

ANTAGONISTI ČIMBENIKA TUMORSKE NEKROZE U LIJEČENJU DJETETA S JUVENILNIM IDIOPATSKIM ARTRITISOM I PRIDRUŽENIM UVEITISOM

IVANA KOLIĆ¹, VOJKO ROŽMANIĆ¹, MAJA NOVAK STROLIGO², ZVJEZDANA ALPEZA-DUNATO², SRĐAN BANAC¹, NEVEN ČAČE¹

Najčešća reumatska bolest u sklopu koje se javlja uveitis je juvenilni idiopatski artritis (JIA), i to u gotovo 15% bolesnika. Najveći rizik za pojavu kroničnog uveitisa imaju djeca ženskog spola, mlađa od deset godina, s oligoartikularnim oblikom JIA-a i pozitivnim antinuklearnim antitijelima (ANA). Klinički tijek uveitisa je nepredvidiv i može biti uzrokom teških oštećenja oka, najčešće glaukoma i katarakte. Terapijski pristup je individualan, pa je i dalje izazov u radu pedijatrijskih reumatologa i oftalmologa. Posljednjih petnaestak godina započela je primjena bioloških lijekova s ohrabrujućim rezultatima.

U ovom radu prikazujemo djevojčicu koja boluje od poliarтикуlarnog oblika JIA-a i pridruženog uveitisa, koju smo liječili antagonistima čimbenika tumorske nekroze alfa (TNF-α).

Deskriptori: ARTRITIS, JUVENILNI IDIOPATSKI; ČIMBENICI TUMORSKE NEKROZE; UVEITIS

UVOD

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je najčešća reumatska bolest dječje dobi (1, 2). U 10-15% oboljelih od JIA-a javlja se uveitis. Najveći rizik za pojavu kroničnog uveitisa imaju djeca ženskog spola, mlađa od 10 godina, s oligoartikularnim JIA-om i pozitivnim nalazom antinuklearnih antitijela (ANA) (3-7).

Klinički tijek uveitisa najčešće je perzistentan s povremenim poboljšanjima, no može izazvati teška oštećenja oka u vidu katarakte, glaukoma, pa i sljepoće. Postojanje navedenih komplikacija prisutno je u 35% bolesnika već pri postavljanju dijagnoze (5, 7).

Iako je imunopatogenetski mehanizam razvoja uveitisa već odavno poznat, jedinstveni terapijski pristup i dalje ne postoji. Započinje se s lokalnom primjenom kortikosteroida, no samo oko 40% liječenih ima pozitivan odgovor na tera-

piju (5). Radi sprječavanja kroničnog oštećenja oka primjenjuju se imunosupresivi, najčešće sistemski kortikosteroidi i metotreksat. Prije petnaestak godina u bolesnika s rezistentnim reumatskim uveitisom je počela primjena bioloških lijekova s ohrabrujućim rezultatima. Primjenjuju se uglavnom inhibitori čimbenika tumorske nekroze alfa (TNF-α): etanercept, infliksimab i adalimumab (9-14).

Prikazujemo djevojčicu koja boluje od rezistentnog poliarтикуlarnog oblika JIA-a i pridruženog rezistentnog uveitisa, u koje su primijenjeni etanercept i infliksimab.

PRIKAZ BOLESNICE

Djevojčica A. K. je u više navrata bolnički liječena zbog rezistentnog JIA-a. Prvi put je bila hospitalizirana u dobi od 18 mjeseci u drugoj ustanovi, kad je postavljena dijagnoza poliarтикуlarnog oblika JIA-a s negativnim nalazom reumoidnog faktora (RF) i pozitivnim nalazom ANA-a. Tada su bila zahvaćena oba koljena, kukovi, lijevi radiokarpalni, lakatni i rameni zglobovi. Liječenje je započeto ibuprofenom i pulsanim dozama metilprednizolona, nakon čega je nastavljeno s peroralnom primjenom prednizolona i paren-

teralnom primjenom metotreksata. Zamićeno je postupno kliničko poboljšanje.

