

Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego

Gastrointestinal manifestations associated with systemic lupus erythematosus

Joanna Zalewska, Tacjana Barczyńska, Małgorzata Węgierska, Sławomir Jeka

Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Szpital Uniwersytecki Nr 2 im. dr. Jana Bizuela w Bydgoszczy, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy, przewód pokarmowy, objawy gastroenterologiczne.

Key words: systemic lupus erythematosus, alimentary tract, gastrointestinal manifestations.

Streszczenie

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest chorobą autoimmunologiczną, w przebiegu której dochodzi do uszkodzenia wielu narządów i układów. Choroba charakteryzuje się różnorodnością objawów. Występowanie objawów gastroenterologicznych stanowi niekiedy problem diagnostyczny, gdyż mogą się one ujawniać w przebiegu choroby podstawowej, być wynikiem działań niepożądanych leków, ich przyczyną może być także współistniejąca choroba przewodu pokarmowego.

Wstęp

Związek między występowaniem objawów ze strony przewodu pokarmowego u chorych z toczeniem rumieniowatym układowym (TRU) pierwszy zauważył William Osler. W 1895 r. wykazał on, że objawy żołądkowo-jelitowe mogą maskować przebieg choroby [1]. Jadłowstręt, nudności i wymioty występują u ok. 50% pacjentów z TRU. Stanowią one element procesu chorobowego w TRU, ale występują również w przebiegu odrębnych chorób współtowarzyszących lub są wynikiem stosowanej farmakoterapii [2]. Sultan i wsp. [3] podkreślają, iż na przestrzeni lat zmieniło się podejście do tego zagadnienia. Zauważyli oni, że badacze lat 60. i 70. XX wieku opisywali niezwykle małą częstość występowania objawów gastroenterologicznych w przebiegu choroby – od 1,3% wg Couris i wsp. do 27,5% wg Matolo i Albo [4, 5].

Summary

Systemic lupus erythematosus (SLE) is autoimmune connective tissue disease which leads to multi-system organ failure. The disease is characterized by a variety of symptoms. The presence of gastrointestinal symptoms is often a diagnostic problem, as they may result from the disease, medication side effects, and concomitant diseases of the digestive tract.

Jama ustna

Zmiany w jamie ustnej zostały opisane po raz pierwszy przez Bazina w 1861 r. Należą one do kryteriów TRU ustanowionych przez *American College of Rheumatology* [6]. Owrzodzenia jamy ustnej występują u 7–52% pacjentów z TRU [7]. Różnorodna częstość występowania owrzodzeń jamy ustnej wynika z demograficznych różnic między badanymi populacjami. Najczęściej, bo u 46% pacjentów chorujących na TRU, zmiany występowały u mieszkańców Wielkiej Brytanii, natomiast w Brazylii dotyczyły 15% pacjentów, a w Szwecji 11% chorych [3].

Najczęściej zajętymi okolicami są błona śluzowa policzków, podniebienie twarde oraz granica języczka. Wyróżnia się zmiany o charakterze rumieniowym, krążkowym i wrzodziejącym. Zmiany te mogą współistnieć ze sobą i przekształcać się „płynnie” jedne w drugie [7]. Urman

Adres do korespondencji:

lek. Joanna Zalewska, Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Szpital Uniwersytecki Nr 2 im. dr. Jana Bizuela, ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz, e-mail: asia_zetka@wp.pl

Praca wpłynęła: 15.06.2012 r.

i wsp. [8] zwrócili uwagę na korelację występowania owrzodzeń jamy ustnej z aktywnością choroby, natomiast nie stwierdzili współzależności ze znaczącymi zmianami w ilości składowej dopełniacza C3 i przeciwciał anty-dsDNA. Obserwacja ta nie została jednak potwierdzona w dalszych badaniach. Odmienne stanowisko prezentują Sultan i wsp. [3] wraz z twórcami skali BILAG (*British Isle Lupus Assessment Group*), którzy nie zaobserwowali zwiększonej aktywności choroby u pacjentów z nawracającymi owrzodzeniami jamy ustnej.

Zmiany w jamie ustnej występujące u pacjentów z TRU mogą być również wynikiem farmakoterapii. Stosowanie glikokortykosteroidów (GKS) powoduje zwapnienie kanałów korzeni zębów, a u dzieci i młodzieży utrudnione wyrzynanie się zębów mlecznych i stałych, co jest związane z krętym przebiegiem korzeni zębów [9]. Jaworski i wsp. [10] obserwowali również martwicze zapalenie dziąseł u pacjentów przyjmujących preparaty GKS. Preparaty z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) mogą natomiast wywołać krwawienia z dziąseł, szczególnie u pacjentów z małopłytkowością $< 100\ 000 \times 10^9/l$ [3]. Należy podkreślić, że NLPZ wywierają również korzystny wpływ na stan jamy ustnej, ponieważ powodują zahamowanie resorpcji kostnej zębodołów [11]. Cyklosporyna A (CsA) i nifedypina powodują przerost dziąseł, natomiast stosowanie metotreksatu (MTX) może wywołać zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Podczas leczenia immunosupresyjnego często występują zakażenia jamy ustnej, głównie spowodowane przez drożdżaki z rodzaju *Candida* i wirusa opryszczki (HSV).

