

Podstawy teoretyczne i praktyczne wczesnego agresywnego leczenia chorób autoimmunologicznych u dzieci

Patricia Woo

Centre for Paediatric and Adolescent Rheumatology, University College London, London, UK

Adres do korespondencji:
Patricia Woo, CBE, MD, PhD, FMedSci,
Professor of Paediatric Rheumatology,
Director, Centre for Paediatric and Adolescent Rheumatology,
Windeyer Building,
University College London,
46 Cleveland Street,
London W1T 4JF,
Wielka Brytania
e-mail:
Patricia.woo@ucl.ac.uk

Current Opinion
in Rheumatology 2009,
21: 552-557

Dermatologia po Dyplomie
2010;1(1):18-25

CEL PRZEGLĄDU

W ciągu ostatnich dwudziestu lat praktyka kliniczna przeciwzapalnego leczenia chorób autoimmunologicznych u dzieci zmieniła się zasadniczo. Wynika to po części z tego, że stosując silnie działające leki jesteśmy w stanie doprowadzić do remisji choroby, dlatego duże znaczenie ma kwestia, kiedy zastosować te leki. Ten przegląd ma zwrócić uwagę na konsekwencje przewlekłego zapalenia i poprawę rokowania w rezultacie wczesnego zastosowania odpowiedniego lub agresywnego leczenia doprowadzającego do remisji choroby.

NAJNOWSZE ODKRYCIA

W przeglądzie odwołano się nie tylko do publikacji z tej dziedziny, które ukazały się w ciągu ostatnich 12-18 miesięcy, ale tam gdzie było to uzasadnione również do starszych prac. W artykule omówiono młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, ziarniniak Wegenera, młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe, młodzieńczą postać twardziny i autoimmunologiczne zespoły zapalne.

PODSUMOWANIE

Silnie działające leki przeciwzapalne mogą wpływać na rokowanie. Zastosowanie ich w wczesnym okresie choroby może ograniczyć zmiany destrukcyjne i umożliwić dziecku normalne życie i funkcjonowanie.

SŁOWA KLUCZOWE

autoimmunologiczne zespoły zapalne, młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, aktywacja makrofagów, twardzina, toczeń rumieniowaty układowy

Wprowadzenie

Choroby autoimmunologiczne u dzieci są grupą przewlekłych chorób zapalnych. W niektórych występują przeciwciała skierowane przeciwko tkankom gospodarza, jak w toczeniu rumieniowatym układowym (SLE) i ziarniniaku Wegenera, a inne mają związek z genami układu immunologicznego lub występują rodzinie, jak młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS). Niektóre z tych chorób mogą mieć charakter „autozapalny”, gdy podłożem zaburzonej regulacji zapalenia są mutacje genów biorących udział w procesach zapalnych. Choroby te mogą wystąpić w każdym wieku – początkiem zachorowania może być też, zwłaszcza w przypadku chorób autozapalnych, moment narodzin.

Ogólne następstwa przewlekłego zapalenia u dziecka

Udokumentowanym następstwem przewlekłych chorób zapalnych u dzieci jest ogólne zahamowanie wzrostu. W celu zahamowania przebiegu choroby często podaje się steroidy

wraz z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, lekami immunosupresyjnymi lub z obu tych grup równocześnie. Takie leczenie skojarzone często wymaga podawania steroidów w dawkach dodatkowo hamujących wzrost i prowadzących do osteopenii przy leczeniu średnio- i długoterminowym. Wczesne leczenie hormonem wzrostu daje zachęcające wyniki, ale stopień wyrównania niedoborów wzrostu jest różnicowany i zależny od przebiegu choroby podstawowej.¹

W długoterminowych badaniach obserwacyjnych wykazano, że poza zahamowaniem wzrostu, u dziecka dochodzi również do zaburzeń rozwoju umysłowego, w zakresie uczenia się, emocjonalnego i społecznego. Młodzi dorośli cierpiący od dzieciństwa na przewlekłe choroby zapalne często mają trudności ze znalezieniem i utrzymaniem pracy, a do ich głównych problemów należy izolacja społeczna i depresja.²⁻⁵ Teoretycznie pomocna powinna być swoista interwencja we wczesnej fazie dojrzewania. Wyniki badań krótkoterminowych były zachęcające, ale przegląd McDonagh^{6*} wskazuje, że wiele jest jeszcze do zrobienia.

Jeśli choroba zapalna nie zostanie zahamowana na tyle skutecznie, aby u dziecka doszło do remisji, przewlekłe zapalenie doprowadzi ostatecznie do uszkodzeń narządowych. W przypadku chorób układowych, takich jak SLE, proces ten może postępować szybko. Zapalenie stawów prowadzi do stopniowego pogarszania się ich czynności z powodu zniszczenia chrząstki, przerostu i zrośnięcia kości, jak to się dzieje w nadgarstku i śródstopiu, oraz do wtórnych zniekształceń, jak koślawość kolan lub łokci, nierówna długość kończyn i inne.⁷ Zapalenie stawu skroniowo-żuchwowego i wynikający z niego niedorozwój żuchwy często bywa przeoczony – na to powikłanie w niedawnym badaniu zwrócili uwagę Barr i wsp.^{8*} Do czasu wprowadzenia skutecznych metod leczenia prowadzących do remisji choroby najczęstszą przyczyną zgonu była amyloidoza układowa.

