

## Reumatologia wieku rozwojowego

### *Rheumatic diseases in the age of the child*

Lidia Rutkowska-Sak, Piotr Gietka, Małgorzata Wierzbowska, Agnieszka Gazda,  
Beata Kołodziejczyk, Małgorzata Kwiatkowska, Izabela Szczygielska, Elżbieta Hernik

Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieków Rozwojowych, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

**Słowa kluczowe:** młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie skórno-mięśniowe, twardzina, zapalenie naczyń, gorączka reumatyczna, diagnostyka, terapia.

**Key words:** juvenile idiopathic arthritis, lupus erythematosus, dermatomyositis, scleroderma, vasculitis, rheumatic fever, diagnosis, therapy.

#### Streszczenie

W pracy przedstawiono rekomendacje diagnostyki i terapii chorób reumatycznych w wieku rozwojowym zgodne ze stanowiskiem Europejskiej Ligi Przeciwrumatycznej (*European League Against Rheumatism* – EULAR) i Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (*American College of Rheumatology* – ACR), a także uzgodnione z członkami Sekcji Pediatricznej Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (tab. I–IV).

#### Summary

In accordance with the opinion of the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR) and with the consensus of the Section of the Polish Society of Paediatric Rheumatology, recommendations for diagnosis and therapy of rheumatic disease in childhood are presented (Tables I–IV).

### Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

#### *Juvenile idiopathic*

Lidia Rutkowska-Sak, Piotr Gietka

#### Definicja, epidemiologia

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) to najczęściej występująca forma przewlekłych zapalnych układowych chorób tkanki łącznej o nieznanym etiologii u pacjentów w wieku rozwojowym. Występuje z częstością 2,6–10 zachorowań na 100 000 dzieci. W polskich badaniach (w województwie łódzkim i kieleckim) wskaźnik zachorowalności wynosił 5–6,5 na 100 000 dzieci. Obserwuje się przewagę zachorowań wśród dziewcząt (1,5–2 : 1).

Kryteria rozpoznania MIZS ustalone przez ILAR w 1997 r. są następujące:

- wiek zachorowania przed ukończeniem 16. roku życia,
- czas trwania objawów zapalenia stawów > 6 tygodni,
- wykluczenie innych przyczyn zapalenia stawów z tzw. listy wykluczeń, która obejmuje: infekcyjne, reaktywne, alergiczne i toksyczne zapalenia stawów, choroby rozrostowe, inne zapalne choroby tkanki łącznej, artropatie w chorobach krwi i chorobach metabolicznych, układowe niezapalne choroby tkanki łącznej, artropatie w chorobach immunologicznych, gościec psychogeny i fibromialgię.

W zależności od obrazu klinicznego ustalono następujące podtypy kliniczne MIZS:

- postać o początku uogólnionym,
- postać o początku nielicznostawowym:

---

#### Adres do korespondencji:

prof. nadzw., dr hab. med. Lidia Rutkowska-Sak, Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieków Rozwojowych, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 844 87 74, e-mail: kiprwr@ir.ids.pl

- przetrwała,
- rozszerzająca się,
- postać o początku wielostawowym:
  - z obecnością czynnika reumatoidalnego (*rheumatoid factor* – RF),
  - bez obecności RF,
- tłuszczycowe zapalenie stawów,
- zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien,
- postaci niespełniające kryteriów ww. rozpoznać lub mające cechy więcej niż jednej z nich.

Za początek choroby przyjmuje się pierwsze 6 miesięcy jej trwania.

## Etiopatogeneza

W etiopatogenezie choroby podkreśla się udział czynników genetycznych (m.in. płeć, allele HLA klasy I i II, geny kodujące, cytokiny, cząsteczki adhezyjne, białka przenoszące sygnały) i środowiskowych (m.in. zakażenia i urazy). Patomechanizm zmian zapalnych w chorobie nie jest całkowicie poznany. Przewlekły proces zapalny jest inicjowany i podtrzymywany przez reakcje immunologiczne. Morfologicznie zmiany zapalne w MIZS toczą się pierwotnie w błonie maziowej stawów, obejmują często także tkanki okołostawowe, przyczepy ścięgien i mięśni oraz pochewki ścięgniaste.

## Objawy kliniczne i diagnostyka

Zapalenia stawów w MIZS charakteryzują obrzęki, wysięki, bolesność oraz ograniczenie ruchomości. Proces chorobowy prowadzi do zniekształceń stawów, zaników mięśni i niepełnosprawności. Najczęściej zajmuje duże stawy obwodowe, głównie kolanowe, ale wczesnym objawem może być zajęcie kręgosłupa szyjnego. Za złośliwą lokalizację zmian zapalnych uważa się zajęcie stawów biodrowych i skroniowo-żuchwowych, a także stawu nadgarstkowego i stawu skokowego. Im wcześniejszy jest wiek zachorowania, tym większa tendencja do uogólnienia objawów choroby, zaburzeń wzrastania i występowania zmian rozwojowych (np. niedorozwój żuchwy – „ptasi profil”).

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów ma charakter przewlekły z okresami zaostrzeń i remisji.

Na początku choroby bardzo przydatne w diagnostyce zmian w stawach jest badanie ultrasonograficzne (USG) bądź rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging* – MRI) obrazujące zmiany głównie w obrębie błony maziowej i w tkankach miękkich. Badanie rentgenowskie (RTG) jest przydatne w późniejszym okresie trwania choroby, kiedy uwidacznia się osteoporoza, zwężenie szpar stawowych, geody, nadżerki lub zrosty kostne. Postęp tych zmian jest zwykle powolny.

U ok. 20% dzieci chorych na MIZS, niekiedy już na początku choroby, stwierdza się zmiany w narządzie wzroku w postaci przewlekłego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej, często o tzw. niemym klinicznie przebiegu. Stąd konieczność regularnej okulistycznej konsultacji u tych dzieci.

W badaniu serologicznym u ok. 25% chorych stwierdza się obecność przeciwciał przeciwjądrowych, zazwyczaj o homogennym typie świecenia. W zależności od podtypu klinicznego MIZS RF klasy IgM jest obecny u 4–35%, a przeciwciała ACPA u 3–35% ogółu chorych

## Postacie choroby – podtypy kliniczne

### Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku nielicznostawowym (skąpostawowym)

Postać ta występuje u ok. 50–60% chorych. Proces zapalny obejmuje nie więcej niż 4 stawy przez cały czas choroby (postać przetrwała) lub po pierwszych 6 miesiącach choroby rozszerza się na większą liczbę stawów (postać rozszerzająca się). U ok. 80% pacjentów zajęte są stawy kolanowe.

Często stwierdzanemu zapaleniu jednostawowemu, zwłaszcza u małych dziewczynek, przebiegającemu z obecnością w surowicy przeciwciał przeciwjądrowych w wysokim mianie, może towarzyszyć zapalenie błony naczyniowej oka o tzw. zimnym, bezobjawowym przebiegu.

W zapaleniu stawów u chłopców z obecnością antygeny HLA-B27 może wystąpić ostre zapalenie tęczówki.

Wskaźniki laboratoryjne ostrego procesu zapalnego są prawidłowe lub miernie podwyższone.

W rozpoznaniu różnicowym tej postaci choroby należy głównie uwzględnić urazy, infekcje i reaktywne zapalenie stawów oraz nowotwory kości.

Powikłaniem tej postaci choroby są najczęściej zaburzenia rozwojowe kończyn (wydłużenie kończyny z powodu przyspieszenia wzrostu kości przez proces zapalny) oraz zaćma i inne trwałe zmiany oczne (zrosty tylne, utrata wzroku).

### Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku wielostawowym

Występuje u ok. 20–30% chorych. U większości z nich (85%) nie stwierdza się obecności RF. Ta postać kliniczna choroby najbardziej przypomina reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych. Proces zapalny zajmuje co najmniej 5 stawów. Zapalenie stawów najczęściej symetrycznie dotyczy stawów rąk i nadgarstków, stawów barkowych, kolanowych, skokowych itd. Choroba może mieć ostry początek ze stanami podgorączkowymi i sztywnością poranną. Rzadko obecne są guzki reu-

matoidalne, prawie wyłącznie w postaci serododatniej (z obecnością RF).

Wskaźniki laboratoryjne ostrego procesu zapalnego (OB, stężenie białka C-reaktywnego – CRP) mogą być znacznie podwyższone. W rozpoznaniu różnicowym należy wykluczyć inne układowe zapalne choroby tkanki łącznej, reaktywne i infekcyjne zapalenia stawów, alergiczne zapalenia stawów, immunologicznie uwarunkowane choroby jelit z zajęciem stawów.

Powikłaniem tej postaci klinicznej choroby są najczęściej trwałe deformacje w narządzie ruchu, osteoporoza, rzadziej skrobiawica.

### **Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym (systemowym, układowym)**

Występuje u średnio 10–20% ogółu chorych. Kryteria rozpoznania:

- gorączka heptyczna trwająca od 2 tygodni, udokumentowana przez kolejne 3 dni, z towarzyszącym (lub nie) bólem lub zapaleniem stawów oraz
- co najmniej jeden spośród niżej wymienionych objawów:
  - zwiewna, w okresie gorączki, polimorficzna wysypka,
  - uogólnione powiększenie węzłów chłonnych,
  - powiększenie wątroby i/lub śledziony,
  - zapalenie błon surowiczych (u 30% chorych dochodzi do zapalenia osierdzia).

W obrazie klinicznym mogą dominować objawy narządowe bądź stawowe. Towarzyszą im wybitnie podwyższone laboratoryjne wskaźniki ostrego procesu zapalnego (OB, CRP, leukocytoza), niedokrwistość mikrocytarna i nadpłytkowość.

W rozpoznaniu różnicowym tej postaci choroby należy przede wszystkim wykluczyć uogólnione ciężkie infekcje, choroby nowotworowe oraz inne zapalne układowe choroby tkanki łącznej, a także zapalenie stawów związane z niedoborem odporności (*acquired immunodeficiency syndrome* – AIDS).

Powikłaniem tej postaci choroby, nawet w początkowych okresie, może być zespół hemofagocytarny, nazywany zespołem aktywacji makrofaga. Późnym powikłaniem może być skrobiawica. Powikłania te niosą ryzyko śmierci.

### **Młodzieńcze tłuszczycowe zapalenie stawów**

Kryteria rozpoznania obejmują:

- zapalenie stawów i tłuszczycę lub
- zapalenie stawów i co najmniej 2 z poniższych objawów:

- zapalenie palców (*dactylitis*),
- zmiany tłuszczycowe na paznokciach,
- tłuszczycza u krewnych pierwszego stopnia.

Zapalenie stawów jest zwykle asymetryczne i najczęściej wyprzedza wystąpienie zmian skórnych, które mogą być bardzo dyskretne. Im później dojdzie do ich wystąpienia, tym łagodniejszy przebieg choroby.

Wskaźniki laboratoryjne ostrego procesu zapalnego są zmienne w zależności od aktywności choroby.

W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić grzybicę, twardzinę, inne postaci MIZS. Powikłaniem choroby może być skrobiawica, zapalenie aorty, zapalenie śródmiąższowe płuc i zapalenie kości.

### **Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien (*enthesitis*)**

Kryteria rozpoznania:

- zapalenie stawów i przyczepów ścięgien lub
- zapalenie stawów albo przyczepów ścięgien oraz co najmniej 2 z poniższych objawów:
  - ból stawów krzyżowo-biodrowych i/lub zapalny ból kręgosłupa,
  - obecność HLA-B27,
  - choroba z kręgu HLA-B27 w rodzinie,
  - zapalenie błony naczyniowej oka,
  - początek choroby u chłopca powyżej 8. roku życia.

Wśród przyczepów ścięgniastych, poza ścięgnem Achillesa i rozciągnem podszwawym, mogą być zajęte m.in. przyczepy ścięgniaste do guzowatości piszczelowej i przyczepy okołokręgosłupowe.

