

USPJEŠNA PRIMJENA ADALIMUMABA U BOLESNICE OBOLJELE OD REUMATOIDNOG ARTRITISA I PRIMARNE BILIJARNE CIROZE

A PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS SUCCESSFULLY TREATED WITH ADALIMUMAB

MARIJA BAKULA, MIROSLAV MAYER, NADA ČIKEŠ, BRANIMIR ANIĆ*

Deskriptori: Reumatoidni artritis – komplikacije, farmakoterapija; Primarna bilijarna ciroza – komplikacije, farmakoterapija; Faktor tumorske nekroze alfa – antagonisti i inhibitori; Humanizirana monoklonska antitijela – terapijska primjena

Sažetak. Bolesnici oboljeli od reumatoidnog artritisa u oko 6% slučajeva mogu istodobno bolovati i od primarne bilijarne ciroze. Čini se da faktor tumorske nekroze alfa (TNF- α) ima važnu ulogu u patogenezi objiju bolesti. Inhibitori TNF- α registrirani su za liječenje reumatoidnog artritisa. Jedini odobreni lijek za liječenje primarne bilijarne ciroze jest ursodeoksiholna kiselina. Prikazana je slučaj bolesnice oboljele od reumatoidnog artritisa i primarne bilijarne ciroze, koja je uz terapiju adalimumabom postigla dugotrajnu remisiju objiju bolesti. Ovaj prikaz bolesnice važan je dodatak uz nekoliko do sada objavljenih sličnih slučajeva.

Descriptors: Arthritis, rheumatoid – complications, drug therapy; Liver cirrhosis, biliary – complications, drug therapy; Tumor necrosis factor-alpha – antagonists and inhibitors; Antibodies, monoclonal, humanized – therapeutic use

Summary. Rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis coexist in up to 6% of cases. Tumor necrosis factor alpha seems to have an important role in the pathogenesis of both diseases. Tumor necrosis factor alpha inhibitors have become an established therapeutic regimen for patients with rheumatoid arthritis. The only approved drug for primary biliary cirrhosis is ursodeoxycholic acid. We describe the case of a female patient with both rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis in a long term remission of both diseases induced with adalimumab. This case report is an important addendum to a few published similar reports.

Liječ Vjesn 2015;137:27–29

Pacijenti oboljeli od reumatoidnog artritisa sve su češće, uz lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMARD, prema engl. *disease modifying antirheumatic drugs*), liječeni i biološkim lijekovima, pogotovo inhibitorima faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α).^{1–3} Primjena TNF-inhibitora (TNFi), većinom u kombinaciji s DMARD-ovima, učinkovita je u ranim fazama RA, kao i kod progresivne bolesti, a sigurnosni profil bioloških lijekova dobro je istražen.⁴ Gotovo svaka studija efikasnosti i sigurnosti TNFi provedena je na vrlo dobro definiranim kohortama. U svakodnevnoj praksi većina pacijenata koji boluju od RA ima razne komorbiditete. Zbog toga je agresivno liječenje osnovne bolesti postalo zahtjevno. Jetrene bolesti čest su problem u pacijenata s reumatskim bolestima, uključujući i RA.⁵ Iako nema mnogo objavljenih podataka u literaturi, postoji nekoliko prikaza bolesnika o efikasnosti i sigurnosti terapije TNFi u pacijenata s RA i primarnim nevirusnim upalnim jetrenim bolestima, uključujući primarnu bilijarnu cirozu (PBC).^{6,7} Poznato je da TNFi u terapiji upalnih reumatskih bolesti, posebice seronegativnih spondiloartritisa, mogu inducirati autoimunosni hepatitis.⁸ S druge strane, ne postoji dovoljno podataka o terapiji nebiološkim DMARD-ovima u bolesnika koji boluju i od PBC-a. Ispitivana je efikasnost terapije metotrexatom (MTX) kao monoterapijom, ali i u kombinaciji s ursodeoksiholnom kiselinom (UDCA).^{9–11} Nekoliko je studija pokazalo da je MTX neučinkovit i potencijalno toksičan ako se rabi kao monoterapija u bolesnika s PBC-om,^{11,12} dok ostali DMARD-ovi nisu primjenjivi u liječenju PBC-a. Prema smjernicama Američkog društva za reumatologiju (American College of Rheumatology – kr. ACR), pacijentima s kroničnim jetrenim bolestima i povišenim jetrenim enzimima (dvostruko više od normalnih vrijednosti) nije preporučljivo ordinirati DMARD-ove.¹³

