

Dna moczanowa jako przyczyna zmian martwiczych skóry dłoni

Gout as the cause of necrotic cutaneous lesions of the hands

Anna Wójcik-Maciejewicz, Dominik Samotij, Adam Reich

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii UM we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Przedstawiono przypadek 41-letniego mężczyzny, u którego w przebiegu nierozpoznanej dny moczanowej, powodującej istotne deformacje stawów rąk oraz zaburzenia troficzne, które spowodowały konieczność wykonania amputacji paliczka III palca ręki prawej. Dna moczanowa jest stosunkowo częstym schorzeniem. Kiedy choroba ma typowy przebieg, rozpoznanie nie następuje trudności, natomiast jej mniej typowy przebieg, na przykład przewlekłe zapalenie stawów o wieloletnim, niewielkim nasileniu, może być dużym wyzwaniem klinicznym.

Forum Derm. 2015; 1: 1, 21–27

Słowa kluczowe: dna moczanowa, kwas moczowy, guzki dnawe

ABSTRACT

In this case a 41-year-old man with a history of undiagnosed gout which led to the development of significant hand joint deformation and necrotic lesions causing the necessity of the amputation of the 3rd phalanx of the right hand. Gout is relatively common disorder. Usually, the typical manifestation of the disease does not cause any problems with the proper diagnosis, however, the more atypical course, e.g. long-term chronic arthritis with mild severity may represent a significant diagnostic challenge for clinicians.

Forum Derm. 2015; 1: 1, 21–27

Key words: gout, uric acid, tophi

OPIS PRZYPADKU

41-letni mężczyzna został przyjęty do Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii we Wrocławiu w celu diagnostyki i leczenia zmian troficznych palców dłoni. Bezpośrednio przed przyjęciem do szpitala u chorego wykonano w ramach oddziału chirurgicznego amputację palca III ręki prawej na wysokości stawu międzypaliczkowego bliższego z powodu głębokiej martwicy skóry powikłanej ropowicą (ryc. 1). Z wywiadu uzyskano informację, że pierwsze zmiany troficzne palców rąk pojawiły się około 6 tygodni przed amputacją palca, a nieco wcześniej pacjent zaobserwował obrzęki drobnych stawów rąk. Głównym problemem zgłaszanym przez chorego było postępujące pogorszenie funkcji obu dłoni, znaczne powiększenie obwodu palców oraz silne dolegliwości bólowe w zakresie drobnych stawów rąk. Pacjent od kilkunastu lat chorował na cukrzycę typu 2 leczoną w okresie ostatnich siedmiu lat insuliną (preparaty: Novo-

Rapid 10–12 jednostek podskórnie [s.c., *sub cutanea*] do każdego posiłku, Insulatard 20 j. s.c. wieczorem). Cukrzyca była powikłana retinopatią i nefropatią. Mężczyzna pozostawał także pod stałą opieką pulmonologiczną z uwagi na współistniejącą sarkoidozę płuc, od około 10 lat był z tego powodu leczony metyloprednizolonem (8 mg/dobę). Pacjent leczył się również kardiologicznie z powodu nadciśnienia tętniczego i poinfekcyjnej kardiomiopatii rozstrzeniowej serca z zaburzeniami kurczliwości odcinkowej wraz z obniżeniem funkcji skurczowej lewej komory (frakcja wyrzutowa < 35%) (stosowane leczenie kardiologiczne: perindopril/amlodypina 10 mg/10 mg 1 × 1 tabl., karwedilol 1 × 25 mg/d). Ponadto pacjent przyjmował omeprazol 1 × 20 mg/d.

Przy przyjęciu do Kliniki u chorego stwierdzono stan po amputacji paliczka dalszego palca III ręki prawej oraz ranę pooperacyjną, znaczne obrzęki palców rąk, stwardnienia skóry palców, sklerodaktylię, a nad stawami międzypaliczkowymi

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Adam Reich, prof. nadzw. Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii UM we Wrocławiu, ul. Chałubińskiego 1, 50–368 Wrocław, tel.: 605 076 722, faks: 713 270 999, e-mail: adam.reich@umed.wroc.pl



Rycina 1. Stan po amputacji palca III ręki prawej na wysokości stawu międzypaliczkowego bliższego z powodu głębokiej martwicy skóry powikłanej ropowicą



Rycina 2. Obrzęki palców rąk ze stwardnieniem skóry palców



Rycina 3. Drobne białe guzki podskórne w obrębie paliczka dystalnego kciuka



Rycina 4. Wyciek białawej wydzieliny o konsystencji rozpuszczonej kredy po nacięciu guza zapalnego położonego okołostawowo

w badaniu palpacyjnym wyczuwalne były duże, twarde, podskórne guzy, z których największe występowały w okolicy stawu międzypaliczkowego bliższego palca III ręki lewej. Ponadto na opuszkach palców dłoni obecny był rumień, w obrębie którego wyczuwalne były guzki podskórne, miejscami ulegające rozpadowi (ryc. 1–3). W miejscu rozpadu z guzków wyciekała biaława wydzielina o konsystencji rozpuszczonej kredy (ryc. 4). Ruchomość zajętych palców w zakresie zgięcia i prostowania, zarówno w stawach międzypaliczkowych bliższych, jak i dalszych, była znacznie ograniczona. U chorego stwierdzono także drobne, twarde guzki, średnicy około 0,5 cm, zlokalizowane na małżowinach usznych.

