego był stabilny. W 28. roku życia chorego nastąpił nagły zgon, którego przyczyny nie udało się autorom ustalić.

Chora III,5 przeżyła wielokrotne nawroty zapalenia stawów – najczęściej stawu skokowego prawego. W obrębie tego stawu wykonano synowektomię artroskopową i usunięte tkanki oceniono badaniem mikroskopowym (dr L. Łazowski). Wynik tego badania brzmiał: „W błonie maziowej obfite nacieki limfocytów, plazmacytów, granulocytów obojętnochłonnych i nielicznych kwasochłonnych. Drobne ogniska złożone z granulocytów obojętnochłonnych = >mikroropnie<. Na po-

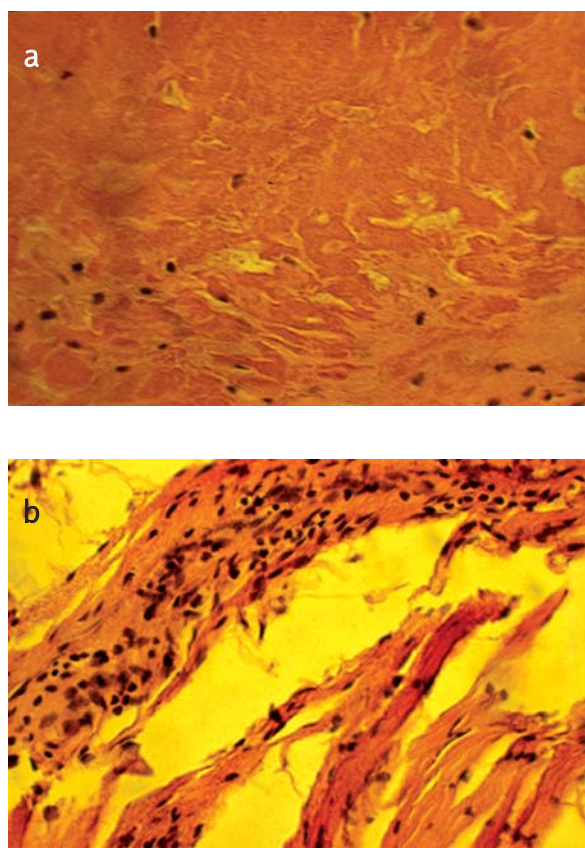
**Tabela IV.** Antygeny HLA klasy I w obserwowanej rodzinie**Table IV.** HLA antigens of class I in the family under study

Badany	HLA
I,1	A3,9; B39,w41; C-, A9;Bw41;C-)A3;B39;C-
I,2	A9,11;B35,w62; Cw3,w4 A11;B35;Cw4)A9;Bw62;Cw3
II,1	A9,-; Bw41,w62; Cw3,- A9;Bw41;C-)A9;Bw62;Cw3
II,2	A9,-; Bw41,w62; Cw3,- A9;Bw41;C-)A9;Bw62;Cw3
II,4	A9,11; B35,w41; Cw4 A9;Bw41;C-)A11;B35;Cw4
II,5	A3,9; B39,w62; Cw3,- A3,B39;C-)A9;Bw62;Cw3
II,6	A9,11; B35,w41; Cw4,- A9;Bw41;C-)A11;Bw35;C-
III,1	A9,26; B38,w41; C-, A9;Bw41;C-)A26;B38;C-
III,2	A2,9; B51,w62;Cw3,- A9;Bw62;Cw3)A2;B51;C-
III,3	A9,26; B38,w62; Cw3,- A9;Bw62;Cw3)A26;B38;C-
III,4	A9,-; B13,w41; C-, A9;Bw41;C-)A-,B13;C-
III,6	A11,26;B35,w41;Cw4,- A11;B35;Cw4)A26;B41;C-
III,7	A11,26; B35,w41;Cw4,- A11;B35;Cw4)A26;Bw41;C-

wierzchni złoży włóknika nacieczone granulocytami” (tab. V). Oprócz objawów zapalenia stawów chora przeżyła zapalenie mięśnia sercowego, miewała często zapalenie zatok przynosowych, oskrzeli i dróg moczowych. Stwierdzano powiększenie wątroby, śledziony i węzłów chłonnych. Badanie histopatologiczne węzła wykazało nieswoiste zmiany zapalne, badanie szpiku kostnego – „przesunięcie w lewo”.

