

(52)

Zastosowanie analogu somatostatyny (Octreotydu) w leczeniu zapalenia nerwu wzrokowego, siatkówki i naczyńówki na tle sarkoidozy – opis przypadku

Long acting analogue of somatostatin (Octreotide) for treatment of patient with neurochorioretinitis due to course of sarcoidosis who failed to respond to corticosteroid therapy. Case report

Piotr Jurowski, Roman Goś, Jolanta Kunert-Radek

Z Kliniki Okulistycznej Instytutu Chirurgii Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Roman Goś

Z Kliniki Endokrynologii Instytutu Endokrynologii Akademii Medycznej w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jolanta Kunert-Radek

Summary: Neurochorioretinitis due to the course of ocular sarcoidosis is relatively rare case. It usually responds well to conventional treatment with corticosteroids. We want to present the patient effectively treated with long acting analogue of somatostatin (Octreotide), who failed to respond to previous corticosteroids treatment.

Słowa kluczowe: sarkoidoza, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie siatkówki i naczyńówki, analogi somatostatyny.

Key words: Sarcoidosis, neuritis, chorioretinitis, sandostatin analogues.

Wstęp

Sarkoidoza jest chorobą o nieznanym etiologii, która charakteryzuje się powstaniem nieulegających martwicy ziarniaków lokalizujących się w różnych narządach, w tym w narządzie wzroku. Objawy kliniczne sarkoidozy ocznej najczęściej związane są z zapaleniem błony naczyniowej lub zapaleniem okołonaczyniowym siatkówki. Stosunkowo rzadko ziarniaki lokalizują się w nerwie wzrokowym. Symptomatologia zmian w obrębie nerwu wzrokowego jest typowa dla procesu zapalnego nerwu wzrokowego (bólę pozagałkowe, uczucie pełności w oczodole oraz zależne od lokalizacji ziarniaków znaczne osłabienie ostrości wzroku i zmiany perymetryczne o typie mroczka centrocekalnego lub zawężenia pola widzenia).

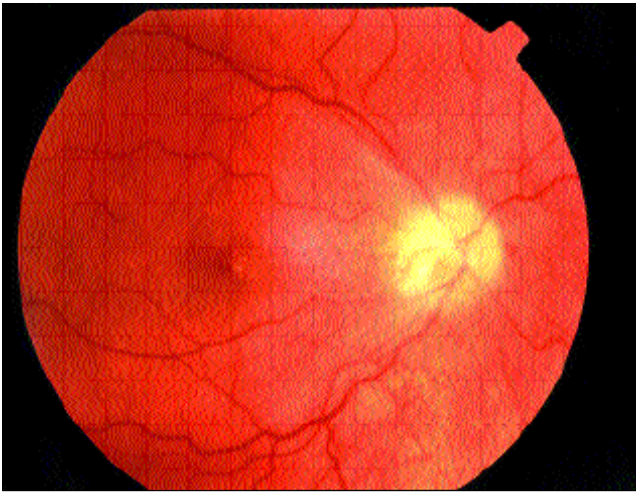
Przedstawiamy rzadki przypadek chorej z wieloletnią sarkoidozą płucną, u której zmianom w układzie oddechowym towarzyszyło obustronne zapalenie nerwu wzrokowego, siatkówki i naczyńówki. Gwałtowny przebieg zmian w narządzie wzroku, a także brak odpowiedniego efektu terapeutycznego po leczeniu kortykosterydami przy jednocześnie nasilających się działaniach ubocznych dotychczasowego leczenia skłoniły lekarzy do poszukiwania alternatywnego sposobu leczenia.

