

PRIKAZ BOLESNICE S REUMATOIDNIM ARTRITISOM I VIŠESTRUKIM OSTEOPOROTSKIM PRIJELOMIMA

PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND MULTIPLE OSTEOPOROTIC FRACTURES – A CASE REPORT

MATEJA KISIĆ¹, VINKA VUKOSAV¹, ANA MARIJA VALETIĆ¹,
MELANIE-IVANA ČULO², JADRANKA MOROVIĆ-VERGLES²

Deskriptori: Reumatoidni artritis – farmakoterapija, komplikacije; Osteoporoza – farmakoterapija, komplikacije, patofiziologija; Osteoporotski prijelomi – etiologija; Prijelomi rebara – etiologija; Antireumatici – terapijska primjena; Glukokortikoidi – neželjeni učinci, terapijska primjena; Infliksimab – terapijska primjena; Koštana gustoća; Densitometrija

Sažetak. Bolesnici s reumatoidnim artritismom imaju povišen rizik od razvoja osteoporoze i osteoporotskih prijeloma. Više čimbenika utječe na gubitak koštanog tkiva u bolesnika s reumatoidnim artritismom, primjerice, kronična upala, primjena glukokortikoida i tjelesna neaktivnost. U radu je prikazana bolesnica s višegodišnjim reumatoidnim artritismom u koje su se razvili prijelomi više rebara. Bolesnica je prethodno liječena metotreksatom, sulfasalazinom, glukokortikoidima i biološkim lijekom infliksimabom. Nakon isključenja malignoma kao uzroka višestrukih prijeloma zaključeno je da se radi o osteoporotskim prijelomima rebara pa je nastavljeno liječenje osteoporoze i osnovne bolesti. Prikaz bolesnice upozorava na važnost liječenja i kontrole reumatoidnog artritisa u skladu s principom liječenja prema zadanim cilju (engl. *treat to target* – T2T) da bi se smanjio utjecaj aktivne bolesti na nastanak / progresiju osteoporoze.

¹Zavod za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb (Mateja Kisić, dr. med.; Vinka Vukosav, dr. med.; Ana Marija Valetić, dr. med.),

²Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagre-

bu, KB Dubrava, Zagreb (Melanie-Ivana Čulo, dr. med.; prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Kisić, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb; e-mail: kisic.mateja@gmail.com

Primljeno 4. siječnja 2018., prihvaćeno 5. rujna 2018.

Descriptors: Arthritis, rheumatoid – complications, drug therapy; Osteoporosis – complications, drug therapy, physiopathology; Osteoporotic fractures – etiology; Rib fractures – etiology; Antirheumatic agents – therapeutic use; Glucocorticoids – adverse effects, therapeutic use; Infliximab – therapeutic use; Bone density; Densitometry

Summary. Patients with rheumatoid arthritis have increased risk for the development of osteoporosis and osteoporotic bone fractures. There are several risk factors, including chronic ongoing inflammation, glucocorticoid therapy, and immobility due to joint deformations. Here we present a patient with longstanding rheumatoid arthritis that developed spontaneous rib fractures. The patient was previously treated with methotrexate, sulfasalazine, glucocorticoids, and lastly with a biologic disease-modifying antirheumatic drug infliximab. After the exclusion of malignant etiology of multiple fractures we concluded that the patient had osteoporotic fractured ribs and we continued treatment of osteoporosis and treatment of rheumatoid arthritis. This shows the importance of employing the treat-to-target strategy while treating patients with rheumatoid arthritis to prevent the influence of active disease on osteoporosis formation and prevent joint damage and immobility to overall prevent or postpone the development of osteoporosis.