Wskaźniki laboratoryjne ostrego procesu zapalnego zależą od aktywności choroby i mogą być niekiedy znacznie podwyższone.

W rozpoznaniu różnicowym należy brać pod uwagę m.in. jałową martwicę kości, dyskopatie i nowotwory.

W przebiegu choroby może rozwinąć się pełny obraz kliniczny zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Powikłaniem choroby może być zapalenie wsierdzia, zapalenie aorty z rozwojem wady zastawki aortalnej i skrobiawica.

### **Postaci niesklasyfikowane młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów**

Postaci te charakteryzuje zapalenie stawów, które spełnia kryteria kilku wymienionych wyżej postaci klinicznych bądź nie spełnia kryteriów żadnej z nich.

### **Czynniki złej prognozy**

Czynnikiem złej prognozy są:

- w postaci skąpostawowej MIZS:

- zapalenie stawu biodrowego lub zmiany zapalne w obrębie kręgosłupa szyjnego,
- zapalenie stawu skokowego lub nadgarstkowego,
- utrzymujące się długotrwale podwyższone wskaźniki laboratoryjne ostrej fazy,
- radiologiczne cechy uszkodzenia stawów w badaniu RTG (zwężenie szpary stawowej, obecność nadżerek),
- w postaci wielostawowej MIZS:
  - zapalenie stawu biodrowego lub obecność zmian zapalnych w obrębie kręgosłupa szyjnego,
  - obecność RF lub przeciwciał ACPA,
  - objawy radiologiczne destrukcji stawów (zwężenie szpary stawowej, nadżerki stawowe),
- w układowej postaci MIZS z dominującymi objawami narządowymi (bez aktywnego zapalenia stawów) utrzymujące się przez 6 miesięcy objawy układowej choroby:
  - gorączka,
  - podwyższone wskaźniki ostrej fazy,
  - konieczność leczenia systemowego glikokortykosteroidami (GKS),
- w układowej postaci MIZS z dominującymi objawami aktywnego zapalenia stawów (bez objawów narządowych):
  - zapalenie stawu biodrowego,
  - radiologiczne cechy uszkodzenia stawu – zwężenie szpary stawowej, obecność nadżerek,
- w przypadku zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych:
  - radiologiczne objawy destrukcji stawu krzyżowo-biodrowego.

## Leczenie

Strategie terapeutyczne w przypadku MIZS przedstawiono w tabeli I.

W nawracających wysiękach w stawach, mimo leczenia ogólnego i miejscowego stosowania GKS, wykonuje się niekiedy synowektomię chemiczną, izotopową

**Tabela I.** Leczenie MIZS (zmodyfikowane wg [2])

**Table I.** Therapy (modified acc. to [2])

Strategie terapeutyczne w MIZS		
Podtyp	leki pierwszego rzutu	ciężki lub nawrotowy przebieg
skąpostawowy przetrwała forma	IAS +/- NLPZ, można powtarzać IAS 4 razy w roku	MTX, możliwa konieczność anty-TNF przy czynnikach złej prognozy
rozszerzająca się	jak w wielostawowej	
wielostawowa	MTX, +/- IAS, +/- NLPZ	anty-TNF, możliwa konieczność zastosowania innego LMPCh (SSA, CsA, AZT), +/- IAS, +/- prednizon
układowa z dominującymi objawami narządowymi	anty-IL-1*, anty-IL-6, MTX, prednizon, IVIG, CsA	CsA, talidomid*, przeszczep komórek macierzystych szpiku
układowa z dominującymi objawami stawowymi	postępowanie jak w postaci wielo- lub skąpostawowej w zależności od liczby zajętych stawów	analogicznie jak w przypadku postaci wielostawowej
z towarzyszącym enthesitis	IAS i NLPZ	MTX lub SSA, możliwa konieczność anty-TNF
łuszczycowe zapalenie stawów	MTX, NLPZ, IAS	anty-TNF
wszystkie	chlorochina lub hydroksychlorochina – możliwość zastosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym	
wszystkie	przeszczep komórek macierzystych szpiku – w każdej postaci choroby przy braku skuteczności skojarzonego leczenia, w sytuacji zagrożenia życia	
w przypadku obecności czynników złej prognozy należy rozważyć intensyfikację leczenia we wczesnym okresie choroby		

IAS – iniekcje dostawowe steroidów, MTX – metotrexat, CsA – cyklosporyna A, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, SSA – sulfasalazyna, LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby, IL – interleukina, TNF – czynnik martwicy guzów; MTX 15–20 mg/m<sup>2</sup> p.c. p.o. lub s.c. 1 raz tygodniowo; Chlorochina (Arechlin) 6 mg/kg m.c. 1 raz na dobę; CsA 2,5–5 mg/kg m.c. w 2 dawkach dobowych; SSA 30 mg/kg m.c. w 2 dawkach dobowych; \* Lek niezarejestrowany w Polsce

lub chirurgiczną. Niezbędnym elementem leczenia jest fizjoterapia, przede wszystkim kinezyterapia, ale także fizykoterapia. Przy stałym postępie choroby konieczne jest niekiedy leczenie operacyjne. U dzieci wykonuje się przeważnie zabiegi chirurgiczne o charakterze profilaktycznym na błonie maziowej i tkankach okołostawowych zapobiegające uszkodzeniom chrząstki, ścięgien i zniekształceniom stawów. Zabiegi korekcyjno-rekonstrukcyjne z uwagi na okres wzrostu i rozwoju są w zasadzie zarezerwowane dla dzieci starszych.

### Monitorowanie aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Na pełne monitorowanie aktywności MIZS składa się:

- monitorowanie stanu zdrowia dziecka (ból, sprawność czynnościowa) – kwestionariusz CHAQ,
- ocena uszkodzenia stawowego i pozastawowego – wskaźnik JADI-A i JADI-E,
- monitorowanie stopnia uszkodzenia w stawach – punktacja Poznańskiego w RTG,
- monitorowanie uszkodzenia w tkankach okołostawowych – USG, MRI, badanie okulistyczne,
- monitorowanie aktywności choroby – wskaźniki Gianiniego,
- monitorowanie parametrów rozwoju fizycznego oraz gęstości mineralnej kości – tabelaryczne normy percentylowe i densytometria.

### Monitorowanie leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

**Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)** – badanie pełnej morfologii, enzymów mięśniowych, stężenia kreatyniny przed leczeniem albo zaraz po wprowadzeniu leczenia, 2 razy w roku.

**Prednizon** > 5 mg/dobę (lub równoważna dawka innego GKS) przez ≥ 3 miesiące – oznaczenie Total BMD i Spine BMD metodą DXA przed rozpoczęciem lub w początkowej fazie leczenia oraz co 12 miesięcy w trakcie korytkoterapii.

**Leki antymalaryczne** – badanie okulistyczne przed leczeniem i co 6 miesięcy (lampa szczelinowa).

**Metotreksat (MTX)** – badanie pełnej morfologii, enzymów wątrobowych, stężenia kreatyniny przed leczeniem, po 1 miesiącu leczenia, po 1–2 miesiącach od zwiększenia dawki, przy stabilnej dawce co 3–6 miesięcy, RTG płuc przed leczeniem i co 12 miesięcy; badanie przeciwciał przeciw HCV, HBV, HIV, CMV przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem ww. infekcji.

**Blokery TNF** – badanie pełnej morfologii, enzymów wątrobowych, stężenia kreatyniny przed leczeniem, po 1 miesiącu i co 3–6 miesięcy w trakcie terapii.

Wykluczenie infekcji prątkiem gruźlicy przed rozpoczęciem terapii i następnie co 12 miesięcy.

**Szczepienia ochronne** – według propozycji EULAR 2011.

### Piśmiennictwo

Pozycje 1–6.

## Młodzieńczy toczeń rumieniowaty układowy

*Juvenile lupus erythematoses disseminatus*

Małgorzata Wierzbowska

### Definicja, epidemiologia

Toczeń rumieniowaty układowy, zaliczany do grupy zapalnych układowych chorób tkanki łącznej, jest chorobą z autoimmunizacji spowodowaną interakcją wielu czynników genetycznych i środowiskowych.

Młodzieńczy toczeń rumieniowaty układowy (MTRU) stanowi 5–10% wszystkich zachorowań na tę chorobę.

Znamienną cechą zaburzeń immunologicznych w TRU jest wytwarzanie przeciwciał przeciwko różnym składnikom jądra komórkowego. Najbardziej charakterystyczne są przeciwciała przeciwko natywnemu, dwuspiralnemu DNA (nDNA), mające znaczenie patogenne w nefropatii toczniowej i zapaleniu naczyń. Duże znaczenie mają też przeciwciała anty-Sm należące do grupy przeciwciał przeciwko rozpuszczalnym antygenom jądrowym (ENA). Poza przeciwciałami przeciwjądrowymi w TRU stwierdza się również obecność innych autoprzeciwciał przeciwko antygenom cytoplazmatycznym, czynnikom osoczym, przeciwciała komórkowo specyficzne. Istotną rolę odgrywają przeciwciała antyfosfolipidowe, doprowadzające do zaburzeń zakrzepowych. Zalicza się do nich przeciwciała antykardiolipinowe (aCL), antykoagulant toczniowy (LAC) i przeciwciała przeciw  $\beta_2$ -glikoproteinie I.

### Etiopatogeneza

Etiologia TRU nadal nie jest wyjaśniona. Wystąpieniu i rozwojowi choroby sprzyjają czynniki: genetyczne (obecność alleli HLA-DR2 i HLA-DR3), środowiskowe (infekcje wirusowe i bakteryjne, działanie leków i promieni słonecznych) oraz hormonalne (estrogeny).

### Obraz kliniczny i przebieg choroby

Przebieg i rokowanie MTRU są trudne do przewidzenia. Zazwyczaj ostry początek choroby determinuje

jej dalszy ciężki przebieg, ale niekiedy po łagodnym początku dochodzi do zaostrzenia procesu chorobowego – z wystąpieniem ciężkich zmian narządowych.

Toczniowe zapalenie nerek najczęściej ujawnia się już we wczesnym okresie choroby, dotyczy ok. 70% dzieci, a przebieg nefropatii bywa cięższy niż u chorych dorosłych.

Początkowe objawy nefropatii są różnorodne – od nieznacznej erytrocyturii i białkomoczu aż do obrazu klinicznego typowego dla gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek. W badaniu histopatologicznym biopsji nerki najczęściej stwierdza się rozplamowe rozlane i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek. Przebieg nefropatii toczniowej, mimo stosowanego agresywnego leczenia immunosupresyjnego [pulsy z glikokortykosteroidów z cyklofosfamidem (Endoxan) lub mykofenolanem mofetylu], jest trudny do przewidzenia, ponieważ u części dzieci nefropatia w dalszym przebiegu choroby staje się problemem dominującym, niekiedy jedynym objawem choroby, a także poważnym problemem terapeutycznym.

Zaburzenia neurologiczne w MTRU są wyrazem wysokiej aktywności choroby. Najczęściej są wywołane przez zapalenie naczyń w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), ale również związane są z obecnością przeciwciał antyneuralnych oraz przeciwko rybosomalnemu białku P. Obraz kliniczny jest bardzo różnorodny, a najczęstsze objawy zajęcia OUN to: drgawki, psychozy, uporczywe bóle głowy i płasawica.

Zajęcie układu krążenia to najczęściej zapalenie osierdzia oraz zapalenie wsierdzia typu Libmana-Sacksa.

Obraz kliniczny MTRU, zwłaszcza w okresie początkowym, może być bardzo różnorodny. Zazwyczaj początek jest ostry, wielonarządowy, ale u ok. jednej czwartej chorych w wieku rozwojowym TRU ma początek skąpoobjawowy.