Opis chorej

Chora, lat 44, została skierowana do Kliniki Okulistycznej z powodu trwającego od 2 miesięcy obustronnego pogorszenia ostrości wzroku, metamorfopsji, foposji oraz bólu pozagałkowego i uczucia wypychania gałek ocznych. W okresie poprzedzającym

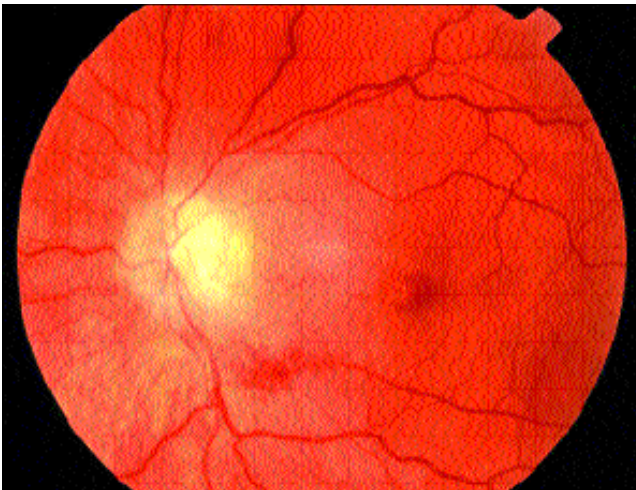
hospitalizację w Klinice Okulistycznej leczona była z powodu narastających zaburzeń oddechowych w Klinice Pneumonologii i Alergologii. Wykonana biopsja drzewa oskrzelowego ujawniła istnienie zmiany o typie sarkoidozy. Z kolei powtarzające się napady drgawek i objawy śladowego niedowładu prawostronnego były powodem leczenia w Klinice Neurologii. Wykonane badania tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego nie stwierdziły lokalizacji ognisk sarkoidozy w ośrodkowym układzie nerwowym. Potwierdzono natomiast nieznaczne upośledzenia przepływu w lewej tętnicy szyjnej wewnętrznej. Ocena poziomu hormonów TSH – 0,167 $\mu\text{l/ml}$, T₃ – 2,26 $\mu\text{mol/l}$, T₄ – 99,14 $\mu\text{mol/l}$ wykazała nadczynność gruczołu tarczowego. Ze względu na postawione rozpoznanie sarkoidozy zastosowano leczenie sterydami przeciwzapalnymi (Encorton 60 mg/dobę). Z powodu objawów nadczynności tarczycy zastosowano następujące leczenie: Metizol 4 x 1 tabl., Propranolol 2 x 1/2 tabl., Mianserin 3 x 10 mg.

Wstępne badanie okulistyczne wykazało ostrość wzroku do dali obu oczu z korekcją okularową -5,5 Dsph 0,3 oraz do blizy przy korekcji Dsph. -4,5 Dsph 1,5/30 cm. Bolesność i uczucie wypychania gałek ocznych nasilały się przy spojrzeniu w prawo. Metamorfopsje obejmowały obszar centralny. W badaniu biomikroskopowym odcinek przedni nie wykazywał odchyłań od normy. Stwierdzono nieznaczne aferentne zaburzenie odruchu źrenicy na światło obu oczu. Na dnie oka prawego obserwowano uniesienie tarczy nerwu wzrokowego w części skroniowej-dolnej na blisko 3 D. Powierzchnia uniesienia była wyraźnie nieregularna z rozchodzącymi się prosto-



Ryc. 1. Fotografia kolorowa dna oka prawego chorej przed leczeniem analogiem somatostatyny (Octreotide). Guzki sarkoidozowe widoczne są na tarczy nerwu wzrokowego i w okolicy dołeczka plamki. Fałdy siatkówki w pęczku tarczowo-plamkowym oraz pojedyncze wybroczyny krwi przy brzegu tarczy nerwu.

