

## Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w chorobach wywołanych przez kryształy

### *Diagnosis and therapy of crystal-induced diseases*

Irena Zimmermann-Górska

Katedra Reumatologii Wyższej Szkoły Edukacji i Terapii w Poznaniu

**Słowa kluczowe:** dna, kwas moczowy, pirofosforan wapnia.

**Key words:** gout, uric acid, calcium pyrophosphate.

#### Streszczenie

Przedstawiono objawy kliniczne i kryteria klasyfikacyjne dny. Pewne rozpoznanie choroby można ustalić jedynie na podstawie identyfikacji kryształów moczanu sodu w płynie stawowym lub w guzkach dnawych. Leczenie podczas ostrego napadu dny wymaga stosowania kolchicyny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) doustnie. Celem terapii w przewlekłym okresie choroby jest utrzymywanie stężenia kwasu moczowego w surowicy  $\leq 6$  mg/dl (375  $\mu$ mol/l).

Pewne rozpoznanie chorób związanych z odkładaniem się kryształów pirofosforanu wapnia (CPPD) można ustalić tylko na podstawie identyfikacji kryształów w płynie stawowym lub tkankach pobranych drogą biopsji. Badanie radiograficzne jest przydatne w przypadkach chondrokalcynozy. Podczas napadu ostrego zapalenia stawu leczenie polegające na aspiracji wysięku i wstrzyknięciu preparatu glikokortykosteroidu dostawowo jest zwykle wystarczające. Można również stosować kolchicynę i NLPZ.

#### Summary

Clinical symptoms as well as the classification criteria of gout are presented. Identification of monosodium urate monohydrate crystals in synovial fluid or tophus aspirates permits a definite diagnosis of gout. Oral colchicine and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are first line agents for treatment of acute attacks. The therapeutic goal of urate lowering therapy is maintaining the serum uric acid  $\leq 6$  mg/dl (375  $\mu$ mol/l).

Definite diagnosis of calcium pyrophosphate deposition (CPPD) is by identification of calcium pyrophosphate crystals in synovial fluid or biopsy tissue. Radiographic chondrocalcinosis supports the diagnosis. For acute calcium pyrophosphate crystal arthritis, joint aspiration combined with steroid injection is often sufficient. Oral colchicine and/or (NSAIDs) are an effective alternative.

#### Dna moczanowa

##### Definicja

Dna moczanowa to zapalenie stawów spowodowane krystalizacją moczanu sodu w płynie stawowym i powstawanie złogów kryształów w tkankach stawowych, a także w innych tkankach i narządach.

W przebiegu choroby rozróżnia się 4 fazy: bezobjawową hiperurykemię, okres napadów zapalenia stawów, okresy międzynapadowe i dnę przewlekłą („guzkową”).

##### **Kryteria klasyfikacyjne napadu dny moczanowej wg Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (1977 r.) [1]**

Napad dny można rozpoznać, jeżeli stwierdzi się:

- obecność kryształów moczanu sodu w płynie stawowym
- albo
- obecność kryształów moczanu sodu w obrębie guzków badanych metodą chemiczną lub w mikroskopie ze światłem spolaryzowanym,
- albo

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Irena Zimmermann-Górska, Katedra Reumatologii Wyższej Szkoły Edukacji i Terapii w Poznaniu, ul. Grabowa 22, 61-473 Poznań, tel./faks +48 61 832 77 76, e-mail: arro@icpnet.pl

- 6 z następujących 12 objawów klinicznych i/lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych i zmian radiologicznych:
  - więcej niż 1 napad ostrego zapalenia stawów,
  - największe nasilenie zapalenia w 1. dniu napadu,
  - ostre zapalenie pojedynczego stawu,
  - zaczerwienienie okolicy stawu,
  - ból i obrzęk stawu śródstopno-paliczkowego I,
  - jednostronne ostre zapalenie stawu śródstopno-paliczkowego I,
  - jednostronne ostre zapalenie stawu skokowego,
  - podejrzenie guzka dnawego,
  - hiperurykemię,
  - niesymetryczny obrzęk stawu w badaniu rentgenowskim (RTG),
  - podkorowe torbiele bez nadżerek (RTG),
  - ujemny wynik posiewu płynu stawowego pobranego podczas napadu zapalenia stawu.