Wobec braku kryteriów diagnostycznych MTRU stosowane są kryteria ACR dla dorosłych.

#### Kryteria ACR obejmują:

- rumień twarzy w kształcie motyla,
- rumień krążkowy,
- nadwrażliwość na światło słoneczne,
- owrzodzenia jamy ustnej,
- zapalenie stawów,
- zapalenie błon surowiczych – opłucnej, osierdzia,
- zmiany w nerkach:
  - białkomocz > 0,5 g/dobę,
  - patologiczny osad komórkowy moczu,
- zaburzenia neuropsychiczne:
  - napady drgawek,
  - psychozy,
- zaburzenia hematologiczne:
  - niedokrwistość hemolityczna,

- leukopenia < 4000/ $\mu$ l,
- trombocytopenia < 100 000/ $\mu$ l,
- zaburzenia immunologiczne:
  - przeciwciała anty-dsDNA,
  - przeciwciała anty-Sm,
  - przeciwciała antyfosfolipidowe (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy, fałszywie dodatnie odczyny kitowe),
- przeciwciała przeciwjądrowe.

Do ustalenia rozpoznania konieczne jest spełnienie 4 kryteriów (w tym 1 immunologicznego); 3 kryteria upoważniają do rozpoznania choroby toczniopodobnej.

Istnieje wiele objawów MTRU, które nie są uwzględnione w kryteriach ACR. Należą do nich: gorączka, powiększenie wątroby, śledziony i węzłów chłonnych, miopatia, zaburzenia czynności przewodu pokarmowego (ostre zapalenie trzustki, zapalenie naczyń kręgowych), zmiany w narządzie wzroku (zakrzepica naczyń siatkówki), zmiany skórne o typie plamicy, objaw Raynaud, obniżenie składowych dopełniacza, obecność czynnika reumatoidalnego oraz dodatni test LBT na obecność immunoglobulin na granicy skórno-naskórkowej w badaniu histopatologicznym.

## Różnicowanie

Młodzięńczy toczeń rumieniowaty układowy wymaga diagnostyki różnicowej, zwłaszcza przy skąpoobjawowym początku.

Różnicowanie powinno obejmować:

- posocznicę,
- gorączkę reumatyczną,
- młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym,
- zapalenie skórno-mięśniowe,
- różne postaci kłębuszkowego zapalenia nerek,
- choroby rozrostowe krwi,
- chorobę Schönleina-Henocha,
- niedokrwistość hemolityczną,
- samoistną małopłytkowość.

**Badania wykonywane w celu ustalenia rozpoznania i wykrycia powikłań** (poza postępowaniem ogólnolekarskim i badaniami rutynowymi):

- OB, CRP,
- morfologia krwi, badanie ogólne moczu, stężenie aminotransferaz, stężenie mocznika, kreatyniny, badanie układu krzepnięcia, proteinogram białek surowicy, badanie stężenia immunoglobulin w surowicy,
- przeciwciała przeciwjądrowe,
- przeciwciała anty-dsDNA, Sm, RNP, SS-A/Ro, SS-B/La,
- czynnik reumatoidalny (*rheumatoid factor* – RF),

- krążące kompleksy immunologiczne,
- aktywność składowych dopełniacza C3, C4,
- przeciwciała antykardiolipinowe,
- antykoagulant toczniowy,
- przeciwciała przeciw  $\beta_2$ -glikoproteinie I,
- LBT – badanie histopatologiczne na obecność immunoglobulin na granicy skórno-naskórkowej,
- RTG klatki piersiowej,
- badanie EKG,
- badanie USG serca,
- badanie USG jamy brzusznej,
- kapilaroskopia.

W przypadku zmian w moczu:

- ocena proteinurii dobowej, proteinogram moczu, klirens kreatyniny,
- biopsja igłowa nerki z oceną histopatologiczną.

W przypadkach zmian neurologicznych:

- badanie neurologiczne, psychiatryczne, psychologiczne,
- elektroencefalografia (EEG), tomografia komputerowa (TK) mózgu, MRI mózgu.

W przypadku objawów ze strony układu oddechowego:

- testy czynnościowe płuc,
- badanie HRCT klatki piersiowej.

W przypadku stanów gorączkowych:

- posiewy krwi i moczu.

Ponadto badanie okulistyczne i laryngologiczne.

## Ocena aktywności młodzieńczego toczenia rumieniowatego układowego

Ocena aktywności choroby ma znaczenie w doborze leczenia, a jej systematyczne monitorowanie pozwala modyfikować dawki leków. Stosuje się m.in. skalę SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*). O wysokiej aktywności choroby świadczą objawy wielonarządowe, takie jak: zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, objawy zapalenia naczyń, zapalenie stawów i mięśni, objawy uszkodzenia czynności nerek i narastający białkomocz, wystąpienie zmian skórnych i na błonach śluzowych, zapalenie błon surowiczych, niski poziom dopełniacza, obecność przeciwciał anty-dsDNA, gorączka, małopłytkowość i leukopenia.

## Czynniki złej prognozy w młodzieńczym toczeniu rumieniowatym układowym

Do czynników złej prognozy należą:

- pojawienie się objawów ciężkiej nefropatii na początku choroby z podwyższonym stężeniem mocznika

i kreatyniny, nieselektywnym białkomoczem powyżej 3 g/dobę, nadciśnieniem tętniczym,

- obniżenie aktywności dopełniacza,
- obecność przeciwciał anty-nDNA,
- w badaniu biopsyjnym nerki – obraz rozlanego rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek,
- zajęcie ośrodkowego układu nerwowego,
- objawy zapalenia naczyń,
- przedłużające się stany gorączkowe,
- wysoka aktywność choroby na początku mierzona wg skali SLEDAI.

## Leczenie młodzieńczego toczenia rumieniowatego układowego

Leczenie MTRU jest uzależnione od aktywności choroby. Ciężkie postaci MTRU z zajęciem nerek i/lub ośrodkowego układu nerwowego:

- metyloprednizolon puls 10–30 mg/kg m.c. na dobę (nie więcej niż 1000 mg/dobę) – 5 lub więcej pulsów, ewentualnie następnie 1 raz w miesiącu (od 6 do 12 miesięcy),
- cyklofosfamid (Endoxan) puls 0,5–1 g/m<sup>2</sup> p.c. (nie więcej niż 1000 mg/dobę) – 1 raz w miesiącu przez 6 miesięcy, następnie 1 wlew co 3 miesiące – do 2 lat,
- między pulsami z metyloprednizolonu – prednizon 0,1–1 mg/kg m.c. na dobę,
- mykofenolan mofetylu 0,6–1,2 g/m<sup>2</sup> p.c. na dobę.

Młodzieńczy toczeń rumieniowaty układowy o umiarkowanej postaci:

- prednizon 1 mg/kg m.c. na dobę plus cytostatyki:
- azatiopryna (Imuran) *p.o.* 1–2 mg/kg m.c. na dobę,
- cyklofosfamid *p.o.* 1–2 mg/kg m.c. na dobę,
- chlorambucyl *p.o.* 0,2 mg/kg m.c. na dobę,
- metotreksat 10–20 mg/m<sup>2</sup> p.c. tygodniowo,
- cyklosporyna A 2,5–5 mg/kg m.c. na dobę,
- winkrystyna 0,8–1,2 mg/m<sup>2</sup> p.c.

Leki przeciwmalaryczne:

- chlorochina (Arechin),
- hydroksychlorochina (Plaquenil, Quensyl).

Wlewy z immunoglobulin.

W przypadku małopłytkowości:

- wlewy z IVIG 0,4 g/kg m.c. *i.v.*,
- glikokortykosteroidy (GKS) *i.v.*

Leczenie biologiczne pozostaje w większości w fazie badań klinicznych, jedynie belimumab jest zarejestrowany u chorych dorosłych.

## Monitorowanie leczenia

Monitorowanie leczenia zależy od postaci i aktywności choroby:

- ocena aktywności choroby wg skali: SLEDAI, ECLAM lub BILAG,
- kontrola morfologii krwi obwodowej, glikemii, stężenia potasu, OB, stężenia CRP, mocznika, kreatyniny w surowicy, badanie ogólne moczu co miesiąc na początku choroby,
- kontrola parametrów immunologicznych: stężenie przeciwciał przeciwjądrowych, składowych dopełniacza C3, C4, przeciwciał anty-dsDNA, kompleksów immunologicznych co 3–6 miesięcy,
- w przypadku nefropatii toczniowej – ocena dobowej proteinurii raz w miesiącu,
- monitorowanie parametrów rozwoju oraz ocena gęstości kości.

### Piśmiennictwo

Pozycje 7–14.

## Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe

### *Juvenile dermatomyositis*

Beata Kołodziejczyk, Agnieszka Gazda

Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe (MZSM) to rzadka autoimmunologiczna choroba o nieustalonej etiologii, należąca do idiopatycznych zapalnych miopatii. Podłożem choroby jest waskulopatia, klinicznie objawiająca się zapaleniem mięśni, charakterystycznymi zmianami na skórze, z możliwym zajęciem narządów wewnętrznych.

Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe zostało oddzielone od postaci zapalenia skórno-mięśniowego u dorosłych z uwagi na odmienny przebieg i rokowanie.

### Klasyfikacja młodzieńczych idiopatycznych miopatii zapalnych

W klasyfikacji młodzieńczych idiopatycznych miopatii zapalnych wyodrębniono:

- zapalenie skórno-mięśniowe,
- zapalenie mięśni współistniejące z innymi chorobami autoimmunologicznymi (*overlap myositis*),
- zapalenie wielomięśniowe,
- zapalenie skórno-mięśniowe bez zapalenia mięśni (*amyopathic dermatomyositis*),
- ogniskowe zapalenie mięśni,
- zapalenie mięśni gałkoruchowych (*orbital myositis*),
- wtórne zapalenie mięśni,

- zapalenie mięśni towarzyszące chorobie nowotworowej,
- ziarniniakowe zapalenie mięśni,
- makrofagowe zapalenie mięśni i powięzi,
- eozynofilowe zapalenie mięśni.

Odrębności MZSM w porównaniu z zapaleniem skórno-mięśniowym u dorosłych:

- uogólniona waskulopatia w MZSM,
- częstsze niż u dorosłych występowanie wapnicy: dzieci 30–70%, u dorosłych – 5%,
- wyjątkowo rzadkie współistnienie MZSM z chorobą nowotworową,
- rzadkie występowanie śródmięzszowej choroby płuc,
- tendencja do samoistnych remisji i nawrotów w MZSM,
- lepsze odległe rokowanie w MZSM.

Nie istnieją kryteria diagnostyczne dla MZSM.

W ustaleniu rozpoznania MZSM stosowane są kryteria diagnostyczne dla zapalenia skórno-mięśniowego oraz zapalenia wielomięśniowego u dorosłych wg Bohana i Petera z 1975 r.

**Kryteria diagnostyczne dla zapalenia skórno-mięśniowego oraz zapalenia wielomięśniowego u dorosłych** (wg Bohana i Petera):

- typowe zmiany skórne (objaw Gottrona, heliotropowy rumień powiek, rumień szyi lub dekoltu),
- postępujące symetryczne osłabienie mięśni pasa barkowego i biodrowego,
- typowe dla zapalenia mięśni zmiany histopatologiczne,
- zwiększona w surowicy aktywność CPK i/lub aldolazy,
- zmiany w badaniu elektromiograficznym (EMG) o cechach pierwotnego uszkodzenia mięśni.

Do pewnego rozpoznania zapalenia skórno-mięśniowego konieczne jest stwierdzenie charakterystycznych zmian skórnych współistniejących z 3 lub 4 pozostałymi kryteriami.

Do prawdopodobnego rozpoznania MZSM konieczne jest stwierdzenie charakterystycznych zmian skórnych współistniejących z 2 spośród pozostałych kryteriów.

