

Úspěšné zhojení akrálního defektu prstu při léčbě bosentanem u nemocné se smíšeným onemocněním pojiva

Tomáš Soukup¹, Jiří Vlček², Jan Tomš¹, Marian Tošovský¹, Petr Bradna¹

¹II. interní gastroenterologická klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK Praha v Hradci Králové

²Farmaceutická fakulta UK Praha v Hradci Králové

Vaskulopatie je častým nálezem u systémové sklerodermie (SSc) a překryvných (overlap) syndromů s SSc včetně smíšené nemoci pojiva (MCTD). Manifestuje se zejména plicní arteriální hypertenzí (PAH) a výskytem digitálních ulcerací (DU). Léčba obou projevů je svízelná a dlouhodobá. Popisujeme případ 31leté nemocné s MCTD doprovázenou PAH a DU. Nemoc byla charakterizována Raynaudovým fenoménem, pleuritidou, perikarditidou, Coombs pozitivní hemolytickou anémií, intersticiálním postižením plic a pozitivitou autoprotilátek proti jadernému antigenu U1-RNP. Byla naplněna diagnostická kritéria MCTD podle Sharpa a spol. 1987. Terčovým orgánem nemoci byly plíce. Imunosupresivní léčba cyklofosfamidem i. v., cyklosporinem A p. o., azatioprinem p. o. byla provázena opakovanými septickými stavy a paralelním rozvojem tří DU na prstech dolní končetiny. Vyšetření pro dušnost posléze vedlo ke katetrizačnímu stanovení diagnózy PAH (dokumentovanou středním tlakem v plicnici 40 mmHg). Zahájení léčby bosentanem vedlo k plnému zhojení DU, zlepšení echokardiografických nálezů (vymizení dilatace pravé komory) a zlepšení funkční třídy NYHA z II na I. Nemocná s MCTD je dlouhodobě v remisi. Dokumentujeme léčbu PAH a DU u nemocné s MCTD. Rovněž zaznamenáváme zhojení DU při léčbě bosentanem, nejen prevenci vývoje dalších DU.

Klíčová slova: smíšené onemocnění pojiva, digitální ulcerace, plicní arteriální hypertenze, bosentan.

Successful bosentan treatment of fingertip ulcer in a patient with mixed connective tissue disease

Vasculopathy is a frequent complication of systemic sclerosis (SSc) and many overlap syndromes with SSc, including mixed connective tissue disease (MCTD). It manifests itself mainly by pulmonary arterial hypertension (PAH) and by the presence of digital ulcers (DUs). The treatment of both events is difficult and prolonged. We describe a case of a 31-year-old female with MCTD accompanied by PAH and DUs. The disease was characterized by Raynaud's phenomenon, pleurisy, pericarditis, Coombs' positive haemolytic anaemia, interstitial lung disease and positive autoantibodies against the nuclear antigen U1-RNP. She met the diagnostic criteria for MCTD by Sharp et al. (1987). The target organ for MCTD was the lung. Immunosuppressive therapy usually selected for this complication (cyclophosphamide, cyclosporin A and azathioprine) was discontinued due to recurrent septic states. Three DUs developed in the lower limbs. An examination for dyspnoea led to the diagnosis of PAH (mean pulmonary artery pressure of 40 mm Hg documented by heart catheterisation). The drug of choice for this PAH patient, bosentan, resulted not only in cardiac improvement (echocardiographic finding and NYHA), but also complete healing of the DUs. Our MCTD patient is in long-term remission. We report the treatment of PAH and DUs in a patient with MCTD. The healing of DUs was noted during bosentan treatment, in addition to preventing the development of new DUs.

Key words: mixed connective tissue disease, digital ulcer, pulmonary arterial hypertension, bosentan.