### Próba diagnostyki różnicowej

Chorzy z obserwowanej rodziny, jak już wspomniano, byli leczeni w różnych ośrodkach. Rozpoznanie choroby zawsze sprawiało trudności. Najczęściej chorobę określano jako młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) o początku nielicznostawowym lub jako



**Ryc. 2.** Chora II,6. Obraz mikroskopowy preparatów błony maziowej. Barwienie hematoksyliną + eozyną, powiększenie 250 razy, a) przerost podścieliska łącznotkankowego, b) nacieki komórkowe.

**Fig. 2.** Patient II, 6. Microphotographs of histological sections of synovial membrane. Hematoxylin and eosin, magnification 250, a) hyperplasia of connective tissue, b) cellular infiltrations.

reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). W niektórych przypadkach, z uwagi na niezwykle ostry charakter zapalenia pojedynczego stawu, podejrzewano dnę moczanową lub zakażenie stawu – te możliwości jednak szybko wykluczano.

Opisane objawy wymagają głównie różnicowania z MIZS, postacią nielicznostawową (tab. VI). Za takim rozpoznaniem przemawiałyby zajęcia głównie dużych stawów z wyjątkiem ramiennych i biodrowych. W tej postaci nie dochodzi jednak na ogół do tak ostrego jak u opisywanych chorych zapalenia stawów z tak znacznym nasileniem bólu ani do objawów ogólnych (gorączka), a także pozastawowych. Często jest natomiast zapalenie błony naczyniowej oka, które nie występowało u żadnego z obserwowanych przez autorów niniejszej

**Tabela V.** Wyniki badań histopatologicznych  
**Table V.** Pathological findings

Chory	Materiał	Opis obrazu mikroskopowego
II,6	tkanki usunięte podczas synowektomii stawu kolanowego	przerost podścieliska łącznotkankowego ze skąpyimi naciekami – komórki plazmatyczne, pojedyncze limfocyty, martwica włóknikowata, na powierzchni dość obfite nacieki z granulocytów obojętnochłonnych; obraz mógłby odpowiadać RZS o słabym nasileniu zmian, powikłanemu zapaleniem ropnym
III,3	tkanki usunięte podczas synowektomii stawu łokciowego prawego	pomimo braku pełnych wykładników, obraz przemawia za RZS
III,3	śledziona – usunięta chirurgicznie	cechy przerostu miazgi czerwonej, liczne centra rozrodcze
III,5	tkanki usunięte podczas synowektomii stawu skokowego prawego	włóknikowato-ropne zapalenie błony maziowej, obfite nacieki limfocytów, plazmocytów, granulocytów obojętnochłonnych; drobne ogniska złożone z granulocytów („mikroropnie”); na powierzchni złogi włókniaka nacieczone granulocytami



**Ryc. 3.** Chora II,6. Zdjęcie AP stawu kolanowego lewego (styczeń 2000 r.). Widoczne zmiany zwyrodnieniowe.

**Fig. 3.** Patient II,6. Anteroposterior radiograph of the left knee joint (01.2000). Signs of osteoarthritis.

pracy chorych. Omawianej postaci MIZS nie towarzyszą także wysokie wartości OB i CRP stwierdzone u opisanych chorych [2]. Typ 2 tej choroby [3] wykazuje często zbieżność z obecnością antygenu HLA-B27, którego nie wykryto u żadnego z członków omawianej rodziny.

