

# ROLUL TNF- $\alpha$ ÎN UVEITA ASOCIATĂ CU SPONDILITA ANCHILOZANTĂ – DE LA PATOGENIE LA TRATAMENT

*The role of TNF- $\alpha$  in uveitis associated with ankylosing spondylitis – from pathogenesis to treatment*

T.C. Mitulescu<sup>1</sup>, Monica Dimăncescu<sup>2</sup>, Denisa Predețeanu<sup>2</sup>, Liliana-Mary Voinea<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica de Oftalmologie, Spitalul Universitar de Urgență București (SUUB), București

<sup>2</sup>Clinica de Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul Clinic „Sf. Maria”, București  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

## Rezumat

Uveita este cea mai frecventă manifestare extraarticulară la pacienții cu spondilită anchilozantă (SA), uveita acută anterioară (UAA) HLA-B27+ reprezentând cea mai importantă formă de uveită întâlnită la pacienții cu această suferință reumatică. Patogenia SA este parțial înțeleasă și mecanisme mediate imun sunt sugerate de histologia inflamatoare, niveluri serice crescute de IgA și reactanți de fază acută, relația strânsă cu HLA-B27 etc. TNF- $\alpha$  este o citokină proinflamatoare implicată în patogenia atât a manifestărilor articulare ale bolii reumatice, cât și a uveitei. Tratamentul anti-TNF- $\alpha$  (Infliximab, Adalimumab, Etanercept) are efect favorabil la pacienții cu SA, scăzând semnele și simptomele, ameliorând funcționalitatea și crescând calitatea vieții pacienților și productivitatea lor. Efectul terapiei anti-TNF- $\alpha$  în uveita asociată cu SA este diferit: comparativ cu Etanerceptul (receptori solubili de TNF $\alpha$ ) care poate induce ca o reacție paradoxală uveită la pacienții cu boli reumatice cum este SA, Infliximabul și Adalimumabul (anticorpi monoclonali anti-TNF) au efecte favorabile în scăderea ratei recurențelor uveitei la pacienții cu SA.

O înțelegere mai bună a mecanismelor afectării articulare și oculare la pacienții cu SA și UAA ar putea îmbunătăți tratamentul lor.

**Cuvinte cheie:** TNF- $\alpha$ , uveită, spondilită anchilozantă

## Abstract

Uveitis is the most frequent extraarticular manifestation in patients with ankylosing spondylitis (AS), acute anterior uveitis (AAU) HLA-B27+ being the most important form of uveitis encountered in patients with this rheumatic disease. The pathogenesis of AS is poorly understood and immune mediated mechanisms are suggested by inflammatory histology, raised serum levels of IgA and acute phase reactants, close relationship with HLA-B27 etc. TNF- $\alpha$  is a proinflammatory cytokine involved not only in the pathogenesis of the articular manifestations of the rheumatic disease but also in uveitis. The treatment with anti-TNF- $\alpha$  drugs (Infliximab, Adalimumab, Etanercept) has a favourable effect in patients with ankylosing spondylitis, decreasing the signs and symptoms, improving the functionality and increasing the quality of life patients and their productivity. The effect of anti-TNF- $\alpha$  therapy in patients with uveitis associated with AS is different: in contrast with Etanercept (soluble receptors of TNF $\alpha$ ) which may induce uveitis as a paradoxical reaction, Infliximab and Adalimumab (anti-TNF $\alpha$  antibodies) have favourable effects in decreasing the rate of recurrences of uveitis in patients with AS.

Better understanding of the mechanisms of articular and ocular involvement in patients with AS and AAU might improve their management.