Liječ Vjesn 2018;140:257–260

Reumatoidni artritis (RA) kronična je autoimunosna bolest nepoznate etiologije koja se očituje ponajprije upalom ovojnice zglobova. Ako se ne liječi, dovodi do strukturnih oštećenja zglobova i gubitka funkcije. Učestalost je RA oko 1 %, a oko tri puta češće javlja se u žena.¹ Glavni ciljevi liječenja RA jesu postizanje remisije ili najniže aktivnosti bolesti i sprječavanje (ili zaustavljanje) strukturnih oštećenja zglobova.² Prema preporukama Hrvatskoga reumatološkog društva (HRD) i Europske lige protiv reumatizma (engl. *European League Against Rheumatism* – EULAR), liječenje se temelji na principu liječenja prema zadanom cilju (engl. *treat to target* – T2T). Aktivnost bolesti procjenjuje se s pomoću indeksa DAS 28-CRP ili DAS 28-SE. U liječenju se primjenjuju nesteroidni antireumatici (NSAR), glukokortikoidi (GK) i lijekovi koji modificiraju tijek bolesti – DMARDs (engl. *Disease-modifying antirheumatic drugs*) u koje ubrajamo sintetske, sintetske ciljane, biološke i bioslične lijekove.^{3,4}

Bolesnici s RA imaju povišen rizik od razvoja osteoporoze i posljedičnih osteoporotskih prijeloma.⁵ Neka klinička istraživanja pokazala su da je učestalost osteoporoze u bolesnika s reumatoidnim artritisom dva puta češća nego u zdrave populacije.⁶ Više čimbenika utječe na gubitak koštano tkiva u bolesnika s RA – od kronične upale, primjene glukokortikoida do tjelesne neaktivnosti.⁷

U ovom radu prikazali smo bolesnicu s RA u koje je tijekom liječenja došlo do višestrukih prijeloma rebara.

Prikaz bolesnice

Bolesnica, rođenoj 1950. godine, u 38. je godini dijagnosticirana RA. Od anamnestičkih podataka izdvajamo laminektomiju zbog hernijacije diska u području kralježaka L4 / L5 i L5 / S1 te arterijsku hipertenziju dijagnosticiranu u 60. godini života. Od postavljanja dijagnoze bolesnica je liječena metotreksatom (MTX) u dozi od 15 mg na tjedan, a nakon tri godine u terapiju je uveden i sulfasalazin (SSZ) u dozi od 2 grama (2 × 2 tablete od 500 mg) na dan uz povremenu primjenu GK u epizodama aktivne bolesti. Zbog izostanka odgovora na primijenjenu terapiju (DAS 28-CRP 5,59; HAQ 2,625) i potrebe primjene visokih doza GK (Medrol od 12 mg s postupnom redukcijom) u rujnu 2008. godine odlučeno je da treba uvesti lijek infliximab u dozi od 3 mg/kg uz nastavak MTX-a u dozi od 20 mg jedanput na tjedan i SSZ-a u dozi od 1000 mg dvaput na dan. Ovom terapijom postignuto je znatno smanjenje aktivnosti bolesti (DAS 28-CRP 3,73;

HAQ 1,375). Krajem 2010. godine bolesnica je samoinicijativno iz terapije izostavila SSZ, a od rujna 2015. snižena je i doza MTX-a na 10 mg jedanput na tjedan.

Od 2005. godine, zbog osteoporoze (denzitometrija: T-zbroj L1 / L4 = -2,6; lijevi kuk = -2,7), uveden je alendronat u dozi od 70 mg jedanput na tjedan uz vitamin D3 i kalcijev karbonat. U srpnju 2011. godine kontrolnom denzitometrijom utvrđena je osteopenija (T-zbroj L1 / L4 = -1,7; lijevi kuk = -2,1; desni kuk = -1,8). Nakon šest godina terapije alendronatom, a s obzirom na nalaz kontrolne denzitometrije i izostavljanje glukokortikoida iz terapije, odlučeno je da se liječenje nastavi samo kalcijevim karbonatom i vitaminom D3.