W badaniach laboratoryjnych wśród nieprawidłowości odnotowano niedokrwistość z niedoboru żelaza (poziom hemoglobiny: 9,2 g/dl [n = 14–18], stężenie żelaza: 9,2 $\mu\text{mol/l}$ [n = 11,6–31,3]), podwyższone biochemiczne

wykładniki stanu zapalnego (białko C-reaktywne [CRP, *C reactive protein*] 40 mg/l [n = 0,2–5]), podwyższone stężenie kreatyniny (2,21 mg/dl [n = 0,73–1,18]), mocznika (67 mg/dl [n = 19–44]) i kwasu moczowego (10,8 mg/dl [n = 3,5–7,2]) oraz nieznacznie zwiększony poziom hemoglobiny glikowanej (7% [n = 4,5–6,2]). Stwierdzono także obniżenie stężenia immunoglobuliny IgA (< 0,239 g/l [n = 1–4,9]), z kolei w badaniu ogólnym moczu obecne było białko (100 mg/dl [n = < –30]). Dodatkowo wykonano oznaczenie poziomu parathormonu, który był lekko podwyższony: 73,5 pg/ml [n = 11–67] przy prawidłowym stężeniu fosforu i wapnia (fosfor nieorganiczny 3,5 mg/dl [n = 2,3–4,7], wapń całkowity wynosił 8,4 mg/dl [n = 8,4–10,2]).

Z uwagi na cechy zakażenia rany pooperacyjnej u pacjenta zastosowano, zgodnie z posiewem, amikacynę (*Staphylococcus aureus* MRSA wrażliwy na ampicylinę, amikacynę

i gentamycynę), stosowano odkażające kąpiele wodne oraz aplikowano miejscowo sulfatiazol sodu. Ponadto podawano leki przeciwbólowe (ketoprofen, tramadol), zastosowano terapię przeciwkrzepliwą heparyną drobnocząsteczkową, włączono do leczenia kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg/d, a także lek zmniejszający napięcie mięśni gładkich i zwiększający światło naczyń krwionośnych — bencyklan w dawce 2×100 mg/d. W diagnostyce różnicowej brano pod uwagę: twardzinę układową z zajęciem skóry, skórą manifestację sarkoidozy, kalcynozę skóry oraz wysunięto podejrzenie, że zmiany troficzne palców powstały w przebiegu mikroazatorowości. Wykonane badania w kierunku układowych chorób tkanki łącznej (przeciwciała przeciwjądrowe, lupus antykoagulant, czynnik reumatoidalny, składowe C3 i C4 dopełniacza, przeciwciała antykardiolipinowe IgM i IgG, przeciwciała przeciwko beta-2-glikoproteinie w klasie IgM i IgG, przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilii cANCA i pANCA) wypadły ujemnie. W przeprowadzonym "teście lodówkowym" nie stwierdzono obecności krioglobulin, nie obserwowano zaburzeń krzepnięcia, nie stwierdzono czynnika reumatoidalnego ani przeciwciał antycytrulinowych w surowicy. W badaniu ultrasonograficznym (USG) serca nie zobrazowano zakrzepów w jamach serca. W zdjęciu radiologicznym (RTG) rąk stwierdzono zwapnienia w ścianach naczyń krwionośnych oraz drobne zmiany zwyrodnieniowe w stawach nadgarstkowych, nie wykazano natomiast żadnych zwapnień w tkankach miękkich. Zdjęcie RTG klatki piersiowej uwidocznilo poszerzony cień serca w wymiarze poprzecznym. W celu ustalenia rozpoznania wykonano biopsję z opuszki palca I ręki prawej do badania histologicznego. W oczekiwaniu na wyniki badań, po uzyskaniu miejscowej poprawy, obniżeniu CRP, spadku stężenia kreatyniny w surowicy do 1,21 mg/dl wypisano pacjenta do domu.

