

## SZEMÉSZETI ÉS BŐRGYÓGYÁSZATI ELTÉRÉSEK SPONDYLARTHROPATHIAKBAN

**Szántó Sándor dr.**

*DEOEC, Belgyógyászati Intézet,  
Reumatológiai Tanszék,  
Debrecen*

A szeronegatív spondylarthropathiák közé tartozó spondylitis ankylopoeticához, arthritis psoriaticához, reaktív arthritisekhez, a gyulladásos bélbetegségekkel asszociált arthritisekhez és a nem differenciált spondylarthropathiákhoz számos közös extraartikuláris tünet társulhat, amelyek közül gyakoriságuk, súlyosságuk és potenciális szövődményeik miatt a szemészeti és kisebb mértékben a bőrgyógyászati kórképek kiemelkednek. A leggyakrabban spondylitis ankylopoeticát kísérő akut anterior uveitis akár a mozgásszervi gyulladásos tüneteket is megelőzheti, a társszakták együttműködését szükségessé tevő korai agresszív kezelése a beteg látásának irreverzibilis károsodását előzheti meg. Terápiájában a helyi kezeléssel kívül az elmúlt években terjedt el a methotrexate és sulfasalazine alkalmazása, és a hagyományos kezelésre rezisztens eseteknél a TNF- $\alpha$ -gátlók biztosíthatják a jövőben a javulást. A bőrtünetek közül a gyulladásos bélbetegségekhez társuló arthritisekkel együtt megjelenő erythema nodosum és pyoderma gangrenosum, míg a reaktív arthritiseket kísérő keratoderma blennorrhagicum és balanitis circinata következményeinek súlyossága és gyakorisága elmarad a szemészeti szövődményeitől, ugyanakkor korai helyi és lokális terápiára rezisztens esetekben szisztémás kezelésük sok kellemetlenségtől szabadítja meg a betegeket.

A szeronegatív spondylarthropathiák (SNSA-k) többé-kevésbé hasonló klinikai tulajdonságokkal, genetikai háttérrel és radiológiai eltérésekkel jellemezhető reumatológiai betegségcsoportot képviselnek, amelyek közé a spondylitis ankylopoetica (SPA), az arthritis psoriatica (APs), a reaktív arthritisek (ReA), a gyulladásos bélbetegségekhez társuló arthritisek és a nem differenciált spondylarthropathiák sorolhatók. A felsorolt kórképek közös jellemzőjeként az egyes betegekben spondylitis, dominálónan alsó végtagi aszimmetrikus arthritis, mucocutan vagy bőrgyógyászati eltérések, és szemészeti elváltozások fordulhatnak elő változatos variációban (1). Az említett szemészeti és bőrgyógyászati eltérések egyrészt – utalva a betegségcsoportra – elősegíthetik a kórképek korai diagnózisát, amely a rendelkezésre álló terápiás lehetőségek bő-

vülésével az elmúlt évtizedben egyre fontosabbá vált, másrészt pedig olyan kórállapotot jelentenek, amelyek korai – a társszaktákkal való konzultációt szükségessé tevő – kezelése számos irreverzibilis elváltozás kialakulását akadályozhatja meg.

Az SNSA-k korai diagnózisa nagy kihívást jelent mind az alapellátásban, mind pedig a reumatológiai szakrendelésen dolgozó orvosok számára. A sokszor lappangva kezdődő betegségek diagnózisa az első tünetek megjelenését követően gyakran csak évekkel később szünetlik meg, amikor korai terápiás beavatkozásra már nincs lehetőség. Az SNSA-k korai felismeréséhez gyakran nem szükséges a pontos diagnózis (pl. SPA) felállítását, az ún. nem differenciált spondylarthritist, mint korai entitás megteremtését a feltételét a beteg további gondozásának és kezelésének (2). Az SPA és



az uveitis szoros kapcsolatára és a szemészeti tünet korai diagnózisban betöltött szerepére utal az a tény, hogy az uveitis, mint első klinikai tünet észlelése esetén SPA fennállásának valószínűsége 15%, de ha az uveitis akut anterior formában észlelhető, ez az arány már 30-50%, és ha még ehhez HLA-B27 pozitívítás is társul, akkor 84-90%. Ugyanez az arány reaktív arthritis vonatkozásában 3%, de akut anterior uveitis esetén 5-10%. Jóval enyhébb kapcsolat figyelhető meg az elsőként jelentkező uveitis és APs esetén, ahol az uveitis csak kb. 1%-ban jelez társuló APs-t, ennek megfelelően a szemészeti tünetek csak jóval kisebb segítséget adnak az APs korai diagnózisához (3).