Niezwykle istotne jest zatem przestrzeganie higieny jamy ustnej. Stosowanie chlorheksydyny do płukania jamy ustnej zapobiega chorobom dziąseł i infekcjom [10]. Należy również pamiętać o miejscowym stosowaniu GKS w postaci maści lub ostrykiwań wokół zmiany [11]. W przypadku podejrzenia infekcji zaleca się stosowanie leków antywirusowych, przeciwwgrzybiczych oraz antybiotyków. U pacjentów z TRU działania dotyczące sanacji jamy ustnej należy podejmować pod osłoną antybiotyków [12].

Przełyk

Autorzy podają w przytaczanym piśmiennictwie dużą rozpiętość występowania objawów dotyczących przełyku u chorych z TRU. Dysfagia jest obserwowana u 1–13% pacjentów, zgaga u 11–50%, natomiast zapalenia przełyku z owrzodzeniami u 3–5% [13]. Objawy choroby nie korelują z wynikami badań manometrycznych przełyku. Odchylenia w wynikach badań manometrycznych przełyku, wyrażające się jako osłabienie lub brak perystaltyki, obserwuje się aż u ok. 72% pacjentów [14]. Nie wykazano związku między zaburzeniami perystaltyki przełyku a aktywnością

procesu chorobowego TRU. Do czynników ryzyka wystąpienia dysfagii przedprzełykowej należy również upośledzenie funkcji wydzielniczej gruczołów ślinowych, co przyczynia się do przedłużenia fazy ustnej i gardłowej aktu potykania. Montecucco i wsp. podkreślili związek między objawem Raynauda, brakiem perystaltyki przełyku a obecnością przeciwciał przeciwko białku hn-RNP A1. Wysunięto wnioski, iż u pacjentów z TRU, u których stwierdzono wysokie miano przeciwciał hn-RNP A1, częściej współistnieją objawy zespołu nakładania z twardziną układową [15]. Hipoteza ta została jednak podważona przez Lapadulę i wsp. [14], którzy stwierdzili brak korelacji objawu Raynauda z osłabieniem motoryki przełyku, nie tylko w przebiegu TRU, lecz także w innych chorobach tkanki łącznej.

Etiopatogeneza zaburzeń motoryki przełyku u pacjentów z TRU nie jest do końca poznana. Castrucci i wsp. [13] wysunęli hipotezę, że reakcja zapalna błony mięśniowej przełyku i niedokrwiennie uszkodzenie spłotu Auerbacha prowadzą do osłabienia bądź zaniku perystaltyki przełyku. Należy również pamiętać o jatrogennym mechanizmie powstawania owrzodzeń ściany przełyku w wyniku stosowania NLPZ i haloperidolu u pacjentów z objawami psychiatrycznymi TRU. Dotychczas nie przeprowadzono badań klinicznych z randomizacją oceniających leczenie dysfagii i refluksu żołądkowo-przełykowego u pacjentów z TRU. Z uwagi na nieznaną etiopatogenezę zaburzeń leczenie jest utrudnione.

W terapii szczególnie istotna jest zmiana sposobu odżywiania, polegająca na spożywaniu małych ilości pokarmów, ale częściej, oraz unikaniu pozycji leżącej po posiłku [16]. Stosuje się również farmakoterapię – leki zobojętniające, inhibitory pompy protonowej (IPP), H₁-blokery, H₂-blokery, prokinetyki i inhibitory cyklooksygenazy 2.

Żołądek i dwunastnica

Częstość występowania choroby wrzodowej u pacjentów z TRU, przed wprowadzeniem leków gastroprotektynowych oraz rutynowego badania endoskopowego, wynosiła 5–20%. Obecnie stosowanie NLPZ stanowi drugi co do częstości (po zakażeniu *Helicobacter pylori*) czynnik ryzyka wystąpienia choroby wrzodowej. Mechanizm działania NLPZ polega na zahamowaniu produkcji prostaglandyn pobudzających wydzielanie śluzu i wodorowęglanów, które wpływają ochronnie na błonę śluzową ściany żołądka i dwunastnicy [16]. W mniejszym stopniu niekorzystnie na błonę śluzową działają GKS. Synergiczny efekt działania obu grup leków znacznie podwyższa ryzyko wystąpienia u pacjenta choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy. Na uwagę zasługuje również fakt, że stosowanie dużych dawek GKS powoduje zamaskowanie wczesnych objawów klinicznych perforacji wrzodu, co wiąże się z niekorzystnym rokowaniem [3].

