

¹Odjel za abdominalnu kirurgiju ♦ Klinika za kirurgiju
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

³Zavod za bolesti srca i krvnih žila ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

⁴Odjel za nefrologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

PRIKAZ BOLESNICE S VASKULITISOM TIJEKOM REUMATOIDNOG ARTRITISA

VASCULITIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS - CASE REPORT

Domagoj Vergles¹ ♦ Ivana-Melanie Čulo² ♦ Željko Đurašević³
Dragica Soldo-Jureša² ♦ Krešimir Galešić⁴ ♦ Jadranka Morović-Vergles²

Sažetak

Nalaz reumatoidnog faktora (RF) u bolesnika s reumatoidnim artritismom (RA) od kliničkog je značaja jer se u tih bolesnika češće javljaju izvanzglobne manifestacije bolesti. U izvanzglobne manifestacije ubrajamo: vaskulitis, perikarditis, potkožne čvoriće, čvoriće na plućima ili intersticijsku fibrozu pluća, episkleritis i mono-

neuritis multiplex. Vaskulitis se klinički najčešće očituje infarktima i/ili ulceracijama na koži te kao mononeuritis multiplex. U radu smo prikazali 48 godišnju bolesnicu s anamnestičkim podatkom o višegodišnjem RA i razvojem vaskulitisa distalnih arterija s gangrenom prstiju šaka i stopala.

Ključne riječi

vaskulitis, reumatoidni artritis, reumatoidni faktor

Summary

The presence of positive rheumatoid factor (RF) titer in a patient with rheumatoid arthritis (RA) is of clinical value because its presence tends to correlate with the development of extraarticular manifestations. There is a loose correlation with severity of disease and titer. Extraarticular manifestations includes vasculitis, pericarditis, subcutaneous nodules, pulmonary nodules or

interstitial fibrosis, episcleritis and mononeuritis multiplex. The vasculitis is most frequently evidenced as skin infarctions/ulcerations and mononeuritis multiplex. We report a case of rheumatoid vasculitis in a 48 years old women with long history of RA, who developed vasculitis of distal arteries with gangrene of digits of upper and lower extremities.

Key words

vasculitis, rheumatoid arthritis, rheumatoid factor

Uvod

Reumatoidni artritis (RA) kronična je, sistemska, upalna bolest nepoznate etiologije. Očituje se sinovitisom koji najčešće simetrično zahvaća periferne zglobove. Izvanzglobne promjene u RA su promjene na koži, neuropatija, perikarditis, pleuritis, intersticijska plućna fibroza, vaskulitis i dr. (1).

Vaskulitis se najčešće javlja u bolesnika s dugotrajnim RA, s velikim brojem zahvaćenih zglobova, s potkožnim reumatoidnim čvorićima i u krvi prisutnim reumatoidnim faktorom (RF) u visokom titru (2). Reumatoidni vaskulitis (RV) nije čest, ali je potencijalno ugrožavajući za bolesnika. Klinički se očituje različitim izvan-

dr. Domagoj Vergles

Odjel za abdominalnu kirurgiju ♦ Klinika za kirurgiju ♦ Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb
tel.: (01) 2902508 ♦ e-mail: dvergles@kdb.hr

zglobnim promjenama od kožnih lezija do zahvaćenosti unutarnjih organa sa značajnim mortalitetom (3,4). Kožne promjene najčešća su izvanzglobna očitovanja i nalaze se u 80 do 89% bolesnika s RV (5). Nerijetko su kožne promjene i prva klinička očitovanja RV (6), nakon kojih može uslijediti zbog nekrotizirajućeg vaskulitisa zahvaćanje brojnih unutarnjih organa (7). Stoga je važno što ranije dijagnosticirati RV i započeti liječenje ne bi li se spriječila progresija RV te zahvaćanje visceralnih organa s nerijetko smrtonosnim ishodom (3).