Obecnie nie ma nefarmakologicznej metody leczenia tych chorób, z wyjątkiem autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych u niektórych pacjentów.^{9,10*,11} Dlatego część chorych stoi wobec konieczności ekspozycji na silne leki immunosupresyjne lub biologiczne przez całe swoje życie wraz ze wszystkimi możliwymi odległymi konsekwencjami, takimi jak rozwój nowotworu złośliwego.¹² Dane pochodzące z praktyki klinicznej u dorosłych, dotyczące leczenia skojarzonego w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) wskazują jednak, że poprawia ono rokowanie.^{13*} Pojedyncze doniesienia dotyczące dzieci sugerują, że wczesne leczenie prowadzące do remisji choroby może ograniczać obciążenia związane z ekspozycją na toksyczne leki, jak również uszkodzenia objętych chorobą układów i narządów.^{14,15}

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą chorobą zapalną u dzieci, która może występować w wielu postaciach.¹⁶ Niektóre z nich przypominają zapalenie stawów u dorosłych, takie jak zapalenie wielostawowe z obecnością czynnika reumatoidalnego, które jest nie do odróżnienia od RZS rozpoczynającego się w wieku dorosłym, a inne rozwijają się głównie w dzieciństwie i rzadko mają odpowiednik wśród chorób występujących u dorosłych, takie jak układowe MIZS i nielicznostawowe MIZS skojarzone z zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka.

Dobrym przykładem korzystnego wpływu wczesnego agresywnego leczenia jest nielicznostawowe MIZS obejmujące jeden lub dwa stawy. Dostawowe wstrzyknięcie heksacetonidu triamcynolonu indukuje dłuższą remisję u niektórych chorych i wczesne jego podanie, jako leku pierwszego wyboru, stanowi praktykę w wielu ośrodkach w tym również moim.^{17,18*}

Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka u dzieci chorych na nielicznostawowe MIZS jest poważnym powikłaniem, ponieważ jest niebolesne i słabo reaguje na leczenie steroidami. Praktykowanym obecnie standardem postępowania jest miejscowe podawanie metylprednizolonu w postaci kropli do oczu w celu zahamowania aktywności choroby. Zapobieganie utracie wzroku często postrzegane jest jako nadrzędny cel kliniczny, ale wtórne powikłania leczenia steroidami mogą być przyczyną, na przykład, zaćmy i jaskry, co stwierdzono w badaniu retrospektywnym obejmującym 10 lat. Nadal nie zdefiniowano dobrych mierników aktywności choroby i oceny rokowania koniecznych do miarodajnego porównania skuteczności leków modyfikujących przebieg choroby.¹⁹

Metotreksat indukuje remisję wielostawowego MIZS u około 65% pacjentów. W wielu ośrodkach przyjęto obecnie praktykę podawania tego leku w chwili rozpoznania choroby, aby zapobiec trwałym uszkodzeniom, a u niektórych pacjentów po uzyskaniu remisji udało się lek odstawić.¹⁴ Zgodnie z doniesieniami, liczba przypadków, w których konieczna jest totalna aloplastyka stawu, maleje, a zabieg totalnej aloplastyki stawu biodrowego w moim szpitalu wykonuje się niemal wyłącznie w przypadkach MIZS o przebiegu układowym i z obecnością czynnika reumatoidalnego, w których utrzymuje się przewlekłe zapalenie. Wykazano, że leczenie skojarzone metotreksatem i antagonistami czynnika martwicy nowotworów (tumor necrosis factor, TNF) u dorosłych chorych na RZS jest najskuteczniejszą metodą zapobiegania zmianom radiologicznym, ale ta metoda nie była dotąd badana w MIZS. W młodzieńczym zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa teoretycznie można zapobiec zrośnięciu stawów krzyżowo-biodrowych i międzywy-

rostkowych przez wczesne podanie antagonistów TNF w fazie zapalenia stawów obwodowych. Ta metoda wymaga oceny w dużym prospektywnym badaniu z udziałem dzieci chorych na zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien.

Pacjenci, u których układowe MIZS jest całkowicie lub częściowo odporne na leczenie, narażeni są na ryzyko rozwoju zespołu aktywacji makrofagów (macrophage activation syndrome, MAS), znanego również jako limfocytytoza hemofagocytarna, który jest najczęstszą przyczyną zgonu tych chorych. W razie wystąpienia MAS, nawet wczesne wykrycie na podstawie spadku szybkości opadania krwinek czerwonych (OB) i liczby płytek krwi, wzrostu stężenia ferrytyny w surowicy i objawów hemofagocytozy w szpiku, daje niewielką szansę wyleczenia. W wielu ośrodkach wczesne agresywne leczenie dożylnie metylprednizolonem podawanym w postaci pulsów oraz cyklosporyną zmniejsza śmiertelność. W przeszłości opóźnione rozpoznanie i leczenie często prowadziło do zaburzenia czynności wątroby i rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego o złym rokowaniu.

