

КАЗУИСТИКА
CASE REPORTS

**Рядък клиничен случай с коморбидност
между шизофрения и анкилозиращ спондилит**

Д. Игнатова и Г. Ончев

Катедра по психиатрия, Медицински университет – София

**CASE STUDY OF A RARE COMORBIDITY
BETWEEN SCHIZOPHRENIA AND ANKYLOSING SPONDYLITIS**

D. Ignatova and G. Onchev

Department of Psychiatry, Medical University – Sofia

Резюме:	Представя се рядък случай на коморбидност между шизофрения и анкилозиращ спондилит при 45-годишен мъж, фамилно обременен с ревматични заболявания и позитивен за HLA-B27-антиген. Демонстрирана е атипичната картина на заболяванията, тяхното ранно начало, епизодично протичане с постепенно влошаване на функционирането и причинена значителна инвалидност. Описателно и графично е представено сходството в протичането на заболяванията в надлъжен срез с пълно съвпадение на влошаванията и ремисиите. Обсъждат се данните от редица проучвания за понижен риск от ревматоидни заболявания при шизофрени пациенти, както и възможна роля на HLA системата при шизофрения. Това, в комбинация със сходството в протичането с наличие на ремисии на фона на комбинираното лечение с депо-невролептици и болест-модифициращи антиревматични средства, насочва вниманието към възможни автоимунни механизми при шизофрения.
Ключови думи:	шизофрения, анкилозиращ спондилит, HLA-B27, болест-променящи антиревматични средства, автоимунни механизми при шизофрения
Адрес за кореспонденция:	<i>Д-р Десислава Игнатова, Клиника по психиатрия, УМБАЛ „Александровска”, ул. „Св. Г. Софийски” № 1, 1431 София, e-mail: d.a.ignatova@gmail.com</i>
Summary:	A rare case of comorbidity between schizophrenia and ankylosing spondylitis is presented in a 45-year-old male who has family history of rheumatoid diseases and is positive for HLA B7 antigen. Both disorders are chronic disabling illnesses with early onset, atypical presentation, episodic course with gradual worsening and growing disability over time. A chronological parallel between the two co-occurring disorders in the case is presented, showing clear temporal coincidence of the episodes and remissions of both disorders. Beneficial effect of combining antipsychotic treatment with disease-modifying anti-rheumatic agents is discussed, as well as the growing body of evidence suggestive of a negative correlation between the disorders resulting in diminished rates of rheumatoid arthritis in schizophrenic patients. Consequently, the hypothesis of the autoimmune nature of schizophrenia and a review of the relation of HLA and autoimmune mechanisms in schizophrenia are discussed.
Key words:	schizophrenia, ankylosing spondylitis, HLA B27, disease-modifying anti-rheumatic drugs, auto-immune mechanism of schizophrenia
Address for correspondence:	<i>Desislava Ignatova, M. D., Clinic of Psychiatry, University Multiprofile Hospital for Active Treatment “Aleksandrovska”, 1, Sv. G. Sofiyski, St., Bg – 1431 Sofia, e-mail: d.a.ignatova@gmail.com</i>

Целта на статията е да представи клиничен случай с рядко срещана коморбидност между шизофрения и анкилозиращ спондилит (болест на Бехтерев) – две тежко инвалидизиращи хронични болести с ранно начало, неизвестна етиология с многофакторна генеза, наличие на генетична предразположеност и фамиленост. И двете болести водят до сериозно влошаване на функционирането и намаляване на качеството на живот на пациентите. Засягайки млади хора в активна възраст, те са свързани със значително социално-икономическо бреме за пациентите, техните близки и обществото.