PBC je sporo progredirajuća autoimunosna bolest koja ponajprije pogađa žene, s najvećom incidencijom u petom desetljeću života.¹⁴ Važno je znati da do 60% bolesnika nema simptome bolesti u vrijeme postavljanja dijagnoze – bolest se otkrije rutinskim laboratorijskim pretragama (jetrena lezija s povišenim transaminazama i alkalnom fosfatazom). Iako je nepoznate etiologije, pretpostavlja se da se radi o autoimunosnoj bolesti – u 95% pacijenata pozitivna su antimitohondrijska protutijela (kr. AMHA).¹⁵ Također je dobro poznato da se PBC javlja uz druge autoimunosne bolesti, kao što su RA, sistemska skleroza i sindrom CREST (akronim od kalcinoza, Raynaud, ezofagealni dismotilitet, sklerodaktilija, teleangiektazije), Sjögrenov sindrom, autoimunosni tiroiditis itd. Prema American Association for the Study of Liver Disease ursodeoksiholna kiselina jedini je odobreni lijek za liječenje PBC-a, no čini se da je korist lijeka upitna.^{16–18} Ne postoje smjernice za primjenu DMARD-ova u bolesnika koji boluju od RA i od PBC-a.

Prikaz bolesnice

Opisujemo slučaj 58-godišnje bolesnice kojoj je u 49. godini života, prema kriterijima ACR-a, postavljena dijagnoza RA. Tijekom prvih nekoliko godina bolesti pacijentica je liječena primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova.

* Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (Marija Bakula, dr. med.; dr. sc. Miroslav Mayer, dr. med.; prof. dr. sc. Nada Čikeš, dr. med.; prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Bakula, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12

Primljeno 7. kolovoza 2014., prihvaćeno 24. studenoga 2014.

va (NSAID, prema engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*). U to vrijeme imala je blaže povišene vrijednosti jetrenih enzima (vrijednosti niže od dvostrukog povišenja u odnosu na gornju granicu normale). Četiri godine kasnije počela je uzimati sulfasalazin (SSZ), no vrijednosti jetrenih enzima odmah su porasle /gama-glutamilttransferaza (GGT) > 200 U/L, alkalna fosfataza (AF) > 300 U/L/. Unatoč prekidu primjene SSZ-a i uvođenju MTX-a u niskim dozama (10 – 15 mg na tjedan) uz prednizolon (10 – 20 mg/dan) i NSAID, vrijednosti jetrenih enzima i dalje su bile povišene. Aktivnost reumatoidnog artritisa bila je trajno visoka, a jetreni enzimi porasli bi svaki put kada je pokušano povišenje doze metotreksata.

