

Współistnienie ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów i amyloidozy AL

Severe rheumatoid arthritis complicated by AL amyloidosis

Lidia Fornalska¹, Jędrzej Lewandowski², Paweł Hrycaj^{1,3}

¹Oddział Reumatologii Szpitala im. Teodora Dunina w Kościanie, ordynator Oddziału dr hab. med., prof. UM Paweł Hrycaj

²Oddział Ortopedyczny Szpitala im. Teodora Dunina w Kościanie, ordynator Oddziału lek. Jędrzej Lewandowski

³Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej Katedry Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, kierownik Zakładu dr hab. med., prof. UM Paweł Hrycaj

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, amyloidoza AL.

Key words: rheumatoid arthritis, amyloidosis AL.

Streszczenie

U blisko 60% chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) może rozwijać się amyloidoza AA związana z gromadzeniem się w tkankach surowiczego amyloidu A (SAA). W pracy przedstawiono rzadki przypadek współistnienia amyloidozy AL i ciężkiej postaci RZS u 53-letniej kobiety. U chorej obserwowano oporność na standardowe leczenie farmakologiczne RZS, przyspieszoną progresję radiologiczną, obustronne powiększenie ślinianek z obecnością złogów amyloidu, brodawczakowate zmiany skórne na powiekach, w przewodach słuchowych zewnętrznych i na sromie. W krótkiej dyskusji przedstawiono podobieństwa i różnice między przedstawionym przypadkiem a podobnym przypadkiem opisanym wcześniej.

Summary

In nearly 60% of patients with rheumatoid arthritis (RA) systemic AA amyloidosis may develop which results from tissue accumulation of serum amyloid A. In this paper we present a 53-year old woman with severe RA complicated by AL amyloidosis. Refractory RA, rapid radiological progression, bilateral parotid enlargement caused by amyloid deposits, papillomatous changes on eyelids, in external ear ducts, and in the genital region were the clinical hallmarks. We briefly discuss this case in view of a similar case reported earlier, pointing out similarities and differences.

Wstęp

Amyloidozy są grupą chorób o różnym podłożu, charakteryzujących się zewnątrzkomórkowym gromadzeniem białek, prowadzącym do postępującego zaburzenia funkcji narządów. W skład amyloidu może wchodzić ok. 20 różnych białek, których wspólne cechy to: eozynofilia w barwieniu hematoksyliną i eozyną, jasnozielona fluorescencja w mikroskopie polaryzującym po barwieniu czerwienią Kongo, drugorzędowa struktura β -spiralii oraz rozpuszczalność w roztworach wodnych

i o niskiej sile jonowej [1]. Wyróżnia się 5 głównych typów amyloidozy – układowy, dziedziczny, ośrodkowy, oczny i zlokalizowany. W grupie amyloidoz układowych najczęstsza amyloidoza AL wiąże się z nadprodukcją łańcuchów lekkich immunoglobulin (gammapatie). Reumatoidalnemu zapaleniu stawów (RZS) najczęściej towarzyszy amyloidoza AA, związana z wysoką aktywnością procesu zapalnego i odkładaniem się w tkankach białek ostrej fazy, głównie amyloidu surowiczego A (56% przypadków amyloidozy w przebiegu RZS), która często przebiega subklinicznie [2]. Poniżej przedstawio-

Adres do korespondencji:

dr hab. med., prof. UM Paweł Hrycaj, Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, ul. Przybyszewskiego 39, 60-356 Poznań, tel. +48 61 854 72 10, faks +48 61 854 72 13, e-mail: phrycaj@ump.edu.pl

no przypadek współistnienia amyloidozy AL i RZS o ciężkim przebiegu.