Klin Farmakol Farm 2013; 27(1): 48–50

Úvod

Smíšené onemocnění pojiva – mixed connective tissue disease (MCTD) je systémové autoimunitní onemocnění. Jde o overlap syndrom kombinovaný z projevů systémového lupus erythematoses, systémové sklerodermie (SSc) a idiopatické myozitidy. Charakteristická je přítomností autoprotilátek proti jadernému antigenu U1-RNP. MCTD má predominanci v ženském pohlaví s variabilní nízkou prevalencí a incidencí. Podle národní studie norských autorů Gunnarsson a spol. (1) je v norské dospělé populaci prevalence 3,8/100 000, incidence byla v letech 1996 až 2005 2,1 na milion obyvatel za rok. Vaskulopatie je častým nálezem zejména u SSc, překryvných (overlap) syndromů s SSc včetně

MCTD (2, 3). Projevuje se primárním postižením pulmonální arterie s klinickým obrazem plicní arteriální hypertenze (PAH), která je v neléčené podobě a v závislosti na funkční výkonnosti prognosticky závažná (4). Rovněž bývá přítomna periferní vaskulopatie na akrech končetin se stejným histologickým obrazem postižení cévní stěny jako u PAH (5, 6). V klinickém obraze se periferní vaskulopatie manifestuje jako Raynaudův fenomén (RF), digitální ulcerace (DU) a též jako kritická digitální ischemie. DU jsou léze s porušením kožního krytu prstů, nejčastěji na špičkách prstů rukou nebo nohou. Arteriografické nálezy u pacientů se SSc a DU nebo gangrénou prstů prokazují charakteristické postižení digitálních arterií. Zjištěny byly segmentální zužující se hladké léze na distálních

cévách. Etiopatogeneticky se uplatňuje zejména vazospazmus, endotelální postižení, proliferace a následná fibróza cévní stěny, změny destičkových funkcí. Nejvyšší četnost výskytu DU je u SSc. Objevují se u 30–50% nemocných s SSc (1, 2) a jsou významnou příčinou morbidity, prevalence u MCTD není známa. DU jsou doprovázeny progresivním ischemickým postižením, ztrátou tkání, infekcí, bolestivostí, poruchou funkce ruky a v některých případech vedou k permanentní disabilitě. Infikované DU se mohou vyvinout v gangrénu nebo osteomyelitidu. Za 1 rok dochází ke ztrátě aker u 1–2% SSc pacientů (7). DU jsou hlavní příčinou nemoci a funkčního omezení pacientů s SSc a také mají významný vliv na kvalitu života nemocných.

Popis případu

V čase popisu případu bylo nemocné 31 let. Rodinná anamnéza je bez relevantních údajů ke vztahu k nemoci, která začíná ve 14 letech. Objevil se RF, hemolytická anémie na podkladě imunopatologie dokumentovaná pozitivitou Coombsova testu. Nález antinukleárních autoprotilátek proti U1-RNP vedl k podezření na MCTD. Rok poté se objevila perikarditida, pleuritida, postižení plicního intersticia, vše dokumentované počítačovou tomografií (CT). Byla zahájena perorální léčba glukokortikoidy (GK) a plazmaferézou. Průběh plazmaferéz byl komplikován zástavou dechu a oběhu s úspěšnou kardiopulmonální resuscitací. Během dalších měsíců došlo ke zhoršení plicních funkcí, proto následovala léčba sérií 5 × 1 g metylprednisolonu a do dlouhodobé léčby byl přidán cyklosporin A v dávce 3 mg/kg. V anamnéze je zaznamenáno subjektivně vnímané zhoršení RF. Po více než roce této medikace byla snížena dávka GK, přidán azathioprin 1 mg/kg p. o. Následující rok (ve věku 18 let) si nemocná začala stěžovat na námahovou dušnost NYHA II, objektivizovalo se zhoršení plicních funkčních parametrů, snížení difúzní plicní kapacity pro oxid uhelnatý (DLCO) na 45 % náležité hodnoty pro věk a pohlaví (nh). Nutná byla změna imunosupresivní léčby. Ukončili jsme perorální léčbu azathioprinem, byla zahájena pulzní léčba cyklofosfamidem i. v. 1 mg/kg po 1 měsíci. Bezprostředně po druhé infuzi se objevil svědivý exantém, za 2 týdny bronchopneumonie se septickým stavem a septický šok. Po takové komplikaci se další imunosupresivní léčba jevila riziková, zůstala pouze p. o. léčba prednisonem v dávce 15 mg/den. Následovalo 12 měsíců remise nemoci, byl navrácen cyklosporin A v dávce 3 mg/kg. Kontrolní plicní vyšetření prokázalo další pokles DLCO na 33 % nh, bez CT progresu intersticiálního plicního postižení. Úvahy tedy směřovaly k postižení plicní arterie. Echokardiografické měření prokázalo hraniční zvýšení pulmonálního gradientu (Pgrad) na 37 mmHg, nález byl vhodný k další echokardiografické kontrole po několika měsících. Zároveň se vytvořily defekty na špičkách prstů 1., 2. a 5. prstu pravé dolní končetiny s nekrotizací (obrázek 1). Jeden rok echokardiografického screeningu odhalil další vzestup tlaku v plicnici odhadovaný měřením 50–60 mmHg Pgrad a dilataci pravé komory. Nemocná začala pociťovat mírnou dušnost při rychlé chůzi po rovině NYHA II. Katetrizační vyšetření srdce (věk 23 let, 9 let od začátku MCTD) potvrdilo středně těžkou prekapilární plicní hypertenzi s 40 mmHg středního tlaku v pulmonální arterii. Centrem pro