Prva hospitalizacija djevojčice u našoj ustanovi uslijedila je u dobi od 24 mjeseca zbog pogoršanja osnovne bolesti u vidu otoka desnog koljena i otežanog hodanja. Osim toga, u kliničkom statusu zabilježene su strije i značajan porast tjelesne mase kao posljedica sistemske primjene kortikosteroida. Rezultati obavljenih laboratorijskih pretraga (SE, CRP, krvna slika, fibrinogen, imunoglobulini, komplement, funkcionalne jetrene probe – AST, ALT, GGT, ALP i LDH; ureja, kreatinin, elektroliti, urin) bili su u granicama normale. Specifične imunološke pretrage (RF, ENA, anti-dsDNA, anti-Scl-70, anti-Sm) pokazale su se negativnima, osim visokih vrijednosti titra ANA-a od 1:420. Tipizacijom HLA nije utvrđena prisutnost HLA-B27 antigena, a od ostalih HLA antigena utvrđeni su: A 2,32; B35,62(15) i DR 11(5),16(2). Pregled biomikroskopom kod prve hospitalizacije bio je uredan.

Nastavljeno je ranije započeto liječenje metotreksatom i prednizolonom. U dva navrata posezalo se za pulsanim dozama metilprednizolona. Budući da nakon sedam mjeseci od postavljanja dijagnoze nije bilo adekvatnog odgovora na navedenu terapiju, uveden je etanercept. Postig-

¹ Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Rijeka

² Klinika za oftalmologiju, Klinički bolnički centar Rijeka

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Vojko Rožmanić, Klinika za dječje bolesti, KBC Rijeka, Istarska 43, 51000 Rijeka, e-mail: vojko.rozmanic@med.hr

nut je dobar klinički odgovor, pa su nakon mjesec dana liječenja kortikosteroidi postupno prekinuti. Uz stalnu primjenu metotreksata, liječenje etanerceptom provodilo se uz kraće prekide ukupno 30 mjeseci. U navedenom razdoblju, zbog recidiva tegoba na koljenima i kukovima, u tri su navrata primijenjene pulsne doze metilprednizolona.

Osamnaest mjeseci nakon početka liječenja etanerceptom na redovitom oftalmološkom pregledu utvrđen je kronični prednji uveitis s precipitatima na endotelu i sa stražnjim sinehijama na lijevom oku. Iste promjene, ali blažeg stupnja, ubrzo su se pojavile i na desnom oku. Uvedeno je lokalno liječenje kortikosteroidnim i atropinskim kapima. Dva mjeseca nakon postavljanja dijagnoze reumatskog uveitisa liječenje su samoinicijativno prekinuli roditelji, koji su djevojčicu počeli voditi bioenergetičarima i homeopatima. Nakon tromjesečne primjene alternativnih metoda liječenja djeteta je dovedeno u Kliniku s pogoršanjem kliničke slike uveitisa i artritisa. U liječenje su ponovo uvedeni etanercept i metotreksat. Usprkos tome u narednih godinu dana njihove primjene u više je navrata došlo do obostranog recidiva prednjeg uveitisa, uvijek jače izraženijeg na lijevom oku. U djevojčice su bile prisutne promjene u vidu pojasaste degeneracije lijeve rožnice, precipitati na endotelu, stražnje sinehije i čvorići na šarenici. Zabilježena je smanjena vidna oštrina i sekundarni glaukom lijevog oka.

Zbog tvrdokornosti uveitisa etanercept je ukinut i započeto je liječenje infliksimabom u dozi od 100 mg u intravenskoj infuziji. Liječenje je provedeno režimom 0, 2, 6 tjedana te u nastavku svakih 8 tjedana. Nakon početnog poboljšanja došlo je do minimalnog pogoršanja uveitisa, pa je režim primjene infliksimaba skraćen na svaka 4 tjedna. Nakon 9 mjeseci liječenja vrijednosti titra ANA-a su u značajnom padu od 1:10.

