

Przewód pokarmowy u chorego na twardzinę układową

Digestive tract in patients with systemic sclerosis

Grzegorz Pulkowski, Jacek Budzyński, Maria Kłopocka, Maciej Świątkowski

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, kierownik Katedry i Kliniki prof. UMK dr hab. med. Maciej Świątkowski

Słowa kluczowe: twardzina układowa, przewód pokarmowy, przetyk, żołądek, jelita, wątroba, trzustka.

Key words: scleroderma, digestive tract, oesophagus, stomach, intestine, liver, pancreas.

Streszczenie

Przewód pokarmowy jest najczęściej zajęтым narządem wewnętrznym w przebiegu twardziny układowej. Zmiany mogą dotyczyć każdej z jego składowych i polegać albo na zaburzeniach motoryki, albo zmianach śluzówkowych (teleangiektazje, gastroenteropatia z utratą białka). Powikłaniem tych zmian mogą być: refluks żołądkowo-przetykowy, zaburzenia pasażu przetykowo-żołądkowo-jelitowego, zespół złego wchłaniania o złożonej patogenezie oraz czasem poważne krwotoki. Towarzyszące chorobie zaburzenia autoimmunologiczne sprzyjają współistnieniu z nią choroby trzewnej, choroby Leśniowskiego-Crohna i pierwotnej marskości żółciowej wątroby. Terapia objawów ze strony przewodu pokarmowego u pacjentów z twardziną układową, oprócz leczenia choroby podstawowej, obejmuje: postępowanie dietetyczne, farmakoterapię polegającą na stosowaniu prokinetyków, antybiotyków, cholestyraminy, substytucji enzymów trzustkowych, leczenie endoskopowe i chirurgiczne.

Przewód pokarmowy jest najczęściej zajęтым narządem wewnętrznym w przebiegu twardziny układowej. To powikłanie układowej choroby rzadko decyduje o rokowaniu pacjenta, często jest jednak przyczyną dolegliwości, niejednokrotnie opornych na dostępne metody leczenia. Celem niniejszej pracy jest przegląd aktualnego piśmiennictwa dotyczącego tego tematu.

Patofizjologia

Dysfunkcja przewodu pokarmowego u chorego na twardzinę może wynikać z 3 patomechanizmów:

Summary

Digestive tract is the most common internal organ involved in systemic sclerosis. This process may concern each part of alimentary system, and most frequently consist on motility disturbances or mucosal changes (teleangiectases, protein-losing gastroenteropathy). Their complications are: gastroesophageal reflux, slowdown of oesophago-gastrointestinal transit, malabsorption syndrome with complicated pathogenesis, and serious hemorrhages. Autoimmunological disorders accompanying scleroderma favor coexistence with celiac disease, Crohn disease and primary biliary cirrhosis. Treatment of symptoms originated from digestive tract in patients with systemic sclerosis include: dietary advices, pharmacotherapy with prokinetics, antibiotics, cholestyramine, and pancreatic enzymes substitution, as well as endoscopic therapy and surgery.

- uszkodzenia przewodu pokarmowego zależnego od szeroko rozpowszechnionej waskulopatii i zaburzeń funkcji mięśni gładkich (np. zapalenie przetyku, przewlekła niedrożność rzekoma, pneumatosa jelita, owrzodzenia okrężnicy),
- działania niepożądanego farmakoterapii (niesteroidowe leki przeciwzapalne – NLPZ, steroidy, leki immunosupresyjne),
- zakażenia przewodu pokarmowego wskutek stosowanej immunosupresji (kandydiaza, zakażenie wirusem cytomegalii i *Herpes*) lub upośledzenia bariery

Adres do korespondencji:

dr med. Jacek Budzyński, Katedra i Klinika Gastroenterologii, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum, Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz, tel./faks +48 52 371 49 12, e-mail: budz@cps.pl

Praca wpłynęła: 20.06.2005 r.

żołądkowej w wyniku stosowania leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego, głównie inhibitorów pompy protonowej, co wraz z defektem wydzielania ochronnych immunoglobulin (IgA) oraz spowolnieniem perystaltyki jelitowej może sprzyjać kontaminacji bakteryjnej jelita cienkiego z klinicznymi objawami tego zespołu [1].

