

# Terapia radioizotopowa w leczeniu przewlekłych zapalnych chorób stawów

## Radionuclide therapy of chronic inflammatory joint diseases

### Streszczenie

Choroby stawów są grupą schorzeń, które upośledzają codzienne funkcjonowanie i obniżają jakość życia. Patologie prowadzące do degeneracji stawów mają często nieodwracalny charakter. Wówczas leczenie musi być przeprowadzone na poziomie stawu, aby ograniczyć zwyrodnienie i likwidować ból. W pracy zawarto podstawowe informacje na temat miejscowego leczenia stanów zapalnych stawów za pomocą radioizotopów – metody skutecznej oraz bezpiecznej dla pacjenta.

**Słowa kluczowe:** radiosynovektomia, radioizotopy, choroby zapalne stawów, promieniowanie beta

### Abstract

Joint diseases are the group of disorders that impair patients' everyday activity and decrease the quality of life. Pathologies leading to joint destruction are often irreversible. At that time treatment has to be focused on the level of the joint; it should reduce joint degeneration and eliminate the pain. Basic information about local joint treatment with the use of radionuclides as an effective and safe method, has been presented in the publication.

**Key words:** radiosynovectomy, radionuclides, inflammatory joint diseases, beta radiation

Zatwierdzono do opublikowania: lipiec 2014r.

Choroby narządu ruchu, ze szczególnym wyróżnieniem artropatii, czyli patologii dotyczących stawów, choć nie plasują się w czołowiec stanów zagrażających życiu, tworzą obszerną grupę schorzeń istotnie upośledzających codzienne funkcjonowanie i znacząco obniżających jakość życia. Według danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego z 2009 r. znajdują się na trzecim miejscu wśród najczęstszych chorób powodujących trwałą niezdolność do pracy [1]. Przyczyn chorób reumatycznych można się doszukiwać niezwykle wiele, od patologii ogólnoustrojowych po odczyny miejscowe. Również symptomatologia może być bogata, choć podstawowe objawy – ból i ograniczenie funkcji – są zwykle obecne u każdego chorego na odpowiednim etapie choroby. Istotą schorzenia jest przewlekłe zapalenie tkanek, niszczenie chrząstki stawowej z wtórnymi zmianami w strukturze kości i przerostem błony maziowej stawu. Pierwotne zmiany prowadzące do upośledzenia funkcji stawów mają niejednokrotnie nieodwracalny charakter, więc w pewnych przypadkach leczenie musi

być przeprowadzone na poziomie stawu; powinno dążyć do ograniczenia zapalenia, powstrzymania postępu zwyrodnienia i likwidacji bólu.

Według definicji Europejskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej (EANM – *European Association of Nuclear Medicine*) **radiosynovektomią** (syn.: radiosynowier-tezą, RS) nazywamy metodę leczenia stanu zapalnego błony maziowej stawu z wykorzystaniem zjawiska odbudowy błony maziowej pod wpływem promieniowania jonizującego beta, emitowanego przez radioizotopy, podawane miejscowo w formie iniekcji dostawowej [2,3].

Metoda leczenia stanów zapalnych stawów poprzez niszczenie błony maziowej nie jest nowa. Pierwszy chirurgiczny zabieg tego typu (czyli synovektomia, ponieważ „ektomia” oznacza chirurgiczne usunięcie tkanki) odbył się w 1877 r. i został przeprowadzony przez Volkmana [6]. Następnie wprowadzono synovektomię chemiczną za pomocą kwasu osmowego (1951r.), środków alkilujących, metotrexatu i antybiotyków [6]. Radiofarmaceutyk został po raz

pierwszy podany dostawowo w 1952 r. przez Fellingera chorem na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) [7]. Termin „radiosynowier-teza” został jednak użyty dopiero w 1968 r. przez F. Delbarre [5], dla podkreślenia faktu odnowy maziówki.

