

# 62-letnia kobieta z gorączką, dusznością, bólem opłucnowym i utratą masy ciała

Brandon P. Verdoorn, MD<sup>1</sup>

Furman S. McDonald, MD, MPH<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Resident in Internal Medicine, Mayo School of Graduate Medical Education, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

<sup>2</sup> Adviser to Resident and Consultant in General Internal Medicine and Hospital Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

62-Year-Old Woman With Fever, Dyspnea, Pleuritic Chest Pain, and Weight Loss

Mayo Clin Proc 2011;86(2):152-155

Tłum. lek. Paweł Traczewski

**62**-letnia kobieta chorująca na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) została przyjęta do szpitala w celu oceny występujących u niej niepokojących objawów: przewlekłego bólu opłucnowego, duszności, kaszlu, bólu w czasie przełykania, zmęczenia, utraty 16,6 kg masy ciała i wędrujących bólów stawów. Reumatoidalne zapalenie stawów rozpoznano u niej 10 lat wcześniej, na podstawie obecności zapalenia wielostawowego. W kolejnych badaniach stwierdzano obecność czynnika reumatoidalnego (RF – *rheumatoid factor*) i brak przeciwciał antycytrulinowych (anty-CCP – *anti-cyclic citrullinated peptide*). Nie stwierdzono objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby tkanki łącznej (CTD – *connective tissue disease*), nie przeprowadzono też badań immunologicznych w jej kierunku. W ciągu ostatnich 6 lat pacjentka przyjmowała etanercept, metotreksat i prednizon. W badaniu tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej wykonanym przed pięcioma miesiącami uzyskano obraz, który odpowiada śródmiąższowemu włóknieniu płuc związanemu z RZS lub uszkodzeniu płuc spowodowanemu stosowaniem metotreksatu. Badania czynnościowe płuc wykazały restrykcyjne zaburzenia oddychania. Przerwano terapię metotreksatem. Na miesiąc przed hospitalizacją przerwano stosowanie etanerceptu z powodu leukopenii i miejscowych zmian o charakterze opryszczkowym wokół ust, które uznano za skutki uboczne terapii. W momencie przyjęcia do szpitala pacjentka przyjmowała prednizon (7,5 mg/24 h), preparat złożony zawierający sytagliptynę i metforminę, lewotyrosynę, lizynopryl, pantoprazol i symwastatynę, a także doraźnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Wykonane w trybie ambulatoryjnym badania wykazały przyspieszenie OB, wzrost stężenia białka C-reaktywnego (CRP – *C-reactive protein*), wysokie miano czynnika reumatoidalnego i brak przeciwciał antycytrulinowych. W badaniu TK klatki piersiowej wykryto obustronne wysięki opłucnowe (z możliwym wytworzeniem zbiornika płynu po prawej stronie) oraz niewielki wysięk osierdziowy, ale bez towarzyszącej limfadenopatii lub nacieków w obrębie miąższu płucnego. Podczas oceny ambulatoryjnej u kobiety doszło do nasilenia duszności i wystąpiły bóle o charakterze opłucnowym. Temperatura ciała wyno-

siła 38,7°C, a częstość akcji serca 120/min. Badania laboratoryjne wykazały łagodną hiponatremię i niedokrwistość. Pacjentka została przyjęta do szpitala w celu przeprowadzenia dalszej oceny klinicznej.

## 1. Które z poniższych rozpoznań należałoby wykluczyć w pierwszej kolejności?

- Ropniak opłucnej
- Śródmiąższowe włóknienie płuc związane z RZS
- Zapalenie płuc wywołane *Pneumocystis jiroveci*
- Uszkodzenie płuc spowodowane stosowaniem metotreksatu
- Zachłystowe zapalenie płuc