Zbog intenzivnog kašlja i suspektinoga pneumoničnog infiltrata na plućima u veljači 2016. godine bolesnica je hospitalizirana u vanjskoj ustanovi kada su utvrđeni prijelomi šestog i sedmog rebra lijevo te šestoga desno. Liječena je moksifloksacinom uz kliničko poboljšanje. Zbog sumnje na patološki prijelom učinjena je obrada u Dnevnoj bolnici našeg Zavoda u ožujku 2016. Prekinuta je primjena biološkog lijeka i liječenje je nastavljeno s MTX-om u dozi od 12,5 mg jedanput na tjedan uz uključivanje metilprednizolona u niskim dozama. MSCT-om toraksa potvrđeni su prijelomi šestog i sedmog rebra lijevo te šestog rebra desno uz stvaranje kalusa. Nalaz denzitometrije upućivao je na osteopeniju u području kralježnice (T-zbroj L1 / L4 = -1,71; L1 = -2,04) i lijevog kuka (T-zbroj = -2,33) te osteoporozi u vratu lijeve bedrene kosti (T-zbroj = -3,06). Scintigrafijom kostiju nađena su patološka nakupljanja aktivnosti radiofarmaka, najintenzivnije u 7. i 8. rebru lijevo, zatim u 3., 6., 8. i 9. rebru desno te nešto slabija nakupljanja u 4. i 5. rebru lijevo koja su bila suspektna na mogući metastatski proces. Daljnjom opsežnom obradom koja je uključila MSCT abdomena, ginekološki pregled, mamografiju, ultrazvučni pregled vrata, tumorske markere, gastroskopski, kolonoskopski te dermatološki pregled s ekscizijom displastičnog madeža nije nađen primarni maligni proces. Radi razrješenja uzroka prijeloma rebara učinjena je i resekcija sedmoga lijevog rebra (koje je, prema MSCT-u i scintigrafski, bilo bitno promijenjeno). Patohistološkom analizom nisu nađene maligne stanice, hematopoeza je očuvana i nađen je reaktivni limfatički infiltrat uz do 20% plazma-stanica. Imunohistokemijskom reakcijom na lake lance kappa i lambda nisu nađene znatne promjene u omjeru koje bi govorele za monotipsku ekspresiju (uz napomenu da imunohistokemijske pretrage nisu u cijelosti vjerodostojne

zbog postupka dekalcinacije kosti). Imunofiksacijom seruma nisu nađeni monoklonski imunoglobulini, a omjer kappa i lambda-lanaca u serumu bio je uredan uz neznatno veći omjer kappa-lanaca u urinu. Citološkom analizom punktata koštane srži nisu nađene umnožene plazma-stanice (4%). Konzultiran je hematolog koji u tom trenutku nije našao kriterije za dijagnozu monoklonske limfoproliferativne bolesti te je preporučio godišnje praćenje. Na temelju učinjene dijagnostičke obrade u bolesnice je isključena maligna bolest kao uzrok prijeloma. Zbog osteoporotskih prijeloma rebra liječenje je započeto risedronatom u dozi od 35 mg jedanput na tjedan tijekom 9 mjeseci, a lijek je zbog mučnine i boli u trbuhu zamijenjen ibandronatom u dozi od 150 mg jedanput na mjesec. S obzirom na to da je nakon prekida liječenja infliksimabom došlo do egzacerbacije RA (DAS 28-CRP 6,15; HAQ 2,5), lijek je ponovo uveden. Cijelo vrijeme nastavljeno je liječenje MTX-om uz povišenje doze na 12,5 mg jedanput na tjedan te kratkotrajno uvođenje GK u dozi od 16 mg s postupnom redukcijom. Nakon tri mjeseca postignuta je remisija bolesti (DAS 28-CRP 2,25; HAQ 1,75). Tri mjeseca poslije zbog novonastalih boli u leđima učinjena je magnetska rezonancija lumbosakralne kralježnice kojom je utvrđena osteoporotska kompresivna fraktura kralješka L4. Učinjena je laboratorijska obrada kojom su ustanovljene uredne vrijednosti kalcija i fosfora u serumu. Radi liječenja teške osteoporoze s posljedičnim višestrukim prijelomima rebra i novonastalim prijelomom lumbalnog kralješka odlučili smo uvesti denosumab supkutano svakih šest mjeseci, uz nastavak liječenja RA infliksimabom i MTX-om u dozi od 12,5 mg na tjedan.