Mechanizmy zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego u pacjentów ze sklerodermą układową nie są do końca poznane. Tłumaczy się je zwłóknieniem błony podstawnej nabłonka, włóknieniem komórek mięśni gładkich (tkanka włóknista zastępuje mięśnie), skutkami działania przeciwciał przeciw receptorom muskarynowym typu M3, przeciwciał antyneurokininowych, antycentromerowych i anty-Scl-70, blokadą kanałów wapniowych aktywowanych potencjałem (ang. *voltage gated calcium channels* – VGCCs) oraz dysfunkcją autonomicznego układu nerwowego [2]. Wyróżnia się 3 fazy rozwoju zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego u chorych na twardzinę. W pierwszej dominuje dysfunkcja autonomicznego układu nerwowego. Charakteryzuje ją redukcja aktywności wędrującego kompleksu motorycznego (*migrating motor complex* – MMC) i zanik odruchów śródściennych. Fazy tej często towarzyszy występowanie objawu Raynauda. W jej przebiegu leki prokinetyczne o działaniu miogennym są skuteczne. W drugiej fazie rozwoju zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego, mieszanej, leki prokinetyczne nie są już tak skuteczne, m.in. wskutek postępującego niedokrwiennego uszkodzenia nerwów autonomicznych i mięśni gładkich. Trzecią z faz charakteryzuje zanik (zwłóknienie) mięśni gładkich i brak odpowiedzi na stymulację cholinergiczną [3].

Osobne zagadnienie stanowi związek procesu twardziny z chorobą nowotworową, którego przesłanką jest udowodniona zależność między zapaleniem skórno-mięśniowym (*dermatomyositis*) i procesem neoplazji. Szczególnie zagrożeni nowotworem są pacjenci płci męskiej, u których twardzina rozwinęła się w późniejszym wieku i przebiega ze znacznym zaawansowaniem zmian skórnych oraz z obecnością przeciwciał antycentromerowych, przeciwjądrowych i anty-Scl-70 [4]. Najszerszym akceptowanym mechanizmem predysponującym pacjentów z układową sklerodermą do rozwoju nowotworów jest zwłóknienie tkanki łącznej narządów, szczególnie płuc. Należy pamiętać ponadto, że powstawaniu nowotworów, zwłaszcza układu chłonnego, może sprzyjać terapia immunosupresyjna, szczególnie gdy stosuje się cyklofosfamid w *megadawkach* [5].

Jama ustna

Zaburzenia czynności jamy ustnej u pacjentów z twardziną układową mogą polegać na trudności

w otwarciu ust, uczuciu suchości jamy ustnej oraz przyspieszonej utracie zębów, wynikającej z występujących u 30% chorych zmian w dziąsłach typu pogrubienia lub zaniku blaszki zbitej zębów i zapalenia dziąseł [6]. Objawy te wynikają najczęściej z uszkodzenia autonomicznego układu nerwowego (defekt wydzielania śliny) oraz zwłóknienia tkanki łącznej i mięśni. W celu zapobieżenia tym zmianom proponuje się częstą kontrolę stomatologiczną i ścisłe przestrzeganie higieny jamy ustnej, abstynencję alkoholową, ssanie lodu, żucie gumy, stosowanie pilokarpiny oraz regularne ćwiczenia mięśni jamy ustnej i twarzy [6].

Przełyk

Zaburzenia czynnościowe i morfologiczne przełyku występują u 75–90% pacjentów ze sklerodermą [2, 3]. Stwierdza się je zarówno w postaci ograniczonej (poprzednio określanej jako zespół CREST, ang. *calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, telangiectasia*), jak i uogólnionej. Zmiany te polegają albo na dysfunkcji motorycznej przełyku, albo na powstawaniu uszkodzeń błony śluzowej.

Zaburzenia motoryki przełyku u pacjentów z twardziną układową dotyczą najczęściej jego dolnej części i przejawiają się osłabieniem lub brakiem perystaltyki pierwotnej, upośledzeniem motoryki wtórnej i dużą aktywnością skurczów trzeciorzędowych. Powoduje to upośledzenie mechanicznego klirensu przełykowego, co wraz z obniżeniem napięcia dolnego zwieracza przełyku (*lower esophageal sphincter* – LES), osłabieniem klirensu chemicznego (zmniejszenie wydzielania śliny) i gastroparezą sprzyja zarzucaniu żołądkowo-przełykowemu i przedłużonej ekspozycji błony śluzowej przełyku na treść żołądkową. Następstwami tego stanu mogą być nadżerkowe zapalenie przełyku i przełyk Barretta, a w konsekwencji nawet rak gruczołowy przełyku. Przełykiem Barretta określa się występowanie w jego błonie śluzowej nabłonka walcowatego typowego dla błony śluzowej jelita grubego (z komórkami kubkowymi). Jego obecność w przełyku jest najczęściej wynikiem wieloletniego refluksu żołądkowo-przełykowego i, w zależności od stopnia dysplazji, zwiększa ryzyko raka gruczołowego przełyku średnio o 0,5% rocznie. Bardziej swoistymi dla sklerodermy uszkodzeniami błony śluzowej przełyku są teleangiektazje [7] oraz pęcherzowe oddzielanie nabłonka (*epidermolysis bulosa*) [8]. Pierwszy typ zmian jest częstą przyczyną krwawienia z przewodu pokarmowego w tej grupie chorych.