léčbu plicní hypertenze byla indikována léčba duálním blokátorem endotelinových receptorů bosentanem. Celkově tříletá anamnéza defektů byla završena plným zhojením po roční léčbě bosentanem (obrázky 2 a 3). Aktuálně v 31 letech (6. rok vazodilatační léčby PAH, 17. rok trvání nemoci) je nemocná kardiopulmonálně kompenzovaná, NYHA I, není přítomna dilatace pravé komory, nejsou DU, známky aktivity MCTD. Nyní není potřeba nemocnou léčit imunosupresivy, ani vysokými dávkami glukokortikoidů. Není zaznamenán výskyt závažných infekcí.

Diskuze

Nemocná naplnila diagnostická kritéria pro MCTD na úrovni pravděpodobné diagnózy (tabulka 1) (8). Nejzávažnější projevy nemoci spočívaly zejména v projevech manifestní vaskulopatie vyjádřené jako PAH a DU. Oba vaskulární projevy nemoci začaly současně a dobře reagují na specifickou vazodilatační léčbu bosentanem. Cílem léčby DU je hojení defektů, prevence vývoje nových DU, tlumení bolesti, zlepšení digitální cirkulace, léčení komplikací, jako je infekce, prevence rekurentních hospitalizací, prevence amputací, zlepšení funkce ruky, zlepšení celkové kvality života. Léčba DU je problematická a dlouhodobá. Vzhledem k tomu je třeba efektivní léčba podložena důkazy. Vyžaduje interdisciplinární péči, zahrnující péči sesterskou, lékaře se specializací k léčbě bolesti, rehabilitaci, chirurga a revmatologa. Musí být vyvinuto úsilí minimalizovat riziko poranění přístupných částí použitím mastí, vosků nebo obvazů (9), zlepšení flexibility kůže použitím zvlhčujících krémů. Lokální hydrokoloidní obvazy vykazují hojení DU, ale péče o obvaz je časově náročná. Nedílnou součástí léčby jsou doporučení bránící vazokonstrikci. Doporučuje se vyloučení chladu, kouření a emocionálního stresu. Potenciálně i prokazatelně účinné jsou některé jiné vazodilatační látky. Výsledky kvalitních studií svědčí pro vliv intermitentního i. v. podávání iloprostu na prevenci epizod digitální ischemie při RF, sporné jsou výsledky na hojení DU (10, 11). Ve studii zaměřené na plicní arteriální hypertenzi s epoprostenolem byl ukázán vliv na snížení vývoje DU (12). Epoprostenol a iloprost jsou považovány za efektivní v léčbě DU (10, 12), ale kontrolované studie chybí.

Provedená metaanalýza potvrzuje účinnost blokátorů kalciových kanálů v léčbě RF u SSC, ne však u léčby DU. Léčba může přispět k příznivému vývoji nemoci ve stadiu RF (13).

Studie Quins (14) neprokázala účinnost inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu quinaprilu v léčbě DU. Inhibitory 5-fosfodiesterázy jsou v indikaci léčby nebo prevence zkoušeny.

