

Akalkuloosne koletsüstiit – süsteemse erütematoosluupuse haruldane haigusilming

Reet Kuuse, Riina Kallikorm – TÜ Kliinikumi ja TÜ sisekliinik

Süsteemne erütematoosluupus (SEL) on süsteemne autoimmuunhaigus, mis tabab enamasti noores eas inimesi, eelistatult naisi. Haiguse kulg võib olla healoomuline ja aastaid kulgeda väheste organite haaratuse ning vaevustega, kuid on võimalik ka fulminantne, paljude elundite kahjustusega eluohtlik haiguse areng.

Kuigi SEL võib kahjustada kõiki organeid ja elundkondi, on sagedasemad nähud nahalööbed ("liblikas", diskoidne lööve, fotodermatiit jt), retsidiveeruvad haavandid suus, liigesepõletik, serooskelmete põletik, neerukahjustus, neuroloogilised häired (peavalud, isiksusemuutused, ajuinfarkt, epilepsia, psühhoos jt), muutused vereanalüüsid (aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia), autoantikehade esinemine seerumis (tuumavastased antikehad ehk ANA; anti-ds-DNA, anti-Sm, antifosfolipiidantikehad jt).

Kuigi SEL süsteemset iseloomu tuntakse hästi, jääb seedetrakt arstidel sageli kahe silma vahele, kuid see ei jää haigusest tabamata (1, 2). Sagedamini on kirjeldatud peritoniiti (enamasti koos teiste serosiitidega) (1–3), maksakahjustust (1, 4), märksa harvem (nekrootilist) enterokoliiti, mesenteriaal-isheemiat, pankreatiiti (3, 5), koletsüstiiti (1, 6). Seedetrakti kahjustuse väljaselgitamine ja lahtimõtestamine on keerukas, samas aga kiireid lahendusi vajav. Kahjustuse seos põhihaigusega on raskesti selgitatav, kuna arvestada tuleb nii otseselt SEList kui ka teisestest (medikamentoosne, infektsioosne vm) põhjustest tingitud kahjustustega.

Haigusjuht

31aastasel naisel diagnoositi SEL 2002. a suvel. Oletatav haiguse algus oli 6 aastat varem. Nende aastate vältel oli haigel probleemiks liigesevalu ja

põletik; vereanalüüsid oli märgatav leukopeenia, mis jäi tähelepanuta. Patsient sai glükokortikoid-hormoone (GK) kuuridena, mis leevendas vaevusi.

2001. a septembris tekkis kõhuvalu ja -puhitus (päras sööki), mida trakteeriti hüpolaktaasiana. Samal ajal esines pantsütopeenia: leukotsüüte $2,3 \rightarrow 1,3 \times 10^9/l$ (1,5 kuud hiljem); Hgb 106 g/l, trombotsüüte $130 \times 10^9/l$. Mais 2002 muutus uriin punakaks, jalgadele tekkisid tursed, mida haige seostas puukentsefaliidi revaktsinatsiooniga. Seisund halvenes Kreekas turismireisil olles.

21.06.2002 pöördus patsient TÜ Kliinikumi erakorralise meditsiini osakonda. Leiti

- nefrootiline sündroom – tugevad tursed põlvedeni; proteiuria 10,3 g/l; üldvalk 46 g/l; albumiin 23 g/l; vererõhk 150–160/90–100 mm Hg;
- neerupuudulikkus – kreatiniin 129 $\mu\text{mol/l}$; urea 13,7 mmol/l; K⁺ 5,9 mmol/l;
- aneemia – Hgb 75 g/l; erütrotsüüte $2,55 \times 10^{12}/l$; MCV 86,8;
- leukopeenia $2,7 \times 10^9/l$;
- trombotsütopeenia $61 \times 10^9/l$;
- hüübimishäired – veritusaeg üle 20 min.