Ponowna hospitalizacja odbyła się 5 tygodni później. Przy przyjęciu podczas kolejnego badania fizykalnego w obrębie dłoni prawej stwierdzono strup na kikucie palca III, na opuszce kciuka widoczny był rozpad w obrębie guzków podskórnych, a na opuszce palca V — drobne owrzodzenie średnicy 0,5 cm. Nadal obecny był obrzęk palców rąk, stwardnienia skóry palców, nad stawami międzypaliczkowymi w badaniu palpacyjnym wyczuwalne były duże, podskórne guzy, jednak tym razem o miękkiej konsystencji. Ponownie włączono leczenie przeciwbakteryjne (sulfametoksazol i trimetoprim, 2×960 mg/d), a z uzyskanego poprzez nakłucie okolicy stawu międzypaliczkowego palca III ręki lewej płynu (gęsta wydzielina barwy białej) wykonano posiew w kierunku bakterii tlenowych, beztlenowych oraz prątków grzylicy i prątków atypowych — wszystkie posiewy wypadły ujemnie. W otrzymanym w międzyczasie wyniku biopsji zmiany wykazano przewlekły stan zapalny w skórze właściwej, bez ognisk wapnienia (barwienie metodą Von Kossa było ujemne).



Rycina 5. Liczne kryształy kwasu moczowego w płynie uzyskanym z nacięcia guza zapalnego ręki prawej

W trakcie hospitalizacji u pacjenta wystąpił bolesny obrzęk stawu kolanowego prawego. Ponownie zbadano mikroskopowo płyn uzyskany z nacięcia guza zapalnego ręki prawej i stwierdzono liczne kryształy kwasu moczowego (ryc. 5). Oznaczone stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi było znacząco wyższe w porównaniu do wartości z poprzedniej hospitalizacji i wynosiło 12 mg/dl. Na podstawie wyników badań i całości obrazu klinicznego rozpoznano atak dny moczanowej. Do leczenia włączono kolchicynę (3×1 g/d) i leki przeciwzapalne (ibuprofen 2×400 mg/d). W czwartej dobie leczenia uzyskano złagodzenie dolegliwości bólowych stawów drobnych rąk i stawu kolanowego oraz znaczne zmniejszenie obrzęków wszystkich stawów. Kontrolne stężenie kwasu moczowego wynosiło 8,6 mg/dl.

KOMENTARZ

W artykule przedstawiono przypadek 41-letniego mężczyznę z nierozpoznaną dną moczanową. W przebiegu choroby obserwowano pojawianie się licznych guzków i guzków dnawych, powodujących istotne deformacje stawów rąk oraz zaburzenia troficzne, które spowodowały konieczność wykonania amputacji palca III ręki prawej i zaburzenia funkcji dłoni. Początkowo powolne narastanie aglomeratów kryształów moczanowych i formowanie guzków dnawych w różnych okolicach ciała, głównie palców rąk, nie kojarzyło się z ostrymi objawami zapalnymi stawów w przebiegu ataku dny moczanowej i powodowało duże trudności diagnostyczne.

Dna moczanowa jest zapaleniem stawów wywołanym odkładaniem się w tkankach kryształów moczuanu sodu (MSU). Wiadomo, że do wytrącania się kryształów MSU w tkankach i płynach ustrojowych dochodzi po przekroczeniu granic jego rozpuszczalności (6,8 mg/dl), kryształy mogą

się odkładać w stawach, tkankach miękkich i narządach [1–4]. Dna moczanowa najczęściej zajmuje stawy, co zazwyczaj objawia się atakami bardzo silnego bólu, obrzękiem i ograniczeniem ruchomości zajętego stawu. Choroba często rozpoczyna się zapaleniem pojedynczego stawu — typowo jest to staw podstawy palucha (tzw. podagra), ale mogą to być również inne stawy stopy, staw kolanowy, barkowy, stawy palców rąk, rzadziej dotyczy innych stawów. Zapaleniu stawu towarzyszy bardzo silny ból, który zazwyczaj pojawia się w nocy lub nad ranem i osiąga maksymalne nasilenie w ciągu kilkunastu godzin. Zajęty staw jest obrzęknięty, skóra nad nim zaczerwieniona i gorąca, następuje złuszczenie naskórka. Często występują również: gorączka, dreszcze i uczucie ogólnego rozbicia. Zapalenie zazwyczaj dotyczy jednego stawu, może jednak wystąpić zapalenie kilku stawów w tym samym czasie lub zapalenie „wędrujące” z jednego stawu na kolejny. Po pierwszym ataku dna następuje okres wycofywania się objawów choroby. Jeśli nie wdroży się odpowiedniego postępowania, pojawią się ponowne ataki, które będą coraz częstsze i będą zajmować kolejne stawy. Dna moczanowa występuje u 1–2% populacji, głównie mężczyzn w średnim i starszym wieku, u których jest to najczęstsza postać zapalenia stawów (dotyka 7% mężczyzn po 65. r.ż.); kobiety chorują rzadziej, choroba rozwija się u nich prawie wyłącznie po menopauzie. Warto zaznaczyć, że dna moczanowa rozwija się tylko u co piątej osoby ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego, dotychczas nie wyjaśniono, dlaczego u niektórych osób z hiperurykemią nie dochodzi do rozwoju tej choroby. Częstość występowania dna moczanowej zwiększa się wraz z dostatnim życiem, co wiąże się z dietą sprzyjającą hiperurykemii, otyłością i innymi chorobami cywilizacyjnymi. Badaniem jednoznacznie potwierdzającym rozpoznanie dna moczanowej jest ocena płynu stawowego pod mikroskopem i stwierdzenie w nim kryształów MSU [1–4]. Badanie to umożliwia odróżnienie dna moczanowej od tzw. dna rzekomej, w której dochodzi do odkładania się w stawach innego rodzaju kryształów, a także pozwala wykluczyć zakażenie bakteryjne, które może towarzyszyć dnie. Kryteria klasyfikacyjne napadu dna moczanowej przedstawiono w tabeli 1.

