

## Czy idiopatyczne zapalenie tęczęwki jest chorobą reumatyczną – obserwacje własne

*Idiopathic anterior uveitis – is it a rheumatic disease?*

Artur Bachta<sup>1</sup>, Mateusz Tłustochowicz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Witold Tłustochowicz

<sup>2</sup>Klinika Okulistyki Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Andrzej Stankiewicz

**Słowa kluczowe:** autoimmunologiczne zapalenie tęczęwki, idiopatyczne zapalenie tęczęwki, spondyloartropatie seronegatywne.

**Key words:** autoimmune uveitis, noninfectious anterior uveitis, seronegative spondylarthropathies.

### Streszczenie

Zapalenie tęczęwki to ostra, nawrotowa choroba prowadząca do postępującego uszkodzenia wzroku, a u 20% pacjentów do ciężkiego, trwałego upośledzenia widzenia i/lub ślepoty. Dodatkowe objawy choroby układowej występują u 60% pacjentów z zapaleniem tęczęwki, u 85% chorych z tej grupy obraz kliniczny pozwala na rozpoznanie spondyloartropatii seronegatywnej (SpA). Jednak aż u 30% chorych z zapaleniem tęczęwki nie udaje się ustalić czynnika etiologicznego choroby. W opisanym badaniu obserwacji poddano 20 chorych (11 mężczyzn, 9 kobiet) na nawrotowe, nieinfekcyjne zapalenie tęczęwki. Rozpoznanie choroby układowej udało się postawić u 9 pacjentów (45%), we wszystkich przypadkach była to spondyloartropatia seronegatywna. Leki z grupy przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARDs) były stosowane u 17 pacjentów (85%), lekiem pierwszego rzutu była cyklosporyna A, obserwację w przebiegu leczenia prowadzono przez co najmniej 11 mies. u każdego chorego. Nawrót zapalenia tęczęwki nastąpił u 4 chorych, 13 pozostawało w remisji przez cały okres obserwacji. Analiza proporcji skumulowanych pokazała istotne statystycznie wydłużenie czasu trwania remisji po zastosowaniu leczenia w porównaniu ze średnim czasem remisji przed leczeniem DMARDs. Uzyskane wyniki pozwoliły na wyciągnięcie wniosku, że leczenie DMARDs u chorych na nieinfekcyjne zapalenie tęczęwki wydłuża czas trwania remisji, niezależnie od współistnienia objawów choroby układowej.

### Summary

Anterior uveitis is an acute, recurrent, sight-threatening disease that in 20% of patients leads to severe visual loss or blindness. 60% of patients with anterior uveitis have additional manifestations of systemic disease; in 85% of them spondylarthropathy (SpA) can be diagnosed. However, up to 30% of patients with anterior uveitis cannot be diagnosed with any associated disease. We studied 20 patients (11 men, 9 women, mean age 34 yrs) with recurrent, non-exogenous, sight-threatening AU. Rheumatic disease was diagnosed in 9 (45%) patients; all of them were diagnosed as seronegative spondylarthropathy. 17 (85%) patients agreed for treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). The drug of first choice was cyclosporin A. The treatment period was at least 11 months. We observed relapse in 4 patients during treatment. 13 patients are still in remission. On the basis of cumulative proportion analysis we confirmed significant extension of remission period during treatment compared with mean remission period before treatment. We concluded that treatment with DMARDs in patients with anterior uveitis led to significant extension of remission period, independently of systemic disease diagnosis.

---

### Adres do korespondencji:

lek. Artur Bachta, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego CSK MON, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa, e-mail: klinika@reumatologia.org.pl

## Wstęp

Zapalenie tęczęwki (ZT) to ostra, najczęściej nawrotowa choroba, obejmująca tęczęwkę i ciało rzęskowe, skąd proces zapalny szerzy się na otaczające tkanki. Choroba u chorych leczonych jedynie miejscowo zwykle prowadzi do postępującego upośledzenia widzenia, a u 20% pacjentów do ciężkiego trwałego uszkodzenia wzroku i/lub ślepoty [1]. Najczęściej, bo w ok. 60% przypadków ZT występuje w przebiegu chorób autoimmunologicznych, których zakres jest dość szeroki (tab. I).

