

Współistnienie sarkoidozy węzłowo-płucnej i reumatoidalnego zapalenia stawów

Coexistence of lymph nodal-pulmonary sarcoidosis and rheumatoid arthritis

Adela Zwolakiewicz¹, Anna Sulencka-Kaatz¹, Maja Orłowicz¹, Sławomir Jeka²

¹Oddział Reumatologiczny Regionalnego Szpitala Specjalistycznego im. dr. W. Biegańskiego w Grudziądzu

²Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu; Szpital Uniwersytecki Nr 2 im. dr. J. Biziela w Bydgoszczy

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, choroba układowa, sarkoidoza, ziarnina sarkoidalna

Key words: rheumatoid arthritis, systemic disease, sarcoidosis, sarcoid granulomatosis.

Streszczenie

Sarkoidoza jest chorobą ziarniniakową, objawiającą się najczęściej powiększeniem węzłów chłonnych wnek płucnych i śródpiersia oraz zmianami śródmiąższowymi w płucach. Rozpoznanie sarkoidozy opiera się na typowym obrazie kliniczno-radiologicznym, stwierdzeniu ziarniniaków nieserowaciejących i wykluczeniu chorób o podobnym obrazie klinicznym i histopatologicznym. Zmiany stawowe w ostrej postaci mogą przypominać reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). W przewlekłej sarkoidozie zmiany stawowe obejmują jeden lub kilka stawów, przede wszystkim kolanowych i skokowych. Przedstawiono przypadek współistnienia sarkoidozy z objawami ze strony układu kostno-stawowego przypominającymi RZS. W badaniu histopatologicznym węzłów stwierdzono ziarninę sarkoidalną. Rozpoczęto leczenie glikokortykosteroidami. Dalsza obserwacja chorego spowodowała rozpoznanie współistniejącego RZS i szybkie podanie leków modyfikujących przebieg choroby z korzystnym efektem klinicznym.

Summary

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease, most commonly manifested by pulmonary hilus and mediastinal lymph node enlargement, and interstitial changes in the lungs. The diagnosis of sarcoidosis is based on the typical clinical and radiological picture, finding non caseating granulomas and exclusion of diseases with a similar clinical and pathological picture. The basis for diagnosis is the histological picture of sarcoid granulation tissue taken from the patient. Articular changes in acute form may resemble rheumatoid arthritis (RA). In sarcoidosis, chronic articular changes include one or more joints, particularly the knee and ankle joints. A case of coexistence of sarcoidosis disease with symptoms of the osteoarticular system resembling RA is presented. In histopathological examination of lymph nodes sarcoid granulation was found. Glucocorticosteroid treatment was started. Further observation of the patient led to the diagnosis of concomitant RA and to implementation of DMARD therapy with a favorable clinical result.

Wstęp

Sarkoidoza jest układową chorobą ziarniniakową o nieznannej etiologii, występującą przeważnie u młodych osób dorosłych, najczęściej objawiającą się powiększeniem węzłów chłonnych wnek płucnych i śródpiersia oraz zmianami śródmiąższowymi w płucach. Może zajmować również wiele innych narządów: skórę, gałkę oczną, wątrobę, śledzionę, serce, kości, mięśnie, obwodowe węzły chłonne, ślinianki oraz układ nerwowy [1]. Cechą charakterystyczną choroby jest gromadzenie się w miejscach

aktywnego procesu chorobowego pobudzonych limfocytów Th1 oraz makrofagów, przekształcających się w komórki nabłonkowe z tworzeniem nieserowaciejących ziarniniaków [2]. U większości chorych zapalenie i tworzenie się ziarniniaków ulega samoograniczeniu, u pozostałych może dochodzić do niekontrolowanego postępu zmian i ich włóknienia.