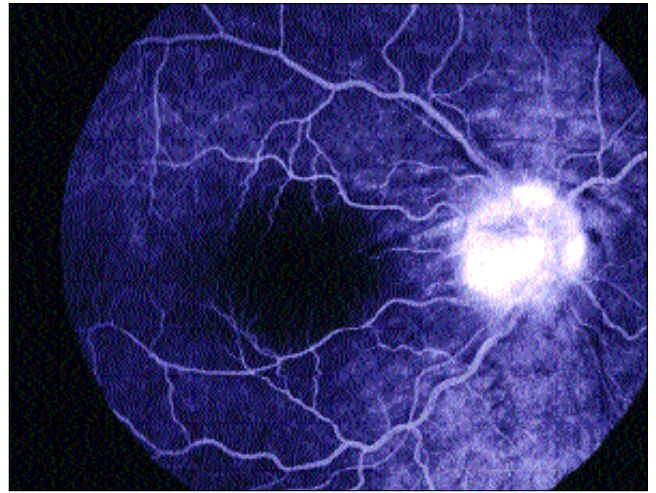
Fig. 1. Right eye fundus colour photography of patient before Octreotide treatment. Some sarcoid granulomas are present on the optic nerve disc and in the foveola. Retinal folds on the posterior pole and dot haemorrhages next to the optic nerve are seen.



Ryc. 2. Fotografia kolorowa dna oka lewego przed leczeniem Octreotide. Liczne guzki sarkoidozowe na tarczy nerwu wzrokowego. Powierzchnowe wybroczyny siatkówki.

Fig. 2. Left eye colour fundus photography before Octreotide treatment. Numerous sarcoid granulomas on the optic disc surface and some haemorrhages are seen.

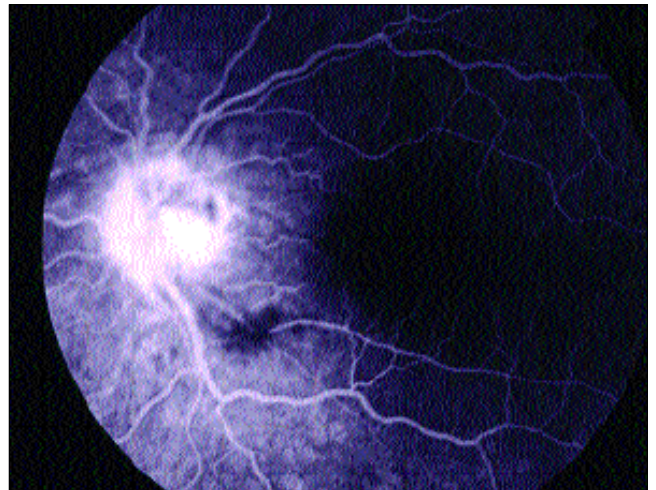
padle do tarczy nerwu wzrokowego fałdami naczyńki. Fałdy naczyńki rozciągały się aż do okolicy dołeczka. Przy brzegu nosowym tarczy widoczne były pojedyncze wybroczyny śródsiatkóvkowe. Siatkówka w pęczku tarczowo-plamkowym oraz w dolnej części dołka miała wyraźne cechy obrzęku. Zaobserwowano rozrzedzoną istotę naczyńki w dolnych kwadrantach (ryc. 1). Z kolei na dnie oka lewego obserwowano zatarte granice całej tarczy nerwu wzrokowego z uniesieniem powierzchni na ok. 4 D, w kwadrancie skroniowym-dolnym tarczy n. II oraz na zewnętrznym brzegu pierścienia nerwowo-siatkówkowego. Widoczny był także podsiatkówkowy wylew krwi poniżej strefy awaskularnej plamki oraz nieznaczny obrzęk siatkówki w pęczku tarczowo-plamkowym.



Ryc. 3. Angiografia fluoresceinowa dna oka prawego przed leczeniem Octreotide. Punktowe hiperfluorescencje na tarczy nerwu wzrokowego odpowiadają lokalizacji guzków sarkoidozy.

Fig. 3. Fluorescein angiography of the right eye fundus before Octreotide treatment. Some focal hyperfluorescence are related to sarcoid granulomas.