Typowymi objawami ropniaka opłucnej są gorączka, ból opłucnowy, duszność i produktywny kaszel, z widocznym w badaniu obrazowym zbiornikiem płynu wysiękowego. Konieczny bywa pilny drenaż opłucnej.<sup>1</sup> Należy wziąć pod uwagę to schorzenie ze względu na objawy podmiotowe, przedmiotowe i wyniki badań laboratoryjnych pacjentki. Duszność wysiłkowa i nieproduktywny kaszel spowodowany śródmiąższowym włóknieniem płuc związanym z RZS zwykle zaczynają się podstępnie. Ból w klatce piersiowej i gorączka występują rzadziej. Zmiany miąższowe widoczne w badaniu TK mogą przypominać typowe lub nieswoiste śródmiąższowe zapalenie płuc.<sup>2</sup> Istnieje wprawdzie możliwość, że podstawową chorobą u pacjentki jest śródmiąższowe włóknienie płuc związane z RZS, jednak obraz kliniczny wskazuje na gwałtowniejszy proces chorobowy. *Pneumocystoza*, czyli zapalenie płuc wywołane przez *P. jiroveci*, występuje u osób z niedoborem odporności. U pacjentów niezakażonych HIV objawia się gorączką, suchym kaszlem i gwałtownie postępującą niewydolnością oddechową z widocznymi w badaniu obrazowym obustronnymi naciekami śródmiąższowymi. Objawy uszkodzenia płuc spowodowane stosowaniem metotreksatu mają zwykle charakter podostry i postępujący, i należą do nich gorączka, kaszel, złe samopoczucie, duszność, ból w klatce piersiowej. Po zaprzestaniu stosowania metotreksatu zwykle następuje szybkie zmniejszenie się ich nasilenia. Wysięki opłucnowe występują rzadko.<sup>3</sup> Ponieważ pacjentka od miesięcy nie

przyjmowała metrotreksatu, nie wydaje się prawdopodobne uszkodzenie płuc spowodowane stosowaniem tego leku. Zachłystowe zapalenie płuc często przebiega mało gwałtownie. W ciągu tygodni może dojść do pojawienia się kaszlu, gorączki, tworzenia się wydzieliny, duszności i utraty masy ciała. Często występują czynniki predysponujące, takie jak dysfagia. Badania obrazowe mogą ujawnić zmiany martwicze.<sup>4</sup>

Po pobraniu materiału do badań bakteriologicznych krwi i moczu (hodowla drobnoustrojów) rozpoczęto terapię lekami przeciwbakteryjnymi o szerokim spektrum działania. Przeprowadzono również diagnostyczną torakocentezę. Uzyskany płyn z opłucnej miał charakter surowiczy, a jego analiza laboratoryjna (badanie morfologiczne i biochemiczne) wykazała następujący skład: komórki jądrowe – 747/ $\mu$ l (82% neutrofilów), stężenie glukozy – 128 mg/dl, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH – *lactate dehydrogenase*) – 168 j./l, stężenie białka całkowitego – 3,4 g/dl i pH 8,2. Badanie cytologiczne, barwienie metodą Grama i hodowle drobnoustrojów dały wyniki negatywne. W badaniach surowicy stwierdzono stężenie białka całkowitego 7,2 g/dl (norma: 6,3-7,9 mg/dl), a aktywność LDH – 300 j./l (norma: 122-222 j./l).

## 2. Który z poniższych wniosków z wyników badania płynu opłucnowego jest najwłaściwszy?

- Obecność płynu w opłucnej spowodowana jest zapaleniem opłucnej w przebiegu RZS
- Wygląd makroskopowy płynu opłucnowego potwierdza, że ma on charakter przesięku
- Ropniak opłucnej jest mało prawdopodobny
- Profil cytologiczny wskazuje na obecność chronicznego wysięku
- Prawdopodobieństwo procesu nowotworowego jest stosunkowo duże

U pacjentów z wysiękami opłucnowymi z powodu zapalenia opłucnej w przebiegu RZS często stwierdza się wysoką aktywność LDH (>1000 j./l), a niskie pH (<7,30) i stężenie glukozy (<60 mg/dl).<sup>5</sup> Surowiczy bladożółty lub słomkowy płyn jest zwykle przesiękowy, choć może to być też skąpokomórkowy wysięk. Jego wygląd makroskopowy nie pozwala na rozróżnienie między wysiękiem a przesiękiem.<sup>5</sup> W przypadku ropniaka, ogólnie definiowanego jako obecność w jamie opłucnej płynu wybarwiającego się metodą Grama lub mającego charakter ropny, brakuje powszechnie akceptowanych kryteriów jego rozpoznania. Jednak jeśli pH płynu wynosi <7,20, zwykle konieczne jest wykonanie drenażu opłucnowego.<sup>1</sup> U pacjentki stwierdzono obecność surowiczego płynu z negatywnym barwieniem metodą Grama, o pH 8,2, dlatego też ropniak opłucnej jest mało prawdopodobny. W reakcji immunologicznej na ostry uraz opłucnej dominują neutrofile. Jeśli nie dochodzi do urazu, w obrazie morfologicznym przeważają komórki jednojądrzaste, występuje przewlekły wysięk.<sup>5</sup> Dla wysięku opłucnowego spowodo-

wanego procesem nowotworowym charakterystyczne jest niskie stężenie glukozy (<60 mg/dl), mała liczba leukocytów (<5000/ $\mu$ l) i dodatni wynik badania cytologicznego. Często stwierdza się eozynofilię i widoczne makroskopowo podbarwienie krwi.<sup>5</sup>

