

Objawy pozastawowe spondyloartropatii na przykładzie chorego z dominującymi objawami ze strony narządu wzroku leczonego z dobrym efektem terapeutycznym infliksymabem

Extra-articular symptoms of spondyloarthropathies based on the example of a patient with predominant ocular symptoms treated with a good therapeutic effect of infliximab

Agata Wytyk-Nowak, Agata Bednarek, Włodzimierz Samborski

Klinika Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Słowa kluczowe: zapalenie błony naczyniowej, spondyloartropatia, anti-TNF- α .

Key words: uveitis, spondyloarthropathy, TNF inhibitors.

Streszczenie

Zapalenie błony naczyniowej oka (*uveitis*) jest często występującym objawem pozastawowym spondyloartropatii. Powtarzające się epizody *uveitis* mogą prowadzić do poważnych zaburzeń ze strony narządu wzroku. Leczenie polegające na stosowaniu leków miejscowych oraz ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych nie zawsze przynosi zadowalającą poprawę. Pojawia się coraz więcej doniesień na temat zastosowania leków biologicznych, w tym szczególnie inhibitorów TNF w leczeniu i zapobieganiu incydentom *uveitis*.

Celem pracy było podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat skuteczności stosowania leków biologicznych w zapaleniu błony naczyniowej w przebiegu spondyloartropatii u dorosłych oraz przedstawienie przypadku chorego na spondyloartropatię, u którego leczenie infliksymabem zapobiegło kolejnym nawrotom zapalenia błony naczyniowej oka.

Wstęp

Spondyloartropatie (SpA) to grupa przewlekłych chorób zapalnych, na którą składają się: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), zapalenie stawów związane z nieswoistym zapaleniem jelit, reaktywne zapalenie stawów (ReA), tłuszczycowe zapalenie stawów

Summary

Uveitis is a common extra-articular symptom in the course of spondyloarthropathies. Especially when often relapsing, uveitis may lead to serious ocular complications, including complete loss of vision. Due to unsatisfactory results of treatment with synthetic immunosuppressive drugs, TNF inhibitors are being tested.

In this paper we present a brief summary of uveitis therapy with biological compounds and a case of an adult patient with spondyloarthropathy with recurrent uveitis treated successfully with infliximab.

(ŁZS) oraz spondyloartropatia niezróżnicowana i spondyloartropatie młodzieńcze [1].

Grupa ekspertów ASAS (*Assessment of Spondyloarthritis*) zaproponowała podział SpA w zależności od przebiegu choroby i dominujących objawów klinicznych na postać osiową z zajęciem stawów krzyżowo-biodrowych (SKB) oraz postać SpA z dominującymi objawami spoza kręgosłupa

Adres do korespondencji:

dr n. med. Agata Bednarek, Klinika Reumatologii i Rehabilitacji UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. 28 Czerwca 1956 r. 137/145, 61-545 Poznań, tel. +48 61 831 02 80, e-mail: a.bednarek@gmail.com

Praca wpłynęła: 14.02.2012 r.

łędźwiowo-krzyżowego, tzw. SpA obwodową. W 2011 r. zmodyfikowano kryteria diagnostyczne dla obu postaci SpA, kładąc nacisk na stwierdzenie u chorego najczęstszych objawów pozastawowych towarzyszących spondyloartropatiom.

Objawy pozastawowe występują u 42% chorych [2, 3]. Wśród nich najczęstsze jest zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka (*uveitis anterior*), które stanowi 20–51% objawów pozastawowych [4]. W obu postaciach zapalenie błony naczyniowej jest jednym z kryteriów diagnostycznych [5]. Często zapalenie błony naczyniowej jest pierwszym objawem klinicznym SpA, przebiega zwykle jednostronnie, ma charakter ostry, nawrotowy i dotyczy przedniego odcinka oka z zajęciem tęczówki oraz ciała rzęskowego [6]. Mimo standardowego leczenia może dojść do powikłań w postaci jaskry wtórnej, zaćmy, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, obrzęku plamki żółtej, zapalenia ciała szklistego, zapalenia naczyń siatkówki, odwarstwienia siatkówki, a nawet całkowitej utraty wzroku [7].

Opis przypadku

Opisano przypadek 27-letniego chorego z rozpoznaniem SpA, u którego zapalenie błony naczyniowej było pierwszym i dominującym objawem choroby, skutecznie leczonym infliksymabem.