**Keywords:** TNF- $\alpha$ , uveitis, ankylosing spondylitis

## INTRODUCERE

Spondilita anchilozantă (SA) este prototipul spondilartritelor (SpA), familie de boli inflamatoare cronice cu caracteristici epidemiologice, imunogene-

tice, clinice și radiologice comune. Grupul SpA include SA, artrita reactivă, artrita psoriazică, artrita asociată cu boala inflamatoare intestinală și SpA nediferențiată. Ratele de incidență și prevalență ale SA

Adresă de corespondență:

Dr. T-C Mitulescu, Spitalul Universitar de Urgență București (SUUB), Splaiul Independenței, Nr. 169, București, sector 5, cod poștal 020321  
E-mail: costin\_mitulescu 81@yahoo.com

și ale SpA sunt puternic dependente și direct corelate cu prevalența antigenului HLA-B27 în populația generală analizată; astfel, rate de incidență de 0,5-8,2/100.000 și rate de prevalență de 0,2-1,2% au fost raportate pentru SA și aproximativ valori duble au fost descrise pentru SpA (1). Studii mai vechi efectuate pe donori pozitivi și negativi pentru antigenul HLA-B27 au stabilit că riscul relativ de a dezvolta o SpA este de 20,7 ori mai mare la subiecții HLA-B27+ comparativ cu indivizii HLA-B27- (2).

SA este o boală inflamatoare cronică, progresivă a scheletului axial, sacroiliită, inflamație spinală și enthesită, cu evoluție imprevedibilă către anchiloză și dizabilitate, acestea fiind principalele caracteristici ale bolii (3). În plus, pacienții cu SA pot prezenta și afectare periferică (70%), implicarea asimetrică a articulațiilor membrelor inferioare fiind cea mai frecventă (4).

Deși simptomele de durere, redoare și oboseală sunt comune la pacienții cu SA, calitatea vieții este afectată în stadiile tardive ale bolii netratate. De aceea, un diagnostic precoce al suferinței în vederea unui tratament corespunzător pentru scăderea ratei leziunilor osteoformatoare care caracterizează boala este obligatoriu în practica clinică. (5).

Pacienții cu SA pot prezenta și multiple manifestări extraarticulare, ochiul, tractul gastrointestinal, pielea, osul, inima, plămânii și rinichii putând fi afectați în cursul evoluției bolii. Manifestările extraarticulare variază în ceea ce privește prevalența și severitatea lor (6). Există o prevalență crescută a manifestărilor extraarticulare în SA cu manifestări periferice (7). Comorbiditățile induse de manifestările extraarticulare din SA reduc calitatea vieții pacienților, aceasta impunând un screening atent pentru identificarea lor la pacienții diagnosticați cu SA în vederea unui tratament adecvat (8).

## CARACTERISTICILE UVEITEI ASOCIATE CU SA

Uveita este un termen general folosit pentru a descrie inflamația tractului uveal, care este stratul mijlociu al ochiului între scleră, conjunctivă și camera anterioară la exterior și retină la interior. Uveita este cea mai frecventă manifestare extraarticulară diagnosticată la pacienții cu SA, 90% dintre toate cazurile de uveită întâlnite la pacienții cu SA fiind uveite anterioare și monolaterale. Uveita anterioară cuprinde irita (inflamația irisului și a camerei anterioare a ochiului), iridociclita (inflamația irisului și a corpului ciliar asociată cu prezența celulelor infla-

matoare în umoarea apoasă) și ciclita (inflamația corpului ciliar asociată cu prezența celulelor inflamatoare în umoarea apoasă). Prevalența uveitei anterioare la pacienții cu SA este de **30%** (9).

Uveita acută anterioară (UAA) este forma cea mai tipică de uveită la pacienții cu SA, aproximativ **50%** dintre toate cazurile de UAA diagnosticate la pacienții spondilitici fiind asociate cu prezența HLA-B27+ (10).

HLA-B27 este o proteină structurală existentă pe suprafața tuturor celulelor organismului cu excepția hematiilor, sintetizată de gene de pe locusul B al complexului major de histocompatibilitate (CMH) și implicată predominant în mecanismul de prezentare a antigenelor endogene celulelor T CD8+.

Există o asociere puternică între SA și HLA-B27, aproximativ 90% dintre pacienții cu SA având HLA-B27 comparativ cu numai 8% dintre indivizii sănătoși (11).