Rasprava

Više čimbenika utječe na gubitak koštanog tkiva u bolesnika s RA, između ostalog kronična upala,⁸ primjena GK i tjelesna neaktivnost.⁷ Upalni citokini u RA, poput IL-1, IL-6 i TNF- α , mogu uzrokovati abnormalnu produkciju osteoklasta te tako poremetiti homeostazu između resorpcije i nastanka kostiju.⁹⁻¹¹ Aktivirani T-limfociti otpuštaju RANKL (engl. *Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand*) za koji se smatra da potiče diferencijaciju sinovijalnih makrofaga u osteoklaste i tako dovodi do gubitka kosti.^{12,13} Osteoblasti, također, stvaraju i na svojoj membrani izražavaju RANKL koji se veže i djeluje na aktivator receptora NF- κ B, odnosno RANK (engl. *Receptor activator of nuclear factor- κ B*) što se nalazi na osteoklastima te tako aktivira diferencijaciju osteoklasta i njihovu funkciju.¹⁴ Nadalje, glukokortikoidi potiču gubitak mineralne gustoće kostiju.¹⁵ Visoke razine RANKL-a zabilježene su u žena u ranoj menopauzi kada dolazi do sniženja razine estrogena te pojačane razgradnje i brzoga gubitka kosti.¹⁴ U RA različiti hormoni i proupalni citokini djeluju na osteoklaste putem signalnog puta RANKL / RANK zbog čega dolazi do lokalne razgradnje kostiju.¹⁴ Dosadašnja klinička istraživanja nisu upozorila na povišeni rizik od osteoporoze i osteoporotskih prijeloma u bolesnika s RA liječenih MTX-om.¹⁶

Inhibitori TNF- α , etanercept i adalimumab, omogućuju uspješnu kontrolu upale bez posljedica na remodeliranje kostiju.^{17,18} Bolesnica u našem prikazu liječena je inhibitorom TNF- α infliksimabom. U dosadašnjim istraživanjima uočena je povezanost liječenja infliksimabom sa smanjenjem gubitka koštane mase. Iako je nekoliko istraživanja

upozorilo na protektivni učinak bioloških lijekova na kost, još nema dovoljno radova o učinku biološke terapije na prijelome kosti.¹⁹ U istraživanju Haugeberga i suradnika pokazan je potencijalni učinak infliksimaba na smanjenje upalnoga gubitka kosti kuka, ali ne i kostiju kralježnice i ručja.²⁰

U prikazane bolesnice bili su prisutni svi rizični čimbenici za razvoj osteoporoze: dugogodišnji RA, primjena GK i nastup menopauze. Nakon šestogodišnjeg liječenja alendronatom i denzitometrijski utvrđenog poboljšanja gustoće kostiju nastavljeno je liječenje samo vitaminom D3 i kalcij karbonatom. U to vrijeme osnovna je bolest bila u remisiji, a glukokortikoidi su izostavljeni iz terapije. Prije navedeni rizični čimbenici, uz nastup menopauze, doveli su do napredovanja gubitka koštane gustoće, što je rezultiralo višestrukim prijelomima kostiju. S obzirom na navedeno, ističemo važnost redovitih kontrola gustoće kostiju (pogotovo u žena) oboljelih od RA. Bitni su izbor odgovarajućeg lijeka i praćenje terapijskog odgovora da bi se spriječilo napredovanje osteoporoze. Nakon zaključene obrade, a zbog nastanka novih prijeloma, u daljnjem liječenju osteoporoze u naše bolesnice odlučili smo se, radi opreza, za primjenu denosumaba, a ne teriparatida (koji je kontraindiciran u bolesnika s malignomom) i daljnje redovite kontrole.

