

Współistnienie alergii typu natychmiastowego u pacjentki z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz celiakią – opis przypadku

Concomitance of immediate-type allergy in patient with Lesniowski-Crohn's disease and celiac disease – a case report

Grażyna Sławeta,¹ Aleksander Zakrzewski,² Jerzy Kruszewski,² Teresa Sławeta-Pelka,³ Zbigniew Guzera⁴

¹ Poradnia Alergologiczna w Starachowicach; dyrektor: Sebastian Petrykowski

² Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Kruszewski

³ NZOZ UNIMED Poradnia Endokrynologiczna w Kielcach; kierownik: lek. Elżbieta Ściwiarska-Walczak

⁴ Oddział Reumatologii w Starachowicach; dyrektor: mgr Sebastian Petrykowski

Streszczenie. Przedstawiono przypadek 42-letniej pacjentki chorującej na chorobę Leśniowskiego-Crohna oraz celiakię, u której wystąpiły liczne powikłania pozajelitowe: owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, kamica żółciowa, autoimmunologiczne zapalenie wątroby oraz współistnienie alergii typu natychmiastowego na roztocza kurzu domowego pod postacią astmy oskrzelowej, alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek, a także nawracające obrzęki naczynioruchowe wargi górnej. U pacjentki stwierdzono również chorobę Hashimoto oraz powikłanie po leczeniu immunosupresyjnym – włóknienie płuc.

Słowa kluczowe: alergia typu natychmiastowego na roztocza kurzu domowego, choroba Leśniowskiego-Crohna, celiakia, powikłania miejscowe i pozajelitowe

Abstract. The paper presents the case of a 42-years-old female suffering from Leśniowski-Crohn's and celiac disease with parenteral complications: aphthous ulcers, recurrent aphthous stomatitis, cholelithiasis, autoimmune hepatitis and immediate-type allergy to house dust mites with symptoms of asthma, rhinitis, conjunctivitis and allergic chronic, angioneurotic edema of upper lip. The patient was also diagnosed with Hashimoto's thyroiditis and had a complication after immunosuppression therapy in form of pulmonary fibrosis.

Key words: immediate-type allergy to house dust mites, Lesniowski-Crohn's disease, celiac disease, local and parenteral complications

Nadesłano: 29.06.2016. Przyjęto do druku: 22.05.2017

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2017; 95 (3): 276–279

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji

dr n. med. Grażyna Sławeta

Poradnia Alergologiczna

ul. Radomska 70, 27-200 Starachowice

tel. +48 600 996 033,

e-mail: gslaweta@poczta.onet.pl

Wprowadzenie

Choroba Leśniowskiego-Crohna to zapalna choroba jelit zaliczana do grupy nieswoistych zapaleń jelit, o niewyjaśnionej etiologii. Powszechnie uważana jest za chorobę autoimmunologiczną – związaną z limfocytami Th1 i Th17 [1,2]. Podatność na zachorowanie zależy

od mutacji genu białka NOD2 (*nucleotide oligomerization domain*), zwanego też CARD 15 (*caspase recruitment domain family*), zlokalizowanego na chromosomie 16, który reguluje aktywację makrofagów w odpowiedzi na lipopolisacharydy bakteryjne. Obecność 2 alleli zmutowanego genu zwiększa ryzyko zachorowania na chorobę Leśniowskiego-Crohna 20–40-krotnie [2,3].

W rozwoju procesu zapalnego ważną rolę odgrywają cytokiny prozapalne. Występuje polimorfizm genu dla IL23R, podobnie jak w tuszczycy [3,4], a obecność mutacji genów *NOD2/CARD 15* warunkuje wcześniejszy początek tej choroby [3,4]. Choroba Leśniowskiego-Crohna jest pełnościennym, ziarniniakowym zapaleniem, które może obejmować każdy odcinek przewodu pokarmowego, od jamy ustnej aż do odbytu [3,4]. Bardzo charakterystyczne dla tej choroby jest występowanie odcinkowych zmian w jelicie cienkim i grubym, przedzielonych fragmentami zdrowymi; mogą to być drobne owrzodzenia błony śluzowej. W przebiegu choroby mogą występować powikłania jelitowe: ropnie międzypętlowe, zwężenia jelit, zmiany okołodbytnicze, perforacja jelit, krwotoki, rak jelita grubego oraz powikłania pozajelitowe. Do powikłań pozajelitowych należą: zapalenie naczyń, zapalenie spojówek, zapalenie nerwu wzrokowego, owrzodzenia w jamie ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, ziarniniaki swoiste jamy ustnej i warg, zapalenie osierdza, mięśnia sercowego, ostre zapalenie trzustki (obecne przeciwciała przeciw komórkom części zewnątrzwydzielniczej trzustki), autoimmunologiczne zapalenie wątroby, kamica żółciowa, kamica nerkowa, amyloidoza, powikłania zakrzepowo-zatorowe, autoimmunohemolityczna plamica małopłytkowa, niedokrwistość z niedoboru żelaza, niedokrwistość z niedoboru witaminy B₁₂ i kwasu foliowego [3-5].