W przypadku podejrzenia dna należy kilka razy oznaczyć stężenie kwasu moczowego we krwi (z reguły jest znacznie zwiększone) oraz ocenić dobową utratę kwasu moczowego z moczem. Trzeba jednak pamiętać, że w trakcie ostrego napadu dna stężenie kwasu moczowego może być prawidłowe. Oprócz badań laboratoryjnych wykonuje się zdjęcia RTG, na których szuka się nadżerek kostnych, zwężenia szczeliny stawowej i guzków dnawych (jednak zmiany te pojawiają się dopiero w późniejszym okresie). Pomocna jest także ocena USG zajętych stawów. Można również wykonać badanie histopatologiczne guzków w okolicy stawów w celu stwierdzenia, czy są one związane z odkładaniem się złogów moczanu

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne napadu dna moczanowej [5–7]

Napad dna można rozpoznać, jeżeli się stwierdzi obecność:
I. kryształów moczanu sodu w płynie stawowym albo
II. kryształów moczanu sodu w obrębie guzków badanych metodą chemiczną lub w mikroskopie polaryzacyjnym albo
III. 6 z następujących 12 objawów klinicznych, nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych i zmian radiologicznych:
1) więcej niż 1 napad ostrego zapalenia stawu
2) największe nasilenie zapalenia w pierwszym dniu napadu
3) ostre zapalenie pojedynczego stawu
4) zaczerwienienie okolicy stawu
5) ból i obrzęk stawu śródstopno-paliczkowego I
6) jednostronne ostre zapalenie stawu śródstopno-paliczkowego I
7) jednostronne ostre zapalenie stawu skokowego
8) podejrzenie guzka dnawego (<i>tophi</i>)
9) hiperurykemia
10) niesymetryczny obrzęk stawu (w badaniu RTG)
11) podkorowe torbieleki bez nadżerek (w badaniu RTG)
12) ujemny wynik posiewu płynu stawowego pobranego podczas napadu zapalenia stawu

sodu (krystalicznych złogów MSU lub kwasu moczowego można też poszukiwać w biopsji nerki). Materiał należy utrwalić w alkoholu etylowym absolutnym, ponieważ powszechnie używany roztwór formaliny może spowodować rozpuszczenie kryształów. Kryształy można znaleźć także w treści wydobywającej się z przetok powstałych w okolicy guzków dnawych [8]. Nowe możliwości badań obrazowych stały się przydatne w diagnozowaniu rozległości złogów w tkankach już w bardzo wczesnym okresie choroby. Takie możliwości niesie ze sobą zastosowanie ultrasonografii wysokiej rozdzielczości i tomografii komputerowej o podwójnej energii (DECT, *dual energy computed tomography*). W badaniu przeprowadzonym przez naukowców z Nowej Zelandii analizowano rozmieszczenie oraz liczbę złogów MSU u pacjentów z objawami dna moczanowej oraz bezobjawową hiperurykemią. Badanie tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) stóp metodą DECT wykonano u pacjentów z hiperurykemią bezobjawową (n = 25) oraz chorych z dną moczanową (tzn. z udowodnioną obecnością kryształów, bez stwierdzanych w badaniu klinicznym guzków dnawych, n = 33). Zarówno u badanych z hiperurykemią, jak i dną moczanową, złogi były obecne i w stawach i w ścięgnach w badanym obszarze. Istotnie większą objętość złogów stwierdzano w grupie chorych z wczesną — 11/14 (79%) i późną dną — 16/19 (84%) moczanową w porównaniu z bezobjawową hiperurykemią — 6/25 (24%). Wyniki przeprowadzonego badania sugerują, że do odkładania się kryształów MSU dochodzi zarówno u osób z bezobjawową hiperurykemią, jak i chorych z dną moczanową, jednakże liczba (objętość) złogów może mieć wpływ na wystąpienie objawów klinicznych typowych dla dna mocza-

