

Zespół twardzinopodobny w przebiegu pierwotnej marskości żółciowej wątroby

Scleroderma-like syndrome in a patient with primary biliary cirrhosis

Lidia Fornalska¹, Paweł Hrycaj²

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

²Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej, Katedra Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Zakładu dr hab. med., prof. UM Paweł Hrycaj

Słowa kluczowe: zespół twardzinopodobny, pierwotna marskość żółciowa wątroby.

Key words: scleroderma-like syndrome, primary biliary cirrhosis.

Streszczenie

Pierwotna marskość żółciowa wątroby jest przewlekłym, autoimmunologicznym schorzeniem wątroby o niejasnej etiopatogenezie, charakteryzującym się postępującym niszczeniem międzypłacikowych przewodów żółciowych, czego konsekwencją są: żółtaczką, marskością i niewydolnością wątroby. W przebiegu takiej marskości opisano liczne objawy skórne, m.in. świąd i przeczasy, ciemniejsze zabarwienie skóry, objaw Raynauda, twardzinę układową, twardzinę zlokalizowaną (*morphea*), liszaj twardzinowy i zanikowy, ziarniniaka obrączkowatego i atypową pokrzywkę. W pracy opisano przypadek chorej na pierwotną marskość żółciową wątroby z towarzyszącym zespołem zmian skórnych przypominających twardzinę układową.

Wstęp

Pierwotna marskość żółciowa wątroby (PMŻW) jest przewlekłym, autoimmunologicznym schorzeniem wątroby, charakteryzującym się postępującym niszczeniem międzypłacikowych przewodów żółciowych. Ostatecznie dochodzi do zaniku przewodów żółciowych, którego konsekwencją są: żółtaczką, marskością i niewydolnością wątroby. Patogeneza PMŻW jest złożona i nie do końca wyjaśniona. W rozwoju choroby bierze się pod uwagę: czynniki środowiskowe, czynniki genetyczne (HLA-DR8, HLA-DPB1), drobnoustroje i związki chemiczne indukujące zjawisko mimikry molekularnej,

Summary

Primary biliary cirrhosis (PBC) is a chronic, progressive autoimmune disease of the liver marked by slow progressive destruction of the small interlobular bile ducts that leads to cholestasis, jaundice, liver cirrhosis and liver failure. Various skin manifestations have been described in patients with PBC including pruritus, skin excoriations, skin hyperpigmentation, scleroderma, morphea, lichen sclerosus et atrophicus, granuloma annulare, and atypical urticaria. In this paper we present a case of a 34-year old woman with PBC accompanied by scleroderma-like skin syndrome.

przeciwciała przeciwmitochondrialne i autoreaktywne komórki T, kwasy żółciowe, płęć żeńską i mikrochimerizm płodowy [1, 2].

W leczeniu PMŻW stosuje się kwas ursodeoksycholowy, budesonid (w połączeniu z kwasem ursodeoksycholowym), glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyna A, mykofenolan mofetilu, metotreksat, chlorambucyl), penicylaminę, kolchicynę, sylimarynę, bezafibrat i przeszczep wątroby, jednak tylko stosowanie kwasu ursodeoksycholowego i przeszczep wątroby mają znaczący wpływ na przebieg choroby i przeżycie chorych [1, 2]. W przebiegu pierwotnej marskości żółciowej wątroby opisano liczne objawy

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

skórne, m.in. świąd i przeczasy, ciemniejsze zabarwienie skóry, objaw Raynauda, twardzinę układową, twardzinę zlokalizowaną (*morphea*), liszaj twardzinowy i zanikowy, ziarniniaka obrączkowatego i atypową pokrzywkę [3–5]. Poniżej opisano przypadek chorej na pierwotną marskość żółciową wątroby z towarzyszącym zespołem zmian skórnych przypominających twardzinę układową.