### AZ UVEITISEK SZERONEGATÍV SPONDYLARTHROPATHIÁKBAN

Az SNSA-k egyik leggyakoribb extraartikuláris szövődményét az uveitisek alkotják. A nagy beteganyagokon történő követéses vizsgálatok arra utalnak, hogy az SPA-s betegek körében az akut anterior uveitisek fordulnak elő a leggyakrabban (a betegek 15-20%-a). A szemészeti gyulladásra hajlamos betegek között többéves követés során gyakran figyelnek meg fellángolásokat (4). Az 1385 beteget tartalmazó Spanyol Nemzeti Regiszterben 16%-osnak találták az uveitis előfordulását az SPA-s és nem differenciált SNSA-s betegek körében (5). Az SNSA betegségkörbe sorolt kórképek esetén kisebb betegszámot felölelő vizsgálatokban SPA-ban 20-40%, reaktív arthritisben 12-37%, APs-ban 7-16%, enteropathias arthritisekben 2-9% volt az uveitis gyakorisága (3, 6). Mint az adatokból látható, az akut anterior uveitis és az SPA társulása a leggyakoribb. Ezért szemészetten rekurrens akut anterior uveitissel kezelt betegek esetén mindenképpen javasolt reumatológiai konzultáció, ennek során pedig a fizikális vizsgálaton kívül betekintő sacroiliacalis röntgenvizsgálat és HLA-B27 meghatározás végzése.

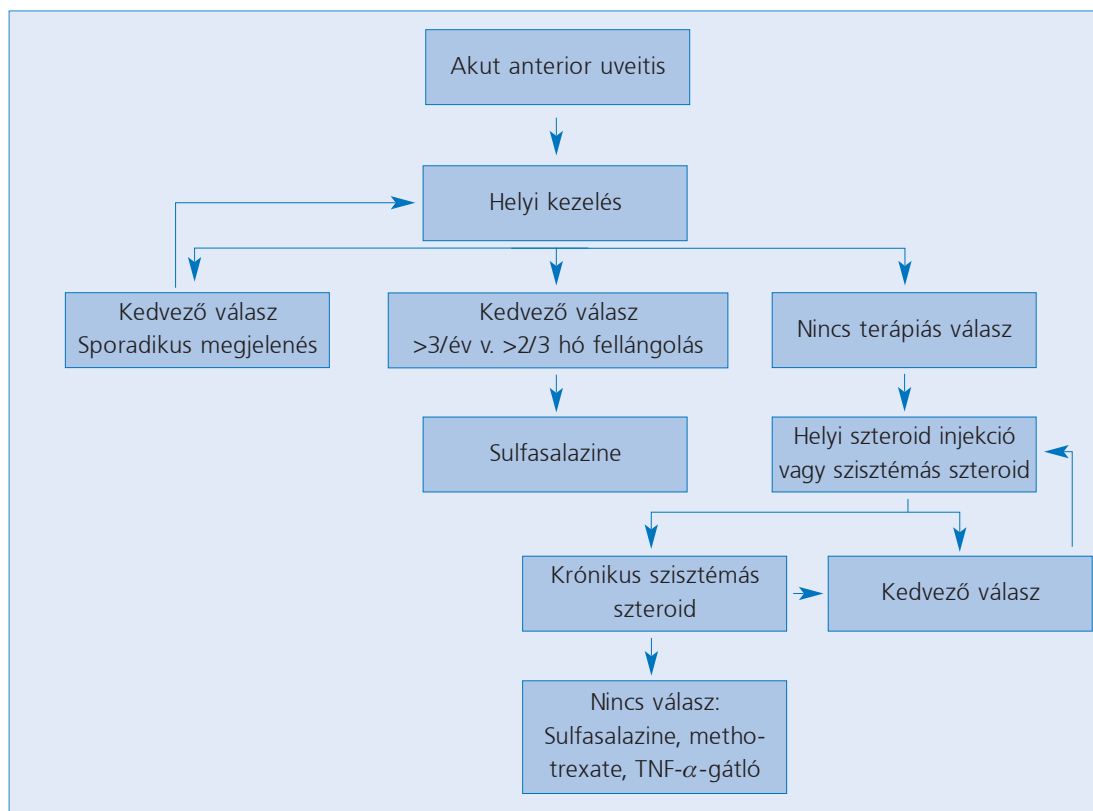
Akut uveitistről abban az esetben beszélhetünk, ha az 3 hónapnál rövidebb ideig tart. A krónikus uveitisek 3 hónapnál hosszabb lefolyásúak, míg a rekuráló formákra az a jellemző, hogy a fellángolás egy korábbi gyulladási epizód teljes remissziója után alakul ki. Az uveitisekre általában jellemző a szem vörössége, fájdalom, a fényérzékenység, homályos látás, a látómezőben észlelt úszkáló fol-