Vrste vaskulitisa koje nalazimo u bolesnika s RA su: *leukocitoklastički vaskulitis*, koji se obično klinički

očituje palpabilnom purpurom; *vaskulitis malih arteriola*, koji se očituje malim infarktima kože u području jagodica prstiju, a često je udružen sa senzornom neuropatijom kao posljedicom vaskulitisa vasa nervorum; *vaskulitis srednje velikih arterija*, koji se očituje zahvaćenošću visceralnih arterija, mononeuritis multiplex i livedo reticularis (nalik nodoznom poliarteritisu); *pyoderma gangrenosum* (1-3).

U radu je prikazana 48 godišnja bolesnica koja je primljena u kliniku zbog gangrene prstiju šaka i stopala nastalih uslijed RV kao komplikacije dugogodišnjeg seropozitivnog reumatoidnog artritisa.

Prikaz bolesnice

U kliniku je preko hitne službe, primljena 48-godišnja bolesnica zbog gangrene palca i kažiprsta lijeve šake i palčeva oba stopala.

Bolesnica se više od 18 godina liječi zbog RA, posljednjih godina neredovito. Pri zadnjem pregledu, četiri tjedna prije primitka u kliniku, započela je peroralno uzimati metilprednisolon (Medrol) u dozi od 8 mg dnevno. Nakon mjesec dana zbog bola i lividiteta drugog prsta lijevog stopala bolesnica je hospitalizirana u županijskoj bolnici. Dijagnosticirana je gangrena i amputiran je prst lijevog stopala. Istovremeno je prekinula terapiju metilprednisolonom. Tri dana po amputaciji zbog progresije promjena, lividnosti palca i kažiprsta lijeve šake te palčeva oba stopala upućena je u našu kliniku.

Pri dolasku klinički jasna gangrena palca i kažiprsta lijeve šake (slika) i palčeva oba stopala, uz subfebrilnu

RF i Waaler Rose) u krvi i pozitivna antikardiolipinska protutijela (aCL IgM više nego aCL IgG), antinuklearna protutijela (ANA) te povišeni cirkulirajući imunokompleksi (CIC) uz snižene C3 i C4 komponente komplemента.

Na osnovu anamnestičkih podataka, fizikalnog pregleda i učinjene obrade (vidi tablicu), posumnjalo se na vaskulitis u sklopu seropozitivnog reumatoidnog artritisa. Od laboratorijskih nalaza bili su povišeni C reaktivni protein - CRP, alfa 2 globulini u elektroforezi bjelanjčevina seruma, fibrinogen, D-dimeri (19,25 ng/ml, normalne vrijednosti <0,5) te prisutna blaga leukocitoza, uz uredan radiološki nalaz pluća i ultrazvučni nalaz srca. Elektrokardiogram i ultrazvučni nalaz trbuha bio je uredan.

Učinjenim doplerom i digitalnom pletizmografijom (PPG) arterija ruku i nogu nađene su okluzivne, ireverzibilne promjene digitalnih arterija u području proksimalnog

Slika. Gangrenozne promjene prstiju šaka
Figure. Gangrene of digits



temperaturu i opće loše osjećanje. Nadalje, u statusu deformiteti malih zglobova šaka i stopala karakteristični za RA, stanje nakon amputacije drugog prsta lijevog stopala, lividan palac i kažiprst desne šake, perimaleolarni edem lijevo, dekubitus lijeve pete, ulceracija s medijalne strane desnog stopala i početni dekubitus u glutealnoj regiji. Utvrđen je visok titar reumatoidnog faktora (Latex