Opis przypadku

Chora K.S., lat 34, została przyjęta na Oddział Reumatologii SPZOZ w Kościanie w styczniu 2009 r. W wywiadzie odnotowano: utrzymujące się od kilku lat zmiany skórne o typie erythrodermii z towarzyszącym pogrubieniem i stwardnieniem skóry kończyn i tułowia, objaw Raynauda i uporczywy świąd skóry. Chora była wcześniej hospitalizowana na Oddziale Gastroenterologii, gdzie na podstawie badań serologicznych i biopsji wątroby rozpoznano autoimmunologiczne zapalenie wątroby. W wywiadzie astma oskrzelowa o łagodnym przebiegu i nadciśnienie tętnicze.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono utrzymującą się podwyższoną aktywność surowiczą enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, GGTP, alkaliczna fosfataza) i okresowo zwiększone stężenie bilirubiny w surowicy. W badaniu przedmiotowym stwierdzono erythrodermię z ogniskami przebarwienia skóry, równomierne pogrubienie i stwardnienie skóry kończyn i tułowia, brak wykładników klinicznych zapalenia stawów, brak innych istotnych odchyleń w badaniu przedmiotowym. Badania pracowniane wykazały podwyższony OB (42 mm/godz.) przy prawidłowym stężeniu surowiczym CRP (2 mg/l), leukocytozę (10,1 G/l) z neutrofilią (76,3%), nadpłytkowość (404 G/l), podwyższoną aktywność surowiczą AlAT (113 j./l), AspAT (89 j./l), GGTP (164 j./l) i fosfatazy alkalicznej (450 j./l), prawidłową aktywność surowiczą kinazy kreatynowej (63 j./l). W badaniach immunochemicznych stwierdzono prawidłowe stężenie surowicze TSH, ujemne wyniki badań serologicznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, nieobecne: czynniki reumatoidalne, przeciwciała przeciwcytrulinowe, przeciwciała przeciwjądrowe w teście immunofluorescencji pośredniej, przeciwciała przeciw antygenom RNP/Sm, Sm, SS-A, SS-B, Scl-70, Jo-1, przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów (ANCA). Badanie metodą immunofluorescencji na bloku 6-tkankowym IIF wykazało brak przeciwciał przeciw komórkom mięśni gładkich (ASMA), komórkom okładzinowym (APCA), komórkom mięśnia sercowego (HMA) i aktynie (ACTIN), potwierdziło natomiast obecność przeciwciał antymitochondrialnych (AMA) w wysokim mianie (powyżej 1 : 500). Badanie przeciwciał przeciwko poszczególnym antygenom wątrobowym wykazało brak przeciwciał przeciw

antygenom LC-1, LKM-1 i SLA/LP, silnie dodatni (+++) wynik badania w kierunku przeciwciał AMA-M2.

W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej uwidoczniło się wątrobę prawidłowej wielkości o niejednorodnej echogeniczności, z hiperechogenicznymi pasmami, zwłaszcza w lewym płacie, inne narządy jamy brzusznej sonograficznie nie wykazywały zmian. W leczeniu stosowano kwas ursodeoksycholowy, sukralfat, pantoprazol, asparaginian ornityny, timonacil, cetyryzynę, fumaran formoterolu, cyklezonid i ramipril.

Omówienie

Opisano liczne przypadki twardziny układowej z towarzyszącą przewlekłą marskością żółciową wątroby [6–9], w przebiegu której obserwuje się szerokie spektrum towarzyszących zmian skórnych, w tym zmian twardzinopodobnych. W opisanym przypadku o ile niektóre z objawów klinicznych (uogólnione stwardnienie skóry, objaw Raynauda) mogły nasuwać podejrzenie twardziny, o tyle inne (erythrodermia, nasilony świąd skóry) były nietypowe i praktycznie niespotykane w przebiegu twardziny. Brak innych objawów klinicznych twardziny oraz brak typowych dla twardziny i innych chorób układowych tkanki łącznej autoprzeciwciał, przy jednoczesnym stwierdzeniu w dwóch testach serologicznych obecności wysokich mian charakterystycznych dla przewlekłej marskości żółciowej wątroby przeciwciał przeciwmitochondrialnych, wydaje się potwierdzać hipotezę, że obserwowane zmiany skórne rozwinęły się w związku z tą marskością. Warto pamiętać, że nietypowe zmiany skórne, przypominające twardzinę u chorych z utrzymującą się podwyższoną aktywnością surowiczą enzymów wątrobowych i cechami cholestazy, są wskazaniem do przeprowadzenia diagnostyki różnicowej w kierunku pierwotnej marskości żółciowej wątroby.

Piśmiennictwo

1. Kumagi T, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 1.
2. Kumagi T, Onji M. Presentation and diagnosis of primary biliary cirrhosis in the 21st century. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 243-259.
3. Koulaouzidis A, Bhat S, Moschos J. Skin manifestations of liver diseases. *Ann Hepatol* 2007; 6: 181-184.
4. Bergasa NV. Pruritus in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and therapy. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 385-406.
5. Koulentaki M, Ioannidou D, Stefanidou M, et al. Dermatological manifestations in primary biliary cirrhosis patients: a case control study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 541-546.
6. Jakes-Ocampo J, Atisha-Fregoso Y, Llorente L. Systemic sclerosis associated with primary biliary cirrhosis (Reynolds' syndrome) in a pair of siblings. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 793.
7. Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M, et al. Clinical features and

prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut* 2006; 55: 388-394.

8. Katsuta Y, Higashi H, Zhang XJ, et al. Association of limited scleroderma and pulmonary hypertension in a patient with primary biliary cirrhosis. *J Nippon Med Sch* 2005; 72: 230-235.
9. Watt FE, James OF, Jones DE. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study. *QJM* 2004; 97: 397-406.