Choroba rozpoczęła się w 15. roku życia nagłym bólem, zaczerwienieniem gałki ocznej i ograniczeniem ostrości widzenia oka prawego (OP). Po rozpoznaniu *uveitis* w poradni okulistyckiej pacjent był leczony glikokortykosteroidami (GKS – ogólnie i miejscowo), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) oraz lekami rozszerzającymi źrenicę, co doprowadziło do całkowitego ustąpienia objawów. Nawrót choroby wystąpił po 2 latach, w 2001 r., w tym samym oku. W ciągu kolejnych 3 lat zapalenia błony naczyniowej nawracały u chorego kilkakrotnie, średnio 2 razy w ciągu roku, i dotyczyły naprzemiennie obu oczu. W wieku 20 lat chory był hospitalizowany na oddziale okulistyckim po przebytym urazie oka lewego (OL). Wykonano zabieg chirurgiczny – baraż laserowy siatkówki OL wokół rozwarstwienia. W kolejnych latach zapalenia błony naczyniowej nawracały kilka razy w roku, zwykle w sezonie wiosennym i jesiennym.

Cztery lata później chory uległ wypadkowi komunikacyjnemu, w wyniku którego nie doznał poważnych obrażeń, jednak w trakcie hospitalizacji stwierdzono wysiękowe zapalenie obu stawów kolanowych, które wg wywiadu było obecne przed wypadkiem i którego nie wiązano z przebytym urazem. Wyniki badań laboratoryjnych wykazały: OB – 36 mm/h, stężenie CRP > 96 mg/l. Nie stwierdzono obecności czynnika reumatoidalnego (*rheumatoid factor* – RF) w surowicy. W toku przeprowadzonej diagnostyki stwierdzono obecność antygeny HLA-B27, zastosowano leczenie NLPZ, w okresach zaostrzeń ze strony narządu wzroku stosowano leczenie objawowe, w tym ogólne GKS.

W lipcu 2009 r. chory został przyjęty do Kliniki Reumatologii i Rehabilitacji UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. W wywiadzie podawał naprzemiennie nawrotowe zapalenia błony naczyniowej występujące średnio raz w miesiącu, bóle odcinka szyjnego kręgosłupa, okresowo występujące dolegliwości bólowe stawów ramiennych, łokciowych. W badaniu przedmiotowym stwierdzono prawidłową sylwetkę oraz prawidłową ruchomość wszystkich odcinków kręgosłupa. Nie stwierdzono zapalenia stawów obwodowych.

Wyniki badań laboratoryjnych: OB – 1 mm/h, stężenie CRP było nieoznaczalne, nie stwierdzono obecności RF w surowicy. W badaniach radiologicznych stawów krzyżowo-biodrowych zaobserwowano pasmowate nieregularne zwapnienia w dolnej części lewego stawu krzyżowo-biodrowego, w radiogramach odcinka piersiowego kręgosłupa uwidoczniło się kwadratowienie trzonów kręgow. Chorego wypisano z oddziału z rozpoznaniem spondyloartropatii seronegatywnej i podejrzeniem ZZSK. Zalecono metotreksat (MTX) w dawce 15 mg tygodniowo i metyloprednizolon doustnie w dawce 8 mg/dobę ze stopniową redukcją dawki do całkowitego odstawienia leku.

W lutym 2010 r. u chorego wystąpiło nagłe pogorszenie ostrości widzenia OL. W badaniu USG stwierdzono cechy odklejenia siatkówki lewej gałki ocznej na przestrzeni ok. 21 mm w części tylnej. Chory został przyjęty na oddział okulistycki, gdzie wykonano zabieg opasania gałki ocznej taśmą silikonową, podano SF6 do komory ciała szklistego oraz przeprowadzono laseroterapię siatkówki OL.

Do Kliniki Reumatologii i Rehabilitacji chory został ponownie przyjęty we wrześniu 2010 r. w celu modyfikacji dotychczasowego leczenia z powodu nasilenia objawów i zwiększenia częstości występowania zapalenia błony naczyniowej przy każdej próbie redukcji dawki GKS. Z uwagi na zagrożenie narządu wzroku podjęto decyzję o leczeniu biologicznym infliksymabem. Terapię rozpoczęto w lutym 2011 r., w dawce 5 mg/kg m.c., uzyskując bardzo szybką poprawę stanu podmiotowego i przedmiotowego. Od momentu wdrożenia oraz przez cały czas leczenia infliksymabem nie obserwowano epizodów zapalenia błony naczyniowej ani bólu kręgosłupa. W czasie ostatniej hospitalizacji w listopadzie 2011 r. chory nie podawał żadnych dolegliwości, nie stwierdzono odchyłań w badaniu przedmiotowym, wyniki badań laboratoryjnych wykonanych podczas ostatniej hospitalizacji były prawidłowe. W badaniu metodą rezonansu magnetycznego stawów krzyżowo-biodrowych stwierdzono prawidłowy, regularny obrys stawów, bez obecności nadżerek i sklerotyzacji podchrzęstnej, bez wykładników zapalenia w ich zakresie. Po upływie 5 miesięcy od podania ostatniej dawki infliksymabu chory nie zgłaszał żadnych dolegliwości, obecnie jest leczony ambulatoryjnie MTX.

