

Czynniki prozapalne u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Proinflammatory factors in children with juvenile idiopathic arthritis

Dominika Kaminiarczyk, Karolina Adamczak, Marek Niedziela

Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Kliniki dr hab. med., prof. UM Marek Niedziela

Słowa kluczowe: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, interleukina 1, interleukina 6, czynnik martwicy nowotworów α .

Key words: juvenile idiopathic arthritis, interleukin 1, interleukin 6, tumour necrosis factor α .

Streszczenie

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą przewlekłą artropatią wieku rozwojowego. Według kryteriów *International League Against Rheumatism* jest to zapalenie stawów rozpoczynające się przed 16. rokiem życia i trwające przynajmniej 6 tygodni. Ze względu na różnorodny przebieg i obraz kliniczny wyróżniono 6 typów MIZS. W łańcuchu patogenetycznym główną rolę odgrywają makrofagi, komórki dendrytyczne oraz limfocyty T. Konsekwencją ich przedłużonej aktywacji jest zaburzenie równowagi między stężeniami czynników prozapalnych i przeciwzapalnych, co warunkuje przewlekłość procesu zapalnego. Liczne badania potwierdzają obecność zwiększonych stężeń czynnika martwicy nowotworów (*tumour necrosis factor α* – TNF- α), interleukiny 1 β (IL-1 β) i interleukiny 6 (IL-6) w surowicy oraz płynie stawowym chorych na MIZS. Ocena stężenia TNF- α , IL-1 β i IL-6 w surowicy i w płynie stawowym może pozwolić na wcześniejsze wykrycie aktywnego procesu zapalnego w przypadku, gdy wyniki innych badań laboratoryjnych nie odbiegają jeszcze znacząco od normy. Pozwoli to na wcześniejsze ustalenie rozpoznania i prognozę ewentualnego przebiegu choroby. Ponadto, u części pacjentów może umożliwić podjęcie decyzji o rozpoczęciu leczenia biologicznego wcześniej, niż przewiduje dotychczasowy schemat.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą przewlekłą artropatią zapalną wieku rozwojowego. W Polsce, wg danych NFZ, rozpoznaje się rocznie 5–6 nowych zachorowań na 100 000 dzieci. Nomenklatura oraz kryteria klasyfikacyjne MIZS przez

Summary

Juvenile idiopathic arthritis is the most common chronic arthropathy in childhood. According to ILAR criteria JIA is defined as persistent arthritis for more than 6 weeks with an onset at less than 16 years of age. JIA consists of six subtypes. Macrophages, dendritic cells and lymphocytes T are of great importance in pathogenesis of the disease. Prolonged activation of these cells leads to imbalance between concentrations of pro- and anti-inflammatory factors, which sustain inflammatory process. Many researches confirm elevated levels of interleukin 1 β , interleukin 6 and tumour necrosis factor in serum and synovial fluid of JIA patients (depending on disease subtype). Evaluation of serum and synovial concentrations of IL-1 β , IL-6, TNF- α can make earlier diagnosis of active inflammatory process possible, in case of normal results of other laboratory tests. It will allow to establish earlier diagnosis of JIA and prognosis for future. In addition in some cases it will let to decide on earlier onset of biological treatment.

wiele lat były przedmiotem dyskusji i zmian. Tę samą chorobę Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem (EULAR) określała nazwą młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów (*juvenile chronic arthritis* – JCA), natomiast *American College of Rheumatology* (ACR) – młodzieńcze

Adres do korespondencji:

lek. Dominika Kaminiarczyk, Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, tel. +48 61 849 14 81, faks +48 61 848 02 91, e-mail: domkam@op.pl

Praca wpłynęła: 15.12.2009 r.

reumatoidalne zapalenie stawów (*juvenile rheumatoid arthritis* – JRA). W 1997 r. Międzynarodowa Liga do Walki z Reumatyzmem (*International League of Associations for Rheumatology* – ILAR) wprowadziła określenie młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (*juvenile idiopathic arthritis* – JIA), łącząc dotychczas używane terminy i zwracając uwagę na nieznaną etiologię choroby. Według kryteriów ILAR pojęcie „młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów” jest wspólne dla przewlekłych zapaleń stawów, trwających co najmniej 6 tygodni i mających swój początek przed ukończeniem przez dziecko 16. roku życia. Obraz choroby jest niejednorodny (ze względu na różnorodny przebieg i obraz kliniczny wyróżniono 6 typów MIZS), przebiega ona z okresami zaostrzeń i remisji. Niezależnie od postaci cechą charakterystyczną MIZS jest zajęcie procesem zapalnym stawów, co klinicznie objawia się obrzękiem, bolesnością i ograniczeniem ruchomości. Na skutek trwającego procesu zapalnego dochodzi do zniszczenia struktur stawowych, a w przypadkach agresywnego przebiegu choroby może dojść do zahamowania wzrostu dziecka lub zajęcia narządów wewnętrznych.