W pracy przedstawiono przypadek pacjentki z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u której wystąpiły liczne powikłania pozajelitowe, a także nadwrażliwość typu natychmiastowego na roztocza kurzu domowego pod postacią astmy oskrzelowej, alergicznego nieżyty nosa, zapalenia spojówek, obrzęku naczynioruchowego Quinckego, celiakii, choroby Hashimoto oraz włóknienia płuc wynikającego z niepożądanego działania stosowanego leczenia immunosupresyjnego (mesalazyna, sulfasalazyna, azatiopryna, 6-merkaptopuryna).

Opis przypadku

Pacjentka w wieku 37 lat, niepracująca, aktualnie na rencie chorobowej, zgłosiła się do poradni alergologicznej w sierpniu 2012 roku z powodu świszczącego oddechu, suchego kaszlu, nieżyty nosa, świądu oczu i okresowo występującej pokrzywki. W wywiadzie choroba Leśniowskiego-Crohna, choroba trzewna, stan po safenektomii prawostronnej, zespół policystycznych jajników, stan po laparoskopowym usunięciu torbieli z jajników oraz nietolerancja salicylanów. Wywiad rodzinny i osobniczy: babcia ze strony matki – astma oskrzelowa, ojciec – cukrzyca, syn – nadwrażliwość na białko mleka, córka – pokrzywka i nadwrażliwość na pyłki oraz na jad owadów błonkoskrzydłych (osa).

Badanie fizykalne

W badaniu przedmiotowym z odchyień od stanu prawidłowego stwierdzono zmiany w zakresie błon śluzowych: afty i owrzodzenia w jamie ustnej, nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy, pojedyncze świsty i fuczzenia przy hiperwentylacji, niewielkiego stopnia otyłość.

Badania dodatkowe

- Morfologia z rozmazem: niewielka niedokrwistość (Hb 11,9 g/dl, HCT 37%, erytrocyty $4,64 \times 10^3 \mu\text{l}$, PLT 311, leukocyty $9,1 \times 10^6/\mu\text{l}$), kreatynina 0,88 mg/dl
 - ASO 93 IU/ml (<200), stężenie d-dimerów 460 μg FEU/l (<500 $\mu\text{g}/\text{FEU}/\text{l}$), badanie ogólne moczu – bez zmian, badanie kału na pasożyty i cysty lamblii 3 razy – nie znaleziono
 - Panel mieszany as IgE w surowicy (Phadia AB, Szwecja) – surowicze stężenia specyficznych IgE potwierdziły nadwrażliwość na roztocza kurzu domowego (as IgE w surowicy; Phadia AB, Szwecja): SD1 (roztocza) w klasie 3 oraz dla SD2 (roztocza) w klasie 3, as IgE w surowicy dla innych alergenów: mieszanka traw, drzew, chwastów lateksu i glutenu były ujemne (klasa 0)
 - IgE całkowite 37,5 IU/ml (<100)
 - RTG płuc: mięsz płucny bez zagęszczeń, sylwetka serca w granicach normy
 - Spirometria – brak zaburzeń wentylacji płuc
- Uznano, że przyczyną nieżyty nosa, zapalenia spojówek, duszności i kaszlu jest nadwrażliwość IgE-zależna na roztocza kurzu domowego. Zaproponowano profilaktykę przeciwroztoczą oraz stosowanie leków objawowych w okresie występowania objawów.

Zalecono również stosowanie diety bezglutenowej ze względu na rozpoznaną chorobę trzewną. Z powodu bolesnych owrzodzeń w jamie ustnej pacjentka była konsultowana laryngologicznie i stomatologicznie przez lekarza zajmującego się chorobami błon śluzowych. Wykonano biopsję wargi dolnej i pobrano 2 gruczoły ślinowe do badania histopatologicznego; wykluczono zespół Sjögrena (obraz hist-pat nie spełniał kryteriów rozpoznania). W grudniu 2012 roku z powodu nasilenia dolegliwości bólowych w obrębie obu stawów nadgarstkowych, kręgosłupa L-S, C i stawów kolanowych została skierowana w celu diagnostyki i leczenia na oddział reumatologii (PZOZ Starachowice), gdzie rozpoznano chorobę zwyrodnieniową stawów oraz kręgosłupa i wysunięto podejrzenie układowej choroby tkanki łącznej do dalszej obserwacji. W trakcie hospitalizacji wykryto obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) typ plamisty 1:320. Na przełomie maja i czerwca 2013 roku z powodu bardzo silnego bólu brzucha w okolicy śródbrzusza oraz stolców z domieszką śluzu pacjentka była hospitalizowana na oddziale wewnętrznym (Starachowice),

gdzie potwierdzono uszkodzenie wątroby, prawdopodobnie po azatioprynie, którą przyjmowała z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna (ALT 118 U/l, AST 28 U/l). Dodatkowo stwierdzono kamice pęcherzyka żółciowego. Zgłosiła się również na konsultacje do przyklinicznej poradni gastrologicznej w Warszawie (zgłaszała się raz na miesiąc lub co 2 miesiące na kontrole), w trakcie której skorygowano leczenie – zamiast azatiopryny włączono do leczenia merkaptopurynę. W kolejnych miesiącach (lipiec/sierpień 2013) u pacjentki nasiliła się duszność i łatwe męczenie się. Skierowano ją do Poradni Chorób Płuc (Starachowice) w celu konsultacji pulmonologicznej i wykluczenia śródmiąższowego polekowego zapalenia płuc i włóknienia. Wykonano HRCT klatki piersiowej, w którym stwierdzono: ogniskowe zagęszczenie w szczycie szczeliny skośnej płuca lewego o przekroju około 6 mm, przemawiające za ogniskowym zwłóknieniem, oraz pojedynczy drobny guzek o przekroju około 3 mm w górnej grzbietowej części segmentu płuca lewego, również mogący odpowiadać ogniskowemu zwłóknieniu – do weryfikacji za 3–6 miesięcy. W tym samym czasie (sierpień 2013) u pacjentki wystąpiły: obrzęk i zaczerwienienie po stronie podżuchwowej lewej, sprawiające dużą bolesność miejscową. Od lekarza rodzinnego otrzymała antybiotyk i skierowanie na oddział otolaryngologiczny (Skarżysko-Kamienna), gdzie rozpoznano kamice ślinianki podżuchwowej lewej. Po poprawie klinicznej – ustąpieniu dolegliwości bólowych i zmniejszeniu zmiany guzowatej okolicy ślinianki – pacjentka została zakwalifikowana do planowego zabiegu operacyjnego usunięcia ślinianki podżuchwowej lewej. Ze względu na dalszą progresję choroby – objawy ogólnego osłabienia, okresowe duszności, bóle w okolicy gardła i przełyku przy połykaniu pokarmu oraz obrzęk wargi górnej – pacjentkę hospitalizowano (listopad 2013) w Klinice Chorób Infekcyjnych i Alergologii WIM w Warszawie. W klinice wykonano m.in. HRCT klatki piersiowej, w którym stwierdzono dyskretne pasmowate zagęszczenia w segmencie 7 płuca lewego. Poza tym płuca bez zmian ogniskowych. Jamy opłucnej bez płynu. Serce i duże naczynia bez uchwytnej patologii. W trakcie gastroskopii pobrano materiał do badania histopat (oesophagitis refluxiva and mucosa duodeni normalis). Pacjentka była konsultowana przez stomatologa szczękowego – pobrano wycinki ze śluzówki wargi górnej (styczeń pobrano fragment nabłonka z powierzchniowym owrzodzeniem, pod nabłonkiem obfite nacieki z małych limfocytów B [CD20+] i T [CD3+] oraz komórek plazmatycznych [CD138], obraz niespecyficznego procesu zapalnego), C₃ – 156 mg/dl (90–180); inhibitor C₁ >88,0% (norma >68%). Przez cały okres choroby występują owrzodzenia w jamie ustnej, kłopoty z połykaniem, bóle brzucha, świąd i ból oczu, okresowo obrzęk wargi górnej i duszności.

W czerwcu 2014 roku w Klinice Otolaryngologii i Onkologicznej w Warszawie pacjentka przeszła zabieg operacyjny usunięcia ślinianki podżuchwowej lewej, bez powikłań.

Podczas kolejnej hospitalizacji na przełomie sierpnia i września 2014 roku w Klinice Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii w Warszawie wykonano MR jamy brzusznej – znaleziono zmianę ogniskową o wymiarach 23 × 17 mm w trzonie L3 o morfologii naczyniaka. W okresie 11–16.09.2014 przebywała w Klinice Chorób Wewnętrznych i Reumatologii w Warszawie przy ul. Wołoskiej 137 z podejrzeniem układowej choroby tkanki łącznej. Rozpoznano zespół bólowy mięśniowo-stawowy o typie fibromialgii. W listopadzie 2014 roku przebywała w Ośrodku Rehabilitacji Diennej PZOZ w Starachowicach z powodu silnych dolegliwości bólowych kręgosłupa w celu leczenia usprawniającego. Kolejna nagła hospitalizacja (styczeń/luty 2015) na Oddziale Chirurgii Ogólnej w Starachowicach z powodu silnych bólów brzucha (objawów zaostrzenia kamicy żółciowej i ropniaka pęcherzyka żółciowego) – wykonano cholecystektomię laparoskopową. Przebieg pooperacyjny powikłany epizodem duszności, który wystąpił w 2. dobie po zabiegu i ustąpił po doraźnej interwencji (Ventolin). Ze względu na dławienie w gardle, problemy z przełykaniem, duszności i powiększenie tarczycy pacjentkę skierowano do endokrynologa (marzec 2015), który rozpoznał chorobę guzkową tarczycy – chorobę Hashimoto w okresie eutyrozy. Chora została zakwalifikowana do obserwacji i okresowej kontroli tarczycy. Przez cały okres zgłaszania się na kontrole z powodu astmy oskrzelowej do poradni alergologicznej pacjentka leczona jest jednocześnie gastrologicznie i internistycznie. Stosuje leki przeciwhistaminowe II generacji (dichlorowodorek cetyryzyny, loratadyna), sterydy wziewne oraz β_2 -mimetyki długo i krótko działające. Z powodu ogólnego stanu zdrowia, w tym uszkodzenia wątroby i licznych powikłań, pacjentka została zdyskwalifikowana przez gastroenterologów i nie zastosowano u niej terapii lekami biologicznymi (przeciwciała monoklonalne).

Omówienie

W literaturze światowej znaleziono publikację z Tajwanu, w której w badaniu retrospektywnym w grupie 5260 pacjentów (okres objęty badaniem 2000–2005 r.) potwierdzono, że w grupie chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit ryzyko wystąpienia astmy oskrzelowej jest cztery razy większe niż w populacji ogólnej [6]. Opisano także astmę i niezwiązane z płucami choroby alergiczne (*non pulmonary allergic diseases*) w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit [7].

Niektórzy badacze podnoszą współistnienie atopowego zapalenia skóry i choroby Crohna, a także

zwiększenie ryzyka wystąpienia choroby Crohna u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry [8-10]. Badanie kohortowe przeprowadzone w Niemczech w latach 2005–2011 potwierdziło, że atopowe zapalenie skóry jest skojarzone ze znaczącym zwiększeniem ryzyka zachorowania na reumatoidalne zapalenie stawów, wystąpieniem nieswoistego zapalenia jelit (w tym choroby Crohna) i zmniejszeniem częstości występowania cukrzycy typu 1 [11].

Alergię typu natychmiastowego na pokarmy, w tym mleko krowie (28,6%), wołowinę, owoce morza, pszenicę, orzechy włoskie (każdy z nich 10,7%), orzeszki ziemne, kasztany (każdy z nich 7,1%), truskawki, pomidory, sezam, banany, jęczmień, jabłka, oliwę, soję, ziemniaki, kiwi, kakao i pomarańcze (każdy z nich 3,6%), zaobserwowano wśród irańskich dzieci cierpiących z powodu nieswoistych zapaleń jelit. Badanie przeprowadzono w latach 2013–2015 w Teheranie (punktowe testy, skórne as IgE). W grupie tej zaobserwowano częstsze występowanie alergii na pokarmy niż w populacji ogólnej, np. alergia na mleko krowie częściej występowała we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego niż w chorobie Crohna. Często była to alergia wieloważna [12].

Występowanie celiakii u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit nie jest jasne. W piśmiennictwie opisano kilkanaście przypadków współistnienia obydwu chorób w tej samej rodzinie czy nawet u tego samego pacjenta [13-16]. Po wykryciu choroby trzewnej u omawianej pacjentki zalecono stosowanie diety bezglutenowej. W rodzinie chorej celiakia nie występuje. Ojciec pacjentki choruje na cukrzycę.

Przypadek tej pacjentki uświadamia, że w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna w krótkim czasie (3 lata) obserwacji mogą wystąpić liczne powikłania opisane powyżej (miejscowe, pozajelitowe) i może współistnieć alergia typu natychmiastowego pod postacią astmy oskrzelowej, alergicznego zapalenia spojówek, obrzęku naczyń ruchowego Quinckego, który może być spowodowany przez szereg chorób autoimmunologicznych (chorobę Leśniowskiego-Crohna, chorobę Hashimoto). Ze względu na nadwrażliwość na roztocza kurzu domowego wskazana jest profilaktyka przeciwrzeczowa oraz leczenie objawowe (leki przeciwhistaminowe, β_2 -mimetyki doraźnie i steroidy wziewne). Pacjentka z takimi obciążeniami wymaga kompleksowej opieki wielu specjalistów, w tym gastroenterologa/internisty, alergologa, reumatologa, pulmonologa, endokrynologa, neurologa i stomatologa, oraz nadzoru lekarskiego przez całe życie.

- Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749–753
- Bartnik W. Choroby układu pokarmowego: Choroby jelita grubego. W: Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016: 1004–1023
- Konturek JS. Gastroenterologia i hepatologia kliniczna: choroba Leśniowskiego-Crohna; Celiakia. PZWL, Warszawa 2006: 386–400; 277–289
- Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przeł Gastroenterol*, 2007; 2 (5): 222–227
- Yi-Hao P, Wei-Chih L, Ching-Hua S, et al. Association of inflammatory bowel disease with asthma risk: A nationwide cohort study. *Allergy Asthma Proceed*, 2015; 36 (5): 92–98
- Kotlyar DS, Shum M, Hsieh J, et al. Non-pulmonary allergic diseases and inflammatory bowel disease: A qualitative review. *World J Gastroenterol*. 2014; 28 (32); 11 023–11 032
- Egeberg A, Wienholtz N, Gislason GH, et al. New-onset inflammatory bowel disease in adults with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2017; 1–4
- Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, et al. Environmental factors and risk of developing paediatric inflammatory bowel disease—a population based study 2007–2009. *J Crohns Colitis* 2013; 8: 79–88
- Baron S, Turck D, Leplat C, et al. Environmental risk factors In paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut*, 2005; 54: 357–363
- Schmitt J, Schwarz K, Baurecht H, et al. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137 (1): 130–136
- Imanzadeh F, Nasri P, Sadeghi S, et al. Food allergy among Iranian children with inflammatory bowel disease: A preliminary report. *J Res Med Sci*, 2015; 20: 855–859
- Pascual V, Dieli-Crimi R, López-Palacios N, et al. Inflammatory bowel disease and celiac disease: Overlaps and differences. *World J Gastroenterol*. 20 147; 20 (17): 4846–4856
- Cottone M, Cappello M, Puelo A, et al. Familial association of Crohn's and coeliac diseases. *Lancet* 1989; 2: 338
- Cottone M, Marrone C, Casà A, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease in celiac disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2003; 9: 321–323
- Yang A, Chen Y, Scherl E, et al. Inflammatory bowel disease in patients with celiac disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005; 11: 528–532

Piśmiennictwo

- Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek W, et al. *Immunologia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2013: 366, 373