Trwają prace nad opracowaniem kryteriów dla MZSM, uwzględniających dodatkowo: zapalny obraz mięśni w badaniu MRI, typowe zmiany w badaniu kapilaroskopowym, obecność wapnicy oraz dysfonii.

### Obraz kliniczny młodzieńczego zapalenia skórno-mięśniowego

Początek choroby może być ostry, z wysoką gorączką oraz pełnymi objawami zapalenia skóry i mięśni, bądź



podostry, w postaci stanów podgorączkowych, ogólnego osłabienia, zmniejszenia aktywności ruchowej dziecka.

Objawy skórne w MZSM, poza uwzględnionymi w kryteriach diagnostycznych, to elastyczny obrzęk powiek lub okolic oczodołów, nasady nosa, wargi górnej bądź uogólniony obrzęk całej twarzy, teleangiektazje, zmiany troficzne, rumień w kształcie motyla, rumień dłoni lub inne zmiany rumieniowe, siność siatkowata, objaw Raynauda, ręce mechanika – objaw rzadko występujący w MZSM, lipodystrofia oraz wapnica.

Poza typowym zmianami mięśniowymi możliwe jest także zajęcie mięśni gardła i przełyku – objawiające się dysfagią, mięśni artykulacyjnych – objawiające się dysfonią w postaci mowy nosowej, mięśni międzybrowych i przepony – prowadzące do niewydolności oddechowej oraz zajęcie mięśni twarzy – powodujące upośledzenie mimiki.

Mogą także występować bóle stawów, niedestrukcyjne zapalenie stawów oraz ograniczenia ruchomości bądź przykurcze stawowe wtórne do zmian mięśniowych.

Najczęstszymi objawami z przewodu pokarmowego są bóle brzucha, objawy refluksu żołądkowo-przełykowego, wzdęcia, zaparcia, zapalenie dziąseł, nadżerki, owrzodzenia, krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja. Wyjątkowo rzadko w przebiegu MZSM występuje śródmiąższowa choroba płuc. Rzadko występują objawy ze strony serca, narządu wzroku oraz kamica nerek w przebiegu wapnicy.

### Odchylenia w wynikach badań dodatkowych

Najbardziej charakterystyczne dla MZSM są:

- zwiększona aktywność enzymów mięśniowych: fosfokinazy kreatynowej, aminotransferaz (zwłaszcza AspAT), aldolazy i dehydrogenazy mleczanowej,
- wskaźniki ostrego procesu zapalnego (OB, CRP) prawidłowe lub miernie podwyższone,
- obecność przeciwciał przeciwjądrowych, rzadko obecne przeciwciała specyficzne dla zapalenia mięśni,
- cechy pierwotnego uszkodzenia mięśni w badaniu EMG,
- cechy niespecyficznych zmian zapalnych mięśni w badaniach obrazowych zajętych mięśni – MRI, USG,
- charakterystyczny obraz histopatologiczny wycinka mięśniowego – okołonaczyniowy naciek zapalny z limfocytów T CD4 pomocniczych i zaktywowanych limfocytów B, zanik okołopęczkowy, martwica, zmiany zwyrodnieniowe i regeneracyjne pęczków mięśniowych,
- kapilaroskopia – waskulopatia typowa dla spektrum twardziny układowej,

- badania czynnościowe płuc z oceną zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (*diffusing capacity of the lung for carbon monoxide* – DLCO) – zaburzenia wentylacji o charakterze restrykcyjnym i/lub obniżona dyfuzja tlenu węgla stwierdzane przy obecności śródmiąższowej choroby płuc,
- RTG klatki piersiowej, tomografia komputera o wysokiej rozdzielczości (HRCT) – obraz tzw. mlecznej szyby, odpowiadający wczesnym zmianom zapalnym, obraz tzw. plastra miodu, odpowiadający zaawansowanym zmianom śródmiąższowym – włóknieniu płuc.

### Diagnostyka różnicowa młodzieńczego zapalenia skórno-mięśniowego

Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe należy różnicować z:

- miopatiami zapalnymi w przebiegu infekcji wirusowych, bakteryjnych i pasożytniczych (toksoplazmoza, włośnica),
- chorobami nerwowo-mięśniowymi: miopatiami wrodzonymi, chorobami neurogennymi, chorobami uszkodzającymi płytkę nerwowo-mięśniową,
- miopatiami w przebiegu chorób metabolicznych genetycznie uwarunkowanych,
- innymi zapalnymi układowymi chorobami tkanki łącznej,
- miopatiami w przebiegu zaburzeń endokrynologicznych,
- zaburzeniami elektrolitowymi,
- działaniami niepożądanymi leków,
- działaniem czynników toksycznych,
- schorzeniami dermatologicznymi.

### Postępowanie konieczne do ustalenia rozpoznania zapalenia skórno-mięśniowego

W celu prawidłowego postawienia diagnozy zapalenia skórno-mięśniowego należy wykonać następujące badania:

- badanie podmiotowe z uwzględnieniem przebytych w ostatnim okresie infekcji, chorób przewlekłych, przyjmowanych leków,
- badanie przedmiotowe ogólnopediatryczne oraz badanie neurologiczne,
- badania laboratoryjne: wskaźniki zapalne, morfologia krwi obwodowej, podstawowe badania biochemiczne, stężenie immunoglobulin G, M, A,
- ocena aktywności enzymów mięśniowych: AspAT, CK, LDH, AlAT, aldolaza,

- oznaczenie przeciwciał przeciwjądrowych, w tym przeciwciał swoistych dla zapalenia mięśni,
- potwierdzenie zmian zapalnych mięśni w jednym z następujących badań: biopsja mięśnia, EMG, MR,
- RTG płuc,
- EKG,
- kapilaroskopia.

W uzasadnionych klinicznie przypadkach konieczne jest poszerzenie diagnostyki.

### Ocena kliniczna aktywności choroby w młodzieńczym zapaleniu skórno-mięśniowym

Ocena kliniczna aktywności choroby polega na:

- całkowitej ocenie aktywności choroby wg lekarza w skali VAS,
- ocenie siły mięśni wg CMAS (*Childhood Myositis Assessment Scale*) lub MMT (*Manual Muscle Testing of 8 muscles*),
- całkowitej ocenie aktywności zapalenia skórno-mięśniowego wg skali VAS,
- całkowitej ocenie dobrego samopoczucia dziecka wg rodzica w skali VAS,
- ocenie sprawności dziecka wg skali CHAQ,
- ocenie jakości życia dziecka wg CHQ.

### Czynniki złej prognozy w młodzieńczym zapaleniu skórno-mięśniowym

Do czynników złej prognozy należą następujące nieprawidłowości:

- owrzodzenia skóry,
- znacznego stopnia osłabienie siły mięśniowej i/lub zajęcie mięśni dystalnych,
- dysfagia lub dystonia,
- nasilone zmiany w badaniu kapilaroskopowym,
- zajęcie przewodu pokarmowego,
- śródmiąższowa choroba płuc,
- zajęcie ośrodkowego układu nerwowego,
- uogólniony obrzęk skóry,
- stale utrzymująca się wysoka aktywność choroby,
- wapnica.

### Leczenie młodzieńczego zapalenia skórno-mięśniowego

Dobór metody leczenia MZSM jest uzależniony od stopnia aktywności choroby i rozległości zapalenia mięśni. Lekami z wyboru są glikokortykosteroidy (GKS), stosowane doustnie lub we wlewach dożylnych.

Leczenie dożylnymi wlewami z metyloprednizolonu jest zalecane u pacjentów z dużą aktywnością choro-

by. Metyloprednizolon w dawce 10–30 mg/kg m.c. na wlew (nie więcej niż 1000 mg) należy podawać przez 3 kolejne dni, podanie następnych wlewów jest zależne od aktywności choroby oraz od reakcji na zastosowane leczenie.

Wlewy z metyloprednizolonu można kontynuować raz w miesiącu przez 6–12 miesięcy.

Glikokortykosteroidy podawane doustnie w dawce 0,5–2 mg/kg m.c. w przeliczeniu na prednizon są stosowane u pacjentów z mniejszą aktywnością choroby oraz pomiędzy wlewami dożylnymi z metyloprednizolonu i po ich zakończeniu.

Dawki doustnych GKS należy redukować stopniowo, co 1–2 tygodnie o 1–5 mg w zależności od dawki wyjściowej, do dawki podtrzymującej 5–10 mg/dobę, utrzymywanej przez co najmniej 2 lata.

Leczenie immunosupresyjne jest rozpoczynane jednocześnie z leczeniem GKS:

- metotreksat (MTX) w dawce 10–15 mg/m<sup>2</sup> p.c. tygodniowo jest lekiem pierwszego rzutu w MZSM,
  - cyklosporyna A w dawce 2,5–5 mg/kg m.c. na dobę, alternatywnie do MTX lub w terapii skojarzonej z MTX,
  - azatiopryna w dawce 1–2 mg/kg m.c. na dobę,
  - chlorochina lub hydroksychlorochina – lek stosowany w MZSM z dobrym efektem u pacjentów z uporczywymi zmianami skórnymi.
- Leczenie MZSM opornego na terapię standardową:
- IVIG *i.v.* 2 g/kg m.c., powtarzane co miesiąc przez 6 miesięcy,
  - cyklofosfamid *i.v.* 0,5–1 g/m<sup>2</sup> p.c. na wlew, powtarzane co miesiąc przez 6–12 miesięcy,
  - mykofenolan mofetylu w dawce 0,6–1,2 m<sup>2</sup> p.c. na dobę.

Są doniesienia o zastosowaniu w terapii MZSM leków biologicznych: etanerceptu, infliksymabu, rytuksymabu. W Polsce leki te nie są zarejestrowane do leczenia MZSM.

Leczenie wapnicy w przebiegu MZSM:

Nie ma ustalonych standardów leczenia wapnicy u dzieci z MZSM. Według doniesień poza leczeniem podstawowym choroby stosowane są:

- bisfosfoniany *p.o.* lub *i.v.* (niezarejestrowane do leczenia dzieci w Polsce),
- IVIG *i.v.* 1–2 g/kg m.c. na wlew,
- diltiazem w dawce 5 mg/kg m.c. na dobę,
- preparaty wyciągów z grasicy, probenecyd.

Leczenie uzupełniające w MZSM stanowią: profilaktyka i leczenie osteoporozy posteroideowej, zapobieganie chorobie wrzodowej oraz leczenie usprawniające narząd

ruchu: fizykoterapia, kinezyterapia, leczenie operacyjne (zabiegi na tkankach miękkich).

## Ogólny schemat postępowania w doborze leków w młodzieńczym zapaleniu skórno-mięśniowym

GKS (i.v. i/lub p.o.) + MTX. Jeśli brak poprawy, to: GKS + MTX + CsA lub GKS + MTX + IVIG.

### Piśmiennictwo

Pozycje 15–21.

## Twardzina wieku rozwojowego

### Juvenile scleroderma

Małgorzata W. Kwiatkowska

Twardzina jest rzadko występującą chorobą tkanki łącznej o przewlekłym, postępującym przebiegu prowadzącym do zmian strukturalnych skóry i narządów wewnętrznych, będących wynikiem niepoahamowanego procesu zapalnego i włóknienia, czego wynikiem jest upośledzenie ich funkcji.

Obraz kliniczny twardziny u dzieci, tak samo jak u dorosłych, jest zróżnicowany. Włóknienie tkanki łącznej skóry i narządów wewnętrznych objawia się w jednej z dwóch postaci choroby: twardzina układowa (*systemic sclerosis*) lub twardzina ograniczona (*scleroderma circumscripta, morphea*), które, mimo podobieństw w badaniu histopatologicznym skóry, różnią się przebiegiem i rokowaniem.