Inne przyczyny ZT to: zakażenia narządu wzroku, chłoniaki, powikłania pooperacyjne i inne rzadkie zespoły okulistyczne. Najczęstszą chorobą reumatyczną, w przebiegu której występuje ZT, jest zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), a następnie inne spondyloartropatie seronegatywne (SpA), które to rozpoznania można postawić u 85% z tej grupy chorych [2].

Pomimo szczegółowej diagnostyki u ok. 30% chorych na ZT nie udaje się rozpoznać choroby układowej ani innego czynnika etiologicznego choroby, przypadki te klasyfikuje się jako idiopatyczne zapalenie tęczęwki (IZT). Ze względu na ograniczoną liczbę badań klinicznych i stosunkowo małe doświadczenia poszczególnych ośrodków do tej pory nie ustalono standardów postępowania u chorych na IZT. Z reguły zalecana jest obserwacja i leki miejscowe, a w czasie zaostrzeń dodatkowo kortykosteroidy okołogałkowo i systemowo. Leczenie systemowe lekami z grupy przeciwrheumatycznych modyfikujących przebieg choroby (*disease modifying anty-rheumatic drugs* – DMARD) zaleca się jedynie w przypadkach częstych nawrotów z postępującym uszkodzeniem narządu wzroku lub w przypadku pojawienia się nowych objawów pozwalających na rozpoznanie choroby układowej [3].

Celem pracy było scharakteryzowanie objawów klinicznych i przebiegu choroby u pacjentów z idiopatycznym zapaleniem tęczęwki oraz ich obserwacja w przebiegu leczenia DMARD.

## Metody

W celu reprezentatywnego doboru grupy badanej zastosowano wieloetapowy algorytm kwalifikacji chorych do badania. Brano pod uwagę jedynie chorych z udokumentowanym nawrotowym ZT (minimum 2 rzuty, w grupie badanej średnio 5,7 rzutu). Następnie kwalifikowano tylko tych, którzy nie zgłaszali się wcześniej do lekarza z powodu problemów stawowych i nie byli diagnozowani w kierunku chorób reumatycznych. Jeżeli w okresie zaostrzenia ZT chorzy spełniający ww. kryteria zgłaszali się do rejonowych poradni okulistycznych, to byli kierowani na dalsze szczegółowe badania do Kliniki Okulistyki WIM. Następnie, po wykluczeniu pierwotnych schorzeń ocznych, zakażeń narządu wzroku,

a także przetrwałych ognisk ropnych w obrębie części twarzowej czaszki, chorzy byli kierowani na dalsze badania i leczenie do Kliniki Reumatologii WIM. Ostatecznie do badania w okresie od lutego 2004 r. do czerwca 2006 r. zakwalifikowano 20 chorych. Wszyscy byli obserwowani prospektywnie przez co najmniej 9 mies. (średnio 17,6 mies., maksymalnie 28 mies.).

Jako główny objaw różnicujący wybrano obecność zapalnych bólów pleców (ZBP) spełniających kryteria Calina z 1977 r. (tab. II) [2], co pozwoliło na podział grupy badanej na dwie podgrupy: ZBP(+) – 11 chorych z zapalnymi bólami pleców i ZBP(-) – 9 chorych bez tego objawu. Grupy te nie różniły się istotnie pod względem płci, wieku ani dotychczasowego przebiegu ZT. Charakterystykę grup przedstawiono w tab. III.