Klinicznymi objawami włączenia przełyku w proces twardzinowy mogą być: dysfagia, zgaga, zwracanie pokarmów, ból w klatce piersiowej, powikłania zachłystowe. Część chorych może nie mieć żadnych objawów

choroby, rzadko też występuje ich progresja. Dantes i wsp. stwierdzili ją u jednej na 17 pacjentek [9].

Włączenie przełyku w proces twardzinowy potwierdza się najczęściej za pomocą badania radiologicznego z barytem, dającego obraz tzw. *waterfall oesophagus*, polegający na długotrwałym zaleganiu środka kontrastowego w poszerzonym przełyku. Rzadziej w diagnostyce tego schorzenia wykorzystywane są manometria przełyku (różnicuje twardzinę z achalazją), endoskopia, endosonografia, pH-metria, scyntygrafia czy tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (HRCT) [10]. Endoskopowo stwierdza się otwarty wpust, cechy refluksowego zapalenia przełyku, jego kandydiazę, rzadziej obraz przełyku Barretta, raka, czy *epidermolysis bullosa*.

W terapii powikłań przełykowych sklerodermy zaleca się [2]:

- 1) zmianę stylu życia – unikanie pozycji leżącej w ciągu 3 godz. po posiłku, rezygnację z noszenia obcisłej odzieży, picia kawy, alkoholu, palenia tytoniu, spożywania tłustych potraw. Ponadto zaleca się częste posiłki o małej objętości, zwalczanie zaparć. W zaawansowanych stadiach choroby pacjenci mogą wymagać także leczenia żywieniowego;
- 2) farmakoterapię polegającą na stosowaniu prokinetyków (cisapryd, metoklopramid, erytromycyna, oktreotyd), blokerów kanału wapniowego (diltiazem), inhibitorów pompy protonowej w zwielokrotnionych dawkach (20–80 mg/dobę, pod kontrolą badania pH-metrycznego ze względu na małą skuteczność) oraz leków immunosupresyjnych (D-penicylamina). Skuteczność farmakoterapii jest jednak ograniczona;
- 3) leczenie endoskopowe polegające na balonowym rozszerzaniu przełyku, niszczeniu zmian naczyniowych (najczęściej za pomocą bimera argonowego);
- 4) leczenie chirurgiczne, które zaleca się w przypadku zwężeń (resekcja, interpozycja okrężnicy) lub nasilonego refluksu (zabiegi fundoplikacyjne, które w tej grupie chorych są skuteczne u 50% pacjentów, a częstym ich powikłaniem jest dysfagia).

Żołądek

Żołądek bywa objęty procesem chorobowym u 50–60% pacjentów z układową twardziną. Podobnie jak w przełyku, opisuje się 2 typy zmian w jej przebiegu, zaburzenia motoryki i uszkodzenia śluzówkowe. Najważniejszym, a jednocześnie najtrudniejszym w terapii powikłaniem procesu twardzinowego jest gastropareza. Polega ona na zaburzeniu motoryki żołądka prowadzącym do utrudnienia jego opróżniania, przy braku mechanicznej przyczyny tego faktu. Jej podłożem, podobnie jak to opisano w przypadku przełyku, jest uszkodzenie autonomicznego układu nerwowego i zwłóknienie mięśni

gładkich. Jej objawami z kolei są najczęściej uczucie wczesnej sytości, ból nadbrzusza, nudności i wymioty. Gastropareza ponadto, poprzez wzrost gradientu ciśnienia między żołądkiem i przełykiem, może nasilać zarzucanie żołądkowo-przełykowe, z opisanymi wyżej powikłaniami [2]. Obecność zaburzeń opróżniania żołądkowego, oprócz wywiadu, można rozpoznać za pomocą testu oddechowego, elektrogastrografii, badania USG jamy brzusznej (zaleganie treści żołądkowej dłużej niż 60 min po posiłku płynnym), badania radiologicznego, scyntygrafii, badania endoskopowego [2, 10].

Zmiany śluzówkowe u chorych na twardzinę przejawiają się albo gastroenteropatią z utratą białka (ang. *protein-losing gastroenteropathy* – PLG), albo zmianami naczyniowymi typu teleangiektazji lub antralnych poszerzeń naczyniowych (ang. *gastric antral vascular ectasia* – GAVE). Zmiany te mogą prowadzić do objawowej hipoproteinemii, ostrego i przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego i niedokrwistości z niedoboru żelaza [2, 3]. Rozpoznaje się je w badaniu endoskopowym, które pozwala także zdiagnozować inne, poza gastroparezą, mechaniczne przyczyny zaburzenia opróżniania żołądkowego, np. łagodne lub złośliwe zwężenie odźwiernika.

