

Reumatologiczne objawy niepożądane stosowania retinoidów

Rheumatic side-effects during retinoid therapy

Małgorzata Mazurkiewicz-Ziętek, Mariusz Puszczewicz

Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki dr hab. med. Mariusz Puszczewicz

Słowa kluczowe: retinoidy, objawy reumatologiczne, hiperostoza.

Key words: retinoids, rheumatological manifestations, hyperostosis.

Streszczenie

Działania niepożądane leczenia retinoidami mogą wyrażać się w postaci zmian kostnych bądź objawów niektórych chorób reumatycznych. Opisano m.in. występowanie hiperostozy przypominającej idiopatyczną hiperostozę szkieletu, entezopatii, zapalenia stawów oraz zapalenia mięśni, a także zapaleń naczyń w postaci ziarniniaka Wegenera. W przypadku stosowania retinoidów zaleca się regularną ocenę radiologiczną w celu wykrycia zmian kostnych, zwłaszcza w sytuacjach towarzyszących dolegliwościom kostno-mięśniowym. Niekiedy dodatkowe procedury diagnostyczne, np. scyntygrafia, są pomocne w wyjaśnieniu obserwowanych objawów klinicznych. Konieczne jest również wykonywanie odpowiednich badań laboratoryjnych.

Świadomość potencjalnych powikłań terapii retinoidami jest istotna, ponieważ przerwanie leczenia w wielu przypadkach powstrzymuje lub zmniejsza zmiany, co może skutkować całkowitym ustąpieniem dolegliwości. Do prawidłowego postępowania terapeutycznego potrzebna jest ścisła współpraca pomiędzy reumatologiem i lekarzami innych specjalności.

Summary

Retinoids are synthetic derivatives of vitamin A. Retinoid therapy has many side-effects. There are systemic manifestations as well as rheumatic symptoms. Hyperostosis, enthesopathy, vasculitis (Wegener's granulomatosis) and myositis are the predominant rheumatic symptoms. During retinoid therapy often arthralgia, arthritis and osteoporosis have been observed. Some associated procedures should be performed to correctly diagnose those side-effects. It is important to possess knowledge about this kind of rheumatoid manifestations during therapy. Close cooperation between the rheumatologist and other doctors is necessary to apply proper therapy for patients who needs this kind of management.

Wstęp

Terminem „retinoidy” określa się retinol oraz jego naturalne pochodne (retinal, kwas retinolowy, tretynoinę, izotretynoinę) i syntetyczne analogi (monoaromatyczne – etretynat, acytretynę oraz polimeryczne o selektywnym działaniu na receptory – adapalen, tazaroten, beksaroten). Preparaty te są stosowane głównie w chorobach skóry, takich jak łuszczyca, trądzik, rybia łuska, a także w leczeniu

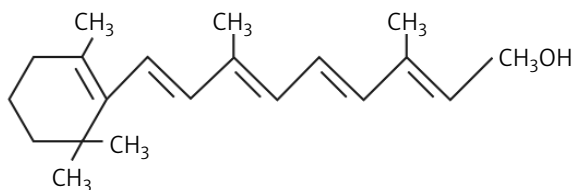
niektórych nowotworów nabłonkowych, tj. szyjki macicy, pęcherza moczowego, oskrzeli, oraz stanów przedrakowych skóry i ostrej białaczki promielocytarnej.

Witamina A jest związkiem poliizoprenoidowym mającym pierścień cykloheksenowy (ryc. 1). Termin „witamina A” odnosi się do związków pochodzenia zwierzęcego wykazujących aktywność biologiczną witaminy A [1]. W ciemnozielonolistnych i żółtych warzywach witamina A występuje w postaci β -karotenu – żółtego barwnika, zło-

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Mariusz Puszczewicz, Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/147, 61-545 Poznań, e-mail: puszczewicz@hotmail.com

Praca wpłynęła: 14.07.2008 r.



Ryc. 1. Witamina A.

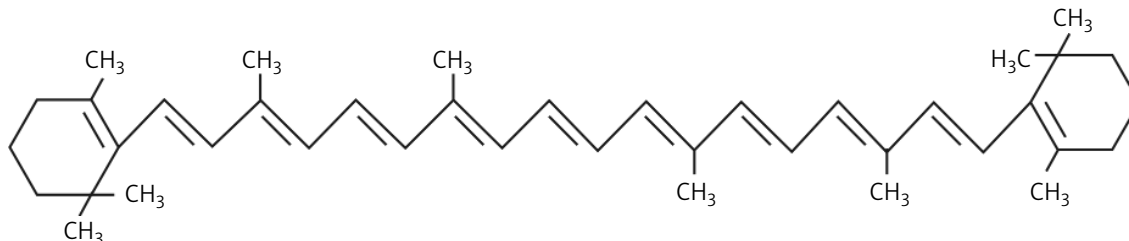
Fig. 1. Vitamin A.