Obraz kliniczny zależy od zajętych narządów, może być ostry lub przewlekły, ale może też przebiegać bezobjawowo (choroba jest wykrywana w takich przypadkach dzięki przesiewowym lub wykonywanym z innych różnych powodów

Adres do korespondencji:

lek. med. Adela Zwolakiewicz, Regionalny Szpital Specjalistyczny im. dr. W. Biegańskiego w Grudziądzu, ul. Rydygiera 15/17, 86-300 Grudziądz, e-mail: adelaz50@vp.pl

Praca wpłynęła: 26.03.2013

badaniom radiologicznym. U ok. 1/3 chorych na sarkoidozę występują objawy ogólnoustrojowe, takie jak: zmęczenie, osłabienie, utrata łaknienia, chudnięcie i podwyższona temperatura ciała [3]. Ponad 90% chorych na sarkoidozę ma zajęte płuca. Uczucie ucisku w klatce piersiowej, kaszel, a nawet duszność występują u 20–50% chorych [4, 5].

Jedną z postaci sarkoidozy ostrej jest zespół Löfgrena z triadą objawów: powiększenie węzłów chłonnych obu wnęk płucnych, rumień guzowaty i zapalenie stawów (najczęściej skokowych) [6]. Na podstawie obrazu radiologicznego klatki piersiowej wyróżnia się 4 stadia choroby: I – powiększenie węzłów chłonnych wnęk lub śródpiersia, II – powiększenie węzłów chłonnych w klatce piersiowej i zmiany w śródmiąższu płuc, III – wyłącznie zmiany w śródmiąższu płuc (w postaci drobnych lub większych guzków, zmian siateczkowo-guzkowych), IV – włóknienie prowadzące do nieodwracalnego zniszczenia płuc [7]. Nacieki zapalne z wytworzeniem ziarniny są zlokalizowane przede wszystkim w śródmiąższu płucnym, ale mogą obejmować również pęcherzyki płucne, drobne oskrzeliki i naczynia krwionośne. Wysięk w jamie opłucnej zdarza się rzadko. Rozpoznanie sarkoidozy opiera się na typowym obrazie kliniczno-radiologicznym choroby, stwierdzeniu ziarniników nieserowaciejących w zmienionych chorobowo narządach i wykluczeniu chorób o podobnym obrazie klinicznym i histopatologicznym [1, 8].

U chorych na sarkoidozę obserwuje się ostre lub przewlekłe objawy ze strony stawów. W ostrej postaci zmiany stawowe mogą przypominać reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), mają charakter symetryczny i obejmują wiele stawów. Najczęściej zajęte są stawy skokowe, rzadziej kolanowe, międzypaliczkowe bliższe, nadgarstka lub łokciowe. Objawy utrzymują się przez kilka tygodni do kilku miesięcy [9]. Zwiększone są parametry zapalenia [OB, stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP)]. Czynniki reumatoidalny (*rheumatoid factor* – RF) może być obecny u 15–30% chorych [9]. Nie stwierdza się zmian w badaniu radiologicznym stawów. W przewlekłej sarkoidozie zmiany stawowe obejmują jeden lub kilka stawów, przede wszystkim kolanowych i skokowych. Do zniszczenia stawu dochodzi rzadko. Zmiany w kościach rąk i stóp najczęściej obserwuje się w postaci asymetrycznych torbieli w obrębie kości śródreżca, śródstopia oraz paliczków rąk i stóp [10].

Opis przypadku

W czerwcu 2009 r. na Oddział Chorób Wewnętrznych Regionalnego Szpitala Specjalistycznego w Grudziądzu przyjęty został 48-letni pacjent w celu diagnostyki występujących od miesiąca bólów stawów barkowych, łokciowych, nadgarstkowych, bólów i obrzęków stawów śródreżczo-paliczkowych (MCP) i międzypaliczkowych bliższych (PIP)