Częstość występowania poszczególnych postaci twardziny wśród dzieci nie została określona. Ocenia się, że 2–11,5% osób dorosłych z twardziną układową zachorowało przed 16. rokiem życia, w tym 1–2% przed 10. rokiem życia. U dzieci obserwuje się zachorowania na twardzinę ograniczoną 9–10 razy częściej niż na układową. Częściej zachorowania dotyczą małych dzieci w wieku przedszkolnym. Tak jak i u dorosłych istnieje wyraźna predylekcja do zachorowania u dziewczynek, które chorują 3–4 razy częściej niż chłopcy. W twardzinie układowej u dzieci przeważa postać *acrosclerosis*. Zajęcie narządów wewnętrznych może przebiegać ze skąpymi objawami klinicznymi.

## Typy twardziny układowej

Podział na 2 podtypy z 1988 r. wg LeRoy i wsp. wydaje się najbardziej uzasadniony:

- twardzina układowa uogólniona, z rozległymi zmianami skórnymi (*diffuse systemic sclerosis*),
- twardzina układowa ograniczona, z ograniczonymi zmianami skórnymi (*limited systemic sclerosis, acroscleroderma*).

## Kryteria diagnostyczne twardziny układowej

W 2007 r. opublikowano propozycję kryteriów klasyfikacyjnych dla dzieci wg PRES/ACR/EULAR. Kryteria te obejmują 1 kryterium duże i 9 małych.

### Kryterium duże:

- stwardnienie skóry położonej proksymalnie od stawów śródrečno-paliczkowych.

### Kryteria małe:

- sklerodaktylia,
- zaburzenia krążenia obwodowego:
  - zespół Raynauda,
  - zmiany w kapilaroskopii,
  - owrzodzenia na opuszkach palców,
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe:
  - dysfagia,
  - refluks żołądkowo-jelitowy,
- zaburzenia ze strony serca:
  - arytmia,
  - zawał serca,
  - niewydolność serca,
- zaburzenia dotyczące nerek:
  - przetom nerkowy,
  - nowo wykryte nadciśnienie tętnicze,
- zaburzenia dotyczące płuc:
  - włóknienie płuc (wykryte w RTG lub HRCT),
  - obniżenie DLCO,
  - nadciśnienie płucne,
- zaburzenia neurologiczne:
  - neuropatia,
  - zespół cieśni kanału nadgarstka,
- zaburzenia dotyczące układu mięśniowo-stawowego:
  - zapalenie ścięgien z odgłosem tarcia,
  - zapalenie stawów,
  - zapalenie mięśni,
- zaburzenia immunologiczne:
  - obecność ANA,
  - obecność autoprzeciwciał charakterystycznych dla twardziny układowej (ACA, Scl-70, przeciwciała przeciw antyfibrylarynie, anty-PM-Scl, skierowane przeciwko fibrynie, polimerazie RNA I lub III).

Do rozpoznania konieczne jest spełnienie jednego dużego kryterium i minimum dwóch małych. W porównaniu z kryteriami rozpoznawania twardziny u dorosłych tu przedstawione zalecenia są bardziej restrykcyjne, dzięki czemu można wykluczyć występujące w wieku dziecięcym inne schorzenia przebiegające ze stwardnieniem skóry (m.in. takie, jak fenyloketonuria, progeria, *fasciitis eosynophila*). Przedstawiona propozycja kry-

teriów klasyfikacyjnych obejmuje twardzinę układową uogólnioną, ale nie różnicuje jej z twardziną układową ograniczoną (*acrosclerosis*).

Twardzina układowa ograniczona (*limited systemic sclerosis, acrosclerosis*) charakteryzuje się powolnym, skrytym początkiem. Objawy zespołu Raynauda występują u 90% dzieci z twardziną i na kilka lat mogą wyprzedzać pojawienie się innych zmian. Najczęściej zajęta procesem chorobowym jest skóra twarzy i dystalnych części kończyn.

Faza początkowa – tzw. obrzęk stwardniały: napięta, błyszcząca skóra, trudno ująć ją w fałd, stwardniałe palce (sklerodaktylia).

Faza zaniku – zaburzenia troficzne, ślady po owrzodzeniach na opuszkach palców rąk, trudno gojące się owrzodzenia, przykurcze palców, akroosteoliza. Charakterystyczny wygląd twarzy obejmuje: upośledzenie mimiki, ścieńczenie czerwieni wargowej i skrzydełek nosa, zanik fałdu nosowo-wargowego, promieniste bruzdy wokół ust z ograniczeniem ich rozwarcia, teleangiektazje. W późniejszej fazie choroby w tkance podskórnej mogą odkładać się złogi wapnia, szczególnie w miejscach narażonych na powtarzające się mikrourazy.

Szczególną odmianą akrosklerodermii jest zespół CREST (*calcinosis, Raynaud, esophagus, sclerodactylia, teleangiectasia*), rzadko występujący u dzieci, który jest uważany za postać o łagodniejszym przebiegu.

Twardzina układowa uogólniona (*diffuse systemic sclerosis*) jest najcięższą postacią choroby. Charakteryzuje się szybkim postępem stwardnienia skóry położonej proksymalnie od stawów śródrečno-paliczkowych, ze współistniejącymi przebarwieniami, uogólnionymi zanikami i postępującym wyniszczeniem (mumifikacją) oraz częstym zajęciem narządów wewnętrznych.

Obraz kliniczny twardziny układowej u dzieci, podobnie jak u dorosłych, zależy od nasilenia zmian naczyniowych i procesu włóknienia, do których może dochodzić w wielu narządach i tkankach, co upośledza ich funkcję. U dzieci najwcześniejsze są objawy zespołu Raynauda i zmiany w narządzie ruchu często wynikające ze stwardnienia skóry.

Zmiany w układzie kostno-stawowym powodują ból, uczucie sztywności z postępującym ograniczeniem ruchomości stawów i przykurczami, rzadko zapalenie stawów, zajęcie ścięgien – objaw tarcia, guzki na ich przebiegu, zajęcie mięśni – męczliwość i zaniki. W obrazie radiologicznym – osteoporoza, osteoliza paliczek paznokciowych palców rąk, rzadziej stóp, złogi wapniowe w tkankach miękkich.

Zmiany w przewodzie pokarmowym mogą dotyczyć każdego odcinka, rzadziej występują objawy zespołu złego wchłaniania.

Zajęcie układu sercowo-naczyniowego jest często skąpoobjawowe. Obserwuje się zaburzenia rytmu

i zmiany w układzie bodźcoprzewodzącym, możliwe jest zapalenie osierdzia, uszkodzenie zastawek serca, niewydolność krążenia, nadciśnienie tętnicze. Opisywane są również przypadki nagłej śmierci sercowej. Zmiany w sercu mogą być także wtórne do zajęcia płuc.

Zmiany w układzie oddechowym to: włóknienie śródmiąższowe, nadciśnienie płucne, zapalenie pęcherzyków płucnych – objawy kliniczne są często skąpe, niecharakterystyczne. W obrazie radiologicznym klatki piersiowej najczęściej widoczne są włókniste zmiany w dolnych płatach płuc, wzmożony rysunek podścieliska (obraz „plastra miodu”), w spirometrii – zaburzenia restrykcyjne i obniżenie zdolności dyfuzyjnej płuc. Zajęcie płuc jest możliwe nawet wtedy, gdy obraz radiologiczny klatki piersiowej i/lub spirometria są prawidłowe. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości pozwala na wykrywanie wczesnych zmian. Stopień nasilenia zmian płucnych determinuje przebieg i rokowanie choroby.

Układ nerwowy zajęty jest rzadko – obserwuje się bóle głowy, polineuropatię, napady padaczkowe, zespół kanału nadgarstka.

Zajęcie nerek daje objawy kliniczne u ok. 20% dzieci, ale wykazano je w 100% przypadków sekcyjnych. Możliwe jest nagłe wystąpienie tzw. przełomu nerkowego.

Zmiany w mikrokrążeniu to objawy zespołu Raynauda, trudno gojące się owrzodzenia na opuszkach palców. W badaniu kapilaroskopowym – megakapilary, niekiedy pętle twardzinowe, strefy beznaczyniowe.

## Twardzina ograniczona

Podział twardziny ograniczonej na poszczególne postaci zgodnie z morfologią zmian:

- twardzina linijna skóry oraz owłosionej skóry głowy (*le coup de sabre*); odmianą tej postaci jest potowiczny zanik twarzy,
- twardzina płytkowa, plackowata (*morphea en plaques*),
- twardzina głęboka (*morphea profunda*),
- twardzina skórna uogólniona (*morphea generalisata*),
- twardzina pansklerotyczna (*pansclerotic morphea*),
- twardzina pierwotnie zanikowa (*atrophydermia Passini-Pierini*),
- inne postaci twardziny ograniczonej: twardzina grudkowa (*morphea guttata*), twardzina guzkowa (*morphea nodularia*), odmiana pęcherzykowa i pęcherzowa (*varietas vesiculosa et bullosa*), panatropia Gowersa.

## Diagnostyka twardziny

W celu ustalenia właściwego rozpoznania należy wykonać następujące badania:

- podstawowe badania laboratoryjne – niecharakterystyczne, wskaźniki ostrego procesu zapalnego zwykle w granicach normy lub nieco podwyższone,

hipergammaglobulinemia u większości dzieci z twardziną układową i u połowy z ograniczoną; nie korelują z postępem choroby; konieczne do diagnostyki różnicowej,

- badania immunologiczne (tab. II),
- kapilaroskopia – ocena zmian w mikrokrażeniu; monitorowanie leczenia i postępu choroby,
- badania konieczne do oceny zmian narządowych (tab. III).

## Diagnostyka różnicowa

Twardzinę ograniczoną należy różnicować z:

- innymi chorobami tkanki łącznej – w tym zespołami nakładania;
- zespołami twardzinopodobnymi:
  - w przebiegu chorób metabolicznych (cukrzyca, niedoczynność tarczycy, porfiria) i wrodzonych (progeria, zespół Rothmunda-Thompsona, zespół Wernera),
  - eozynofilowe zapalenie powięzi,
  - obrzęk stwardniały (*scleroedema*) i śluzakowaty (*scleromyxedema*), keloidy,
  - zmiany związane z działaniem czynników chemicznych: *toxic oil syndrome*, zespół eozynofilia-mialgia (np. po stosowaniu L-tryptofanu), zwłóknienie po ekspozycji na preparaty chemiczne (silikon, inne związki organiczne, w tym leki, np. bleomycyna, pentazocyna).

**Tabela II.** Badania immunologiczne (opracowanie własne)

**Table II.** Immunological tests (description by the author)

Przeciwciała	Częstość występowania u dzieci
przeciwjądrowe (ANA)	22–100% – twardzina układowa 20–75% – twardzina ograniczona
przeciw topoiizomerazie I DNA (Scl-70) swoisty marker twardziny układowej	25–40% dzieci ANA (+)
przeciw centromerom	2–8%
przeciw rozpuszczalnemu antygenom jądra komórkowego	nieokreślona
czynnik reumatoidalny	ok. 55% – twardzina układowa ok. 40% – twardzina ograniczona
przeciwno cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (ACPA)	nieokreślona (u dorosłych 2,6%)

## Leczenie twardziny

Dotychczas nie opracowano standardów leczenia twardziny u dzieci.

### Twardzina ograniczona

W łagodnie przebiegających przypadkach leczenie można ograniczyć do stosowania D-penicylaminy, hydroksychlorochiny, preparatu Piasclidine, witamin A, E, PUVA.

W przypadku pojawiania się nowych ognisk choroby lub szybkiego jej postępu należy rozważyć intensyfikację leczenia:

- metotreksat 10–15 mg/m<sup>2</sup> p.c. tygodniowo,
- glikokortykosteroidy (GKS) – najczęściej początkowo metyloprednizolon i.v. 10 mg/kg m.c. przez 3 kolejne dni przez 3 miesiące; prednizolon p.o. do 0,5 mg/kg m.c. na dobę w dawkach stopniowo zmniejszanych,
- cyklosporyna A w dawce 3 mg/kg m.c. na dobę – u dzieci z przeciwwskazaniami do stosowania MTX.