nowej [9]. Spolaryzowane (o ujemnym ładunku) kryształy kwasu moczowego oddzielone ze złogów aktywują układ dopełniacza zarówno drogą klasyczną, jak i alternatywną. Kryształy są fagocytowane przez fagocyty, które aktywują wewnątrzkomórkowy kompleks wielobiałkowy, nazywany NALP-3 (inflammasomy). Ten proces jest ułatwiany przez receptory *toll-like* (TLR-2 i TLR-4) na powierzchni fagocytów. Układ NALP-3 inflammasomów aktywuje układ kaspaz, co prowadzi do powstawania interleukiny 1 β (IL-1 β), która uwalniana z komórek stymuluje proces ostrego zapalenia, tak charakterystycznego dla ostrego napadu dny. Obecnie uważa się, że IL-1 β i receptor IL-1 są głównymi rozgrywającymi w procesie zapalnym indukowanym przez kryształy moczanu jednosodowego [2–4]. W zaawansowanej postaci choroby dochodzi do nieodwracalnego uszkodzenia narządu ruchu i niesprawności, a także do zajęcia innych narządów (uszkodzenia nerek, kamicy moczowej, tworzenia guzków dnawych w tkankach miękkich). Odkładanie kryształów MSU wynika ze zwiększonego stężenia kwasu moczowego w surowicy, będącego skutkiem jego nadmiernej produkcji lub zmniejszonego wydalania z organizmu. Do czynników sprzyjających wystąpieniu dny moczanowej zalicza się: uwarunkowania genetyczne, powodujące zaburzenia w metabolizmie kwasu moczowego, płeć męska, wiek (bardzo rzadko chorują osoby poniżej 30. r.ż.), nieprawidłowa dieta (spożywanie produktów bogatych w puryny, z których powstaje kwas moczowy, m.in. mięso, podroby, owoce morza), leki (niektóre leki zwiększające stężenie kwasu moczowego: kwas acetylosalicylowy, leki moczopędne, cyklosporyna A), zwiększony rozpad nukleotydów w ustroju, między innymi w przebiegu chorób mielo- i limfoproliferacyjnych, niedokrwistości hemolitycznej, czerwienicy prawdziwej, mononukleozy, niedawny uraz lub operacja, odwodnienie, zakażenie, inne ciężkie choroby (np. nowotwory). Dnie moczanowej sprzyja również nadużywanie alkoholu, zwłaszcza piwa i silnych alkoholi (wino nie zwiększa ryzyka wystąpienia dny moczanowej). Nadwaga, otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub nietolerancja glukozy, zaburzenia lipidowe, czyli choroby cywilizacyjne, które często występują razem jako tzw. zespół metaboliczny, znacznie zwiększają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. W wielu badaniach wykazano związek między zachorowaniem na dnę moczanową oraz częstszymi incydentami chorób naczyniowych, nawet po uwzględnieniu innych znanych czynników ryzyka chorób układu krążenia. Naukowcy z Wielkiej Brytanii wykazali, że najwyższe ryzyko chorób naczyniowych występuje w grupie kobiet, mimo że zarówno dna moczanowa, jak i choroby naczyniowe są częstsze wśród mężczyzn [10].

W dnie moczanowej wyróżnia się następujące etapy: okres bezobjawowej hiperurykemii, epizody ostrego zapalenia stawów, okresy międzynaopadowe, dnę przewlekłą (zaawansowaną) [11]. W pierwszym okresie nie występują

epizody zapalenia stawów, jednak może się rozpoczynać tworzenie guzków dnawych (*tophi urici*) [12]. U chorych po napadzie dny można się spodziewać jego nawrotu zwykle po 6 miesiącach do 2 lat. Mniej typową odmianą dny jest przewlekłe dnawe zapalenie stawów. W tej postaci zapalenie ma przebieg wieloletni o niewielkim nasileniu. Jest to sytuacja bardzo niebezpieczna, gdyż u chorych z dną moczanową przebiegającą bez wyraźnych epizodów ostrego zapalenia stawów istnieje wysokie ryzyko późnego rozpoznania i wdrożenia właściwego leczenia. Po kilkunastu latach dna moczanowa z reguły przechodzi w fazę przewlekłą, w której objawy o dużo mniejszym nasileniu występują stale. W dnie przewlekłej odkładające się w stawach złogi kryształów MSU powodują niszczenie chrząstki stawowej, nasad kostnych, tworzenie nadżerek kostnych, destrukcji otaczających ścięgien i więzadeł, co prowadzi do zniekształceń stawów i niesprawności. Typowe dla dny przewlekłej są tzw. guzki dnawe (*tophi*). Czasami ich wielkość osiąga rozmiary kurzego jaja. Na skórze pojawiają się najczęściej na małżowinach usznych i w okolicy stawów stóp i rąk. Nierzadko z ich wnętrza wydobywa się biała substancja przypominająca konsystencją mokrą kredę; niekiedy dochodzi do ich bolesnego zapalenia. Guzki dnawe pojawiają się również w narządach wewnętrznych (niekiedy wymagają różnicowania z innymi chorobami), dochodzi do uszkodzenia różnych narządów wewnętrznych (głównie nerek) i rozwoju kamicy moczowej. Guzki dnawe mogą być na tyle duże, że uciskają okoliczne nerwy, wywołując między innymi zespół cieśni kanału nadgarstka, dlatego czasami konieczne jest ich operacyjne usunięcie. W dnie przewlekłej u większości pacjentów występują również inne choroby: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, zaburzenia lipidowe (zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego i triglicerydów w surowicy) oraz otyłość, które prowadzą do przyspieszonego rozwoju miażdżycy i wystąpienia groźnych dla życia powikłań, takich jak zawał serca i udar mózgu. Ostry napad dny moczanowej należy różnicować z ostrym zapaleniem stawów wywołanym przez kryształy pirofosforanu wapnia (dawniej dna rzekoma), hiperlipidemią, septycznym oraz reaktywnym zapaleniem stawów, urazem, wylewem krwi do stawu, chorobą posurowiczą, odczynem zapalnym w chorobie zwyrodnieniowej stawów, a dnę przewlekłą — z reumatoidalnym zapaleniem stawów i chorobą zwyrodnieniową stawów [13].