Medina i wsp. [17] wykazali korelację między aktywnością procesu chorobowego, mierzonego skalą SLEDAI (SLE Disease Activity Index), a perforacją wrzodu dwunastnicy. Według tych autorów wartość SLEDAI poniżej 5 wskazuje, że objawy brzuszne zazwyczaj nie są związane z TRU [17]. Pacjenci z TRU, którzy przyjmują leki z grupy NLPZ, wymagają zastosowania leków z grupy IPP lub H₂-blokerów. Wykazano większą skuteczność omeprazolu w porównaniu z ranitydyną [16].

Jelito cienkie i grube

W etiopatogenezie zaburzeń obejmujących jelito cienkie i grube ważną rolę odgrywa zapalenie naczyń. Prowadzi ono do poważnych powikłań, takich jak: zapalenie niedokrwienne jelita, zawał jelita, krwawienie, perforacja jelita lub zapalenie otrzewnej. Zapalenie naczyń jelita cienkiego i grubego jest szczególnie istotnym problemem diagnostycznym, gdyż objawy nie są charakterystyczne. Najczęstszym objawem jest ból brzucha, który może wystąpić w przebiegu wielu chorób niezwiązanych z TRU [17]. Stosowanie GKS lub leków immunosupresyjnych może maskować objawy perforacji lub niedokrwienia jelita, co wymaga szczególnej wnikliwości diagnostycznej. Wyniki badań wykazują różną częstość występowania bólu brzucha u pacjentów z TRU, oscylującą między 8 a 40%. Częstość występowania zapalenia naczyń waha się natomiast od 0,2 do 53% u pacjentów z TRU. Stwierdza się je częściej u pacjentów z większą aktywnością choroby, z nawracającymi bólami brzucha, nudnościami i wymiotami [18]. Do niespecyficznych objawów zapalenia naczyń należą: wzdęcia, jądłowstręt, uczucie pełności po spożyciu posiłku, biegunka, a także poważne, zagrażające życiu krwawienia lub objawy ostrego brzucha. Niewyjaśniona kwasica, zmniejszenie ciśnienia tętniczego lub rozszerzenie pętli jelitowych na zdjęciu przeglądowym jamy brzusznej mogą świadczyć o perforacji trzewi [3, 19, 20].

Podczas kolonoskopii najczęściej widoczne są owrzodzenia i obrzęk błony śluzowej jelita, rzadko występuje śródścienna odma jelitowa, której może towarzyszyć martwicze zapalenie jelit z perforacją. Zaburzenia te występują częściej u pacjentów z wysoką aktywnością TRU. W obrazie histopatologicznym opisuje się zapalenie naczyń tętniczych i żylnych z towarzyszącym zanikiem i zwyrodnieniem warstwy środkowej małych i średnich naczyń tętniczych, martwicę włóknową, a także zakrzepicę i nacieki monocytów w blaszce właściwej. Badania immunohistochemiczne warstwy zewnętrznej i środkowej wykazały odkładanie się kompleksów immunologicznych dopełniacza C3 i fibrynogenu. Należy zaznaczyć, że pacjenci dobrze reagują na duże dawki metyloprednizolonu [3]. Według Chung i wsp. [21] zapalenie naczyń przewodu pokarmowego u chorych na TRU występuje częściej niż w populacji ogólnej [21].

Zawał jelita

Ta zmiana występuje w przebiegu zapalenia naczyń lub jako powikłanie zakrzepowo-zatorowe zespołu antyfosfolipidowego w przebiegu TRU. Medina i wsp. wykazali, że wysokie miano przeciwciał antykardiolipinowych, trombocytopenia oraz wydłużony czas protrombinowy predysponują do wystąpienia owrzodzenia lub zawału ściany jelita [17, 18].

Przewlekła jelitowa niedrożność rzekoma

Luman i wsp. opisali przypadek 22-letniej Chinki, u której wystąpiły dolegliwości bólowe brzucha z biegunką oraz zmniejszeniem masy ciała o 7 kg w ciągu 3 miesięcy. U pacjentki rozpoznano niedrożność na podstawie badania przedmiotowego (brak perystaltyki podczas osłuchiwania jamy brzusznej) oraz badań dodatkowych, m.in. przeglądowego zdjęcia rentgenowskiego (RTG) i tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej, które wykazały liczne poziomy płynów, bez obecności organicznej przyczyny niedrożności [22].