W ostatnim przeglądzie Hayward i Wallace²⁰ podsumowali najnowsze metody leczenia MIZS.

Toczeń rumieniowaty układowy

Poza problemami ogólnymi występującymi u dzieci chorujących na przewlekłe zapalenia wymienione wyżej, toczeń rumieniowaty układowy (SLE) wiąże się ze swoim ryzykiem i konsekwencjami niekontrolowanego zapalenia. Zaostrzenie zmian narządowych w przebiegu toczenia prowadzi do postępujących uszkodzeń, przy czym najbardziej podatne na uszkodzenie są płuca, nerki i mózg. O ile zapalenie nie zostanie opanowane i nie dojdzie do remisji, choroba prowadzi do schyłkowego zwłóknienia płuc i niewydolności nerek. Ponadto przeciwciała przeciwko fosfolipidom mogą wywoływać rozlane uszkodzenia. W nowszych artykułach²¹⁻²⁴ opublikowanych w ciągu ostatnich 18 miesięcy, zwrócono uwagę na zmiany zakrzepowe u osób, u których obecne są przeciwciała antyfosfolipidowe. Psychozy są trudne do rozpoznania w związku z leczeniem steroidami i przewlekłością choroby, a dla rozwijającego się mózgu ma to długofalowe konsekwencje, o ile choroba nie jest agresywnie leczona.²⁵

W celu zahamowania objawów choroby i jej szerzenia się na inne narządy stosuje się konwencjonalne metody leczenia dożylnym metylprednizolonem i cyklofosfamidem, ale nie u wszystkich chorych uzyskuje się remisję. Opublikowano doniesienie o korzystnym działaniu rituksymabu (przeciwciała przeciw CD20) w młodzieńczej postaci SLE,²⁶ a ostatnio pracę na ten temat opublikowali Kumar i wsp.²⁷ Leczenie podtrzymujące w SLE jest również przedmiotem kontrowersji i trudno jest sformu-

łować uniwersalne wytyczne, ponieważ jest to choroba przebiegająca z nawrotami. Wielu lekarzy przyjmuje podejście pragmatyczne w postaci agresywnego leczenia wyżej wymienionymi lekami indukującego remisję, a następnie stopniowego zmniejszania dawek steroidów. Jeśli do utrzymania remisji konieczne jest podawanie steroidów, wtedy stosuje się azatioprynę lub mykofenolan, co pozwala na zmniejszenie dawek steroidów. Ponieważ przewlekła ekspozycja na leki immunosupresyjne jest niewskazana, również w tej chorobie ma zastosowanie przeszczep autologiczny komórek macierzystych, a doświadczenia Paediatric European Bone Marrow Transplant Working Party sugerują, że ta metoda może stanowić rzeczywistą alternatywę terapeutyczną.¹⁰

Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe

Przebieg większości przypadków młodzieńczego zapalenia skórno-mięśniowego (MZSM) jest nawrotowy, a skuteczne leczenie prowadzące do remisji może pozwolić na odstawienie leków na długi czas. Wraz z rehabilitacją często umożliwia to dziecku powrót do normalnego życia. Rokowanie w przypadkach niepoddającego się leczeniu lub przewlekłego zapalenia mięśni jest złe. Ryzyko rozwoju uogólnionej waskulopatii jest wysokie, a rozległe zmiany w przewodzie pokarmowym są często przyczyną zgonu. W wielu przypadkach zmiany w przewodzie pokarmowym są późno rozpoznawane, ponieważ pacjenci często odczuwają bóle w nadbrzuszu w trakcie leczenia steroidami, a zamiany w drobnych naczyniach są na ogół trudne do wykrycia. Zmiany w płucach i mózgu są również powikłaniem układowej waskulopatii i wiążą się ze złym rokowaniem. Stringer i wsp.²⁸ zdefiniowali kliniczne i laboratoryjne objawy, które mogą mieć znaczenie rokownicze.

Utrata masy mięśniowej jest innym poważnym powikłaniem występującym w przypadku małej aktywności choroby, która często pozostaje niewykryta do chwili znacznej utraty czynności. Wapnica, w tym uogólnione zwapnienie z tworzeniem szkieletu zewnętrznego, obserwowano w przypadkach niestosowania się do zaleceń lub przy oporności na leczenie. Poza dyskomfortem i oszpecceniem, powikłanie to wiąże się z wysokim ryzykiem zakażenia złośliwych złośliwych *Staphylococcus aureus*. Poważne problemy stanowi istotna utrata czynności kończyn oraz płuc w związku ze zmianami restrykcyjnymi klatki piersiowej, które zmniejszają szanse młodego dorosłego na prowadzenie normalnego życia.

