

Zwapnienia tkanek u chorego na toczeń rumieniowaty układowy – opis przypadku

Calcinosis in a patient with systemic lupus erythematosus – case report

Marek Wódecki, Iwona Brzosko, Marek Brzosko

Klinika Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, kierownik Kliniki dr hab. med. Marek Brzosko

Słowa kluczowe: zwapnienia tkanek, wapnica, toczeń rumieniowaty układowy.

Key words: calcinosis, calciphylaxis, systemic lupus erythematosus.

Streszczenie

W niniejszej pracy przedstawiono chorego na toczeń rumieniowaty układowy z obecnością masywnych zwapnień obu opłucnych ściennej, drobnych zwapnień worka osierdziowego i pojedynczego zwapnienia w dnie komory IV.

Summary

The authors describe a patient with systemic lupus erythematosus (SLE) who developed massive calcinosis of both parietal pleuras, minor calcifications in the pericardium and a single one in the bottom of the fourth ventricle.

Wstęp

Odkładanie soli wapnia (*calcinosis*) w tkankach miękkich, błonach surowiczych i stawach występuje w wielu układowych chorobach tkanki łącznej, najczęściej w zapaleniu skórno-mięśniowym, twardzinie układowej, w zespołach nakładania oraz w toczeniu rumieniowatym układowym (TRU) [1–5].

Patomechanizm odkładania soli wapnia w tkankach w układowych chorobach tkanki łącznej nie jest poznany, nie stwierdza się zaburzeń w gospodarce wapnia i fosforanów [1, 2, 6].

Zgodnie z danymi z piśmiennictwa [1, 2], zwapnienia dzieli się na przerzutowe, guzowate, dystroficzną wapnicę (*calciphylaxis*) oraz wapnicę idiopatyczną. Zwapnienia przerzutowe są związane z nieprawidłowymi stężeniami wapnia i fosforanów w surowicy krwi, dotyczą naczyń tętniczych i narządów mięszowych.

Zwapnienia guzowate są rzadkim, uwarunkowanym genetycznie zaburzeniem u osób z podwyższonym stężeniem fosforanów we krwi i prawidłowymi stężeniami wapnia, objawiają się masywnymi zwapnieniami w obrębie stawów i okolicach narażonych na ucisk.

Do wapnicy dystroficznej dochodzi w tkankach uszkodzonych lub źle odżywionych, najczęściej w tkance podskórnej uszkodzonej na skutek infekcji, ale również u chorych na układowe choroby tkanki łącznej. Stężenia wapnia i fosforanów w surowicy krwi są prawidłowe [1, 2, 6].

Wapnica idiopatyczna występuje u osób z prawidłową gospodarką wapniowo-fosforanową, objawia się licznymi, podskórnymi guzkami powstającymi już w dzieciństwie [1].

Część autorów wyodrębnia termin wapnicy, a więc odkładania się soli wapnia w tkankach miękkich przy obecności kalcyferolu – czynnika powodującego zwapnienia [1, 6], i odnosi go głównie do chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, od terminu zwapnienia (*calcinosis*) w przypadkach, gdy nie udaje się znaleźć czynnika odpowiadającego za powstawanie zwapnień [1].

Obecność zwapnień predysponuje do powstawania odczynu zapalnego w ich sąsiedztwie, upośledzenia czynności mięśni i stawów, powstawania owrzodzeń skóry. Zwapnienia naczyń tętniczych przyspieszają proces miaż-

Adres do korespondencji:

dr med. Marek Wódecki, Klinika Reumatologii, Pomorska Akademia Medyczna, ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin, tel. +48 91 425 33 41, e-mail: mwodecki_29@o2.pl