Статистически очакваната честота на коморбидност между две заболяванията, ако между тях няма никаква връзка, е равна на произведението от честотите на двете заболявания поотделно. Тъй като честотата на шизофрения е 1%, а на анкилозиращ спондилит – 0,4%, [1, 13], теоретично честотата на случаите с анкилозиращ спондилит и шизофрения би трябвало да е 0,004%, или 4 случая на 100 000 души. В действителност обаче множество епидемиологични и генетични изследвания показват понижен риск от ревматоиден артрит и други артропатии при шизофреници. [14] Това, освен че прави пациента още по-рядък случай, насочва вниманието и към възможни аутоимунни механизми при шизофрения.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

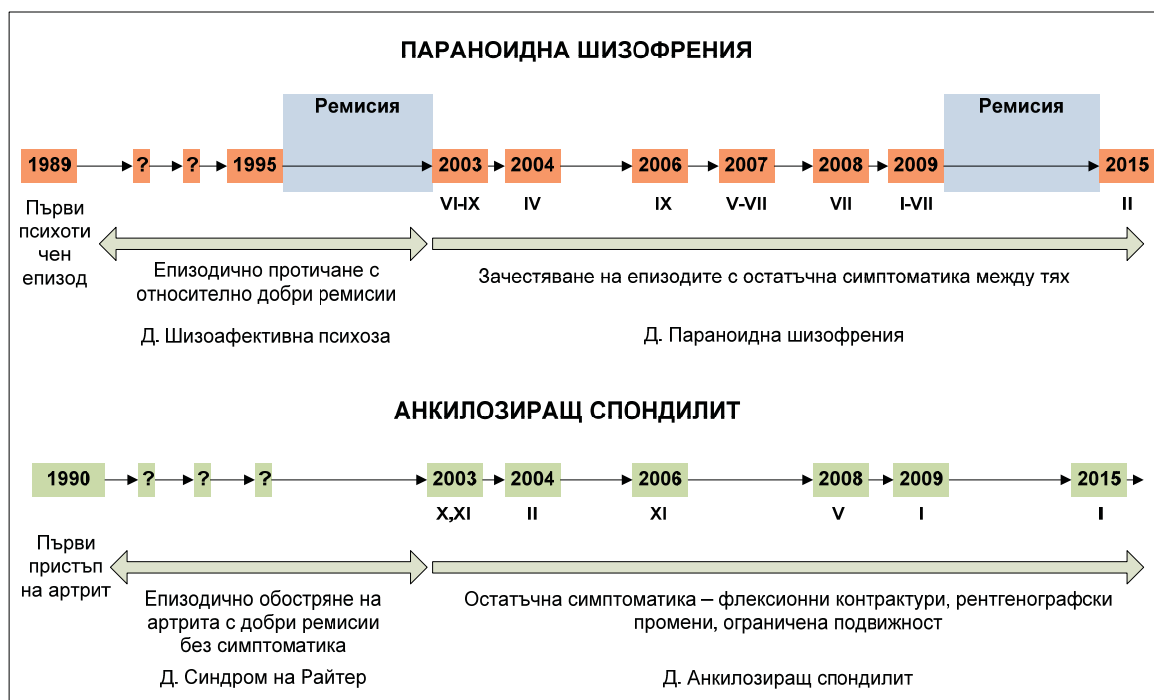
Ф.Р. е 45-годишен мъж с дългогодишна история на шизофрения и анкилозиращ спондилит (АС). Не е фамилен обременен с психични заболявания, но има масивна обремененост с ревматични – баща с ревматоиден артрит и брат с псориазисен артрит. Той е второ от децата в семейството, без данни за проблеми в развитието с изключение на лек говорен дефект. Описван като активен и общителен като юноша. Успял да завърши висше образование въпреки дебюта на заболяването, но бил освободен от редовна военна служба. След няколкогодишна работа в семейна фирма постепенно започнал да не се справя и въпреки усилията да бъде ангажиран с друга трудова дейност не може да се издържа самостоятелно. Не е семеен, няма деца, стриктен веган. В периодите на подобрене се занимава с йога. Имал е еднократно епилептиформен гърч в рамките на токсичен хепатит (след масивна невролептична и тимостабилизираща терапия) и фрактура на дясната ръка (след конфронтация с полицаи), като и двата случая са при психотични обостряния.