RASPRAVA

Uveitisi u dječjoj dobi najčešće su idiopatski, a JIA se opisuje kao najčešća reumatska bolest kojoj je pridružen. Komplikacije uveitisa javljaju se u do 40% djece, od kojih su najčešće katarakta i glaukom. Uveitis povezan s JIA-om najčešći je uzrok sljepoće u dječjoj dobi (11). Akutni prednji uveitis je simptomatski, u djece rijedak i povezuje se s prisutnošću HLA-B27 antigena. Kronični prednji uveitis je najčešće asimptomatski, pove-

zan sa svim oblicima JIA-a, a najčešći u oligoartikularnom obliku. Rana dijagnoza je najvažniji korak u prevenciji komplikacija uveitisa, pa je potrebno započeti s oftalmološkim pregledima (biomikroskopija i funduskopija) odmah nakon postavljanja dijagnoze JIA-a (7, 11).

Liječenje kroničnog uveitisa izazov je za pedijatrijske reumatologe i oftalmologe. Razni su terapijski pristupi, no i dalje bez zadovoljavajućih rezultata. Posljednjih petnaestak godina sve se više nade polaže u biološke lijekove (BRM - biologic response modifiers), od kojih se najčešće primjenjuju antagonisti TNF- α (etanercept, adalimumab i infliksimab). Ne postoje zadovoljavajuće studije o učinkovitosti ovih lijekova, već se svode na manje retrospektivne studije ili serije slučajeva.

U naše bolesnice koja ima poliarтикуlarni oblik JIA-a (ANA pozitivni, HLA-B27 i RF negativni) tijekom liječenja etanerceptom, uz remisiju kliničke slike na zglobnom sustavu, razvio se kronični prednji uveitis, što se dosad u literaturi opisivalo (12, 13). Kliničku sliku uveitisa pogoršalo je prekidanje lokalnog i sistemskog liječenja te primjena alternativnih metoda liječenja. Razlogom dugotrajnog liječenja etanerceptom (ukupno 30 mjeseci uz višekratne prekide na traženje roditelja) bilo je zadovoljavajuće stanje zglobnog sustava, a pogoršanje kroničnog uveitisa pripisali smo učestalim prekidanjem liječenja etanerceptom. Kako je tijekom kontinuiranog liječenja etanerceptom posljednjih 12 mjeseci i dalje bez poboljšanja stanja uveitisa, odlučili smo započeti liječenje infliksimabom, čime smo održali kontrolu zglobnog sustava i u velikoj mjeri riješili uveitis. Nakon devet mjeseci liječenja infliksimabom, poslije početnog poboljšanja, došlo je do minimalnog pogoršanja uveitisa.

Nekoliko studija pokazalo je značajnu djelotvornost infliksimaba u odnosu na etanercept kod uveitisa. Kod dugotrajne terapije infliksimabom dolazi do opadanja djelotvornosti, što se može manifestirati češćim relapsima uveitisa, a objašnjava se mogućim razvojem protutijela na infliksimab (14, 15).

Retrospektivne studije u djece s reumatskim uveitisom pokazale su bolju učinkovitost infliksimaba i adalimumaba u odnosu na etanercept (6, 15). Objavljeni su i rezultati retrospektivne analize bolesnika liječenih adalimumabom zbog teškog reumatskog uveitisa prema kojima je adalimumab, uz prihvatljive blaže nus-

pojave, pokazao značajno veću učinkovitost u odnosu na etanercept (9).

U naše bolesnice došlo je do slabljenja djelotvornosti infliksimaba vjerojatno i zbog osmotjednog razmaka između dviju doza. To je bio razlog da se primjena lijeka skрати na razdoblje od četiri tjedna, što je dovelo do značajnog poboljšanja lokalnog nalaza.

Zaključno, prikaz ove bolesnice potvrdio je da u svakog djeteta s JIA-om treba sukcesivno tragati za uveitisom. Smatramo da je oftalmološke preglede (uključujući i pregled biomikroskopom) potrebno redovito obavljati svaka tri do šest mjeseci u djece oboljele od oligoartikularnog oblika JIA-a, bez vremenskog ograničenja, iako znamo da se uveitis najčešće javlja tijekom četiri do šest godina nakon postavljanja dijagnoze JIA-a.