Przewlekła jelitowa niedrożność rzekoma (*chronic intestinal pseudo-obstruction* – CIPO) została również opisana przez Moka i wsp., którzy zaobserwowali tę chorobę u 6 pacjentów z TRU [23]. Niedrożność ta może być również późnym objawem TRU i stanowić element zapalenia naczyń. Zespół CIPO jest odwracalny przy odpowiednio szybkim podaniu adekwatnych dawek GKS w monoterapii lub łącznie z lekami immunosupresyjnymi [22]. Mok i wsp. na podstawie swoich obserwacji podkreślają możliwość współistnienia CIPO z wodonerczem (*ureterohydronephrosis* – UHN) [23].

Postępowanie diagnostyczne u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym z objawami ostrego brzucha

Pacjenci z objawami ostrego brzucha wymagają wykonania pilnych badań laboratoryjnych, m.in. morfologii krwi, badań biochemicznych oraz oznaczenia przeciwciał antykardiolipinowych i β_2 -glikoproteiny 1. W pierwszej kolejności powinno się wykonać badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej, podczas którego doświadczony ultrasonografista może rozpoznać pogrubienie ściany jelita [20]. Za pomocą TK i rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) można zdiagnozować ropień wewnątrzbrzuszny, limfadenopatię, zapalenie błon surowiczych, pogrubienie ściany jelita, obecność obrzękniętych pętli jelitowych z poziomami płynów, torbiele rzekome w trzustce, a także hepatomegalię i splenomegalię [20].

Przeładowe badanie RTG jamy brzusznej nie jest użyteczne na wczesnym etapie. Za pomocą tej metody diagnostycznej można zobrazować występowanie wolnego

powietrza pod kopułą przepony, odmě śródścienną jelit, niedrożność lub niedrożność rzekomą, których przyczynami są: niedokrwienie, posocznica, mocznica lub zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej. W kolejnym etapie procesu diagnostycznego, po doustnym podaniu środka kontrastowego, na zdjęciu można uwidocznic obrzęk podśluzówkowy ściany jelita, widoczny jako „odciski palców”, co najprawdopodobniej świadczy o wystąpieniu zapalenia naczyń kręgowych [21].

Ważną rolę w poszukiwaniu przyczyn bólu brzucha u pacjenta z TRU odgrywają badania endoskopowe, za pomocą których można ocenić ewentualne niedokrwienie i obecność owrzodzeń. Badania służą również do pobierania wycinków ze ściany przewodu pokarmowego. Należy jednak zaznaczyć, że wykonywanie tych badań u pacjenta z objawami ostrego brzucha z zagrażającą perforacją jest przeciwwskazane.

Innym badaniem, które można wykorzystać, jest scyntygrafia z użyciem leukocytów znakowanych indem i galem, które – gromadząc się w określonych obszarach – świadczą o zwiększonej aktywności zapalnej. W przypadku utrzymywania się objawów lub ich progresji laparoscopia lub otwarta laparotomia nie powinny być odwołane z uwagi na zagrażający stan niedokrwienia jelita [18].

Leczenie

W przypadku wykluczenia innych niż TRU przyczyn ostrego brzucha, należy przyjąć, iż zagrażające niedokrwienie ściany jelit jest potencjalnie odwracalne [19]. Leczenie polega na stosowaniu minimum przez 3 dni dużych dawek GKS, najczęściej metyloprednizolonu w formie pulsów dożylnych w dawce 1000–1500 mg/dobę, z leczeniem immunosupresyjnym cyklofosfamidem. U pacjentów, którzy nie reagują na farmakoterapię, należy przeprowadzić natychmiastową interwencję chirurgiczną [3, 24].

Choroby zapalne jelit

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Według Sultan i wsp. [3, 25] częstość występowania wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi jest wyższa niż w populacji ogólnej. Ważną rolę czynnika wywołującego objawy TRU odgrywa sulfasalazyna, która jest stosowana u pacjentów z WZJG. W wielu przypadkach objawy TRU ustępują po zaprzestaniu stosowania leku. Autorzy opisywali dodatnie miano przeciwciał anti-dsDNA, których zazwyczaj nie wykrywa się u pacjentów z TRU indukowanym lekami [25].

Choroba Leśniowskiego i Crohna. Współistnienie choroby Leśniowskiego i Crohna (ChL-C) oraz TRU jest niezwykle rzadkie. Gladman i wsp. [26] opisali przypadek 36-letniego pacjenta leczonego indometacyną, u którego objawy ChL-C pojawiły się 6 miesięcy po zdiagnozowaniu TRU. Waż-

ną rolę odgrywają również leki, np. sulfasalazyna, stosowane w leczeniu ChL-C, które mogą być czynnikiem indukującym TRU [26].