Haige hospitaliseeriti TÜ Kliinikumi sisekliiniku nefroloogiaosakonda, kus diagnoositi SEL. Diagnoosi kriteeriumid olid järgmised:

- 1) nefriit nefrootilise sündroomiga;
- 2) hematoloogiline sündroom pantsütopeenia näol;
- 3) tuumavastaste antikehade tiiter ANA 1 : 2560 positiivne;
- 4) positiivsed ds-DNA antikehad 1 : 40 (skriiningitiiter);
- 5) artriit (anamnestiliselt).

Alustati GK-ravi Medroliga $32 \rightarrow 48$ mg/päevas, pulssravina i.v. Solumedroli 500 \rightarrow 1000 mg 3 päeval ja Imurani 50 mg x 3; lisaks diureetikum ja

antihüpertensiivne ravi, albumiini ülekanded. Tursed alanesisid, leukotsüütide arv suurenes; muus osas oli negatiivne dünaamika (kreatiniin 129 → 179 µmol/l; urea 13,7 → 28,6 mmol/l; erütrotsüüte $2,42 \times 10^{12}/l$).

Haige suunati edasiseks raviks reumatoloogia osakonda: kreatiniini kliirens 20,5 ml/min; valk uriinis 6,2 g/l, sademes palju erütrotsüüte, silindrid; hüpogammaglobulineemia (IgG 4,54; IgA 1,79; IgM 0,34 g/l); hüpokomplementeemia (C3 0,39 ja C4 0,06 g/l).

Aneemia süvenes (Hgb 69 g/l), mistõttu tehti 2 korral pestud erütrotsüütide suspensiooni ülekanne. Varasema ravi efektiivse tõttu lõpetati Imuran-ravi ja alustati tsüklofosfaanravi (Endoxan, esmakordselt 19.07.2002): 800 mg i.v. + Solumedroli 1000 mg i.v. Seejärel jätkus Medrol 48 mg p.o. ja antihüpertensiivne ravi. Tekkis infektsioosne tüsistus (bronhiit), mis lahenes antibakteriaalse raviga.

Seejärel patsient keeldus tsüklofosfaanravist ja jätkati uuesti Imurani 50 mg x 3. Kuna haige enesetunne järjest halvenes, nõustus ta tsüklofosfaanraviga 2,5 kuud hiljem (novembris 2002). Ravi tuli aga edasi lükata, kuna tekkisid tugevad hootise iseloomuga kõhuvalud (paremal kesk- ja alakõhus, valdavalt pärast sööki). Oletati, et põhjuseks on piirdunud peritoniit. KT-uuringul oli väikevaagnas tsüstjas lisakontuur, Douglase õones suhteliselt piirdunudult vaba vedelikku, mida günekoloog punkteeris. Saadi põletikulist vedelikku, mida ei külvatud (!). Protsessi lähtekoht ja etioloogia jäid selgusetuks. Arvati, et tegemist on infektsiooniga, kuna kaasus CRV tõus (kuni 76 mg/l) ja antibakteriaalse raviga oli paranemistendents (kõhuvalu kadus, CRV normaliseerus ja KT-uuringul vedelik väikeses vaagnas oli vähenenud). Paralleelselt jätkati ravi Medroliga 48 mg/päevas, tsütostaatiline ravi asendati immuunmoduleerivas doosis i.v. immuunglobuliiniga (3 päeval; 0,4 g/kg/p). Immunoglobuliinravi oli näidustatud raske autoimmuunhaiguse, sekundaarse immuunpuudulikkuse ja infektsioosete tüsistuste (sh kandidoos suus ja söögitorus) tõttu.

Samal ajal kõhuprobleemidega tekkis *v. poplitea* tromboos, mille raviks määrati madalmolekulaarne hepariin, seejärel Marevan. Viimane katkestati veritsuste tõttu (kuigi INR oli lubatud piirides). Määratud

antifosfolipiidantikehad (kardioliipin, β-2 glükoproteiin, luupusantikoagulant) olid negatiivsed, kuigi oletasime, et tegemist on SELiga seotud antifosfolipiid-sündroomiga.