Chociaż ropniak został wykluczony, kontynuowano empiryczną terapię przeciwbakteryjną z zastosowaniem leku o szerokim spektrum działania. Ponieważ nie wykryto zmian mięszowych w płucach, nie wykonano bronchoskopii. W dalszej kolejności przeprowadzono przezklatkowe badanie echokardiograficzne, które ujawniło obecność płynu w osierdziu, bez utworzenia tamponady, a także badania TK brzucha i miednicy, w których wykryto tylko rozsiane zgrubienia jelita czczego. Z powodu przekrwienia twardówki przeprowadzono konsultację okulistyczną, a następnie rozpoczęto terapię obustronnego zapalenia twardówki i zespołu suchego oka za pomocą glikokortykosteroidów w postaci kropli do oczu. Pacjentka zgłaszała asymetryczne wędrujące bóle stawów. Objawy przedmiotowe zapalenia stawów były zmienne w czasie, a w badaniu radiologicznym rąk, nadgarstków i stóp nie stwierdzono zapalenia błony maziowej ani nadżerek w obrębie kości. Dzięki zwiększeniu dawki prednizonu uzyskano normalizację liczby leukocytów w surowicy. Z powodu bólu w czasie przełykania i utraty masy ciała wykonano ezofagoduodenoskopię, która wykazała zapalenie błony śluzowej żołądka, przypuszczalnie na skutek stosowania NLPZ. Ponieważ wszystkie badania bakteriologiczne dały wyniki negatywne, zakończono leczenie przeciwbakteryjne.

W 8. dniu hospitalizacji u pacjentki wystąpił ostry, niepromieniujący, lewostronny ból opłucnowy w przedniej części klatki piersiowej z towarzyszącą dusznością. Wszystkie parametry czynności życiowych utrzymywały się w granicach normy, chociaż konieczne było podanie tlenu o przepływie 2 l/min. W badaniu osłuchowym serca stwierdzono delikatny chropowaty szmer skurczowo-rozkurczowy powyżej górnej części lewego brzegu mostka. W badaniu płuc stwierdzono trzeszczenia przy wdechu i sftumienie odgłosu przy opukiwaniu dolnych części płuc. Badanie radiologiczne klatki piersiowej uwidocznilo płyn w jamie opłucnej (bez wzrostu jego ilości) i niedodmę.

## 3. Jaka jest najbardziej prawdopodobna etiologia narastającego bólu w klatce piersiowej u pacjentki?

- Eozynofilowe zapalenie przełyku
- Zapalenie osierdzia
- Zawał mięśnia sercowego
- Rozwarstwienie aorty
- Zatorowość płucna

Typowym objawem eozynofilowego zapalenia przełyku jest dysfagia. Rozpoznanie ustala się na podstawie obecności nacieku z eozynofili w błonie śluzowej przełyku w badaniu histopatologicznym.<sup>6</sup> Zapalenie osierdzia rozpoczyna się zwykle nagłym ostrym bólem opłucnowym przedniej strony klatki

piersiowej, chociaż ból może być także słaby i tępy. Pochylenie się do przodu może przynosić ulgę. Do typowych objawów przedmiotowych należą obecność płynu w osierdziu, szmer tarcia osierdziowego i zmiany w badaniu EKG (uniesienie odcinka ST lub obniżenie odcinka PQ).<sup>7</sup> Chociaż u pacjentki nie wykonano badania EKG, obraz kliniczny silnie wskazywał na zapalenie osierdzia. Zawał mięśnia sercowego często objawia się silnym uciskiem zamostkowym, który może promieniować do lewej kończyny górnej i barku. Do częstych współistniejących objawów należą duszność, obfite pocenie się, nudności i wymioty. W typowych przypadkach ból nie ma charakteru opłucnowego.<sup>8</sup> Rozwarstwienie aorty objawia się nagłym wystąpieniem ostrego lub rozdzierającego bólu nieopłucnowego, który może umiejscawiać się po stronie przedniej lub tylnej klatki piersiowej, a także w obrębie pleców. Często współistnieje nadciśnienie tętnicze – przy przyjęciu do szpitala lub już wcześniej. Na zdjęciu RTG klatki piersiowej może być widoczne poszerzenie śródpiersia.<sup>9</sup> Najczęstszymi objawami zatorowości płucnej są duszność i ból opłucnowy. U około połowy pacjentów rozpoznawana jest zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych.<sup>10</sup> Chociaż w opisywanym przypadku należy wziąć pod uwagę zatorowość płucną, bardziej prawdopodobne, ze względu na szmer tarcia osierdzia, jest zapalenie osierdzia.