tok és romló látás. A tünetek hirtelen jelenhetnek meg, és gyors romlást mutathatnak, érinthetik egyik vagy mindkét szemet. Bilaterális formánál egyidőben jelentkeznek a tünetek mindkét szemben, de unilaterális forma esetén is megjelenhet a gyulladás a másik szemben is a későbbiekben. Akut formában a tünetek rendszerint súlyosabbak, de a krónikus forma is sok panaszt tud okozni, és nem megfelelő kezelés esetén mindkét forma a látás elvesztéséhez vezethet. A gyakoribb anterior uveitis az irist és a ciliaris test gyulladását okozza (iritis vagy iridocyclitis), a posterior forma a choroideat és progresszió esetén a retinát (choroiditis vagy retinohoroiditis) is érinti. A posterior uveitis jóval ritkábban fordult elő SNSA-ban.

Míg az anterior uveitisek esetén egyértelműnek tűnik az SNSA-kra általánosságban jellemző HLA-B27 asszociáció, addig a posterior formákban erre inkább csak egyedi közlések vannak (7). Az akut anterior uveitis patogenezisében a genetikai háttér (HLA-B27 jelenléte) és a környezeti tényezők (rendszerint dysenteriat okozó Gram-negatív bakteriális fertőzés, mint *Shigella*, *Salmonella* vagy *Yersinia*) együttes hatása tételezhető fel. Az uveitis létrejöttében az említett kórokozók közül leginkább a *Salmonella typhimurium* oki szerepe merült fel, ugyanis az infekciót követően felnőttek esetén több mint 40%-ban, míg gyermekeknél 20%-ban alakultak ki ízületi panaszok. A gyermekek 34%-ában pedig párhuzamosan szemészeti eltérések is megjelentek (8). Míg ez a kapcsolat reaktív arthritis esetén nyilvánvaló (9), ugyanakkor SPA vonatkozásában – éppen a kezdeti tünetek bizonytalansága és a hosszú betegségfolyás miatt – sokkal kevésbé bizonyítható.

Az SNSA-khoz társuló szemészeti gyulladások, ezen belül is a leggyakoribb uveitisek akár a beteg látásának elvesztésével is járhatnak. A kórképek kezelése szemész szakorvos feladata, de a szintén használható többféle szisztémás immunoszuppresszív kezelés gyakran szükségessé teszi a reumatológiai konzultációt és a házi orvosi kontrollokat, amely a társszakmákban dolgozó orvosok számára is fontosá teszi a terápia legfontosabb irányelveinek ismeretét. A leggyakoribb akut anterior uveitis kezelési sémája az 1. ábrán látható. Az esetek többsége helyi kezelésre jól reagál. A súlyosabb formák intraocularis szteroid injekciót vagy szisztémás szteroidkezelést igényelnek. Amennyiben a folyamat krónikussá

