

# Zapalenie błony naczyniowej u dzieci

ILKNUR TUGAL-TUTKUN, MD

Department of  
Ophthalmology,  
Faculty of Medicine,  
Istanbul University,  
Stambul, Turcja

Adres do korespondencji:  
Ilknur Tugal-Tutkun, MD,  
Istanbul Tıp Fakultesi,  
Göz Hastalıkları  
A.D. Capa, 34390,  
Istanbul, Turkey;  
e-mail: itutkun@  
istanbul.edu.tr

J Ophthalmic Vis Res  
2011; 6 (4): 259-269

## Streszczenie

Zapalenie błony naczyniowej występuje u dzieci rzadziej niż u dorosłych, a jego rozpoznawanie i leczenie może stwarzać szczególne trudności. U małych dzieci choroba często przebiega bezobjawowo, nie potrafią one bowiem opisać swych dolegliwości, a poza tym zapalenie rzeczywiście nie wywołuje u nich objawów. Nawet wówczas, gdy zmiany są zaawansowane, rodzice mogą nie uświadczać sobie ciężkiego upośledzenia widzenia u dzieci aż do chwili powstania zmian widocznych z zewnątrz, takich jak keratopatia taśmowata, zez lub leukokoria. Choroba jest rozpoznawana z opóźnieniem, a w trakcie pierwszej wizyty mogą być już widoczne ciężkie powikłania. Małe dzieci często nie współpracują w trakcie pełnego badania okulistycznego, a dyskretne zmiany zapalne wewnątrz gałki ocznej, takie jak śladowa liczba komórek zapalnych, łatwo przeoczyć we wczesnych stadiach choroby. Ogólnie u dzieci obserwuje się skłonność do cięższego i przewlekłego przebiegu zapalenia wewnątrzgałkowego, które nierzadko prowadzi do powikłań ocznych i utraty widzenia. Konieczne jest szczegółowe badanie dzieci zgłaszających się z niedowidzeniem lub zezem w celu wykluczenia zapalenia błony naczyniowej jako ich przyczyny. Opóźnione i zmienne pojawianie się objawów sprawia, że rozpoznanie zapalenia błony naczyniowej u dzieci jest szczególnie trudne. Co więcej, w diagnostyce różnicowej należy pamiętać, że etiologia tych zapaleń u dzieci różni się od etiologii u dorosłych. W tej grupie wiekowej spotyka się unikalne postaci zapalenia błony naczyniowej i zespołów maskujących, podczas gdy jednostki chorobowe powszechnie rozpoznawane u dorosłych rzadko występują u dzieci.

## Słowa kluczowe

zapalenie błony naczyniowej u dzieci, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, *pars planitis*, zapalenie błony naczyniowej w przebiegu choroby Behçeta, zespół cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek i zapalenia błony naczyniowej oka (TINU)

## Epidemiologia

W badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Finlandii stwierdzono, że częstość występowania zapalenia błony naczyniowej u dzieci wynosi rocznie 4,3 na 100 000 dzieci oraz 27,2 na 100 000 dorosłych. Wskaźniki prewalencji wyniosły odpowiednio 27,9 i 93,1 na 100 000 osób [1]. W brytyjskich szpitalach rejonowych częstość występowania zapalenia błony naczyniowej u dzieci wzrastała z wiekiem i wyniosła od 3,15 na 100 000 dzieci w wieku 0-5 lat po 6,06 na 100 000 dzieci w wieku 11-15 lat [2]. W dużych seriach przypadków chorych leczonych w ośrodkach referencyjnych u dzieci występuje niespełna 10% wszystkich zapaleń błony naczyniowej.

Podobnie jak u dorosłych, geograficzny i etniczny rozkład infekcyjnych i nieinfekcyjnych postaci zapalenia błony naczyniowej jest u dzieci zróżnicowany. W tabeli przedstawiono zajęcie poszczególnych części błony

naczyniowej i najczęstsze formy zapalenia błony naczyniowej u dzieci w seriach przypadków pochodzących z różnych państw [1-18]. Niemal we wszystkich tych seriach przeważa zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej. Nawet do 60% zapaleń błony naczyniowej ma charakter idiopatyczny. Główną przyczyną zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej w seriach przypadków pochodzących z państw Europy Północnej oraz ze Stanów Zjednoczonych jest młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (juvenile idiopathic arthritis, JIA), natomiast znacznie rzadziej spotyka się je w krajach śródziemnomorskich, państwach Bliskiego Wschodu oraz w Indiach. Z kolei choroba Behçeta jest przyczyną 11% zapaleń błony naczyniowej u dzieci w Turcji oraz 5-6% w Izraelu i Tunezji, a rzadko występuje w krajach europejskich, Stanach Zjednoczonych lub Indiach. Chorobę Vogta-Koyanagi-Harady zdecydowanie częściej spotyka się w Arabii Saudyjskiej. Zapalenie

**Tabela 1. Serie przypadków zapalenia błony naczyniowej u dzieci pochodzące z różnych krajów**

Autor/kraj	Rok/ liczba chorych	Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej	Zapalenie pośredniej części błony naczyniowej	Zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej	Zapalenie całej błony naczyniowej	Zapalenie idio- patyczne	JIA	Tokso- plazmoza	Choroba Behçeta	VKH	Zapalenie opryszczkowe
Tugal-Turtkun i wsp./USA [3]	1996/130	58,4%	20%	13,8	7,6%	36,8%	41,5%	7,7%	0,7%	1,5%	2,2%
Pivetti-Pezzi/Włochy [4]	1996/267	33,3%	25,1%	26,6%	15%	54,3%	9,4%	11,6%	2,2%	1,5%	5,6%
Solyu i wsp./Turcja [5]	1997/90	33,3%	8,9%	23,3%	34,4%	34,4%	3,3%	25,6%	11,1%	–	5,1%
Paivönsalo-Hietanen i wsp./ Finlandia [1]	2000/55	90,9%	1,8%	5,5%	1,8%	47,3%	36,3%	5,5%	–	–	5,5%
Stoffel i wsp./Szwajcaria [6]	2000/70	57%	–	14%	29%	54%	34,3%	NA	1,4%	–	NA
De Boer i wsp./Holandia [7]	2003/123	36%	24%	19%	21%	53,7%	20%	10%	–	–	3,3%
Kadayifcilar i wsp./ Turcja [8]	2003/219	43,4%	11,9%	31%	13,7%	36%	13,2%	21%	10,9%	0,5%	0,9%
Edeisten i wsp./Wielka Brytania [2]	2003/249	70%	–	30%	–	44%	47%	2%	–	–	–
Azar i wsp./Australia [9]	2004/40	66%	5,7%	13,2%	15,1%	60%	17,5%	2,5%	–	–	12,5%
Rosenberg i wsp./USA [10]	2004/148	30,4%	27,7%	23,7%	18,2%	26,4%	23%	7,4%	0,7%	0,7%	2%
Kump i wsp./USA [11]	2004/269	56,9%	20,8%	6,3%	16%	51,7%	33%	3,4%	0,3%	0,7%	1,5%
Ben Ezra i wsp./Izrael [12]	2005/276	13,4%	41,7%	14,1%	30,8%	25,4%	14,9%	7,2%	4,7%	1,1%	3,6%
Khairallah i wsp./ Tunezja [13]	2006/64	31,3%	31,3%	20,3%	17,2%	49,9%	6,2%	14,1%	6,2%	1,5%	6,2%
Rathnam i wsp./Indie [14]	2007/616	59,9%	8,4%	11%	20,6%	32,5%	1,8%	4,7%	–	0,6%	1,8%
Kazokoglu i wsp./ Turcja [15]	2008/48	NA	NA	NA	NA	58,3%	12,5%	12,5%	10,4%	–	–
Smith i wsp./USA [16]	2009/527	44,6%	28%	14,4%	12,9%	29%	21%	5%	2%	3%	NA
Paroli i wsp./Włochy [17]	2009/257	47,8%	19,4%	24,9%	7,8%	12,8%	19,9%	15,1%	2,9%	1,5%	5,8%
Hamade i wsp./Arabia Saudyjska [18]	2009/163	42%	20%	7%	31%	50%	15%	4%	5%	16%	2%

JIA – młodzięcze idiopatyczne zapalenie stawów, VKH – zespół Vogta-Koyanagiego-Harady, NA – brak danych.