Ca majoritatea condițiilor asociate cu HLA-B27 și UAA HLA-B27+, afecțiunea are o prevalență mai mare la bărbați comparativ cu femeile (12). Pacienții cu UAA pot prezenta SA în 30-50% dintre cazuri, iar pacienții cu UAA HLA-B27+ pot avea SA definită sau posibilă în 90% dintre cazuri (13).

UAA HLA-B27+ poate fi prima manifestare a unei SA nediate diagnosticate. Recunoașterea de către oftalmolog a caracteristicilor de prezentare ale uveitei și a rolului testării HLA-B27 este deosebit de importantă pentru stabilirea unei suspiciuni etiologice și orientarea pacientului către reumatolog.

UAA HLA-B27+ din SA are cel mai frecvent debut acut, afectare unioculară și se manifestă prin: durere, roșeață, fotofobie, vedere încețoșată și hiperlăcrimare.

Examinarea oftalmologică cuprinde examinarea biomicroscopică, determinarea presiunii intraoculare și examinarea fundului de ochi.

Examinarea biomicroscopică evidențiază următoarele elemente:

- pupila: mioză;
- conjunctivă/sclere: injectare conjunctivală, secreție conjunctivală apoasă (fără foliculi sau papile);
- corne: precipitate keratice mici sau medii;
- camera anterioară: celule sau flare, fibrină (fenomen Tyndal) și uneori hypopion;
- iris: sinechii posterioare, sinechii anterioare periferice, membrane pupilare, cu sau fără noduli;
- cristalin: cataractă subcapsulară posterioară;
- vitros: celule în vitrosul anterior, vitrită.

Presiunea intraoculară poate fi crescută în cazul apariției unor complicații (uveita hipertensivă, glaucomul); rar, pacienții pot prezenta presiune intraoculară scăzută secundară atrofiei corpului ciliar.

În cazurile tipice de uveită anterioară și când fundul de ochi se poate vizualiza acesta este normal.

Prognosticul UAA HLA-B27+ din SA este controversat, cele mai frecvente complicații fiind: sinechiile anterioare și posterioare, glaucomul, cataracta, vitrita, papilita și edemul macular cystoid (14).

Durata puseului acut este de aproximativ 4-12 săptămâni și ratele de recurență sunt crescute, pacientul trebuind să fie sensibilizat asupra acestor posibile evoluții. În ciuda faptului că recurența UAA HLA-B27+ din SA este frecventă, acuitatea vizuală nu este afectată. Comparativ cu pacienții cu UAA idiopatică, pacienții cu UAA HLA-B27+ din SA au vârsta mai tânără, au o durată mai lungă a bolii oculare și mai multe recurențe; în plus, acești pacienți au o inflamație mai importantă a camerei anterioare frecvent asociată cu vitrită și o incidență mai mare a complicațiilor care necesită terapie mai agresivă (15).

Caracteristicile clinice ale UAA HLA-B27+ sunt bine cunoscute (Tabelul 1).

**TABELUL 1.** Caracteristici clinice ale UAA HLA-B27+ din SA (14)

	Caracteristică
Vârsta medie în momentul primului episod de uveită	32-35 ani
Perioada de timp între primele simptome reumatologice și primul episod de uveită	7-8 ani
Rata B/F	1,5-2,5/1
Localizare	Unilaterală, ocazional alternând în cursul recurențelor Segment anterior
Evoluție	Recurențe
Precipitate keratice	Nongranulomatoase
Inflamația camerei anterioare	Intensă
Celule în camera anterioară	3-4 +
Complicații oculare	Sinechii iris-cristalin Cataracta Inflamația segmentului posterior Edem macular cystoid

Este important de menționat că spre deosebire de uveita din SA, uveita din artrita psoriazică, o altă entitate inclusă în grupul SpA, are caracteristici clinice distincte pe care oftalmologul trebuie să le cunoască și să le diagnosticheze cât mai devreme în vederea instituirii rapide a unui tratament corespunzător (Tabelul 2) (16).