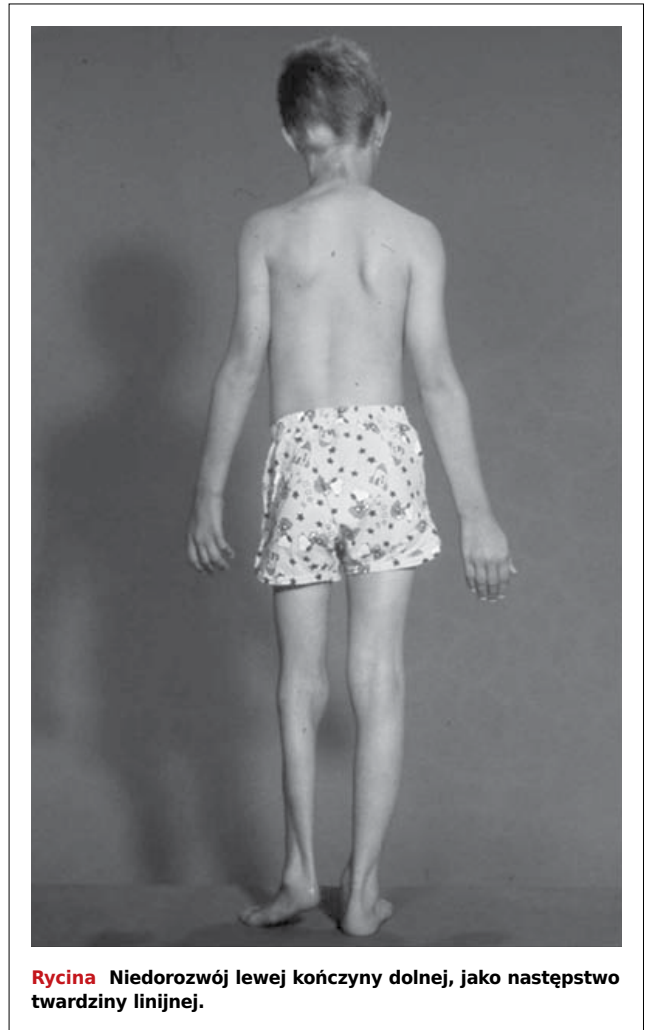
Stanowi to poważny argument przemawiający za wczesnym agresywnym leczeniem indukującym remisję tak szybko, jak to możliwe. W związku z rzadkim występowaniem tej choroby nie przeprowadzono żadnych randomizowanych kontrolowanych badań dotyczących

metod leczenia. Agresywne dożylne leczenie metylprednizolonem, a następnie podawanym podskórnym metotreksatem, mające na celu indukcję remisji, jest szeroko stosowane w Wielkiej Brytanii i Ameryce Północnej i w wielu ośrodkach przynosi dobre rezultaty. W innych ośrodkach preferuje się dożylne podawanie immunoglobulin (IVIG), ale monoterapia IVIG rzadko prowadzi do remisji i zwykle dochodzi do rozwoju przewlekłego zapalenia. Opisywano skuteczność podawanego dożylnie cyklofosfamidu w przypadkach wystąpienia objawów choroby układowej. W przypadkach opornych na leczenie opisywano skuteczność infliksymabu, a ostatnio rituksymabu.²⁹ Obecnie oceniane są trzy protokoły standardowego postępowania w badaniu porównawczym w ramach sieci Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO), a rituksymab jest przedmiotem międzynarodowego randomizowanego badania kontrolowanego.

Młodzieńcza postać twardziny

Większość przypadków twardziny młodzieńczej ma postać twardziny ograniczonej, takiej jak morphea lub twardzina linijna. Choroby te nie mają przebiegu nawrotowego, ale cechują się trwającym przez wiele lat zapaleniem o małym nasileniu, któremu towarzyszy włóknienie. U wielu pacjentów stwierdza się obecność przeciwciał przeciwjądrowych. Zapalenie można wykazać za pomocą termografii lub pomiaru przepływu krwi.³⁰ Wraz ze wzrostem dziecka zmiany zaczynają ograniczać rozwój skóry i położonych pod nią tkanek, tłuszczowej, mięśniowej i kostnej, co prowadzi do przykurczów w stawach i zniekształceń kończyn. W czasach, gdy udział komponentu zapalnego w tej chorobie nie był jeszcze znany, u dzieci chorujących na twardzinę linijną kończyny dolnej dochodziło do rozległych zaników tkankowych i niedorozwoju kończyny, prowadzących do utraty jej czynności (ryc. 1). Postać o nazwie coup de sabre (przypominająca bliźnię po cięciu szabłą) jest odmianą twardziny linijnej czaszki i często wiąże się ze zmianami zapalnymi oczodołu i w mózgu wykrywanymi za pomocą rezonansu magnetycznego. Jej skutkiem może być ciężka padaczka, jak również poważne zniekształcenia czaszki i twarzy.

Dzięki wczesnemu agresywnemu leczeniu steroidami i metotreksatem, konsekwencje choroby w postaci upośledzenia funkcjonalnego są niewielkie, jak wykazał największy retrospektywny przegląd obejmujący chorych leczonych w naszym ośrodku, gdzie stosowanie adekwatnych dawek leków przeciwzapalnych odbywa się pod kontrolą zarówno termografii, jak i laserowego pomiaru przepływu krwi metodą Dopplera.^{30,31} Z tych badań wynika, że będące skutkiem choroby włóknienie i miejscowe zahamowanie wzrostu zostaje zatrzymane



Rycina Niedorozwój lewej kończyny dolnej, jako następstwo twardziny linijnej.

w wyniku leczenia przeciwzapalnego. Konieczne są dalsze badania nad możliwością odwrócenia procesów patologicznych.