Dna rzekoma jest chorobą podobną do dny moczanowej, ponieważ również przebiega z napadowymi ostrymi zapaleniami stawów, które — odmiennie niż w dnie moczanowej — są wywołane kryształami pirofosforanu wapnia. Wystąpienie dny rzekomej poprzedza odkładanie się kryształów pirofosforanu wapnia w chrząstce stawowej, co prowadzi do jej zwapnienia, czyli tzw. chondrokalcynozy. Chondrokalcynoza może być pierwotna (o nieznanej przyczynie) lub wtórna, jako następstwo chorób metabolicznych: nad-

czynności przytarczyc, hemochromatozy, hipomagnezemii, hipofosfatemii i prawdopodobnie niedoczynności tarczycy. Dnę rzekomą obserwuje się kilkakrotnie rzadziej niż dnę moczaniową. Częstość występowania chondrokalcynozy u obu płci jest jednakowa i wzrasta wraz z wiekiem, tak że u 1/3 ludzi powyżej 75. roku życia stwierdza się obecność chondrokalcynozy stawów kolanowych. Chondrokalcynoza obejmuje stawy większe, najczęściej kolanowe, i może przebiegać bezobjawowo lub objawowo. Jej objawy w postaci napadu dny rzekomej są mniej nasilone w porównaniu do napadu dny moczaniowej. W okresach między napadami chory może nie odczuwać żadnych dolegliwości lub mogą mieć one niewielkie nasilenie, co często sugeruje lekarzowi diagnozę reumatoidalnego zapalenia stawów. Badania dodatkowe pomocne przy rozpoznaniu chondrokalcynozy to: podwyższone OB, leukocytoza i obecność kryształków pirofosforanu wapnia w płynie stawowym, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, podwyższony poziom wapnia i fosforu, a także poziom hormonów tarczycy w surowicy. Z badań obrazowych dodatkowo można wykonać RTG zajętych stawów.

Optymalne leczenie dny moczaniowej wymaga połączenia metod nefarmakologicznych i farmakologicznych. Leczenie farmakologiczne dny moczaniowej zależy od fazy choroby. Celem leczenia ostrego napadu dny moczaniowej jest jak najszybsza redukcja nasilenia bólu i innych objawów zapalenia stawu. Najczęściej stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz kolchicynę [14]. Zaletą kolchicyny jest jej szybkie działanie, wadą — często występujące działania niepożądane (najczęściej nudności, wymioty i biegunka). Najczęściej stosowany schemat dawkowania to 1 mg co 6 godzin w pierwszej dobie napadu, co 8 godzin w drugiej dobie i co 12 godzin w trzeciej dobie; alternatywnie 0,5 mg co godzinę do ustąpienia dolegliwości. Istnieje wiele przeciwwskazań do stosowania tego leku, między innymi nie można go przyjmować w przypadku współistniejącego zakażenia. W leczeniu podaje się również NLPZ w dużych dawkach terapeutycznych. Nie należy stosować kwasu acetylosalicylowego, gdyż powoduje wzrost stężenia kwasu moczowego. Skuteczną i bezpieczną metodą leczenia jest podanie leku przeciwzapalnego (glikokortykosteroidu) dostawowo, ewentualnie ogólnoustrojowo (zwłaszcza przy przeciwwskazaniach do kolchicyny, NLPZ i/lub ich nieskuteczności), często poprzedzone pobraniem płynu stawowego w celu potwierdzenia rozpoznania oraz wykluczenia zakażenia stawu. Leczenie ostrego napadu dny trwa z reguły od 1 do 2 tygodni. W trakcie ostrego napadu dny moczaniowej nie należy rozpoczynać leczenia zmniejszającego stężenie kwasu moczowego (allopurynolem), gdyż paradoksalnie może to wywołać nasilenie objawów — wahania stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi „uruchamiają” złogi kryształów MSU. Ale już w trakcie kolejnego napadu należy kontynuować dotychczasowe leczenie ustaloną dawką