Powiększenie śledziny w 6 przypadkach spośród obserwowanych 11 chorych, leukopenia w 3 i skłonność do zakażeń w 6 przypadkach, przy równoczesnych objawach zapalenia stawów, wskazują na konieczność różnicowania z zespołem Felty’ego (tab. VI). Do triady objawów składających się na ten zespół należy jednak pełnoobjawowe RZS, przeważnie o długim przebiegu, z obecnością w surowicy czynnika reumatoidalnego w wysokim mianie [4]. U opisanych chorych zapalenie stawów miało charakter zupełnie odbiegający od obrazu klinicznego RZS, a czynnika reumatoidalnego nie udało się wykryć.

## Dyskusja

Agregacja rodzinna objawów chorobowych to sytuacja, w której częstość zachorowań wśród krewnych probanda pierwszego stopnia przewyższa częstość występowania danej choroby w rodzinach kontrolnych lub jego średnią częstość w ogólnej populacji [5]. Sam fakt agregacji nie dowodzi, czy jest ona wynikiem działania czynników genetycznych czy środowiskowych [6]. Skłonność do częstego występowania w rodzinach obserwuje się m.in. w chorobach autoimmunologicznych. Agregacja może dotyczyć jednej choroby lub różnych chorób zaliczanych do tej grupy, pojawiających się w danej rodzinie [7–11]. Najwięcej spostrzeżeń odnosi się do RZS [12–14] oraz tocznia rumieniowatego ukła-

**Tabela VI.** Diagnostyka różnicowa  
**Table VI.** Differential diagnosis

Młdzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku nielicznostawowym	Objawy u obserwowanych chorych
K : M = 5 : 1	+ (9 : 3)
zajęcie głównie dużych stawów (z wyjątkiem ramiennych i biodrowych) < 4	+
w stawach głównie obrzęk, niewielki ból	– stawy bardzo bolesne
nie występują objawy „ogólne” (gorączka!)	– częste objawy „ogólne”
nie występują objawy „pozastawowe” w obrębie narządów wewnętrznych	– częste objawy „pozastawowe”
częste zapalenie błony naczyniowej oka	–
OB i inne wskaźniki ostrej fazy prawidłowe lub nieznacznie podwyższone	– wysokie wartości
ANA* u 40–75%	– obecność ANA jednorazowo, w jednym przypadku
„typ 2”** – często HLA-B27	– objawów „typu 2” ani obecności HLA-B27 nie stwierdzono w żadnym przypadku
<b>zespół Felty'ego</b>	<b>objawy u obserwowanych chorych</b>
pełnoobjawowe RZS, zwykle od >10 lat	–
obecny czynnik reumatoidalny (RF) w wysokim mianie	–
powiększenie śledziony	+ (6/11 badanych chorych)
leukopenia	+ (3/11 badanych chorych)
skłonność do zakażeń	+ (6/11 badanych chorych)

\* ANA – przeciwciała przeciwjądrowe

\*\* „typ 2” – częściej występuje u chłopców, równoczesne zapalenie ścięgien, zajęte stawy ramienne, biodrowe, kręgosłup

dowego (TRU) [15–17]. Obserwowano także współwystępowanie w tych samych rodzinach pierwotnego zespołu Sjögrena, autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, TRU i RZS [18]. Prahalad i wsp. [19] w dużej grupie krewnych pierwszego i drugiego stopnia osób chorych na MIZS wykazali u nich bardzo znaczną przewagę występowania różnych chorób autoimmunologicznych w porównaniu z populacją rodzin zdrowych ochotników ( $p < 0,000001$ ). U potomstwa osób chorych na seronegatywne MIZS obserwowano występowanie seropozytywnego RZS rozpoczynającego się w wieku dojrzałym [20].

Zespół objawów powtarzający się wśród członków obserwowanej przez autorów niniejszej pracy rodziny należy z dużym prawdopodobieństwem zaliczyć do chorób związanych z autoimmunizacją, chociaż próby wykrycia autoprzeciwciał wypadły negatywnie. W błonie maziowej stawów była obecna skąpa ziarnina, która jednak pozwalała na stwierdzenie, że „obraz przema-