Obrázek 1. Defekty prstů před zahájením léčby bosentanem



Obrázek 2. Úspěšné hojení defektu 1. prstu



Obrázek 3. Plné zhojení defektů



Potenciální benefit sildenafilu na léčbu byl zjištěn v malém počtu placebem nekontrolovaných studií (15, 16). Bosentan je duální kompetitivní blokátor receptoru endotelinu 1 (ENT1) (typu A i B – převahou typu A). ENT1 je endogenní peptid s významnou vazokonstrikční aktivitou. Tvorba ENT1-A probíhá v hladké svalovině cév a způsobuje vazokonstrikci. Produkce ENT1-B probíhá v cévní svalovině a v buňkách endotelu a způsobuje vazokonstrikci i vazodilataci. Bosentan snižuje permeabilitu cév a proliferaci buněk hladkého svalstva, a tím zlepšuje mikrocirkulaci. Bosentan je vhodný k léčbě PAH a novější indikací je prevence DU u SSC, tedy u stavů spojených s nadměrnou tvorbou endotelinu. Bylo provedeno celkem 8 studií, s celkovým počtem 677 pacientů, dávkou 100–2000 mg. Zásadní význam v tomto směru mají studie RAPIDS-1 a RAPIDS-2 (Randomized Placebo-Controlled Investigation of Digital Ulcers in Scleroderma) (7, 17). RAPIDS-1 (7) je 16 týdnů trvající, randomizovaná placebem kontrolovaná studie. Prokázala signifikantní redukci (48%) celkového

Tabulka 1. Diagnostická kritéria MCTD podle Sharpa a spol. 1987 (8)

Hlavní kritéria
Myozitida
Pneumopatie – ↓ DLCO, PAH, proliferativní vaskulární léze
Raynaudův fenomén nebo ezofageální hypomotilita
Párkovité otoky prstů nebo sklerodaktylie
Anti-ENA ve vysokém titru, anti-U1RNP (negativní anti-Sm)
Vedlejší kritéria
alopecie, leukopenie, anémie, pleuritida, perikarditida, artritida, erytém tváře, trombocytopenie, edém rukou, myozitida mírného stupně
Jistá diagnóza – splněna 4 hlavní kritéria
Pravděpodobná diagnóza – splněna 3 hlavní kritéria nebo 2 hlavní a 2 vedlejší s přítomností anti-U1RNP autoprotilátek
ENA – extrahovatelný nukleární antigen

Tabulka 2. Schematické znázornění možnosti léčby RF a DU

Obecná prevence
vyloučení traumatu
lokální hydrokoloidní léčba
vyloučení vibrací a vazokonstrikce
Farmakologická léčba
blokátory kalciových kanálů – ACE inhibitory – prostanoidy – blokátory endotelinových receptorů – prevence DU – PDE-5 inhibitory
Podpůrná léčba
analgetika – často opiáty – antibiotika dlouhodobě (p. o./i. v.) – antiagregační léčba, nízkomolekulární heparin – antioxidanty
Chirurgie
sympatektomie digitální – bypass ulnární artérie – blokáda sympatického nervstva

počtu nových DU u pacientů léčených bosentanem v porovnání s placebem zejména i difuzní formy SSc. Pacienti léčení bosentanem vykazovali signifikantní zlepšení funkce ruky podle pro SSc modifikovaného dotazníku SHAQ. Zlepšení se týkalo zejména schopností při hygieně a oblékání. Tyto výsledky byly potvrzeny studií RAPIDS-2 (17), ve které byla prokázána redukce v počtu nových DU během 12 a 24 týdnů v porovnání s placebem (redukce 38% respektive 30%). Bosentan je dobře tolerován u pacientů s DU vzniklými při SSc. Je doporučeno sledování jaterních testů a krevního obrazu. Zvýšení jaterních testů porovnatelné s jinými indikacemi Bosentanu (abnormální jaterní testy v 11,2% závisí na dávce, cefalea 15,8%, flushing 6,6%, edém nohou 4,7%, anémie z hemodiluce 3,5%). Pozornost je třeba věnovat interakcím. Bosentan interaguje s cyklosporinem A, gliben-