На 20-годишна възраст Ф.Р. разгръща първи психотичен епизод с остро начало и полиморфна картина, включваща възбудно-параноидно-халю-

цинаторна симптоматика, кататонни и мегаломанни симптоми, дезорганизирано поведение с прояви на агресия. Протичането е епизодично с многократни обостряния по сходен тип, които най-често са предшествани от самоволно прекратяване на невролептичната терапия и по правило са съпътствани от влошаване и на ревматичното заболяване. При влошаванията често скитал, не се прибирал къщи, влизал в конфликт с непознати и близки, закарвал се на майка си, че ще я убие, което е налагало съдействие на полицията и продължително лечение. Характерно за клиничната картина е внезапно и непредвидимо начало на епизодите, изразена поведенческа и мисловна дезорганизация, опасно поведение, чести флуктуации и белези на терапевтичната резистентност, налагаща в миналото масивна невролептична и електроконвулсивна терапия.

След 2003 г. епизодите зачестяват и до 2009 г. са се налагали ежегодни и продължителни хоспитализации. Отчетени са значителна социално-трудова дезадаптация, емоционално-волева промяна и негативна симптоматика. Има две по-дълги ремисии – от 1995 до 2003 г. и от 2009 до 2015 г., и двете на фона на поддържаща терапия с Модитен депо. Заболяването показва ясна хронологична връзка с анкилозиращия спондилит, като и обострянията, и ремисиите съвпадат по време (фиг. 1).

Ревматичното заболяване започва от 21-годишна възраст с първи пристъп на олигоартрит, засягащ коленни и глезени стави. До 2003 г. протичането е рецидивиращо с тласъци на периферен олигоартрит. Тъй като заболяването е започнало от периферни стави и първоначално е имало пълно възстановяване, до 2003 г. приетата диагноза е синдром на Райтер. След 2003 г. обаче пристъпите са започнали да зачестяват, обхващайки повече стави, включително сакроилиачните и гръбнака. След овладяване на тласъците на заболяването са били налице остатъчни артрозни промени, флексионни контрактури, ограничаване на движенията. Намерени са рентгенографски промени в сакроилиачните стави 2-3 степен, доказан е HLA-B27-антиген. Клиничните и рентгенографските данни покриват критериите за диагнозата анкилозиращ спондилит – гръбначно-периферена форма, и така болестта на Бехтерев е потвърдена над 10 години след първия пристъп на артрит. Лекуван е с различни антиревматични средства в комбинация с НСПВС и периферен миорелаксант. От 2009 г. е започнато лечение с болест-променящи антиревматични средства (БПАРС) – анти-TNF- α медикаментите Симпони и Инфлектра. В този период е отчетена добра клинична ремисия както по отношение на артритата, така и по отношение на психичното заболяване.



Фиг. 1. Протичане на заболяванията

Два месеца преди настоящата хоспитализация Ф.Р. постепенно променил поведението си – започнал да спазва още по-строги диети, слагал специални „знаци с енергия“ в къщата и казвал, че на определена дата ще се случи нещо лошо, станал по-дезорганизиран, съобщавал за „усещане, че ще се влоши.“ Самоволно прекратил ревматологичното си лечение, без да даде обяснение, след което постепенно настъпило влошаване в артрит с засилване на сковаността и болките по ставите. Около месец по-късно прекратил и депо-невролептичната си терапия и след кратък период на безсъние и повишена раздразнителност станал внезапно агресивен, разпилян, излязъл бос и скитал по улиците.