Pacijentica je prvi put pregledana i hospitalizirana u Zadovu 2007. godine. U vrijeme hospitalizacije imala je perzistentni erozivni poliartritis s izraženom sistemskom upalom. Indeks DAS28-CRP bio je 6,68, titrovi protutijela na ciklički citrulinirani protein (CCP) i reumatoidni faktor (RF) bili su visoko pozitivni (vrijednosti trostruko više od normale), CRP je bio 233 mg/L (n. v. < 5 mg/L). Radiogrami perifernih zglobova pokazali su ekstenzivne erozije gotovo svake zglobne razine, naglašene su bile obostrane lukacije metakarpalnih i metatarzalnih zglobnih razina. Na scintigrafiji kostiju patološko nakupljanje radiofarmaka bilo je izraženo u lijevoj ramenu, lijevom koljenu te obostrano u radiokarpalnim zglobovima, talokruralnim zglobovima i malim zglobovima stopala. Učinjene su laboratorijske pretrage za autoimunosne, metaboličke i virusne jetrene bolesti, uključujući testove za AGLM, LKM, AMHA, ANCA, HBV, HCV (vidi bilješku). Nađena su pozitivna antimitohondrijska protutijela. Tehnikom imunoblot potvrđena je visoka pozitivnost AMHA-M2 i anti-3E (BPO), dok su protutijela anti-Sp100, anti-PML, anti-gp210, anti-LKM1, anti-LC1, anti-SLA/LP i anti-Ro52 sva bila negativna. Nalaz biopata jetre uklapao se u dijagnozu primarne bilijarne ciroze. Dokazano je umjereno oštećenje arhitekture jetre, fibroza s mononuklearnim infiltratima (limfociti i plazma-stanice) bila je prisutna u proširenim portalnim prostorima, nije bilo znakova *piecemeal*-nekroze. Portalni bilijarni kanalići većinom su bili deformirani s hiperplazijom epitelnih stanica i limfocitnim infiltratom. Uz nekoliko nekonfluirajućih fokalnih nekroza, hepatociti su bili balonirani, u 15% njih nađena je makrovezikularna steatoza. S obzirom na navedena histopatološka obilježja, uz prisutnost AMHA i nalaz kolestaze, sukladno prihvaćenim dijagnostičkim kriterijima postavljena je dijagnoza primarne bilijarne ciroze prvog stadija. Započeta je terapija ursodeoksikolnom kiselinom uz glukokortikoid i MTX (15 mg jedanput na tjedan). Remisija artritisa ipak nije postignuta; nakon 3 mjeseca terapije indeks DAS 28-CRP bio je 5,62 te je odlučeno da se uvede biološki lijek – dogovoreno je da se pokuša terapija TNFi – adalimumabom. U sljedećih nekoliko tjedana nakon početka primjene adalimumaba RA je ušao u remisiju, uz normalizaciju CRP-a. Nije bilo ni znakova aktivnosti PBC-a, vrijednosti jetrenih enzima trajno su u granicama normale. Pacijentica je primala adalimumab sljedećih 5 godina, uz niske doze MTX-a (10 – 15 mg na tjedan) i redukciju prednizolona do njegova potpunog isključenja. RA je do danas, uz gore navedenu terapiju, u perzistentnoj remisiji definiranoj prema kriterijima EULAR/ACR-a, a vrijednost indeksa DAS 28-CRP trajno je ispod 2,3. Jedina blaža

egzacerbacija RA bila je u četvrtoj godini liječenja, a manifestirala se monoartritisom lakta. Relaps je zbrinut primjenom depo-preparata metilprednizolona lokalno (intraartikularno) i prolaznim uvođenjem prednizolona. Nisu zamijećene nove erozije. Tijekom praćenja nisu uočeni znakovi jetrene ciroze. Na fibroskenu jetre nije bilo znakova fibroze, stoga nakon konzultacije s gastroenterolozima nije učinjena ponovna biopsija jetre.

