

## Zmiany osteolityczne w miednicy u pacjenta z agresywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów

*Osteolytic lesions in the pelvis of the patient with an aggressive form of psoriatic arthritis*

Iwona Dankiewicz-Fares, Katarzyna Kolossa, Barbara Kościelniak, Sławomir Jeka

Oddział Kliniczny Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. Jana Biziela w Bydgoszczy

**Słowa kluczowe:** łuszczycowe zapalenie stawów, zmiany osteolityczne, choroba nowotworowa, leczenie biologiczne.

**Key words:** psoriatic arthritis, osteolytic lesions, cancer, biological treatment.

### Streszczenie

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) jest przewlekłą chorobą zapalną. Występuje u 6–42% chorych na łuszczycę. Przyczyna zarówno ŁZS, jak i łuszczycy nie jest znana. W przebiegu ŁZS obserwuje się zapalenie błony maziowej, powstawanie nadżerek kostnych, osteolizę (palczków dalszych, dalszych nasad kości przedramienia czy kości nadgarstka), dochodzi do zmian destrukcyjnych z jednoczesną proliferacją. Występowanie zmian osteolitycznych w kościach biodrowych nie należy do typowego obrazu ŁZS.

W pracy przedstawiono przypadek 48-letniego mężczyzny z rozpoznaniem przed 10 laty ŁZS, leczącego się nieregularnie, u którego obserwowano ciężkie zaostrzenia choroby, postępujące wyniszczenie, zmniejszenie masy ciała, wysokie wykładniki stanu zapalnego oraz zmiany osteolityczne w kościach biodrowych sugerujące chorobę nowotworową. Przeprowadzono szeroką diagnostykę obrazową (wykonano m.in. badanie tomograficzne klatki piersiowej i jamy brzusznej, scyntyografię, pozytonową tomografię emisyjną), która nie potwierdziła procesu rozrostowego.

Ze względu na brak poprawy podczas leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby (metotreksat, cyklosporyna) zdecydowano o zastosowaniu leku biologicznego anty-TNF- $\alpha$  (infliksymab, a następnie adalimumab).

### Summary

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic, inflammatory disease. It occurs in 6 to 42% of patients suffering from psoriasis. The cause of both PsA and psoriasis is still unknown. In progressing PsA synovitis, bone erosion, osteolysis (distal phalanges, distal epiphyses of forearm and carpus bones) and new bone formation can be observed. PsA results in destructive abnormalities as well as simultaneous proliferation. The incidence of osteolytic abnormalities in iliac bone is not a typical sign of PsA.

In the paper the case of a 48-year-old man, who was diagnosed with PsA 10 years earlier is presented. The patient was treated irregularly. There occurred disease exacerbation, progressing devastation, decline in body mass, high inflammatory degree and osteolytic abnormalities in iliac bones that are usually associated with cancer. A wide imaging diagnosis had been carried out (KT of chest, KT of abdominal cavity, scintigraphy, PET), which did not confirm cancer development. Due to the lack of improvement during treatment with disease modifying drugs (methotrexate, cyclosporine), was decided to include biological agents for the treatment of anti TNF- $\alpha$  (infliximab, adalimumab).

### Wprowadzenie

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) należy do przewlekłych chorób zapalnych zaliczanych do grupy spondyloartropatii seronegatywnych. W populacji ogólnej czę-

stość występowania ŁZS ocenia się na 0,05–0,24% (rasa kaukaska), natomiast u chorych na łuszczycę występuje znacznie częściej i zależnie od cytowanego piśmiennictwa jest określana na 6–42% [1–3].

### Adres do korespondencji:

lek. Iwona Dankiewicz-Fares, Oddział Kliniczny Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. J. Biziela, ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz, e-mail: iwonafores@wp.pl

Praca wpłynęła: 22.11.2011 r.

Przyczyna ŁZS nie jest znana. W etiopatogenezie choroby brane są pod uwagę czynniki genetyczne, infekcyjne, urazy, stres, leki oraz używki [4, 5]. U chorych na ŁZS obserwuje się częstsze niż w populacji osób zdrowych występowanie genów układu HLA (HLA-B27, HLA-DR7, HLA-B17, HLA-Cw6, HLA-DR4). Około 40–48% pacjentów jest obciążonych wywiadem rodzinnym łuszczycy lub ŁZS [4, 6, 7].

W patogenezie choroby zasadnicze znaczenie przypisuje się takim cytokinom, jak TNF- $\alpha$  oraz interleukiny 1, 6 i 10 [8].

