

## Cyklosporyna A w leczeniu choroby Stilla

### *Cyclosporin A in the treatment of adult onset Still's disease*

Krzysztof Prajs, Jacek Fliciński, Marek Brzosko

Klinika Reumatologii, Pomorska Akademia Medyczna, kierownik Kliniki dr hab. med. Marek Brzosko

**Słowa kluczowe:** cyklosporyna A, choroba Stilla u dorosłych, leczenie.

**Key words:** cyclosporin A, adult onset Still's disease, treatment.

#### Streszczenie

Choroba Stilla jest jedną z postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. U chorych, u których objawy występują po 16. roku życia, określa się ją jako chorobę Stilla z początkiem w wieku dorosłym (*adult onset Still's disease*), która jest jedną z nietypowych postaci reumatoidalnego zapalenia stawów. Opisano przypadek 43-letniego mężczyzny, u którego w maju 2003 r. rozpoznano chorobę Stilla na podstawie kryteriów Yamaguciego. Leczenie glikokortykosteroidami w monoterapii, a następnie w skojarzeniu z azatiopryną nie było skuteczne. Ustąpienie objawów choroby uzyskano dopiero po zastosowaniu cyklosporyny A (CsA). Remisja utrzymuje się do chwili obecnej. W piśmiennictwie medycznym w leczeniu w pierwszej kolejności zalecany jest metotreksat (Mtx). Wydaje się, że CsA może być dobrą alternatywą dla chorych leczonych Mtx z powodu choroby Stilla.

#### Wstęp

Choroba Stilla jest jedną z postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. U chorych, u których pierwsze objawy występują przed 16. rokiem życia, określa się ją jako chorobę Stilla z początkiem w wieku dorosłym (*adult onset Still's disease*), która jest jedną z nietypowych postaci reumatoidalnego zapalenia stawów [1]. Po raz pierwszy objawy choroby Stilla występujące u dorosłych chorych opisał Bywaters w 1971 r. [2].

Etiopatogeneza tej jednostki chorobowej do tej pory nie jest poznana. Bierze się pod uwagę wpływ infekcji wirusowych (np. różyczki, świnki, cytomegalii, Epstein-Barr, Coxsackie, wirusowego zapalenia wątroby

#### Summary

Still's disease is a subset of arthritis which usually appears before the age of 16 (juvenile onset Still's disease). In subjects who are over 16 it is classified as adult onset Still's disease. This report describes a 43-year-old male patient diagnosed with Still's disease according to Yamaguchi criteria (May 2003). The treatment with glycocorticosteroids in monotherapy and also combined with azathioprine was unsuccessful. The remission that lasts until now was achieved after cyclosporine A (CsA) was introduced. According to the literature methotrexate (Mtx) is recommended as the first choice medication. CsA seems to be a reasonable alternative to methotrexate in Still's disease.

typu B i C) i bakteryjnych (np. *Mycoplasma pneumonia*, *Chlamydia pneumonia*, *Yersinia enterocolitica*, *Borrelia burgdorferi*), a także predyspozycje genetyczne (związek z antygenami zgodności tkankowej: HLA-B14, B17, B18, B35, DR2, DR7) [3].

#### Opis przypadku

Mężczyzna, lat 43, został przyjęty w maju 2003 r. do Kliniki Chorób Zakaźnych PAM z powodu utrzymującej się ciepłoty ciała powyżej 39°C. Występował także silny ból głowy, lewego stawu biodrowego, gardła oraz mięśni ud. W badaniach dodatkowych wykonanych w trakcie przyjęcia pacjenta do kliniki stwierdzono: HB – 12,8 g/dl, E – 4,21 T/l, L – 9,8 G/l, ze zdecydowaną przewagą granu-

---

#### Adres do korespondencji:

lek. Krzysztof Prajs, Klinika Reumatologii, Pomorska Akademia Medyczna, ul. Unii Lubelskiej 1, Szczecin 71-252, tel. +48 91 425 33 40, faks +48 91 425 33 44, e-mail: prajskr@sci.pam.szczecin.pl

locytów obojętnochłonnych (76,4%), przyspieszony OB (74 mm/godz.), podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) – 94,4 mg/l oraz fibrynogenu – 926 mg/dl. Wskaźniki czynności wątroby i nerek były prawidłowe.