rąk, z towarzyszącą sztywnością poranną trwającą do kilku godzin. Pacjent nie zgłaszał objawów ogólnych ani dolegliwości ze strony układu oddechowego. W wynikach badań laboratoryjnych stwierdzono podwyższone wskaźniki zapalenia: OB – 45 mm/h, CRP – 9,1 mg/l (norma 0–1,0 mg/l), morfologia z rozmazem była prawidłowa, RF (–), odczyn Waalera-Rosego (–), kwas moczowy – 5,5 mg/dl, aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) – 34,0 j./l, aminotransferaza alaninowa (AlAT) – 56,0 j./l, Ca – 10,11 mg/dl (norma 8,8–10,6 mg/dl), antygen HBs i anty-HCV – nieobecne, *Borrelia* w klasie IgM i IgG (–). W obrazie rentgenowskim (RTG) klatki piersiowej uwidoczniono poszerzoną wnękę płuca lewego. W RTG rąk i stóp stwierdzono obraz prawidłowy. W badaniu elektrokardiograficznym (EKG) uzyskano zapis prawidłowy. Wynik badania ultrasonograficznego (USG) jamy brzusznej był prawidłowy. W wykonanej tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej zobrazowano liczne powiększone węzły chłonne okołotchawicze i w obrębie obu wnęk płucnych wielkości do 4,5 cm, oraz izolowane pojedyncze guzki w miąższu płucnym wielkości do 8 mm. Spirometria nie wykazała zaburzeń wentylacji: natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (*forced expiratory volume in 1 second* – FEV₁) – 4,7 l (120,7%), pojemność przepływu (*flow-volume* – FV) – 5,2 l (109,9%), FEV₁%FV – 89,4% (113%). Odczyn tuberkulinowy był ujemny. W badaniu histopatologicznym wycinków z oskrzeli pobranych w trakcie bronchoskopii nie wykryto ziarniny sarkoidalnej. Dobowe wydalanie wapnia – 196,8 mg (norma 100–200 mg/dobę).

Po konsultacji pulmonologicznej i torakochirurgicznej pacjent został zakwalifikowany do mediastinoskopii z pobraniem węzłów chłonnych. Wypisany z oddziału z podejrzeniem sarkoidozy. Zalecono acemetacin w dawce 60 mg 2 × 1 tabl. W badaniu histopatologicznym węzłów śródpiersia stwierdzono obecność ziarniników z komórek nabłonkowych, histiocytarnych i nielicznych limfocytów, bez komórek olbrzymich i bez martwicy. Uzyskano obraz typowy dla sarkoidozy. Pacjentowi w poradni pulmonologicznej zalecono steroidoterapię (prednizon) w średniej dawce 40 mg/dobę (masa ciała pacjenta 95 kg). Chory przyjmował lek w stopniowo zmniejszanej dawce.

Po 3 miesiącach terapii pacjent zgłosił się do poradni reumatologicznej z nasilonymi bólami stawów barkowych, łokciowych, skokowych, śródstopno-paliczkowych (MTP), obrzękami i bólami stawów nadgarstkowych, MCP i PIP rąk, stawów kolanowych. Chory przyjmował w tym czasie 25 mg prednizonu/dobę. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: OB – 65 mm/h, CRP – 27,5 mg/l, morfologia prawidłowa. Rozszerzono diagnostykę reumatologiczną o anty-CCP – 66,2 j./ml (norma 0–5 j./ml), ANA1 – nieobecne.

Na podstawie obrazu klinicznego i dodatnich badań serologicznych rozpoznano RZS. Zalecono metotreksat (MTX) w dawce 15 mg/tydzień, kwas foliowy – 15 mg/

tydzień, meloksykam doraźnie 15 mg, pantoprazol – 20 mg/dobę, prednizon – wg zaleceń pulmonologa 20 mg/dobę.