Kõhuvalu taandus vaid 2 nädalaks. Vältimatu abi korras hospitaliseeriti patsient taas reumatoloogia statsionaari. Kuigi peritoneaalärritusnähud puudusid ja CRV oli vaid 2 mg/l, tekkis uuringute (sonograafia, kõhu ja vaagna KT ning kõhuõone punktsioon) alusel sapipõie perforatsiooni ja peritoniidi kahtlus ning haige viidi üle üldkirurgia osakonda. Samal ajal avastati lisaks eelnevatele probleemidele esmakordselt insuliinsõltuv diabeet (glükoos kuni 20 mmol/l) ja alustati insuliinravi. Selleks ajaks oli GK-ravi kestnud 6 kuud suhteliselt suures annuses (Medroli 32–48 mg päevas). Pankrease saarekeste vastased antikehad (*islet cell antibodies*, ICA) olid negatiivsed.

06.01.2003 teostati erakorraline laparotoomia. Kirjeldus: kõhuõones on ca 400 ml vaba sappi, samuti on näha hulgaliselt (5–6 tk) 2–5 cm läbimõõduga sooltevahelisi sapiseguse vedelikuga täidetud koldeid, mäda ei ole. Sapipõis on umbes 15 cm pikk, fundusega väikse vaagna suunas, liitunud peen- ja jämesoolega. Tegemist on kaetud sapipõieperforatsiooniga. Sooltel defekte ei ole. Teostatud koletsüstektoomia. Samuti on avatud sooltevahelised kolded ning vabastatud sooltevahelised liited. Douglase õones on samuti sapisegust vedelikku ja liiteid, mis vabastati; peritoneumil on rohekaskollast mittepühitavat kattu. Kõhuõõs loputatud 5 liitri sooja füsioloogilise lahusega, seejärel kuivatatud. Douglase õõnde jäetud drein. Kõht suletud kihiti.

Operatsiooni järel oli haige raskes seisundis, mis järk-järgult paranes. 20 päeva pärast koletsüstektoomiat oli üldseisund rahuldav: püsiv nefrootiline sündroom (valk uriinis 1,7 g/l), aneemia vähenes oluliselt (Hgb 108 g/l, erütrotsüüte $3,65 \times 10^{12}/l$), leukopeenia taandus, trombotsüüte oli $118 \times 10^9/l$; esinesid vaskuliidinähud (*livedo reticularis*, plantaarerüteem, üksikud nekrootilised haavandid reite piirkonnas ja petehhiad üle keha). Kõhuvalu ei olnud, kõhutegevus oli korras. Diabeet kompenseeriti insuliinraviga. Järgmine tsütostaatiline kuur tsüklofosfaaniga (800 mg i.v.) möödus tüsistusteta. Jätkub tsüklo-

fosfaanravi üks kord kuus. Positiivne raviefekt on olemas, kuid remissiooni ei ole veel saavutatud ja "tugev" immuunsupressiivne ravi peab jätkuma. Haige seisund on paranenud ning ta on naasnud tööle. Seede-traktivaevusi ei ole.

Arutelu

Esimeseks SELi seedetrakti kahjustuse kirjelduseks peetakse rohkem kui sajandivanust William Oslerilt pärit gastrointestinaalsete kriiside kirjeldust *erythema exudativum multiforme* korral aastast 1895 (1). Enam kui 50% SEL-haigetest kogeb oma haiguse jooksul kõhuvalu ja selle sagedasemaks põhjuseks on peritoniit (3). Arvestada tuleb ka ravimite tingitud kahjustuste (nt haavand ja selle perforatsioon) ning kaasuva patoloogiaga (nt divertikuliit, sapikivitõbi) (3). Enamik otseselt SEList tingitud seedetraktihäireid on seotud vaskulaarse kahjustusega – kas vaskuliidiga või antifosfolipiidsündroomi ja trombootiliste tüsistustega. Kirjeldatud on üksikjuhte, kus SEL-haigel on õnnestunud koletsüstiiti ja pankreatiiti edukalt GKga ravida (6, 7).