Posiewy moczu, krwi, stolca były ujemne. W posiewie z jamy nosowej i ustnej stwierdzono tylko obecność flory fizjologicznej. Nie stwierdzono obecności antygenu HBsAg, przeciwciał przeciw HCV, CMV w klasie IgM, EBV, HIV, *Borrelia burgdorferi* w klasie IgG i IgM. Odczyn Widala był ujemny.

W badaniach obrazowych (zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej, zatok, tomografia komputerowa stawów biodrowych, ultrasonografia gruczołu tarczowego oraz jąder) nie znaleziono istotnych odchyłań od stanu prawidłowego. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej została uwidoczniła nieznacznie powiększona śledziona. Nie stwierdzono obecności markerów nowotworowych, przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA), przeciwciał przeciwkardiolipinowych (aCL), przeciwciał przeciw cytoplazmatycznej rybonukleinie (SS-A), przeciwciał przeciw jądrowej rybonukleinie (SS-B) i czynnika reumatoidalnego (RF). Pomimo zastosowanego leczenia (antybiotykoterapia, leki objawowe) stan pacjenta stopniowo się pogarszał. W badaniach kontrolnych stwierdzono płyn w jamie osierdza, opłucnowej i otrzewnowej oraz powiększenie wątroby i śledziona. W badaniach obserwowano: leukocytozę (13,1 G/l) z granulocytozą (61,6%), małopłytkowość (69 G/l), wzrost stężenia kreatyniny (1,8 mg/dl), aminotransferazy alaninowej ALAT (60 j./l).

Po dołączeniu do terapii glikokortykosteroidów (puls metylprednizolonu 1 g dożylnie, a następnie prednizon 1 mg/kg masy ciała w dawce stopniowo zmniejszanej do wartości 15 mg na dobę) stan pacjenta się poprawił. Po redukcji dawki glikokortykosteroidów obserwowano nawrót gorączki. Po konsultacji reumatologicznej u chorego rozpoznano chorobę Stilla i przekazano go do Kliniki Reumatologii PAM.

Rozpoznanie postawiono na podstawie kryteriów Yamaguchiego [4]. Chory spełniał 3 kryteria duże oraz

4 małe (tab. I). W trakcie pobytu w Klinice Reumatologii chory pozostawał w stanie ogólnym dobrym, nie gorączkował.

Chory zgłaszał skargi na ból w lewym stawie biodrowym, który ustąpił w trakcie leczenia. Wykonano scyntyografię kośćca, na podstawie której wysunięto podejrzenie początkowej fazy jałowej martwicy głowy kości udowej lewej (rozpoznanie nie potwierdziło się w czasie dalszej obserwacji).

Z uwagi na złe samopoczucie chorego, utrzymujący się ból stawów skroniowo-żuchwowych, kości jarzmowych i skroniowych, mięśni karku oraz ból w rzucie krętarzy kości biodrowych, a także utrzymującą się hipertransaminazemię z cechami cholestazy w leczeniu dodatkowo zastosowano azatioprynę (3 razy 50 mg), a następnie – z uwagi na brak zadowalającego wyniku terapii po 2 mies. – pacjent został zakwalifikowany do cyklicznego leczenia pulsami metylprednizolonu. W kwietniu 2004 r., po 6 cyklach leczenia ocena kliniczna i laboratoryjna terapii była zadowalająca (obniżenie stężenia enzymów wątrobowych oraz zmniejszenie wcześniej zgłaszanych dolegliwości bólowych), jednakże w ocenie pacjenta efekt był niesatysfakcjonujący. Ponadto chory zgłaszał zaburzenia pamięci świeżej, co wiązało z leczeniem glikokortykosteroidami, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, wzdęcia, obrzęk skóry na tułowiu oraz często występujące infekcje górnych dróg oddechowych.