W czasie kolejnych wizyt w poradni reumatologicznej z powodu utrzymującego się wysięku w stawie kolanowym lewym, utrudniającego poruszanie się, chory otrzymywał dostawowo betametazon (łącznie 3 iniekcje). Zwiększono dawkę MTX do 20 mg/tydzień. W wykonanej scyntygrafii stawów kolanowych uwidoczniło wyraźne gromadzenie radioznacznika w okolicach stawu kolanowego lewego we wszystkich fazach badania. Obraz wskazywał na aktywny proces zapalny tego stawu. Pacjenta skierowano na radiosynowierozę stawu kolanowego lewego. W kwietniu 2010 r. chory otrzymał itr dostawowo z dobrym skutkiem leczniczym. W lipcu 2010 r. chory był ponownie hospitalizowany w Kujawsko-Pomorskim Centrum Pulmonologii na Oddziale Klinicznym Chorób Płuc w Bydgoszczy. W wykonanym HRCT klatki piersiowej wykazano jedynie pojedyncze guzki w śródmiąższu płuc. W śródpiersiu oraz we wnękach płucnych stwierdzono węzły chłonne o średnicy poniżej 10 mm. W ocenie spirometrycznej nie stwierdzono zaburzeń wentylacji. Pacjent zakończył leczenie sarkoidozy.

W czasie kontrolnych wizyt w poradni reumatologicznej obserwowano poprawę stanu klinicznego – zmniejszenie dolegliwości bólowych dużych stawów, zmniejszenie bólów i obrzęków MCP oraz PIP rąk. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono zmniejszenie wskaźników zapalenia (OB – 21 mm/h, CRP – 6,4 mg/l), morfologia krwi była prawidłowa, a poziom ALAT wynosił 67 j./l. Z powodu utrzymywania się obrzęku i wysięku w prawym stawie kolanowym w czerwcu 2011 r. wykonano radiosynowierozę prawego stawu kolanowego. Stopniowo zmniejszono dawkę prednizonu do 7,5 mg/dobę, utrzymano podawanie MTX w dawce 20 mg/tydzień i kwasu foliowego 15 mg/tydzień.

W czerwcu 2012 r. chory był hospitalizowany na Oddziale Reumatologicznym Regionalnego Szpitala Specjalistycznego w Grudziądzu z powodu zaostrzenia dolegliwości stawowych utrzymującego się od miesiąca. Stwierdzono bóle i ograniczenie ruchomości stawów barkowych, łokciowych, nadgarstkowych, kolanowych, bóle, obrzęki oraz ograniczenie ruchomości stawów MCP i PIP rąk. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono wysokie wskaźniki zapalenia: OB – 71 mm/h, CRP – 21,0 mg/l, z prawidłową morfologią krwi. RF – 302 j.m./ml (norma 0–14), przeciwciała anti-CCP – 253,3 j./ml (norma 0–17), AspAT – 32 j./l, ALAT – 41 j./l, witamina D – 24,14 ng/ml (norma > 30). W badaniu RTG rąk uwidoczniło cechy niewielkiej okołostawowej osteoporozy, a w RTG stóp dwie geody kostne w głowie V kości śródstopia lewego. W badaniu MRI stawów ręki prawej zobrazowano nadżerki w głowie III i IV kości śródreżca prawego. Pogrubienie błony maziowej stawów MCP II, III, IV ręki prawej oraz PIP II i III, bez cech wysięku w stawach oraz ze wzmocnieniem kontrastowym. W MRI stawów stopy lewej stwierdzono zwężenie szpary sta-

wowej w MTP I oraz drobne nadżerki w głowie I kości śródstopia. Obrzęk tkanek miękkich na poziomie głowy III i IV kości śródstopia. Pogrubienie błony maziowej stawów MTP III i IV, bez cech wysięku w stawach oraz ze wzmocnieniem kontrastowym. Zwiększono dawkę MTX do 25 mg/tydzień, zalecono prednizon w dawce 10 mg/dobę, pantoprazol 20 mg 1 tabl. na czczo, węglan wapnia z witaminą D – wieczorem, doraźnie naproksen 500 mg 1 tabl.