Zgodę na leczenie lekami z grupy DMARD wyraziło 17 chorych. Opierając się na dostępnych doniesieniach, w szczególności randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu z 1991 r. [5, 6], jako lek pierwszego rzutu wybrano cyklosporynę A w dawce 2–5 mg/kg masy ciała na dobę, którą stosowano u 11 chorych. Na podstawie analizy stanu klinicznego i przeciwwskazań w leczeniu stosowano także metotreksat u 3 chorych, sulfasalazynę u 2 chorych i cyklofosfamid u 1 chorego [7–9]. Jednocześnie chorzy otrzymywali doustnie prednizon w dawce początkowej 0,25–0,5 mg/kg masy ciała na dobę w okresie pierwszych 10–12 tyg. leczenia DMARD. Obserwacja w przebiegu leczenia była prowadzona do czerwca 2006 r., przez co najmniej 11 mies. u każdego chorego.

Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono na podstawie testów istotności różnic średnich (testy t dla zmiennych parametrycznych i test U dla zmiennych nieparametrycznych); testu istotności różnic licznosci  $\chi^2$  Pearsona, oraz analizy proporcji skumulowanych dla zmiennych uciętych (test Wilcoxona w modyfikacji Gehana).

Protokół badania został zaakceptowany przez lokalną komisję bioetyczną, wszyscy chorzy podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu.

## Wyniki

Na podstawie aktualnych kryteriów diagnostycznych rozpoznanie jednej z chorób układowych udało się potwierdzić w trakcie obserwacji u 8 chorych (72%) w grupie ZBP(+) i u 1 chorego (11%) w grupie ZBP(-), co stanowiło istotną statystycznie różnicę między grupami ( $p=0,007$ ). Wszyscy ci chorzy spełnili kryteria rozpoznania SpA wg *European Spondyloarthropathy Study Group* (ESSG) z 1991 r. [10]. U 1 chorego z grupy ZBP(+) i 1 z grupy ZBP(-) w trakcie obserwacji pojawiły się objawy zapalenia stawów kolanowych i/lub skokowych. Najczęstszym objawem mniejszym wg kryteriów ESSG

**Tabela I.** Choroby układowe, w przebiegu których może występować zapalenie tęczęwki

**Table I.** Systemic diseases associated with anterior uveitis

zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
zespół Reitera
łuszczycowe zapalenie stawów
inne spondyloartropatie
reumatoidalne zapalenie stawów
młodzieńcze zapalenie stawów
zespół Stilla
autoimmunologiczne zapalenia naczyń
toczeń rumieniowaty układowy
sarkoidoza
stwardnienie rozsiane
nieswoiste zapalenia jelit
choroba Behçeta
zespół Sjögrena
zespół Vogt-Koyanaga-Harada
cewkowo-mięsaszowe zapalenie nerek

w grupie chorych, u których rozpoznano SpA, były cechy *sacroiliitis* potwierdzone badaniem radiologicznym [8 chorych: 7 z grupy ZBP(+), 1 z grupy ZBP(-)], następnie dodatni wywiad rodzinny w kierunku SpA [3 chorych: z grupy ZBP(+) 2 chorych, a z grupy ZBP(-) 1 chory] oraz dodatni wywiad w kierunku zapalenia dolnych dróg moczowych poprzedzający wystąpienie pierwszych objawów choroby [z grupy ZBP(+) 3 chorych]. W trakcie obserwacji nie stwierdzono objawów upraw-

**Tabela II.** Kryteria zapalnego bólu pleców wg Calina i wsp. z 1977 r.

**Table II.** Inflammatory back pain criteria (according to Callin, et al.)

<b>Zapalny ból pleców charakteryzuje się występowaniem przynajmniej 4 z następujących objawów:</b>
1. skryty początek
2. początek przed 40. rokiem życia
3. objawy trwające przynajmniej 3 mies.
4. towarzysząca sztywność poranna
5. ból/sztywność poranna zmniejszające się po ćwiczeniach (niezmniejszające się po odpoczynku)

niających do rozpoznania choroby układowej u 11 chorych (55%) – 3 z grupy ZBP(+) i 8 z grupy ZBP(-).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania antygenu HLA-B27, którego obecność w grupie ZBP(+) stwierdzono u 9 chorych, a w grupie ZBP(-) u 7 chorych. Grupy nie różniły się także istotnie ani pod względem średnich wartości wskaźników stanu zapalnego, ani częstości występowania poszczególnych markerów serologicznych stosowanych w standardowej diagnostyce chorób reumatycznych.