От соматичния статус при постъпването данните са за астеничен хабитус, бледа кожа и видими лигавици, артрит с флексионни контрактури на двете коленни стави, латерален и медиален епикондилит на лакътни стави, болка в областта на костно-сакралните съчленения, невъзможни движения в шиен отдел и ограничени в торакален и лумбален отдел. Изразена скованост. Без огнищна неврологична симптоматика. Психичен статус: със сценичен външен вид, облечен в лилава дамска жилетка, по чорапи, негативистичен, неинформативен, хладен, дистантен, на моменти дисфоричен, с дезорганизирано поведение, некритичен. От лабораторните изследвания се установи нисък хемоглобин (113

g/l) при нормални стойности на еритроцити, намален хематокрит (0,34), левкоцитоза ($22,5 \times 10^9/l$), тромбоцитоза ($422 \times 10^9/l$), намалени MCV и MCH, повишени маркери за възпаление – СУЕ до 70 mm/h, hsCRP – 80,3 mg/l, понижени албумини (25,4 g/l).

Започнато беше парентерално лечение с невролептици и бензодиазепини. При престоя се наблюдаваха флукуации в състоянието с внезапни психотични обостряния с полиморфна картина и възбудно-дезорганизирано поведение, параноидно-халюцинаторни преживявания, феномени от „първи ранг“ за шизофрения, афект на недоумение, амбитендентност, спънат мисловен процес, затруднена ориентация за време. Състоянията на обостряне продължаваха до 1-2 дни, последвани от спонтанно стихване на симптоматиката за 2-3 дни, и повторение на същия цикъл, без отчетлива връзка с невролептичното лечение. Дори в периодите на подобрене имаше ясно доловима мисловна дезорганизация, особено отчетлива при работа с психометрични тестове, негативизъм, отговори покрай въпроса, бързопреходни параноидни налудности.

Психологичната оценка верифицира изразено нарушение на езекутивния контрол върху когнитивните функции на работната памет и активното внимание, невъзможност за извършване на последователни дейности, нарушена семантична и фонемна плавност и спонтанност,

ниска продуктивност и неадекватни асоциации, слаба работна памет. Ф.Р. беше консултиран с ревматолог, който назначи терапия с НСПВС и препоръча в планов порядък включване на биологично лечение с БПАРС като хронioterapia. Поради данните за най-продължителни клинични ремисии на фона на Модитен депо, наличието на терапевтична резистентност и опасно боледуване с много висок риск от агресия, лечението продължи с комбинацията Модитен депо 50 mg и Лепонекс до 450 mg. На този фон състоянието на пациента постепенно се стабилизира и до края на престоя не бяха наблюдавани психотични обострения. Не бяха отчетени и странични ефекти от лечението.

Ф.Р. беше изписан планово апсихотичен, със значително подобро психично състояние и без рисково поведение. Беше уговорена среща за проследяване 3 месеца след изписването, за която той сам се обади да уговори час. Беше апсихотичен, ведър, с подредено поведение и поддържан вид, наддал на телесно тегло с около 10 кг. След изписването провежда редовно лечение и се проследява от амбулаторен психиатър. Описва краткотрайни влошавания със себепотиснителни идеи и идеи за наблюдение, които преминават в рамките на час. За първи път разказва за психотичните си преживявания от предходни епизоди. Липсва промяна в ревматичното заболяване – изглежда скован, трудно сяда и става от стола, с невъзможни движения във врата, изправен гръб, съобщава за болки, но въпреки това не провежда лечение и не е посещавал ревматолог. За първи път съобщава причината за това, както и причината за спиране на лечението с антиревматични средства преди постъпването – „прочетох, че това са антители, в които има миши геном”.