Pacjenci wymagają długotrwałego leczenia glikokortykosteroidami i lekami modyfikującymi przebieg choroby (metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna). W części przypadków leczenie to (niebędące leczeniem przyczynowym) jest niewystarczające, trudno uzyskać remisję lub jest to remisja krótkotrwała. Przewlekłość procesu zapalnego w MIZS warunkuje zaburzona równowaga między stężeniami czynników prozapalnych i przeciwzapalnych, która jest konsekwencją przedłużonej aktywacji makrofagów, komórek dendrytycznych oraz limfocytów T, odgrywających główną rolę w patogenetycznym łańcuchu immunologiczno-zapalnym [1].

Liczne badania potwierdzające obecność zwiększonych stężeń czynników prozapalnych (TNF- α , IL-1 β i IL-6) w surowicy oraz płynie stawowym chorych na MIZS [2–6] pozwoliły na wysunięcie hipotezy, że właśnie te czynniki odpowiadają za wzbudzenie i podtrzymywanie stanu zapalnego w stawach. Założenia te stały się podstawą wprowadzenia do leczenia biologicznych leków antycytokinowych [6–8]. Obecnie w terapii MIZS w Polsce stosuje się inhibitory TNF- α (etanercept, adalimumab), uważane za nadrzędny czynnik w patogenezie chorób o podłożu immunologiczno-zapalnym [9, 10]. Początkowo leczenie etanerceptem stosowane było tylko u dzieci z najcięższymi postaciami MIZS. Obecnie jest ono dostępne dla szerszej grupy pacjentów, m.in. dla tych, u których nie obserwuje się poprawy podczas terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby, dla dzieci, u których dodatkowo występuje zapalenie błony naczyniowej oka, czy dla tych z tłuszczycowym zapaleniem stawów. Pomimo coraz szer-

szego zastosowania terapii antycytokinowej w leczeniu MIZS (biorąc pod uwagę wciąż ograniczoną wiedzę o odległych skutkach niepożądanych stosowania blokerów TNF- α), wymaga ona dalszej wnikliwej obserwacji [1], opartej m.in. na ocenie stężenia TNF- α , IL-1 β i IL-6 w surowicy i w płynie stawowym, co powinno umożliwić wcześniejsze wykrycie aktywnego procesu zapalnego w przypadku, gdy wyniki innych badań laboratoryjnych nie odbiegają jeszcze znacząco od normy. Pozwoli to na wcześniejsze ustalenie rozpoznania i prognozę ewentualnego przebiegu choroby. Ponadto, u części pacjentów umożliwi podjęcie decyzji o wcześniejszym wnioskowaniu o leczenie biologiczne, niż przewiduje to dotychczasowy schemat, co może zapobiec skutkom toczącego się procesu zapalnego i ograniczy konieczność stosowania steroidoterapii systemowej. Ocena stężeń TNF- α , IL-1 β i IL-6 pozwoli także na wyselekcjonowanie grupy chorych, u których ciężki przebieg lub częste zaostrzenia choroby są związane ze zwiększonymi stężeniami IL-1 β lub IL-6 (lub obu) przy obecności małych stężeń TNF- α . Umożliwi to wcześniejsze podjęcie decyzji o ewentualnej terapii niestandardowej.