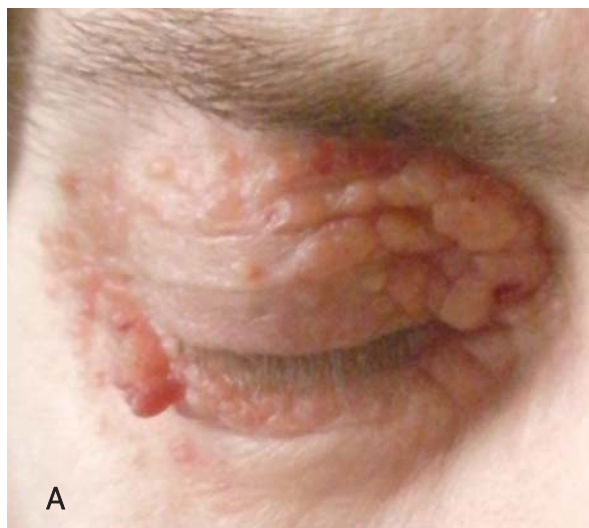
Opis przypadku

Chora, A.A., lat 53, została przyjęta na Oddział Reumatologii SPZOZ w Kościanie w kwietniu 2008 r., od 6 lat była leczona z powodu RZS (w leczeniu stosowano niesteroidowe leki przeciwzapalne – NLPZ, glikokortykosteroidy i sulfasalazynę). Przedmiotowo w dniu przyjęcia stwierdzono zmiany skórne na powiekach, brodawczakowate wyrośla w przewodach słuchowych zewnętrznych, obustronne symetryczne powiększenie ślinianek (ryc. 1) oraz zaawansowane zmiany stawowe odpowiadające RZS z zajęciem drobnych stawów rąk i stóp, stawów nadgarstkowych, łokciowych, kolanowych i barkowych.

Badania pracowniane wykazały podwyższone wskaźniki ostrej fazy (OB 48 mm/godz., CRP 83 mg/l), niedokrwistość typu choroby przewlekłej i nieznaczną leukocyturię. Badania biochemiczne nie wykazały istotnych odchyśleń od normy, nie stwierdzono w surowicy chorej obecności czynnika reumatoidalnego ani przeciwciał anti-CCP. Zapis EKG był prawidłowy. W radiogramie klatki piersiowej stwierdzono cechy rozedmy, powiększenie serca i obecność zagęszczeń w dolnym prawym płacie nad przeponą. Z uwagi na obecność zmian w mięszu płucnym chora była konsultowana przez pulmonologa, który ocenił zmiany jako zwłóknienie po przebyłym zapaleniu i zalecił kontrolne zdjęcie za 3 miesiące. Radiogramy kręgosłupa piersiowego nie wy-

kazały zmian. W radiogramach stawów kolanowych widoczny był znaczny zanik kostny, w stawach rąk znaczny zanik kostny okotostawowy, nadżerki oraz liczne torbielowate przejaśnienia w kościach nadgarstka, niekształcony wyrostek rylcowaty prawej kości łokciowej i podwichnięte stawy międzypaliczkowe II i III palca obu rąk. Badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej nie wykazało zmian. W USG ślinianek przyusznych stwierdzono po stronie prawej obecność zmiany hipoechogenicznej, dobrze odgraniczonej, o średnicy ok. 23 mm, w lewej śliniance obecna była podobna dobrze odgraniczona zmiana hipoechogenna o średnicy 26 mm.

Podczas pobytu chorej na Oddziale przeprowadzono konsultację ortopedyczną (zalecono wykonanie synowektomii prawego stawu kolanowego) i laryngologiczną (rozpoznanie: obustronny guz przyusznic – podejrzenie torbieli; wskazane leczenie operacyjne). Przerwano leczenie sulfasalazyną i wdrożono terapię metotreksatem w dawce 20 mg raz w tygodniu, utrzymano glikokortykoterapię (8 mg/dobę metylprednizolonu) i leczenie NLPZ (300 mg/dobę ketoprofenu). W czerwcu 2008 r. chora została przyjęta na Oddział Ortopedyczny Szpitala w Kościanie, gdzie wykonano synowektomię prawego stawu kolanowego. Miesiąc później chora została ponownie przyjęta na Oddział Reumatologii. Nadal utrzymywała się wysoka kliniczna aktywność choroby, podwyższony OB i zwiększone stężenie surowicze CRP oraz niedokrwistość typu choroby przewlekłej. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej stwierdzono powiększenie wątroby, w USG stawów kolano-