Omówienie

Zapalenie błony naczyniowej oka jest w przebiegu SpA często spotykanym objawem, który może doprowadzić do poważnych powikłań, łącznie z całkowitą utratą wzroku, co wiąże się z dużymi kosztami medycznymi i społecznymi [8]. Skuteczność stosowanego w przebiegu *uveitis* leczenia została potwierdzona jedynie empirycznie. Do leków stosowanych w leczeniu *uveitis* należą: azatiopryna, sulfasalazyna, mykofenolan mofetylu, takrolimus, MTX i cyklosporyna A [9–11]. Wobec niezadowalających efektów leczenia preparatami syntetycznymi podjęto próby wykorzystania leków biologicznych, np. daclizumabu, leku który jest stosowany w leczeniu reakcji odrzucania przeszczepu na drodze modyfikacji uwalniania interleukiny 17 (IL-17) [12]. Podejmuje się próby wykorzystania MTX w podaniach dożylnych po 50–100 mg co tydzień, co – jak podano w dotychczas opublikowanych doniesieniach – umożliwiło odstawienie GKS u wszystkich pacjentów [13].

Od kilkunastu lat trwają badania na różnych modelach nad skutecznością terapii inhibitorami TNF. Wykazano, że stężenie TNF zwiększa się w przebiegu stanu zapalnego nie tylko w surowicy, lecz także w cieczy wodnistej, a zastosowanie leków anty-TNF wpływa na zmniejszenie nasilenia objawów [14, 15]. Dotychczas prezentowane doniesienia są opisami pojedynczych lub serii przypadków. Brakuje zaleceń dotyczących stosowania leczenia biologicznego, dawek i czasu trwania terapii w przebiegu spondyloartropatii u chorych, u których głównym lub jedynym objawem aktywności choroby jest zapalenie błony naczyniowej oka.

Najczęściej rozpoznawaną i zwykle o najcięższym przebiegu SpA jest ZZSK. W piśmiennictwie oprócz prac dotyczących skuteczności leczenia inhibitorami TNF znajdują się również prace poświęcone wpływowi terapii na występowanie *uveitis*. Na podstawie doniesień kazuistycznych, badań z randomizacją oraz metaanaliz można stwierdzić, że skuteczność w leczeniu *uveitis* w przebiegu ZZSK wykazują trzy zarejestrowane w leczeniu tej spondyloartropatii inhibitory TNF – etanercept, adalimumab i infliksymab [16]. W analizie przeprowadzonej przez Brauna i Baraliakosa w 2005 r. pod uwagę wzięto dane uzyskane w 4 badaniach klinicznych (dwóch z zastosowaniem infliksymabu i dwóch etanerceptu) kontrolowanych placebo oraz trzech badań *open-label* [17]. Oceniono częstość występowania *uveitis* przed podaniem leków biologicznych oraz liczbę nawrotów w czasie leczenia. Wykazano, że nawroty zapalenia błony naczyniowej występują częściej u chorych przyjmujących placebo niż u leczonych inhibitorami TNF. Ponieważ liczba nawrotów jest zależna od czasu leczenia, wzięto pod uwagę łączny czas ekspozycji na lek, który w grupie leczonych etanerceptem wynosił 430 lat, a w grupie leczonej infliksymabem 146,4 roku. U pacjentów

otrzymujących infliksymab częstość występowania *uveitis* wyniosła 3,4/100 pacjentolat, natomiast w grupie leczonych etanerceptem 7,9/100 pacjentolat.

Dane o skuteczności leczenia inhibitorami TNF i wpływie na obniżenie częstości występowania *uveitis* potwierdzono w badaniu retrospektywnym Guignard i wsp. [18]. Objęto nim 46 pacjentów z rozpoznaną spondyloartropatią, którzy byli leczeni etanerceptem (13 chorych) oraz infliksymabem lub adalimumabem (33 chorych). Średni czas obserwacji wyniósł 15,2 roku przed leczeniem anty-TNF i 1,2 roku w czasie leczenia. Wykazano, że w całej grupie częstość nawrotów była znacznie wyższa przed leczeniem biologicznym, z czego różnica była istotna tylko w przypadku leczenia przeciwciałami monoklonalnymi, a więc infliksymabem lub adalimumabem. Nie wykazano istotnych zmian w występowaniu *uveitis* u pacjentów leczonych rozpuszczalnym receptorem dla TNF – etanerceptem.