Farmakoterapia gastroparezy, podobnie jak w przypadku zaburzeń motoryki przełyku, jest skuteczna tylko w pierwszych 2 fazach, neurogennej i mieszanej, i polega na stosowaniu prokinetyków. Jednak w momencie, gdy dochodzi do zastąpienia mięśniówki gładkiej żołądka przez tkankę włóknistą (faza miogenna), ich działanie zanika. Ważną rolę w terapii zaburzeń opróżniania żołądka odgrywają zalecenia dietetyczne, polegające na ograniczeniu ilości tłuszczów w pokarmach i zastępowaniu ich średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT). Istotna jest także suplementacja żelaza (przewlekłe krwawienia), wapnia i witamin, zwłaszcza rozpuszczalnych w tłuszczach. Pacjenci niedożywieni wymagają leczenia żywieniowego. W terapii gastroenteropatii z utratą białka podejmowano próby terapii kortykosteroidami, jednak bez skutku, natomiast zmiany naczyniowe niszczy się skutecznie najczęściej za pomocą argonowej koagulacji plazmowej (tzw. bimera argonowego – APC).

Jelito cienkie i grube

Zmiany patologiczne w obrębie jelita cienkiego stwierdza się u 40–60%, a jelita grubego u 10–50% pacjentów z twardziną układową [2, 11]. Klinicznie mogą one objawiać się w postaci różnych zespołów klinicznych. Zaburzenia motoryki, rozwijające się na bazie uszkodzenia autonomicznego układu nerwowego i zwłóknienia mięśni gładkich, prowadzą do: 1) zwolnienia pasażu jelitowego, 2) rzekomej niedrożności jelit, 3) dyskoordynacji anorektalnej i nietrzymania stolca; 4) śródściennej odmy

jelitowej (*pneumatosis cystoides*), następstwa podwyższonego ciśnienia wewnątrzjelitowego, powikłanej czasem mikroperforacjami jelita i odmą otrzewnową; 5) zespołu kontaminacji bakteryjnej, z jego klinicznymi następstwami w postaci: biegunki cholerycznej, biegunki tłuszczowej, niedoboru witaminy B₁₂ i pełnoobjawowego, wieloniedoborowego zespołu złego trawienia i wchłaniania [12]. Zmiany w błonie śluzowej jelita cienkiego i grubego obejmują występowanie teleangiektazji, czasem w postaci *watermelon rectum*, będących przyczyną ciężkich krwotoków [13]. W przebiegu twardziny częściej występuje też enteropatia z utratą białka (PLG) oraz jedna z postaci mikroskopowych zapaleń jelita grubego (histologiczne cechy zapalenia jelita w biopatach błony śluzowej o prawidłowym obrazie endoskopowym), kolagenowe zapalenie jelita (*collagenous colitis*), którego główną cechą histologiczną jest pogrubienie podnabłonkowej warstwy kolagenu nawet do 80 μm, przy normie 7–8 μm [14]. Ze względu na charakteryzującą chorych na sklerodermę skłonność do reakcji autoimmunologicznych niejednokrotnie na powyższe zmiany nakładają się uszkodzenia typowe dla choroby trzewnej i choroby Leśniowskiego-Crohna [15].

Z powyższych danych wynika, że patogeneza zespołu złego trawienia i wchłaniania, najcięższego po masywnym krwotoku powikłania zajęcia jelita cienkiego przez proces twardzinowy, jest złożona [2, 12, 14, 16, 17]. Szczegóły patofizjologiczne oraz sposoby terapii przedstawiono w tab. I. Każdą z jego potencjalnych przyczyn, obok zmniejszonego łąknienia (pozajelitowe infekcje, działanie leków) i gastroparezy (powoduje lęk przed bólem spowodowanym spożyciem posiłku, określane mianem *sithophobia*), należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej przyczyn niedożywienia u pacjentów ze sklerodermą. Właściwe rozpoznanie jego patogenezy ma istotne znaczenie dla wyników terapii.

Rozpoznanie włączenia jelita w proces twardzinowy zależy od jego głównych powikłań. W przypadku ostrego krwotoku rozpoznanie stawia się najczęściej śródoperacyjnie lub rzadziej w badaniu endoskopowym [13], natomiast u pacjentów z przewlekłą niedokrwistością, najczęściej wieloniedoborową i niedożywieniem, oprócz wywiadu przewlekłej biegunki ważne dla rozpoznania mogą być badanie przedmiotowe (BMI, grubość fałdu skórno-skórne objawy niedoborów witamin) oraz wyniki badań dodatkowych. Te ostatnie pozwalają określić:

- zajęcie jelita przez proces twardzinowy – za pomocą badania radiologicznego (zwolnienie pasażu jelitowego, zanik haustracji okrężnicy, obecność uchyłków, zwężenia i owrzodzenia, perforacji), manometrii jelita cienkiego (zanik perystaltyki), manometrii anorektalnej (osłabienie napięcia zwieracza odbytu, zanik odruchów odbytniczo-analnych) i endoskopii (zmiany

naczyniowe, wypadanie odbytnicy, ewentualne guzy okrężnicy i odbytnicy jako niezwiązana z procesem stwardnienia układowego przyczyna zaburzeń pasażu, biegunki, nietrzymanie stolca),