żonego z dwóch cząsteczek retinalu połączonych ze sobą za pośrednictwem grup aldehydowych umiejscowionych na końcu łańcucha węglowego tych związków (ryc. 2).

Ponieważ konwersja β -karotenu do witaminy A nie jest całkowita, β -karoten wykazuje tylko 1/6 aktywności retinolu; 1 μ g retinolu jest równoważny 6 μ g β -karotenu. Estrы retinolu rozpuszczone w tłuszczach pokarmowych ulegają zawieszeniu w żółci i hydrolizują w świetle jelita cienkiego, a następnie są wchłaniane przez nabłonek jelitowy w formie wbudowanej do chylomikronów, skąd dostają się do krwi krążącej. Chylomikrony ulegają zaś degradacji do chylomikronów resztkowych zawierających retinol i są wychwytywane przez hepatocyty. W wątrobie witamina A jest magazynowana w postaci estrów. Przed uwolnieniem do krwi i dostaniem się do innych tkanek estrы witaminy A ulegają hydrolizie, a uwolniony retinol jest wiązany przez apo-białko wiążące retinol (*apo-retinol binding protein* – RBP). Kwas retinolowy jest przenoszony we krwi przez albuminy. Po dostaniu się do wnętrza innych komórek niż hepatocyty retinol zostaje wiązany przez tzw. komórkowe białko wiążące retinol (*cellular retinol binding protein* – CRBP).

Objawy toksyczności powodowane witaminą A występują po przekroczeniu całkowitego wysycenia apo-białka wiążącego retinol i po ekspozycji komórek na działanie wolnego retinolu, tj. niezwiązanego z białkiem nośnikowym [1].

W pracy przedstawiono najczęstsze objawy niepożądane, szczególnie ze strony układu kostno-stawowego, w czasie leczniczego stosowania retinoidów.



Ryc. 2. β -karoten.

Fig. 2. β -Karoten.

Ogólnoustrojowe działanie niepożądane retinoidów

Zapotrzebowanie dobowe na witaminę A wynosi 5000–7000 j.m., natomiast prawidłowe stężenie witaminy A w osoczu waha się w granicach 0,7–1,75 μ mol/l. Hiperwitaminoza A, będąca najczęściej powodem nadmiernej podaży witaminy A, może przebiegać w postaci objawów ostrych lub przewlekłych.

Ostre zatrucie może nastąpić na skutek pobierania dużych dawek witaminy A (powyżej 300 000 j.m.). Charakteryzuje się wzrostem ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz wymiotami i zwykle obserwowane jest u dzieci. Na przykład u badaczy Arktyki kilka godzin po spożyciu kilku milionów jednostek witaminy A (wątroby niedźwiedzia polarnego lub foki) zaobserwowano senność, drażliwość, bóle głowy, wymioty, a następnie złuszczenie się naskórka [1]. Przewlekłe zatrucia występują u starszych dzieci i osób dorosłych, zwykle po zażywaniu ok. 100 000 j.m. witaminy A przez kilka miesięcy. U niemowląt objawy zatrucia mogą rozwijać się w ciągu kilku tygodni przy podaży 20 000–60 000 j.m./dobę zawiesiny wodnej witaminy A.

W przypadkach hiperwitaminozy A stężenie witaminy na czczo najczęściej przekracza 3,5 μ mol/l. Zwykle rozpoznanie różnicowe jest znacznie utrudnione, ponieważ wczesne objawy (szorstkie, suche włosy, wypadanie brwi, pęknięcie warg) są sporadyczne i niejednoznaczne [2].

Późne objawy hiperwitaminozy A, tj. bóle głowy, objawy rzekomego guza mózgu, uogólnione osłabienie, drażliwość, jadłowstręt, są bardzo indywidualne. Ponadto może pojawić się powiększenie wątroby, śledziony, niedokrwistość, podwyższone stężenie jonów Ca w surowicy, obrzęk tkanki podskórnej (głównie nad kośćmi długimi) oraz dolegliwości ze strony układu kostno-stawowego.

Duża toksyczność związana ze stosowaniem witaminy A stała się bodźcem do stworzenia jej syntetycznych pochodnych, nazywanych retinoidami. Izotretynoina i etretynat są najczęściej wykorzystywanymi retinoidami spośród blisko 1500 zsyntetyzowanych [3].