**TABELUL 2.** Caracteristici clinice ale UAA HLA-B27+ din SA și artrita psoriazică (16)

Caracteristici	AP	SA
Debut	Insidios	Acut
Formă clinică	Uveită anterioară cu afectarea ulterioară a polului posterior	Uveită anterioară
Tip afectare	Bilateral	Unilateral
Evoluție	Cronică, cu recurențe frecvente și afectarea acuității vizuale	Acută, cu recurențe rare și frecvente, fără afectarea acuității vizuale

Sunt bine cunoscute caracteristicile fenotipice ale uveitei din SA, dar mai puțin cunoscute sunt caracteristicile SA asociate cu uveită. Astfel, un studiu longitudinal al activității bolii și al statusului funcțional într-o cohortă de pacienți spitalizați și urmăriți pe o perioadă de 5 ani a arătat că bărbații, pacienții cu formă axială a bolii, cu irită și debut tardiv al SA au prezentat în timp afectare funcțională mai importantă (17).

Un alt studiu cross-sectional efectuat pe o cohortă de pacienți chinezi cu SA a arătat că pacienții cu antecedente de UAA au avut scoruri de activitate (BASDAI) și de funcționalitate (BASFI) mai mari decât pacienții fără această manifestare extraarticulară; în plus, a existat o limitare a mobilității fizice (distanța deget-sol, distanța occiput-perete, test Schober) la pacienții cu SA cu istorie de UAA (18).

Un studiu efectuat recent pe un lot de pacienți cu SA a stabilit că pacienții cu istorie de uveită au avut activitate a bolii mai mare (nesemnificativ statistic) și afectare funcțională mai importantă (semnificativ statistic) decât pacienții fără istorie de uveită; în plus, istoria de uveită s-a asociat cu hipertensiune și ateroscleroză ca stigmată ale riscului cardio-vascular crescut prezent la acești pacienți (19).

## ROLUL TNF- $\alpha$ ÎN UVEITA ASOCIATĂ CU SA

TNF- $\alpha$  este o citokină de tip Th1, cu origine predominant macrofagică, care acționând la nivelul variatelor celule implicate în răspunsul imuno-inflamator are importante **efecte proinflamatoare**.

Astfel, la nivelul celulei endoteliale vasculare, TNF- $\alpha$  crește expresia moleculelor de adeziune cu creșterea legării leucocitelor, stimulând extravazarea celulară și acumularea lor locală, aceasta explicând prezența infiltratului inflamator la nivelul uveii (20). Stimulând macrofagele anterior prestimulate prin IFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$  induce producția altor citokine de tip

Th1 (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12) și a chemochinelor (MIP-1, MCP-2), induce expresia crescută a unor markeri biologici (molecule HLA de clasa a II-a) și chiar producția unor molecule killer (NO, O<sub>2</sub><sup>-</sup>) cu rol de a crește procesul inflamator și a induce leziuni tisulare locale (21).

În plus, TNF- $\alpha$  are un rol important în interrelația dintre răspunsul imun înăscut și inflamația sistemică în uveita anterioară abacteriană asociată cu SA. Astfel, monocitele periferice, elemente celulare importante ale sistemului imun înăscut via CD14 și Toll-Like Receptors (TLRs), activate prin lipopolizaharide (LPS) din bacteriile Gram negative induc producția de TNF- $\alpha$  cu efectele proinflamatoare cunoscute la pacienții cu uveită anterioară în antecedente (22).

Rolul TNF- $\alpha$  în uveita asociată cu SA este susținut de existența multiplelor dovezi ale expresiei crescute ale acestei citokine în leziunile tisulare caracteristice. Astfel, un studiu imuno histologic asociat cu tehnica de hibridizare in situ efectuat pe materialul tisular obținut prin biopsie asistată de computer tomografic a articulațiilor sacro-iliace la pacienții cu SA activă, cu o durată medie a bolii de peste 4 ani, a arătat prezența de infiltrate dense celulare formate din limfocite T și macrofage asociată cu expresie crescută a ARN mesager pentru TNF $\alpha$  la nivelul acestor articulații (23). Un alt studiu efectuat la pacienți cu uveită a arătat niveluri mai mari de TNF- $\alpha$  în sângele periferic și umoare apoasă determinate prin enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) decât la martorii de control; în plus, nivelul de TNF- $\alpha$  a fost mai important în ser față de umoarea apoasă și s-a corelat pozitiv cu patternul recurent de uveită, aceasta susținând participarea sistemică a TNF- $\alpha$  mai importantă decât cea locală (24).