Moll i Wright w 1973 r. wyróżnili 5 postaci ŁZS: asymetryczną nielicznostawową, symetryczną wielostawową, z zajęciem stawów międzypaliczkowych dalszych, osiową (z zajęciem kręgosłupa i zazwyczaj jednostronnym zajęciem stawów krzyżowo-biodrowych) i okaleczającą [7].

W przebiegu ŁZS obserwuje się zapalenie błony maziowej, powstawanie nadżerek kostnych, osteolizy (palcików dalszych, dalszych nasad kości przedramienia czy kości nadgarstka), dochodzi do zmian destrukcyjnych z jednoczesną proliferacją i nowotworzeniem tkanki kostnej [9, 10].

## Opis przypadku

W pracy przedstawiono opis przypadku 48-letniego mężczyzny chorującego od 10 lat na łuszczycę i ŁZS o cechach postaci symetrycznej wielostawowej oraz postaci osiowej. U chorego stwierdzono zmiany destrukcyjne w obu stawach nadgarstkowych, przykurcze i podwichnięcia w stawach śródrečno-paliczkowych i międzypaliczkowych bliższych, ankylozę w stawach skokowo-piętowych oraz *sacroiliitis* IV stopnia w obu stawach krzyżowo-biodrowych. Dotychczasowy przebieg ŁZS u tego pacjenta był ciężki i charakteryzował się częstymi zaostrzeniami. W wywiadzie ponadto chory podał wieloletni nikotynizm.

Chory w ciągu 10 lat trwania choroby leczył się nieregularnie. Otrzymywał leki modyfikujące przebieg choroby (metotreksat, cyklosporynę, sulfasalazynę) oraz leki biologiczne (infliksymab, następnie adalimumab). Od czerwca 2007 r. do grudnia 2008 r. pacjent był leczony infliksymabem (Remicade) we wlewach 5 mg/kg m.c. Otrzymał w sumie 10 wlewów, ale z powodów rodzinnych przerwał leczenie. W kwietniu 2009 r. z uwagi na zaostrzenia choroby pacjent powtórnie został zakwalifikowany do leczenia biologicznego, tym razem otrzymał adalimumab (Humira), w dawce 40 mg s.c. co 2 tygodnie, łącznie z metotreksatem 20 mg/tydzień. W sierpniu 2009 r. po uzyskaniu poprawy pacjent ponownie przerwał leczenie z przyczyn rodzinnych.

W marcu 2010 r., z uwagi na ciężkie zaostrzenie procesu chorobowego, pacjent wymagał pilnej hospitalizacji. W dniu przyjęcia do szpitala chory zgłaszał dolegliwości bólowe i obrzęki wielu stawów, zmniejszenie masy ciała – ok. 8 kg w ciągu pół roku – oraz nasilenie zmian łuszczycowych. Chory poruszał się za pomocą kul łokciowych,

był wyniszczony. Występowały zaniki tkanki podskórnej oraz mięśniowej. Stwierdzono tkliwość i obrzęki wielu stawów, a zwłaszcza rąk, stóp i stawów kolanowych. Na skórze całego ciała znajdowały się rozsiane zmiany łuszczycowe.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono wysokie wartości wykładników ostrej fazy: OB 99 mm/h, CRP 92 mg/l. Występowała niedokrwistość (RBC 3,66 T/l, HGB 10,9 g/dl, HCT 33,8%) i nadpłytkowość (PLT 621 G/l). Badanie ogólne moczu wykazało białkomocz (80 mg/dl). Oznaczono dobową utratę białka, która wyniosła 0,39 g/dl. Występowały prawidłowe wartości stężenia kreatyniny i przesączania kłębuszkowego. W wykonanym proteinogramie stwierdzono hipalbuminię, hipergammaglobulinemię i podwyższone wartości  $\alpha_1$ - oraz  $\alpha_2$ -globulin.

W trakcie hospitalizacji pacjent miał wykonane badania ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej, w którym uwidoczniono kamień pęcherzyka żółciowego oraz zmianę ogniskową w głowie trzustki. Zdecydowano o wykonaniu tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej. Badanie to nie potwierdziło zmian w trzustce, ale ujawniło rozsiane zmiany osteolityczne w kościach biodrowych. Z tego powodu rozpoczęto diagnostykę w kierunku chorób nowotworowych dających przerzuty do kości. Wykluczono obecność szpiczaka mnogiego, wykonano TK klatki piersiowej oraz kolonoskopię i nie wykazano zmian. Podczas kolonoskopii pobrano wycinki histopatologiczne w kierunku amyloidozy. Oznaczono również PSA oraz gospodarkę wapniowo-fosforanową, uzyskując wyniki prawidłowe. Zdecydowano o wykonaniu scyntygrafii całego ciała. W badaniu trójfazowym okolicy miednicy nie stwierdzono typowych zmian dla procesu nowotworowego. W badaniu z użyciem Tc-99m nie wykazano patologicznych zmian ogniskowych o charakterze „meta”. Po konsultacji onkologicznej uznano, iż badaniem rozstrzygającym może być pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa (*positron emission tomography* – PET). To badanie także zostało wykonane i nie wykazało obecności procesu nowotworowego.