### Twardzina układowa

Leczenie tej postaci twardziny nadal budzi wiele dyskusji. Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów większość rekomendacji do leczenia twardziny układowej u dorosłych może być rozszerzona na leczenie u dzieci.

### Leczenie immunosupresyjne:

- GKS – zalecane we wczesnej fazie twardziny oraz w przypadku zajęcia mięśni i towarzyszącego zapalenia stawów/pochewek ścięgnistych,
- metotreksat 10–15 mg/m<sup>2</sup> p.c. tygodniowo; szczególnie dobra odpowiedź w przypadkach zmian skórnych,
- cyklofosfamid – leczenie z wyboru przy współistniejącej śródmiąższowej chorobie płuc, dawka 0,5–1 g/m<sup>2</sup>

**Tabela III.** Badania konieczne dla oceny zmian narządowych (opracowanie własne)

**Table III.** Tests necessary to assess changes in the organ (description by the author)

Układ lub narząd	Badania
układ oddechowy	RTG klatki piersiowej, HRCT płuc, spirometria, DLCO
przewód pokarmowy	USG jamy brzusznej, RTG przełyku z kontrastem, ewentualnie gastroscopia
układ krążenia	EKG, USG serca, 24-godzinne badanie EKG metodą Holtera
układ moczowy	badanie moczu ogólne i posiew, USG, w razie wskazań biopsja nerki
układ nerwowy	EEG, TK/MRI głowy

p.c. *i.v.* co 4 tygodnie przez 6 miesięcy, przedłużenie terapii musi być ustalane indywidualnie,

- azatiopryna 2–5 mg/kg m.c. na dobę,
- cyklosporyna A 3 mg/kg m.c. na dobę – może zmniejszać stwardnienia skóry, ale prawdopodobnie nie hamuje postępu zmian narządowych,
- mykofenolan mofetylu – zmniejsza włóknienie poprzez hamowanie aktywności fibroblastów; w Polsce nie jest zarejestrowany dla układowych chorób tkanki łącznej.

#### Leki wpływające na procesy włóknienia:

- D-penicylamina – wpływa na zmniejszenie stwardnień skóry i prawdopodobnie wydłuża przeżycie poprzez opóźnienie zajęcia narządów wewnętrznych. Dawka początkowa wynosi 5 mg/kg m.c. na dobę i jest powoli zwiększana do 15 mg/kg m.c. na dobę.

#### Leki poprawiające ukrwienie tkanek:

- antagoniści kanału wapniowego – diltiazem, nifedypina, amlodypina,
- inhibitory konwertazy angiotensyny – kaptopril, antagoniści receptora angiotensyny II (losartan),
- pentoksyfilina doustnie lub parenteralnie,
- antagoniści receptorów endotelialnych (bosentan, sitaksentan, sildenafil) – u dzieci w fazie prób klinicznych,
- prostanoidy – szczególnie w ciężkiej postaci napadowego zespołu Raynauda – iloprost podawany *i.v.*,
- inne, np. bencyklan (Halidor).

#### Inne leki:

- antymalaryczne – 5 mg/kg m.c. na dobę,
- NLPZ,
- leki prokinetyczne i inhibitory pompy protonowej,
- immunoglobuliny,
- leki biologiczne – próby podawania rytuksymabu.

#### Leczenie wspomagające:

- edukacja chorego – unikanie uszkodzeń skóry i oziębienia, stosowanie diety (ważne w przypadku wystąpienia zaburzeń wchłaniania i/lub refluksu żołądkowo-przetykowego), zakaz palenia papierosów,
- leczenie usprawniające – kinezy- i fizykoterapia,
- leczenie operacyjne.

#### Piśmiennictwo

Pozycje 22–26.

## Zapalenia naczyń wieku rozwojowego

### *Juvenile vasculitis*

Piotr Gietka, Lidia Rutkowska-Sak

### Zapalenia naczyń

Według klasyfikacji EULAR/PreS zapalenia naczyń u dzieci można podzielić na:

- zapalenia naczyń z przewagą naczyń dużych: zapalenie tętnic typu Takayasu,
- zapalenie naczyń z przewagą naczyń średnich: dziecięce wielotętnicze guzkowe zapalenie naczyń, skórne zapalenie wielotętnicze, choroba Kawasaki,
- zapalenie naczyń z przewagą naczyń małych: ziarniniakowatość typu Wegenera i Churga-Strauss; niezziarniniakowate zmiany: mikroskopowe zapalenie wielotętnicze, choroba Schönleina-Henocha, izolowane skórne leukocytarne zapalenie naczyń, pokrzywkowe zapalenie naczyń z niedoborem dopełniacza,
- inne zapalenia naczyń: choroba Behçeta, wtórne zapalenia naczyń – w przebiegu infekcji, towarzyszące chorobom tkanki łącznej, izolowane zapalenia naczyń w ośrodkowym układzie nerwowym.

W 2010 r. EULAR/PRINTO/PRESS (*European League Against Rheumatism/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/Paediatric Rheumatology European Society*) – przedstawiło propozycję walidowanej klasyfikacji kryteriów choroby Schönleina-Henocha, dziecięcej postaci guzkowego zapalenia tętnic, dziecięcej postaci ziarniniakowatości Wegenera oraz dziecięcej postaci choroby Takayasu.

Plamica Schönleina-Henocha jest układowym zapaleniem małych naczyń zajmującym skórę, stawy, przewód pokarmowy i nerki. W przebiegu choroby dochodzi do odkładania się kompleksów immunologicznych zawierających IgA w tkankach z towarzyszącą reakcją zapalną w obrębie naczyń krwionośnych.

#### Kryteria klasyfikacyjne choroby Schönleina-Henocha:

- wyczuwalna plamica skóry lub wybroczyny, głównie w obrębie kończyn dolnych, niezwiązane z małopłytkowością i co najmniej jedno z następujących 4 kryteriów:
  - rozlany kolkowy ból brzucha (możliwe wgłobienie jelita, krwawienie z przewodu pokarmowego),
  - typowe zmiany histopatologiczne dotyczące skóry (leukocytoklastyczne zapalenie naczyń z przewagą złogów IgA) i nerek (rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek z przewagą złogów IgA),
  - zmiany stawowe – zapalenie (obrzęk lub ból z ograniczeniem ruchomości), bóle stawów,
  - nefropatia – białkomocz > 0,3 g/dobę lub obecność albumin w rannej porcji moczu, krwinkomocz lub erytrocyturia > 5 wpw.

Guzkowe zapalenie tętnic (*polyarteritis nodosa*) jest układowym nekrotyzującym zapaleniem naczyń średniego i małego kalibru z oszczędzaniem kłębuszków nerkowych, arterioli, kapilarów i żyłek, którego objawy kliniczne wynikają z niedokrwienia i zawałów tkanek oraz narządów objętych procesem zapalnym.

#### Kryteria klasyfikacyjne dziecięcej postaci guzkowego zapalenia tętnic:

- obecność martwiczego zapalenia naczyń średniego lub małego kalibru w badaniu histopatologicznym i/lub obecność w badaniu angiograficznym tętniaków, zwężeń, zamknięcia światła w obrębie naczyń średniego lub małego kalibru, niezwiązanych z dysplazją włóknisto-mięśniową, lub inną niezapalną patologią naczyń oraz co najmniej jedno z poniższych 5 kryteriów:
  - zmiany skórne – sinica siateczkowa, tkliwe guzki podskórne, powierzchowne martwice skóry i tkanki podskórnej lub inne objawy niedokrwienne (zawały paznokciowe, owrzodzenia), głębokie owrzodzenia skóry, martwica dystalnych części palców, nosa, uszu,
  - bóle lub tklivość mięśni,
  - nadciśnienie tętnicze > 95. centyla dla wieku,
  - polineuropatia obwodowa – czuciowa neuropatia typu „rękawiczek i skarpetek” z utratą czucia lub motoryczna mononeuropatia rozszkana,
  - nefropatia – białkomocz > 0,3 g/dobę, obecność albumin w rannej porcji moczu, krwinkomocz lub erytrocyturia > 5 wpw; niewydolność nerek – filtracja < 50% normy wg wzoru Schwartz’a.

Ziarniniakowatość Wegenera jest rzadko spotykaną chorobą o nieznanej etiologii, która rozwija się na podłożu uogólnionego, nekrotyzującego zapalenia małych naczyń (kapilary, żyły, tętniczki), z tworzeniem zapalnych nekrotyzujących ziarniniaków w ścianach naczyń, przestrzeniach okołolub pozanaczyniowych, w której głównymi narządami docelowymi są górne i dolne drogi oddechowe oraz nerki.

#### Kryteria klasyfikacyjne dziecięcej postaci ziarniniaka Wegenera:

- zmiany histopatologiczne – ziarniniakowe zapalenie w obrębie ściany naczynia lub w okolicy okołolub pozanaczyniowej,
- zmiany w obrębie górnych dróg oddechowych – obecność ropnej lub krwistej wydzieliny z nosa, nawracające krwawienia z nosa, strupienie nosa,
- zmiany w obrębie tchawicy i oskrzeli – zwężenie podgłośniowe krtani, tchawicy, oskrzela,
- zmiany w obrębie dolnych dróg oddechowych – obecność w badaniu RTG, TK zmian guzkowych, jamistych lub stałych nacieków,

- obecność przeciwciał anty-c-ANCA, badanych metodą immunofluorescencji pośredniej ELISA,
- nefropatia – białkomocz > 0,3 g/dobę, obecność albumin w rannej porcji moczu, krwinkomocz lub erytrocyturia > 5 wpw; martwicze kłębuszkowe zapalenie nerek „skąpoimmunologiczne”.

Do rozpoznania ziarniniakowatości Wegenera wymagane jest stwierdzenie  $\geq 3$  kryteriów.

Choroba Takayasu jest chorobą młodych kobiet, o podłożu autoimmunologicznym, w której zmiany zapalne obejmują aortę i początkowe odcinki odchodzących od niej tętnic.

#### Kryteria klasyfikacyjne dziecięcej postaci choroby Takayasu:

- potwierdzenie w obrazie angiograficznym aorty (konwencjonalne, MRI, TK) obecności tętniaków, poszerzenia/zwężenia/zamknięcia, pogrubienia ściany aorty, niezwiązanych z dysplazją mięśniowo-włóknistą lub podobnymi schorzeniami (zmiany często ogniskowe i odcinkowe) i obecność co najmniej jednego z poniższych 5 kryteriów:
  - deficyt tętna lub chromanie – zanik/osłabienie/nierówność tętna, chromanie kończyn wywołane normalną aktywnością fizyczną,
  - różnica ciśnienia tętniczego w obrębie kończyn > 10 mm Hg,
  - słyszalny szmer lub wyczuwalne tętnienie nad głównymi tętnicami,
  - nadciśnienie tętnicze > 95. centyla dla wieku,
  - wskaźniki laboratoryjne ostrej fazy: OB > 20 mm/h, CRP > normy.

Choroba Kawasaki jest ostrym nekrotyzującym zapaleniem tętnic małego, czasami również średniego i dużego kalibru, współistniejącym z zapaleniem śluzówkowo-skórno-węzłowym i zmianami w obrębie tętnic wieńcowych.