Având în vedere toate aceste dovezi ale intervenției patogenice ale TNF $\alpha$  în uveita asociată cu SA, tratamentul anti-TNF $\alpha$  pare a fi o abordare logică.

## EFICACITATEA TERAPIEI ANTI-TNF ÎN UVEITA ASOCIATĂ CU SA

Este bine cunoscut efectul terapiei anti-TNF- $\alpha$  (infiximab, adalimumab, etanercept) în SA nonresponsivă la terapia clasică (antiinflamatoare nesteroidiene, sulfasalazină, infiltrații locale cu corticosteroizi). Multiple studii clinice randomizate, controlate placebo au arătat eficacitatea comparabilă a celor 3 terapii anti-TNF în scăderea semnelor și simptomelor bolii, îmbunătățirea funcționalității, creșterea calității vieții și a productivității pacienților cu SA (25,26,27). Referitor la efectul terapiei anti-TNF $\alpha$  pe

leziunea structurală osteoformatoare care caracterizează boala (anchiloză, sindesmofite), studiile nu au reușit să dovedească încă acest efect, deși tratamentul simptomatic cu medicamente anti-TNF $\alpha$  a fost acompaniat cu un grad semnificativ de reducere a inflamației spinale detectată prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) (28).

Spre deosebire de SA, manifestările extraarticulare ale bolii răspund variat la terapia anti-TNF, unele îmbunătățindu-se, altele agravându-se.

Multiple studii au arătat efectul favorabil al terapiilor anti-TNF $\alpha$  nu numai pe manifestarea articulară, cât și pe manifestarea oculară la pacienții cu SA asociată cu uveită.

Astfel, o evaluare a pacienților cu SA tratați cu inhibitori de TNF $\alpha$  din studii clinice recente controlate placebo (2 studii cu etanercept și 2 studii cu infiximab) și 3 studii open-label pentru a estima incidența UAA la pacienții cu SA a arătat o scădere semnificativă a puseelor de UAA la pacienții tratați cu anti-TNF $\alpha$  comparativ cu placebo (placebo: 15,6/100 pacient-ani, infiximab: 3,4/100 pacient-ani; etanercept: 7,9/100 pacient-ani;  $p = 0,01$ ; anti-TNF $\alpha$  vs placebo). Când fiecare agent a fost analizat separat, diferența dintre infiximab și placebo a fost înalt semnificativă ( $p = 0,005$ ), comparativ cu diferența între etanercept și placebo ( $p = 0,05$ ). Deși a existat o tendiță de reducere mai mare a incidenței uveitei cu infiximab față de etanercept, totuși diferența nu a atins semnificația statistică (29).

Un studiu prospectiv, open-label, *Review of safety and effectiveness with Adalimumab in Patients with ankylosing SpOnDylitis* (RHAPSODY), efectuat pe un lot total de 1.250 de pacienți cu SA activă, dintre care 274 cu antecedente de uveită anterioară, a arătat că tratamentul cu adalimumab în doză de 40 mg sc la 2 săptămâni, efectuat pe o perioadă de 12 săptămâni, a produs o reducere a ratei puseelor de uveită la 100 pacient-ani atunci când s-au comparat ratele puseelor înaintea tratamentului cu adalimumab și în timpul tratamentului (15/100 pacient-ani vs 7,4/100 pacient-ani) pentru întreg lotul de pacienți cu SA înrolați în studiu. În general, rata puseelor de uveită s-a redus cu **51%** pentru toți pacienții, cu **58%** pentru 274 de pacienți cu anamneză pozitivă pentru uveită anterioară, cu **68%** pentru 106 pacienți cu anamneză recentă de uveită anterioară, cu **50%** pentru 28 de pacienți cu uveită anterioară simptomatică și cu **45%** pentru 43 de pacienți cu uveită cronică (30).

