

Wielogniskowy guz ziarnistokomórkowy skóry u pacjenta z chorobą Stilla u dorosłych leczonego adalimumabem

Multifocal granulocellulare tumor of the skin in a patient with adult-onset Still's disease treated with adalimumab

Dorota Cieślak, Paweł Hrycaj

Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Słowa kluczowe: choroba Stilla, guz ziarnistokomórkowy, adalimumab.

Key words: Still's disease, granulocellulare tumor, adalimumab.

Streszczenie

Choroba Stilla u dorosłych (*adult-onset Still's disease* – AOSD) jest przewlekłym schorzeniem o niejasnej etiopatogenezie, charakteryzującym się seronegatywnym zapaleniem stawów z towarzyszącym zajęciem narządów wewnętrznych. W przebiegu choroby opisano liczne objawy, w tym cztery główne: gorączkę, bóle i zapalenie stawów oraz wysypkę, którym często towarzyszą objawy dodatkowe: ból i zapalenie gardła, powiększenie wątroby i śledziony, powiększenie węzłów chłonnych, ból mięśni, ból brzucha, ostre zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, opłucnej, osierdzia. W leczeniu choroby stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, leki modyfikujące przebieg choroby oraz leki biologiczne (antagoniści czynnika martwicy nowotworów). W pracy opisano przypadek chorego na AOSD leczonego adalimumabem, u którego w trakcie terapii zdiagnozowano guza ziarnistokomórkowego skóry.

Summary

Adult-onset Still's disease (AOSD) is a chronic disease marked by seronegative arthritis accompanied by the involvement of the internal organs. Typical symptoms including fever, arthritis, joint pain, and a distinctive salmon-colored rash, often accompanied by pharyngitis, enlarged liver and spleen, enlarged lymph nodes, acute pancreatitis, peritonitis, pleuritis and pericarditis have been described together with various additional symptoms. AOSD is treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, steroids, disease modifying drugs and biologics (tumor necrosis factor antagonists). In this paper we present a case of a 59 year old man with AOSD treated with adalimumab, diagnosed with granulocellulare tumor of the skin in the course of therapy with the TNF antagonist.

Wstęp

Choroba Stilla u dorosłych (*adult-onset Still's disease* – AOSD) jest rzadkim, przewlekłym schorzeniem tkanki łącznej, charakteryzującym się seronegatywnym zapaleniem wielostawowym z towarzyszącym zajęciem innych narządów. Patogeneza AOSD jest złożona i nie do końca poznana. W rozwoju choroby bierze się pod uwagę czynniki środowiskowe, drobnoustroje (wirus różyczki [1], wirus zapalenia wątroby typu B i C [2, 3], cytomegalowirus [4], wirus nabytego upośledzenia odporności HIV [5], parwovirus B19 [6], bakterie *Mycoplasma pneumoniae* [7], *Chlamydia pneumoniae* [8], *Chlamydia trachomatis* [9]) oraz czynniki genetyczne [10]. Wykazano związek między

obecnością DRB1*15, DRB1*12 i HLA-DRB1*04 a występowaniem AOSD [11]. Główne objawy choroby to: gorączka, ból i zapalenie stawów oraz wysypka, którym często towarzyszą takie objawy dodatkowe, jak: ból i zapalenie gardła, powiększenie wątroby i śledziony, powiększenie węzłów chłonnych, ból mięśni, ból brzucha, ostre zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, opłucnej, osierdzia [11]. Do odchyleń od normy w badaniach pracownianych sugerujących AOSD należą leukocytoza oraz duże stężenie ferrytyny w surowicy. W leczeniu choroby stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, leki modyfikujące przebieg choroby (metotreksat, cyklosporyna A) oraz leki biologiczne – antagoniści interleuki-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Dorota Cieślak, Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 39, 60-357 Poznań, e-mail: d.cieslak78522@gmail.com

Praca wpłynęła: 26.03.2014 r.

ny 1, interleukiny 6 [12, 13], inhibitory czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF).

W artykule opisano przypadek chorego na AOSD leczonego adalimumabem, u którego w czasie terapii zdiagnozowano guza ziarnistokomórkowego skóry (w światowym piśmiennictwie zwanego również guzem ziarnistokomórkowym Abrikosowa).