Etiologia choroby nadal nie jest w pełni wyjaśniona. Najprawdopodobniej natożenie się czynników endogennych (obecność określonych antygenów HLA, mutacje w genach kodujących cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub białka przekazujące sygnał) oraz egzogennych doprowadza do przełamania autotolerancji i rozwoju zaburzeń immunologiczno-biochemicznych. Czynnikiem egzogennym są najczęściej antygeny bakterii lub wirusów (tzw. wzorce molekularne związane z patogenami) – w surowicy i płynie stawowym dzieci z MIZS stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko składnikom bakterii lub wirusów. Antygeny te są rozpoznawane przez sygnałowe receptory Toll-podobne makrofagów i komórek dendrytycznych. Receptory te aktywują wspólną drogę uruchamiania sygnału zależną od białka adaptorowego MyD88, które indukuje produkcję wielu czynników prozapalnych i chemotaktycznych, w tym TNF- α , IL-1 β czy IL-6. Niektóre receptory Toll-podobne uruchamiają ponadto dodatkową drogę wykorzystującą alternatywne białko adaptorowe, co nasila syntezę cytokin prozapalnych. Ostatecznym wynikiem tych interakcji jest ostra odpowiedź zapalna ograniczająca rozprzestrzenianie się patogenu i likwidację infekcji. W chorobach reumatycznych nie funkcjonują prawidłowo mechanizmy wygaszające ostrą odpowiedź zapalną, dochodzi do przedłużonej aktywacji makrofagów i komórek T, czego konsekwencją jest zaburzenie równowagi między stężeniami czynników pro- i przeciwzapalnych, co warunkuje aktywację innych typów komórek i przetrwanie przewlekłego procesu zapalnego [1].

Badania przeprowadzone w ciągu ostatnich kilkunastu lat potwierdzają kluczową rolę czynników prozapal-

nych w rozwoju i podtrzymywaniu procesu chorobowego w MIZS (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18 i czynnik stymulujący powstawanie kolonii granulocytów i makrofagów – GM-CSF) [2, 9, 11–13]. Ponadto, wykazują istnienie swoistej hierarchii cytokin prozapalnych – na szczycie uruchamianej kaskady czynników prozapalnych znajduje się TNF- α [2, 9, 10, 14]. Dowiedziono, że TNF- α pobudza syntezę kolagenaz w synowocytach i chondrocytach oraz aktywuje osteoklasty, prowadząc do uszkodzenia chrząstki stawowej, rozrostu błony maziowej, resorpcji kości i powstawania w nich nadżerek. Ponadto, aktywuje monocyty i makrofagi, wzmagając ich cytotoxyczność i pobudzając do produkcji cytokin, chemokin i czynników wzrostu. Czynnik martwicy nowotworów jest również odpowiedzialny za stymulowanie proliferacji limfocytów T, proliferacji i różnicowania limfocytów B oraz uwalnianie przez nie cytokin prozapalnych. W podwzgórzu TNF- α pobudza syntezę prostaglandyny E i IL-1, co jest przyczyną występowania stanów gorączkowych. Ponadto, nasila procesy kataboliczne, m.in. w tkance mięśniowej i tłuszczowej, co skutkuje brakiem przyrostu lub zmniejszeniem masy ciała [2, 6, 8, 15].

Interleukina 1 β jest kolejną z głównych cytokin prozapalnych, której zwiększone stężenia wykryto w surowicy i płynie stawowym dzieci z MIZS. Oddziałuje ona na prawie wszystkie typy komórek. W etiopatogenezie i podtrzymywaniu objawów chorobowych główną rolę odgrywa jej zdolność do aktywacji i nasilania chemotaksji makrofagów, neutrofilów i komórek dendrytycznych oraz stymulowania proliferacji fibroblastów i synowocytów, a także aktywowania osteoklastów. Mimo że IL-1 β ma również zdolność uruchamiania naturalnych mechanizmów immunosupresyjnych (oddziałując na podwzgórze, wzmagając wydzielanie kortykoliberyny, co pobudza syntezę ACTH i w konsekwencji glikokortykosteroidów), to znacznie częściej wpływ jej zwiększonych stężeń na ośrodkowy układ nerwowy ujawnia się w postaci stanów gorączkowych i senności [6, 8, 15].

Czynnikiem, którego znaczenie patogenetyczne w przewlekłym procesie reumatoidalnym jest przedmiotem dyskusji i dociekań do tej pory, jest IL-6. Aktywność prozapalna tej cytokiny polega na pobudzaniu hepatocytów do produkcji białek ostrej fazy i nasilaniu chemotaksji leukocytów, ponadto w mechanizmie podobnym do działania IL-1 β powoduje ona wzrost temperatury ciała i występowanie stanów gorączkowych. Jednocześnie cytokina ta w niektórych sytuacjach ma zdolność do hamowania produkcji IL-1 i TNF- α [8, 15, 16]. Ponadto, odgrywa ważną rolę w patogenezie i rozwoju nowotworów, hamując proces apoptozy komórek nowotworowych oraz indukując angiogenezę w obrębie guza nowotworowego. Stężenie IL-6 w surowicy zwiększa się

proporcjonalnie do stopnia zaawansowania guza nowotworowego i koreluje z przeżywalnością chorych. Zastosowanie oznaczeń stężeń IL-6, jako niezależnego, niekorzystnego czynnika rokowniczego jest obecnie przedmiotem wielu badań [17].