**Rycina 1.** Na zdjęciu w lampie szczelinowej w oku dziecka z zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej w przebiegu JIA w części dolnej widać średniej wielkości ziarninujące osady rogówkowe.



**Rycina 2.** W rozproszonym oświetleniu lampy szczelinowej widać ciężką keratopatię taśmowatą w lewym oku chłopca z zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej w przebiegu JIA.

pośredniej części błony naczyniowej (*pars planitis*) w niektórych seriach przypadków wyróżniono jako odrębną jednostkę chorobową, natomiast w innych zaliczono ją do nieokreślonych przypadków idiopatycznych. Dlatego w opublikowanych seriach przypadków trudno porównać częstość występowania idiopatycznego zapalenia pośredniej części błony naczyniowej. Najczęstszą przyczyną infekcyjnych postaci zapalenia błony naczyniowej u dzieci jest toksoplazmoza. Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej spowodowane przez wirusy opryszczkowe spotyka się w dzieciństwie rzadko niezależnie od regionu geograficznego. W Indiach występująca endemicznie gruźlica była przyczyną 3,9% zapaleń błony naczyniowej u dzieci [14].

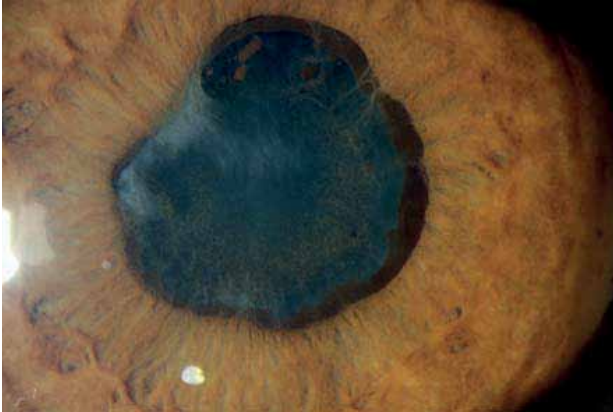
## Jednostki chorobowe

### Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej w przebiegu JIA

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest najczęstszą chorobą ogólnoustrojową, której towarzyszy zapalenie błony naczyniowej u dzieci. Mianem tym określa się trwające co najmniej 6 tygodni zapalenie stawów bez żadnych uchwytanych przyczyn, występujące u dzieci w wieku poniżej 16 lat. International League of Associations for Rheumatology (ILAR) wyróżniła 7 podtypów JIA. U chorych na postać JIA o początku uogólnionym stwierdza się takie objawy pozaoczne, jak gorączka, wysypka, powiększenie wątroby i śledziona, powiększenie węzłów chłonnych i zapalenie błon

surowiczych. Zapalenie błony naczyniowej występuje u nich niezwykle rzadko. Postać JIA z zajęciem niewielu stawów rozpoznaje się, gdy w ciągu pierwszych 6 miesięcy choroby zajętych jest mniej niż 5 stawów. Przewlekłe zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej najczęściej współlistnieje z tym podtypem JIA. Jeśli po 6 miesiącach zapalenie zajmuje więcej stawów, mówi się o rozszerzającej się postaci podtypu. Wielostawową postać JIA rozpoznaje się u osób, u których w ciągu 6 miesięcy choroba zajmuje co najmniej 5 stawów. Postać ta cechuje się występowaniem lub brakiem czynnika reumatoidalnego (rheumatoid factor, RF). Wśród chorych z czynnikiem RF zapalenie błony naczyniowej jest rzadkie, podczas gdy w grupie pozbawionej RF rozpoznaje się je u 10% chorych. Rzadszym podtypem JIA jest łuszczykowe zapalenie stawów, w przebiegu którego u 10-20% chorych dochodzi do zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej. Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych występuje zazwyczaj u starszych chłopców, u których często wykrywa się antygen HLA-B27. W tej grupie typowo obserwuje się współlistnienie ostrego jednostronnego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej. Zapalenia stawów nienależące do żadnej z wymienionych kategorii klasyfikuje się do podgrupy innych (niezróżnicowanych – przyp. red.) postaci JIA [19,20].

Czynnikami ryzyka zajęcia oczu u chorych JIA są płeć żeńska, postać zapalenia stawów z zajęciem niewielu stawów, młody wiek w chwili rozpoznania zapalenia stawów, występowanie przeciwciał przeciwjądrowych (antinuclear antibody, ANA) w osoczu oraz brak RF [21].



**Rycina 3.** Na zdjęciu w lampie szczelinowej z użyciem rozproszonego oświetlenia w dużym powiększeniu widać odgrożdzenie źrenicy u dziecka z zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej w przebiegu JIA.

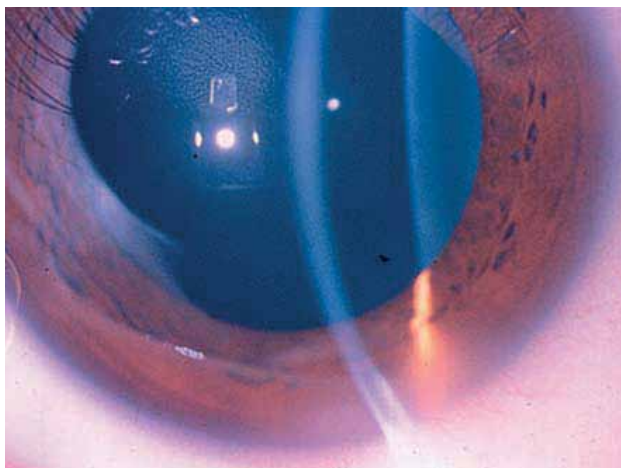


**Rycina 4.** Na zdjęciu dna oka dziecka z *pars planitis* w dolnej części widoczne kule śnieżne i welonowate męty w ciele szklistym.