Rasprava

Poznato je da se PBC i RA mogu istodobno pojaviti u 5,6% bolesnika. PBC je sporoprogredirajuća bolest i često se dijagnosticira u asimptomatskoj fazi, kada je jedini nalaz povišena vrijednost jetrenih enzima.^{6,14} Kao što je opisano, uobičajeni lijek za PBC je UDCA. Liječenje druge kronične bolesti može u bolesnika s PBC-om pogoršati jetrenu leziju. MTX je jedan od najčešće rabljenih antireumatskih lijekova, koji može usporiti radiološku progresiju RA.¹⁹ Mnogo je neželjenih učinaka MTX-a, uključujući oštećenje jetre, koje varira od povišenih jetrenih enzima do fibroze. Zbog toga primjena MTX-a u pacijenata s preegzistentnom jetrenom lezijom nije preporučljiva. Unatoč tomu, MTX je davan u nekoliko studija liječenja PBC-a s oprečnim rezultatima.⁹⁻¹² Dokazano je također da SSZ može biti hepatotoksičan.⁸ U pacijenata koji boluju od RA biološka je terapija indicirana ako je bolest refraktorna na liječenje primjenom standardnih DMARD-ova. Potrebno je naglasiti da je prikazana pacijentica imala povišene transaminaze nekoliko godina prije nego što je počela uzimati MTX i SSZ. Prije uvođenja UDCA u terapiju pacijentica nije tolerirala primjenu terapijskih doza DMARD-ova (aminotransferaze su trajno bile povišene dva do tri puta). Nakon postavljanja dijagnoze PBC-a i uvođenja UDCA u terapiju mogli smo propisati primjerene doze MTX-a i SSZ-a za liječenje RA, no postignuta je samo parcijalna remisija RA. S obzirom na to da je pacijentica ispunjavala uvjete za uvođenje biološke terapije,²⁰ odlučili smo započeti liječenje TNFi adalimumabom. Ubrzo je postignuta remisija RA (postignut je odgovor ACR 70). Tijekom 5 godina liječenja nisu se pojavili znakovi ciroze jetre. Pretpostavljamo da adalimumab nije utjecao samo na aktivnost RA nego i na progresiju PBC-a. Fibrosken jetre bio je uredan, vrijednosti jetrenih enzima uputile su na intrahepatičnu kolestazu uz uredan bilirubin. Tijekom praćenja nije bila potrebna kontrolna biopsija jetre.

Glavninu proupalnih citokina u RA otpuštaju T-limfociti, makrofagi i stromalne stanice. TNF- α , interleukin 1 (IL-1) i ligand aktivatora receptora nuklearnog faktora kappa-B (RANKL) važni su posrednici u diferencijaciji osteoklasta, stanica koje resorbiraju kost i stvaraju erozije u RA. TNF- α je citokin čija je produkcija povećana u RA, a ključan je u upalnoj kaskadi te se biološka terapija temelji na njegovoj blokadi. TNF- α također posreduje lokalnu aktivaciju upalnih stanica, inducira sekreciju IL-6 i odgovor akutne faze.

Etiologija PBC-a još je nepoznata, no istraživanja pokazuju da je riječ o autoimunskoj bolesti. Limfociti B nakupljaju se u žučnim kanalčićima, a TNF- α ima važnu ulogu u patogenezi bolesti. Visoka koncentracija IL-18 stimulira proliferaciju stanica Th1, limfocita B i stanica NK.²¹ U PBC-u epitelne stanice žučnih kanalića mogu se prezentirati kao ciljne stanice za imunopsnu reakciju posredovanu limfocitima T, s predominacijom stanica Th. Pretpostavka je da je početni događaj u patogenezi PBC-a gubitak tolerancije za podjedinicu kompleksa piruvat-dehidrogenaze. Posljedica toga je stvaranje antimitohondrijskih protutijela speci-

AGLM – antitijela na glatku muskulaturu, LKM – antitijela na mikrosome jetre i bubrega, AMHA – antimitohondrijska antitijela, ANCA – antineutrofilna citoplazmatska antitijela, HBV – hepatitis B virus, HCV – hepatitis C virus

fičnih za kompleks piruvat-dehidrogenaze E2.²² Genski polimorfizmi koji vode do povećane ekspresije TNF- α mogu pridonijeti kontinuiranoj upali i na taj način inducirati autoimunost; u literaturi se spominje veza između PBC-a i polimorfizma za citotoksični T-limfocitni antigen 4 (CTLA4). Štoviše, studije su pokazale da TNF2A (varijanta promotora TNF-a koji povećava proizvodnju TNF-a) pojačava vrstu CTLA4 genotipa koji je povezan s rizikom od PBC-a. Mehanizmi nastanka bolesti svakako zahtijevaju detaljnija istraživanja. U literaturi je opisano da su serumske razine IL-18, TNF- α i TGF- β povezane s težinom bolesti u bolesnika oboljelih od PBC-a.^{23,24} Dobar terapijski učinak UDCA može se objasniti činjenicom da spomenuti lijek snižava razinu TNF- α i TGF- β . Jedna studija opisuje učinak antidepressiva bupropiona u liječenju depresije i poboljšanje kvalitete života u bolesnika oboljelog od PBC-a, možda zahvaljujući sniženju razine TNF- α .²⁵ Svi ti podatci govore u prilog dobrom učinku TNFi na PBC u bolesnika oboljelih od RA. Stoga smatramo da je naš prikaz bolesnice važan dodatak uz do sada tek nekoliko objavljenih sličnih prikaza.