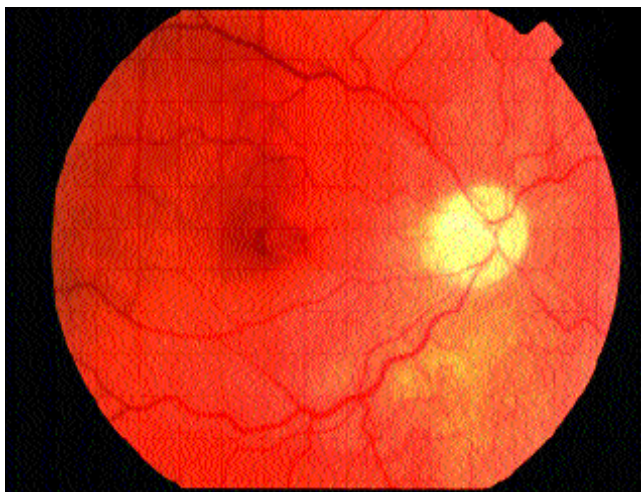
Powyżej arkady naczyniowej skroniowej-dolnej widoczne były płomykowate wybroczyny (ryc. 2). Angiografia fluoresceinowa wyk-



Ryc. 4. Angiografia fluoresceinowa dna oka lewego przed leczeniem Octreotide. Hiperfluorescencja tarczy nerwu wzrokowego odpowiada obrzękowi tarczy i licznym guzkom sarkoidozy.

Fig. 4. Fluorescein angiography of the left fundus before Octreotide treatment shows diffuse hyperfluorescence of optic disc related to disc oedema and sarcoid granulomas.

zała rozlaną hiperfluorescencją w fazie żylny w obszarach zmian na tarczy nerwu wzrokowego. W pęczku tarczowo-plamkowym obserwowano naprzemienną, liniową hiper- i hipofluorescencję, odpowiadającą fałdom naczyńki, oraz punktową hipofluorescencję, spowodowaną wybroczynami (ryc. 3,4). Ultrasonografia oka ujawniła wzmożoną echogenność w dolnej i skroniowej części tarczy nerwu wzrokowego. Badanie wzrokowych potencjałów wywołanych wykazało obustronne wydłużenie latencji P-100, a komputerowej perymetrii statycznej – zawężenie pola widzenia od góry. Na podstawie charakteru zmian na dnie oka i wcześniejszego wywiadu chorobowego postawiono rozpoznanie zapalenia nerwu wzrokowego, siatkówki i naczyńki obojga oczu w przebiegu sarkoidozy.



Ryc. 5. Kolorowa fotografia dna oka prawego po leczeniu Octreotide. Półksiężycowaty obszar zaniku siatkówkowo-naczyniówkowego w miejscu wcześniejszych guzków sarkoidozowych.

Fig. 5. Right eye fundus colour photography after Octreotide treatment shows chorioretinal atrophy in area of previous sarcoid granulomas.



Ryc. 6. Kolorowa fotografia dna oka lewego po leczeniu Octreotide. Zanik siatkówkowo-naczyniówkowy w miejscu guzków sarkoidozowych.

Fig. 6. Colour left eye fundus photography shows chorioretinal atrophy in area of previous sarcoid granulomas.

Brak efektu leczniczego dotychczasowej terapii i nasilające się posteroïdowe objawy uboczne spowodowały konieczność obniżenia dawki dziennej do 5 mg Encortonu. Scyntygrafia z zastosowaniem znakowanego syntetycznego analogu somatostatyny (Octreoscanu) wykazała wychwyty znakowanego preparatu w płucach i nieznaczny w obu gałkach ocznych. Na podstawie wyniku scyntygraficznej lokalizacji receptorów somatostatynowych i konsultacji endokrynologicznej zdecydowano się na leczenie preparatem Octreotydu, długo działającego analogu sandostatyny. Preparat Octreotydu 20 mg (Sandostatyn LAR[®]) podawano w postaci iniekcji domięśniowych co 40 dni przez 6 miesięcy. Okulistyczne badania kontrolne przeprowadzono przed każdą iniekcją leku.

W trakcie kolejnych kontroli następowała stopniowa poprawa, aż do uzyskania pełnej ostrości wzroku. Badanie dna oka w ostatnim miesiącu leczenia wykazało całkowitą regresję zmian sarkoidozowych w obrębie tarczy nerwu wzrokowego z pozostawieniem obszarów zanikowych oraz nieznacznego włóknienia podsiatkówkowego w plamce (ryc. 5,6).