Opis przypadku

Chory, lat 59, został przyjęty na Oddział Reumatologii SPZOZ w Kościanie w listopadzie 2010 r. z powodu ostrego zapalenia stawów z towarzyszącą gorączką i zwieżną wysypką, utraty masy ciała oraz ogólnego osłabienia. Chory z powodu wyżej wymienionych objawów był wcześniej hospitalizowany na Oddziale Chorób Wewnętrznych w Szamotułach, gdzie pomimo wykonanych badań diagnostycznych (trepanobiopsja szpiku kostnego, badania obrazowe), nie udało się ustalić rozpoznania. W badaniu przedmiotowym w dniu przyjęcia chorego do szpitala stwierdzono bolesność i obrzęk stawów kolanowych oraz ciastowate obrzęki podudzi. Wyniki badań pracownianych wykazały znacznie przyspieszony OB (55 mm/h), zwiększone stężenie surowicze CRP (97,1 mg/l), wysoką leukocytozę (38,8 G/l), niedokrwistość (Hgb 11,3 g/dl, MCV 86,6 fl), bardzo duże stężenie surowicze ferrytyny (118 943 ng/ml) oraz podwyższoną aktywność surowiczą enzymów wątrobowych (AspAT 112 j./l, ALAT 121 j./l). W badaniach immunochemicznych stwierdzono ujemne wyniki badań serologicznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i C oraz HIV, nieobecne były: czynnik reumatoidalny, przeciwciała przeciwcytrulinowe, przeciwciała przeciwjądrowe i przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów. Nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciw następującym antygenom: RNP/Sm, Sm, SSA, Ro-52, SS-B, Scl-70, PM-Scl, Jo-1, centromer B, PCNA, dsDNA, nukleosomy, histony, AMA-M2.

Na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań pracownianych rozpoznano chorobę Stilla u dorosłych.



Ryc. 1. Wieloogniskowy guz ziarnistokomórkowy.
Fig. 1. Multifocal granulocellulare tumor.

Wdrożono terapię metyloprednizolonem (Solu-Medrol) 1000 mg dożylnie podawanym przez trzy dni, następnie metyloprednizolonem doustnie oraz adalimumabem w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Stan ogólny chorego w czasie leczenia antagonistą TNF systematycznie się poprawiał. W sierpniu 2011 r. chory spełnił kryteria remisji obowiązujące w programie terapii biologicznej NFZ (OB – 4 mm/h, CRP – 0,9 mg/l, ferrytyna – 90,15 ng/ml), w związku z czym nie kontynuowano leczenia adalimumabem. W maju 2012 r. chory ponownie został przyjęty na Oddział Reumatologii z powodu zaostrzenia choroby podstawowej. W badaniu przedmiotowym stwierdzono bolesność stawów międzypaliczkowych bliższych, śródrečno-paliczkowych i stawów barkowych. Wyniki badań pracownianych wykazały podwyższone wskaźniki stanu zapalnego (OB – 22 mm/h, CRP – 35,4 mg/l). Na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań laboratoryjnych chory został zakwalifikowany do ponownej terapii adalimumabem w ramach programu NFZ. W październiku 2012 r. u pacjenta pojawiły się liczne guzki na skórze okolicy rąk, grzbietu nosa i łokci (ryc. 1).

Chory był konsultowany przez dermatologa, któremu nie udało się ustalić rozpoznania. Poza tym w badaniu przedmiotowym stwierdzono obrzęk i bolesność drobnych stawów rąk i stawów nadgarstkowych oraz bolesność i ograniczenie ruchomości stawów ramiennych, kolanowych, łokciowych, kręgosłupa w odcinku lędźwiowo-krzyżowym i szyjnym. Badania pracowniane wykazały przyspieszony OB (26 mm/h), zwiększone stężenie surowicze CRP (19,5 mg/l) i leukocytozę (13,2 G/l). W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono nieznacznie powiększoną wątrobę, poza tym bez odchyień od normy. W lutym 2013 r. od chorego pobrano chirurgicznie guzek z okolicy prawego łokcia w celu wykonania badania histopatologicznego. W zmianie zdiagnozowano guza ziarnistokomórkowego. Od tej pory chory pozostaje pod opieką onkologa. Mężczyźnie usunięto jeden guzek w celu wykonania badania histopatologicznego, pozostałe guzki nie rozrastały się po zakończeniu terapii adalimumabem. W kwietniu 2013 r. pacjent został ponownie przyjęty na oddział reumatologii z powodu zaostrzenia choroby. W związku z brakiem skuteczności leczenia adalimumabem zdecydowano o zakończeniu terapii w ramach programu lekowego NFZ. Aktualnie pacjent jest leczony toclizumabem z dobrym efektem. W wyniku terapii uzyskano poprawę stanu klinicznego oraz zmniejszenie aktywności choroby.