Dotychczasowe badania potwierdzają rolę wymienianych czynników prozapalnych w inicjowaniu i podtrzymywaniu procesu zapalnego w MIZS. Yokota i wsp. dowiedli, że stężenie IL-6 w surowicy pacjentów z systemową postacią MIZS koreluje z aktywnością choroby oraz liczbą zajętych stawów, a zastosowanie terapii inhibitorem IL-6 (tocilizumabem) w znaczącym stopniu zmniejsza aktywność choroby i poprawia jakość życia dzieci z systemową postacią MIZS [16].

Również Pascual i wsp. [18] badali wpływ IL-1 β na rozwój stanu zapalnego w MIZS. Stwierdzili oni, że dodanie surowicy pochodzącej od pacjentów z systemową postacią MIZS do hodowli tkankowych z komórkami jednojądrowymi wyizolowanymi z krwi zdrowych ochotników, stymuluje produkcję IL-1 β przez te komórki. Autorzy odnotowali również, że komórki jednojądrowe tych pacjentów produkują znacznie większe ilości IL-1 β w porównaniu z komórkami osób z grupy kontrolnej. W drugiej fazie badań obserwowali ustąpienie objawów stawowych, normalizację temperatury ciała i OB oraz stężenia hemoglobiny, liczby leukocytów, płytek krwi mniej więcej po 2 miesiącach leczenia antagonistą receptora dla IL-1.

Z kolei Prahalad i wsp. w 2008 r. [19] dowiedli, że stężenia sCD154, IL-1 β , IL-6, TNF- α w surowicy mierzone za pomocą cytometrii przepływową były znacząco zwiększone u wszystkich pacjentów z MIZS (niezależnie od postaci choroby) w porównaniu z grupą kontrolną dzieci zdrowych. W przeprowadzonych przez nich badaniach w grupie 80 dzieci z MIZS największe stężenia IL-1 β obserwowano w grupie pacjentów z RF-dodatnią postacią wielostawową MIZS, stężenia IL-6 były największe w surowicy pacjentów z systemową postacią MIZS, natomiast stężenia TNF- α w surowicy były zwiększone we wszystkich grupach z wyjątkiem przetrwałej postaci jednostawowej MIZS.

Dotychczas ukazało się niewiele prac oceniających dynamikę zmian stężeń cytokin i chemokin w procesie zapalnym w przebiegu MIZS. W opublikowanych do tej pory pracach oznaczano stężenie czynników prozapalnych tylko raz podczas trwania choroby w celu wykazania różnic w profilu cytokin w różnych podtypach choroby [5, 9, 20]. Istnieją również doniesienia, w których stężenia cytokin były mierzone jednorazowo przed rozpoczęciem leczenia biologicznego, natomiast jego skuteczność oceniano za pomocą wskaźników poprawy klinicznej [21].

Wśród danych literaturowych istnieje niewiele prac, w których oceniano dynamikę stężeń omawianych cytokin prozapalnych. W pierwszej z nich oceniano stężenia

IL-1 β , receptora dla IL-2, IL-6 oraz TNF- α u dorosłych z RZS w trakcie terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby [22]. W drugiej oceniano stężenia IL-6, IL-10, TNF- β i obu rozpuszczalnych receptorów dla TNF- α u dzieci z MIZS nieodpowiadających na standardowe leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby, u których zdecydowano o rozpoczęciu terapii infliksymabem [23]. Natomiast w 2008 r. Fabre i wsp. opublikowali wyniki swoich badań, których celem była ocena przydatności oznaczania profilu cytokin prozapalnych w prognozowaniu odpowiedzi na leczenie etanerceptem u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów [24]. Ponadto, istnieją doniesienia o występowaniu zwiększonych stężeń rozpuszczalnego TNF- α w surowicy pacjentów, którzy zakończyli leczenie etanerceptem lub infliksymabem i u których doszło do nawrotu choroby lub rozwoju nowej choroby autoimmunologicznej, np. choroby Leśniowskiego-Crohna [25, 26]. W związku z tym zasadne wydaje się podjęcie próby oceny dynamiki stężeń czynników prozapalnych u pacjentów z MIZS od momentu rozpoznania przez okres leczenia standardowego aż po kwalifikację do leczenia biologicznego oraz ocenę skuteczności tej terapii. Profil cytokinowy może być niezwykle istotny także przy decyzji o ewentualnym zaprzestaniu leczenia biologicznego bądź jego dalszej kontynuacji w przypadku utrzymujących się wysokich parametrów patogennych cytokin.