Z powodu podejrzenia postępującego zapalenia osierdzia wykonano następne badanie echokardiograficzne. Wykazało ono wzrost ilości płynu w osierdziu i oznaki wczesnego etapu tamponady serca. Przeprowadzono punkcję osierdzia, usuwając 370 ml mętnego surowiczego płynu. Hodowle drobnoustrojów były jałowe. Po zabiegu objawy kliniczne uległy złagodzeniu i ponownie zwiększono dawkę prednizonu. Wkrótce u pacjentki pojawiła się rumieniowa, plamisto-grudkowa, umiarkowanie swędząca wysypka na pośladkach. W badaniu histopatologicznym zmienionej chorobowo skóry stwierdzono rzadko występujące zmiany spowodowane odkładaniem się kompleksów immunologicznych, mające formę reakcji ziarniniakowej (*palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis*), które mogą towarzyszyć chorobom autoimmunologicznym lub naczyniowym.<sup>11</sup>

Biorąc pod uwagę brak potwierdzonego zakażenia lub procesu nowotworowego, obraz kliniczny wydawał się wskazywać na chorobę autoimmunologiczną, chociaż niektóre jego elementy nie odpowiadały RZS. Przeprowadzono badania immunologiczne, w których stwierdzono obecność RF, brak przeciwciał anti-CCP i obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA – *anti-nuclear antibodies*). Stężenie dopełniacza wynosiło 23 j./ml (norma: 30-75 j./ml).

#### 4. Które z poniższych badań serologicznych daje największą szansę na potwierdzenie podejrzanego rozpoznania u pacjentki?

- Oznaczenie przeciwciał antycentromerowych
- Oznaczenie przeciwciał anti-RNP

- Oznaczenie przeciwciał anti-Ro/antygen A w zespole Sjögrena (SSA) i anti-La/ antygen B w zespole Sjögrena (SSB)
- Oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA (anty-dsDNA)
- Oznaczenie przeciwciał przeciw proteinazie (PR3) i przeciw mieloperoksydazie (MPO)

Przeciwciała antycentromerowe są wysoce swoiste dla twardziny ograniczonej, która charakteryzuje się obecnością zwągnięć w skórze, objawu Raynauda, zaburzeń motoryki przełyku, sklerodaktylii i teleangiektazji (zespół CREST – *calcinosis, Raynaud phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactylia i teleangiectasia*) oraz stwardnień skóry rąk, twarzy i szyi.<sup>12</sup> Warunkiem rozpoznania mieszanej choroby tkanki łącznej (MCDC – *mixed CTD*) są wysokie miana przeciwciał anti-RNP (anti RNP – *anti-ribonucleoprotein*). W MCTD dochodzi do nakładania się objawów tocznia rumieniowatego układowego (TRU), RZS, zapalenia wielomięśniowego i twardziny.<sup>13</sup> W pierwotnym zespole Sjögrena, niezapalnej chorobie niezwiązanej z chorobą tkanki łącznej, w której występuje suchość spojówek i błon śluzowych, często stwierdza się obecność jednego lub obu przeciwciał anti-Ro/SSA i anti-La/SSB.<sup>14</sup> Przeciwciała anti-dsDNA są wysoce swoiste dla TRU. Choroba tkanki łącznej może być zaklasyfikowana jako TRU, jeśli pacjent spełnia co najmniej 4 z następujących 11 kryteriów: rumień w kształcie motyla na twarzy, rumień krążkowy, nadwrażliwość na promieniowanie UV, owrzodzenia w jamie ustnej, zapalenie stawów, zapalenie błon surowiczych (opłucnej lub osierdzia), zmiany w nerkach (białkomocz lub wałeczkomocz), zaburzenia neurologiczne (napady drgawkowe lub psychoza), hematologiczne (niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, limfopenia lub małopłytkowość), immunologiczne (obecność antykoagulantu toczniowego, obecność przeciwciał anti-DNA, anti-Sm, fałszywie dodatnie wyniki badań serologicznych w kierunku kiły), obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA).<sup>15</sup> Pacjentka spełniała 5 z nich (zapalenie stawów, leukopenia, zapalenie błon surowiczych, obecność przeciwciał anti-DNA i ANA). Leukopenii w TRU bardzo często towarzyszy limfopenia, którą obserwowano u chorej przez cały czas trwania hospitalizacji. Podawane przez pacjentkę w wywiadzie zmiany typu opryszczki wokół ust mogły odpowiadać owrzodzeniom błony śluzowej jamy ustnej. Przeciwciała anti-PR3 i anti-MPO często są obecne u pacjentów z aktywną postacią ziarniniaka Wegenera lub mikroskopowego zapalenia naczyń.<sup>16</sup> Obniżone stężenie dopełniacza nie jest charakterystyczne.