La o analiză mai recentă pentru a evalua incidența uveitei din studiile clinice cu etanercept (4 controlate placebo, unul controlat activ cu sulfasalazină și 3

open-label), rata uveitei per 100 pacient-ani (95% CI) a fost mai mică pentru etanercept (8,6 (4,5-14,2)) decât pentru placebo (19,3 (11,9-29,8)), diferența fiind statistic semnificativă ( $p = 0,03$ ); este de menționat că în studiul cu comparator activ, ratele pentru etanercept și sulfasalazină au fost similare (10,7 (5,5-17,6 și 14,7 (6,4-26,5)), diferența neatingând semnificație statistică ( $p = 0,49$ ) (31).

## UVEITA CA REACȚIE PARADOXALĂ LA TERAPIA ANTI-TNF

Este bine cunoscut din practica clinică faptul că unele suferințe, cum sunt uveita, leziunile cutanate de tip psoriazis-like și boala inflamatoare intestinală, care răspund favorabil la terapia anti-TNF $\alpha$ , pot apărea ca reacție paradoxală la pacienții cu variate boli reumatologice (poliartrită reumatoidă, SA, artrită psoriazică, artrită idiopatică juvenilă) în cursul tratamentului cu medicamente anti-TNF $\alpha$ .

Câteva cazuri noi de uveită sau recăderi au fost raportate în cursul tratamentului anti-TNF $\alpha$  la pacienți cu evoluție favorabilă a manifestărilor articulare; astfel, datele din 2 registre de reacții adverse (World Health Organisation adverse drug events database și National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects) au raportat 43 de cazuri asociate cu etanercept, 14 cazuri asociate cu infliximab și 2 cazuri asociate cu adalimumab, uveita urmând să fie asociată cu etanerceptul și nu cu întreaga clasă de medicamente anti-TNF $\alpha$  (32).

Un studiu mai nou, bazat pe chestionare adresate specialiștilor francezi (reumatologi, pediatri reumatologi, interniști) înregistrați în Club Rheumatism and Inflammation pentru declararea cazurilor noi de uveită diagnosticate de oftalmolog la pacienți tratați cu medicamente anti-TNF $\alpha$ , a raportat un număr total de 31 de cazuri, dintre care 23 de cazuri asociate cu etanercept, 5 cazuri cu infliximab și 3 cazuri cu adalimumab, majoritatea pacienților având un răspuns bun la tratament în momentul dezvoltării uveitei. Durata medie a expunerii la terapia anti-TNF $\alpha$  a fost de 27 (4-96) de luni până la apariția uveitei. (33)

Studiile prezentate susțin ideea că uveita apare mai frecvent ca reacție paradoxală după tratamentul cu etanercept comparativ cu tratamentul cu infliximab și adalimumab. Se consideră că diferențe structurale între etanercept (receptor solubil de TNF $\alpha$ ) și infliximab (anticorp monoclonal anti-TNF $\alpha$ ), diferențe ale capacității de legare ale medicamentului anti-TNF cu TNF $\alpha$  membranar sau solubil, precum și stabilitatea complexelor formate între molecula de TNF $\alpha$  și preparatul anti-TNF pot explica efectele di-

ferite ale medicamentelor anti-TNF în neutralizarea răspunsului imuno-inflamator mediat de TNF $\alpha$  (34). Astfel, capacitatea mai mare de legare a infliximabului cu molecula de TNF $\alpha$  solubil și transmembranar și stabilitatea mai mare a complexelor formate cu TNF $\alpha$  ar putea explica eficacitatea mai bună a infliximabului în tratamentul uveitei asociate cu SA și incidența mai mică a uveitei ca reacție paradoxală în cursul terapiei anti-TNF.