Akalkuloosne koletsüstiit on ebaharilik patoloogia, mida kirjeldatakse vaid 5–10%-l ägeda sapi-põiepõletiku juhtudel raskes seisundis olevatel haigetel (põletused, rasked traumad, sepsis, pahaloomuline kasvaja) (8, 9). SELiga seonduvat akalkuloosset koletsüstiiti esineb kasuistilistel juhtudel ning kirjanduse andmeil piisab nende loendamiseks kümnest sõrmest (6).

Praeguse juhtumi puhul arvasime algul, et tegemist on infektsioosse tüsistusega (koletsüstiit + peritoniit). Kuna patsient sai immuunsupressiivset ravi, oli kujunenud sekundaarne immuunpuudulikkus (hüpogammaglobuliineemia) ning esialgne ravitulemus antibakteriaalse raviga oli positiivne. Vahepealt enne operatsiooni tehtud peritoneaalpunktaadi külvid (aeroobidele, anaeroobidele, seentele) olid negatiivsed, mis infektsiooni rolli küsitavaks teeb.

Kui arvestada, et samal ajal vallandusid nii kõhuvalu kui veenitromboos, püsis nefriit nefrootilise sündroomiga ja aneemia, väljendunud nahavaskuliit, s.t haigel oli äge SEL mitmete raskete väljendustega, on ka koletsüstiidi ja sapipõie perforatsiooni põhjuseks vaskuliit. Sapikive haigel ei olnud. Sapipõie histoloogiline uuring jäi kahjaks tegemata, mille tõttu lõplik tõestus sapiperitoniidi tekkes puudub. Kirjanduses mainitud akalkuloosse sapipõiepõletiku juhtudel SEL-haigetel on põhjuseks enamasti leitud vaskuliit, ühel juhul serosiit ja ühel juhul tromboos sapipõie veresoontes (8).

Kokkuvõtteks tahame rõhutada, et SEL on haigus, mille juures ei saa kõrvale jätta eluohtlike gastrointestinaalsete sündroomide teket, mille põhjuseks võib olla ka põhiprotsess, mitte ainult kasutatud ravist johtuvad tüsistused. Haigusjuht tõestab samuti, et SELi diagnoosimine võib oluliselt hilineda, kui sellele ei mõelda.

reet.kuuse@kliinikum.ee

Kirjandus

1. Mayer LF. Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Systemic lupus erythematosus. Lahita RG, ed. New York: John Wiley&Sons; 1987. p.709–20.
2. Klippel JH, Dieppe PA. Rheumatology. 2nd ed. London, Philadelphia: Mosby Int. 1998;7:1–15.
3. al-Hakeem MS, McMillen MA. Evaluation of abdominal pain in systemic lupus erythematosus. Am J Surg 1998;176:291–4.
4. Youssef WI, Tavill AS. Connective tissue diseases and the liver. J Clin Gastroenterol 2002;35:345–9.
5. Serrano Lopez MC, Yebra Bango M, Lopez Bonet E, Sanchez Vegaso, Albarran Hernandez F, Manzano Espinosa L, et al. Acute pancreatitis and systemic lupus erythematosus: necropsy of a case and review of the pancreatic vascular lesions. Am J Gastroenterol 1991;86:764–7.
6. Kamimura T, Mimori A, Takeda A, Masuyama J, Yoshio T, Okazaki H, et al. Acute acalculous cholecystitis in systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. Lupus 1998;7:361–3.
7. Saab S, Corr MP, Weisman MH. Corticosteroids and systemic lupus erythematosus pancreatitis, a case series. J Rheumatol 1999;26(4):1011–2.
8. Dessailoud R, Papo T, Vaneecloo S, Gamblin C, Vanhille P, Piette JC. Acalculous ischemic gallbladder necrosis in the catastrophic antiphospholipid syndrome. Arthr Rheum 1998;41:1318–20.
9. Raijman I, Schragger M. Hemorrhagic acalculous cholecystitis in systemic lupus erythematosus. Am J Gastroenterol 1989;84:445–7.