Dzieci z przewlekłym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej w przebiegu JIA na ogół nie mają żadnych dolegliwości, dlatego dla wczesnego rozpoznania i podjęcia leczenia kluczowe znaczenie mają rutynowe okulistyczne badania przesiewowe. Chorzy, którzy nie przebyli takich badań, mogą zgłosić się dopiero wówczas, gdy pojawią się poważne powikłania oczne i dojdzie do ciężkiego upośledzenia wzroku. Stan oczu podczas pierwszej wizyty jest najważniejszym czynnikiem pozwalającym przewidzieć ostateczną ostrość wzroku. Innym czynnikiem przepowiadającym złą ostrość widzenia jest zapalenie błony naczyniowej poprzedzające wystąpienie zapalenia stawów lub ujawniające się we wczesnym jego okresie. Opracowano zatem wytyczne dotyczące badań przesiewowych [22], zgodnie z którymi chorzy na JIA z zajęciem niewielu stawów lub wielostawowe, u których JIA rozpoznano przed ukończeniem 6 lat, trwa ono do 4 lat, a w ich surowicy występują ANA, powinni być poddawani badaniom przesiewowym co 3 miesiące. Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej towarzyszące JIA jest zwykle obustronne, bez cech ziarninowania, a jego przebieg jest przewlekły z nawrotami. Pojawienie się ziarninowania nie wyklucza jednak takiego rozpoznania (ryc. 1). Sadłowate osady rogówkowe lub przypominające sarkoidozę guzki tęczówki stwierdzono u 24% chorych rasy białej oraz u 56% chorych należących do pozostałych ras [23]. Najczęstszymi powikłaniami zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej towarzyszącego JIA są keratopatia taśmowata (ryc. 2), zaćma, zrosty tylne (ryc. 3), jaskra, makulopatia, hipotonia gałki

ocznej oraz niedowidzenie [24,25]. W przeprowadzonym niedawno badaniu w 84% oczu z zapaleniem błony naczyniowej w przebiegu JIA w optycznej koherentnej tomografii stwierdzono makulopatię [26]. Rozpoznanie powikłań w trakcie pierwszej wizyty oraz duża tyndalizacja w przedniej komorze mierzona flarymetrem laserowym są czynnikami ryzyka rozwoju nowych powikłań i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi dotyczącymi widzenia [25,27,28]. Do wczesnego rozwoju zaćmy wymagającej leczenia chirurgicznego dochodziło, jeśli w chwili ustalenia rozpoznania występowały zrosty tylne [29]. Wczesne rozpoczęcie leczenia immunomodulującego zmniejsza ryzyko rozwoju powikłań ocznych i utraty widzenia [24,25,29]. Ponieważ duża tyndalizacja cieczy wodnistej w przedniej komorze oka stwarza znaczne zagrożenie utratą widzenia niezależnie od liczby komórek zapalnych w przedniej komorze [28], dzieci z taką tyndalacją wymagają agresywnego leczenia, by zredukować ją możliwie najbardziej.

Przewlekłe zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej może występować także u dzieci niewykazujących objawów choroby uogólnionej. W grupie 115 chorych na takie zapalenie nie stwierdzono znamiennej zależności między zaburzeniami ogólnoustrojowymi (JIA) a powikłaniami ocznymi lub utratą widzenia. Z drugiej strony zwiększona tyndalizacja w przedniej komorze ( $\geq 20$  fotonów/ms) jest silnym czynnikiem pozwalającym przewidzieć powikłania i utratę widzenia [30]. W badaniach kontrolnych dzieci z przewlekłym zapaleniem przedniego odcinka błony



**Rycina 5.** Na zdjęciu w lampie szczelinowej widać obwodowy obrzęk rogówki spowodowany obwodową endoteliopatią rogówki ograniczoną do dolno-skroniowej części rogówki w lewym oku dziecka z *pars planitis*.

naczyniowej ważną rolę odgrywa zatem flarymetria laserowa.

### Idiopatyczne zapalenie pośredniego odcinka błony naczyniowej (*pars planitis*)

Zgodnie z anatomiczną klasyfikacją zapaleń błony naczyniowej opracowaną przez zespół roboczy Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) mianem zapalenia pośredniego odcinka błony naczyniowej określa się podgrupę zapaleń błony naczyniowej, w której proces zapalny toczy się głównie w ciele szklistym. *Pars planitis* jest pojęciem diagnostycznym i oznacza podtyp idiopatycznego zapalenia pośredniej części błony naczyniowej, w którym dochodzi do rozwoju zasp śnieżnych lub kul śnieżnych [31]. Zmiany te są typowe dla dzieci i młodzieży. U dzieci bardzo rzadko współistnieją one z chorobami układowymi. Opisywano związek idiopatycznego zapalenia pośredniej części błony naczyniowej z występowaniem antygenów HLA-DR2 oraz HLA-DR15, co sugeruje skłonności immunogenetyczne do zachorowania [32,33]. Częste występowanie takich antygenów HLA w przebiegu stwardnienia rozsianego sugeruje wspólne podłoże genetyczne tych chorób.

U małych dzieci *pars planitis* przebiega zwykle bezobjawowo, a rozpoznanie ustala się w trakcie rutynowego badania okulistycznego. U niektórych dzieci chorobę rozpoznaje się dopiero wówczas, gdy znacznie pogorszy się ostrość widzenia lub ujawnią się powikłania

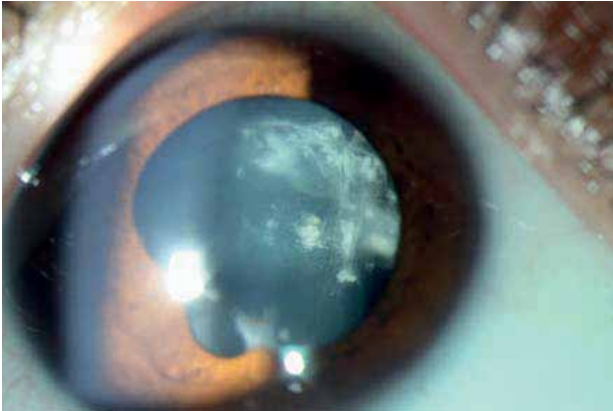


**Rycina 6.** Na zdjęciu dna oka dziecka z *pars planitis* widać u dołu rozwarstwienie siatkówki.

powodujące leukokorię lub zeza. U większości dzieci choroba przebiega obustronnie i symetrycznie.

Typowe cechy kliniczne to łagodne lub umiarkowane zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej, rozsiew komórek zapalnych i przymglenie ciała szklistego oraz powstanie kul śnieżnych i zasp śnieżnych umiejscowionych w kwadrantach dolnych (ryc. 4). U dzieci w przebiegu *pars planitis* obserwuje się keratopatię taśmowatą, endoteliopatię w obwodowych częściach rogówki (ryc. 5) oraz zrosty tylne. Takie zmiany bardzo rzadko występują u dorosłych. Do najczęstszych powikłań należą obrzęk tarczy nerwu wzrokowego i torbielowaty obrzęk płamki [34].

Neowaskularyzacja na tarczy nerwu wzrokowego lub na obszarze zasp śnieżnych może powodować krwawienia do ciała szklistego, znacznie częściej u dzieci niż u dorosłych z *pars planitis*. Innym powikłaniem, obserwowanym niemal wyłącznie u dzieci, jest obwodowe rozwarstwienie siatkówki w jej dolnych kwadrantach (ryc. 6) [35]. Znaczne zagęszczenie ciała szklistego może być przyczyną leukokorii, mylonej niekiedy z zaćmą (ryc. 7). W przebiegu choroby może jednak nastąpić również wczesny rozwój zaćmy podtorebkowej tylnej [36]. U małych dzieci z *pars planitis* przyczynami niedowidzenia mogą być zarówno przymglenie ciała szklistego, jak i zaćma, najczęściej jednak jest ono skutkiem torbielowatego obrzęku płamki [34,35]. W badaniu o długim czasie obserwacji rokowanie dotyczące widzenia okazało się dobre mimo dużego odsetka powikłań ocznych u dzieci z *pars planitis*. Natomiast w opublikowanym niedawno badaniu wykazano większe ryzyko wystąpienia takich powikłań jak zaćma,



**Rycina 7.** Na zdjęciu w lampie szczelinowej widać znaczne zagęszczenia ciała szklanego i męty przylegające do tylnej torebki soczewki u dziecka z *pars planitis*. Zwraca też uwagę nieregularne poszerzenie źrenicy w następstwie zrostów tylnych w tym oku.