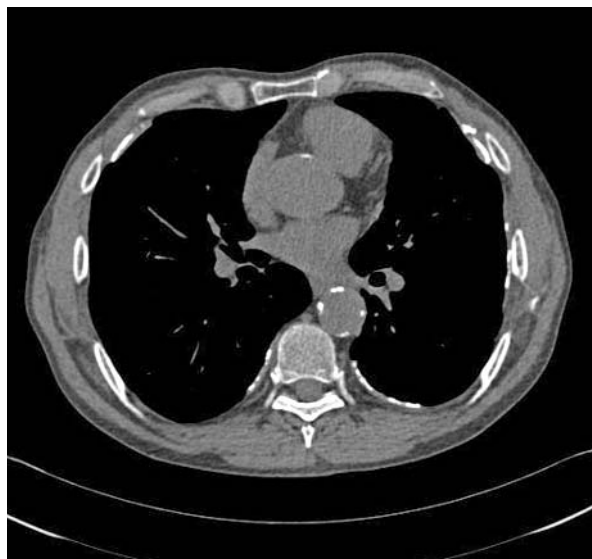
dżycy z następczymi objawami niedokrwienia tkanek i narządów [1, 2, 6].

Niezbyt często opisywano zwapnienia narządów wewnętrznych w TRU. Większość autorów donosi o występowaniu zwapnień w tkankach miękkich, podskórnie, w obrębie powięzi i okolicach stawów [4, 6], dlatego celowe wydaje się przedstawienie przypadku chorego na TRU z obecnością masywnych zwapnień obu opłucnych ściennych oraz drobnych zwapnień worka osierdziowego i w dnie komory IV.

Opis przypadku

Mężczyzna, lat 57, wieloletni palacz papierosów, został skierowany do Kliniki Reumatologii PAM we wrześniu 2004 r., po kilkumiesięcznej diagnostyce z powodu gorączki do 39°C, spadku masy ciała (12 kg w ciągu 3 mies.), wędrujących bólów i obrzęków stawowych. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono wielokrotnie leukopenię z limfopenią, zmiany w badaniu ogólnym moczu (białkomocz, erytrocyturia, obecność wateczeków szklanych), stężenie kreatyniny w surowicy krwi było prawidłowe. W trakcie hospitalizacji na Oddziale Pulmonologicznym, w Klinice Gastroenterologii, Hematologii, wykluczono wtórne przyczyny powyższych dolegliwości.

W Klinice Reumatologii, oprócz powyżej przedstawionych dolegliwości, zwrócono uwagę na objawy chromania przestankowego. W badaniu przedmiotowym



Ryc. 1. Tomografia komputerowa płuc wykazuje pogrubienie i zwapnienie opłucnej ściennej oraz zwapnienia w ścianie aorty.

Fig. 1. *Computed tomography of the chest shows thickening and calcifications of parietal pleura and a few calcifications in the aortic wall.*

stwierdzono bardzo słabo wyczuwalne tętno na tętnicach udowych, a na tętnicach podkolanowych, piszczelowych tylnych, grzbietowych stóp niewyczuwalne. W badaniach laboratoryjnych poza utrzymującą się leukopenią (3,2 G/l), z limfopenią (wartość bezwzględna limfocytów 0,32 G/l) i zmianami w moczu, stwierdzono niedokrwistość typu choroby przewlekłej (Hb 8 mg/dl, E 3,2 T/l, stężenie żelaza 36 µg/dl, TIBC 172 µg/dl, ferrytyna 1000 ng/ml), obecność przeciwciał przeciwjądrowych ANA, miano 1:1280, o typie świecenia homogennym, przeciw dwuniciowemu DNA (dsDNA) oraz przeciwciał reagujących z antygenem SS-A. W badaniu histopatologicznym biopsjatu nerek stwierdzono zmiany odpowiadające *lupus nephritis* klasy II. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzano podwyższonych wartości homocysteiny (12,86 µmol/l), kwasu moczowego (5,6 mg/dl), glukozy (83 mg/dl) w surowicy krwi ani zaburzenia gospodarki lipidowej (cholesterol całkowity 206 mg/dl, HDL 83 mg/dl, LDL 94 mg/dl, triglicerydy 105 mg/dl), jako czynników ryzyka miażdżycy.

W badaniu radiologicznym klatki piersiowej, uzupełnionym tomografią komputerową płuc (TK), stwierdzono zagęszczenia w przedłużeniu obu wnęk, które mogły odpowiadać zmianom śródmiąższowym, pogrubienie opłucnowej szczytowej obu płuc, opłucnej segmentów VI i X płuc.