### **Pomocnicze badania diagnostyczne**

#### **Badania laboratoryjne:**

- badanie płynu stawowego – analiza płynu, identyfikacja kryształów w świetle spolaryzowanym; podczas napadu dny płyn stawowy ma charakter zapalny, należy również wykonać posiew płynu w celu różnicowania z infekcyjnym zapaleniem stawu lub stwierdzenia zakażenia towarzyszącego napadowi dny,
- ocena stężenia kwasu moczowego w surowicy (prawidłowe: u mężczyzn 5,2 mg/dl = 310  $\mu$ mol/l, u kobiet przed menopauzą 4 mg/dl = 238  $\mu$ mol/l, po menopauzie 4,7 mg/dl = 280  $\mu$ mol/l); hiperurykemia  $\geq$  7 mg/dl = 416  $\mu$ mol/l,
- wydalanie dobowe kwasu moczowego przez nerki (prawidłowe ok. 700 mg).

#### **Badania obrazowe:**

- zdjęcie RTG – w okresie dny przewlekłej zwężenie szpar stawowych, ostro odgraniczone ubytki w kościach, czasem osteoliza,
- ultrasonografia, badanie metodą rezonansu magnetycznego lub tomografia komputerowa – uwidocznienie złogów kryształów.

#### **Badania morfologiczne:**

- materiał pobrany z guzków należy utrwalić w alkoholu etylowym absolutnym.

### **Algorytm postępowania terapeutycznego**

#### Zalecenia ogólne:

- zmniejszenie masy ciała u osób otyłych,
- dieta ubogopurynowa (unikanie nadmiaru potraw mięsnych i owoców morza), ograniczenie przyjmo-

wania fruktozy (napoje owocowe), zalecane mleko i niskotłuszczowe produkty mleczne,

- unikanie spożywania alkoholu (zwłaszcza piwa) i palenia tytoniu.

### **Leczenie farmakologiczne**

#### **Okresy bezobjawowej hiperurykემii**

Bezobjawowa hiperurykemia wymaga leczenia tylko w przypadkach, gdy:

- stężenie kwasu moczowego w surowicy przekracza 12 mg/dl = 720  $\mu$ mol/l,
- wydalanie kwasu moczowego z moczem przekracza 1100 mg/dobę,
- doszło do zespołu rozpadu nowotworu.

Zasady leczenia – zob. postępowanie w okresach międzynaapadowych i w dnie przewlekłej.

#### **Napad dny**

- Kolchicyna podawana *p.o.* wg schematu:
  - pierwsza doba 1 mg co 6 godzin,
  - druga doba 1 mg co 8 godzin,
  - trzecia doba 1 mg co 12 godzin (jeżeli napad nie ustąpił).

Inny proponowany schemat:

- 0,5 mg kolchicyny co godzinę do ustąpienia napadu, wystąpienia objawów niepożądanych lub przyjęcia łącznie 10 dawek.
- Alternatywa – niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) w największych dawkach terapeutycznych (z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego).
- Glikokortykosteroidy dostawowo u chorych po przeszczepieniu narządów (istnieje ryzyko zakażenia stawu!).

#### **Okresy międzynaapadowe i dna przewlekła**

Jeżeli napady powtarzają się często, należy profilaktycznie stosować kolchicynę (0,5–1 mg/dobę) lub NLPZ. Po upływie ok. 4 tygodni od ustąpienia napadu można rozpocząć podawanie leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego.

Wskazania:

- częste napady (> 3 w ciągu 2 lat),
- współistnienie kamicy nerkowej,
- guzki dnawe,
- przewlekły stan zapalny w stawach: należy dążyć do uzyskania stężenia kwasu moczowego w surowicy  $\leq$  6 mg/dl (375  $\mu$ mol/l).