W przedstawionych dotychczas badaniach dawki leków były zgodne z dawkami rejestracyjnymi, z wyjątkiem infliksymabu, w przypadku którego stosowano dawki niższe niż zalecane 5 mg/kg m.c. Podjęto także próby zastosowania dawki większej – El Shabrawi i Hermann opisali wyniki jednorazowego podania infliksymabu w dawce 10 mg/kg m.c. 7 pacjentom z *uveitis anterior* związanym z obecnością antygeny HLA-B27 [19]. Oceniano odpowiedź kliniczną oraz stężenia CRP przed podaniem infliksymabu i po 7 dniach. U wszystkich pacjentów stwierdzono szybką poprawę, u 6 chorych stwierdzono całkowite ustąpienie objawów. U 4 pacjentów stwierdzono kolejny epizod *uveitis* – średnio po 5±6,4 miesiąca od podania infliksymabu.

Nie ma obecnie badań porównawczych dotyczących poszczególnych cząsteczek, dlatego nie jest możliwe pewne stwierdzenie przewagi któregoś z leków blokujących TNF. W czasie badań wykazano dobry profil bezpieczeństwa leczenia, działania niepożądane nie różniły się od opisywanych w tej grupie do tej pory.

U przedstawionego pacjenta zapalenie błony naczyniowej było najdłużej utrzymującym się objawem spondyloartropatii, jednocześnie objawem najpoważniejszym, zagrażającym utratą wzroku. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami grupy ASAS możliwe jest zastosowanie inhibitora TNF w przypadku spełnienia kryteriów spondyloartropatii osiowej, w razie nieskuteczności leczenia NLPZ oraz utrzymywania się wskaźnika aktywności BASDAI powyżej 4. Zastosowanie infliksymabu spowodowało szybkie ustąpienie zapalenia błony naczyniowej, należy się jednak zastanowić, czy nie byłoby wskazane zastosowanie leku biologicznego znacznie wcześniej, przed pojawieniem się utrwalonych zmian w postaci uszkodzenia siatkówki.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. van den Berg R, van der Heijde DM. How should we diagnose spondyloarthritis according to the ASAS classification criteria: guide for practicing physicians. *Pol Arch Med Wewn* 2010; 120: 452-457.
2. Van den Bosch F. A survey of European and Canadian rheumatologists regarding the treatment of patients with ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 281-288.
3. Van der Cruyssen B. Extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1072-1077.
4. Max R, Lorenz HM, Mackensen F. Ocular involvement in spondyloarthropathies: HLA associated uveitis. *Rheumatology* 2010; 69: 397-402.
5. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 777-783.
6. Fernández-Melón J, Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, et al. Uveitis as the initial clinical manifestation in patients with spondyloarthropathies. *J Rheum* 2004; 31: 524-527.
7. Paroli MP, Spinucci G, Fabiani C, Pivetti-Pezzi P. Retinal complications of juvenile idiopathic arthritis-related uveitis: a microperimetry and optical coherence tomography study. *Ocul Immunol Inflamm* 2010; 18: 54-59.
8. Son JH, Cha SW. Anti-TNF-alpha therapy for ankylosing spondylitis. *Clin Orthop Surg* 2010; 2: 28-33.
9. Cervantes-Castaneda RA, Bhat PV, Huynh N, et al. The role of azathioprine in the treatment of ocular inflammatory disease: a six month follow-up analysis. Program and abstracts of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2008 Annual Meeting; April 27-May 1, 2008; Fort Lauderdale, Florida. Abstract 5822.
10. Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, Fernández-Melón J, et al. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol* 2003; 30: 1277-1279.
11. Sobrin L, Christen W, Foster CS. Mycophenolate mofetil after methotrexate failure of intolerance in the treatment of scleritis or uveitis. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 186-191.
12. Yu C, Mahdi R, Ekwuagu C. Daclizumab (Zenapax) selectively blocks expansion of human Th17, but not Th1 cells. Program and abstracts of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2008 Annual Meeting; April 27-May 1, 2008; Fort Lauderdale, Florida. Abstract 2525.
13. Quinones K, Bhat P, Foster CS. High dose intravenous methotrexate for the treatment of recalcitrant ocular inflammatory diseases. Program and abstracts of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2008 Annual Meeting; April 27-May 1, 2008; Fort Lauderdale, Florida. Abstract 4740.
14. Santos Lacomba M, Marcos Martín C, Gallardo Galera JM, et al. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. *Ophthalmic Res* 2001; 33: 251-255.
15. Greiner K, Murphy CC, Willermain F, et al. Anti-TNFalpha therapy modulates the phenotype of peripheral blood CD4+ T cells in patients with posterior segment intraocular inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 170-176
16. McLeod C, Bagust A, Boland A, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1-158.
17. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2447-2451.
18. Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1631-1634.
19. El-Shabrawi Y, Mangge H, Hermann J. Anti-tumour necrosis factor alpha treatment in chronic recurrent inflammation of the anterior segment of the eye in patients resistant to standard immunomodulatory treatment. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1243-1244.