Данните от случая могат да бъдат обобщени така: на фона на масивна фамилна обремененост с ревматични заболявания, пациент от мъжки пол в ранна възраст развива две рядко срещани се като коморбидност заболявания – параноидна шизофрения и анкилозиращ спондилит. Атипичността на протичането и характеристиките на епизодите са причина за забавяне на точните диагнози и при двете заболявания с около 10 години. Психичното разстройство предшества с около година изявата на артрит, но след това протичането на двете заболявания показва редица сходства в надлъжен срез – имат ранно начало с белези на атипичност, първоначално пълноценни ремисии, хронологично съвпадение на влошаванията и ремисиите, постепенно зачестяване и по-трудно овладяване на епизодите с налична остатъчна симпто-

матика и сериозно нарушаване на функционирането. Съдействието за прием на медикаменти е проблемно, като наличието на параноидни идеи затруднява значително лечението на анкилозиращия спондилит. Данните за ремисия на фона на типичен депо-невролептик и анти-TNF- α -медикамент, както и психотичните обострения при влошаване на артритта подчертават важноста двете заболявания да бъдат лекувани едновременно. Също така може да подкрепят хипотезата за адювантен ефект на противовъзпалителните средства при лечението на шизофрения.

ОБСЪЖДАНЕ

Анкилозиращият спондилит (АС), наричан още болест на Бехтерев, е ревматично заболяване, което спада към групата на серонегативните спондилоатропатии. Поради липсата на ревматоиден фактор в серума, в миналото е бил класифициран като серонегативен ревматоиден артрит (РА). Въпреки това АС показва значителни различия от РА и резултатите от генетични изследвания в областта подкрепят хипотезата за различните патогенетични механизми в основата на двете заболявания [10]. АС протича пристъпно с тласъци на асептично възпаление, засягащо аксиалния скелет и водещо до прогресиращо увреждане на засегнатите стави, ограничение в подвижността им и в крайните стадии – анкилоза [20]. Заболяването започва най-често от сакроилиачните стави и прогресира във възходяща посока по гръбнака, като причинява болка, скованост и ограничения в движенията. Периферни стави и извънставни структури също могат да бъдат засегнати, типични са и болки в залавните места на сухожилия и връзки (ентезопатии) [3]. В активна фаза са увеличени СУЕ, CRP, установяват се лека до умерена анемия, левкоцитоза. Голяма част от пациентите са положителни за HLA-B27-антиген, но това не е патогномонично. Диагнозата се поставя на базата на съвкупност от клинични и рентгенографски показатели [19]. Няма специфични клинични и лабораторни показатели, а клиничните белези първоначално са неспецифични, което е причина за забавяне в поставянето на диагноза с над 7 години [20]. Лечението е симптоматично и патогенетично. Изследванията с анти-TNF- α -медикаменти показват, че те повлияват активността на заболяването, като потискат автоимунния възпалителния процес, но няма убедителни данни, че спират еволюцията на болестта [2].

Шизофренията е тежко психично заболяване, което поради своята многообразност, клиничен полиморфизъм, разнообразно съчетание на синдроми по структура, протичане и изход, се

дефинира като група от психотични заболявания, наречени шизофрени разстройства. За сегнати са всички психични сфери – психомоторика, мислене, възприятия, емоции, воля, памет, внимание, поведение, като при продължително протичане настъпва когнитивен дефицит [1]. Съвременната диагноза се основава на покриване на определен брой критерии, които се отнасят както за налични симптоми, така и за тяхната продължителност във времето [21]. Пациентите с шизофрения имат двукратно до трикратно повишен риск от заболяемост и смъртност от редица соматични заболявания, сред които диабет, вирусни респираторни инфекции, пневмония, ХОББ, чернодробни болести, сърдечно-съдови и ракови заболявания [4]. Очакваната продължителност на живот е с 10 до 25 години по-ниска от наблюдаваната в общата популация с водещи причини за смъртност – сърдечно-съдови и ракови заболявания [8,9]. Една от причините за това е ненавременното диагностициране и лечение на соматичните заболявания при тази група пациенти [15].