Ziarniniak Wegenera

Ziarniniak Wegenera jest rzadką chorobą autoimmunologiczną, w przebiegu której dochodzi do rozwoju zapalnych zmian ziarniniakowatych w naczyniach krwionośnych głównie oczodołu, oka, układu oddechowego i nerek, ale również innych narządów. U chorych stwierdza się na ogół obecność przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (antineutrophil cytosolic antibodies, ANCA) w cytoplazmie granulocytów wielojądrowych. Biopsja zmian patologicznych ujawnia charakterystyczne ziarniniakowate nacieki w średnich i małych naczyniach. Postać ziarniniaka ograniczona do nerek, której również towarzyszy obecność ANCA, znana jest jako mikroskopowe zapalenie naczyń. Obie te choroby należą do grupy znanej obecnie jako zapalenia naczyń związane

z obecnością ANCA. Różnica między tą grupą chorób zapalnych a jednostkami opisanymi powyżej polega na ich rzeczywistym przewlekłym przebiegu i braku remisji, przy czym postępujące uszkodzenia narządowe są nieuniknione, o ile nie zastosuje się skutecznego leczenia. W większości przypadków dochodzi do powolnego niszczenia górnych dróg oddechowych, zewnętrznie objawiającego się nosem siodełkowatym. Oskrzela zapadają się, a wywołujące duszność spoczynkową zwężenia i wewnętrzskrzzelowe nacieki ograniczają wymianę gazową i są przyczyną niedotlenienia. Ciężka płucna postać ziarniniaka Wegenera prowadzi do krwotoków płucnych, które zazwyczaj są śmiertelne. Szybko może dojść do rozwoju zapalenia nerek i schyłkowej ich niewydolności. Do innych ciężkich objawów tej choroby należy utrata wzroku i zniszczenie oczodołów (guz rzekomy oczodołu).

Podobnie, jak w przebiegu innych chorób zapalnych, zwłaszcza toczących się w naczyniach krwionośnych, ryzyko rozwoju choroby sercowo-naczyniowej w późniejszym etapie życia jest podwyższone. Faurst i wsp.³² wykazali ostatnio w przeglądzie 293 przypadków ziarniniaka Wegenera, że zapadalność na chorobę niedokrwienną serca jest zwiększona. Te wyniki dają mocne podstawy teoretyczne dla wczesnego agresywnego leczenia.

Stosowana obecnie metoda leczenia ma na celu indukcję remisji wysokimi dawkami leków immunosupresyjnych, takich jak steroidy i cyklofosfamid, a następnie prowadzenie leczenia podtrzymującego. W pojedynczych przypadkach, jako leki indukujące remisję, stosowano z powodzeniem zarówno infliksymab, jak i rituksymab. Nie przeprowadzono jednak randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, a przewlekłe stosowanie tych leków nie jest bezpieczne. Ostatnio opublikowano dwie prace przeglądowe^{33,34} na temat immunoterapii ziarniniaka Wegenera, podsumowujące najnowsze metody leczenia i wskazania do przeprowadzenia randomizowanych badań kontrolowanych. W Wielkiej Brytanii trwa badanie porównujące leczenie skojarzone mykofenolanem i steroidami z leczeniem cyklofosfamidem.

Leczenie podtrzymujące remisję nadal stanowi problem i nie ma zgody, co do tego, czy azatiopryna lub metotreksat są w ogóle skuteczne. Flossmann i Jayne³⁵ wyczerpująco omówili tę kwestię w pracy przeglądowej, w której zwracają uwagę, że agresywne leczenie powikłań zakaźnych również odgrywa rolę w podtrzymywaniu remisji.

Autoimmunologiczne zespoły zapalne

Ta grupa zespołów chorobowych występuje w bardzo młodym wieku, a największą grupę stanowią tu rodzinne gorączki śródziemnomorskie, których podłożem jest mu-

tacja genu piryny lub genu gorączki śródziemnomorskiej (*MEFV*).³⁶ Odległą konsekwencją choroby jest amyloidoz, która była dość częsta u chorych na autoimmunologiczne zespoły zapalne dopóty, dopóki nie stały się dostępne metody skutecznego tłumienia zapalenia. Podawanie kolchicyny przez całe życie jest metodą stosowaną zwłaszcza w rodzinach, w których występuje amyloidoz. Stwierdzono, że w wielu przewlekłych chorobach zapalnych, takich jak zespół Muckle-Wells i przewlekły niemowlęcy zespół skórno-neurologiczno-stawowy, dochodzi do mutacji genu dla kriopiryny (*NLRP3*). Są to choroby genetyczne upośledzające ogólny stan zdrowia i rozwój dziecka, jak również swoście chrząstkę stawową i skórę, powodujące także głuchotę czuciowo-nerwową, zmętnienie rogówki i jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. W przebiegu wszystkich tych chorób dochodzi do wzrostu stężenia prozapalnej interleukiny (IL)-1 β , dlatego zablokowanie przenoszonych przez nią sygnałów za pomocą antagonisty receptora dla IL-1, anakinry prowadzi do szybkiej remisji choroby.³⁷ Nowsze i silniej działające leki blokujące sygnały przenoszone przez IL-1 β , takie jak riloncept³⁸ są w trakcie badań, a wyniki są dobre. Wczesne agresywne leczenie chorób z tej grupy daje szansę na remisję i zapobiega nieodwracalnemu uszkodzeniu narządów.