#### Kryteria klasyfikacyjne choroby Kawasaki:

- gorączka > 5 dni oraz co najmniej 4 z poniższych kryteriów:
  - obustronne zapalenie spojówek,
  - zmiany w obrębie jamy ustnej i gardła,
  - przekrwienie, obrzęk, spękanie warg,
  - rozlane przekrwienie błon śluzowych jamy ustnej/gardła,
  - język malinowy,
  - zmiany w obwodowych częściach kończyn,
  - rumień dłoni i podeszew w fazie ostrej,
  - obrzęk stóp i rąk w fazie ostrej,
  - łuszczenie naskórka w fazie podostrej i zdrowienia,

- zmiany w okolicy krocza,
- wielokształtna osutka na skórze, niepęcherzykowa zlokalizowana głównie na tułowiu,
- limfadenopatia węzłów chłonnych szyjnych (co najmniej 1 > 1,5 cm).

## Leczenie zapaleń naczyń wieku rozwojowego

Do chwili obecnej nie zdefiniowano powszechnie akceptowanych metod terapeutycznych większości zapaleń naczyń u dzieci. Ich leczenie jest podobne do stosowanego w przebiegu tych chorób u osób dorosłych. Jedynie w przypadku choroby Kawasaki istnieją ściśle określone zasady terapeutyczne.

Leczenie choroby Kawasaki:

- IVIG – 2 g/kg m.c. w pojedynczej infuzji (10–12 godzin),
- kwas acetylosalicylowy 30–50 mg/kg m.c. w czterech dawkach (w USA 80–100 mg) do czasu ustąpienia gorączki,
- kwas acetylosalicylowy 3–5 mg/kg m.c. przez 8 tygodni przy braku uszkodzenia tętnic, w razie obecności cech uszkodzenia tętnic wieńcowych przez czas nieograniczony,
- acenokumarol/heparyna – tętniaki olbrzymie.

W przypadku braku ustąpienia gorączki 36 godzin po podaniu IVIG:

- druga dawka IVIG 2 g/kg m.c.,
- trzecia dawka IVIG 2 g/kg m.c. lub
- metyloprednizolon 30 mg/kg m.c. i.v. przez 3 dni albo prednizolon 2 mg/kg m.c. p.o.

### Piśmiennictwo

Pozycje 21–29.

## Gorączka reumatyczna

### *Rheumatic fever*

Izabela Szczygielska, Elżbieta Hernik

Gorączka reumatyczna jest wielonarządową chorobą zapalną, która rozwija się na podłożu autoimmunologicznym, w odpowiedzi na zakażenie gardła paciorkowcem  $\beta$ -hemolizującym grupy A (PBHA). Występuje u osób o szczególnej predyspozycji genetycznej, u których dochodzi do nadmiernej odpowiedzi immunologicznej, zarówno komórkowej, jak i humoralnej, na epitopy antygenów paciorkowca, które wykazują podobieństwo do antygenów tkanek ludzkich.

Charakteryzuje się występowaniem zapalenia serca (*carditis*), zapalenia stawów (*arthritis*), płasawicy (*chorea minor*), guzków podskórnych (*noduli subcutanei*) i rumienia brzeżnego (*erythema marginatum*). Choroba może przebiegać rzutami. Trwałym następstwem przebytej gorączki reumatycznej jest nabyta wada serca. Na gorączkę reumatyczną najczęściej chorują dzieci w wieku 6–15 lat, choroba rzadko występuje u dzieci w wieku poniżej 4. roku życia oraz u dorosłych po 45. roku życia. Objawy pojawiają się w 2–3 tygodnie po infekcji paciorkowcowej gardła, nigdy po paciorkowcowym zapaleniu skóry.

Rozpoznanie gorączki reumatycznej opiera się na obrazie klinicznym, ponieważ brakuje specyficznego testu diagnostycznego.

W rozpoznaniu postępujemy się kryteriami Jonesa (z 1944 r.), zmodyfikowanymi w 1992 r. przez *American Heart Association* (AHA) (tab. IV).

Do rozpoznania pierwszego rzutu gorączki reumatycznej wystarczy, aby spełnione były 2 kryteria większe lub jedno większe i 2 mniejsze oraz dowody potwierdzające zakażenie paciorkowcowe. Gorączkę reumatyczną można rozpoznać również wtedy, gdy nie są spełnione kryteria Jonesa, w przypadku odosobnio-

**Tabela IV.** Kryteria diagnostyczne gorączki reumatycznej (zmodyfikowane kryteria Jonesa, cyt. za Gutowską-Grzegorzyc i wsp.)

**Tabela IV.** *Diagnostic criteria of rheumatic fever (modified Jones criteria, cited after Gutowska-Grzegorzyc et al.)*

Kryteria większe	Kryteria mniejsze
zapalenie serca	gorączka
zapalenie stawów	bóle stawów, bez innych cech zapalenia
płasawica	wskaźniki laboratoryjne ostrej fazy:
rumień brzeżny	OB, CRP
guzki podskórne	wydłużony odstęp P-R w EKG
oraz dowody świadczące o przebyłym zakażeniu paciorkowcowym:	
• posiew wymazu z gardła lub szybki test antygenowy	
• podwyższone lub narastające miano przeciwciał przeciw paciorkowcowych w surowicy	



nej płasawicy lub zapalenia serca o podstępny początek, długotrwałym przebiegu i niewielkiej progresji zmian, po wykluczeniu innych przyczyn. Należy podkreślić małą wartość diagnostyczną kryteriów Jonesa dla rozpoznania kolejnych rzutów gorączki reumatycznej oraz dla rozpoznania przewlekłej reumatycznej choroby serca.

## Zapalenie serca

Zapalenie serca występuje u 50% chorych z pierwszym rzutem gorączki reumatycznej. Ujawnia się zwykle w pierwszych 3 tygodniach choroby. Najczęściej obserwowane jest zapalenie wsierdzia. Zmiany obejmują głównie zastawkę mitralną bądź zastawkę mitralną i aortalną, rzadko tylko aortalną, co prowadzi do powstania wad zastawkowych. Zapalenie wsierdzia może być objawem izolowanym, może też współistnieć z zapaleniem mięśnia sercowego i osierdzia.

U najmłodszych dzieci (3.–5. rok życia) zapalenie serca jest jedyną postacią gorączki reumatycznej, charakteryzuje się skrytym początkiem i może prowadzić do przewlekłej niewydolności krążenia.

## Zapalenie stawów

Jest to najczęstszy, ale najmniej swoisty obraz choroby. Występuje u 80% chorych, głównie u nastolatków i młodych dorosłych, rzadko u dzieci poniżej 5. roku życia. Zajęte są duże stawy, w pierwszej kolejności kończyn dolnych, niesymetrycznie. Zapalenie ma charakter „wędrujący”, bardzo dobrze reaguje na leczenie kwasem acetylosalicylowym.

## Płasawica mniejsza

Płasawica mniejsza, zwana też płasawicą Sydenhama lub tańcem św. Wita, jest objawem zajęcia ośrodkowego układu nerwowego – zmiany zapalne występują w obrębie podwzgórza i jąder podstawy mózgu. Występuje u ok. 10–20% pacjentów z gorączką reumatyczną, na ogół w 1. lub 2. dekadzie życia, częściej u dziewcząt, nie występuje u dorosłych mężczyzn i w wieku przedszkolnym.

Charakteryzuje się długim okresem utajenia, nawet do roku, średnio ok. 3 miesiące, oraz skrytym początkiem. Może być jedynym objawem gorączki reumatycznej (płasawica czysta lub odosobniona), wówczas wskaźniki ostrej fazy i miano przeciwciał przeciw paciorkowców są na ogół prawidłowe.

## Rumień brzeżny i guzki podskórne

Zmiany skórne w postaci rumienia brzeżnego i guzków podskórnych występują obecnie rzadko, a ich war-

tość diagnostyczna jest kwestionowana. Nie są objawem izolowanym, towarzyszą zapaleniu serca.

Na obraz rumienia brzeżnego składa się jasnoróżowa zmiana skórna z charakterystycznym wolnym środkiem, o zmiennej wielkości, nie towarzyszy jej świąd. Najczęściej występuje na tułowie, proksymalnych częściach kończyn, nigdy nie występuje na twarzy.

Guzki podskórne klinicznie nie różnią się od guzków reumatoidalnych. Są zlokalizowane w sposób typowy, w tkance podskórnej na wyprostnych powierzchniach kończyn, potylicy oraz wzdłuż kręgosłupa. Nie wywołują miejscowego odczynu zapalnego. Ustępują samoistnie po 2–3 tygodniach.

## Badania diagnostyczne

W celu rozpoznania gorączki reumatycznej należy wykonać:

- OB, CRP i morfologię krwi,
- badania bakteriologiczne: posiew wymazu z gardła lub szybki test na obecność antygeny PBHA (duża swoistość, umiarkowana czułość); dodatni test potwierdza zakażenie, ujemny u chorego dorosłego wyklucza zakażenie, u dziecka wymaga potwierdzenia posiewem wymazu z gardła,
- badania serologiczne – w praktyce najczęściej oznacza się miano antystreptolizyny O (ASO), które narasta w 2–4 tygodnie po zakażeniu i utrzymuje się podwyższone przez kilka miesięcy; wartość graniczna u dzieci jest wyższa niż u dorosłych, wynosi 333 j.m.; przypadkowo stwierdzone podwyższone miano ASO u zdrowego dziecka nie powinno powodować konsekwencji terapeutycznych; w przypadkach trudnych diagnostycznie można dokonać weryfikacji za pomocą testu ASO z dekstranem lub albuminami, ew. oznaczyć przeciwciała dla innych antygenów pozakomórkowych paciorkowca,
- RTG klatki piersiowej – powiększenie sylwetki serca, ew. wysięk do osierdzia,
- EKG – najczęściej wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego lub inne zaburzenia rytmu serca,
- badanie echokardiograficzne – potwierdzenie zmian osłuchowych i wykluczenie niereumatycznych przyczyn szmerów.

## Różnicowanie

W diagnostyce różnicowej gorączki reumatycznej należy brać pod uwagę: zakażenia (bakteryjne, wirusowe, boreliozę), choroby rozrostowe (białaczki, chłoniaki), inne zapalne choroby tkanki łącznej (TRU, MIZS), zapalenia naczyń (guzkowe zapalenie naczyń, chorobę Kawasaki), padaczkę, płasawicę rodzinną, chorobę Wilsona.

Zapalenie stawów w przebiegu gorączki reumatycznej należy różnicować z paciorkowcowym zapaleniem stawów, które występuje u dorosłych i dzieci, jest symetryczne, nie ma „wędrującego” charakteru, zajęte są duże stawy, a także drobne stawy rąk i stawy kręgosłupa, utrzymuje się wiele tygodni i słabo reaguje na leczenie kwasem acetylosalicylowym.

## Leczenie

Leczenie gorączki reumatycznej obejmuje:

- leczenie przeciwpaciorkowcowe (profilaktyka pierwotna i wtórna),
- leczenie przeciwzapalne,
- leczenie objawowe uzależnione od objawów dodatkowych (leki obniżające ciśnienie, odwadniające),
- leczenie płasawicy.

W okresie ostrych objawów zalecane jest leżenie w łóżku.

## Profilaktyka pierwotna

Profilaktyka pierwotna to prawidłowe leczenie paciorkowcowej infekcji gardła, czyli zapobieganie pierwszemu rzutowi gorączki reumatycznej. Lekiem z wyboru nadal jest penicylina fenoksymetylowa lub benzylobenzatynowa (ale tylko w warunkach szpitalnych):

- **penicylina fenoksymetylowa p.o.** 2 razy na dobę przez 10 dni:
  - dorośli i dzieci o masie ciała > 40 kg: 2–3 mln j.m./dobę,
  - dzieci o masie ciała < 40 kg: 100–200 tys. j.m./kg m.c. na dobę;
- **penicylina benzatynowa i.m.** jednorazowo:
  - dorośli i dzieci o masie ciała > 40 kg: 1,2 mln j.m.,
  - dzieci o masie ciała < 40 kg: 600 tys. j.m.