Pacjenta wypisano do domu z rozpoznaniem: seropozytywne RZS, przebyta sarkoidoza płucna. Zalecono kontrolę w poradni reumatologicznej i pulmonologicznej. W przypadku utrzymywania się wysokiej aktywności choroby planowana jest kwalifikacja chorego do leczenia biologicznego.

Podsumowanie

Przedstawiony przypadek współistnienia sarkoidozy węzłowo-płucnej i RZS ma na celu zwrócenie uwagi na możliwość współwystępowania obu tych schorzeń o podłożu immunologicznym. Wczesne rozpoznanie RZS jest istotne z uwagi na możliwość szybkiego wdrożenia skutecznego leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby, aby uzyskać remisję lub małą aktywność choroby. Od 2010 r. rozpoznanie RZS jest ustalane zgodnie z kryteriami ACR/EULAR [11]. W 2009 r. obowiązywały kryteria ACR z 1987 r. [12]. Takie objawy, jak symetryczne zapalenie wielu stawów (szczególnie małych: rąk i stóp), sztywność poranna utrzymująca się ponad godzinę, podwyższone wskaźniki zapalenia, obecny RF, po wykluczeniu innych chorób sugerowały RZS. Obrazy RTG rąk i stóp były prawidłowe. Wykonane w trakcie diagnostyki badanie RTG klatki piersiowej, które uwidoczniło powiększoną wnękę, było powodem rozszerzenia badań diagnostycznych. Ostatecznie obraz kliniczno-radiologiczny wraz z badaniem histopatologicznym węzłów chłonnych śródpiersia przesądziły o rozpoznaniu sarkoidozy.

Występujące u chorego objawy stawowe z obecnym RF spotyka się również u chorych z sarkoidozą. Jednak narastanie objawów zapalenia stawów, pomimo ogólnoustrojowej glikokortykosteroidoterapii, było przyczyną rozszerzenia diagnostyki, co doprowadziło do rozpoznania RZS współistniejącego z sarkoidozą. Takie rozpoznanie sugerowała obecność przeciwciał anti-CCP i RF oraz stwierdzone w rezonansie magnetycznym nadżerki stawów. Wdrożone leczenie modyfikujące przebieg choroby spowodowało poprawę kliniczną.

W piśmiennictwie opisano pojedyncze przypadki współistnienia sarkoidozy i RZS [13]. Sarkoidoza była w każdym przypadku potwierdzona badaniem histopatologicznym węzłów chłonnych, natomiast RZS u niektórych chorych potwierdzano badaniem histopatologicznym błony maziowej lub guzków reumatoidalnych [13–15]. U tych chorych glikokortykosteroidoterapia ogólnoustro-