W grupie 17 chorych leczonych DMARD nawrót objawów ZT obserwowano u 4 chorych (23,5%), przy czym skrócenie czasu remisji w stosunku do średniego czasu remisji przed rozpoczęciem obserwacji stwierdzono tylko u jednego chorego. Pozostałych 13 chorych pozostawało w remisji przez cały okres obserwacji. Na podstawie wyników leczenia porównano skumulowane proporcje chorych w remisji po rozpoczęciu leczenia z proporcjami chorych w zależności od średniego czasu remisji przed leczeniem. Analiza statystyczna z  $p=0,0005$  pokazała istotne statystycznie wydłużenie czasu trwania remisji ZT po rozpoczęciu leczenia DMARD (ryc. 1).

**Tabela III.** Charakterystyka grupy badanej

**Table III.** Study group characteristics

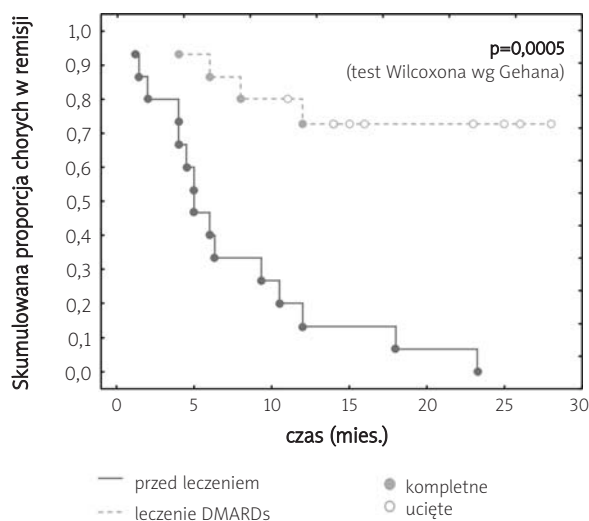
Badane parametry	Cała grupa	ZPB (+)	ZPB (-)
liczba przypadków	20	11	9
kobiety/mężczyźni	9/11	4/7	5/4
wiek (lata)	33,9 ( $\pm 4,6$ )	35,6 ( $\pm 5,1$ )	33 ( $\pm 9,6$ )
średnia liczba rzutów ZT	5,7	6,5	4,6
średni czas pomiędzy rzutami ZT (miesiące)	9,8 ( $\pm 4,5$ )	12 ( $\pm 7,9$ )	7,1 ( $\pm 4,2$ )
średni czas trwania choroby (miesiące)	41,1 ( $\pm 20,2$ )	54,2 ( $\pm 40,1$ )	25 ( $\pm 16,7$ )

## Dyskusja

Mimo zaawansowanych narzędzi diagnostycznych nadal istnieje liczna grupa chorych, u których nie udało się ustalić etiologii zapalenia tęczęwki. Większość badaczy jest zgodnych, że w takich przypadkach zapalenie tęczęwki jest wczesnym objawem SpA i może na wiele lat poprzedzać wystąpienie innych objawów uprawniających do rozpoznania tej choroby [11]. Niektórzy autorzy podnoszą jednak potrzebę wyróżnienia idiopatycznego zapalenia tęczęwki jako autonomicznej jednostki chorobowej, stawiając ją na równi z innymi chorobami z grupy SpA [12]. Stanowi to poważne wyzwanie dla klinicystów, którzy stają przed dylematem, czy i kiedy wdrożyć leczenie systemowe. Z jednej strony z uwagi na zagrożenie znacznym kalectwem, jakim jest utrata wzroku, leczenie systemowe wydaje się uzasadnione w jak najwcześniejszej fazie choroby, jednak z drugiej strony brak jednoznacznych dowodów na układową etiologię ZT oraz niewielka liczba badań klinicznych potwierdzających skuteczność i zasadność agresywnego leczenia w takich przypadkach sprawia, że większość klinicystów wybiera postawę zachowawczą, ograniczając się do leczenia miejscowego.