## HATÁRTERÜLETI KÓRKÉPEK



1. ábra:  
Az akut anterior  
uveitis kezelési  
sémája

válk vagy komoly mellékhatás veszélyével járó tartós nagy dózisu szteroidkezelést tesz szükségessé, egyéb, részben a szteroid spórolás céljából adott immunoszuppresszív szer, így pl. methotrexat alkalmazható. Az ún. biológiai terápiás (TNF- $\alpha$ -gátló) készítmények bevezetése az SNSA-k kezelésében nemcsak az ízületi eltérések vonatkozásában, hanem az uveitisek esetén is forradalmasította a gyógyszeres beavatkozási lehetőségeket, bár a szer önmagában szemészeti indikációban nincs törzskönyvezve hazánkban. A TNF- $\alpha$ -gátlók rendszerint akkor is hatásosan csökkentik a tüneteket és a szövödmények veszélyét, amikor a fent említett kezelési eljárások hatástalannak bizonyultak. Az egyes készítmények uveitisben észlelt hatékonyságában ugyanakkor jelentős különbségek észlelhetők. A kiméra (influximab) és teljesen humán (adalimumab) monoklonális antitestek látványosan csökkentik az uveitises fellángolások számát, míg a szolubilis receptor fúziós protein (etanercept) az SNSA-k okuláris manifesztációinak kezelésében kifejtett hatása kérdéses. Nagyszámú betegen vizsgálva független közlemények a TNF- $\alpha$ -gátló kezelés alkalmazása előtt az uveitises epizódok számát 10-50/100 betegév körülnek találták (10, 11). Retrospektív vizsgálatban elemezve a TNF- $\alpha$ -gátló kezelés uveitis fellángolására kifejtett hatását megállapítható volt, hogy az

etanercept nem csökkentette a gyulladós epizódok gyakoriságát (54,6 vs. 58,5/100 betegév a kezelés előtt és után), az influximab kezelés mellett a fellángolások aránya jelentősen csökkent (47,4 vs. 9,0/betegév), míg az adalimumab teljesen megszüntette az uveitises epizódokat (60,5 vs. 0/100 betegév) (10). Egy másik tanulmány az influximab és az etanercept kezelésnek az uveitis fellángolásokra kifejtett hatását hasonlították össze a rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján. A TNF- $\alpha$ -gátlóval kezelt betegek között jóval kevesebb volt a fellángolások száma, mint az ilyen kezelésben nem részesültek között (6,8 vs. 15,6/100 betegév). A két szer hatását összevetve megállapítható volt, hogy az etanercept is szignifikánsan csökkentette a fellángolások számát, a kedvező hatás azonban influximab kezelésnél jelentősebb volt (7,9 vs. 3,4/100 betegév) (11).

A TNF- $\alpha$ -gátló kezelés új kihívásokat is jelentett a szemészeti elváltozásokkal kapcsolatosan. Esetleírások vannak arról, hogy etanercept kezelés kapcsán a szemben granulomatózus gyulladás jelentkezett, amelyet *Mycobacterium tuberculosis* okozott (12), másrészt influximab kezelés során került leírásra *Staphylococcus aureus* okozta orbitalis cellulitis (13). A fenti esetek előfordulása nem összevethető a TNF- $\alpha$ -gátlók által hozott terápiás előrelépéssel, ugyanakkor fel-



hívják a figyelmet a tervezett kezelés előtti elővigyázatosság szükségességére. Ugyancsak fokozott figyelem szükséges az SNSA-s betegek szemészeti műtete során. Cataracta műtétet követően nagyobb számban figyeltek meg komplikációt, összehasonlítva a szemészeti gyulladásban nem szenvedő SNSA-s betegekkel (14).

## BÖRGYÓGYÁSZATI KÓRKÉPEK SZERONEGATÍV SPONDYLARTHROPATHIAKBAN

Az SNSA-khoz társuló bőrgyógyászati kórképek gyakorisága jóval kisebb, mint az uveitiseké. A gyulladásos bélbetegségekhez, így leggyakrabban a colitis ulcerosához és a Crohn-betegséghez egyaránt társulhat arthritis és spondylitis, mint az SNSA részjelensége, valamint erythema nodosum és pyoderma gangrenosum.