Podsumowanie

Interwencja terapeutyczna na wczesnym etapie ewolucji chorób zapalnych u dzieci w pojedynczych przypadkach doprowadziła do ograniczenia powikłań ogólnych i swoistych dla tych chorób, jak również powikłań związanych z przewlekłym leczeniem. Opublikowane dane są wciąż skąpe, ale praktyka kliniczna się zmieniła. Potrzebne są dalsze badania (prospektywne i retrospektywne) przebiegu tych chorób.

Tłumaczenie oryginalnej wersji artykułu z *Current Opinion in Rheumatology*, September 2009; 21 (5): 552-557, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

Piśmiennictwo

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

1. Simon D. Management of growth retardation in juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res* 2007;68(Suppl 5):122-125.
2. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: social function, relationships and sexual activity. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1440-1443.
3. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: education and employment. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1436-1439.
4. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1428-1435.

5. Packham JC, Hall MA, Pimm TJ. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: predictive factors for mood and pain. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1444–1449.
6. McDonagh JE. Young people first, juvenile idiopathic arthritis second: transitional care in rheumatology. *Arthritis Rheum* 2008;59:1162–1170.
 - Znakomity przegląd uzasadniający na podstawie dostępnych dowodów swoiste podejście do opieki u młodzieży.
7. Gurcay E, Eksioğlu E, Yüzer S, et al. Articular damage in adults with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2009;29:635–640.
8. Barr T, Carmichael NM, Sandor GK. Juvenile idiopathic arthritis: a chronic pediatric musculoskeletal condition with significant orofacial manifestations. *J Can Dent Assoc* 2008;74:813–821.
 - Badanie zwraca uwagę na konsekwencje przewlekłego zapalenia stawu skroniowo-żuchwowego, którego objawy są zazwyczaj niezgłaszane do czasu wystąpienia istotnych zmian.
9. Wulffraat NM, van Rooijen EM, Tewarie R, et al. Current perspectives of autologous stem cell transplantation for severe juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmunity* 2008;41:632–638.
10. Rabusin M, Andolina M, Maximova N. Haematopoietic SCT in autoimmune diseases in children: rationale and new perspectives. *Bone Marrow Transplant* 2008;41 (Suppl 2):S96–S99.
 - Znakomite podsumowanie aktualnego miejsca tej metody terapeutycznej.
11. Abinun M, Flood TJ, Cant AJ, et al. Autologous T cell depleted haematopoietic stem cell transplantation in children with severe juvenile idiopathic arthritis in the UK (2000–2007). *Mol Immunol* 2009. [Epub ahead of print]
12. Saba NS, Koseifi SG, Charaf EA, Hammad AN. Adalimumab-induced acute myelogenous leukemia. *South Med J* 2008;101:1261–1262.
13. Emery P, Genovese MC, van Vollenhoven R, et al. Less radiographic progression with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate monotherapy across the spectrum of clinical response in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009. [Epub ahead of print]
 - Najnowsza publikacja tej grupy pokazująca przewagę radiologiczną i kliniczną połączenia antagonistów TNF z metotreksatem zamiast monoterapii.
14. Bartoli M, Taro M, Magni-Manzoni S, et al. The magnitude of early response to methotrexate therapy predicts long-term outcome of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:370–374.
15. van Rossum MA, van Soesbergen RM, Boers M, et al. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1518–1524.
16. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390–392.
17. Unsal E, Makay B. Intraarticular triamcinolone in juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatr* 2008;45:995–997.
18. Beukelman T, Guevara JP, Albert DA. Optimal treatment of knee monoarthritis in juvenile idiopathic arthritis: a decision analysis. *Arthritis Rheum* 2008;59:1580–1588.
 - Dobre opracowanie dotyczące wskazań do dostawowego podawania steroidów.
19. Edelsten C. Reconsidering treatment options in childhood uveitis. *Br J Ophthalmol* 2007;91:133–134.
20. Hayward K, Wallace CA. Recent developments in antirheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:216.
 - Obszerny aktualny przegląd metod terapeutycznych stosowanych w MIZS.
21. Ho TY, Chung YM, Lee AF, Tsai CY. Severe vaso-occlusive retinopathy as the primary manifestation in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Chin Med Assoc* 2008;71:377–380.
22. Hunt BJ. Pediatric antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:274–281.
23. Kaiser R, Cleveland CM, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multiethnic cohort. *Ann Rheum Dis* 2009;68:238–241.
24. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2009;61:29–36.
25. Pego-Reigosa JM, Isenberg DA. Psychosis due to systemic lupus erythematosus: characteristics and long-term outcome of this rare manifestation of the disease. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1498–1502.
26. Marks SD, Patey S, Brogan PA, et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:3168–3174.
27. Kumar S, Benseler SM, Kirby-Allen M, Silverman ED. B-cell depletion for autoimmune thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatrics* 2009;123:e159–e163.
 - Badanie dostarcza dowodów na zastosowanie w TRU leczenia skierowanego przeciwko limfocytom B.
28. Stringer E, Singh-Grewal D, Feldman BM. Predicting the course of juvenile dermatomyositis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum* 2008;58:3585–3592.
29. Sultan SM, Ng KP, Edwards JC, et al. Clinical outcome following B cell depletion therapy in eight patients with refractory idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:887–893.
30. Weibel L, Howell KJ, Visentin MT, et al. Laser Doppler flowmetry for assessing localized scleroderma in children. *Arthritis Rheum* 2007;56:3489–3495.
31. Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT, et al. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphoea) in children. *Br J Dermatol* 2006;155:1013–1020.
32. Faurstou M, Mellekjaer L, Sorensen IJ, et al. Increased morbidity from ischemic heart disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1187–1192.
 - Jedno z nielicznych badań zwracających uwagę na konsekwencje przewlekłego zapalenia naczyń.
33. Chan M, Luqmani R. Pharmacotherapy of vasculitis. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:1273–1289.
34. Jayne D. Review article: Progress of treatment in ANCA-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton)* 2009;14:42–48.
 - Znakomity przegląd.
35. Flossmann O, Jayne DR. Maintaining remission in a patient with vasculitis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:499–504.
 - Obszerny przegląd obecnej praktyki, któremu daleko do ideału. Antybiotykoterapia jest ważną składową utrzymania remisji w tej chorobie.
36. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammatory: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 2009;27:621–668.
 - Znakomity artykuł przeglądowy o tej grupie schorzeń.
37. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 2006;355:581–592.
38. Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M, et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;58:2432–2442.