W dalszych badaniach serologicznych stwierdzono obecność przeciwciał anti-dsDNA. Nie wykryto przeciwciał anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-RNP, anti-Jo 1, anti-Sm, anti-Scl 70, anti-PR3 i anti-MPO. Ustalono rozpoznanie TRU. Podejrzewaliśmy, że od początku TRU było właściwym rozpoznaniem u pacjentki, jednak z powodu braku dokumentacji dotyczącej innych badań serologicznych niż RF i przeciwciała anti-CCP nie można było go potwierdzić. Ponadto zauważyliśmy, że jeden z leków ak-

tualnie przyjmowanych przez pacjentkę jest związany z występowaniem tocznia polekowego.

### 5. Który z poniższych leków z największym prawdopodobieństwem może być związany z zespołem toczniopodobnym z dodatnimi przeciwciałami anti-dsDNA u pacjentki?

- Lizynopryl
- Metotreksat
- Symwastatyna
- Inflixymab
- Etanercept

Inhibitory ACE były wiązane, choć rzadko, z wystąpieniem polekowego tocznia rumieniowatego (DILE – *drug-induced lupus erythematosus*). Najczęściej przypisywano takie działanie kaptoprylowi, a pojedyncze doniesienia wskazywały na rolę enalaprylu i lizynoprylu.<sup>17</sup> W przypadku DILE indukowanego przez lizynopryl stwierdzano obecność przeciwciał przeciw histonom, brak przeciwciał anti-dsDNA i prawidłowe stężenie dopełniacza.<sup>18</sup> Nie ma doniesień o wywoływaniu DILE przez metotreksat. Prawie nigdy nie stwierdzano obecności przeciwciał anti-dsDNA.<sup>19</sup> Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$  – *tumor necrosis factor- $\alpha$* ) kojarzone są z DILE, w którym nie ma przeciwciał przeciw histonom, a występują przeciwciała przeciw dsDNA.<sup>20-23</sup> Pacjentka przestała zażywać etanercept miesiąc przed przyjęciem. Lek ten mógł być przyczyną wystąpienia wspomnianego zespołu. Jednak po zaprzestaniu jego stosowania doszło do nasilenia objawów, co zaprzeczałoby tej hipotezie.

Po włączeniu do terapii azatiopryny w skojarzeniu z prednizonem stan kliniczny pacjentki uległ poprawie i w 12. dniu została ona wypisana ze szpitala.

### Omówienie

Nakładanie się objawów TRU i RZS może mieć istotne znaczenie kliniczne. Najczęstszymi objawami aktywnego TRU są: zmęczenie, zapalenie lub bóle stawów, gorączka, objaw Raynau- da, łysienie, utrata masy ciała, nadwrażliwość na promieniowanie UV, limfadenopatia, rumień w kształcie motyla, nadżerki błony śluzowej i psychoza. Wśród częstych objawów wymienia się zapalenie opłucnej, wysięki opłucnowe, zapalenie osierdzia i zaburzenia ze strony układu pokarmowego.<sup>24</sup> U pacjentki wystąpiło wiele z wymienionych objawów i spełniała ona kryteria rozpoznania TRU.