Chory w następnych miesiącach był kilkakrotnie hospitalizowany z powodu zaostrzeń choroby. W trakcie hospitalizacji otrzymywał pulsy z metylprednizolonu z okresową poprawą. W lipcu 2005 r., z uwagi na brak zadowalającego rezultatu dotychczasowej terapii, odstawiono azatioprynę i dodano do leczenia cyklosporynę A (CsA) w dawce 2,5 mg/kg masy ciała z bardzo dobrym efektem wyrażającym się ustąpieniem gorączki i wcześniej zgłaszanych dolegliwości. Dawkę CsA utrzymano na jednokowym poziomie. Remisja trwa już 12 mies.

## Dyskusja

W leczeniu choroby Stilla nadal pierwszoplanową rolę odgrywają glikokortykosteroidy, których skuteczność

**Tabela I.** Kryteria rozpoznania choroby Stilla u dorosłych wg Yamaguchiego  
**Table I.** Adult onset Still's disease diagnostic criteria according to Yamaguchi

Kryteria duże	Kryteria małe
1) ciepłota ciała >39°C przez ponad tydzień	5) bóle gardła
2) leukocytoza >10 G/l (granulocyty >80%)	6) powiększenie węzłów chłonnych
3) typowa wysypka	7) splenomegalia
4) artralgia >2 tyg.	8) podwyższenie wartości ALAT i AspAT
	9) nieobecne ANA i RF

Rozpoznanie: spełnienie co najmniej 5 powyższych kryteriów, z czego co najmniej 2 dużych (po wykluczeniu innych chorób).

została wielokrotnie udokumentowana [5–7]. W przypadku braku zadowalającego rezultatu terapii glikokortykosteroidami oraz niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) do leczenia dołącza się leki immunosupresyjne i/lub cytostatyki, najczęściej Mtx, na które reaguje tylko ok. 40% chorych [3]. Przy nadal utrzymującym się braku odpowiedzi na leczenie można dołączyć leki biologiczne (etanercept, infliksimab) [8, 9].

W dostępnej literaturze znaleziono 2 artykuły dotyczące leczenia chorych na chorobę Stilla CsA [10, 11]. Przedstawiony przypadek jest następnym, w którym uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie CsA. W terapeutycznym algorytmie leczenia choroby Stilla [3] lekami pierwszego rzutu są glikokortykosteroidy i metotreksat, następnie leki biologiczne i dopiero w przypadku braku rezultatu po leczeniu tymi ostatnimi lekami zaleca się zastosowanie w terapii CsA i/lub innych leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh). Jednakże, z uwagi na małą dostępność leczenia lekami biologicznymi w Polsce wydaje się, że CsA może być stosowana w wybranych przypadkach jako alternatywa dla Mtx.

#### Piśmiennictwo

1. Zimmermann-Gorska I, Senger-Kuczynska. Choroba Stilla u dorosłych. *Pol Arch Med Wewn* 1986; 76: 59-64.
2. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 121-33.
3. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 564-72.
4. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 424-30.
5. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 118-36.
6. Masson C, Le Loet X, Liote F, et al. Adult Still's disease. Part II. Management, outcome, and prognostic factors. *Rev Rhum Engl Ed* 1995; 62: 758-65.
7. Wouters JM, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med* 1986; 61: 1055-65.
8. Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, et al. Club Rhumatismes et Inflammation. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 262-6.
9. Lewicki M, Kotulska A, Kucharz EJ. Zastosowanie etanerceptu w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym. *Pol Arch Med Wewn* 2005; 113: 505-8.
10. Shojania K, Chalmers A, Rangno K. Cyclosporin A in the treatment of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1995; 22: 1391-2.
11. Marchesoni A, Ceravolo GP, Battafarano N, et al. Cyclosporin A in the treatment of adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1997; 24: 1582-7.