A pyoderma gangrenosum fekélyekkel járó, nem infekciózus jellegű neutrophil dermatosis, amely colitis ulcerosában szenvedő betegek 1-10%-ában, Crohn-betegek körében pedig 0,5-20%-ban fordul elő (15). Férfiakat és nőket egyenlő arányban érinti a betegség, rendszerint a 25-55 éves kor között. Arthritis-es tünetekkel a betegség ulceratív vagy pustulosus formája társul, a bőrtünetek akár gyulladásos bélbetegség tünete előtt, alatt és után is jelentkezhetnek. Mivel a gyulladásos bélbetegség tünete nem feltétlenül párhuzamos az ízületi gyulladások súlyosságával, így a pyoderma gangrenosum kialakulása sem mutat szoros párhuzamot az ízületi tünetekkel (16). A pyoderma gangrenosum fájdalommal kezdődik, amelyet pustula kialakulása és gyors kifehélyesedés követ. A steril purulens centrumot kékes színezetű bőr veszi körül. A kórkép általában az alsó végtagot érinti, de bármely bőrterületen előfordulhat, kiváltásában akár kis sérülések is szerepet játszhatnak. A betegség diagnózisa kizárásos, bőrgyógyász feladata, szifiliszt, jód- vagy brómmérgezést, pókcsípést kell az anamnézis, míg baktérium, mycobaktérium vagy gombafertőzést a tenyésztéses vizsgálatok alapján kizárni. Szöveti vizsgálat centrálisan neutrofil, míg perifériásan limfociták infiltrációt mutat (16). A kórkép kezelése részben a pyoderma gangrenosumra, részben pedig a háttérben álló kórképre (pl. gyulladásos bélbetegség) irányul. A lokális kezelés részben a klasszikus bőrgyógyászati beavatkozá-

sok mellett a lézió körüli szteroid infiltrációt is magában foglalja (17), míg a szisztémás kezelésként kortikoszteroid (18), vagy szteroid refrakter esetekben cyclosporin-A adása javasolt (18). A sulfasalazine kezelés hatékonyságát pyoderma gangrenosumban szintén igazolták, s a gyógyszer kedvező hatása gyulladásos bélbetegségekben és perifériás arthritisekben is jól ismert, ennek alapján – kedvező mellékhatásprofilját is figyelembe véve – jól használható szer a pyoderma gangrenosummal és perifériás ízületei érintettséggel társult gyulladásos bélbetegséghez társuló SNSA-k kezelésében. Ugyancsak látványos eredmény érhető el az említett társult betegségek kezelésében TNF- $\alpha$  elleni monoklonális antitestekkel (influximabbal és adalimumabbal), ráadásul ezek a biológiai terápiás készítmények az SNSA-k axiális manifesztációjára is látványos hatással vannak (19).

Az erythema nodosum, a gyulladásos bélbetegségekhez, így az SNSA-khoz társuló bőrelváltozások másik formája, amely a gyulladásos bélbetegségben szenvedők kb. 10%-ában jelenik meg. Gyakrabban társul colitis ulcerosához mint Crohn-betegséghez és nőknél 3-6-szor gyakrabban fordul elő, mint férfiakban (20). Az erythema nodosumra többszörös, kétoldali, szimmetrikus, fájdalmas, vörös, kb. 1-5 cm átmérőjű csomók kialakulása jellemző, amelyek leggyakrabban a lábszárak feszítő felszínén jelennek meg. Szisztémás tünetként láz, ízületi fájdalom, fáradékonyság társul hozzá (20). A bőrtünetek általában a bélbetegség fellángolásával párhuzamosan jelentkeznek, bár laza kapcsolatot mutatnak annak súlyosságával vagy kiterjedésével (21).

Az erythema nodosum általában 3-6 hét alatt önmagától is gyógyul, hegeképződés nélkül. A rekuráló kórlefolyás ritka, ha mégis előfordul a társuló kórképpel mutat párhuzamot. Terápiájában a háttérben álló betegség kezelése az elsődleges, ennek és a szupportív kezelésnek (ágynyugalom, láb felpolcolása) rendszerint kedvező a hatása (22). A bőrfolyamatra a nemszteroid-gyulladáscsökkentők is kedvező hatással bírnak, de ha a gyulladásos bélbetegséggel való társulás egyértelmű, akkor az NSAID-kezelés kontraindikált, mivel elősegítheti a bélbetegség exacerbációját. Ugyancsak kedvező a hatása a bőrbetegségre és a gyulladásos bélbetegségre a szisztémás szteroidoknak is, de alkalmazásuknak a tartós kezelés során felszínre jövő mellékhatások szabnak határt.