Kryteria rozpoznania RZS wg American College of Rheumatology (ACR) obejmują: poranną sztywność stawów trwającą co najmniej godzinę, zapalenie stawów w co najmniej trzech okolicach, zapalenie stawów międzypaliczkowych, śródreçznopaliczkowych i nadgarstków, symetryczne zapalenie stawów, guzki reumatoidalne; obecność czynnika reumatoidalnego (RF), ogniska nadżerek kostnych lub osteopenię w obrębie stawów rąk lub nadgarstków. Pierwsze cztery muszą być spełnione przez co

najmniej 6 tygodni. RZS rozpoznaje się, jeśli spełnione są 4 z 7 kryteriów.<sup>25</sup> Analiza przeszłości chorobowej pacjentki wykazała, że spełnione były u niej tylko 3 kryteria. Oprócz objawów przedmiotowych i podmiotowych, stanowiących kryteria rozpoznania RZS wg ACR, w przebiegu choroby mogą występować także objawy pozastawowe: niedokrwiistość, zmęczenie, zapalenie opłucnej i osierdzia, neuropatia, zapalenie nadtwardówki, twardówki, splenomegalia, wtórny zespół Sjögrena, zapalenie naczyń i choroba nerek. Wiele z nich stwierdzono u pacjentki. Co więcej, kliniczne rozpoznanie RZS w niektórych przypadkach ustala się nawet mimo niespełnienia kryteriów rozpoznania, jak to ma miejsce u pacjentki. Obraz kliniczny w jej przypadku mógłby być bez trudu przypisany albo TRU, albo RZS.

Różnicowanie między TRU a RZS wymaga starannej klinicznej oceny i wykonania pełnego panelu badań serologicznych. Dodatni wynik oznaczenia czynnika reumatoidalnego ma tylko 79% swoistość w odniesieniu do RZS.<sup>26</sup> Obecność czynnika reumatoidalnego może mieć wiele innych przyczyn, do których należy m.in. TRU, zakażenia, nowotwory, podeszły wiek.<sup>27</sup> Uzyskanie dodatniego wyniku powinno pociągać za sobą wykonanie dalszych badań mogących potwierdzić podejrzenie RZS, zwłaszcza gdy kryteria ACR nie są w pełni spełnione. Oznaczanie przeciwciał anti-CCP nowymi metodami cechuje się 96-98% swoistością dla RZS.<sup>28</sup> U pacjentki, która miała wysokie stężenie czynnika reumatoidalnego, a nie wykryto u niej przeciwciał anti-CCP i nie spełniała kryteriów wg ACR, RZS było mało prawdopodobnym rozpoznaniem. Dlatego konieczne okazało się przeprowadzenie diagnostyki w kierunku innych chorób, m.in. TRU.

Klasykny DILE zwykle występuje po zastosowaniu prokainamidu, hydralazyny, izoniazydu, chinidyny oraz chloropromazyny i charakteryzuje się dodatnimi wynikami oznaczenia przeciwciał przeciw histonom i ujemnymi przeciwciał przeciw dsDNA. Inhibitory TNF- $\alpha$  mogą spowodować powstanie DILE z ujemnymi mianami przeciwciał przeciw histonom i dodatnimi przeciw dsDNA, co jest bardziej zgodne z profilem immunologicznym TRU. Niedobór dopełniacza najczęściej występuje w DILE wywołanym stosowaniem inhibitorów TNF- $\alpha$ .<sup>23</sup> Według mało wiarygodnych doniesień podstawą terapii jest zaprzestanie stosowania prawdopodobnego czynnika etiologicznego, co przynosi złagodzenie objawów w ciągu tygodni lub miesięcy. Niezbędne może się jednak okazać zastosowanie glikokortykosteroidów ogólnoustrojowo.<sup>20-23</sup> Inflixymab jest najczęstszym czynnikiem sprawczym, etanercept i adalimumab są rzadziej stosowane.<sup>23</sup> Choć ostatecznie nie było oczywiste, czy pacjentka choruje na TRU czy DILE spowodowane stosowaniem etanerceptu, czy cierpi na oba te schorzenia, biorąc pod uwagę brak poprawy po odstawieniu etanerceptu, uznaliśmy, że najbardziej prawdopodobnym rozpoznaniem jest TRU.

Objawy RZS, TRU i DILE w dużej mierze pokrywają się. DILE może być wywoływane przez leki stosowane w terapii RZS,



np. inhibitory TNF- $\alpha$ . Ustalenie przyczyny objawów podmiotowych i przedmiotowych w takich przypadkach wymaga starannej analizy przeszłości chorobowej pacjenta, wyników badań serologicznych i oceny skuteczności leków immunomodulujących.