Zaključak

U naše bolesnice radilo se o osteoporotskim prijelomima zbog dugogodišnjeg RA i ostalih čimbenika rizika, uključujući terapiju glukokortikoidima i nastup menopauze. Prikazali smo bolesnicu da bismo istaknuli važnost dobre kontrole osnovne bolesti prema principu *treat to target* te posljedičnog smanjenja utjecaja aktivne bolesti na nastanak, odnosno progresiju osteoporoze i razvoj komplikacije u obliku prijeloma kostiju. Uz kontrolu RA ističemo i važnost redovitoga denzitometrijskog praćenja gustoće kostiju.

Pokrate:

DMARD – engl. *Disease-modifying antirheumatic drugs*
 EULAR – engl. *European League Against Rheumatism*
 GK – glukokortikoidi
 HRD – Hrvatsko reumatološko društvo
 MTX – metotreksat
 NSAR – nesteroidni antireumatici
 RA – reumatoidni artritis
 RANK – engl. *Receptor activator of nuclear factor- κ B*
 RANKL – engl. *Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand*
 SSZ – sulfasalazin
 T2T – engl. *treat to target*

LITERATURA

1. Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Fauci AS. Harrison's Principles of Internal medicine. 16. izd. New York: McGraw-Hill, Medical Pub Division; 2005., str. 1968–1976.
2. Rein P, Mueller RB. Treatment with biologicals in rheumatoid arthritis: An overview. *Rheumatol Ther* 2017;4(2):247–61.
3. Hrvatsko reumatološko društvo. Dostupno na: <http://www.reumatologija.org/Pocetna.aspx>. Datum pristupa: 27. 11. 2017.
4. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW i sur.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7.
5. Kim D, Cho SK, Choi CB i sur. Incidence and risk factors of fractures in patients with rheumatoid arthritis: an Asian prospective cohort study. *Rheumatol Int* 2016;36:1205–14.

6. Lee SG, Park YE, Park SH i sur. Increased frequency of osteoporosis and BMD below the expected range for age among South Korean women with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2012;15:289–96.
7. Xue AL, Wu SY, Jiang L i sur. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(45):e8661.
8. Choi YJ, Chung YS, Suh CH i sur. Trabecular bone score as a supplementary tool for the discrimination of osteoporotic fractures in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2017;19(1):251.
9. Le Goff B, Blanchard F, Berthelot JM i sur. Role for interleukin-6 in structural joint damage and systemic bone loss in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2010;77:201–5.
10. Polzer K, Joosten L, Gasser J i sur. Interleukin-1 is essential for systemic inflammatory bone loss. *Ann Rheum Dis* 2010;69:284–90.
11. Van den Berg WB, van Riel PL. Uncoupling of inflammatory and destructive mechanisms in arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30(5 Suppl. 2):7–16.
12. Sasaki N, Kusano E. Bone and bone related biochemical examinations. Bone and collagen related metabolites. Measurement and clinical role of OPG. *Clin Calcium* 2006;16:956–62.
13. Romas E, Gillespie MT, Martin TJ. Involvement of receptor activator of NFkappaB ligand and tumor necrosis factor-alpha in bone destruction in rheumatoid arthritis. *Bone* 2002;30:340–6.
14. Milas-Ahić J, Prus V, Kardum Z, Kovačević I. Patofiziologija osteoporoze. *Reumatizam* 2014;61(2):65–9.
15. Laan RF, van Riel PL, van Erning LJ i sur. Vertebral osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: effect of low dose prednisone therapy. *Br J Rheumatol* 1992;31:91–6.
16. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS i sur. Effects of low dose methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:1489–94.
17. Wijbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MG i sur. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis* 2009;68:373–6.
18. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW i sur. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443–50.
19. Zerbini CAF, Clark P, Mendez-Sanchez L i sur. Biologic therapies and bone loss in rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int* 2017;28(2):429–46.
20. Haugeberg G, Conaghan PG, Quinn M, Emery P. Bone loss in patients with active early rheumatoid arthritis: infliximab and methotrexate compared with methotrexate treatment alone. Explorative analysis from a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(12):1898–901.