A ReA-ekkel társultan igen ritkán fordul elő a keratoderma blennorrhagicum és a balanitis circinata. A keratoderma blennorrhagicum a tenyéren és a talpon pustulák képződésével jár, amelyek beszáradva hiperkeratikus plakkokká alakulnak át. A kórkép rendszerint fiatal férfiakban jön létre. A balanitis circinata a glans penisén hámfosztott területek kialakulása jellemző, amelyek helyét karéjzott, hámló plakkok veszik át. Ezen bőrbetegségek igen kis gyakoriságuknál fogva a napi orvosi tevékenységben csak ritkán

okoznak problémát. Terápiájában a helyi kezelés az elsődleges, gyulladáscsökkentő vagy bázisterápiás kezelés csak elhúzódó kórfolyamatok mellett jön szóba (23).

Ezen összefoglalással az orvosi köztudatban még nem elég széles körben elterjedt SNSA fogalomkörre és az ehhez társuló bőrgyógyászati és szemészeti szövődményekre szerettem volna felhívni a figyelmet, sugallva a társuló kórképek diagnosztikában betöltött szerepét és utalva azok komplex, a társszakmák együttműködését igénylő kezelési lehetőségeire.

## IRODALOM

1. Khan MA, van der Linden SM. A wider spectrum of spondyloarthropathies. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20 (2): 107–113.
2. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005; 52 (4): 1000–8.
3. Banares A, Hernandez-Garcia C, Fernandez-Gutierrez B, et al. Eye involvement in the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24 (4): 771–784, IX.
4. Sampaio-Barros PD, Conde RA, Bonfiglioli R, et al. Characterization and outcome of uveitis in 350 patients with spondyloarthropathies. *Rheumatol Int* 2006; 26 (12): 1143–6.
5. Collantes E, Zarco P, Munoz E, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46 (8): 1309–1315.
6. Edmunds L, Elsworth J, Calin A. New light on uveitis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1991; 18 (1): 50–52.
7. Anshu A, Chee SP. Posterior scleritis and its association with HLA B27 haplotype. *Ophthalmologica* 2007; 221 (4): 275–278.
8. Lee AT, Hall RG, Pile KD. Reactive joint symptoms following an outbreak of *Salmonella typhimurium* phage type 135a. *J Rheumatol* 2005; 32 (3): 524–527.
9. Sieper J, Braun J, Kingsley GH. Report on the Fourth International Workshop on Reactive Arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (4): 720–734.
10. Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (12): 1631–634.
11. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (8): 2447–51.
12. Fonollosa A, Segura A, Giralt J, et al. Tuberculous uveitis after treatment with etanercept. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245 (9): 1397–1399.
13. Roos JC, Ostor AJ. Orbital cellulitis in a patient receiving infliximab for Ankylosing spondylitis. *Am J Ophthalmol* 2006; 141 (4): 767–769.
14. Jurowski P, Gos R, Kaszuba-Bartkowiak K, et al. Comparative analysis of the eye function and complications after removal of complicated cataract due to uveitis and senile cataract. *Klin Oczna* 2005; 107 (7–9): 421–425.
15. Lebowitz M, Lebowitz O. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4 (2): 142–8.
16. Powell FC, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34 (3): 395–409.
17. Jennings JL. Pyoderma gangrenosum: successful treatment with intralesional steroids. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9 (4): 575–580.
18. Chow RK, Ho VC. Treatment of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34 (6): 1047–1060.
19. Tutuncu Z, Morgan GJ, Jr., Kavanaugh A. Anti-TNF therapy for other inflammatory conditions. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (6 Suppl 28): S146–S151.
20. White JW, Jr. Erythema nodosum. *Dermatol Clin* 1985; 3 (1): 119–127.
21. Fox MD, Schwartz RA. Erythema nodosum. *Am Fam Physician* 1992; 46 (3): 818–822.
22. Brodell RT, Mehrabi D. Underlying causes of erythema nodosum. Lesions may provide clue to systemic disease. *Postgrad Med* 2000; 108 (6): 147–149.
23. Florell SR, Krueger GG, Egan CA. Keratoderma blennorrhagicum. *N Engl J Med* 2003; 349 (24): 2367–2368.