Badania histopatologiczne wycinków pobranych podczas kolonoskopii wykazało obecność rozsianych złogów amyloidu w błonie śluzowej jelita grubego.

## Omówienie

Łuszczycowe zapalenie stawów u 20% chorych stanowi proces postępujący, destrukcyjny, prowadzący do licznych powikłań [11]. Za czynniki złego rokowania przyjmuje się postać wielostawową lub okaleczającą, wczesny początek choroby, wywiad rodzinny w kierunku zapaleń stawów, płęć żeńską, niepowodzenie dotychczasowego leczenia, obecność antygenów HLA-B27, przyspieszony OB, obecność uszkodzeń stwierdzanych klinicznie lub na zdjęciach radiologicznych oraz utratę sprawności i obniżoną jakość życia [3, 12, 13].

U opisanego chorego ŁZS charakteryzowało się agresywnym i ciężkim przebiegiem.

Wieloletni nikotynizm, przewlekły proces zapalny, stosowanie leków immunosupresyjnych oraz biologicznych powodowało, że chorego należało traktować jako osobę o zwiększonym ryzyku rozwoju choroby nowotworowej. Stwierdzenie w badaniu TK jamy brzusznej zmian w miednicy sugerujących przerzuty nowotworowe wymagało szerokiej diagnostyki w celu wykrycia ewentualnego ogniska pierwotnego. Przeprowadzono diagnostykę różnicową w kierunku szpiczaka mnogiego oraz innych nowotworów dających przerzuty do kości.

Wśród nowotworów litych najczęściej przerzuty do kości są związane z obecnością raka gruczołu krokowego (70–75%), raka piersi (65–75%), raka tarczycy (50%), raka płuca (30–40%), czerniaka (15–40%) i raka nerki (20–25%). Przerzuty z przewagą zmian osteolitycznych występują w przebiegu szpiczaka, raka nerki, czerniaka, a o charakterze osteosklerotycznym – raka gruczołu krokowego i raka piersi [14].

Zmiany osteolityczne w kościach stwierdzane są także w przebiegu takich chorób metabolicznych, jak nadczynność przytarczyc czy tarczycy.

U opisanego chorego badanie tomografii komputerowej wskazało na obecność osteolizy w kościach biodrowych. Scyntygrafia i wykonane następnie badanie PET uwidoczniły w tym obszarze przewlekły proces zapalny. Oba badania nie wykazały natomiast cech przerzutów do miednicy. Uważa się, że badanie PET charakteryzuje się wysoką czułością w wykrywaniu przerzutów nowotworowych do kości, natomiast scyntygrafia pozwala na stwierdzenie ognisk osteolizy przy utracie wapnia rzędu 8–15%, a badania radiologiczne dopiero przy 45-procentowym odwapnieniu kości [15, 16]. Oceny scyntygrafii dokonuje się w kontekście innych badań diagnostycznych oraz obrazu klinicznego. W opisywanym przypadku zmiany były zlokalizowane głównie w okolicy stawów krzyżowo-biodrowych oraz pozostałych, zmienionych chorobowo stawów, co wskazywałoby na punkt wyjścia dla toczącego się w kości procesu zapalnego.

Do charakterystycznych cech ŁZS należy występowanie jednocześnie resorpcji kości i patologicznego tworzenia tkanki kostnej [17]. W badaniu histopatologicznym błony maziowej u chorych na ŁZS wykazano wzrost liganda receptora aktywującego czynnik jądrowy  $\kappa$ B (RANKL), który odgrywa podstawową rolę w procesie powstawania osteoklastów, a we krwi tych pacjentów stwierdzono podwyższony poziom prekursorów osteoklastów (OCP) [18].

W ŁZS często opisywane jest *osteitis* wykrywane za pomocą takich badań, jak rezonans magnetyczny (MR) czy scyntygrafia, która wykazuje, że dominującym objawem w tej chorobie jest zapalenie kości [18, 19].

Zapalenie kości w ŁZS należy różnicować z innymi chorobami z grupy spondyloartropatii seronegatywnych, m.in. z zespołem SAPHO, charakteryzującym się obecnością zapalenia stawów i kości z towarzyszącymi zmianami skórnymi: krostkowicą dłoni i stóp, tłuszczycą krostkową dłoni i stóp oraz trądzikiem [20, 21].