wia za RZS”. W pierwszym pokoleniu, u osoby I,1 wykazano znacznie zwiększone stężenie IgA i IgM, fałszywie dodatni odczyn Wassermanna oraz obecność RF w surowicy w niskim mianie. Czynnik reumatoidalny wykryto także u jednej chorej (II,4), w jednym przypadku (II,6) stwierdzono jednorazowo obecność przeciwciał przeciwjądrowych. U dwóch chorych z opisaney rodziny zapaleniu stawów towarzyszyły objawy chorób, których „podłoże autoimmunologiczne” jest znane – a mianowicie łuszczycy (chora III,1) i piodermia zgorzelinowa (chora II,5). Piodermia należy do zmian w obrębie skóry towarzyszących m.in. RZS i przez niektórych autorów jest uważana za postać reumatoidalnego zapalenia naczyń [21–24].

Główne objawy stwierdzane u 12 członków dwóch pokoleń obserwowanej przez autorów niniejszej pracy rodziny to zapalenie stawów rozpoczynające się w dzieciństwie, mające charakter nielicznostawowy, ostry



przebieg i skłonność do nawrotów. W większości zajęte były duże stawy kończyn, najczęściej kolanowe i łokciowe, w żadnym przypadku zapalenie nie obejmowało stawów ramiennych ani biodrowych. U 4 chorych doszło do przewlekłych zmian w stawach, częściowo związanych z procesem zwyrodnieniowym.

Zapaleniu stawów towarzyszyły objawy pozastawowe – powiększenie wątroby i/lub śledziony oraz zapalenie mięśnia sercowego. Często była skłonność do zakażeń bakteryjnych, występował także krwiomocz o niewyjaśnionej przyczynie. W jednym przypadku doszło do skrobiawicy nerek i ich niewydolności, która po dializoterapii wymagała przeszczepienia nerki.

Podczas nawrotów choroby występowały objawy „ogólne” (gorączka), znaczny wzrost wartości OB i CRP, niedokrwistość. U 3 chorych stwierdzono leukopenię. Płyn stawowy miał charakter zapalny, zawsze był jałowy.

Diagnostyka różnicowa obejmowała głównie MIZS o początku nielicznostawowym. Jednak ostry charakter zmian zapalnych w stawach, wielokrotne nawroty choroby, występowanie zmian narządowych, w znacznym stopniu podwyższone wartości wskaźników ostrej fazy zaprzeczały temu rozpoznaniu. U żadnej obserwowanej osoby nie wykazano ponadto antygenu HLA-B27, obecnego często w podgrupie chorych z cechami „typu 2” omawianej postaci MIZS.

W trzech przypadkach, w których wystąpiło znaczne powiększenie śledziony i zmniejszenie liczby leukocytów (głównie granulocytów obojętnochłonnych) we krwi obwodowej, w różnicowaniu wzięto pod uwagę zespół Felty’ego, który należałoby również wykluczyć, gdyż – jak wspomniano – zasadniczym objawem w tym zespole jest seropozytywne RZS.

Autorzy starali się wykazać w opisanej rodzinie ewentualną predyspozycję do zachorowań uwarunkowaną czynnikami genetycznymi. Jak podano wyżej, nie można było jednak wyciągnąć wniosków dotyczących ewentualnej zbieżności występowania choroby z antygenami zgodności tkankowej klasy I, przy tak znacznej agregacji objawów. Zamierzeniem autorów było przeprowadzenie badań genetycznych metodą analizy sprzężeń i próby identyfikacji genu, którego zmiany mogłyby mieć wpływ na występowanie choroby. Taka możliwość nie jest na razie realna.

Nie udało się także znaleźć czynników środowiskowych odpowiadających za objawy choroby – głównie zakażeń. Na rolę zakażenia w zajętych stawach mogły wskazywać wyniki badań histopatologicznych materiału pochodzącego z synowektomii, w którym obecne były liczne granulocyty. Wielokrotnie wykonywane badania bakteriologiczne płynu stawowego we wszystkich przypadkach nie potwierdzały jednak zakażenia.

U chorych należących do opisanej rodziny nie można również ustalić rozpoznania, które odpowiadałoby kryteriom „klasycznych” chorób reumatycznych – konieczna jest dalsza obserwacja i wykonanie odpowiednich badań genetycznych – teraz już także w czwartym pokoleniu rodziny.