### Istota metody

W przewlekłych zapaleniach stawów zmiany patologiczne najwcześniej obejmują błonę maziową [3]. Promieniowanie jonizujące beta wykazuje działanie antyproliferacyjne i przeciwzapalne [4], dochodzi do martwicy skrzepowej synowocytów (makrofagów błony maziowej), które pochłonęły lek. Towarzyszy temu zwiększenie liczby krwinek białych i stężenia białka całkowitego w płynie stawowym. Z czasem następuje wyraźna redukcja liczby i rozmiarów kosmków błony maziowej, oraz dochodzi do postępującego, kilkumiesięcznego procesu włóknienia [3]. Opisane zjawiska pozwalają przywrócić fizjologiczną budowę i właściwości maziówki. Jeśli leczenie zostało zastosowane w odpowiednio wczesnym okresie choroby, nie dochodzi do de-



studentka medycyny Sara Zawadzka  
I Wydział Lekarski,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

dr n. med. Maria Teresa Płazińska  
Zakład Medycyny Nuklearnej  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

struktury struktur stawowych i istnieje możliwość powrotu pełnej funkcji stawu.

Po powierzchniowym znieczuleniu skóry lekarz wykonuje punkcję stawu i podaje 1-3 ml radiofarmaceutyku (objętość zależy od rodzaju stawu), a następnie 0,5-1 ml długo działającego sterydu.

### Radiofarmaceutyki

Radiofarmaceutykami nazywamy substancje złożone z radioizotopu oraz ligandu. Ligand umożliwia swoiste gromadzenie się radiofarmaceutyku w miejscu badanym lub leczonym. W celach leczniczych wykorzystuje się emiter promieniowania cząsteczkowego, przede wszystkim promieniowania beta (zasięg w tkance rzędu kilku milimetrów umożliwia wykorzystanie w terapii miejscowej).

Radiofarmaceutyk musi spełniać odpowiednie kryteria, aby był nie tylko skuteczny, ale i bezpieczny w użyciu. Powinien być emitery promieniowania beta o energii powodującej ablację błony maziowej, bez działania na chrząstkę stawową, mieć wielkość cząstek niepozwalającą na transport układem chłonny (2-5  $\mu\text{m}$ ) oraz ulegać biodegradacji – nie stanowiąc czynnika zapalnego.

Wybór odpowiedniego farmaceutyku zależy od generowanej przez niego energii, zasięgu przenikania przez tkanki i czasu połowicznego rozpadu. Aktualnie według wytycznych EANM w RS stosuje się trzy rodzaje radioizotopów: cytrynian itru, siarczek erbu i cytrynian renu [2]:

- ITR ( $^{90}\text{Y}$ ), w formie cytrynianu lub krzemianu, o czasie półtrwania  $T_{1/2}$  2,7 dnia i maksymalnej głębokości penetracji tkanek 10 mm (średnio 3,6 mm) emituje promieniowanie wysokoenergetyczne (max. energia 2,27 MeV, średnia 0,935 MeV) jest wykorzystywany do RS stawów kolanowych.

- REN ( $^{186}\text{Re}$ ), w formie siarczku, o czasie półtrwania  $T_{1/2}$  23,7 dnia, średniej przenikliwości przez tkanki 1,1 mm i mniejszej od itru generowanej energii (max. energia 1,07 MeV, średnia 0,349 MeV) oraz emitujący 9 proc. promieniowania gamma o energii 0,137 MeV, używany jest do RS stawów średniej wielkości (barkowych, łokciowych, nadgarstkowych, biodrowych skokowych).

- ERB ( $^{169}\text{Er}$ ), w formie cytrynianu, o czasie półtrwania  $T_{1/2}$  9,4 dnia i średniej przenikliwości przez tkanki 0,3 mm, o naj-

niższej emitowanej energii spośród wymienionych izotopów (max. energia 0,34 MeV, średnia 0,099 MeV) jest stosowany do leczenia drobnych stawów rąk i stóp.

### Dla kogo radioizotopy?

Iniekcje dostawowe wspomnianych pierwiastków są zarejestrowane w Europie do leczenia obszernej grupy opornych na systemowe leczenie, nawracających wysięków stawowych z towarzyszącym bólem stawów [2,3].

Wskazania do radiosynovektomii to:

- artropatie zapalne (RZS, ZZSK, łuszczykowe zapalenie stawów, postać stawowa boreliozy)

- artropatie w przebiegu chorób ogólnoustrojowych: nieswoistych stanów zapalnych jelit, dny moczanowej, chondrokalcynozy, cukrzycy i innych

- reaktywne zapalenie stawów

- choroba Behceta

- artropatia hemofilowa

- przewlekłe lub nawracające wysięki stawowe, również po protezoplastyce stawów

- niezróżnicowane zapalenie stawów (z zapaleniem błony maziowej, jej obrzękiem lub wysiękiem do stawu) [2,3].