jaskra lub krwawienie do ciała szklanego u dzieci, u których choroba rozpoczęła się w 7 r.ż. lub wcześniej. Rokowanie dotyczące widzenia było u nich gorsze niż u dzieci starszych [37]. U chorych z zapaleniem wewnątrzgałkowym zagrażającym widzeniu, zwłaszcza z torbielowatym obrzękiem plamki, stosuje się okołogałkowe wstrzyknięcia kortykosteroidów wraz z krótkotrwałym leczeniem steroidami podawanymi doustnie. Powtarzanie wstrzyknięć kortykosteroidów może powodować nadciśnienie oczne [34]. Zamiast kortykosteroidów wykorzystuje się metotreksat i cyklosporynę. Dzieci z przebiegającym ciężko zapaleniem pośredniego odcinka błony naczyniowej o typie *pars planitis* mogą nawet wymagać zastosowania leków biologicznie czynnych. W retrospektywnej analizie 20 dzieci z opornym na leczenie zapaleniem błony naczyniowej leczonych infliksymabem idiopatyczne *pars planitis* występowało u 8 [38]. U dwojga z nich możliwe było przerwanie podawania infliksymabu po 7 i 12 wlewach, ponieważ do utrzymania remisji wystarczały antymetabolity. U pozostałych sześciorga zapalenie wewnątrzgałkowe opanowywano powtarzaniem wlewami infliksymabu w połączeniu z podawaniem jednego z antymetabolitów, natomiast doustne leczenie kortykosteroidami nie było konieczne [38].

### Zapalenia błony naczyniowej w przebiegu choroby Behçeta

Szczyt zachorowań na chorobę Behçeta przypada na trzecią lub czwartą dekadę życia. Choć pojawienie się

nawracających owrzodzeń błony śluzowej jamy ustnej w dzieciństwie nie należy do rzadkości, pełne kryteria uprawniające do ustalenia ostatecznego rozpoznania choroby spełniają zwykle po ukończeniu 16 lat. Nie opracowano dotychczas jednolitych międzynarodowych kryteriów diagnostycznych dla choroby Behçeta rozpoczynającej się w dzieciństwie. W stworzonym niedawno międzynarodowym rejestrze chorych z podejrzeniem jej postaci dziecięcej u 83% z nich pierwszym objawem były izolowane nawracające owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, a komitet ekspertów potwierdził rozpoznanie w 62% zarejestrowanych przypadków. Zapalenie błony naczyniowej stwierdzano w tej grupie wiekowej rzadziej (u 34% chorych) niż u dorosłych [39]. Z okulistycznego punktu widzenia zapalenie błony naczyniowej w przebiegu choroby Behçeta u dzieci rozpoznaje się na podstawie wystąpienia takiego zapalenia w wieku 16 lat lub wcześniej, niezależnie od wieku, w którym zostaną spełnione wszystkie kryteria diagnostyczne choroby. Częstość występowania choroby u dzieci jest zmienna w różnych grupach etnicznych i regionach geograficznych. W międzynarodowym retrospektywnym badaniu ponad połowa dzieci z zapaleniem błony naczyniowej w przebiegu choroby Behçeta pochodziła z krajów Bliskiego Wschodu, a tylko 2,4% z Azji Wschodniej lub Południowej, skąd pochodziło 19,2% chorych dorosłych [40]. Na wyniki tej ankiety mogło jednak wpłynąć wiele niekorzystnych czynników. Nawet w Turcji, jednym z krajów o najczęstszych zachorowaniach, dzieci stanowią jedynie 3,5% osób z zapaleniem błony naczyniowej w przebiegu choroby Behçeta (nieopublikowane dane pochodzące z Turkish Registry of Uveitis [badanie BUST]).

Średnia wieku, w którym pojawia się zapalenie błony naczyniowej w przebiegu choroby Behçeta u dzieci, przypada na późne dzieciństwo (10-15 lat) [41-44]. Zarówno wśród dorosłych, jak i wśród dzieci przeważają chłopcy [39-44]. Obciążenia rodzinne odnotowano u 20-47% dzieci pochodzących z obszarów endemicznych, co wskazuje na znaczenie czynników genetycznych we wczesnym ujawnieniu się choroby [39,41,42,45]. Poza tym obraz kliniczny choroby u dzieci nie różni się od jej przebiegu u dorosłych. U większości stwierdza się zajęcie obojga oczu i nawracające zapalenie całej błony naczyniowej z zapaleniem naczyń siatkówki [40,41,43,44]. Do najczęstszych powikłań należą zaćma, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, obrzęk plamki lub makulopatia oraz zanik nerwu wzrokowego [41,43-45]. W niektórych seriach przypadków [40,43] rokowanie dotyczące wzroku było u dzieci lepsze niż u dorosłych, inni autorzy

stwierdzili jednak indywidualną zmienność w przebiegu choroby, odpowiedzi na leczenie i ostatecznych wynikach dotyczących ostrości wzroku [41,44,45]. Dzieci, u których jest zajęty tylny odcinek oka, wymagają leczenia immunosupresyjnego. U chorych opornych na konwencjonalną immunoterapię stosuje się leki o działaniu biologicznym. W grupie 7 chorych z zapaleniem błony naczyniowej w przebiegu choroby Behçeta, wymagających stałego podawania kortykosteroidów, leczenie interferonem  $\alpha$  pozwoliło zrezygnować ze stosowania kortykosteroidów i spowodowało remisję objawów u 5 chorych. U trzech spośród czterech z nich remisja utrzymywała się nawet po przerwaniu leczenia [46].

### **Zespół cewkowo-śródmiaższowego zapalenia nerek i zapalenia błony naczyniowej oka (TINU)**

Zespół TINU (tubulointerstitial nephritis and uveitis) występuje rzadko i odpowiada za 1,7% wszystkich zapaleń błony naczyniowej u dorosłych [47]. Znacznie częściej jednak powoduje on zapalenie błony naczyniowej u dzieci i młodzieży, a mediana wieku, w którym ujawnia się wśród nich, wynosi 15 lat [48]. Rozpoznanie ustala się po uwzględnieniu współistnienia ostrego cewkowo-śródmiaższowego zapalenia nerek (tubulointerstitial nephritis, TIN) oraz obustronnego ostrego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej [49]. Zapalenie błony naczyniowej nie musi wystąpić jednocześnie z zapaleniem nerek, lecz może je poprzedzić lub, częściej, pojawić się później [48]. W celu ustalenia ostatecznego rozpoznania można wykonać biopsję nerek. Kliniczne rozpoznanie TIN opiera się często na występowaniu objawów ogólnych, takich jak gorączka, utrata masy ciała, bóle brzucha i okolic lędźwiowych oraz bóle stawów współistniejące z zaburzeniami czynności nerek, ujawniającymi się zwiększeniem stężeń mocznika i kreatyniny, białkomoczem, krwinkomoczem oraz cukromoczem [49]. Opisywano, że bardzo przydatnym markerem laboratoryjnym choroby jest zwiększone stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny w moczu [48-50].

Typowy obraz kliniczny TINU to obustronne ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej przebiegające często z bólem oczu i światłowstrętem. Wystarczająco skuteczne może być wówczas miejscowe podanie kortykosteroidów do oczu, ale leczenie choroby nerek wymaga na ogół układowego zastosowania kortykosteroidów, a nawet leków immunosupresyjnych. Podobne postępowanie bywa konieczne u chorych, u których dochodzi do rozwoju przewlekłego nawracającego zapalenia przedniego odcinka błony

naczyniowej prowadzącego do powstania powikłań ocznych. Bardziej agresywne leczenie jest również wskazane w sytuacjach nietypowych, gdy rozwija się zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej lub zapalenie całej błony naczyniowej. Rokowanie odnośnie do ostrości wzroku jest na ogół dobre [48,50]. Przeprowadzona niedawno retrospektywna analiza 26 fińskich dzieci z TIN wykazała obustronne zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej u 12 z nich (46%) [51]. Nie stwierdzono zależności między chorobą nerek a zapaleniem błony naczyniowej poprzedzającym TIN o miesiąc u jednego z chorych ani rozpoznaniem w ciągu od 2 tygodni do 15 miesięcy po TIN u pozostałych. U czterech spośród 12 chorych (33%) rozwinęło się przewlekłe zapalenie błony naczyniowej, a remisję uzyskano u jednego z nich dopiero po zastosowaniu leków o działaniu przeciw czynnikowi martwicy nowotworu (tumor necrosis factor, TNF) [51].