klamidem, a hormonální antikoncepcí (7, 17). Při léčbě naší nemocné nebyl bosentan a cyklosporin A podáván současně. V souladu s EULAR/EUSTAR doporučeními může být použit bosentan v léčbě u nemocných s difuzní formou SSc s mnohočetnými DU po selhání léčby blokátory kalciových kanálů a prostanoid (18). Na průběhu nemocné s MCTD je demonstrováno zhojení DU během léčby bosentanem, přestože je evidence pouze pro prevenci nových DU u SSc. Od počátku vazodilatační léčby je nemocná bez projevů aktivní orgánové manifestace MCTD. Diskutována je role blokátorů endotelinových receptorů na snížení fibrotizace tkání, jsou zde určité teoretické předpoklady (19). Avšak v klinických studiích nebyla zatím účinnost bosentanu na tvorbu fibrózní tkáně (například u intersticiální plicní fibrózy) prokázána (20). Sporná je role léčby cyklosporinem A v naší kazuistice. Terapie vedla k opakovaným infekcím, během popisu případu je možné vysledovat epizody zhoršení prokrvení prstů v časové souvislosti s touto léčbou. Cyklosporin A patří mezi léky s teoretickou možností zhoršení RF (21).

Závěr

Dokumentujeme léčbu PAH a DU u nemocné s MCTD. Rovněž zaznamenáváme zhojení DU při léčbě bosentanem, nejen prevenci vývoje dalších DU. Léčba blokátory endotelinových receptorů je nákladná, musí být pečlivě zhodnocen cost/benefit. Naše kazuistika vede k úvahám o dalších možnostech prevence a léčby DU mimo indikaci SSc. Poukazuje na nutnost formulování českých doporučení pro léčbu DU. Specifická léčba PAH a DU může mít teoreticky důsledky na mikrocirkulaci a tvorbu fibrózy v jiných lokalizacích, v tomto směru je třeba dalších klinických hodnocení.

Literatura

- Gunnarsson R, Molberg O, Gilboe IM, Gran JT. PAHNORI Study Group. The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national multicentre survey of Norwegian patients. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(6): 1047–1051.
- Veale DJ, Collidge TA, Belch JFF. Increased prevalence of symptomatic macrovascular disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 853–855.
- Fokes FGR, Housley E, Cawood EHH et al. Edingburg Artery Study: Prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol.* 1991; 20: 381–392.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman APOD. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991; 115: 343–349.
- Hasegawa M, Nagai Y, Tamura A, et al. Arteriografická evaluace vaskulárních změn na končetinách u pacientů s systémovou sklerózou. *Br J Dermatol.* 2006; 155: 1159–1164.
- Jenwski B. Arteries of the hand in patients with scleroderma. *Diagn Imaging Clin Med.* 1986; 55: 262–265.

7. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 3985–3993.

8. Alarcon-Segovia D, Miguel V. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD)/Kasukawa R, Sharp GC, eds. *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies (M).* Amsterdam: Elsevier, 1987: 33–40.

9. Chung L, Fiorentino D. Digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2006; 5: 125–128.

10. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1994; 120: 199–206.

11. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, Beacham JA, Smith RE, Mant TG, Kirby JD. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study. *BMJ.* 1989; 298: 561–564.

12. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 425–434.

13. Hergott I, Riemeeaston G, Hunzelann N, Sunderkotter C. Management of cutaneous vascular complications in systemic sclerosis: experience from the German network. *Rheumatol Int.* 2008; 28: 1023–1029.

14. Gliddon AE, Doré CJ, Black CM, et al. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 3837–3846.

15. Fries R, Shariat K, von Wilmsowky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation.* 2005; 112: 2980–2985.

16. Gore J, Silver R. Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 1387.

17. Launay D, Diot E, Pasquier E, et al. Bosentan for treatment of active digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Presse Med.* 2006; 35: 587–592.

18. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, et al. EULAR Co-Authors. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 620–628.

19. Leask A. The role of endothelin-1 signaling in the fibrosis observed in systemic sclerosis. *Pharmacol Res.* 2011; 63: 502–503.

20. King TE Jr, Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, Valeyre D, Leconte I, Morganti A, Roux S, Behr J. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184: 92–99.

21. Arinsoy T, Derici U, Yuksel A, Reis KA, Sindel S. Cyclosporine – a treatment and a rare complication: Raynaud's phenomenon. *Int J Clin Pract.* 2005; 59: 863–864.

Článek přijat redakcí: 3. 12. 2012

Článek přijat po přepracování: 11. 2. 2013

MUDr. Tomáš Soukup, PhD.

2. interní gastroenterologická klinika
Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK Praha
v Hradci Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
soukutom@fnhk.cz