Omówienie

Naturalna somatostatyna (SST) jest cyklicznym peptydem, który jako neuroprzekaznik w ośrodkowym układzie nerwowym reguluje wydzielanie niektórych neurohormonów (3). Różnorodne drogi oddziaływania SST związane są z obecnością receptorów błonowych dla somatostatyny. Obecność receptorów SST potwierdzono już w wielu narządach, między innymi w przysadce, trzustce, strukturach przewodu pokarmowego, węzłach chłonnych (5,7,8). O ile kliniczne zastosowanie naturalnych somatostatyn jest znacznie ograniczone ich krótkim czasem półtrwania we krwi oraz następczym nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu, o tyle użycie tzw. długo działających syntetycznych analogów somatostatyny (aSS) umożliwiło skuteczną terapię wielu chorób, takich jak: akromegalia, krwawienia z przetyku czy nowotwory przewodu pokarmowego (4). Analogi SST wykazują 50 razy większą skuteczność niż SST, a ich czas półtrwania wynosi około 2 godzin. Co więcej, niektóre aSS o powolnym uwalnianiu leku pozwalają na

utrzymywanie odpowiedniego stężenia preparatu nawet przez 40 dni.

Istniejąca odrębność w działaniu SST i jej analogów wynika z różnorodności typów receptorów błonowych. SST wiąże się ze wszystkimi znanymi pięcioma typami receptorów somatostatynowych. Analogi somatostatyny wykazują specyficzne powinowactwo do poszczególnych typów receptorów. Jednym z syntetycznych aSS o przedłużonym działaniu jest Octreotydu. Octreotydu silnie wiąże się z receptorem SSTR-2. Ma również znacznie słabsze powinowactwo do receptorów SSTR-3 i SSTR-5. Analogi SST podobnie jak SST hamują produkcję i wydzielanie przysadkowego hormonu wzrostu oraz (choć nie zawsze) zmniejszenie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu typu I (IGF-I) we krwi (2,9). Badania doświadczalne i kliniczne donoszą o pozytywnych wynikach leczenia z zastosowaniem aSS w przypadkach nadczynności tych narządów, które zawierają receptory dla SST (8). Działanie narządowe aSS opiera się bezpośrednio na modulacji receptorów SST, a pośrednio na regulacji stężenia czynników wzrostu. Octreotydu obniża ekspresję TNF- α , wytwarzanie interferonu- γ , interleukiny-1 β i innych prozapalnych cytokin (10). Hamuje także funkcje makrofagów oraz proliferację limfocytów T (11).

W ostatnich latach dzięki badaniom histochemicznym wykryto podtypy receptorów somatostatynowych (SSTRs) występujące w obrębie ognisk zapalnych u chorych na sarkoidozę (1). Informacja ta ma istotne implikacje kliniczne, gdyż lokalizacja receptorów SSTR-2 i SSTR-5 o silnym powinowactwie do Octreotydu stanowi o potencjalnym zastosowaniu aSS w terapii sarkoidozy. Co więcej, wykonane badania immunohistochemiczne oraz identyfikacja autoradiograficzna z użyciem Octreotydu znakowanego jodem (¹²⁵I-Tyr-3-octreotide) ujawniły ekspresję receptora SSTR-2 w komórkach nabłonkowych i olbrzymich ziarniniaka, a także w makrofagach (12). Coraz częściej podkreśla się właściwości antyproliferacyjne aSS (13). Octreotydu hamuje rozrost komórkowy zarówno bezpośrednio, poprzez połączenie z receptorami obecnymi w komórkach guza, jak i pośrednio, przez redukcję stężenia hormonów GH i IGF-I i/ lub hamowanie angiogenezy (1).

Przedstawiony przez nas przypadek zastosowania aSST w leczeniu zapalenia nerwu wzrokowego, naczyniówki i siatkówki na tle sarkoidozy stanowi nowatorski, niestosowany do tej pory kierunek leczenia powikłań ocznych tej choroby. Wydaje się, że scyntygraficzna identyfikacja receptorów aSST w obrębie zmian sarkoidozowych, a także przeciwzapalne i antyproliferacyjne działanie Octreotydu potencjalnie stanowią podstawę do zastosowania analogów somatostatyny w leczeniu niektórych postaci sarkoidozy.