Kolagenowe zapalenie jelita. Jest to odmiana mikroskopowego zapalenia jelita, w przebiegu którego nie występują zmiany makroskopowe w ścianie jelita. Do objawów należą: wodnista biegunka, kurczowy ból brzucha, nadmiar gazów jelitowych oraz zmniejszenie masy ciała [16]. Heckerling i wsp. [27] opisali przypadek 47-letniej kobiety z TRU z zapaleniem mięśni i śródmiąższowym włóknieniem płuc w przebiegu choroby, u której występowała wodnista biegunka przez 6 miesięcy przed ustaleniem właściwego rozpoznania.

Choroba trzewna. Według Rustgi i wsp. istnieje związek między obecnością haplotypów HLA-B8 i DR3, które są czynnikami ryzyka wystąpienia choroby trzewnej i zachorowania na TRU. Opisali oni przypadek 48-letniej pacjentki z TRU, leczonej prednizolonem, u której występowała wodnista biegunka przez 18 miesięcy od momentu rozpoznania TRU. Przeprowadzone badania endoskopowe i histologiczne potwierdziły zanik kosmków jelita cienkiego. Po zastosowaniu diety bezglutenowej objawy ustąpiły [28]. Mała rozpoznawalność chorób jelit w przebiegu TRU jest związana z przyjmowaniem GKS, które również są stosowane w leczeniu wymienionych chorób jelit.

Enteropatia z utratą białka. Jest to zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiernej utraty białek osocza do światła jelita, związanej ze zmianami morfologiczno-czynnościowymi naczyń chłonnych lub błony śluzowej ściany jelita. Na obraz kliniczny składają się: przewlekła, często tłuszczowa biegunka, nudności i wymioty, obrzęki w przebiegu hipoalbuminemii, wodobrzusze i niedożywienie oraz objawy niedoboru witamin A i D [16, 29]. Tsutsumi i Sunheimer opisali ponad 20 przypadków pacjentów z enteropatią z utratą białka w przebiegu TRU [30, 31]. Przyczyna wystąpienia choroby w większości przypadków jest nieznana, u jej podłoża mogą leżeć: uszkodzenie naczyń, zespół rozrostu bakteryjnego, zaburzenia wchłaniania tłuszczów, zapalenie i zakrzepica naczyń kręgowych [32]. W przypadkach z towarzyszącymi objawami zespołu rozrostu bakteryjnego należy rozpocząć antybiotykoterapię – metronidazol, tetracyklina, amoksycyklina z kwasem klawulonowym, kotrimoksazol, ciprofloksacylna, norfloksacylna lub wankomycyna przez 7–10 dni [33].

Zaburzenia wchłaniania tłuszczów. U chorych z TRU często występuje biegunka tłuszczowa z towarzyszącą utratą masy ciała, wynikającą z zaburzeń wchłaniania tłuszczów [34].

Zapalenie trzustki. U chorych z TRU obserwuje się ostre lub przewlekłe zapalenie trzustki o łagodnym, samoograniczającym się przebiegu lub niewydolność tego narządu. Derk i wsp. [35] zaobserwowali, że 1% pacjentów z TRU był hospitalizowany z powodu choroby trzustki. Zapalenie

trzustki może być pierwszym objawem TRU, szczególnie dotyczy to młodych kobiet (średnia wieku 27 lat) [34]. Neshet i wsp. [36] podkreślają, że śmiertelność z powodu zapalenia trzustki zwiększa się wraz ze stopniem aktywności TRU i wskaźników ostrej fazy.

Choroby wątroby. Choroba wątroby w TRU może przebiegać w postaci nieznacznej podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, ciężkiego zapalenia lub niewydolności narządowej. Jest to wynik zapalenia narządu w przebiegu choroby podstawowej, stłuszczenia wątroby, skutek toksyczności stosowanych leków, wystąpienia epizodów choroby zakrzepowo-zatorowej, infekcji, a także innych współtowarzyszących autoimmunologicznych chorób wątroby [37]. Autorzy podają różną częstość występowania chorób wątroby – w przedziałach 21–55% lub 10–32% [38, 39]. Do czynników ryzyka rozwoju choroby wątroby w przebiegu TRU zalicza się występowanie owrzodzeń jamy ustnej, niedokrwistość, leukopenię, małopłytkowość, choroby tarczycy oraz podwyższone miano przeciwciał przeciwko dsDNA [40].