Tablica. Specifični imunološki nalazi
Table. Specific immunologic tests

Imunološki nalaz	Vrijednost	Normalne vrijednosti
Latex RF	1820	0-40 IU/ml
Waaler-Rose	1:128	1:16
anti ds DNA	negativan	do 20
cANCA	negativna	
pANCA	negativna	
Cirkul. kompleksi	18,4	do 5,0 ug/ml
Krioglobulini	negativni	
C4	0,11	0,15-0,48 g/l
C3	0,84 g/l	0,93-1,88 g/l
aCL - IgG	11	0-10 GPL U/ml
aCL - IgM	64	0-10 MPL U/ml
ANA	32	0-20 IU/ml

interfalangealnog zgloba palca i distalnog interfalangealnog zgloba kažiprsta te okluzivne promjene digitalnih arterija oba palca i subokluzivne promjene malog prsta lijevog stopala. S obzirom na nalaz bolesnici je amputiran palac, distalna falanga kažiprsta lijeve ruke te palac lijevog i desnog stopala.

Odmah je započeto i liječenje vaskulitisa primjenom kortikosteroida (1 mg/kg tjelesne težine), antikoagu-

lantnih (niskomolekularni heparin, a potom Marivarin) i antiagregacijskih (ASK) lijekova, uz primjenu antagonista kalcijevih kanala. Bolesnica je primila intravenski i ciklofosfamid (1000 mg), kojeg je ukupno primila šest puta u razmaku od 4 tjedna. Na ovakvu primjenu lijekova i kirurški

zahvat došlo je do poboljšanja općeg stanja i lokalnog nalaza u bolesnice. Nakon godinu dana od 6. doze ciklofosfamida bolesnica je subjektivno dobro, klinički bez znakova vaskulitisa, a RA u remisiji. U liječenju RA primjenjuje se Metotrexat peroralno jednom tjedno u dozi od 10 mg.

Rasprava

Čimbenici udruženi s razvojem vaskulitisa u RA uključuju: muški spol, visoki titar RF u serumu, prisustvo radiološki jasnih erozija u zglobovima, nalaz subkutanih čvorića i drugih izvanzglobnih manifestacija, prethodnu upotrebu brojnih temeljnih lijekova tj. DMARD-a (DMARDs - engl. kratica od disease modifying antirheumatic drugs) posebice d-penicilamina i azotioprina te primjenu kortikosteroida tijekom pojave vaskulitisa (2). Prisustvo reumatoidnog faktora (RF) u serumu bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA) od kliničke je važnosti jer je u korelaciji s razvojem izvanzglobnih manifestacija (8), a to su: vaskulitis, perikarditis, potkožni čvorići, plućni čvorići ili intersticijska fibroza pluća, episkleritis, mononeuritis multiplex i dr.

Vaskulitis se najčešće javlja u bolesnika s višegodišnjim RA, s radioški teškim erozivnim promjenama, prisutnim u krvi RF u visokom titru i nalazom potkožnih čvorića kao što je bilo i u naše bolesnice. Tipovi vaskulitisa u RA su: leukocitoklastični vaskulitis, vaskulitis malih arterija, vaskulitis srednje velikih arterija i piodermogangrenosum (1-3,9).

U RA, pri zahvaćenosti malih krvnih žila, vodeće patohistološke promjene su proliferativne granulomatozne promjene. Međutim, kada se vaskulitis spominje kao komplikacija RA, onda se podrazumjeva da vodeće patohistološke promjene nisu granulomatoznog karaktera, već upalne promjene stijenki krvnih žila. Osnovna značajka takvog RV je panarteritis (1). Obliterativni arteritis prstiju jedna je od najčešćih manifestacija vaskulitisa, a depoziti imunih kompleksa nalaze se u stijenjkama krvnih žila (9).