#### Piśmiennictwo:

- Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. *Chest* 2000;118(4):1158-1171.
- Lee HK, Kim DS, Yoo B, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005;127(6):2019-2027.
- St Clair EW, Rice JR, Snyderman R. Pneumonitis complicating low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1985;145(11):2035-2038.
- Bartlett JG. Anaerobic bacterial infections of the lung and pleural space. *Clin Infect Dis* 1993;16(suppl 4):S248-S255.
- Sahn SA. The value of pleural fluid analysis. *Am J Med Sci* 2008;335(1):7-15.
- Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al; First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133(4):1342-1363.
- Troughton RW, Asher CR, Klein AL. Pericarditis. *Lancet* 2004;363(9410):717-727.
- Swap CJ, Nagurny JT. Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294(20):2623-2629.
- Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. The International Registry of Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA* 2000;283(7):897-903.
- Stein PD, Beemath A, Matta F, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from Piped II. *Am J Med* 2007;120(10):871-879.
- Hantash BM, Chiang D, Kohler S, et al. Palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis associated with limited systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(4):661-664.
- Lonzetti LS, Joyal F, Raynauld JP, et al. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001;44(3):735-738.
- Sharp GC, Irvind WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease—an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972;52(2):148-159.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):554-558.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25(11):1271-1277.
- Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004;117(1):39-50.
- Vedove CD, Del Giglio N, Schena D, et al. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res* 2009;301(1):99-105.
- Carter JD, Valeraiano-Marcet J, Kanik KS, et al. Antinuclear antibody-negative, drug-induced lupus caused by lisinopril. *South Med J* 2001;94(11):1122-1123.
- Noel B. Lupus erythematosus and other autoimmune diseases related to statin therapy: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:17-24.
- Neradová A, Stam F, van den Berg JG, et al. Etanercept-associated SLE with lupus nephritis [letter]. *Lupus* 2009;18(7):667.
- Porfyridis I, Kalomenidis I, Psallidas I. Etanercept-induced pleuropericardial lupus-like syndrome. *Eur Respir J* 2009;33(4):939-941.
- Abunasser J, Forouhar FA, Metersky ML. Etanercept-induced lupus erythematosus presenting as unilateral pleural effusion. *Chest* 2008;134(4):850-853.
- Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to antitumor necrosis  $\alpha$  agents. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37(6):381-387.
- Von Feldt JM. Systemic lupus erythematosus: recognizing its various presentations. *Postgrad Med* 1995;97(4):79, 83, 86 passim.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-324.
- Schur PH. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies: diagnostic, predictive, and monitoring value in RA. *Int J Adv Rheumatol* 2005;3:77-83.
- Shmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am J Med* 1991;91(5):528-534.
- Egerer K, Feist E, Burmester GR. The serological diagnosis of rheumatoid arthritis: antibodies to citrullinated antigens. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(10):159-163.

Prawidłowe odpowiedzi: 1. a, 2. c, 3. b, 4. d, 5. e

Adres do korespondencji: Furman S. McDonald, MD, Division of General Internal Medicine, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55905, USA

Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.



**Komentarz:**  
dr hab. med.  
**Mariusz Puszczewicz**  
Katedra i Klinika Reumatologii  
i Chorób Wewnętrznych,  
Uniwersytet Medyczny, Poznań

**O**d ponad dekady reumatologia przeżywa prawdziwy rozkwit związany z wprowadzeniem nowej terapii chorób tkanki łącznej. Polega ona na stosowaniu leków modyfikujących proces chorobowy, głównie działających na syntezę pirymidyn (np. leflunomid; do tej pory stosowano leki hamujące syntezę puryn, np. metotreksat), a w szczególności leków biologicznych. Te ostatnie stanowią wyzwanie współczesnej medycyny. Są to głównie przeciwciała monoklonalne reagujące z cytokinami, an-

tygenami na powierzchni komórek. Wynikiem tych reakcji jest zablokowanie czynności fizjologicznych cytokin i receptorów komórkowych, przekazywania informacji pomiędzy komórkami oraz zahamowanie funkcji komórek biorących udział w odpowiedzi immunologicznej, co w konsekwencji prowadzi do ich martwicy. Jako pierwsze stosowane były leki z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$ , które obecnie są powszechnie wykorzystywane między innymi w reumatologii, dermatologii i gastroenterologii. Należą do niej m.in. infliksymab, etanercept i adalimumab.