Pomimo częstego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w TRU, nieprawidłowości te są rzadko związane ze znaczącą klinicznie chorobą. U pacjentów zazwyczaj nie występują objawy kliniczne, natomiast nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych wykrywane są przypadkowo i są najczęściej wynikiem stosowania NLPZ, GKS, metotreksatu czy azatiopryny. Odstawienie leków powoduje normalizację aktywności enzymów [41]. Podwyższenie poziomu aktywności enzymów wątrobowych może być również wynikiem wtórnych chorób wątroby w przebiegu TRU, takich jak: przekrwienie bierne wątroby, cholestaza, stłuszczenie wątroby lub pierwotna autoimmunologiczna choroba wątroby [42]. Według Moka i wsp. u 20% pacjentów z TRU, u których wykazano zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, po wykluczeniu innych chorób wątroby można uznać, iż przyczyną nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych jest zapalenie wątroby w przebiegu TRU (*lupus hepatitis*) [43].

W diagnostyce chorób wątroby w przebiegu TRU należy oznaczyć enzymy: aminotransferazy, amylaza, lipaza, GGTP, a także antygen HBs, przeciwciała anti-HCV, przeciwciała przeciwmitochondrialne (AMA), przeciwciała przeciw mikrosomom nerki i wątroby (LKM). Według Hulseya i wsp. istotna jest również obecność przeciwciał przeciw rybosomalnemu białku P [44]. Należy wykonać także badania obrazowe: USG jamy brzusznej i MRI [38]. Występowanie objawów zaostrenia choroby podstawowej, małe miano składowej dopełniacza C3, C4 oraz wysokie miano przeciwciał przeciwko dsDNA mogą przesądzić o rozpoznaniu zapalenia wątroby w przebiegu TRU. Zmiany histopatologiczne wątroby charakterystyczne dla TRU obejmują głównie zraziki narządu i charakteryzują się występowaniem nacieków limfocytarnych [40, 45]. Należy podkreślić,

iż w niektórych przypadkach jedynie obraz histopatologiczny wątroby pozwala na różnicowanie pomiędzy zapaleniem wątroby w przebiegu TRU a przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem wątroby [46–48]. Matsumoto i wsp. [38] podają, że zapalenie wątroby w przebiegu TRU może przejść w proces przewlekły w 2,4% przypadków. Czynnikiem ryzyka są: wysokie miano przeciwciał przeciwko dsDNA, obecność przeciwciał przeciwko rybosomalnemu białku P i agresywny przebieg procesu chorobowego [44].

Pęcherzyk żółciowy. Nie obserwowano zwiększonej częstości występowania chorób pęcherzyka żółciowego u pacjentów z TRU w porównaniu z populacją ogólną. W piśmiennictwie opisano kilka przypadków zapalenia pęcherzyka żółciowego o etiologii zakrzepowej w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego oraz w przebiegu zapalnej choroby zakrzepowo-zatorowej naczyń krezkowych (*mesenteric inflammatory veno-occlusive disease*). Istotną rolę odgrywa również występowanie objawów zapalenia naczyń, które mogą stanowić czynnik predykcyjny wystąpienia zapalenia pęcherzyka żółciowego o etiologii naczyniowej [49]. Należy podkreślić, że wykluczenie zapalenia pęcherzyka żółciowego w przebiegu kamicy odbywa się dopiero po wykonaniu cholecystektomii i pooperacyjnego badania histopatologicznego, natomiast u pacjentów z TRU, we wczesnym etapie zapalenia pęcherzyka żółciowego, z wykluczeniem kamicy, dobry efekt terapeutyczny uzyskuje się, podając GKS [50].

Pierwotna marskość żółciowa. Culp i wsp. [49] opisali związek między występowaniem pierwotnej marskości żółciowej (PMŻ) a chorobami układowymi tkanki łącznej. Stwierdzili oni objawy chorób tkanki łącznej u 84% pacjentów z grupy 113 pacjentów z pierwotną marskością żółciową. Hall i wsp. [51] opisali przypadki wystąpienia TRU u pacjentów z wcześniej zdiagnozowaną PMŻ. Li i wsp. [52] stwierdzili, że u pacjentów z TRU i wysokim mianem przeciwciał przeciwmitochondrialnych (AMA) występuje zwiększone ryzyko zachorowania na chorobę wątroby. Obserwowali oni również dodatnią korelację między mianem AMA a aktywnością enzymów wątrobowych.

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych. Jest to przewlekła cholestazyjna choroba wątroby, o nieznanym etiologii, przebiegająca z naciekami limfocytarnymi w obrębie nabłonka dróg żółciowych [16]. Do charakterystycznych objawów należą: przewlekłe zmęczenie, świąd skóry, zmniejszenie masy ciała, epizody żółtaczki, gorączki i bólu w okolicy podżebrowej prawej [16]. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej, GGTP i aminotransferaz, hipergammaglobulinemię oraz obecność przeciwciał ANA, przeciwciał przeciwko mięśniom gładkim (SMA) i przeciwko cytoplazmie neutrofilów (pANCA). Złotym standardem w rozpoznawaniu choroby jest cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego [16]. Kadokawa i wsp. opisali przypadek

49-letniej pacjentki z toczniowym zapaleniem nerek, u której rozpoznano pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych [53]. Opisano również przypadek 39-letniego pacjenta z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych, u którego po 6 miesiącach rozpoznano TRU [54].