### **Sarkoidoza**

Sarkoidoza u dzieci to rzadko występująca choroba zapalna cechująca się powstawaniem ziarniaków w wielu układach i narządach. Starsze dzieci mogą zgłaszać dolegliwości ze strony układu oddechowego, natomiast u małych dzieci typowa jest triada objawów, na którą składają się zapalenie stawów, zmiany skórne i zapalenie błony naczyniowej. Aktywność enzymu konwertującego angiotensynę w surowicy może wprowadzać w błąd, ponieważ u dzieci obserwuje się skłonność do jego większej aktywności niż u dorosłych [52]. Ostateczne ustalenie rozpoznania wymaga wprawdzie wykonania biopsji i potwierdzenia w uzyskanym tą drogą materiale obecności nieserowacjących ziarniaków zapalnych, ale ocną postać sarkoidozy można rozpoznać, przynajmniej u starszych dzieci, na podstawie typowych objawów ocznych i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych [53].

Najczęstszym typem zajęcia oczu przez sarkoidozę jest u dzieci zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej. Typowe zmiany w oku to ziarninujące osady rogówkowe, guzki tęczęwki oraz obwodowe rozległe zrosty tylne. Przewlekłe niekontrolowane zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej może przyczynić się do wystąpienia powikłań, np. keratopatii taśmowatej, zaćmy lub jaskry. Niekiedy trudno odróżnić ten obraz kliniczny od zapalenia błony naczyniowej towarzyszącego JIA. W przebiegu sarkoidozy obserwuje się również zapalenie tylnego odcinka w postaci zapalenia naczyń siatkówki lub wieloogniskowego zapalenia naczyniówki. U chorych z zapaleniem błony naczyniowej towarzyszącym JIA proces ten ogranicza się do przedniego odcinka błony

naczyniowej, objawy w odcinku tylnym mogą być powikłaniem niekontrolowanego zapalenia przedniej części błony naczyniowej.

Rodzinna młodzieńcza ziarniniakowatość uogólniona, znana także jako zespół Blaua, dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący i cechuje występowaniem ziarninującego zapalenia wielostawowego, wysypką skórą oraz ostrym ziarninującym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej, które u małych dzieci przypomina sarkoidozę [54,55]. Ponieważ na podstawie obrazu klinicznego nie można odróżnić zespołu Blaua od sarkoidozy o wczesnym początku, w ocenie dzieci zgłaszających się z opisanymi zaburzeniami zasadniczą rolę odgrywają dane z wywiadu rodzinnego. W przebiegu obu chorób wykazano mutację w genie *CARD15/NOD2* umiejscowionym na chromosomie 16q12, dziedziczoną w sposób autosomalnie dominujący w zespole Blaua, a pojawiającą się *de novo* w sarkoidozie dziecięcej [56].

## Leczenie nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej u dzieci

Przed rozpoczęciem nieswoistego leczenia przeciwzapalnego i immunomodulującego trzeba wykluczyć zapalenia błony naczyniowej w następstwie zakażenia oraz zespoły maskujące. Lekami pierwszej linii stosowanymi u dzieci z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej są kortykosteroidy. Chorym z zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej są one podawane miejscowo. Jeśli zapalenie dotyczy pośredniej części błony naczyniowej lub tylnego odcinka błony, zwłaszcza jednostronnie lub w torbielowatym obrzęku płamki, kortykosteroidy można wstrzykiwać okołogałkowo lub pod torebkę Tenona. Długotrwałe miejscowe stosowanie kortykosteroidów lub powtarzanie wstrzyknięć okołogałkowych zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań u dzieci [57-59]. Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz jaskra w następstwie podawania steroidów przebiegają u dzieci gwałtowniej i mogą być odporne na leczenie. Trudność sprawia wykrycie i monitorowanie wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego, zwłaszcza u małych dzieci, które nie współpracują. Wielokrotne wstrzyknięcia okołogałkowe bywają też przyczyną występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów [60]. Wstrzykiwanie leków do ciała szklistego może temu zapobiec, ale potencjalne zagrożenie wystąpieniem powikłań ocznych i ich częstość są większe.

U dzieci leczenie kortykosteroidami podawanymi ogólne powinno trwać krótko, ponieważ ich długotrwałe

stosowanie może wywołać poważne działania niepożądane, takie jak otyłość typu Cushinga, zahamowanie wzrostu, przyrost masy ciała, nadciśnienie tętnicze, osteoporoza, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, psychoza i zaburzenia elektrolitowe. Typowa początkowa dawka podawanego doustnie prednizolonu wynosi 1-2 mg/kg masy ciała. W celu uzyskania szybszego i silniejszego działania leku najlepiej podać dożylnie metodą pulsacyjną metyloprednizolon w dawce 30 mg/kg. Brak właściwej reakcji na działanie dużej dawki kortykosteroidu jest wskazaniem do włączenia leczenia immunosupresyjnego. Innym wskazaniem do takiego postępowania jest nawrót objawów choroby przy próbie odstawienia kortykosteroidów. Jeśli chorzy zgłaszają się z poważnymi objawami ocznymi i są obciążeni czynnikami ryzyka sprzyjającymi powstaniu dalszych powikłań, już podczas pierwszej wizyty można rozpocząć leczenie immunosupresyjne skojarzone z kortykosteroidami.

Lekiem immunomodulującym pierwszej linii najczęściej stosowanym u dzieci z zapaleniem błony naczyniowej jest metotreksat, cechujący się długotrwałym profilem bezpieczeństwa w tej grupie wiekowej. W niedawno opublikowanej serii zapaleń błony naczyniowej w przebiegu JIA złagodzenie objawów zapalnych osiągnięto u 82% chorych otrzymujących metotreksat przez co najmniej przez 3 miesiące [61]. Dłuższej remisji w odpowiedzi na metotreksat towarzyszy mniejsze ryzyko nawrotu zapalenia po zaprzestaniu stosowania leku [61]. Do leków immunosupresyjnych drugiego rzutu należą azatiopryna, cyklosporyna i mykofenolan. Leki alkilujące, takie jak cyklofosfamid i chlorambucyl, mogą powodować poważne działania niepożądane, dlatego unika się ich podawania u dzieci, z wyjątkiem sytuacji nagłych, np. tocznia rumieniowatego układowego lub innych zapaleń naczyń krwionośnych zagrażających życiu.