leku zmniejszającego stężenie kwasu moczowego. Zarówno rekomendacje ekspertów Europejskiej Ligi Przeciwrumatycznej (EULAR, *European League Against Rheumatism*), jak i ostatnio opublikowane zalecenia Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (ACR, *American College of Rheumatology*) jako podstawę terapii określają leczenie do osiągnięcia celu (*treat to target*), jakim jest trwałe uzyskanie stężenia kwasu moczowego poniżej 6 mg/dl, a najlepiej poniżej 5 mg/dl [14–16]. Dostępne i zalecane leki zmniejszające stężenie kwasu moczowego to inhibitory oksydazy ksantynowej: allopurinol i febuksostat; leki urykozuryczne: probenecyd i benzbromaron; urykazy: peglotykaza i rasbirykaza. Zalecenia przypominają o konieczności stopniowania dawek allopurinolu — należy zaczynać terapię od dawki nieprzekraczającej 100 mg/dobę, stopniowo ją zwiększając o 100 mg/dobę co 2–4 tygodnie do 300 mg/dobę, maksymalnie 600 mg/dobę. W przewlekłej chorobie nerek dawka leku powinna być odpowiednio zmniejszona. Stosowanie bezterminowe jest wskazane, gdy napady dny często się powtarzają, współistnieje kamica nerkowa, obecne są guzki dnawe, w obrębie stawów toczy się przewlekły stan zapalny z wytworzeniem nadżerek kostnych, w przewlekłej chorobie nerek, w bezobjawowej hiperurykemii. Zalecenia ACR przypominają, że u osób mających antygen HLA-B58 istnieje ryzyko poważnych reakcji skórnych po zastosowaniu allopurinolu i dlatego przed rozpoczęciem terapii polecane jest wykonanie badania skringowego na obecność tego antygeny. Febuksostat i urykazy to nowe leki zmniejszające stężenie kwasu moczowego w surowicy, dopiero wprowadzane do codziennej praktyki. Febuksostat jest inhibitorem oksydazy ksantynowej bardziej selektywnym niż allopurinol (stosowany w dawkach 80–120 mg/dobę). Duże badania kliniczne potwierdziły skuteczność febuksostatu u chorych na dnę. Zalecenia ACR jako leki zmniejszające stężenie kwasu moczowego pierwszej linii rekomendują allopurinol lub febuksostat [14, 16]. Leki urykozuryczne zmniejszają stężenie kwasu moczowego poprzez hamowanie posekrecyjnej reabsorpcji kwasu moczowego w kanalikule krętym bliższym i zwiększają jego wydalanie z moczem. Są wskazane przy zmniejszonym dobowym wydalaniu kwasu moczowego < 700 mg/dobę. W ich przyjmowaniu istnieje ograniczenie — zwiększenie wydalania kwasu moczowego może powodować tworzenie się kamieni. Benzbromaron jest bardzo skutecznym lekiem urykozurycznym, ale czynnikiem ograniczającym stosowanie jest jego hepatotoksyczność. Właściwości urykozuryczne ma również fenofibrat oraz losartan potasu, które są chętnie używane przy towarzyszących objawach zespołu metabolicznego (hipertrójglicydemii oraz nadciśnieniu tętniczym). Biorąc pod uwagę wyjaśnienie przebiegu ostrego procesu zapalnego w dnacie, sugeruje się, że terapia biologiczna skierowana przeciw IL-1 może być bardzo użyteczna w leczeniu ostrego stanu