KOMENTARZ

**Prof. dr hab. n. med.****Anna Woźniacka**Katedra i Klinika Dermatologii
i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny
w Łodzi

Choroby autoimmunologiczne występujące u dzieci należą do heterogenicznej grupy zaburzeń ogólnoustrojowych o niejednorodnej patogenezie, przebiegu i rokowaniu. Praca profesor Woo, z ośrodka w Londynie, będącej uznanym autorytetem w dziedzinie reumatologii, wnikliwie analizuje kontrowersje dotyczące konieczności włączenia metod agresywnej terapii u dzieci cierpiących na powyższe zaburzenia.

Autorka wskazuje na istniejące dylematy w postępowaniu leczniczym. Z jednej strony choroba autoimmunizacyjna, której objawy mogą się przyczynić do występowania trwałych następstw w dorosłym życiu, a z drugiej objawy niepożądane terapii, głównie z zastosowaniem leków immunosupresyjnych i systemowo działających kortykosteroidów. Ten rodzaj leczenia może prowadzić do opóźnienia wzrostu, rozwoju osteopenii, opóźnienia rozwoju umysłowego, zaburzeń emocjonalnych i problemów w nawiązywaniu relacji z otoczeniem, a w konsekwencji do objawów depresyjnych i izolacji społecznej. Wybór jest niekiedy trudny, zawsze jednak należy pamiętać, aby metody terapeutyczne nie powodowały cięższych następstw niż sama choroba. W przypadku dzieci wybór ten jest często niełatwy.

Na podstawie licznych danych z piśmiennictwa i własnego doświadczenia autorka prezentuje pogląd, że jeśli objawy zapalne, będące wynikiem choroby z autoagresji, nie są skutecznie hamowane we wczesnym okresie, powodując remisję procesu chorobowego, wówczas choroba przechodzi w stan przewlekły i prowadzi do destrukcji tkanek i niewydolności zajętego narządu. Przykładem potwierdzającym tę tezę jest układowy toczeń rumieniowaty (SLE). Zmiany zapalne w obrębie stawów, zwłaszcza u dzieci, prowadzą początkowo do funkcjonalnego ograniczenia ruchomości, ich usztywnienia, a następnie zmian anatomicznych w postaci zaniku chrząstki, kościorostów i deformacji kończyn, zahamowania wzrostu i ogólnego rozwoju. W wyniku długotrwałego procesu zapalnego może też dochodzić do ogólnoustrojowej amyloidozy, najczęstszej przyczyny zgonu.

W chwili obecnej panuje powszechny pogląd uznający konieczność wczesnego włączenia agresywnej terapii, nie bacząc na mogące rozwinąć się u wielu osób objawy niepożądane. Co więcej, w wielu przypadkach obciążające leczenie powinno być prowadzone przez długi czas. Stąd też zarówno lekarze, jak i chorzy często muszą pogodzić się z faktem przewlekłej terapii lekami immunosupresyjnymi lub biologicznymi, niejednokrotnie przez całe życie, ze wszystkimi możliwymi konsekwencjami.