U naše bolesnice radilo se o klinički jasnim gangrenama. Digitalnom PPG nađene su okluzivne, ireverzibilne promjene digitalnih arterija u području proksimalnog interfalangealnog zgloba palca i distalnog interfalangealnog zgloba kažiprsta šake, okluzivne promjene digitalnih arterija oba palca te subokluzivne promjene malog prsta lijevog stopala. Nalaz niskih vrijednosti C3 i C4 komponente komplementa, prisutni CIC u bolesnice s izrazito viskim titrom RF, anamnezom dugogodišnjeg

RA i gore navedenim kliničkim nalazom upućivali su na RV te je uz kirurško odstranjenje gangrenoznih prstiju (iz tehničkih razloga nije učinjen patohistološki pregled) započeta agresivna imunosupresivna terapija. Margo i Crowns (6) navode da su okluzivne promjene nađene prvenstveno u skupini bolesnika koji su uz pozitivan RF imali prisutna i antikardiolipinska i/ili anti Ro protutijela koje smatraju mogućim pomoćnim čimbenicima vaskularne ozljede, a u naše su bolesnice s klinički jasnim i brzo progredirajućim nalazom i DPP utvrđenim okluzivnim promjenama bila prisutna i antikardiolipinska protutijela.

Na primijenjenu terapiju (kortikosteroidi, ciklofosfamid, antiagregacijske i antikoagulantne lijekove) došlo je do smirivanja upalnog procesa sa sljedstvenom adekvatno uspostavljenom cirkulacijom u preostalim zahvaćenim prstima šaka i stopala te, vjerojatno, do ograničavanja širenja vaskulitisa odnosno spriječavanja progresije i zahvaćanja krvnih žila koje opskrbljuju visceralne organe.

U radu smo prikazali bolesnicu s očitim deformirajućim promjenama malih zglobova šaka i stopala, s RA u trajanju duljem od 18 godina tijekom kojeg je intermitentno liječena većim brojem temeljnih lijekova (soli zlata, metotrexat, sulfasalazin) uz povremenu primjenu kortikosteroida. Zadnje 2-3 godine nije se redovito kontrolirala, a mjesec dana prije pojave RV započela je uzimati peroralno metilprednisolon. Nakon pojave promjena (lividitet) i na drugim prstima, posumnjalo se na sistemske manifestacije u sklopu RA te je pacijentica upućena u kliniku. Iako je RV rijedak (manje od 1% bolesnika s RA i češći u muškaraca) (1), bolesnicu smo prikazali zbog toga da istaknemo važnost pravovremene dijagnoze RV sa sljedstvenim agresivnim liječenjem koje može voditi poptunom oporavku bolesnika. Naime, nakon 6 ciklusa ciklofosfamida uz primjenu kortikosteroida čija je doza postupno smanjivana, bolesnica je bila subjektivno i klinički dobro, uz uredne laboratorijske nalaze, uz značajno sniženje titra RF (Latex RF 160 IU/ml) te potpuno uredne vrijednosti C3 i C4 komponente komplementa.

Literatura

1. Harris ED: Clinical features of rheumatoid arthritis. U: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, ur. *Kelly's Textbook of Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 2001:967-1000.

2. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML. i sur. Factors associated with the development of vasculi-

tis in rheumatoid arthritis: Results of a case-control study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:190-196.

3. Geirsson AJ, Sturfelt G, Truedsson I. Clinical and serological features of severe vasculitis in rheumatoid arthritis; prognostic implications. *Ann Rheum Dis* 1987; 46:727-33.

4. Chen KR, Toyomara A, Suzuki A, Miyakawa S. Clinical and histopathological spectrum of cutaneous vasculitis in rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol* 2002; 147:905-913.
5. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML. i sur. The mortality of rheumatoid vasculitis compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:266-171.
6. Margo CM, Crowson AN. The spectrum of cutaneous lesions in rheumatoid arthritis: a clinical and pathological study of 43 patients. *J Cutan Pathol* 2003; 30:1-10.
7. Turesson C, Jacobsson I, Bergstrom U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology* 1999; 38:668-674.
8. De Rycke L, Peene I, Hoffman IE. i sur. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004;63(12):1587-1593.
9. Fischer M, Mielke H, Glaefke i sur. Generalized vasculopathy and finger blood flow abnormalities in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984;11:33-37.