Leki o działaniu ukierunkowanym przeciw TNF stosuje się u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na konwencjonalną terapię immunosupresyjną i są oni obciążeni dużym ryzykiem utraty wzroku. W tym celu z powodzeniem wykorzystywano infliksymab i adalimumab [38,62-69]. Dogodność związana z podawaniem podskórnym, stabilne stężenia w surowicy i korzystniejszy profil bezpieczeństwa decydują o przewadze adalimumabu nad infliksymabem podawanym w postaci wlewów dożylnych. Szybki początek działania oraz silny wpływ przeciwzapalny infliksymabu mogą być jednak pożądane w celu natychmiastowego opanowania zapalenia wewnątrzgałkowego, np. u dzieci wymagających pilnej operacji oczu [38]. Kolejnym lekiem ukierunkowanym przeciw TNF jest etanercept, skuteczny w zwalczaniu



choroby reumatycznej u dzieci, niezalecany jednak do leczenia zapalenia błony naczyniowej. W randomizowanym badaniu przeprowadzonym z grupą kontrolną Smith i wsp. nie stwierdzili znamiennej różnicy między działaniem etanerceptu a placebo [70]. Opiszano też kilkakrotnie rozwój zapalenia błony naczyniowej u chorych przyjmujących etanercept z powodu zaburzeń reumatologicznych [71,72]. Oporność na działanie leków przeciw TNF jest wskazaniem do próby zastosowania alternatywnych leków biologicznych, takich jak anakinra, daklizumab, abatacept, rytuksymab i tocilizumab [57,73-75]. Doświadczenie związane z ich użyciem ogranicza się na razie do niewielkich grup dobranych chorych. Trzeba też uwzględnić możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych, takich jak zwiększone ryzyko rozwoju zakażeń oportunistycznych lub nowotworów złośliwych, i przeciwstawić je korzyściom wynikającym z leczenia biologicznego, zwłaszcza w tej grupie wiekowej, w której spodziewane jest długotrwałe przeżycie.

## Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza konfliktów interesów.

Reprinted with permission from Journal of Ophthalmic and Vision Research 2011;6:259-269. Ilknur Tugal-Tutkun Pediatric Uveitis.

## Piśmiennictwo

- Paivönsalo-Hietanen T, Tuominen J, Saari KM. Uveitis in children: population-based study in Finland. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:84-88.
- Edelsten C, Reddy MA, Stanford MR, Graham EM. Visual loss associated with pediatric uveitis in English primary and referral centers. *Am J Ophthalmol* 2003;135:676-680.
- Tugal-Tutkun I, Havrlikova K, Power WJ, Foster CS. Changing patterns in uveitis of childhood. *Ophthalmology* 1996;103:375-383.
- Pivetti-Pezzi P. Uveitis in children. *Eur J Ophthalmol* 1996;6:293-298.
- Soylu M, Ozdemir G, Anli A. Pediatric uveitis in southern Turkey. *Ocul Immunol Inflamm* 1997;5:197-202.
- Stoffel PB, Sauvain MJ, von Vigier RO, Beretta-Piccoli BC, Ramelli GP, Bianchetti MG. Noninfectious causes of uveitis in 70 Swiss children. *Acta Paediatr* 2000;89:955-958.
- de Boer J, Wulfraat N, Rothova A. Visual loss in uveitis of childhood. *Br J Ophthalmol* 2003;87:879-884.
- Kadayifcilar S, Eldern B, Turner B. Uveitis in childhood. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2003;40:335-340.
- Azar D, Martin F. Paediatric uveitis: a Sydney clinic experience. *Clin Exp Ophthalmol* 2004;32:468-471.
- Rosenberg KD, Feuer WJ, Davis JL. Ocular complications of pediatric uveitis. *Ophthalmology* 2004;111:2299-2306.
- Kump LI, Cervantes-Castaneda RA, Androudi SN, Foster CS. Analysis of pediatric cases at a tertiary referral center. *Ophthalmology* 2005;112:1287-1292.
- BenEzra D, Cohen E, Maftzir G. Uveitis in children and adolescents. *Br J Ophthalmol* 2005;89:444-448.
- Khairallah M, Attia S, Zaouali S, Yahia SB, Kahloun R, Messaoud R, et al. Pattern of childhood-onset uveitis in a referral center in Tunisia, North Africa. *Ocul Immunol Inflamm* 2006;14:225-231.
- Rathinam SR, Namperumalsamy P. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *Indian J Ophthalmol* 2007;55:173-183.
- Kazokoglu H, Onal S, Tugal-Tutkun I, Mirza E, Akova Y, Ozyazgan Y, et al. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* 2008;15:285-293.
- Smith JA, Mackensen F, Sen HN, Leigh JF, Watkins AS, Pyatetsky D, et al. Epidemiology and course of disease in childhood uveitis. *Ophthalmology* 2009;116:1544-1551.
- Paroli MP, Spinucci G, Liverani M, Monte R, Pezzi PP. Uveitis in childhood: an Italian clinical and epidemiological study. *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17:238-242.
- Hamade IH, Al Shamsi HN, Al Dhbi H, Chacra CB, Abu El-Asrar AM, Tabbara KF. Uveitis survey in children. *Br J Ophthalmol* 2009;93:569-572.
- Kotaniemi K, Savolainen A, Karma A, Aho K. Recent advances in uveitis of juvenile idiopathic arthritis. *Surv Ophthalmol* 2003;48:489-502.
- Petty RE, Smith JR, Rosenbaum JT. Arthritis and uveitis in children: A pediatric rheumatology perspective. *Am J Ophthalmol* 2003;135:879-884.
- Kesen MR, Setlur V, Goldstein DA. Juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2008;48:21-38.
- Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J. Section on Rheumatology, Section on Ophthalmology. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006;117:1843-1845.
- Keenan JD, Tessler HH, Goldstein DA. Granulomatous inflammation in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J AAPOS* 2008;12:546-550.
- Kump LI, Cervantes-Castaneda RA, Androudi SN, Reed GF, Foster CS. Visual outcomes in children with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Ophthalmology* 2006;113:1874-1877.
- Thorne JE, Woreta F, Kedhar SR, Dunn JP, Jabs DA. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: incidence of ocular complications and visual acuity loss. *Am J Ophthalmol* 2007;143:840-846.
- Ducos de Lahitte G, Terrada C, Tran TH, Cassoux N, LeHoang P, Kodjikian L, et al. Maculopathy in uveitis of juvenile idiopathic arthritis: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2008;92:64-69.
- Davis JL, Dacanay LM, Holland GN, Berrocal AM, Giese MJ, Feuer WJ. Laser flare photometry and complications of chronic uveitis in children. *Am J Ophthalmol* 2003;135:763-771.
- Holland GN. A reconsideration of anterior chamber flare and its clinical relevance for children with chronic anterior uveitis (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007;105:344-364.
- Sijssens KM, Rothova A, van de Vijver DA, Stilma JS, de Boer JH. Risk factors for the development of cataract requiring surgery in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol* 2007;144:574-579.
- Holland GN, Denove CS, Yu F. Chronic anterior uveitis in children: clinical characteristics and complications. *Am J Ophthalmol* 2009;147:667-678.
- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140:509-516.
- Arellanes-García L, Navarro-Lopez P, Concha-Del Rio LE, Unzueta-Medina JA. Idiopathic intermediate uveitis in childhood. *Int Ophthalmol Clin* 2008;48:61-74.
- Tang WM, Pulido JS, Eckels DD, Han DP, Mieler WF, Pierce K. The association of HLA-DR15 and intermediate uveitis. *Am J Ophthalmol* 1997;123:70-75.
- de Boer J, Berendschot TT, van der Does P, Rothova A. Long-term follow-up of intermediate uveitis in children. *Am J Ophthalmol* 2006;141:616-621.