Wydaje się, że przy niedostatecznej kontroli procesu zapalnego nerwu wzrokowego, siatkówki i naczyniówki oka na tle sarkoidozy i/ lub występowania objawów ubocznych leczenia konwencjonalną steroidoterapią zastosowanie aSST stanowić może efektywną alternatywę dla dotychczasowej terapii.

PIŚMIENNICTWO: 1. Den Bokum A. M. C., Hofland L. J., de Jong G.: *Immunohistochemical localization of somatostatin receptor sst2A in sarcoid granulomas*. Eur. J. Clin. Invest., 1999, 29, 630-636. 2. Jaquet P., Saveanau A., Gunz G.: *Human somatostatin receptor subtypes in acromegaly: distinct patterns of messenger ribonucleic acid expression and hormon suppression identify different tumoral phenotypes*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000, 85, 781-792. 3. Jenkins P. J., Fairclough P. D., Richards T.: *Acromegaly, colonic polyps and carcinoma*. Clin. Endocrinol., 1997, 47, 17-22. 4. Kinsell L. W., Michaels G. D., Li C. H., Larsen W.: *Studies in growth. I. Interrelationship between pituitary growth factor and growth promoting androgens in acromegaly and gigantism. II Quantitative evaluation of bone and soft tissue growth in acromegaly and gigantism*. J. Clin. Endocrinol. Metabol., 1947, 8, 1013-1036. 5. Klein R.: *The epidemiology of the eye disease*. w Pickup Jc., Williams G. ed., Text-

book of Diabetes. Oxford, Blackwell Sciences, 1997, 2nd ed, 44.1-44.9. 6. Knowler W., Bennet P., Ballantine E.: *Increased incidence of retinopathy in diabetics with elevated blood pressure*. N. Engl. J. Med., 1980, 302, 645-650. 7. Kohner E. M., Joplin G. F., Cheng H., Blach R. K., Fraser T. R.: *Pituitary ablation in the treatment of diabetic retinopathy*. Trans. Ophthalmol. Soc. UK., 1972, 92, 79-90. 8. Krausz Y., Bar-Ziv J., de Jong R. B. J.: *Somatostatin-receptor scintigraphy in the management of gastroenteropancreatic tumors*. Am. J. Gastroenterol., 1998, 93, 66-70. 9. Lamberts S. W., van Koestweld P., Hofland L.: *A close correlation between the inhibitory effects of insulin-like growth factor and SMS 201-995 on growth hormone release by acromegalic pituitary tumors in vitro and in vivo*. Clin. Endocrinol., 1989, 31, 401-410. 10. Lamrani A., Tulliez M., Chauvelot-Moachon L.: *Effects of octreotide treatment on early TNF- α production and localization in experimental chronic colitis*. Aliment. Pharmacol. Ther., 1999, 13, 583-594. 11. Perlemuter G., Cacoub P., Chaussade S., Wechsler B., Couturier D., Piette J. C.: *Octreotide treatment of chronic intestinal pseudoobstruction secondary to connective tissue diseases*. Arthritis Rheum., 1999, 42, 1545-1549. 12. Reubi J. C., Laissue J. A., Waser B., Steffen D. L., Hipkin W., Schonbrunn A.: *Immunohistochemical detection of somatostatin sst2A receptors in lymphatic, smooth muscular and peripheral nervous system of the human gastrointestinal tract: facts and artifacts*. J. Clin. Endocrinol. Metabol., 1999, 84, 2942-2950. 13. Zafirou G., Blatz G., Galaktidou G., Efkarpidou A., Kortsaris A. H.: *Effects of somatostatin analog (octreotide) in patients with stomach cancer: analysis of two growth factors*. Arch. Oncol., 1998, 63-65.

Praca wpłynęła do Redakcji 12.03.2002 r. (81).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Piotr Jurowski
ul. Żeromskiego 113
90-549 Łódź