zapalnego w dnie moczanowej. Kluczowa rola IL-1 w zapaleniu wywołanym mikrokryształami została potwierdzona w badaniach klinicznych, w których używano inhibitorów IL-1 (anakinra, riloncept, canakinumab) w celu skutecznego hamowania objawów w ostrym napadzie dny i w profilaktyce ataków u chorych rozpoczynających leczenie zmniejszające stężenie kwasu moczowego [17]. Hiperurykemia bezobjawowa stanowi wskazanie do leczenia farmakologicznego, jeśli stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosi > 12 mg/dl ($720 \mu\text{mol/l}$) lub jego wydalanie dobowe przekracza 1100 mg, a także gdy dochodzi do zespołu rozpadu nowotworu. Czasami w przebiegu choroby dochodzi do wytworzenia bardzo dużych depozytów złogów moczanowych w okolicach stawów, ścięgien i struktur naczyniowo-nerwowych, które powodują nieodwracalne deformacje i zaburzenia funkcji narządu ruchu. W tej sytuacji wskazane staje się chirurgiczne usunięcie zmian [18]. Podstawowym warunkiem skuteczności leczenia jest edukacja chorego, która powinna obejmować zarówno zalecenia dietetyczne, jak i modyfikację stylu życia. Najważniejsze zalecenia to utrzymanie prawidłowej masy ciała, właściwa dieta — należy unikać pokarmów zwiększających stężenie kwasu moczowego, przede wszystkim mięsa, podrobów, owoców morza, a także produktów zawierających fruktozę (np. słodkich napojów); korzystne jest spożywanie warzyw, chudego nabiału, orzechów oraz uzupełnianie witaminy C, ograniczenie spożycia alkoholu (zwłaszcza piwa i mocnych alkoholi), zaprzestanie palenia tytoniu, dbanie o kondycję fizyczną, utrzymywanie prawidłowego ciśnienia tętniczego oraz stężenia glukozy i lipidów, odpowiednie nawodnienie organizmu, zwłaszcza jeśli występuje kamica moczowa (wypijanie co najmniej 2 l płynu w ciągu doby). Wczesne rozpoznanie dny moczanowej i jej właściwe leczenie powoduje ustąpienie objawów choroby i pozwala na normalne funkcjonowanie. Jeśli wyeliminuje się czynniki ryzyka dny, często nie ma konieczności przewlekłego zażywania leków. Niestety, nieleczona choroba ma postępujący przebieg i z czasem może doprowadzić do trwałej niesprawności.

PODSUMOWANIE

Dna moczanowa jest stosunkowo często występującym schorzeniem w naszej populacji. Kiedy ma typowy przebieg, rozpoznanie nie następuje trudności, natomiast jej mniej typowy przebieg, na przykład przewlekłe zapalenie stawów o wieloletnim, niewielkim nasileniu, może być

dużym wyzwaniem klinicznym. Taka sytuacja jest bardzo niebezpieczna, gdyż opóźnia to rozpoznanie i leczenie choroby, doprowadzając nierzadko do znacznych deformacji narządu ruchu i kalectwa. W niniejszej pracy zaprezentowano przypadek pacjenta, u którego dna moczanowa była powodem amputacji palca oraz znaczącego zniekształcenia stawów dłoni.

PIŚMIENNICTWO

1. Martinon F., Glimcher L.H. Gout: new insights into an old disease. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 2073–2075.
2. Liote F., Hang-Korng E. Recent developments in crystal-induced inflammation pathogenesis and management. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2007; 9: 243–250.
3. So A. Developments in the scientific and clinical understanding of gout. *Arthritis Res. Ther.* 2008; 10: R221.
4. Ellman M.H., Becker M.A. Crystal-induced arthropathies: recent investigative advances. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2006; 18: 249–255.
5. Taylor W.J., Fransen J., Jansen T.L. i wsp. Study for Updated Gout Classification Criteria (SUGAR): identification of features to classify gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015 [Epub ahead of print].
6. Peláez-Ballesteros I., Hernández Cuevas C., Burgos-Vargas R. i wsp. Diagnosis of chronic gout: evaluating the american college of rheumatology proposal, European league against rheumatism recommendations, and clinical judgment. *J. Rheumatol.* 2010; 37: 1743–1748.
7. Janssens H.J., Janssen M., van de Lisdonk E.H. i wsp. Limited validity of the American College of Rheumatology criteria for classifying patients with gout in primary care. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 1255–1256.
8. Gajewski P. Choroby wewnętrzne na podstawie Interny Szczeklika. *Medycyna praktyczna, Liszki.* 2013: 950.
9. Dalbeth N., House M.E., Aati O. i wsp. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74: 908–911.
10. Clarson L.E., Hider S.L., Belcher J. i wsp. Increased risk of vascular disease associated with gout: a retrospective, matched cohort study in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74: 642–647.
11. Majdan M. Zapalenie stawów wywołane przez kryształy. W: Puszczewicz M. (red.), *Reumatologia. Wielka Interna, Medical Tribune Polska, Warszawa* 2010: 317–328.
12. Zimmermann-Górska I. Dna moczanowa. Aktualizacja standardów leczenia. *Reumatologia* 2006; 44: 61–62.
13. Szczeklika A. *Interna Szczeklika, Podręcznik chorób wewnętrznych. Med. Prakt. Pliszki.* 2013: 1993–1994.
14. Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D. i wsp. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012; 64: 1447–1461.
15. Zhang W., Doherty M., Pascual E. i wsp. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT). *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 1301–1311.
16. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P. i wsp. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res.* 2012; 64: 1431–1446.
17. Schumacher H.R., Evans R.R., Saag K.G. i wsp. Riloncept (interleukin-1 trap) for prevention of gout flares during initiation of uric acid-lowering therapy: Results from a phase III randomized, double-blinded, placebo-controlled confirmatory efficacy study. *Arthritis Care Res.* 2012; 64: 1462–1470.
18. Tang C.Y., Fung B. The last defence? Surgical aspects of gouty arthritis of hand and wrist. *Hong Kong Med. J.* 2011; 17: 480–486.