Przeciwwskazania do RS można podzielić na bezwzględne (ciąża, karmienie piersią, miejscowe zmiany skórne w okolicy planowanego nakłucia oraz pęknięta torbiel Bakera dołu podkolanowego) i względne (ciężka niestabilność stawu z destrukcją kości, znaczący ubytek chrząstki stawowej) [2,3].

### Jak często stosować?

Minimalny odstęp pomiędzy kolejnymi zabiegami w obrębie tego samego stawu wynosi 6 miesięcy. Operacje stawu lub artroskopia powinny być odległe od RS o 2-6 tygodni, natomiast punkcja stawu o 2 tygodnie.

Potencjalne powikłania, występujące rzadko, mogą być związane z nakłuciem stawu (miejscowy krwiak, zasinienie, infekcja, wynacznienie w obrębie stawu).

### Skuteczność

Zależna jest od techniki wykonania zabiegu. Nie udowodniono, aby na skuteczność leczenia znacząco wpływały: wiek, płeć, czas trwania choroby, czy liczba wcześniej wykonanych RS [3]. Bezpośrednio po zabiegu może dojść do przejścio-

wego nasilenia objawów stanu zapalnego, w tym bólu, czemu ma zapobiegać podanie sterydów. Jednak ostatecznie, zwykle między 14 a 30 dniem po zabiegu, u szeregu pacjentów następuje poprawa kliniczna; u ok. 70 proc. chorych na RZS, 48,8 proc. cierpiących na inne choroby zapalne stawów, 33,9 proc. z chorobą zwyrodnieniową [3]. Wyniki RS ujemnie korelują ze stopniem zaawansowania choroby – przy dużych destrukcjach i ograniczonej zdolności regeneracyjnej stawów terapia radioizotopami może nie być satysfakcjonująca.

Najważniejszym parametrem określającym skuteczność RS jest stopień nasilenia bólu. Można go ocenić za pomocą specjalnych skal (VAS, DAS, RADA). W zakresie obiektywnych wyznaczników skuteczności leczenia można w badaniu fizykalnym określić zakres jego ruchomości i stabilności, obecność wysięku w stawie, można też wykonać pomiary stężenia CRP, OB, fibrynogeny, osteoprotegeryny, kwasu hialuronowego, surowiczego amyloidu A oraz takie badania obrazowe, jak: USG, MRI oraz trójfazowa scyntygrafia układu kostnego [3].

Adres do korespondencji:  
sarazawadzka@gmail.com

### Literatura:

1. Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania., Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny; Warszawa 2012; pod red. B. Wojtyniaka, P. Goryńskiego i B. Moskalewicz.

2. EANM Procedure Guidelines for Radiosynovectomy; [http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl\\_radio\\_synovectomy\\_1.pdf](http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_radio_synovectomy_1.pdf)

3. Zastosowanie radiosynovektomii w leczeniu chorób reumatycznych., *Reumatologia* 2010; 48, 1: 54–61. M. Matryba, M. Wisłowska, Oddział Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie, ordynator Oddziału prof. dr hab. med. Małgorzata Wisłowska

4. Ocena skuteczności radiosynovektomii stawu kolanowego przy użyciu  $^{90}\text{Y}$ ., *Przegląd Lekarski* 2007 / 64 / 7-8. L. Miszczyk, G. Woźniak, B. Jochymek, J. Spindel, Z. Wygoda.

5. Synoviorthesis with radioisotopes., *Presse Med.* 1968 May 4; F. Delbarre, J. Cayla, C. Menkes, M. Aignan, J. C. Roucayrol, J. Ingrand.

6. Yttrium radiosynoviorthesis in the treatment of knee arthritis in rheumatoid arthritis: a systematic review., *Ann Rheum Dis* 2000; L. Liesbeth, J. Heuft-Dorenbosch, C. Henrica, W. de Vet, Sjeff van der Linden.

7. Local therapy of rheumatic diseases., *Wien. Z. Inn. Med.* 33(9) (1952) 351-363; K. Fellinger, J. Schmid.