- nieprawidłowości w zakresie hematologicznych i biochemicznych wykładników niedożywienia (limfopenia, hypoalbuminemia, niedokrwistość, hiposydemia, małe stężenie witaminy B₁₂),
- typ patofizjologiczny biegunki (tłuszczowa, osmotyczna, sekrecyjna, zapalna) za pomocą badania ilościowego zawartości tłuszczu w kale, badania luki osmotycznej, pH kału, obecności neutrofilii i stężenia laktoferyny w kale [2],
- przyczynę zespołu złego trawienia i wchłaniania: posiew kału, badania parazytologiczne, endoskopia górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego z biopsją, także jelita cienkiego, USG jamy brzusznej (hepatomegalia i cholestaza, cechy zapalenia trzustki), tomografia komputerowa, endosonografia, badania biochemicznych markerów cholestazy, immunologiczne badania w kierunku chorób wątroby, trzustki i jelit (przeciwciała przeciwmitochondrialne, przeciw anhydrazie węglanowej typu II i IV, przeciwko enterocytom, przeciwciała przeciw endomysium mięśni gładkich, przeciwretikulino- i przeciwtransglutaminazie); badanie stężenia elastazy 1 w kale i test z sekretyną w przypadku podejrzenia niewydolności egzokrynnej trzustki; posiew treści aspirowanej z jelita cienkiego, test oddechowy (z glukozą, laktulozą lub ksylozą, czasem znakowaną węglem ¹⁴C lub ¹³C) i test Schillinga przed i po terapii antybiotykami w celu wykluczenia zespołu kontaminacji bakteryjnej. Te ostatnie testy czasem zastępuje się empiryczną terapią antybiotykami i żywicą jonowymienną (cholestyraminą) w przypadku radiologicznego potwierdzenia zwolnienia pasażu jelitowego.

Należy podkreślić, że jedna z najczęstszych przyczyn zespołu złego wchłaniania w przebiegu twardziny – zespół kontaminacji bakteryjnej (zwany ostatnio zespołem rozrostu bakteryjnego) – może być, przynajmniej częściowo, związany z przewlekłym stosowaniem inhibitorów pompy protonowej (IPP) w dużych dawkach w terapii objawów kwaśnego refluksu żółdkowo-przełykowego. W kilku pracach wykazano, że jej nasilenie może być proporcjonalne do stopnia zahamowania sekrecji kwasu solnego [18]. Ponieważ chorzy na twardzinę układową wymagają wieloletniego stosowania dużych dawek IPP, może się z tym wiązać także inne potencjalne powikłanie, jakim jest zwiększone ryzyko kancerogenezy. Czynnikiem odpowiedzialnym za ten proces miałyby być hipergastrynemia związana z hiposekrecją kwasu solnego oraz bakteryjna koloniza-

Tabela I. Przyczyny, patomechanizm i sposoby postępowania terapeutycznego u pacjentów z zespołem złego trawienia i wchłaniania w przebiegu twardziny**Table I.** Causes, pathomechanisms and treatment in patients with malabsorption syndrome in the course of systemic sclerosis

Przyczyna	Patomechanizm	Terapia
kontaminacja bakteryjna jelita cienkiego, wskutek: – upośledzenia bariery żołądkowej – zwolnienie pasażu jelitowego – zaburzenia sekrecji IgA (proces autoimmunologiczny, immunosupresja)	konkurencja o składniki pokarmowe, dekoniugacja kwasów żółciowych (biegunka choleryczna), uszkodzenie błony śluzowej jelita przez toksyny bakteryjne, zaburzenia trawienia śluzówkowego w jelicie (nietolerancja dwucukrów)	empiryczne lub na podstawie wyniku antybiogramu treści jelitowej stosowanie antybiotyków przez 2–3 tyg. w miesiącu żywice jonowymiennie (cholestyramina, kolestypol)
niedokrwienie jelita cienkiego i grubego wskutek towarzyszącego zapalenia naczyń	zaburzenia wchłaniania, uszkodzenia śluzówki, powstawanie owrzodzeń i utrata składników osocza zawał jelita i skrócenie powierzchni wchłaniania	leczenie choroby podstawowej
biegunka tłuszczowa	zaburzenia krążenia jelitowo-wątrobowego kwasów żółciowych i ich nadmierna utrata z kałem uszkodzenie wątroby cholestaza wewnątrzwątrobowa (polekowa, PBC) dysfunkcja egzokrylna trzustki (niedobory białkowe, AZT)	substytucja enzymów trzustkowych, leczenie zespołu kontaminacji bakteryjnej, kwas ursodeoksycholowy (UDCA) u pacjentów z PBC, unikanie leków hepatotoksycznych, steroidoterapia w przypadku AZT
uszkodzenie nabłonka jelitowego, pogrubienie błony podstawnej nabłonka (złogi kolagenu, zwłóknienie ściany)	autoimmunologiczne zapalenie jelita, kolagenowe zapalenie jelita, choroba trzewna, choroba Leśniowskiego-Crohna, wirusowe zakażenia przewodu pokarmowego wtórnie do immunosupresji	leczenie choroby podstawowej, kortykosteroidy, dieta bezglutenowa, immunosupresja
enteropatia z utratą białka	limfangiektazje, owrzodzenia, przetoki	