Na podstawie kryteriów diagnostycznych zaproponowanych przez *American College of Rheumatology* w 1982 r. rozpoznano TRU. Chory był leczony pulsami metylprednizonu podawanego dożylnie po 500 mg przez 3 dni, następnie otrzymał prednizon doustnie w dawce 0,5 mg/kg m.c./dobę przez 6 mies., ze stopniową redukcją dawki prednizonu do 20 mg/dobę oraz cyklofosfamidem dożylnie w dawce 750 mg/m² p.c./mies. przez 12 mies.

W kontrolnej TK płuc stwierdzono zgrubienia opłucnej, w tym opłucnej szczelin międzypłatowych ze zwapnieniami obejmującymi niemal całą klatkę piersiową, szczególnie w okolicy tylnobocznej oraz drobne zwapnienia w worku osierdziowym (ryc. 1). Podczas ponownej hospitalizacji na Oddziale Pulmonologicznym wykluczono gruźlicę płuc i choroby rozrostowe. W trakcie wielomiesięcznej obserwacji chory nie zgłaszał dolegliwości ze strony układu oddechowego.

Poszukiwano przyczyny i innych miejsc występowania zwapnień u tego chorego. Nie zanotowano odchyleń w stężeniach wapnia (2,36 mmol/l), fosforanów (1 mmol/l), parathormonu (26,71 pg/ml) w surowicy krwi. Nie stwierdzono niewydolności nerek. W badaniu przedmiotowym oraz w badaniach obrazowych nie zaobserwowano złogów wapniowych w tkance podskórnej ani okotstawowo.

W TK mózgowia stwierdzono drobne zwapnienie w dnie komory IV (ryc. 2.). W badaniach ultrasonogra-

ficznych naczyń kończyn górnych i dolnych oraz tętnic dogłównych ocenianych metodą Dopplera stwierdzono zwężenie poniżej 50% w początkowym odcinku tętnicy promieniowej lewej oraz krytyczne zwężenie tętnicy biodrowej wspólnej prawej, a w lewej kończynie dolnej tętnica biodrowa zewnętrzna była niedrożna na całej długości, tętnica udowa wspólna wypełniała się z krążenia obocznego. Po konsultacji chirurga naczyniowego pacjent został zakwalifikowany do zabiegu angioplastyki naczyń kończyn dolnych.

Chory znajduje się pod kontrolą Przyklinicznej Poradni Reumatologicznej. W chwili obecnej nie stwierdza się cech aktywności choroby podstawowej.

Dyskusja

Powszechnie znane jest zjawisko odkładania się soli wapnia w tkankach miękkich w zapaleniu skórno-mięśniowym, sklerodermii [1, 3, 4]. Dane z piśmiennictwa wskazują, że również u ok. 40% chorych na TRU występuje odkładanie się soli wapnia, głównie w tkance podskórnej, mięśniach w okolicy przedramion, ud, podudzi, stawów kolanowych, łokciowych oraz w naczyniach tętniczych [1, 2, 7].

U opisanego chorego nie stwierdzono w badaniu przedmiotowym ani w badaniach obrazowych obecności zwapnień w tkankach miękkich. Zaobserwowano natomiast masywne zwapnienia opłucnej oraz drobne w worku osierdziowym i pojedyncze w dnie komory IV.

Zapalenie opłucnej w TRU, z lub bez obecności wysięku, występuje bardzo często i dotyczy 45–75% chorych [3, 8, 9], a w badaniach autopsyjnych stwierdza się je nawet u 93% pacjentów [8]. W większości przypadków, tak jak i u opisanego chorego, zapalenie opłucnej jest bezobjawowe i wykrywa się je podczas rutynowych badań radiologicznych. Przewlekłe zapalenie opłucnej powoduje jej zwłóknienie i pogrubienie [3, 8]. Nie opisywano natomiast zwapnienia w następstwie zapalenia opłucnej w przebiegu TRU. Zapaleniu opłucnej zwykle towarzyszy zapalenie osierdzia [8].

Zwapnienia tkanek mogą być następstwem procesu zapalnego [1]. Trudno jest ostatecznie wypowiedzieć się, czy u opisanego chorego zwapnienia w opłucnych i worku osierdziowym były skutkiem bezobjawowych zmian zapalnych, toczących się w opłucnej i osierdziu, czy jest to przypadek tzw. dystroficznej wapnicy u chorego na układową chorobę tkanki łącznej.