Противоположно на тези данни, рискът от ревматоиден артрит, остеоартрит и анкилозираш спондилит при пациенти с шизофрения и шизоафективни разстройства е понижен, като подобна негативна връзка не се наблюдава при пациенти с БАР. Установено е и, че сиблинги и деца на пациенти с шизофрения имат значително понижен риск от серонегативен артрит, но рискът от класически серопозитивен РА не е понижен. Поради това се допуска наличието на негативна обратна връзка между заболяванията шизофрения и серонегативен РА (към тази група спада болестта на Бехтерев) [17]. Механизмите на подобна негативна връзка не са напълно изяснени, но съвременните геномни изследвания, открили много нови генетични асоциации при шизофрения, доказват наличието на рискови асоциации в региона на главния комплекс на тъканната съвместимост. Това предполага въвличане на имунитета и роля на МНС клас I при шизофрения. Допълнителни изследвания показват, че някои алели са свързани с повишен риск (HLA-C*01:02), докато други действат протективно (DRB1*03:01 и В*08:01) [7,16]. Проучвания върху ролята на HLA при шизофрения откриват също алели, които повишават риска от ранна изява, хронично протичане и параноидна форма, което отново предполага наличието на имунни механизми при шизофрения, включително и за разделянето ѝ на клинични субгрупи [12]. Други косвени доказателства за ролята на имунитета при шизофрения и други психични заболявания се получават от много проучвания, показващи адювантния ефект

на нестероидните противовъзпалителни средства (най-вече Celecoxib) и БПАРС (вкл. TNF-α-медицименти и интерлевкини) при лечение на шизофрения [5, 11]. Данните от изследванията все още са противоречиви и изискват допълнителни проучвания [18].

Основни изводи

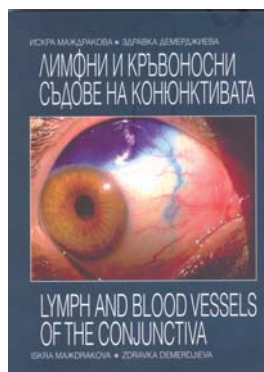
Представеният клиничен случай показва рядка коморбидност между анкилозираш спондилит и шизофрения и демонстрира сходствата в клиничния ход на две заболявания, принадлежащи към твърде различни области на медицината. Сходното им протичане, съпадението на ремисиите и обострянията, наличието на ремисия на фона на депо-невролептична терапия в комбинация с БПАРС биха могли да се интерпретират като клинични данни в подкрепа на хипотезата за аутоимунни механизми при шизофрения. Те са и мощен аргумент против изкуственото разделяне на психични и телесни болести. Шизофренията е вид системно заболяване, което е подобно на соматичните системни заболявания: засяга различни нива на функциониране – от молекулярно до социално, в частност и всички сфери на психичния живот, протича с епизоди и ремисии и обичайно настъпва хронификация и инвалидизиране. Това е най-сложната и интересна психична болест, която има своя еволюционен смисъл в човешката филогенеза. Както и при телесните системни болести, генезата е многофакторна, ненапълно изяснена, с участие на генетични, епигенетични и аутоимунни механизми. Терапията по същия начин е симптоматична и патогенетична, а не етиологична. Необходими са допълнителни изследвания в областта за изясняване на молекулните и генетични механизми на наблюдаваните взаимовръзки между двете болести – от една страна, по-рядка от очакваната честота на коморбидност, говорещо за негативна връзка, а от друга – съвпадение на обострянията и ремисии, намекващо за взаимно потенциране.

Библиография

1. М и л а н о в а , В. (под ред.) Психиатрия, учебник за студенти и специализиращи лекари. С., Мед. и физк., 2013, 171-197
2. М о н о в , С., Р. Рашков. Golimumab (Simponi) при пациенти с анкилозираш спондилит. Ревматология 2014; (4) uri: <http://hdl.handle.net/10861/417>
3. Р а ш к о в , Р., Й. Шейтанов. Практическо ръководство по ревматология. София, ЦИМ, 2002, 91-95.
4. С r u m p , С., М. А. Winkleby, К. Sundquist, J. Sundquist. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: A Swedish National Cohort Study. Am J Psychiatry, 2013.