Există multiple alte explicații pentru uveita ca reacție paradoxală asociată cu tratamentul cu etanercept; astfel sunt autori care consideră că legarea etanerceptului de TNF $\alpha$ , împiedică clearance-ul TNF $\alpha$ , prelungind timpul lui de înjumătățire și crescând astfel prezența în interiorul structurilor ochiului; în plus, etanerceptul având o mare afinitate pentru TNF solubil și nu pentru cel membranar, spre deosebire de infliximab, nu induce apoptoza și astfel crește producția de citokine cu origine limfocitară, în timp de infliximabul o scade (35).

Pe de altă parte, se consideră că etanerceptul, prin capacitatea sa de a inhiba atât TNF $\alpha$  cât și TNF $\beta$  care a fost găsit crescut în structurile oculare în modelul animale de uveită, ar putea fi chiar mai eficace compartiv cu ceilalți anti-TNF $\alpha$  (36).

Rezumând toate aceste date nu este sigur până la ora actuală dacă uveita dezvoltată în cursul tratamentului cu medicamente anti-TNF reprezintă starea de ineficacitate sau chiar reacția paradoxală (37).

## CONCLUZII

1. UAA HLA-B27+ este cea mai frecventă și caracteristică manifestare extraarticulară în SA.
2. Există o expresie crescută a TNF $\alpha$  nu numai la nivelul articulațiilor sacroiliace, ci și la nivelul umoarei apoase la pacienții cu uveită asociată cu SA.
3. Terapia anti-TNF are efect favorabil nu numai pentru manifestările articulare din SA, dar și pentru uveita asociată cu SA.
4. Uveita poate apărea ca reacție paradoxală la terapia anti-TNF, diferențele structurale și specificitățile de legare ale agenților anti-TNF precum și stabilitatea complexelor formate cu TNF $\alpha$  fiind implicate în inducerea ei.
5. Receptorul solubil de TNF $\alpha$  (etanerceptul) este mai frecvent implicat în inducerea uveitei ca reacție paradoxală comparativ cu anticorpul anti-TNF $\alpha$  (influximab, adalimumab).
6. Cooperarea dintre oftalmolog și reumatolog este deosebit de importantă în managementul și monitorizarea uveitei asociate cu SA.

**MENȚIUNE:** Această lucrare este parțial sprijinită de către Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane (POSDRU), finanțat din Fondul Social European și de către Guvernul României, prin contractul nr. POSDRU 141531.

**ACKNOWLEDGEMENT:** This paper is partly supported by the Sectorial Operational Programme Human Resources Development (SOPHRD), financed by the European Social Fund and the Romanian Government under the contract number POSDRU 141531