W badanej grupie chorych na ZT jedynie u połowy ustalono rozpoznanie zespołu reumatologicznego, natomiast w podgrupie chorych bez objawów ZBP ustalenie takiego rozpoznania było możliwe jedynie u 1 z 9 pacjentów. Ze względu na małą grupę chorych oraz różne stosowane schematy leczenia analiza prospektywna, która mogłaby obiektywnie ocenić skuteczność leczenia DMARD, nie była możliwa, z konieczności porównywano więc obserwowany czas remisji ze średnim czasem remisji przed kwalifikacją do badania. Mimo tych ograniczeń wydaje się, że otrzymane wyniki i wysoki poziom istotności przeprowadzonych analiz statystycznych uprawniają do stwierdzenia, że leczenie DMARD u chorych na ZT wydłuża okres remisji, niezależnie od rozpoznania choroby układowej.

Nasze wyniki sugerują, że u chorych z nawrotowym ZT, którzy nie mieli klinicznych objawów zapalenia stawów obwodowych ani zapalnych bólów pleców, rozpoznanie któreś z chorób układowych jest rzadko możliwe, mimo szczegółowej diagnostyki reumatologicznej. Chorych takich należy jednak objąć specjalistyczną obserwacją reumatologiczną. W wybranych przypadkach, szczególnie o ciężkim przebiegu, ale także u ludzi młodych i aktywnych zawodowo, u których upośledzenie widzenia może skutkować dramatycznym obniżeniem jakości życia, należy rozważyć leczenie systemowe lekami z grupy DMARD. Postępowanie takie może przynieść wymierne korzyści w postaci wydłużenia okresu remisji między rzutami ZT, a tym samym spowolnić postęp zmian w narządzie wzroku.



**Ryc. 1.** Skumulowana proporcja chorych w remisji w okresie przed leczeniem i po rozpoczęciu leczenia DMARD (wg algorytmu Kaplana-Meiera).

**Fig. 1.** Cumulative proportion analysis of patients in remission before and during DMARDs treatment (Kaplan-Meier algorithm).

Pytanie postawione w tytule pracy pozostaje bez odpowiedzi. U chorych na nawrotowe IZT należy się spodziewać wystąpienia z czasem objawów SpA, udowodnienie przeciwnej tezy wymagałoby wieloletnich prospektywnych obserwacji. Wyniki tej pracy, jak i inne opublikowane na ten temat doniesienia pozwalają sądzić, że niezależnie od możliwości postawienia rozpoznania chorych na IZT należy traktować jako chorych reumatycznych.

## Piśmiennictwo

- Rothova A, Suttrop-van Schulten MS, Frits Treffers W. A causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmology* 1996; 80: 332-6.
- Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 337-4.
- Smith JR, Rosenbaum JT. Management of uveitis. A rheumatologic prospective. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 309-18.
- Calin A, Pora J, Fries JF. Clinical history as a screening test for Ankylosing Spondylitis. *J Am Med Assoc* 1977; 237: 2613-4.
- Anglade E, Whitcup SM. The diagnosis and management of uveitis. *Drugs* 1995; 49: 213-23.
- Nussenblatt R, Palestine AG, Chan CC, et al. Randomized double-masked study of cyclosporine compared to prednisone in the treatment of endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 138-46.
- Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 492-513.

8. Kaplan-Messas A, Barkana Y, Avni I. Methotrexate as a first line corticosteroid-sparing therapy in a cohort of uveitis and scleritis. *Ocul Immunol Inflamm* 2003; 11: 131-9.
9. Munoz-Fernandez S, Hidalgo V, Fernandez-Melon J, et al. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol* 2003; 30: 1277-9.
10. Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R, Hultedt B. The European spondylarthropathy study group preliminary criteria of the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-72.
11. Smith JR, Rosenbaum JT. Management of uveitis. A rheumatologic prospective. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 309-18.
12. Schumacher HR, Bardin T. The spondyloarthropathies. Classification and diagnosis. Do we need new terminologies. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12: 551-65.