Piśmiennictwo

1. Rostropowicz-Denisiewicz K. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. W: Zapalne choroby reumatyczne w wieku rozwojowym. Romicka AM, Rostropowicz-Denisiewicz K (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005; 71-87.
2. Choy EHS, Panai GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *NEJM* 2003; 344: 907-916.
3. Górka A, Urban M, Pietrewicz E. Stężenie cytokin w surowicy u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. *Reumatologia* 2004; 42: 174-175.
4. Górka A, Urban M, Pietrewicz E. Zawartość kwasu linolowego i arachidonowego w fosfatydylocholinie błon erytrocytarnych oraz IL-6 i TNF- α w surowicy a stężenie białka C-reaktywnego u dzieci chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. *Pol Merk Lek* 2006; 21: 551-553.
5. Pietrewicz E, Urban M, Górka A. Stężenie cytokin w surowicy u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w zależności od postaci choroby i stopnia jej aktywności. *Nowa Pediatria* 2003; 1: 36-37.
6. Quarta L, Corrado A, Melillo N, et al. Juvenile idiopathic arthritis: an update on clinical and therapeutic approach. *Ann Ital Med Int* 2005; 20: 211-217.
7. Wilkinson N, Jackson G, Gardner-Medwin J. Biologic therapies for juvenile arthritis. *Arch Dis Child* 2003; 8: 186-191.
8. Moeller B, Villiger PM. Inhibition of IL-1, IL-6, and TNF- α in immune-mediated inflammatory diseases. *Springer Semin Immunol* 2006; 27: 391-408.
9. de Jager W, Hoppenreijns EP, Wulffraat NM, et al. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis; cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 589-598.
10. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Ann Rev Immunol* 2001; 19: 163-196.
11. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2008; 118: 3537-3545.
12. Kim EY, Moudgil KD. Regulation of autoimmune inflammation by pro-inflammatory cytokines. *Immunology Letters* 2000; 120: 1-5.
13. Jelusic M, Lukic IK, Tambic-Bukovac L, et al. Interleukin 18 as mediator of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1332-1334.
14. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008; 117: 244-279.
15. Gołąb J, Jakóbsiak M, Zagożdżon R i wsp. Cytokiny. W: *Immunologia*. Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek W (red.). Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2002; 204-245.
16. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, et al. Inflammatory cytokines and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol* 2004; 14: 12-17.
17. Łukaszewicz M, Mroczko B, Szmitkowski M. Znaczenie kliniczne interleukiny 6 jako czynnika rokowniczego w chorobie nowotworowej. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117: 5-6.
18. Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *JEM* 2005; 201: 1479-1486.
19. Prahalad S, Martins T, Tebo AE, et al. Elevated serum levels of soluble CD154 in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ped Rheumatol* 2008; 6: 8.
20. Romicka AM. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. *Przewodnik Lekarza* 2001; 12: 35-38.
21. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, et al. Therapeutic Efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 818-825.
22. Luqmani R, Sheeran T, Robinson M, et al. Systemic cytokine measurements: their role in monitoring the response therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 503-508.
23. Levaelampi T, Honkanen V, Lahdenne P, et al. Effects of infliximab on cytokines, myeloperoxidase and soluble adhesion molecules in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2007; 36: 189-193.
24. Fabre S, Dupuy AM, Dossat N, et al. Protein biochip array technology for cytokine profiling predicts etanercept responsiveness in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 2008; 153: 188-195.
25. Song IH, Appel H, Haibel H, et al. New onset of Crohn's disease during treatment of active ankylosing spondylitis with etanercept. *J Hematol* 2008; 35: 532-536.
26. Bhatia A, Kast RE. Tumor necrosis factor can paradoxically increase on etanercept treatment, occasionally contributing to TNF-mediated disease. *J Rheumatol* 2007; 34: 447-449.