Z lekami biologicznymi wiązano wielkie nadzieje, w praktyce okazało się jednak, że mają one działania niepożądane. Od ponad 10 lat stosujemy inhibitory TNF- $\alpha$  u pacjentów z chorobami tkanki łącznej, szczególnie z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i łuszczykowe zapalenie stawów. Trwają badania kliniczne nad zastosowaniem leków biologicznych w innych chorobach reumatycznych, m.in. w twardzinie układowej, zapaleniu naczyń, dnie moczanowej. Do głównych powikłań terapii inhibitorami TNF- $\alpha$  należą m.in.: gruźlica (często pozapłucna), choroby wzrostowe układu krwiotwórczego (np. chłoniaki), objawy neurologiczne (np. parestezje, zmiany demielinizacyjne), niewydolność

serca, a także choroby reumatyczne, np. toczeń rumieniowaty układowy indukowany lekami (DILE – *drug-induced lupus erythematosus*). Pierwsze przypadki DILE opisano w 1945 r. u chorych leczonych sulfasalazyną, a następnie hydralazyną.

Komentowana praca, mająca duże wartości dydaktyczne, jest wnikliwą analizą objawów klinicznych stwierdzanych u pacjentki z chorobą tkanki łącznej. Autorzy w sposób przejrzysty przedstawiają postępowanie diagnostyczne i różnicowanie przyczyn choroby. Krok po kroku analizują zarówno objawy kliniczne, jak i wyniki badań dodatkowych, by w końcu dojść do ostatecznego rozpoznania. W rozpoznaniu należy uwzględnić toczeń rumieniowaty układowy wywołany inhibitorami TNF- $\alpha$ .

U chorych leczonych inhibitorami TNF- $\alpha$  często stwierdza się obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), choć nie wszyscy mają objawy tocznia rumieniowatego układowego. Atzeni i wsp.<sup>1</sup> wykazali, że w przypadku stosowania infliksymabu u 63,85% chorych na reumatoidalne zapalenie stawów stwierdzono obecność ANA, w przypadku etanerceptu zaś u 11% leczonych. Obecnie toczeń rumieniowaty układowy jest najczęściej opisywaną chorobą reumatyczną będącą skutkiem niepożądanym stosowania leków biologicznych, szczególnie z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$ . Ramos-Casals i wsp.<sup>2</sup> stwierdzili 92 przypadki tocznia rumieniowatego układowego w grupie 233 osób, u których rozpoznano choroby autoimmunologiczne po stosowaniu inhibitorów TNF- $\alpha$ . Większość (77 chorych) była leczona z powo-

du reumatoidalnego zapalenia stawów. Należy dodać, że nie każdy inhibitor TNF- $\alpha$  prowadzi podobnie często do rozwoju DILE. Objawy tej choroby najczęściej obserwuje się po stosowaniu infliksymabu i etanerceptu. U większości chorych zwykle ustępują one po kilku tygodniach po odstawieniu leku, nieliczna grupa wymaga leczenia bardziej intensywnego, w tym zastosowania glikokortykosteroidów.

W analizowanym przypadku u chorej stwierdzono na poślach rumieniową, plamisto-grudkową wysypkę, która w badaniu histopatologicznym skóry okazała się reakcją ziarniniakową (*palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis*). Tego typu zmiany są opisywane po stosowaniu infliksymabu, etanerceptu i adalimumabu u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, a odstawienie leku prowadzi do ich ustąpienia.<sup>3</sup>

Należy zapamiętać, że inhibitory TNF- $\alpha$  mogą indukować syntezę przeciwciał przeciwjądrowych oraz polekowy toczeń rumieniowaty układowy. Bezpieczeństwo ich podawania pozostaje pod nadzorem zespołów powołanych w tym celu oraz lekarzy stosujących te preparaty w codziennej praktyce.

#### Piśmiennictwo:

1. Atzeni F, Turiel M., Capsoni F, et al. Autoimmunity and anti-TNF-alpha agents. Ann N Y Acad Sci 2005;1051:559-69.
2. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. Medicine (Baltimore) 2007;86(4):242-51.
3. Deng A, Harvey V, Sina B, et al. Interstitial granulomatous dermatitis associated with the use of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors. Arch Dermatol 2006;142:198-202