PBC (primary biliary cirrhosis) – pierwotna marskość żółciowa
AZT – autoimmunologiczne zapalenie trzustki

cja żołądka, prowadząca do lokalnej kumulacji kancerogenów, acetaldehydu i N-nitrozoamin [18].

Przedstawione dane wskazują na złożoność patofizjologicznych mechanizmów włączenia jelita w proces twardzinowy. Niesie to ze sobą konieczność ich dokładnego i indywidualnego poznania u poszczególnych chorych oraz zastosowania metod terapii opartych na dominującym mechanizmie rozwoju objawów (tab. I). Ważne jest też uwzględnienie w terapii powikłania zespołu złego trawienia i wchłaniania, jakim jest niedożywienie. To kompleksowe postępowanie powinno obejmować leczenie:

- dietetyczne: dieta bezglutenowa, dieta wzbogacona w średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. *medium-chain triglycerides* – MCT) lub leczenie żywieniowe dietą polimeryczną, oligomeryczną lub elementarną, suplementacja witamin, rzadko całkowite żywienie pozajelitowe;

- farmakologiczne: cholestyramina lub kolestypol w przypadku biegunki cholerycznej, substytucja enzymów trzustkowych, antybiotykoterapia w przypadku zespołu kontaminacji bakteryjnej: najczęściej zaleca się antybiotyki przez 2–3 tyg. w każdym miesiącu, stosując tetracykliny, ciprofloksacyne, klarytromycynę, ampicylinę, metronidazol, kotrimoksazol, rzadziej doбира się leki na podstawie antybiogramu z posiewu treści jelita cienkiego. Ponieważ zespół rozrostu bakteryjnego (ang. *bacterial overgrowth*) jest najczęstszą przyczyną zespołu złego wchłaniania u pacjentów z twardziną, często zaleca się empiryczną antybiotykoterapię, ewentualnie uzupełnioną stosowaniem cholestyraminy, a dopiero w przypadku nieskuteczności tego postępowania proponuje się wnikliwą diagnostykę każdej ze znanych przyczyn zespołu złego wchłaniania [19, 20]. W terapii pierwotnej marskości wątroby (PBC) towarzyszącej twardzinie stosuje się kwas ursodeoksy-

cholowy (*ursodeoxycholic acid* – UDCA). Współistniejącą chorobę Leśniowskiego-Crohna leczy się pochodnymi kwasu 5-aminosalicylowego (malejąca rola), antybiotykami (*ciprofloksayna*, *metronidazol*) i lekami immunosupresyjnymi (azatiopryna, 6-merkaptopryna, metotreksat). Należy pamiętać, że infliksymab może pogorszyć przebieg procesu twardzinowego, a glikokortykosteroidy w dawce ponad 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon mogą spowodować twardzinowy przetóm nerkowy (ang. *scleroderma renal crisis* – SRC) obarczony dużym ryzykiem zgonu. Zwolnienie pasażu jelitowego, objawiające się klinicznie niedrożnością rzekomą i zespołem kontaminacji bakteryjnej, próbuje się zwalczać, podając prokinetyki: metoklopramid (3x10 mg), *cisapryd* (3-4x10 mg), erytromycyna (3x250 mg *p.o.*), *oktreotyd* (1x50 µg *s.c.* przez 3 tyg.) i leków przeczyszczających [19];

- endoskopowe: terapia teleangiektazji w odbytnicy i okrężnicy, najczęściej za pomocą bimera argonowego;
- leczenie chirurgiczne: kolektomia czasem może być jedyną metodą leczenia przewlekłych zaparć lub pseudoniedrożności. Rzadko w leczeniu nietrzymania stolca stosuje się resekcję przednią odbytnicy lub różnego typu zabiegi przezodbytnicze. Czasem leczenia chirurgicznego wymagają pacjenci z perforacją pęcherza odmowego jelita w przebiegu *pneumosis cystoides*, w większości przypadków wystarcza jednak odbarczenie jelita za pomocą rurki doodbytniczej lub endoskopu i postępowanie zachowawcze [19, 21]. Chirurgicznie leczy się też nowotwory towarzyszące twardzinie układowej;
- inne – elektrostymulacja nerwów krzyżowych i biologiczne sprzężenie zwrotne (*biofeedback*) w przypadku nietrzymania stolca [2, 22].