U chorych z nadwrażliwością na penicylinę (z wyjątkiem reakcji typu natychmiastowego) stosuje się cefalosporyny pierwszej generacji. Nie zaleca się stosowania cefalosporyn wyższych generacji (pomimo udokumentowanej skuteczności już po 5 dniach leczenia) z uwagi na szerokie spektrum i selekcję oporności. Schemat podawania cefalosporyn:

- **cefadroksyl** raz na dobę przez 10 dni:
  - dorośli i dzieci o masie ciała > 40 kg: 1 g,
  - dzieci o masie ciała < 40 kg: 30 mg/kg m.c.
 lub
- **cefaleksyna.**

Makrolidy mają zastosowanie jedynie u pacjentów z nadwrażliwością natychmiastową na  $\beta$ -laktamy. Dopuszczalne jest stosowanie: erytromycyny, klarytromycyny i azytromycyny. W przypadku stosowania ma-

krolidów w paciorkowcowym zapaleniu gardła należy określić lekowrażliwość PBHA. Schemat podawania makrolidów:

- **erytromycyna** 3–4 razy na dobę przez 10 dni:
  - dorośli i dzieci o masie ciała > 40 kg: 200–400 mg/dawkę,
  - dzieci o masie ciała < 40 kg: 30–50 mg/kg m.c. na dobę;
- **klarytromycyna** 2 razy na dobę przez 10 dni:
  - dorośli i dzieci o masie ciała > 40 kg: 250–500 mg/dawkę,
  - dzieci o masie ciała < 40 kg: 15 mg/kg m.c. na dobę;
- **azytromycyna** raz na dobę:
  - tylko dzieci o masie ciała < 40 kg: 12 mg/kg m.c. przez 5 dni lub 20 mg/kg m.c. przez 3 dni.

W paciorkowcowym zapaleniu gardła nie należy stosować: sulfonamidów, trimetoprimu, tetracykliny i fluorchinolonów.

## Profilaktyka wtórna

Profilaktyka wtórna to zapobieganie kolejnym rzutom gorączki reumatycznej poprzez przewlekłe stosowanie leczenia przeciwbakteryjnego (podawanie penicyliny fenoksymetylowej lub benzylobenzatynowej, ewentualnie makrolidów):

- **penicylina benzatynowa:** dawki jak w profilaktyce pierwotnej, co 3–4 tyg. (co 3 tyg. – choroba reumatyczna z zajęciem serca, osoby z grup ryzyka, szczególnie narażone na infekcje PBHA),
- **penicylina fenoksymetylowa:**
  - masa ciała > 30 kg – 2 × 250 mg (tj. 2 × 400 tys. j.m.),
  - masa ciała < 30 kg – 2 × 125 mg (tj. 2 × 200 tys. j.m.);
- **sulfadiazyna** doustnie:
  - masa ciała < 30 kg – 0,5 g/dobę,
  - masa ciała > 30 kg – 1 g/dobę.

W przypadku alergii na penicylinę stosuje się makrolidy doustnie:

- **erytromycyna** dorośli 2 × 250 mg p.o. (lub klarytromycyna, azytromycyna).

Ciągła profilaktyka wtórna jest zalecana u osób z pewnym rozpoznaniem gorączki reumatycznej, ponieważ każde paciorkowcowe zapalenie gardła, nawet bezobjawowe, może wywołać nawrót choroby.

Czas profilaktyki wtórnej należy ustalić indywidualnie, w zależności od tego, czy doszło do zajęcia serca i czy zajęcie serca ma charakter trwały:

- gorączka reumatyczna z zapaleniem serca prowadzącym do przewlekłej zastawkowej choroby serca – profilaktyka przez 10 lat lub do ukończenia 40. roku życia (należy wybrać dłuższą opcję), czasem przez całe życie,

- gorączka reumatyczna z zapaleniem serca, ale bez trwałe wady serca – profilaktyka przez 10 lat lub do ukończenia 21. roku życia (należy wybrać dłuższą opcję),
- gorączka reumatyczna bez zapalenia serca – profilaktyka przez 5 lat lub do ukończenia 21. roku życia (należy wybrać dłuższą opcję).

Zgodnie z rekomendacjami AHA u wszystkich członków rodziny chorego na gorączkę reumatyczną należy wdrożyć leczenie przeciwbakteryjne, jeżeli wyhodowano u nich w wymazie z posiewu z gardła paciorkowca  $\beta$ -hemolizującego.

## Leczenie przeciwzapalne

W przypadku zajęcia serca stosuje się glikokortykosteroidy (GKS):

- **prednizon** 1–2 mg/kg m.c. na dobę przez 2–3 tygodnie, następnie stopniowo redukuje się dawkę; łączny czas leczenia prednizonem trwa 6 tygodni.

W okresie redukcji dawki prednizonu należy podawać:

- **kwasy acetylosalicylowe** – 60 mg/kg m.c. na dobę.

W postaci stawowej gorączki reumatycznej podaje się:

- **kwasy acetylosalicylowe** – dawka początkowa 75–80 mg/kg m.c. na dobę, którą stopniowo zmniejsza się w ciągu 6–12 tygodni.

W leczeniu płaszawicy stosowane są leki uspokajające, przeciwpadaczkowe (fenobarbital, haloperidol, kwas walproinowy), w niektórych przypadkach GKS, wlewy immunoglobulin lub plazmafereza.

## Piśmiennictwo

Pozycje 30–33.

## Podziękowania

Autorzy rekomendacji składają serdeczne podziękowania członkom Sekcji Pediatrycznej Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego za cenne uwagi i poprawki oraz wspólną pracę nad konsensusem rekomendacji:

Elżbieta Dobrzeńko (Białystok), Bogna Dobrzyńska (Wrocław), Anna Górka (Białystok), Anna Gruenpeter (Sosnowiec), Iwona Klimecka (Poznań), Katarzyna Kobusińska (Bydgoszcz), Teresa Kołtun-Penkowska (Olsztyn), Agnieszka Korobowicz-Markiewicz (Lublin), Henryka Mazur-Zielińska (Katowice), Bożena Paczkowska (Sopot), Elżbieta Smolewska (Łódź), Maria Szałkowska (Szczecin), Ewa Tuszkiewicz-Misztal (Lublin), Zbigniew Żuber (Kraków).

Szczególne podziękowania kierujemy do Bogny Dobrzyńskiej (Wrocław) za ujednoczenie całości i nanieśnięcie poprawek.

## Piśmiennictwo

1. Benedetti F, Schneider R. Systemic juvenile idiopathic arthritis. In: Textbook of Pediatric Rheumatology. Cassidy JT, Petty RE, Laxer R, Lindsley C (eds.). Saunders Elsevier Inc., Philadelphia 2011: 236-248.
2. Beukelman T, Patkar N, Saag K, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res* 2011; 4: 465-482.
3. Petty RE, Cassidy JT. Oligoarthritis. In: Textbook of Pediatric Rheumatology, eds. Cassidy JT, Petty RE, Laxer R, Lindsley C. Saunders Elsevier Inc., Philadelphia 2011: 262-271.
4. Petty RE, Cassidy JT. Enthesitis – related arthritis (juvenile ankylosing spondylitis). In: Textbook of Pediatric Rheumatology. Cassidy JT, Petty RE, Laxer R, Lindsley C (eds.). Saunders Elsevier Inc., Philadelphia 2011: 272-286.
5. Romicka A. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – obraz kliniczny, przebieg i leczenie. *Standardy medyczne. Pediatria* 2010; 7: 189-193.
6. Rosenberg A, Oen K. Polyarthritis. In: Textbook of Pediatric Rheumatology. Cassidy JT, Petty RE, Laxer R, Lindsley C (eds.). Saunders Elsevier Inc., Philadelphia 2011: 249-261.
7. Bombardier C, Gladman DD, Urovitz M, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630.
8. Gilboe I, Husby G. Application of the 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus of 346 Norwegian patients with connective tissue disease. *Scand Rheumatol* 1999; 28: 81-87.
9. Gladman D, Ibañez D, Urovitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29: 288.
10. Romicka A. Młodzieńczy toczeń rumieniowaty układowy. *Medycyna po Dyplomie* 2001; 10: 113-116.
11. Silverman E, Eddy A. Systemic lupus erythematosus. In: Textbook of Pediatric Rheumatology. Cassidy JT, Petty RE, Laxer R, Lindsley C (eds.). Saunders Elsevier Inc., Philadelphia 2011; 315-343.
12. Tan E, Cohen A, Fries J, et al. The 1982 revised criteria for the classification of SLE. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271.
13. Wierzbowska M, Rostropowicz-Denisiewicz K, Romicka A. Clinical course, prognostic factors in juvenile systemic lupus erythematosus. In: *Progress in Rheumatology*. Machtey I (red.), t. 7. Rheumatology Service, Golda Campus, Rabin Medical Center 1999: 18-23.
14. Zawilska K. Problemy koagulologiczne w zespole antyfosfolipidowym. W: *Reumatologia kliniczna*. Zimmermann-Górska I (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
15. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* 2008; 371: 2201-2212.
16. Brown VE, Pilkington CA, Feldman BM, Davidson JE; Network for Juvenile Dermatomyositis, Paediatric Rheumatology European Society (PREs). An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis (JDM). *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 990-993.
17. Romicka A. Zapalenie skórno-mięśniowe. W: *Zapalne choroby reumatyczne w wieku rozwojowym*. Romicka A, Rostropowicz-Denisiewicz K (red.). Elamed, Katowice 2010; 146-160.

18. Ruperto N, Pistorio A, Ravelli A, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO); Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation provisional criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1533-1541.
19. Pilkington C. Juvenile dermatomyositis. In: *Pediatrics in Systemic Autoimmune Diseases*. Cimaz R, Lehman T (eds.). Elsevier Science, Philadelphia 2007; 89-98.
20. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile dermatomyositis. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Cassidy JT, Petty RE, Laxer R, Lindsley C (eds.). Saunders Elsevier Inc., Philadelphia 2011: 407.
21. Stringer E, Feldman BM. Advances in the treatment of juvenile dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 503-506.
22. Foeldvari I, Nihtyanova SI, Wierk A, Denton CP. Characteristics of patients with juvenile onset systemic sclerosis in an adult single-center cohort. *J Rheumatol* 2010; 37: 2422-2426.
23. Martini G, Foeldvari J, Russo R, et al.; Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society. Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients in an international database. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3971-3978.
24. Musiej-Nowakowska E, Szymańska-Jagiełło W. Twardzina w wieku rozwojowym. *Standardy Medyczne* 2005; 2: 1446-1451.
25. Zulian F, Woo P, Athreya BH, et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 203-212.
26. Zulian F, Martini G, Vallongo C, et al. Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1998-2006.
27. Cassidy JT, Petty RE. Vasculitis and its classification. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Cassidy JT, Petty RE, Laxer R, Lindsley C (eds.). Saunders Elsevier Inc., Philadelphia 2011: 479-482.
28. Ozen S, Pistorio A, Lusan S, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 987-806.
29. Rutkowska-Sak L, Żuber Z, Gietka P, Wierzbowska M. Choroby reumatyczne wieku dziecięcego. W: *Reumatologia 2010/2011 – nowe trendy*. Wiland P (red.). Termedia, Poznań 2011; 131-151.
30. Gutowska-Grzegorzczak G. Współczesny obraz gorączki reumatycznej u dzieci – rozpoznanie, leczenie i profilaktyka. *No-wartis Poland, Warszawa* 2001.
31. Grzanka K, Kucharz E. Epidemiologia gorączki reumatycznej. *Wiadomości Lekarskie* 2003; 7-8: 353-358.
32. Hryniewicz W, Radzikowski A, Zielonka T i wsp. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2010. Dostępne na: [www.antybiotyki.edu.pl](http://www.antybiotyki.edu.pl).
33. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009; 119: 1541-1551.