Retinoidy modulują proliferację i różnicowanie komórkowe, wpływają na odporność humoralną i komór-

kową [4], wchodzą w interakcje z torem przemian kwasu arachidonowego, wywierając działanie przeciwzapalne [5–7]. Leki z tej grupy stosowane ogólnoustrojowo wykazują także działanie teratogenne. Do uszkodzeń obserwowanych w „embriopatii retinoidowej” należą:

- nieprawidłowości w ośrodkowym układzie nerwowym (wodogłowie, małogłowie),
- uszkodzenia układu słuchowego (wrodzony brak układu słuchowego, małe zewnętrzne przewody słuchowe lub ich brak),
- wady układu sercowo-naczyniowego (ubytki przegród sercowych, złożone wady rozwojowe),
- wady gałki ocznej (małocze),
- wady szkieletu, części twarzowej czaszki, a także grąsicy [8].

W części przypadków wady prowadzą do przedwczesnego porodu, spontanicznych poronień lub śmierci płodu [9].

Po rozpoczęciu ogólnoustrojowej terapii retinoidami, najwcześniej i najszybciej pojawiają się: wysuszenie warg, zapalenie czerwieni wargowej, suchość błon śluzowych jamy ustnej i nosa, suchość, świąd oraz łuszczenie skóry dłoni i stóp. W przypadku stosowania izotretynoiny może pojawić się wrażliwość na światło, kolonizacja *Staphylococcus aureus*, „suchość oka”, zapalenie powiek, spojówek, owrzodzenie rogówki, zaburzenia widzenia, kurza ślepotą, nadwrażliwość na światło i zmiany percepcji kolorów [9]. Działanie niepożądane na ośrodkowy układ nerwowy występuje stosunkowo rzadko.

U ok. 20% chorych leczonych etretynatem lub acytrytyną stwierdzono przejściowe podwyższenie aktywności aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej, dehydrogenazy mleczanowej oraz wzrost stężenia bilirubiny w osoczu. Opisano także nieliczne i rzadko występujące dolegliwości żołądkowo-jelitowe po kuracji retinoidami, obejmujące bóle brzucha, nudności oraz biegunkę.

Najczęściej obserwowanym objawem niepożądanym terapii retinoidowej jest hipertriglicydemia ze współistniejącym wzrostem stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji o małej gęstości (LDL). W przypadku ciężkiej hipertriglicydemii indukowanej retinoidami mogą występować rozsiane kępki żółte (*eruptive xanthomas*) i ostre krwotoczne zapalenie trzustki [9]. W przebiegu hiperwitaminozy A obserwowano również częste występowanie niedoczynności tarczycy oraz leukopenię. Działanie niepożądane stosowania retinoidów może zostać nasilone przez: tetracykliny, minocyklinę (zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego), alkohol (działa synergistycznie pod względem toksyczności dla wątroby), suplementów witaminy A (ryzyko wystąpienia hiperwitaminozy A), a także makrolidy, azole, ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, które mogą podwyższać stężenie retinoidów. Stwierdzo-



Ryc. 3. Hiperostozą.

Fig. 3. Hiperostosis.

no także obniżenie skuteczności leków antykoncepcyjnych w czasie stosowania acytrytyny [9].

Zaniechanie leczenia lub zmniejszenie stosowanych dawek leków zwykle powoduje ustąpienie objawów niepożądanych lub zmniejszenie ich nasilenia.

Objawy reumatologiczne i zmiany kostne związane ze stosowaniem retinoidów

Toksyczność związana z witaminą A i stosowaniem retinoidów jest przyczyną okołokostnego nowotworzenia kości i następczego rozwoju hiperostozy, zwłaszcza w odcinku szyjnym kręgosłupa [10]. Zmiany mogą być bezobjawowe lub przebiegać w postaci bólów, sztywności i zmniejszonej ruchomości zajętych stawów. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy zmianami radiologicznymi a objawami klinicznymi [11, 12]. Po ok. 6 mies. stosowania izotretynoiny pojawiają się ostrogi piętowe [11, 12], często towarzyszą im również pozakręgosłupowe zwapnienia ścięgien i więzadeł oraz zmiany hiperostotyczne w obrębie stawów kolanowych.

Stosowanie etretynatu zwykle skutkuje zwapnieniami w obrębie stawów biodrowych, będącymi przyczyną miejscowego bólu i ograniczenia ich ruchomości.

Obserwowano również kostnienie błony międzykostnej przedramion. Najczęściej badania radiologiczne uwiadcniają podokostnowe zgrubienie warstwy korowej kości łokciowej, kości śródreżca, śródstopia (ryc. 3.) [13].