Wnioski

Współwystępowanie objawów z przewodu pokarmowego i TRU stanowi duże wyzwanie diagnostyczne dla lekarzy różnych specjalności, szczególnie reumatologów, specjalistów chorób wewnętrznych i gastroenterologów. Ważną rolę odgrywa podobieństwo objawów ze strony przewodu pokarmowego, które występują w przebiegu choroby podstawowej lub mogą być objawem współistniejącej choroby przewodu pokarmowego, ewentualnie stanowią wynik działania niepożądanego leków stosowanych w terapii TRU. Należy podkreślić, że niezwykle istotne jest współdziałanie lekarzy różnych specjalności w procesie diagnostycznym i terapeutycznym.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Osler W. On the visceral complications of erythema exudativum multiforme. *Am J Med Sci* 1895;110: 629-646.
- Ziętkiewicz M, Smoleńska Ż, Zdrojewski Z. Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. Case report. *Ann Acad Med Stet* 2010; 56, Suppl 1: 52-57.
- Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 917-932.
- Couris G, Block M, Rupe C. Gastrointestinal complications of collagen diseases: surgical implications. *Arch Surg* 1964; 89: 695-700.
- Matolo NM, Albo D Jr. Gastrointestinal complications of collagen vascular diseases. Surgical implications. *Am J Surg* 1971; 122: 678-682.
- Bazin E. Leçons théoriques et cliniques sur la scrofule considérée en elle-même et dans ses rapports avec la syphilis, la dartre et l'arthritisme. 2nd ed. A. Delahaye, Paris 1861.
- Meyer U, Kleinheinz J, Handschel J, et al. Oral findings in three different groups of immunocompromised patients. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 153-158.
- Urman J, Lowenstein M, Abeles M, et al. Oral mucosal ulcerations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 58-61.
- Mutlu S, Richards A, Maddison P, et al. Gingival and periodontal health in systemic lupus erythematosus. *Community Dent Oral Epidemiol* 1993; 21: 158-161.
- Jaworski CP, Koudelka BM, Roth NA, Marshall KJ. Acute necrotising ulcerative gingivitis in a case of systemic lupus erythematosus. *J Oral Maxillofac Surg* 1985; 43: 43-46.
- Neville E, Graham PY, Brewis RA. Orogenital ulcers, SLE and hydralazine. *Postgrad Med J* 1981; 57: 378-379.
- Luce EB, Presti CF, Montemayor I, Crawford MH. Detecting cardiac valvular pathology in patients with systemic lupus erythematosus. *Spec Care Dent* 1992; 12: 193-197.
- Castrucci G, Alimandi L, Fichera A, et al. Changes in esophageal motility in patients with systemic lupus erythematosus: an esophageal manometric study. *Minerva Diet Gastro* 1990; 36: 3-7.
- Lapadula G, Muolo P, Semeraro F, et al. Esophageal motility disorders in the rheumatic diseases: a review of 150 patients. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 512-521.
- Montecucco C, Caporali R, Cobianchi F, et al. Antibodies to hnRNP protein A1 in systemic lupus erythematosus: clinical association with Raynaud's phenomenon and esophageal dysmotility. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 223-227.
- Brzozowski T, Marlicz K, Bartnik W. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Szczekliki A (red.). *Medycyna praktyczna, Kraków* 2011: 851-858.
- Medina F, Ayala A, Jara LJ, et al. Acute abdomen in systemic lupus erythematosus: the importance of early laparotomy. *Am J Med* 1997; 103: 100-105.
- Al-Hakeem MS, McMillen MA. Evaluation of abdominal pain in systemic lupus erythematosus. *Am J Surg* 1998;176: 291-294.
- Passam FH, Diamantis ID, Persinaki G, et al. Intestinal ischemia as the first manifestation of vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34: 431-441.
- Lee CK, Ahn MS, Lee EY, et al. Acute abdominal pain in systemic lupus erythematosus: focus on lupus enteritis (gastrointestinal vasculitis). *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 547-550.
- Chung HV, Ramji A, Davis JE, et al. Abdominal pain as the initial and sole clinical presenting feature of systemic lupus erythematosus. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 111-113.
- Luman W, Chua KB, Cheong WK, Ng HS. Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Singapore Med J* 2001; 42: 380-384.
- Mok MY, Wong RW, Lau CS. Intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus: an uncommon but important clinical manifestation. *Lupus* 2000; 9: 11-18.
- Malaviya AN, Sharma A, Agarwal D, et al. Acute abdomen in SLE. *Int J Rheum Dis*, 2011; 14: 98-104.
- Gunnarsson I, Kanerud L, Pettersson E, et al. Predisposing factors in sulphasalazine-induced? systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1089-1094.
- Gladman DD, Ross T, Richardson B, et al. Bowel involvement in systemic lupus erythematosus: Crohn's disease or lupus vasculitis? *Arthritis Rheum* 1985; 28: 466-470.
- Heckerling P, Urtubey A, Te J. Collagenous colitis and systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1995; 122: 71-72.
- Rustgi AK, Peppercorn MA. Gluten-sensitive enteropathy and systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1583-1584.
- Al-Mogairen SM. Lupus protein-losing enteropathy (LUPLE): a systematic review. *Rheumatol Int* 2011; 31: 995-1001.
- Tsutsumi A, Sugiyama T, Matsumura R, et al. Protein losing enteropathy associated with collagen diseases. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 178-181.
- Sunheimer RL, Finck C, Mortazavi S, et al. Primary lupus-associated protein-losing enteropathy. *Ann Clin Lab Sci* 1994; 24: 239-242.
- Pelletier S, Ekert P, Landi B, et al. Exudative enteropathy in disseminated lupus erythematosus. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1992; 28: 259-262.