Wątroba

Zajęcie wątroby przez proces twardzinowy najczęściej współistnieje z pierwotną marskością żółciową wątroby (ang. *primary biliary cirrhosis* – PBC). Sklerodermę ma 15–17% pacjentów z PBC [23]. Wyrazem wspólnych, autoimmunologicznych mechanizmów patofizjologicznych obu tych schorzeń ma być jednoczesna obecność u tych chorych przeciwciał przeciwmitochondrialnych (ang. *anti-mitochondrial antibody* – AMA) i antycentromerowych (ang. *anti-centromere antibody* – ACA) [23, 24]. U pacjentów ze sklerodermą i zapaleniem naczyń częściej niż w ogólnej populacji stwierdza się zwężenia przewodów żółciowych, w tym w postaci typowej dla stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (ang. *primary sclerosing cholangitis* – PSC) [23]. Do innych zmian patologicznych wątroby, które notowano u pacjentów z twardziną układową, należą: autoimmunologiczne zapalenie wątroby [25, 26], guzkowa regeneracyjna hiperplazja wątroby, idio-

patyczne nadciśnienie wrotne [27], samoistne pęknięcie wątroby, masywne zawały wątroby wskutek stwardnienia naczyń trzewnych oraz niewielkie upośledzenie opróżniania pęcherzyka żółciowego, prowadzące do częstszego w tej grupie występowania kamicy pęcherzyka żółciowego (35% pacjentów z twardziną) [28]. Występowanie mieszanej krioglobulinemii u pacjentów ze sklerodermą wymaga diagnostyki w kierunku zakażenia HCV, gdyż typowe leczenie przeciwwirusowe (pegylowany interferon z rybawiryną) przynosi korzyści u tych chorych [29]. W diagnostyce różnicowej nieprawidłowych wartości *prób wątrobowych* u pacjentów z układową lub ograniczoną twardziną powinno się uwzględnić także hepatotoksyczne działanie stosowanych leków [1].

Uszkodzenie wątroby w przebiegu twardziny czasem kojarzy się w większe zespoły objawów. Należą do nich m.in. zespół o akronimie PACK (PBC, ACA, CREST, *keratoconjunctivitis sicca*) [23] i zespół Reynoldsa (*acral scleroderma*, PBC, zespół Sjögrena), które były tematem prac kazuistycznych, także w piśmiennictwie polskim [30].

Trzustka

Zajęcie trzustki przez proces twardzinowy jest trudne do udowodnienia. Opisany jest związek tej choroby z ostrym zapaleniem trzustki (mechanizm naczyniowy) [31] i przewlekłym zapaleniem trzustki, w tym autoimmunologicznym [32]. Ocenia się, że 1/3 chorych na sklerodermę ma upośledzoną funkcję egzokrynną trzustki [33].

Podsumowanie

1. W przebiegu twardziny zarówno ograniczonej, jak i uogólnionej może dojść do zajęcia wszystkich składkowych narządu trawienia.
2. Ze względu na częstość występowania (75–90%) oraz możliwość profilaktyki powikłań (powikłań żołądkowych, zwężenia i zapalenia przetyku, raka gruczołowego) największe znaczenie ma rozpoznanie zajęcia przetyku przez proces twardzinowy. Przebiega ono bezobjawowo u 30–40% chorych, co sugeruje konieczność wykonania badania radiologicznego przetyku u wszystkich chorych ze sklerodermą.
3. Zespół złego trawienia i wchtaniania jest drugim po zajęciu przetyku powikłaniem sklerodermi w zakresie przewodu pokarmowego. Zwrócenie uwagi na występowanie jego wczesnych objawów podmiotowych (biegunka, bóle brzucha, wzdęcie, oddawanie dużej ilości gazów, zmniejszenie masy ciała, suchość skóry, kurza ślepotą) i przedmiotowych (niedobór masy ciała, obrzęki, zaburzenia troficzne naskórka, tężyżka), właściwa diagnoza i leczenie mogą uchronić chorego przed wystąpieniem pełnoobjawowego zespołu niedożywienia ilościowego (wyniszczenie)

i jakościowego (np. osteoporoza i osteomalacja wskutek niedoboru witaminy D, ataksja i neuropatia obwodowa w wyniku niedoboru witaminy B₁ i B₁₂), które mogą decydować o jego życiu.