U dzieci po przewlekłym leczeniu dużymi dawkami witaminy A, jak również stosowaniu izotretynoiny czy etretynatu, obserwowano hiperostozę oraz przedwczesne kostnienie płytki nasadowej prowadzące do zahamowania wzrostu [14]. Okołoostnową osteoporozę, wysmuklenie kości długich, często z towarzyszącym bolesnym obrzękiem tkanek miękkich nad kośćmi (głównie podudzi) oraz złamania kości długich, opisano u dzieci leczonych etretynatem [15].

Niekiedy zmiany w kręgosłupie przypominają zmiany stwierdzane w spondyloartropatiach seronegatywnych lub w idiopatycznej hiperostozie szkieletu.

U dzieci w okresie powikłania wyrosła kostne są zwykle mniejsze niż obserwowane w idiopatycznej hiperostozie szkieletu, a stwierdzane osteofity typowo dotyczą kilku kręgow, nie stwierdza się u nich zwężenia krążków międzykręgowych i zrostów międzytrzonowych [7]. Ponadto opisano przypadek zapalenia chrząstek żebrowych (zespół Tietza) [16] oraz u kilku chorych zapalenie w obrębie ścięgna Achillesa i więzadła rzepki [17, 18].

Stosunkowo częstym powikłaniem stosowania retinoidów są bóle stawów, pojawiające się w trakcie leczenia zarówno etretynatem, jak i izotretynołą [19]. Obserwowano także bóle mięśni, stawów oraz zapalenie stawów z obecnością płynu stawowego o charakterze niezapalnym, które pojawiały się i ustępowały mimo kontynuacji leczenia [5, 20]. Opisywano również uszkodzenia mięśni szkieletowych objawiające się ich bolesnością uciskową, osłabieniem, podwyższoną aktywnością enzymów mięśniowych i zmianami o charakterze miopatii w elektromiogramie, które zwykle ustępowały po odstawieniu leku [21].

Rzadkim objawem toksycznego działania etretynatu jest sztywność mięśni, szczególnie mięśni szyi, pleców i obręczy biodrowej, którą stwierdza się w ciągu 2–3 mies. od rozpoczęcia leczenia preparatami retinoidów [22, 23]. Równie rzadko spotyka się doniesienia na temat powikłań mających potencjalnie podłoże immunologiczne. Opisano kilka przypadków zapalenia naczyń w postaci ziarniniaka Wegenera i rumienia guzowatego. Obserwowano także zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy, któremu towarzyszyły ostre napady dny moczanej [24].

Dużych trudności diagnostycznych przysparza rozpoznanie różnicowe zmian kostnych i zapalenia stawów występujących w łuszczycowym zapaleniu stawów z zapaleniem stawów związanym ze stosowaniem retinoidów.

Leczenie retinoidami trądziku skupionego i trądziku młodzieńczego o ciężkim przebiegu może również spo-

wodować powikłania mięśniowo-szkieletowe [25]. Opiswane objawy związane z trądzikiem skupionym obejmują zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych (u 73% pacjentów) oraz stawy obwodowe, głównie stawy skokowe i stawy stóp. Bóle stawów występują u ok. 25% tych chorych. W badaniu radiologicznym zajętych stawów stwierdza się zwykle obrzęk tkanek miękkich, zwężenie szpar stawowych, nadżerki, zapalenie okostnej, wyrosła kostne oraz syndesmofity.

W trądziku o ciężkim przebiegu obserwowano przede wszystkim: gorączkę, bóle stawów, spadek masy ciała, bóle kostne, ogniska osteolityczne, odczyny okostnowe. Zmiany dotyczyły głównie mostka, kości długich, kości biodrowej, obojczyka, natomiast stan zapalny opisywano najczęściej w stawach kolanowych i innych stawach obwodowych. Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych obserwowano zaś stosunkowo rzadko [26].

Retinoidy mogą również indukować zmiany kostne u chorych bez towarzyszących chorób zapalnych skóry. Tangrea i wsp. stwierdzili znaczną hiperostozę u 40% spośród 269 chorych leczonych małymi dawkami izotretynoiny z powodu raka podstawnokomórkowego. Powstawanie nowych wyrosła kostnych w obrębie uprzednio prawidłowych kręgow było obserwowane u 8% chorych w porównaniu z 1% pacjentów przyjmujących placebo [27].