A



B

Ryc. 1. Brodawczakowate zmiany na powiekach chorej (A), podobne zmiany obecne w przewodzie słuchowym zewnętrznym i powiększenie ślinianki przyusznej związane z akumulacją złogów amyloidu (B).
Fig. 1. Papillomatous changes on patient's eyelids (A), similar changes present in external ear ducts, and enlargement of parotid gland due to accumulation of amyloid deposits (B).

wych wykazano obecność dużej ilości płynu w lewym stawie kolanowym oraz dużą torbiel podkolanową, schodzącą do połowy łydki, wypełnioną niewielką ilością płynu i ziarniną reumatoidalną. Kontynuowano dotychczasowe leczenie farmakologiczne z niewielkimi modyfikacjami dawek leków. We wrześniu 2008 r. chora przebywała w Klinice Otolaryngologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, gdzie wykonano biopsję ślinianki – badanie histopatologiczne wykazało obecność złogów amyloidu.

Podczas kolejnego pobytu na Oddziale Reumatologicznym (październik 2008 r.) stwierdzono utrzymywanie się wysokiej klinicznej aktywności choroby, znacznie podwyższony OB i zwiększone stężenie CRP oraz niedokrwistość typu choroby przewlekłej. Stwierdzono także białkomocz z obecnością białka Bence-Jonesa oraz obecność łańcuchów lekkich immunoglobulin w moczu (łańcuch lekki κ 2230,0 mg/l, N < 7,1, łańcuch lekki λ < 4,03 mg/l, N < 3,9). W immunoelektroforezie białek surowicy białko całkowite 52,0 g/l, albumina 56,7% (29,48 g/l), globulina α_1 7,2% (3,74 g/l), globulina α_2 16,4% (8,53 g/l), globulina β_1 7,8% (4,06 g/l), globulina β_2 3,1% (1,61 g/l), globulina γ 8,8% (4,58 g/l), stwierdzono obecność frakcji odpowiadającej białku monoklonalnemu. Immunoglobulina G obecna była w stężeniu 4,11 g/l, immunoglobulina A 0,35 g/l, immunoglobulina M 0,31 g/l, łańcuch lekki κ 1,55 g/l, łańcuch lekki λ 0,38 g/l, κ/λ 4,09 g/l. Technika immunofiksacji stwierdziła obecność wolnego łańcucha lekkiego κ – wysunięto podejrzenie choroby łańcucha lekkiego.

Ze względu na planowany zabieg wycięcia torbieli podkolanowej po konsultacji ortopedycznej wykonano badanie metodą rezonansu magnetycznego (NMR) dołu podkolanowego lewego z podaniem kontrastu, które wykazało w okolicy lewego dołu podkolanowego rozległą policykliczną masę litą rozciągającą się ku dołowi do połowy goleni, z obecnością obszarów torbielowatych, wnioskującą do jamy stawowej i powodującą częściową destrukcję kostną powierzchni przyśrodkowych kłykci kości udowej oraz powierzchni tylnej kłykcia przyśrodkowego – wysunięto podejrzenie *synovioma malignum*. Badanie histopatologiczne wycinka guza lewego dołu podkolanowego nie wykazało jednak cech rozrostu nowotworowego – obraz odpowiadał ziarninie reumatoidalnej.

W grudniu 2008 r. stan chorej znacznie się pogorszył, wystąpiła nasilona duszność, uogólnione obrzęki kończyn i tułowia, pojawiły się zmiany brodawczakowate na sromie oraz bóle kręgosłupa. W lutym 2009 r. chora była bez większej poprawy leczona na oddziale chorób wewnętrznych, a dwa tygodnie po wypisaniu do domu zmarła. Nie przeprowadzono badania pośmiertnego.

Omówienie

W opisanym przypadku uwagę zwraca utrzymująca się wysoka aktywność kliniczna choroby, słaba odpowiedź na standardowe leczenie farmakologiczne (w tym glikokortykosteroidy i metotreksat) oraz przyspieszona progresja radiologiczna (nakładanie się zmian RZS i zmian kostnych w przebiegu amyloidozy?).