- 35 Guest S, Funkhouser E, Lightman S. Pars planitis: a comparison of childhood onset and adult onset disease. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001;29:81-84.
- 36 Romero R, Peralta J, Sendagorta E, Abelairas J. Pars planitis in children: epidemiologic, clinical, and therapeutic characteristics. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2007;44:288-293.
- 37 Kalinina Ayuso V, ten Cate HA, van den Does P, Rothova A, de Boer JH. Young age as a risk factor for complicated course and visual outcome in intermediate uveitis in children. *Br J Ophthalmol* 2011;95:646-651.
- 38 Tugal-Tutkun I, Ayrançi O, Kasapçopur O, Kir N. Retrospective analysis of children with uveitis treated with infliximab. *J AAPOS* 2008;12:611-613.
- 39 Kone-Paut I, Darce-Bello M, Shahram F, Gattorno M, Cimaz R, Ozen S, et al. Registries in rheumatological and musculoskeletal conditions. Paediatric Behçet's disease: an international cohort study of 110 patients. One-year follow-up data. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:184-188.
- 40 Kitaichi N, Miyazaki A, Stanford MR, Iwata D, Chams H, Ohno S. Low prevalence of juvenile-onset Behçet's disease with uveitis in East/South Asian people. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1428-1430.
- 41 Tugal-Tutkun I, Urgancıoğlu M. Childhood-onset uveitis in Behçet disease: A descriptive study of 36 cases. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:1114-1119.
- 42 Borlu M, Uksal Ü, Ferahbas A, Evereklioglu C. Clinical features of Behçet's disease in children. *Int J Dermatol* 2006;45:713-716.
- 43 Kesen MR, Goldstein DA, Tessler HH. Uveitis associated with pediatric Behçet disease in the American Midwest. *Am J Ophthalmol* 2008;146:819-827.
- 44 Ciritik M, Berker N, Songur MS, Soykan E, Zilelioglu O. Ocular findings in childhood-onset Behçet disease. *J AAPOS* 2009;13:391-395.
- 45 Sungur GK, Hazirolan D, Yalvac I, Ozer PA, Yuksel D, Vural ET, et al. Clinical and demographic evaluation of Behçet disease among different paediatric age groups. *Br J Ophthalmol* 2009;93:83-87.
- 46 Guillame-Czitrom S, Berger C, Pajot C, Bodaghi B, Wechsler B, Kone-Paut I. Efficacy and safety of interferon-alpha in the treatment of corticoid-dependent uveitis of paediatric Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1570-1573.
- 47 Mackensen F, Smith JR, Rosenbaum JT. Enhanced recognition, treatment, and prognosis of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Ophthalmology* 2007;114:995-999.
- 48 Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001;46:195-208.
- 49 Levinson RD. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Int Ophthalmol Clin* 2008;48:51-59.
- 50 Mackensen F, Billing H. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:525-531.
- 51 Jahnukainen T, Ala-Houhala M, Karikoski R, Kataja J, Saarela V, Nuutinen M. Clinical outcome and occurrence of uveitis in children with idiopathic tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol* 2011;26:291-299.
- 52 Shetty AK, Gedalia A. Childhood sarcoidosis: A rare but fascinating disorder. *Pediatr Rheumatol Online J* 2008;6:16.
- 53 Herbort CP, Rao NA, Mochizuki M; members of Scientific Committee of First International Workshop on Ocular Sarcoidosis. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17:160-169.
- 54 Manouvrier-Hantu S, Puech B, Piette F, Boute-Benejean O, Desbonnet A, Duguesnoy B, et al. Blau syndrome of granulomatous arthritis, iritis, and skin rash: a new family and review of the literature. *Am J Med Genet* 1998;76:217-221.
- 55 Glass DA 2nd, Maender J, Metry D. Two pediatric cases of Blau syndrome. *Dermatol Online J* 2009;15:5.
- 56 Becker ML, Rose CD. Blau syndrome and related genetic disorders causing childhood arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2005;7:427-433.
- 57 Simonini G, Cantarini L, Bresci C, Lorusso M, Galeazzi M, Cimaz R. Current therapeutic approaches to autoimmune chronic uveitis in children. *Autoimmun Rev* 2010;9:674-683.
- 58 Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Smith JA. Management of chronic pediatric uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:281-288.
- 59 Zierhut M, Doycheva D, Biester S, Stübiger N, Kümmerle-Deschner J, Deuter C. Therapy of uveitis in children. *Int Ophthalmol Clin* 2008;48: 131-152.
- 60 Habet-Wilner Z, Sallam A, Roufás A, Kabasele PM, Grigg JR, McCluskey P et al. Periocular corticosteroid injection in the management of uveitis in children. *Acta Ophthalmol* 2010;88:299-304.
- 61 Kalinina Ayuso V, van de Winkel EL, Rothova A, de Boer JH. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol* 2011;151:217-222.
- 62 Ardoin SP, Kredich D, Rabinovich E, Schanberg LE, Jaffe GJ. Infliximab to treat chronic noninfectious uveitis in children: retrospective case series with long-term follow-up. *Am J Ophthalmol* 2007;144:844-849.
- 63 Rajaraman RT, Kimura Y, Li S, Haines K, Chu DS. Retrospective case review of pediatric patients with uveitis treated with infliximab. *Ophthalmology* 2006;113:308-314.
- 64 Kahn P, Weiss M, Imundo LF, Levy DM. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. *Ophthalmology* 2006;113: 860-864.
- 65 Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TJ. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr* 2006;149:572-575.
- 66 Biester S, Deuter C, Michels H, Haefner R, Kümmerle-Deschner J, Doycheva D, et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2007;91:319-324.
- 67 Gallagher M, Quinones K, Cervantes-Castaneda RA, Yilmaz T, Foster CS. Biological response modifier therapy for refractory childhood uveitis. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1341-1344.
- 68 Tynjala P, Kotaniemi K, Lindahl P, Latva K, Aalto K, Honkanen V, et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:339-344.
- 69 Mansour AM. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2007;91:274-276.
- 70 Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S, et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinic trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;53:18-23.
- 71 Kaipiainen-Seppänen O, Leimo M. Recurrent uveitis in a patient with juvenile spondyloarthritis associated with tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2003;62:88-89.
- 72 Reddy AR, Backhouse OC. Does etanercept induce uveitis? *Br J Ophthalmol* 2003;87:925.
- 73 Sen HN, Levy-Clarke G, Faia LJ, Li Z, Yeh S, Barron KS, et al. High-dose dalcizumab for the treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated active anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 2009;148:696-703.
- 74 Zulian F, Balzarin M, Falcini F, Martini G, Alessio M, Cimaz R, et al. Abatacept for severe anti-tumour necrosis factor alpha refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:821-825.
- 75 Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C, Gerloni V, Kotaniemi K. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Rheumatology (Oxford)* 2011;50: 1390-1394.

## KOMENTARZ



Dr hab. n. med.  
**Anna Gotz-Więckowska**  
Katedra Okulistyki  
i Klinika Okulistyczna,  
Uniwersytet Medyczny  
w Poznaniu

ZAPALENIA BŁONY NACZYNIOWEJ (ZBN) U DZIECI występują rzadko. Są jednak ważną przyczyną utraty widzenia w najmłodszej populacji. Do znacznego pogorszenia widzenia dochodzi często w sposób niezauważalny dla otoczenia dziecka. Oko mimo ciężkiej choroby często pozostaje blade i niebolesne. Zapalenia błony naczyniowej występują u dzieci 10-krotnie rzadziej niż u dorosłych, ich przebieg jest jednak częściej przewlekły i ciężki oraz skutkuje poważnymi powikłaniami. Diagnostyka ZBN jest trudna, a podstawą sukcesu jest znajomość typowych cech zapalenia w zależności od etiologii.