Wskazane jest stosowanie następujących leków:

- moczanopędnych – u chorych z upośledzeniem wydalania kwasu moczowego przez nerki (< 700 mg/dobę), przeciwwskazania: wiek > 60 lat, klinens kreatyniny < 50 ml/min, kamica nerkowa; do leków moczanopędnych należy benzbromaron (50–100 mg/dobę *p.o.*) i probenecyd (500–1000 mg/dobę *p.o.*),
- inhibitorów oksydazy ksantynowej – u chorych z nadprodukcją kwasu moczowego, a także gdy leki moczanopędne są przeciwwskazane, nieskuteczne lub źle tolerowane. Lek – allopuryinol – podaje się w dawce początkowej 100 mg/dobę *p.o.*, zwiększanej co 4 tygodnie do 300, a nawet do 600 mg/dobę, dążąc do obniżenia stężenia kwasu moczowego do wartości  $\leq 6$  mg/dl; leczenia tego nie należy przerywać podczas napadu.

W początkowym okresie stosowania leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego należy przez 4–8 tygodni podawać równocześnie kolchicynę (0,5–1 mg/dobę) lub NLPZ.

### Monitorowanie leczenia

- Chorzy wymagają okresowej kontroli stężenia kwasu moczowego w surowicy. Podawanie leków zmniejszających to stężenie może być konieczne „do końca życia”, jeżeli jednak uzyska się zdecydowaną poprawę i napady nie powtórzyły się przez okres około roku, można podjąć próbę ich odstawienia.
- Konieczne jest okresowe kontrolowanie czynności nerek.
- Z uwagi na częste współistnienie z dną cukrzycy, hiperlipidemii, miażdżycy, nadciśnienia tętniczego i zespołu metabolicznego konieczna jest obserwacja chorych pod kątem możliwości wystąpienia tych zagrożeń.

### Choroby wywołane przez kryształy pirofosforanu wapnia

#### Definicja

Do chorób wywołanych przez kryształy pirofosforanu wapnia (CPP) należą:

- chondrokalcynoza – złogi kryształów odkładają się w chrząstce stawowej,
- chondrokalcynoza z równoczesną chorobą zwyrodnieniową stawów,
- ostre zapalenie stawów (dawniej „dna rzekoma”),
- przewlekłe zapalenie stawów.

### Charakterystyka napadu ostrego zapalenia stawów wywołanego przez kryształy pirofosforanu wapnia

- Gwałtownie narastający ból stawu, obrzęk i bolesność w jego okolicy.
- Najczęstsze umiejscowienie zapalenia – stawy kolonowe, nadgarstkowe, barkowe.
- Choroba występuje najczęściej u osób po 50. roku życia.

### Pomocnicze badania diagnostyczne

- Badanie płynu stawowego (charakter zapalny, może być mleczny, lekko krwisty, zawiera kryształy CPP).
- Zdjęcia RTG uwidaczniają często złogi soli wapnia w chrząstkach stawowych.

### Algorytm postępowania terapeutycznego

#### Napad ostrego zapalenia stawów:

- usunięcie płynu z zajętego stawu,
  - wstrzyknięcie preparatu glikokortykosteroidów do stawu po usunięciu wysięku
- albo
- kolchicyna lub NLPZ wg zasad obowiązujących w leczeniu chorych na dnę moczanową.

#### Przewlekła artropatia związana z chondrokalcynozą

- W przypadkach chondrokalcynozy wtórnej, postaci uogólnionej, związanej z zaburzeniami hormonalnymi (nadczynność lub niedoczynność tarczycy, nadczynność przytarczyc), hemochromatozą, dną moczanową, hipomagnezemią, hipofosfatemią, należy starać się wyeliminować czynnik przyczynowy.
- W przypadkach postaci miejscowej, związanej z niestabilnością stawu, przebyłym zabiegiem usunięcia łąkotki, należy dążyć do odciążenia stawu.
- Przewlekły proces zapalny wymaga leczenia objawowego, polegającego na stosowaniu NLPZ i fizjoterapii.

### Monitorowanie leczenia

Częste współistnienie chondrokalcynozy z chorobą zwyrodnieniową stawów może prowadzić do znacznego upośledzenia ruchomości stawów i do kalectwa – należy więc prowadzić stałą rehabilitację, zabezpieczyć ewentualne zaopatrzenie ortopedyczne.

#### Piśmiennictwo

1. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 895-900.

2. Wortmann RL. Gout and hyperuricemia. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, Firestein GS et al. (eds.). Saunders Elsevier, 2009: 1481-1506.
3. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al.; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1301-1311.
4. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al.; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II. Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1312-1324.
5. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I. Terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 563-570.
6. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate depositions. Part II. Management. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 571-575.