U opisanego pacjenta doszło do rozwoju groźnego, źle rokującego powikłania, jakim jest amyloidoza wtórna. Według danych z piśmiennictwa powikłanie to występuje u 7–9% chorych na ŁZS [22].

Po wykluczeniu procesu nowotworowego u chorego, ciężki stan pacjenta, agresywna postać ŁZS, stwierdzenie amyloidozy wtórnej oraz skuteczność wcześniejszego leczenia biologicznego wpłynęły na podjęcie decyzji o ponownym dołączeniu do leczenia adalimumabu w dawce 40 mg podskórnie, co 2 tygodnie. Po dwóch podaniach leku, w odstępie dwóch tygodni, uzyskano poprawę w zakresie bolesności i obrzęków stawów oraz zmian skórnych.

#### Piśmiennictwo

1. Gladman D, Brockmank J. Psoriatic arthritis. Expert Opin Investig Drugs 2000; 9: 1511-1522.
2. Gladman D, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis and psoriasis: classification, clinical features, pathophysiology, immunology, genetics. Ann Rheum Dis 2005; 64: 14-17.
3. Przepiera-Będzak H, Brzosko M. Łuszczycowe zapalenie stawów. W: Wielka Interna, t. 9, Puszczewicz M (red.). Medical Tribune, Warszawa 2010; 259-264.
4. Nograles KE, Brasington RD, Bowcock AM. New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic arthritis. Nat Clin Pract Rheumatol 2009; 5: 83-91.
5. Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CE, et al. Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. Ann Rheum Dis 2008; 67: 672-676.
6. Mease PJ, Helliwell PS. Atlas of Psoriatic Arthritis. Springer, London 2008.
7. Myers A, Kay LJ, Lynch SA, et al. Recurrence risk for psoriasis and psoriatic arthritis within sibships. Rheumatology 2005; 44: 773-776.
8. Coca A, Ritchlin CT. Psoriatic arthritis: A disease in full. J Musculoskeletal Med 2011; 28: 95-101.
9. Dalbeth N, Pool B, Smith T, et al. Circulating mediators of bone remodeling in psoriatic arthritis: implications for disordered osteoclastogenesis and bone erosion. Arthritis Res Ther 2010; 12: R164.
10. Mensah KA, Schwarz EM, Ritchlin CT. Altered bone remodeling in psoriatic arthritis. Curr Rheumatol Rep 2008; 10: 311-317.
11. Strauss EJ, Alfonso D, Baidwan G, et al. Orthopedic manifestations and management of psoriatic arthritis. Am J Orthop 2008; 37: 138-147.
12. Zimmermann-Górska I, Szechiński J, Kwiatkowska B. Zapalenia stawów z zajęciem stawów kregostupa. W: Choroby wewnętrzne. Szczekliak A. (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2011; 1795-1811.
13. Pipitone N, Kingsley GH, Manzo A, et al. Current concepts and new developments in the treatment of psoriatic arthritis. Rheumatology 2003; 42: 1138-1148.

14. Drosik K, Krzakowski M, Jarosz J i wsp. Bisfosfoniany w zapobieganiu i kontroli zdarzeń kostnych u chorych z przerzutami nowotworów złośliwych do kości. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2006; 4: 152-164.
15. Ozulker T, Kucukoz Uzun A, Ozulker F, et al. Comparison of (18)F-FDG-PET/CT with (99m) Tc-MDP bone metastases in cancer patients. *Nukl Med Commun* 2010; 31: 597-603.
16. Matryba M, Wisłowska M. Zastosowanie scyntygrafii w reumatologii. *Reumatologia* 2009; 47: 290-299.
17. Mensah KA, Schwarz EM, Ritchlin CT. Altered bone remodeling in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10: 311-317.
18. Ritchlin CH, Hellwell P. Psoriatic Arthritis: From Leeds to the Lime-light. [www.the-rheumatologist.org](http://www.the-rheumatologist.org).
19. Tan AL, McGonagle D. Psoriatic arthritis: correlation between imaging and pathology. *Joint Bone Spine* 2010; 77: 206-211.
20. Przepiera-Będzak H, Brzosko I. Zespół SAPHO. W: *Wielka interna*, t. 9, Puszczewicz M (red.). Medical Tribune, Warszawa 2010; 268-270.
21. Zielińska A, Rupiński R, Filipowicz-Sosnowska A. Zespół SAPHO – odmienność przebiegu – trudności diagnostyczne. *Reumatologia* 2006; 44: 213-219.
22. Filipowicz-Sosnowska A. Skrobiawica. W: *Reumatologia kliniczna*. Zimmermann-Górska I (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008; 837-842.