LITERATURA

- Bazzani C, Filippini M, Caporali R i sur. Anti-TNF alpha therapy in a cohort of rheumatoid arthritis patients: clinical outcomes. *Autoimmun Rev* 2009;8(3):260–5.
- Westhovens R, Yocum D, Han J i sur. START Study Group. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54(4):1075–86.
- Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol* 2001;19:163–96.
- Statkute L, Ruderman EM. Novel TNF antagonists for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19(1):105–15.
- Caramella C, Avouac J, Sogni P, Puéchal X, Kahan A, Allanore Y. Association between rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis. *Joint Bone Spine* 2007;74(3):279–81.
- Spadaro A, Scrivo R, Ricciari V, Valesini G. Effect of tumor necrosis factor alpha antagonists in a patient with rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis. *Joint Bone Spine* 2008;75(1):87–9.
- Kubo S, Iwata S, Saito K, Tanaka Y. Successful treatment of primary biliary cirrhosis with etanercept in a patient with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2011;78(5):535–6.
- Aithal GP. Hepatotoxicity related to antirheumatic drugs. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7(3):139–50.
- Combes B, Emerson SS, Flye NL i sur. Methotrexate (MTX) plus ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2005;42(5):1184–93.
- Leung J, Bonis PA, Kaplan MM. Colchicine or methotrexate, with ursodiol, are effective after 20 years in a subset of patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(9):776–80.
- Kaplan MM, Cheng S, Price LL, Bonis PA. A randomized controlled trial of colchicine plus ursodiol versus methotrexate plus ursodiol in primary biliary cirrhosis: ten-year results. *Hepatology* 2004;39(4):915–23.
- Sordà J, Findor J. Methotrexate therapy in primary biliary cirrhosis. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2000;30(4):221–5.
- Knevel R, Schoels M, Huizinga TW i sur. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):987–94.
- Kaplan MM, Gershwin ME. Primary Biliary Cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:1261–1273.
- Barak V, Selmi C, Schlesinger M i sur. Serum inflammatory cytokines, complement components, and soluble interleukin 2 receptor in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2009;33(3–4):178–82.
- Ozaslan E, Efe C, Heurgue-Berlot A i sur. Factors associated with response to therapy and outcome of patients with primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(5):863–9.
- Gong Y, Christensen E, Gluud C. The long-term beneficial effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis are highly questionable. *Am J Gastroenterol* 2007;102(2):464–465.
- Goulis J, Leandro G, Burroughs AK. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999;354(9184):1053–60.
- Sany J, Kaliski S, Couret M, Cuchacovich M, Dawes JP. Radiologic progression during intramuscular methotrexate treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990;17(12):1636–41.
- Babić-Naglić D, Anić B, Čikeš N i sur. Prijedlog Hrvatskoga reumatološkog društva za liječenje reumatoidnog artritisa odraslih bolesnika biološkim lijekovima. *Reumatizam* 2013;60(1):47–51.
- Xia R, Tang Y, Huang Y i sur. TNFSF9 expression in primary biliary cirrhosis and its clinical significance. *Cytokine* 2010;50(3):311–6.
- Juran BD, Atkinson EJ, Larson JJ i sur. Carriage of a tumor necrosis factor polymorphism amplifies the cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 attributed risk of primary biliary cirrhosis: evidence for a gene-gene interaction. *Hepatology* 2010;52(1):223–9.
- Neuman M, Angulo P, Malkiewicz I i sur. Tumor necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta reflect severity of liver damage in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(2):196–202.
- Tanaka A, Quaranta S, Mattalia A i sur. The tumor necrosis factor-alpha promoter correlates with progression of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1990;30(5):826–9.
- Altschuler EL, Kast RE. Bupropion for fatigue and as a tumor necrosis factor-alpha lowering agent in primary biliary cirrhosis. *Med Hypotheses* 2005;64(1):118–9.