Profesor İlknur Tugal-Tutkun jest znanym autorytetem w dziedzinie zapaleń błony naczyniowej. W artykule przeglądowym omawia najczęstsze postaci zapaleń występujących u dzieci, podkreślając nowe aspekty tego zagadnienia. Uwypukla różnice między etiologią i przebiegiem zapaleń u dorosłych i u dzieci. U dzieci najczęstszą przyczyną infekcyjnych zapaleń błony naczyniowej są zakażenia *Toxoplasma gondii*, zaś u dorosłych zakażenia wirusami z grupy *Herpes*. Warto zapamiętać, że zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej spowodowane przez wirusy opryszczkowe spotyka się w dzieciństwie rzadko niezależnie od regionu geograficznego. Często przyczyną infekcyjnych zapaleń błony naczyniowej w Polsce są zakażenia *Toxocara canis* i *cati*. W badaniach środowiskowych przeprowadzonych w Polsce stwierdzono obecność jaj *Toxocara* w 10-50% badanego materiału (piasek z podwórek, parków, plaż). Dzieci zarażają się podczas zabaw z zakażonymi zwierzętami oraz w piaskownicach, w których znajdują się inwazyjne jaja glist. Do zakażenia przyczynia się brak nawyku mycia rąk.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą chorobą ogólnoustrojową, której towarzyszy zapalenie błony naczyniowej u dzieci. Należy zaznaczyć brak korelacji między nasileniem objawów ogólnych u dzieci chorych na MIZS a zmianami w narządzie wzroku. Wśród czynników ryzyka wystąpienia ciężkiego zapalenia błony naczyniowej w przebiegu MIZS wymienia się krótki czas między wystąpieniem ZBN od momentu rozpoznania

MIZS oraz pojawienie się zmian w narządzie wzroku przed chorobą stawów, wiek poniżej 4 r.ż., płeć męską (mimo że MIZS częściej występuje u dziewczynek, jego przebieg u chłopców jest często ciężki i obarczony licznymi powikłaniami). Ze względu na często bezobjawowy charakter ZBN w przebiegu MIZS konieczne jest przeprowadzanie okulistycznych badań kontrolnych zgodnie z wytycznymi.

Przyjętym na świecie złotym standardem w ocenie cieczy wodnistej jest badanie flarymetryczne. Flarymetr laserowy umożliwia obiektywne i szybkie badanie, dlatego jest szczególnie cenny w pracy z dziećmi. Niestety, jest bardzo kosztowy i w Polsce dysponują nim tylko nieliczne ośrodki kliniczne. Warto zapamiętać również zdanie z wykładu dr de Boer wygłoszonego podczas II Światowego Zjazdu Okulistów Dziecięcych, mówiące, że ZBN w przebiegu MIZS jest chorobą przedniego odcinka i jeżeli znajdujemy siatkówkowo-naczyniówkowe zmiany zapalne, należy ustalić inne rozpoznanie. Podczas badania pacjentów z MIZS konieczny jest pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz ocena plamki badaniem OCT. Wczesne ustalenie rozpoznania umożliwia włączenie optymalnego leczenia, za które obecnie uznaje się terapię metotreksatem, a jeśli okazuje się ono nieskuteczne – zastosowanie leków biologicznych. Właściwa terapia małych pacjentów stwarza szanse uniknięcia najcięższych powikłań prowadzących do utraty widzenia, jakimi są hipotonia i jaskra. Z badań przeprowadzonych przez nas w Klinice Okulistycznej UM w Poznaniu wynika, że w Polsce, w porównaniu z danymi z piśmiennictwa, odstęp czasu między ustaleniem rozpoznania MIZS a pierwszym badaniem okulistycznym jest dłuższy.

Kolejnym wyzwaniem, przed którym stają okuliści dziecięcy leczący chorych z ZBN, jest zapalenie pośredniego odcinka błony naczyniowej. Ta podgrupa ZBN jest typowa dla dzieci i młodzieży. *Pars planitis* u dzieci bardzo rzadko jest objawem choroby układowej, najczęściej natomiast jest zapaleniem idiopatycznym. Oznaczenie antygenów HLA-DR2 i HLA-DR15 pozwala potwierdzić skłonności immunogenetyczne do rozwoju zarówno *pars planitis*, jak i stwardnienia rozsianego. Najczęstszymi powikłaniami są obrzęk tarczy nerwu wzrokowego i plamki. Zdarzają się również krwotoki do ciała szklстого związane z neowaskularyzacją na tarczy nerwu wzrokowego lub na obszarze zasp śnieżnych. Jak zawsze u dzieci, musimy pamiętać, że niepodjęcie działań w przypadku utrzymującego się krwotoku do ciała szklстого lub obrzęku plamki zagraża powstaniem niedowidzenia.

Choroba Behçeta rzadko występuje przed ukończeniem 16 r.ż., a jej rozpoznanie wymaga spełnienia szeregu kryte-

riów diagnostycznych, wśród których należy wymienić nawracające owrzodzenia jamy ustnej. Optymalnym rozwiązaniem wydaje się przeprowadzanie wywiadu z rodzicami dziecka na podstawie ankiety przygotowanej dla chorych na ZBN. Skrupulatnie zebrany wywiad uwzględniający objawy typowe dla współistniejącej choroby układowej pozwala odpowiednio ukierunkować dalsze badania diagnostyczne.

Zespół cewkowo-śródmiaższowego zapalenia nerek i zapalenia błony naczyniowej oka (TINU) jest jednostką opisaną stosunkowo niedawno. Należy go uwzględnić w różnicowaniu ostrych obustronnych zapaleń błony naczyniowej u dzieci. Podobnie jak w chorobie Behçeta, w ustaleniu rozpoznania pomocne jest skrupulatne zebranie wywiadu i uwzględnienie w nim takich objawów, jak gorączka, utrata masy ciała, bóle brzucha i okolic lędźwiowych oraz bóle stawów. Badania krwi wykazują zaburzenia czynności nerek, ujawniające się zwiększeniem stężeń mocznika i kreatyniny. W badaniu moczu stwierdza się zwiększone stężenie białka, krwinkomocz i glukozurię.

Sarkoidoza występuje u dzieci rzadko i niekiedy trudno odróżnić jej obraz kliniczny od zapalenia błony naczyniowej towarzyszącego MIZS. W przebiegu sarkoidozy obserwuje się zapalenie tylnego odcinka w postaci zapalenia naczyń siatkówki lub wieloogniskowego zapalenia naczyń.

Objawy te nie występują u dzieci chorych na MIZS. W diagnostyce sarkoidozy u dzieci szczególnie ważną rolę odgrywa biopsja zajętych narządów, w tym spojówki gałkowej, na obszarze której obserwuje się w lampie szczelinowej małe żółtawe guzki. Opisywanymi zmianami typowymi dla sarkoidozy są również białe plamki tworzące się na soczewce na obszarze zrostów tylnych.

Pod koniec ubiegłego stulecia Blau opisał zespół objawów, który dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący i cechuje się występowaniem ziarninującego zapalenia wielostawowego, wysypką skórą oraz ostrym ziarninującym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej, które u małych dzieci przypomina sarkoidozę. Również w tych przypadkach kluczową rolę odgrywa wywiad, szczególnie rodzinny.

W podsumowaniu artykułu autorka omawia aktualne leczenie stosowane w ZBN. Duży postęp w terapii ZBN wiąże się z coraz powszechniejszym stosowaniem leczenia biologicznego u tych pacjentów. W Polsce wdrożenie terapii biologicznej u dzieci z idiopatycznym zapaleniem błony naczyniowej jest bardzo trudnym wyzwaniem, możliwe jest natomiast leczenie dzieci z rozpoznaniem MIZS. Zachęcam Państwa do wnikliwej lektury tego artykułu, mogącego stanowić źródło wiedzy, do której wracamy podczas diagnostyki małych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej.