

Dwa przypadki współwystępowania reumatoidalnego zapalenia stawów i schizofrenii paranoidalnej

Two cases of rheumatoid arthritis concurrent with paranoid schizophrenia

PRZEMYSŁAW BOGACKI, MAŁGORZATA WOJTANOWSKA,
JANUSZ RYBAKOWSKI

Z Kliniki Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

STRESZCZENIE. W pracy opisano dwa przypadki współwystępowania schizofrenii i reumatoidalnego zapalenia stawów oraz przedstawiono wyniki badań antygenów układu zgodności tkankowej u tych chorych.

SUMMARY. Two cases of concurrent schizophrenia and rheumatoid arthritis are described. Moreover, results of histocompatibility locus antigens examination in these patients are presented.

Słowa kluczowe: schizofrenia / reumatoidalne zapalenie stawów / HLA / opis przypadku
Key words: schizophrenia / rheumatoid arthritis / HLA / case study

Jednym z oryginalnych spostrzeżeń wynikających z dotychczasowych badań nad epidemiologią schizofrenii jest stwierdzenie bardzo małej liczby przypadków współwystępowania schizofrenii i reumatoidalnego zapalenia stawów (r.z.s.). Zarówno schizofrenia, jak i reumatoidalne zapalenie stawów są chorobami, których występowanie w populacji ogólnej określa się jako znaczne. Ryzyko zachorowania na schizofrenię jest szacowane na 1–1,4% populacji ogólnej, natomiast zachorowalność na r.z.s. osiąga liczbę 1–3% populacji [18, 21, 22]. Pomimo tak wysokiego rozpowszechnienia każdej z tych chorób, ich współwystępowanie jest oceniane wg różnych autorów na 0,011–0,77%, ze średnią 0,47% [1, 2, 6, 20, 23, 24, 27, 28, 31]. Tylko w dwóch pracach nie stwierdzono niższego współwystępowania r.z.s. i schizofrenii [25, 26].

W licznych badaniach wielośrodkowych przeprowadzonych w ostatnich sześćdziesięciu latach próbowano wyjaśnić przyczyny ne-

gatywnej korelacji r.z.s. i schizofrenii biorąc pod uwagę czynniki metaboliczne, hormonalne, serologiczne, immunologiczne, genetyczne, jak i psychospołeczne. Wiele z tych badań było obarczonych znacznymi niedostatkami metodologicznymi (brakiem specyficznych kryteriów diagnostycznych dla schizofrenii i r.z.s. oraz w części prac brakiem odpowiednich grup kontrolnych), co ograniczało wartość uzyskanych wyników. Pomimo tych metodologicznych słabości jednoznaczność wyników potwierdzających znaczny stopień negatywnej korelacji współwystępowania schizofrenii i r.z.s. jest określana jako jedna z najwyższych spośród wszystkich podawanych w literaturze dotyczącej epidemiologii schizofrenii. Ta zgodność pozwala na wysunięcie pewnych sugestii wyjaśniających brak pozytywnej korelacji schizofrenii i r.z.s.. Proponuje się kilka hipotez wyjaśniających negatywną korelację współwystępowania obu chorób: metabolizmu tryptofanu, kortykosterydową, prostaglandynową, działania

neuroleptyków oraz koncepcje: immunologiczną, wirusologiczną, genetyczną i psychospołeczną.

Hipoteza dotycząca *metabolizmu tryptofanu* zakłada, że w przebiegu nieprawidłowej przemiany tego aminokwasu może dochodzić do produkcji substancji, której działanie z jednej strony określa się jako schizofrenogenne, z drugiej jako protekcyjne wobec rozwoju r.z.s. [29]. Hipoteza *kortykosterydowa* zakłada, że dysfunkcja w zakresie hormonów kory nadnerczy może mieć wpływ uniemożliwiający współwystępowanie r.z.s. i schizofrenii [31]. Hipoteza *prostaglandynowa* sugeruje, że deficyt prostaglandyn u chorych ze schizofrenią mógłby odgrywać protekcyjną rolę wobec rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów [10, 11, 12]. Hipoteza *neuroleptyczna* wskazuje na możliwości osłaniającego wpływu leków neuroleptycznych stosowanych w leczeniu schizofrenii na rozwój r.z.s., prawdopodobnie na drodze immunosupresji [7, 9, 16]. Wg hipotezy *immunologicznej* stosunek $T_4:T_8$ (limfocyty T pomocnicze: limfocyty T supresorowe) w reumatoidalnym zapaleniu stawów jest podwyższony, zwłaszcza u pacjentów z aktywnym procesem zapalnym. Badania prowadzone u pacjentów ze schizofrenią nie wykazały tego zjawiska [3]. U seropozytywnych pacjentów z rozpoznaniem r.z.s. stwierdza się obecność czynnika reumatoidalnego RF (przeciwciała klasy M skierowanego przeciwko IgG), który nie występuje u chorych na schizofrenię, a poziomy immunoglobulin obu klas w surowicy mogą być zarówno podwyższone, jak i obniżone [5]. *Hipoteza wirusologiczna* wykorzystuje dane zakładające współdziałanie czynnika wirusowego w etiologii obu chorób. Badania przeciwciał przeciwko wirusom wykazały w grupie chorych z r.z.s. obecność przeciwciał skierowanych przeciwko wirusom Epstein-Barr, czego nie stwierdzono wśród chorych na schizofrenię [4, 13, 15]. W myśl hipotezy *genetycznej* zjawisko zwiększania lub zmniejszania się prawdopodobieństwa jednoczesnego występowania chorób o patogenezie autoimmunolo-

gicznej jest związane z układem HLA [14]. Wiele chorób o charakterze autoimmunizacyjnym wykazuje związek z poszczególnymi allelami tego układu. W dotychczasowych pracach wykazano dodatnie korelacje między antygenem HLA DR4 i A2 a r.z.s. oraz związek schizofrenii z antygenem DR1 i DR8 [17, 19, 30]. W przypadku obu chorób stwierdzana jest asocjacja ujemna z antygenem HLA B27 i uważa się, że spełnia ona rolę protekcyjną wobec rozwoju zarówno r.z.s. jak i schizofrenii [8].

W Klinice Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu hospitalizowano w 1997 r. dwie pacjentki, u których stwierdzono obecność zarówno r.z.s. jak i schizofrenii. U obu pacjentek wykonano oznaczenie antygenów układu zgodności tkankowej klasy I i II, starając się interpretować ich wyniki na gruncie hipotezy genetycznej, w celu wyjaśnienia współwystępowania obu chorób.

OPIS PRZYPADKÓW

Przypadek 1

Chora, lat 54, mężatka, dwoje dzieci, wykształcenie średnie ogólne, wywiad rodzinny nieobciążony, rozwój psychofizyczny prawidłowy. Ok. 1988 r. u pacjentki wystąpiły objawy zwiastunowe schizofrenii, takie jak: stany dysforii, niepokój, lęk, izolacja, następnie zaburzenia wegetatywne (spadek apetytu, zaburzenia snu), nastawienie ksoberne, zaburzenia zachowania. Pacjentka nie była wówczas konsultowana psychiatrycznie. Pierwszy epizod psychotyczny miał miejsce dwa lata później, gdy chora miała 47 lat. U chorej stwierdzono wówczas zaburzenia spostrzegania i wrażeń (pseudohalucynacje słuchowe, cenestopatie), formalne zaburzenia myślenia (ześlizgi, myślenie paralogiczne), zaburzenia treści myślenia (urojenia oddziaływania, odsłonięcia, prześladowcze) z towarzyszącą bladocią emocjonalną. Rozpoznano wówczas zespół paranoidealny endogeny i zastosowano leczenie neuroleptyczne (haloperydol, trifluoperazy-na). W kolejnych 5 latach pacjentka była

dwukrotnie hospitalizowana z powodu nasilających się objawów wytwórczych. Od lutego do kwietnia 1997 r. przebywała na oddziale kobiecym Kliniki z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej. W obrazie dominowały zaburzenia treści myślenia pod postacią urojeń prześladowczych i ksobnych z towarzyszącym niepokojem oraz pseudoahalucynacje słuchowe. Pacjentka przejawiała również nasilone objawy obniżonego nastroju z lękiem. Zastosowano leczenie skojarzone perfenazyną i amitryptyliną w dawkach terapeutycznych uzyskując w krótkim czasie znaczną poprawę stanu psychicznego. Analiza przebiegu choroby wykazała łagodny jej przebieg z 3-letnimi okresami remisji, dobrym poziomem funkcjonowania społecznego, krótkimi nawrotami zdominowanymi przez objawy wytwórcze, brakiem wyraźnych objawów negatywnych i szybką odpowiedzią na neuroleptyki.

Upřednio, gdy chora miała 27 lat, podczas pobytu w Klinice Reumatologii AM w Poznaniu, rozpoznano u pacjentki reumatoidalne zapalenie stawów wg kryteriów ARA (*American Rheumatism Association*). Choroba miała szybki przebieg, doprowadzając w krótkim czasie do zmian typowych dla IV okresu wg Steinbrockera. W poprzednich latach pacjentka była kilkakrotnie hospitalizowana na oddziale reumatologicznym oraz leczona w warunkach uzdrowiskowych, pozostając pod opieką poradni reumatologicznej. Otrzymywała niesterydowe leki przeciwzapalne oraz sole złota. W trakcie ostatniego pobytu w Klinice Psychiatrii stwierdzano u pacjentki sztywność poranną, obrzęki stawów, przykurcze, zaniki mięśni, ścieńczałą skórę, podwichnięcia, ulnaryzację, ograniczenie ruchomości w obrębie stawów oraz guzki reumatoidalne w okolicy stawów łokciowych. W badaniu radiologicznym stwierdzono: osteoporozę przystawową, zwężenie szpar stawowych, geody zapalne, nadżerki oraz bloki kostne. W badaniach laboratoryjnych: odczyn lateksowy 1/320, odczyn Waalera-Rosego 1/640, OB 40 mm/h, CRP 50 mg/l, niedokrwistość.

Zastosowano leczenie metotreksatem w dawce 7,5 mg, prednizonem 10 mg.

Badania układu HLA wykazały obecność następujących antygenów: A2, A10, B18, B62, Cw3, DR4, DQ2, DQ4, DRw53.

Przypadek 2

Pacjentka, lat 65, mężatka, bezdzietna (bezpłodność), wykształcenie średnie ogólne, wywiad rodzinny nieobciążony, rozwój psychofizyczny prawidłowy. W 1966 r., gdy chora miała 34 lata, wystąpiły objawy zwiastunowe schizofrenii w postaci przygnębienia, spadku aktywności, utraty zainteresowań, zaburzeń snu i okresowo pojawiających się stanów dysforii. Leczona przez kolejne trzy lata w poradni zdrowia psychicznego, z rozpoznaniem nerwicy, lekami z grupy benzodiazepin. Pierwszy epizod psychotyczny miał miejsce w 1969 r., stwierdzono wówczas: zaburzenia spostrzegania (pseudohalucynacje słuchowe) i zaburzenia treści myślenia (urojenia ksobne i prześladowcze). Postawiono diagnozę: zespół paranoidalny reaktywny i zastosowano leczenie pernazyną. Druga hospitalizacja (Klinika Psychiatrii AM w Poznaniu, 1972 r.) pozwoliła na zweryfikowanie rozpoznania na: zespół paranoidalny endogeny. Do 1997 r. pacjentka była pięciokrotnie hospitalizowana psychiatrycznie z powodu nasilających się objawów wytwórczych. Wiosną 1997 r. pacjentka przebywała z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej na oddziale kobiecym Kliniki Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu. W obrazie dominowały pseudohalucynacje słuchowe, urojenia ksobne oraz obniżenie nastroju. Zastosowano leczenie flupentyksolem uzyskując szybką redukcję objawów psychotycznych i poprawę nastroju. Podsumowując przebieg choroby stwierdzono dobry poziom funkcjonowania społecznego, 4–6-letnie remisje, krótkie nawroty z dominującymi objawami wytwórczymi i brakiem wyraźnych objawów deficytowych.

W 1990 r., w wieku 58 lat, rozpoznano u pacjentki r.z.s. wg kryteriów ARA. Choroba miała przebieg łagodny i nie wymagała

hospitalizacji. Pacjentka leczona w poradni reumatologicznej początkowo niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi, następnie metotreksatem i prednisonem. Podczas ostatniego pobytu w Klinice Psychiatrii stwierdzono drugi okres zmian wg Steinbrockera, a klinicznie: sztywność poranną, obrzęki, bóle stawów, bolesność uciskową i ruchową, ograniczenie ruchomości stawowej. W badaniu radiologicznym stwierdzono: osteoporozę przystawową, zwężenie szpar stawowych, geody. Badania laboratoryjne wykazały: odczyn lateksowy – 1/640, odczyn Waalera-Rosego – 1/1280, OB – 54 mm/h, CRP – 60 mg/l. Stosowano leczenie: metotreksat 7,5 mg, prednison 7,5 mg.

Badania układu HLA wykazały: A2, A10, B41, B51, DR1, DR14(6), DQ5, DQ7, DRw52.

KOMENTARZ

Na podstawie analizy przebiegu choroby oraz badań antygenów HLA można spróbować ustalić w obserwowanych przypadkach ew. prawidłowości związane z współwystępowaniem r.z.s. i schizofrenii, takie jak np. sekwencja pojawiania się r.z.s. i schizofrenii oraz wpływ na stopień ciężkości i przebieg każdej z tych chorób.

U obu pacjentek stwierdzono występowanie antygeny A2 typowego dla r.z.s., u obu pacjentek wystąpił również antygen A10, który nie jest charakterystyczny dla schizofrenii, jak również dla reumatoidalnego zapalenia stawów.

U pacjentki B.T., z 27-letnim ciężkim przebiegiem reumatoidalnego zapalenia stawów (postać serologicznie dodatnia, okres IV), schizofrenia rozpoczęła się w późnym wieku, miała przebieg łagodny z długimi okresami remisji, krótkimi hospitalizacjami i dobrymi wynikami leczenia niskimi dawkami neuroleptyków. Badania antygenów, obok obecności antygeny A2 wykazały również występowanie antygeny DR4 charakterystycznego dla r.z.s.. Obecność tych antygenów mogłaby ew. mieć wpływ na wczesne wystąpienie r.z.s..

U pacjentki R.S., z 7-letnim łagodnym przebiegiem r.z.s. (postać serologicznie dodatnia, okres II), schizofrenia rozpoczęła się w wieku 34 lat i miała przebieg średnio ciężki z długimi okresami remisji i brakiem ewidentnych objawów ubytkowych. Badania antygenowe, obok obecności antygeny A2, wykazały również obecność antygeny DR1, charakterystycznego dla schizofrenii, nie stwierdzając natomiast antygeny DR4, charakterystycznego dla r.z.s.. Uzyskane wyniki mogą sugerować, że antygen HLA DR1, typowy dla schizofrenii, oraz DR4, typowy dla reumatoidalnego zapalenia stawów, mogłyby determinować sekwencję pojawiania się każdej z tych chorób u omawianych pacjentek. Obecność antygeny A2 miała być może wpływ na łagodniejszy przebieg schizofrenii u tych chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. Allebeck P., Rodvall Y., Wistedt Z.P.: Incidence of rheumatoid arthritis among patients with schizophrenia, affective psychosis and neurosis. *Acta Psychiatr. Scand.* 1985, 71, 615–619.
2. Baldwin J.A.: Schizophrenia and physical disease: a preliminary analysis of the data from the Oxford Record Linkage Study. W: Hemmings G. (red.): *The Biochemistry of Schizophrenia and Addiction*. MTP Press, Lancaster 1980.
3. DeLisi L.E., Wyatt R.J.: Abnormal immune regulation in schizophrenic patients. *Psychopharmacol. Bull.* 1982, 18, 158–163.
4. Depper J.M., Zvaifler N.J.: Epstein-Barr virus. Its relationship to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 1981, 24, 6, 755–761.
5. Eaton W.W., Hayward C., Ram R.: Schizophrenia and rheumatoid arthritis: a review. *Schizophr. Res.* 1992, 6, 181–192.
6. Ehrentheil O.: Common medical disorders rarely found in psychotic patients. *AMA Arch. Neurol. Psychiatry* 1957, 77, 178–186.
7. Ferguson R.M., Schmidtke J.R., Simmons R.L.: Effects of psychoactive drugs on *in vitro* Lymphocyte Activation. W: Bergsma D., Goldstein A.L. (red.): *Neuroch. Immunol. Components Schizophr.* 1978, 14, 5.

8. Gattaz W.F., Sietz A., Beckmann H.: A possible association between HLA B27 and vulnerability to schizofrenia. *Pers. Individ. Diff.* 1985, 6, 283–285.
9. Gowdy J.M.: Immunoglobulin levels in psychotic patients. *Psychosomatics* 1980, 21, 751–756.
10. Horrobin F.F.: Schizofrenia: reconciliation of the dopamine, prostaglandin, and opiod concepts and the role of the pineal. *Lancet* 1979, 529–531.
11. Horrobin D.F.: Schizofrenia as a prostaglandin deficiency disease. *Lancet* 1977, 936–937.
12. Horrobin D.F., Ally A.I., Karmali R.A., Karmazyn M., Manku M.S., Morgan R.O.: Prostaglandins and schizofrenia: further discussion of the evidence. *Psychol. Med.* 1978, 8, 43–48.
13. King D.J., Cooper S.J., Earle J.A.P., Martin S.J., McFerran N.V., Rima B.K., Wisdom G.B.: A survey of serum antibodies to eight common viruses in psychiatric patients. *Br. J. Psychiatry* 1985, 147, 137–144.
14. Knight J., Knight A., Ungvari G.: Can autoimmune mechanisms account for the genetic predisposition to schizofrenia? *Br. J. Psychiatry* 1992, 160, 533–540.
15. Lipsky P.E.: Rheumatoid arthritis. W: Braunwald E., Isselbacher K.J., Petersdorf R.G., Wilson J.D., Martin J.B., Fauci A.S. (red.): *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Xth ed. McGraw Hill, New York 1987, 1423.
16. Lovett C.L., Ulrich J.T., Simms B.G., Goldstein A.L.: Effects of Chlorpromazine on antibody production in vitro. W: Bergsma D., Goldstein A.L. (red.): *Neurochemical and Immunologic Components of Schizofrenia*. Liss, New York 1978, 181.
17. Luchins D.J., Weinberger D.R., Kleinman J.E., Neckers L., Rosenblatt J.E., Biglow L.B., Wyatt R.J.: Human leukocyte antigen A2 and psychopathology in chronic schizofrenia. *Am. J. Psychiatry* 1980, 137, 499–500.
18. Mikkelsen W.M., Dodge H.F., Duff I.F., Kato H.: Estimates of the prevalence of rheumatic diseases in the population of Tecumseh, Michigan 1959–1960. *J. Chronic. Dis.* 1967, 20, 351–369.
19. Miyayaga K., Machiyama T.Y., Juji T.: Schizofrenic disorders and HLA-DR antigens. *Biol. Psychiatry* 1984, 19, 121–129.
20. Mohamed S.N., Merskey H., Kazarion S., Disney T.F.: An investigation of the possible inverse relationship between the occurrence of rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and schizofrenia. *Can. J. Psychiatry* 1982, 27, 381–383.
21. National Center for Healthy Statistics. *Rheumatoid Arthritis in Adults, United States 1960–1962*. Rockville, MD, National Center for Health Statistics 1966, DHEW Publication No. (HRA) 75–1297.
22. National Center for Healthy Statistics. *Rheumatoid Arthritis in Adults, United States 1960–1962*. Rockville, MD, National Center for Health Statistics 1966, DHEW Publication No. (HRA) 66–62094.
23. Osterberg E.: Schizofrenia and rheumatic disease. *Acta Psychiatr. Scand.* 1978, 58, 339–359.
24. Pilkington T.L.: The coincidence of rheumatoid arthritis and schizofrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1956, 124, 64–66.
25. Ramsay R.A., Ananth J., Engelsmann F., Krakowski A.J., Witkower E.D., Ghadirian A.M.: Schizofrenia and psychosomatic illness. *J. Psychosom. Res.* 1982, 26, 33–42.
26. Ramsay R.A., Krakowski A.J., Rydzynski Z., Jarosz M., Engelsmann F., Ananth J.: International comparisons of the prevalence of psychosomatic disorders in schizofrenic patients. *Psychoter. Psychosomat.* 1982, 38, 206–220.
27. Ross W.D., Hay J., McDowall M.F.: The association of certain vegetative disturbances with various psychoses. *Psychosom. Med.* 1950, 12, 170–183.
28. Rothermich N.O., Philips V.K.: Rheumatoid arthritis in criminal and mentally ill populations. *Arthritis Rheum.* 1963, 6, 639–640.
29. Taylor W.M.: Schizofrenia, rheumatoid arthritis and tryptophan metabolism. *J. Clin. Psychiatry* 1978, 39, 499–503.
30. Tiwari J.L., Terasaki P.I. (red.): *HLA and Disease Association*. Springer, New York 1985.
31. Trevathan R.D., Tatum J.C.: Rarity of concurrence of psychosis and rheumatoid arthritis in individual patients. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1954, 120, 83–84.