Omówienie

Guz ziarnistokomórkowy jest łagodnym guzem, rosnącym powoli do średnicy 1–2 cm. Po raz pierwszy zo-

stał opisany w 1926 r. Najczęściej pojawia się na języku, dnie jamy ustnej i skórze, ale może występować w każdej innej lokalizacji. Składa się z komórek okrągłych lub wielokątnych o ziarnistej cytoplazmie, pochodzących z komórek Schwanna albo z fibroblastów pochewek nerwów obwodowych. Zdarza się w każdym wieku; postać złośliwa jest bardzo rzadka [14, 15]. Dotychczas opisano bardzo nieliczne przypadki wystąpienia guza ziarnistokomórkowego w czasie leczenia antagonistą TNF. Jednym z doniesień była publikacja Papamichaela i wsp. [16] opisująca przypadek 41-letniej chorej leczonej infliksymabem z powodu choroby Leśniowskiego i Crohna, u której rozpoznanie guza podskórnego ziarnistokomórkowego ustalono po 7 latach terapii infliksymabem. Guz był zlokalizowany w okolicy kręgosłupa lędźwiowego i nie towarzyszyły mu żadne objawy ogniskowe bądź uogólnione.

Adalimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 skierowanym przeciw TNF, o podobnym do infliksymabu mechanizmie działania i profilu bezpieczeństwa. Ryzyko wystąpienia nowotworu u chorych leczonych antagonistami TNF przeanalizowano dotychczas u 6810 pacjentów z łuszczycą lub łuszczycowym zapaleniem stawów w 20 wieloośrodkowych badaniach klinicznych [17] oraz u 9555 chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w 33 wieloośrodkowych badaniach klinicznych [18]. Chorzy byli leczeni następującymi antagonistami TNF: infliksymabem, adalimumabem, etanerceptem, golimumabem, certolizumabem. W obu metaanalizach nie wykazano związku między terapią antagonistami TNF a rozwojem chorób nowotworowych, aczkolwiek w obu doniesieniach zanotowano tendencję do zwiększonego ryzyka wystąpienia nieczerniakowych nowotworów skóry. W związku z powyższym warto pamiętać, że pojawienie się nietypowych zmian skórnych w czasie leczenia antagonistami TNF powinno być wskazaniem do diagnostyki w kierunku nowotworów skóry.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Escudero FJ, Len O, Falco V, et al. Rubella infection in adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 493.
- Schifter T, Lewinski UH. Adult onset Still's disease associated with Epstein-Barr virus infection in a 66-year-old woman. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 458-460.
- Gambichler T, Paech V, Rotterdam S, et al. Hepatitis B-associated adult-onset Still's disease presenting with neutrophilic urticaria. *Eur J Med Res* 2003; 9: 527-530.
- Castanet J, Lacour JP, Fuzibet JG, et al. Adult Still's disease associated with hepatitis C virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 807-808.
- Amenomori M, Migita K, Miyashita T, et al. Cytomegalovirus-associated hemophagocytic syndrome in a patient with adult onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 100-102.
- DelVecchio S, Skidmore P. Adult-onset Still's disease presenting as fever of unknown origin in a patient with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 41-43.
- Bliidi M, Gatifosse M, Barjonet G. Adult-onset Still disease associated with acute parvovirus B19 infection in pregnancy. *Ann Med Interne* 1996; 147: 518-519.
- Perez C, Artola V. Adult Still's disease associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 105-106.
- Takeda H, Ling M, Ochi M, et al. A patient with adult Still's disease with an increased Chlamydia pneumoniae antibody titer. *J Infect Chemother* 2002; 8: 262-265.
- Andres E, Imler M. A patient with adult Still's disease and high Chlamydia trachomatis titers. *J Infect Chemother* 2003; 9: 194.
- Kontzias A, Efthimiou P. Adult-onset Still's disease: pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic advances. *Drugs* 2008; 68: 319-337.
- Owlia MB, Mehrpoor G. Adult-onset Still's disease: A review. *Indian J Med Sci* 2009; 63: 207-221.
- Kasprzyk E, Puszczewicz M, Kołczewska A, et al. Tocilizumab w opornej na leczenie chorobie Still'a u dorosłych – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Reumatologia* 2012; 50: 238-242.
- Tural D, Akar E, Ozturk T, et al. Malignant clinical presentation of a benign granular cell tumor of breast in a patient with previously treated contralateral invasive ductal carcinoma. *Case Rep Oncol Med* 2012; 2012: 974740.
- Yang F, He YM, Yao XY, et al. Granular cell tumor of the uterine cervix. A case report. *J Reprod Med* 2013; 58: 177-180.
- Papamichael K, Archavlis E, Lariou C, et al. Granular cell tumour in a patient with Crohn's disease treated with infliximab: coincidence or causal relationship? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 857-859.
- Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, et al. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adult patients with psoriatic disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 1035-1050.
- Moulis G, Sommet A, Béné J, et al. Cancer risk of anti-TNF- α at recommended doses in adult rheumatoid arthritis: a meta-analysis with intention to treat and per protocol analyses. *PLoS One* 2012; 7: 4899.