5. Fond, G., N. Hamdani, F. Kapczinski et al. Effectiveness and tolerance of anti-inflammatory drugs' add-on therapy in major mental disorders: a systematic qualitative review. *Acta Psychiatr Scand*. 2014 Mar; 129(3):16379.
6. Gattaz, W. F., S. Kasper, R. Ewald, H. Beckmann. HLA, schizophrenias and arthropathies. *Psychiatr Clin (Basel)*. 1981; 14(1):49-55.
7. Irish Schizophrenia Genomics Consortium and the Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Genome-Wide Association Study Implicates HLA-C*01:02 as a Risk Factor at the Major Histocompatibility Complex Locus in Schizophrenia. *Biological psychiatry*. 2012; 72(8):620-628.
8. Laursen, T. M., T. Munk-Olsen, C. Gasse. Chronic somatic comorbidity and excess mortality due to natural causes in persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *PLoS One*. 2011; 6(9):e24597.
9. Laursen, T. M., T. Munk-Olsen, M. Vestergaard. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2012 Mar; 25(2):83-8.
10. Manolova, I., M. Ivanova, R. Stoilov, R. Rashkov, S. Stanilova. Association of single nucleotide polymorphism at position -308 of the tumor necrosis factor-alpha gene with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Biotechnology, Biotechnological Equipment*. 2014; 28(6):1108-1114.
11. Müller, N., A. M. Myint, D. Krause et al. Anti-inflammatory treatment in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Apr 5; 42:146-53.
12. Nunes, S. O., S. D. Borelli, T. Matsuo et al. The association of the HLA in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and in their biological relatives. *Schizophr Res*. 2005 Jul 15; 76(2-3):195-8.
13. Orlewska, E., I. Ancuta, B. Anic et al. Access to biologic treatment for rheumatoid arthritis in Central and Eastern European (CEE) countries. *Med Sci Monit: Intern Med J Exp Clin Res*. 2011; 17(4):1-13.
14. Osterberg, E. Schizophrenia and rheumatic disease. A study on the concurrence of inflammatory joint diseases and a review of 58 case-records. *Acta Psychiatr Scand*. 1978 Oct; 58(4):339-59.
15. Oud, M. J., B. Meyboom-de Jong. Somatic diseases in patients with schizophrenia in general practice: their prevalence and health care. *BMC Fam Pract* 2009, 10:32.
16. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Ripke S, Neale BM, et al. Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci. *Nature*. 2014; 511(7510):421-427.
17. Sellgren, C., T. Frisell, P. Lichtenstein et al. The association between schizophrenia and rheumatoid arthritis: a nationwide population-based Swedish study on intraindividual and familial risks. *Schizophr Bull*. 2014 Nov; 40(6):1552-9.
18. Sommer, I. E., L. de Witte, M. Begemann, R. S. Kahn. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: ready for practice or a good start? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2012 Apr; 73(4):414-9.
19. van der Linden, S., H. A. Valkenburg, A. Cats. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr; 27(4):361-8.
20. Zochling, J., J. Braun. Assessment of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (39): 133-141.
21. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: WHO, 1998.

Постъпила за печат на 6 август 2015 г.



В книгата **Лимфни и кръвоносни съдове на конюнктивата** (София, 2015 г.) от **И. Маждракова и З. Демерджијева** може да научите:

1. Точно описание на метод за вземане на капка първична лимфа за лабораторни изследвания (имуноглобулини, ДНК на причинители на вътреочни възпаления и др.).
 2. Отговор на въпроса, дали след екстирпация на тумор да се отстраняват регионалните лимфни възли.
 3. Идея за принципно нова антиглаукомна операция с имплантиране на лимфен съд от конюнктивата в предната камера.
- Контакти: iskra.m.ch.@mail.bg, z.demerdjieva@bol.bg