Piśmiennictwo

1. Takahashi H, Ohara M, Imai K. Collagen diseases with gastrointestinal manifestations. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2004; 27: 145-55.
2. Lock G, Holstege A, Lang B, et al. Gastrointestinal manifestations of progressive systemic sclerosis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 763-71.
3. Clements PJ, Becvar R, Drosos AA, et al. Assessment of gastrointestinal involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (3 Suppl 29): S15-8.
4. Kyndt X, Hebbar M, Queyrel V, et al. Sclerodermie systemique et cancer. Recherche de facteurs predictifs de cancer chez 123 patients sclerodermiques. *Rev Med Interne* 1997; 18: 528-32.
5. Takeda S. Systemic sclerosis (scleroderma) and malignancy. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2004; 27: 389-96.
6. Spackman GK. Scleroderma: what the general dentist should know. *Gen Dent* 1999; 47: 576-9.
7. Duchini A, Sessoms SL. Gastrointestinal hemorrhage in patients with systemic sclerosis and CREST syndrome. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1453-6.
8. Chua S, Dodd H, Saeed IT, et al. Dysphagia in a patient with lupus and review of the literature. *Lupus* 2002; 11: 322-4.
9. Dantas RO, Meneghelli UG, Oliveira RB, et al. Esophageal dysfunction does not always worsen in systemic sclerosis. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 281-5.
10. Summerton SL. Radiographic evaluation of esophageal function. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005; 15: 231-42.
11. Marie I, Levesque H, Ducrotte P, et al. Atteinte de l'intestin grele au cours de la sclerodermie systemique. *Rev Med Interne* 1999; 20: 504-13.
12. Shindo K, Machida M, Koide K, et al. Deconjugation ability of bacteria isolated from the jejunal fluid of patients with progressive systemic sclerosis and its gastric pH. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1643-50.
13. Khanlou H, Malhotra A, Friedenber F, et al. Jejunal telangiectasias as a cause of massive bleeding in a patient with scleroderma. *Rev Rhum Engl Ed* 1999; 66: 119-21.
14. Catanoso M, Lo Gullo R, Giofre MR, et al. Gastro-intestinal permeability is increased in patients with limited systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 77-81.
15. Gomez-Puerta JA, Gil V, Cervera R, et al. Coeliac disease associated with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 104-5.
16. Kaye SA, Seifalian AM, Lim SG, et al. Ischaemia of the small intestine in patients with systemic sclerosis: Raynaud's phenomenon or chronic vasculopathy? *QJM* 1994; 87: 495-500.
17. Quarto Di Palo F, Rivolta R, Berruti V, et al. Superior mesenteric artery blood flow in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 730-4.
18. Skrzydło-Radomańska B. Czy obawiać się skutków przewlekłego stosowania inhibitorów pompy protonowej? *Przew Lek* 2005; 10: 52-7.
19. Sjogren RW. Gastrointestinal features of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 569-75.
20. Greenberger NJ, Isselbacher KJ. Zaburzenia wchłaniania. W: Fauci AS (red.). *Interna Harrisona*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2000; wyd. 14 (wydanie polskie): 2801-43.
21. Quiroz ES, Flannery MT, Martinez EJ, et al. Pneumatosis cystoides intestinalis in progressive systemic sclerosis: a case report and literature review. *Am J Med Sci* 1995; 310: 252-5.
22. Kenefick NJ, Vaizey CJ, Nicholls RJ, et al. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence due to systemic sclerosis. *Gut* 2002; 51: 881-3.
23. Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 123-8.
24. Kouraklis G, Glinavou A, Karatzas G. Primary biliary cirrhosis accompanied by CREST syndrome. *South Med J* 2002; 95: 1058-9.
25. Marie I, Levesque H, Tranvouez JL, et al. Autoimmune hepatitis and systemic sclerosis: a new overlap syndrome? *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 102-6.
26. Narbutt J, Lesiak A, Kwiecień A i wsp. Zmiany rzekomotwardzinowe w przebiegu autoimmunologicznego zapalenia wątroby. Opis przypadku. *Przegl Lek* 2005; 62: 314-6.
27. Tsuneyama K, Harada K, Katayanagi K, et al. Overlap of idiopathic portal hypertension and scleroderma: report of two autopsy cases and a review of literature. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 217-23.
28. Lock G, Zeuner M, Kammerl M, et al. Gallbladder motility in systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 1996; 16: 61-5.
29. Walker NJ, Zurier RB. Liver abnormalities in rheumatic diseases. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 933-46.
30. Brzezińska-Kolarz B, Undas A, Dyczek A i wsp. Pierwotna marskość żółciowa współistniejąca z twardziną układową (zespoł Reynoldsa). Opis przypadku. *Pol Arch Med Wewn* 2001; 105: 231-4.
31. Abraham AA, Joos A. Pancreatic necrosis in progressive systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1980; 39: 396-8.
32. Okazaki K. Autoimmune pancreatitis: etiology, pathogenesis, clinical findings and treatment. The Japanese experience. *JOP* 2005; 6 (1 Suppl): 89-96.
33. Hendel L, Worning H. Exocrine pancreatic function in patients with progressive systemic sclerosis. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 461-6.