33. Werner de Castro GR, Appenzeller S, Bértolo MB, Costallat LT. Protein-losing enteropathy associated with SLE: response to cyclophosphamide. *Rheumatol Int* 2005; 25: 135-138.
34. Weisman MH, McDanald EC, Wilson CB. Studies of the pathogenesis of interstitial cystitis, obstructive uropathy, and intestinal malabsorption in a patient with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1981; 70: 875-881.
35. Derk Ch. Schulz S. The Gastrointestinal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: A Survey of the Literature. *Open Autoimmun J* 2009; 1: 10-26.
36. Neshar G, Breuer GS, Temprano K, et al. Lupus-associated pancreatitis. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 260-267.
37. Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 436-441.
38. Matsumoto T, Kobayashi S, Shimizu H, et al. The liver in collagen diseases: pathologic study of 160 cases with particular reference to hepatic arteritis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Liver* 2000; 20: 366-373.
39. Yamasaki S, Origuchi T, Nakata K, et al. Autoimmune hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report. *Mod Rheumatol* 2004; 14: 169-173.
40. Caramaschi P, Biasi D, Botto M, et al. Liver involvement in systemic lupus erythematosus. *Recenti Prog Med* 1993; 84: 673-678.
41. van Hoek B. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. *Neth J Med* 1996; 48: 244-253.
42. Mok CC. Investigations and management of gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 741-766.
43. Hulsey M, Goldstein R, Scully L, et al. Anti-ribosomal P antibodies in systemic lupus erythematosus: a case-control study correlating hepatic and renal disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 74: 252-256.
44. Newbold KM, Allum WH, Downing R, et al. Vasculitis of the gall bladder in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1987; 6: 287-289.
45. Chwalińska-Sadowska H. Morphological and functional indexes of liver condition in systemic connective tissue diseases. *Reumatologia* 1978; 16: 129-133.
46. Chwalińska-Sadowska H, Milewski B, Nazarewicz T. Clinical and immunomorphological evaluation of pathological changes in the liver in collagenoses. *Mater Med Pol* 1976; 8: 421-428.
47. Chwalińska-Sadowska H, Milewski B, Małdyk H i wsp. Systemic lupus erythematosus or chronic active hepatitis- examples of diagnostic difficulties. *Reumatologia* 1980; 18: 173-182.
48. Chwalińska-Sadowska H, Milewski B, Małdyk H. Diagnostic troubles connected with differentiation of systemic lupus erythematosus against chronic active hepatitis. *Mater Med Pol* 1977; 9: 60-64.
49. Culp KS, et al. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 365-370.
50. Kamimura T, Mimori A, Takeda A, et al. Acute acalculous cholecystitis in systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. *Lupus* 1998; 7: 361-363.
51. Hall S, Axelson PH, Larson DE, et al. Systemic lupus erythematosus developing in patients with primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1984; 100: 388-389.
52. Li CH, Xu PS, Wang CY, Zou GL. Increased serum aminotransferases associated with anti-mitochondrial antibodies in systemic lupus erythematosus patients with autoimmune liver disease. *Clin Chim Acta* 2006; 365: 135-142.
53. Kadokawa Y, Omagari K, Matsuo I, et al. Primary sclerosing cholangitis associated with lupus nephritis: a rare association. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 911-914.
54. Chapman R, Cullen S. Etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3350-3359.