Podsumowanie

Powszechne stosowanie retinoidów i ich pochodnych we współczesnej terapii wymaga od specjalisty reumatologa dokładnej znajomości objawów niepożądanych ze strony układu kostno-stawowego. Ma to na celu nie tylko prowadzenie odpowiedniego postępowania terapeutycznego, ale również możliwość zapobiegania ewentualnym powikłaniom tego typu leczenia. Współpraca pomiędzy lekarzem reumatologiem a lekarzami innych specjalności (pediatrami, dermatologami, onkologami) przyczynia się do skutecznego leczenia chorych i ograniczenia objawów niepożądanych wynikających ze stosowania retinoidów.

Piśmiennictwo

1. Murray RK, Granner DK, Mayes PA. Biochemia Harpera. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1995.
2. Beers MH, Berkow R. The MSD manual of diagnosis and therapy. Merck Research Laboratories, 1999.
3. Olson JA. Adverse effects of large doses of vitamin A and retinoids. *Semin Oncol* 1983; 10: 290-293.
4. Dennert G. Retinoids and the immune system: Immunostimulation by Vitamin A. *The Retinoids* (vol 2). Academic, San Diego 1984.
5. Orfanos CE, Ehlert R, Gollnick H. The retinoids. A review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1987; 34: 459-503.

6. Dicken CH. Retinoids: A review. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 541-552.
7. Kaplan G, Haettich B. Rheumatological symptoms due to retinoids. *Baillier's Clin Rheumatol* 1991; 5: 77-97.
8. Loureiro KD, Kao KK, Jones KL, et al. Minor malformations characteristic of the retinoic acid embryopathy and other birth outcomes in children of women exposed to topical tretinoin during early pregnancy. *Am J Med Genet* 2005; 136: 117-121.
9. Żaba R. Bezpieczeństwo stosowania retinoidów. *Post Dermatol Alergol* 2006; 23: 161-174.
10. Frame B, Jackson CE, Reynolds WA, Umphrey JE. Hypercalcemia and skeletal effects in chronic hypervitaminosis A. *Ann Intern Med* 1974; 80: 44-48.
11. Kilcoyne RF, Cope R, Cunningham W, et al. Minimal spinal hyperostosis with low-dose isotretinoin therapy. *Invest Radiol* 1986; 21: 41-44.
12. Carey BM, Parkin GJ, Cunliffe WJ, Pritlove J, et al. Skeletal toxicity with isotretinoin therapy: A clinico-radiological evaluation. *Br J Dermatol* 1988; 119: 609-614.
13. Marchiori DM. *Radiologia kliniczna*. Czelej, Lublin 1999.
14. Ellis CN, Gilbert M, Madison KC, et al. Skeletal radiographic changes during retinoid therapy. *Dermatologica* 1984; 169: 252-253.
15. Halkier-Sorensen L, Laurberg G, Andresen J. Bone changes in children on long-term treatment with etretinate. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 999-1006.
16. Grob JJ, Bonerandi JJ. Syndrome de Tietze au cours d'un traitement par l'isotretinoïne. *Ann DermVener* 1986; 113: 359-363.
17. Scuderi AJ, Datz FL, Veldiviva S, Morton KA. Enthesopathy of the patellar tendon insertion associated with isotretinoin therapy. *J Nucl Med* 1993; 34: 455-457.
18. Adamo S, De Luca LM, Akalovsky I, Bhat PV. Retinoid induced adhesion in cultured transformed mouse fibroblasts. *J Natl Cancer Inst* 1979; 62: 1473-1477.
19. Pittsley RA, Yoder FW. Retinoid hyperostosis: Skeletal toxicity associated with long-term administration of 13-cis-retinoic acid for refractory ichthyosis. *N Eng J Med* 1983; 308: 1012-1014.
20. Camisa C. Acute arthritis during isotretinoin therapy for acne. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 1061-1062.
21. Hodak E, Gadot N, David M, Sandbank M. Muscle damage induced by isotretinoin. *Br Med J* 1986; 293: 425-426.
22. Ellis CN, Gilbert M, Cohen KA, et al. Increased muscle tone during etretinate therapy. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 907-909.
23. Albin RL, Silverman AK, Ellis CN, et al. A new syndrome of axial muscle rigidity associated with etretinate therapy. *Mov Dis* 1988; 3: 70-76.
24. Mawson AR, Onor GC. Gout and vitamin A intoxication: Is there a connection? *Semin Arthritis Rheum* 1991; 20: 297-304.
25. Knitzer RH, Needleman BW. Musculoskeletal syndromes associated with acne. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 20: 247-255.
26. Neshor G, Zuckner J. Rheumatologic complications of vitamin A and retinoids. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24: 291-296.
27. Tangrea JA, Kilcoyne RF, Taylor PR, et al. Skeletal hyperostosis in patients receiving chronic, very low dose isotretinoin. *Arch Dermatol* 1992; 128: 921-925.