jowa przynosiła jedynie częściowe efekty, związane z przebiegiem sarkoidozy. Najlepsze wyniki terapeutyczne uzyskiwano po dołączeniu do leczenia MTX [13]. W ostatnich latach pojawiły się opisy rozwoju sarkoidozy u chorych na RZS (lub inne schorzenia autoimmunologiczne) leczonych inhibitorami TNF- α (etanercept, infliksymab, adalimumab) [16, 17]. Częściej obserwowano sarkoidozę w przebiegu leczenia etanerceptem, rzadziej w trakcie leczenia infliksymabem i adalimumabem [18]. Odstawienie leku biologicznego, zamiana na inny inhibitor TNF, a niekiedy dodanie glikokortykosteroidów w dużych lub średnich dawkach, przynosiło poprawę kliniczną [19, 20]. Istnieją również opisy przypadków skutecznego leczenia inhibitorami TNF sarkoidozy płucnej i pozapłucnej opornych na konwencjonalną terapię [21, 22]. Przedstawiony przypadek zwraca uwagę na konieczność dalszej reumatologicznej obserwacji pacjentów z zapaleniami stawów w przebiegu sarkoidozy lub innych schorzeń internistycznych.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1999; 16: 149-173.
- Agostini C, Basso Y, Semenzato G. Cells and molecules involved in the development of sarcoid granuloma. J Clin Immunol 1998; 18: 184-192.
- Barnard J, Newman L. Sarcoidosis: immunology, rheumatic involvement, and therapeutics. Curr Opin Rheumatol 2001; 13: 84-91.
- Lynch JP 3rd, Ma YL, Koss MN, White ES. Pulmonary sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med 2007; 28: 53-74.
- Mihailovic-Vucinic V, Jovanovic D. Pulmonary sarcoidosis. Clin Chest Med 2008; 29: 459-473.
- Jankiewicz-Ziobro K, Banaś M, Kotulska A, Kucharz E. Sarkoidoza. Reumatologia 2005; 43: 206-210.
- Płodziszewska M, Wiatr E. Sarkoidoza. W: Choroby śródmiąższowe, Wiatr E, Rowińska-Zakrzewska E, Pirożyński M (red.). Alfa-medica Press, Bielsko-Biała 2012; 111-123.
- Baughmann RP. Sarcoidosis. Lancet 2003; 361: 1111-1118.
- Wiland P. Różnicowanie wczesnego reumatoidalnego zapalenia stawów z innymi chorobami stawów. Sarkoidoza. W: Wczesne reumatoidalne zapalenie stawów. Szechiński J, Wiland P (red.). Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2004; 70-71.
- Visser H, Vos K, Zanelli E, et al. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. Ann Rheum Dis 2002; 61: 499-504.
- Głuszko P, Filipowicz-Sosnowska A, Tłustołowicz W. Reumatoidalne zapalenie stawów. Reumatologia 2012; 50: 83-90.
- Filipowicz-Sosnowska A, Stanisławska-Biernat E, Zubrzycka-Sienkiewicz A. Reumatoidalne zapalenie stawów. Reumatologia 2004; 42: 3-16.
- Menard O, Petit N, Gillet P, et al. Association of histologically proven rheumatoid arthritis with pulmonary sarcoidosis. Eur Respir J 1995; 8: 472-473.
- Yutani Y, Minato Y, Hirata K, et al. A rare case of sarcoidosis with rheumatoid arthritis. Osaka City Med J 1995; 41: 85-89.
- Fallahi S, Collins RD, Miller RK, Halla JT. Coexistence of rheumatoid arthritis and sarcoidosis: difficulties encountered in the differential diagnosis of common manifestations. J Rheumatol 1984; 11: 526-529.
- Kanellopoulou T, Filiotou A, Kranidioti H, Dourakis SP. Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with anti-TNF α factors. A case report and review of the literature. Clin Rheumatol 2011; 30: 581-583.
- Clementine RR, Lyman J, Zakem J, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist-induced sarcoidosis. J Clin Rheumatol 2010; 16: 274-279.
- Gifre L, Ruiz-Esquide V, Xaubet A, et al. Lung sarcoidosis induced by TNF antagonists in rheumatoid arthritis: a case presentation and a literature review. Arch Bronconeumol 2011; 47: 208-212.
- Burns AM, Green PJ, Pasternak S. Etanercept – induced cutaneous and pulmonary sarcoid-like granulomas resolving with adalimumab. J Cutan Pathol 2012; 39: 289-293.
- Haroon M, Ryan JG, Harrey S. Development of sarcoidosis 6-month post discontinuation of etanercept: coincidence or real association? Clin Rheumatol 2011; 30: 1095-1098.
- Garg S, Garg K, Altaf M, Magaldi JA. Refractory vertebral sarcoidosis responding to infliximab. J Clin Rheumatol 2008; 14: 238-240.
- Roberts SD, Wilkes DS, Burgett RA, Knox KS. Refractory sarcoidosis responding to infliximab. Chest 2003; 124: 2028-2031.