Tabela I. Porównanie przypadku amyloidozy AL o przebiegu przypominającym RZS (Katoh i wsp.) oraz przypadku współistnienia RZS i amyloidozy AL (Fornalska, Lewandowski, Hrycaj)

Table I. AL Amyloidosis Mimicking Rheumatoid Arthritis (Katoh et al.) vs. rheumatoid arthritis complicated by AL amyloidosis (Fornalska, Lewandowski, Hrycaj)

Objaw	Katoh i wsp. [3]	Fornalska, Lewandowski, Hrycaj
pleć, wiek (lata)	M, 64	K, 53
przebieg choroby	postępujący, początkowo z zajęciem stawów rąk, następnie symetryczne zajęcie innych stawów obwodowych, sztywność poranna, ból, bolesność, obrzęk, obustronny zespół cieśni nadgarstka, szybka progresja zmian w ciągu kilku miesięcy	postępujący, początkowo z zajęciem stawów rąk, następnie symetryczne zajęcie innych stawów obwodowych, sztywność poranna, ból, bolesność, obrzęk, początkowo dość łagodny przebieg, po kilku latach przyspieszona progresja zmian
wskaźniki ostrej fazy	prawidłowe	OB i CRP □□□
autoprzeciwiata	RF i aCCP nieobecne	RF i aCCP nieobecne
badania obrazowe	nasilony zanik kostny, liczne torbiele w strukturze kostnej, duże nadżerki (stawy barkowe)	nasilony zanik kostny, liczne torbiele w strukturze kostnej, duże nadżerki (stawy kolanowe)
zmiany stawowe	złogi amyloidu?	ziarnina reumatoidalna
zajęcie narządów wewnętrznych	niezajęte	nerki, wątroba?, płuca?, serce?

Występujące u chorej powiększenie ślinianek, „brodawczakowate” zmiany skórne na powiekach, w przewodach słuchowych zewnętrznych i na sromie opisywano wcześniej u chorych na amyloidozę typu AL. Należy podkreślić, że przypadki współistnienia RZS i amyloidozy AL są rzadkie, a dostępne piśmiennictwo nader ubogie. Katoh i wsp. w 2008 r. opisali przypadek amyloidozy AL przypominającej obrazem klinicznym RZS [3]. Mimo pewnych podobieństw, opisany przypadek różnił się od przypadku chorej przedstawionej w tej pracy (tab. I). Współistnienie RZS i amyloidozy typu AL znacznie pogarsza rokowanie i związane jest z opornością na standardowe leczenie RZS. Mimo postępów w terapii RZS, nie udało się znacząco wydłużyć życia chorych na RZS powikłane amyloidozą AA [4, 5]. Nowsze obserwacje wskazują jednak, że amyloidozę AA może się cofać u chorych skutecznie leczonych lekami biologicznymi [6, 7]. Przepuszczalnie terapia biologiczna nie byłaby skuteczna w przypadku amyloidozy AL z uwagi na inny patomechanizm choroby.

Piśmiennictwo

1. Klimowicz K. Skrobiawica a choroby reumatoidalne. *Problemy Lekarskie* 2006; 45: 77-80.
2. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, et al. Amyloidosis is frequently undetected in patients with rheumatoid arthritis. *Amyloid* 2008; 15: 262-268.
3. Katoh N, Tazawa K, Ishii W, et al. Systemic AL amyloidosis mimicking rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2008; 47: 1133-1138.
4. Immonen K, Finne P, Hakala M, Kautiainen H, et al. No improvement in survival of patients with amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases – data from the Finnish national registry for kidney diseases. *J Rheumatol* 2008; 35: 1334-1338.
5. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, et al. Amyloidosis as a cause of death in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 408-413.
6. Kuroda T, Wada Y, Kobayashi D, et al. Effective anti-TNF-alpha therapy can induce rapid resolution and sustained decrease of gastroduodenal mucosal amyloid deposits in reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19797512.
7. Kuroda T, Otaki Y, Sato H, et al. A case of AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis effectively treated with Infliximab. *Rheumatol Int* 2008; 28: 1155-1159.