Na uwagę zasługuje również obecność pojedynczego zwapnienia w dnie komory IV. Opisywano chorych na TRU z obecnością licznych, symetrycznych zwapnień, głównie w istocie białej mózgu [10, 11]. U części z tych chorych stwierdzano różne objawy neurologiczne, ale byli też chorzy bez jawnych objawów ze strony układu nerwowego. U opisanego chorego nie stwierdzono zabu-



Ryc. 2. Tomografia komputerowa głowy wykazuje zwapnienie w dnie komory IV.

Fig. 2. Computed tomography of the head shows calcifications in the bottom of IV ventricle.

zeń neurologicznych i istniejące zwapnienie w OUN należy uznać za bezobjawowe. Warto nadmienić, że w opisywanym przypadku występowało jedynie pojedyncze zwapnienie w OUN, natomiast w literaturze są doniesienia o mnogich, symetrycznych zwapnieniach w OUN u chorych na TRU [11]. Zaobserwowano również, że częstość i liczba zwapnień zwiększa się wraz z czasem trwania choroby, natomiast nie koreluje z występowaniem objawów neurologicznych [11].

Często poruszonym problemem jest kwestia wapnienia tętnic wieńcowych i naczyń tętniczych obwodowych przyspieszających proces miażdżycowy [2, 7]. Konsekwencją kliniczną tych zaburzeń są wczesne objawy choroby wieńcowej oraz chromanie przestankowe [2, 7].

W opisywanym przez autorów przypadku stwierdzano w badaniach ultrasonograficznych naczyń kończyn górnych i dolnych zwężenie w początkowym odcinku tętnicy promieniowej lewej oraz krytyczne zwężenie tętnicy biodrowej wspólnej prawej, niedrożną na całej długości tętnicę biodrową zewnętrzną w lewej kończynie dolnej. Jednak za przyczynę powyższych zmian u tego pacjenta należy uznać przede wszystkim wieloletnie palenie papierosów, ponieważ nie stwierdzono również podwyższonych stężeń w surowicy krwi uznanych czynników ryzyka miażdżycy.

Chory został zakwalifikowany przez chirurga naczyniowego do zabiegu angioplastyki naczyń kończyn dolnych. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa [1], zaplanowano leczenie warfaryną, biorąc pod uwagę fakt jej

przeciwzakrzepowego działania po zabiegu angioplastyki naczyń oraz zmniejszające wapnienie tkanek.

Nie określono dotychczas optymalnego leczenia zwapnień tkanek w układowych chorobach tkanki łącznej. Podejmuje się próby leczenia warfaryną, diltiazemem, bisfosfonianami, minocykliną [1, 4].

Składamy podziękowania Zakładowi Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej PAM za wykonanie zdjęć tomografii komputerowej.

Piśmiennictwo

1. Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner J. Calcinosis in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 805-812.
2. Okada J, Nomura M, Shirataka M, et al. Prevalence of soft tissue calcifications in patients with SLE and effects of alfacalcidol. *Lupus* 1999; 8: 456-461.
3. Aiello M, Chetta A, Marangio E, et al. Pleural involvement in systemic disorders. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3: 441-447.
4. Tristano AG, Villarroel JL, Rodriguez MA, et al. Calcinosis cutis universalis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2005; 25: 70-74.
5. Rychlewska-Hańczewska A, Puszczewicz MJ. Zwapnienia tkanek w przebiegu chorób reumatycznych. *Reumatologia* 2007; 45: 97-101.
6. Sakr SH, Russell EB, Jasin HE. Systemic lupus erythematosus and calciphylaxis. *J Rheumatol* 2004; 31: 1851-1853.
7. Manger K, Kusus M, Forster C, et al. Factors associated with coronary artery calcification in young female patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 846-850.
8. Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders. *Allergy* 2005; 60: 715-734.
9. Karim MY, Miranda LC, Tench CM, et al. Presentation and prognosis of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31: 289-298.
10. Filloux V, Marotte H, Miossec P. Cerebral calcifications in an elderly lupus patient. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 283-284.
11. Raymond AA, Zariah AA, Samad SA, et al. Brain calcification in patient with cerebral lupus. *Lupus* 1996; 5: 123-128.