Naše je mišljenje da bi liječenje JIA-a i pridruženog uveitisa odmah trebalo započeti monoklonalnim antitijelima na TNF- α , no teško je donositi zaključke s obzirom na to da smo prikazali prvi takav slučaj uveitisa pridruženog JIA-u koji je liječen u našoj ustanovi.

LITERATURA

1. Harjaček M. Novosti u dječjoj reumatologiji. Paediatr Croat 2003;47(Supl 1):85-9.
2. Jelušić-Dražić M. Pristup djetetu s reumatskom bolešću. Paediatr Croat 2009; 3(Supl 1):82-92.
3. Rožmanić V. Biološka terapija reumatskih bolesti u djece. Paediatr Croat 2009;53(Supl 1):103-9.
4. Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TA. Adalimumab therapy for childhood uveitis. J Paediatr 2006;149:572-5.
5. Smith, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S et al. A randomized, placebo-controlled, double masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2005;53:18-23.
6. Foeldvari, Nielsen S, Kümmerle-Deschner J, Espada G, Horneff G, Bica B et al. Tumor necrosis factor- α blocker treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey. J Rheumatol 2007;34:1146-50.
7. Rabinovic CE. Use of tumor necrosis factor inhibitors in uveitis. Curr Opin Rheumatol 2007; 19:482-6.
8. Aliza J, Soon-Phaik C. Immunosuppressive therapy for ocular diseases. Current Opin Ophthalmol 2008;19:535-40.
9. Biester S, Deuter C, Michels H, Haefner R, Kümmerle-Deschner J, Doycheva D, Zierhut M. Adalimumab in therapy of uveitis in childhood. Br J Ophthalmol 2007;91:319-24.
10. Foster H, Ramanan AV. "The eyes have it!" The need to improve awareness and access to early ophthalmological screening for juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. Rheumatology 2009;48: 330-331.
11. Schmeling H, Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology 2005;44:1008-11.
12. Cobo-Ibanez T, del Carmen Ordonez M, Munoz-Fernandez S, Madero-Prado R, Martin-Mola E. Do TNF-blockers reduce or induce uveitis? Rheumatology 2008;47:731-2.

13. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum* 2007;56:3248-53.
14. Simonini G, Zannin ME, Caputo R, Falcini F, de Martino M, Zulian F et al. Loss of efficacy during long-term infliximab therapy for sight-threatening childhood uveitis. *Rheumatology* 2008;47:1510-4.
15. Saurenmann RK, Levin AV, Rose JB, Parker S, Rabinovitch T, Tyrrell PN et al. Tumor necrosis factor α inhibitors in the treatment of childhood uveitis. *Rheumatology* 2006;45:982-9.

S u m m a r y

TUMOUR NECROSIS FACTOR INHIBITORS IN TREATMENT OF A CHILD WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS AND ASSOCIATED UVEITIS

I. Kolić, V. Rožmanić, M. Novak Stroligo, Z. Alpeza – Dunato, S. Banac, N. Čače

The most common rheumatic disease associated with uveitis in childhood is juvenile idiopathic arthritis (JIA) and it occurs in about 15% of patients. Females, younger than 10 years of age, with oligoarticular, antinuclear antibody positive JIA, are at the highest risk for developing chronic uveitis. The course of uveitis is unpredictable with frequent complications, of which cataract and glaucoma as the most common. Therapeutic approach is individual and still remains a challenge for paediatric rheumatologists and ophthalmologists. Biological drugs were introduced fifteen years ago as an alternative mode of therapy with encouraging results.

We present a patient with a polyarticular type of JIA and associated uveitis, treated with tumour necrosis factor inhibitors.

Descriptors: ARTHRITIS, JUVENILE RHEUMATOID; RECEPTORS, TUMOR NECROSIS FACTOR; UVEITIS

Primljeno/Received: 4. 3. 2010.

Prihvaćeno/Accepted: 8. 6. 2010.