### Piśmiennictwo

1. Sternalowa L, Zimmermann-Górska I, Mackiewicz S. Zespół rzekomotoczniowy u sześciorga rodzeństwa. *Pol Arch Med Wewn* 1973; 50: 595-602.
2. Nistala K, Woo P, Wedderburn LR. Juvenile idiopathic arthritis. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Firestein GS, Budd RC, Harris ED, et al. (eds.). 8th ed., Saunders Elsevier, Philadelphia 2009; 1657-1675.
3. Hakim A, Clunie GPR. *Oxford handbook of rheumatology*. Oxford University Press 2004; 292-296.
4. Pinals RS. Felty's syndrome. *Kelley's Textbook of Rheumatology* GS Firestein, RC Budd, ED Harris, Jr, IB McInnes, R Shawn, JS Sargent (eds.). 8th ed., Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009; 1145-1148.
5. Risch N. Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus models. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 222-228.
6. Laird NM, Cuenco KT. Regression methods for assessing familial aggregation of disease. *Stat Med* 2003; 22: 1447-1455.
7. Anaya JM, Castiblanco J, Tobón GJ, et al. Familial clustering of autoimmune diseases in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Autoimmun* 2006; 26: 208-214.
8. Anaya JM, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A. The multiple autoimmune syndromes. In: *Diagnostic criteria in autoimmune diseases*. Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin M (eds.). Humana Press, Totowa, New York 2008; 65-69.
9. Anaya JM, Corena R, Castiblanco J, et al. The kaleidoscope of autoimmunity: multiple autoimmune syndromes and familial autoimmunity. *Expert Rev Clin Immunol* 2007; 3: 623-635.
10. Castiblanco J, Anaya JM, The nature and nurture of common autoimmunity. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1109: 1-9.
11. Sloka S. Observations on recent studies showing increased Co-occurrence of autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2002; 18: 251-257.
12. Laivoranta-Nyman S, Möttönen T, Luukkainen R, et al. Immunogenetic differences between patients with familial and non-familial rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 173-177.
13. Radstake TRDJ, Barrera P, Albers JMC, et al. Familial vs sporadic rheumatoid arthritis (RA). A prospective study in an early RA inception cohort. *Rheumatology* 2000; 39: 267-273.
14. Zimmermann-Górska I. Genetic and environmental factors in familial aggregation in clinical and serological studies on rheumatoid arthritis. *Ann Immunol* 1974; 6: 21-41.
15. Deapen D, Escalante A, Weinrib L, et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992; 24: 19-28.
16. Harlen JB, Kelly JA, Moser KL. Genetic of lupus. In: *Rheumatology*, 3th ed., edited by MC Hochberg, AJ Silman, JS Smolen, ME Weinblatt, MH Weisman, Mosby Edinburg, London, New York, Philadelphia, Sydney, Toronto 2003; 1317-1322.

17. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, et al. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21: 55-64.
18. Anaya JM, Tobon GJ, Vega P, Castiblanco J. Autoimmune disease aggregation in families with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2006; 33: 2227-2234.
19. Pahalad S, Shear ES, Thompson SD, et al. Increased prevalence of familial autoimmunity in simplex and multiplex families with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1851-1856.
20. Rossen RD, Brewer EJ, Sharp RM, et al. Familial rheumatoid arthritis: a kindred identified through a proband with seronegative juvenile arthritis includes members with seropositive, adult-onset disease. *Hum Immunol* 1982; 4: 183-196.
21. Callen JP. Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998; 351: 581-585.
22. Hefferman MP, Anadkat MJ, Smith DI. Adalimumab treatment for pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 2007; 143: 306-308.
23. Holt PJ, Davies MG, Saunders KC, Nuki G. Pyoderma gangrenosum: clinical and laboratory findings in 15 patients with special reference to polyarthritis. *Medicine* 1980; 59: 114-133.
24. Sayah A, English JC. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Derm* 2005; 53: 191-209.