## BIBLIOGRAFIE

1. Sieper J., Rudwaleit M., Khan M.A., Braun J. Concepts and epidemiology of Spondyloarthritis. *BestPrac.Res.Clin.Rheumatol* 2006; 20(3): 401-417
2. Braun J., Bollow M., Remlinger G. et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998; 41:58-67
3. Slobodin G., Rosner I., Rimar D., et al. Ankylosing Spondylitis: Field in Progress. *JMAJ* 2012; 14:763-787
4. Lee J-H, Jun J-B, Jung S., et al. Higher prevalence of peripheral arthritis among ankylosing spondylitis patients. *J Korean Med Sci* 2002; 17:669-73
5. Ward M.M. Quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24(4):15-27
6. El Maghraoui A. Extraarticular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med* 2011; 22 (6):554-60
7. Singh G., Lawrence A., Agarwal V. et al. Higher prevalence of extra articular manifestations in ankylosing spondylitis with peripheral arthritis. *J Clin Rheumatol* 2008; 14 (5):264-6
8. Chorus A.M.J., Miedema H.S., Boonen A., van der Linden S.J. Quality of life and work in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis of working age. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (12):1178-84
9. Zeboulon N., Dougados M., Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *An Rheum Dis* 2008; 67(7):955-959
10. Gouveia E.B., Elmann D., de Avila Morales M.S. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview. *Rev Bras Rheumatol* 2012; 52 (5):742-756
11. Schlosstein L., Terasaki P.I., Bluestone R., Pearson C.M. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 1973; 288:704-6
12. Waheed N.K. HLA-B27 associated uveitis [www.uveitis.org/docs/dm/hla\\_b27\\_related\\_uveitis.pdf](http://www.uveitis.org/docs/dm/hla_b27_related_uveitis.pdf)
13. Rosenbaum J.T. Acute anterior uveitis and spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18:143-51
14. Walton R.C., Roy H. Ophthalmologic manifestations of Ankylosing Spondylitis. *emedicine.medscape.com/article/1193119-overview*
15. Power J.W., Rodriguez A., Pedroza Seres M. et al. Outcomes in anterior uveitis associated with the HLA-B27 haplotype. *Ophthalmology* 1998. 1051646–1651.1651
16. Paiva E., Macaluso D., Edwards A., Rosenbaum J. Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis. *Ann rheum Dis* 2000; 59 (1):67-70
17. Robertson P., Davis M.J. A longitudinal study of disease activity and functional status in a hospital cohort of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(12): 1565-8
18. Chen C.H., Lin K.C., Chen H.A., Liao H.T. et al. Association of acute anterior uveitis with disease activity, functional ability and physical mobility in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study of Chinese patients in Taiwan. *Clin Rheumatol* 2007; 26 (6):953-7
19. Berg I.J., Semb A.G., van der Heijde D., Kvien T.K. et al. Uveitis is associated with hypertension and atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis: A cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum* (in press) DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.017>
20. Cavender D., Saegusa Y., Ziff M. Stimulation of endothelial cell binding of lymphocytes by tumor necrosis factor. *J Immunol* 1987; 185:5-60
21. Mosser D.M. The many faces of macrophage activation. *J Leucocyte Biology* 2003; 73: 209-212
22. Huhtinen M., Repo H., Laasilak et al. Systemic inflammation and innate immune response in patients with previous anterior uveitis. *Br J Ophthalmol* 2002; 86 (4): 412-17
23. Braun J., Bollow M., Neure L. et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(4):499-505
24. Santos Lacomba M., Marcos Martin C., Gallardo Galera J.M. et al. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. *Ophthalmic Res* 2001; 33 (5):251-5
25. van der Heijde D., Dijkmans B., Geusens P. et al. Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005; 52 (2):582-91
26. van der Heijde D., Kivitz A., Schiff M.H. et al. Adalimumab Trial Evaluation Efficacy and Safety for Long-Term Ankylosing Spondylitis (ATLAS). *Arthritis Rheum* 2006; 54 (7):2136-46
27. Calin A., Dijkmans B.A., Emery P. et al. Outcomes of a multicenter randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(12):594-600
28. Jois R.N., Gaffrey R., Keat A. Anti-tumor necrosis factor therapy for ankylosing spondylitis – unresolved problems. *Rheumatology* 2007; 46:899-901
29. Braun J., Baraliakos X., Listing J., Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (8):2447-51
30. Rudwaleit M., Radevand E., Holck P. et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:696-701
31. Sieper J., Koenig A., Baumgartner S. et al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(1):226-9
32. Lim L.L., Fraunfelder F.W., Rosenbaum J.T. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum* 2007; 56 (10):3248-52
33. Wendling D., Paccou J., Berthelot J.M. et al. New onset of uveitis during anti-tumor necrosis factor treatment for rheumatic diseases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2011; 41 (3):503-510
34. Scallon B., Cai A., Solowski N. et al. Binding and Functional Comparisons of Two Types of Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2002; 301(2):418-426
35. Sieper J., van den Brande J. Diverse effects of infliximab and etanercept on T lymphocytes. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2005; 34(5):23-27
36. Savion S., Oddo S., Grover S., Caspi R.R. Uveitogenic T. lymphocytes in the rat: pathogenicity vs lymphokine production, adhesion molecules and surface antigen expression, *J Neuroimmunology* 1994; 55(1): 35-44
37. Raiffeiner B., Ometto F., Bernardi L. et al. Inefficacy or Paradoxical Effect? Uveitis in Ankylosing Spondylitis Treated with Etanercept. *Case Reports in Medicine* 2014: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/471319>