Wiele badań retrospektywnych wskazuje, że jeśli agresywna terapia zastosowana jest wcześniej, to statystycznie korzystniejszy jest rezultat długofalowy polegający na skróceniu okresu leczenia, a tym samym zmniejszeniu ryzyka rozwoju działań niepożądanych leków, a nierzadko również możliwości całkowitej remisji procesu chorobowego.

W pracy omówione są formy terapii najczęściej występujących u dzieci jednostek chorobowych, do których należy młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Poza tradycyjnym leczeniem przy użyciu metotreksatu, metylprednizolonu czy cyklosporyny, autorka wskazuje na konieczność zapobiegania utracie wzroku, która jest nadrzędnym celem klinicznym.

Układowy toczeń rumieniowaty u dzieci wiąże się ze zwiększonym ryzykiem terminalnego uszkodzenia płuc, nerek i ośrodkowego układu nerwowego. Stąd też istnieje konieczność szybkiego włączenia metylprednizolonu i cyklofosfamidu. Z uwagi na łączące się z tym rodzajem terapii zagrożenia, w ostatnich latach prowadzone są intensywne badania kliniczne dotyczące skuteczności leków biologicznych, wśród których największe znaczenia może mieć rituksymab – przeciwciało skierowane przeciwko cząsteczce CD20. Przedmiotem kontrowersji jest również leczenie podtrzymujące, które ma zapewnić długotrwałą remisję choroby.

W mojej ocenie, do leków o takim działaniu można zaliczyć preparaty przeciwmalaryczne, a zwłaszcza hydroksychlorochinę, której kliniczną skuteczność udowodniono zwłaszcza w przypadku towarzyszących zmian zapalnych stawów. Preparaty przeciwmalaryczne stosowane w zalecanych dawkach (co ważne, przeliczanych na należną a nie rzeczywistą masę ciała chorych) wydają się bezpieczne w długotrwałej terapii również u dzieci.

Należy pamiętać, że u 90% dzieci pierwszym sygnałem choroby jest zajęcie stawów, niekiedy mylnie rozpoznawane jako młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów. Do najczęściej występujących objawów należy

sztynność poranna ograniczająca ruch, obrzęki i bolesność. U dzieci najczęściej zajęte są stawy skokowe i kolanowe, natomiast u dorosłych międzypaliczkowe rąk. W tych przypadkach skuteczną metodą terapii jest podawanie leków przeciwmalarycznych, a zwłaszcza hydroksychlorochiny, powszechnie uznawanej za bezpieczniejszą niż chlorochina.

Warto wspomnieć, że zapalenie skóry i mięśni u dzieci cechuje się pewną odmiennością. Najczęściej przebieg choroby jest ostry, nierzadko poprzedzony chorobami górnych dróg oddechowych, nie jest natomiast rewelatorem nowotworów narządów wewnętrznych. Odmiennie niż u dorosłych, u dzieci istnieje duża tendencja do tworzenia zwapnień, które nie tylko są dużym defektem kosmetycznym, ale również mogą prowadzić do inwalidztwa. Przez wielu autorów czas rozpoczęcia leczenia dermatomyositis uznawany jest za czynnik rokowniczy. Im później jest ono podjęte, tym gorsze rokowanie.

Znaczną odmiennością, w porównaniu do dorosłych, cechuje się twardzina ograniczona (morphea). U dzieci zmiany zanikowe dotyczące skóry, tkanki tłuszczowej i kostnej mogą prowadzić nie tylko do rozwoju przykurczów w stawach, ale również zahamowania wzrostu kończyn. W przypadku zmian zlokalizowanych na skórze głowy o typie en coup de sabre proces

chorobowy jest przyczyną zniekształceń twarzoczaszki i może prowadzić do rozwoju zmian anatomicznych i funkcjonalnych w mózgu, często padaczki. Zwłaszcza w tych przypadkach należy zdać sobie sprawę z wszelkich konsekwencji leczenia i wczesnie rozpocząć agresywną terapię przy użyciu leków przeciwzapalnych i immunosupresyjnych mogących zahamować lub niekiedy odwrócić przebieg choroby.

Szczególnością w leczeniu chorób zapalnych zajmuje kolchicyna, którą stosuje się w wielu jednostkach chorobowych o podłożu autoimmunologicznym. Autorka podkreśla, że w przypadku rodzinnej skłonności do występowania amyloidozy, jako powikłania przewlekłego procesu zapalnego, tego typu terapię można stosować nawet przez całe życie.

Podsumowując tę niezwykle ciekawą pracę należy podkreślić, że w piśmiennictwie coraz częściej pojawiają się tendencje wskazujące na korzystniejsze wyniki leczenia w przypadku wczesnie wdrożonych agresywnych form terapii. Retrospektywne analizy wskazują, że taki sposób postępowania przyczynia się nie tylko do statystycznie częstszego zatrzymania procesu chorobowego, ale również zmniejszenia sumarycznej dawki leków w terapii podtrzymującej, a tym samym zmniejszenia ryzyka ich działań niepożądanych.