

Skrobiawica w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym – odległe obserwacje

Secondary (AA) amyloidosis in systemic onset juvenile idiopathic arthritis – a long-term follow-up study

Elżbieta Musiej-Nowakowska¹, Teresa Wagner²

¹Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego, kierownik Kliniki dr hab. med. Lidia Rutkowska-Sak

²Zakład Anatomii Patologicznej, kierownik Zakładu prof. dr hab. med. Teresa Wagner

Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie,
dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

Słowa kluczowe: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym, skrobiawica wtórna, odległe obserwacje.

Key words: systemic onset juvenile idiopathic arthritis, secondary amyloidosis, follow-up studies.

Streszczenie

Określono stan kliniczny i przeżycie chorych z rozpoznaniem w dzieciństwie młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku uogólnionym (UMIZS), u których doszło do rozwoju skrobiawicy. Badaniami objęto 27 pacjentów (11 mężczyzn i 16 kobiet) po średnio 17,3 roku od zachorowania na UMIZS. Dane uzyskano z dokumentacji szpitalnej oraz w wyniku oceny stanu wszystkich żyjących chorych w czasie ostatniego kontrolnego badania i analizy posiadanej przez nich dokumentacji. Rozpoznanie kliniczne skrobiawicy, potwierdzone badaniem histopatologicznym, zostało ustalone w okresie od 1,7 roku do 20 lat od początku UMIZS (średnio 5,3 ±4,6 roku). Średni czas trwania obserwacji od rozpoznania skrobiawicy wynosił 11,1 ±7 lat.

Nadal żyje 24 z 27 pacjentów (nastąpiły 3 zgony, co stanowi 11,1%). Infekcja była przyczyną zgonu u 2 chorych z gwałtownym pogorszeniem funkcji nerek. U jednego chorego wykonano zabieg chirurgiczny doszczepienia nerki, 3 chorych ma objawy przewlekłej niewydolności nerek, 11 chorych (40,7%) ma wyłącznie zmiany w moczu, 5 z nich otrzymuje nadal cytotatyki i glikokortykosteroidy, a 6 – tylko glikokortykosteroidy. U 2 pacjentów stwierdzono zespół nerczycowy. Jeden chory, będący w remisji UMIZS, ma białkomocz oraz nadciśnienie, drugi – powiększoną wątrobę, a kolejny – nadal otrzymuje Leukeran.

U 4 osób (14,8%) stwierdzono remisję (10–20 lat) – chorzy bez objawów skrobiawicy i zapalenia stawów (wyłącznie zmiany zejsiowe), z prawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych, bez

Summary

The aim of this study was to determine the clinical outcome and survival of children with long-standing systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SOJIA) and amyloidosis.

27 patients (11 male, 16 female) with SOJIA and amyloidosis had an average SOJIA duration of 17.3 yrs. The past and current status were assessed from hospital records, through a questionnaire and a personal interview of all living patients. Amyloidosis was diagnosed (histopathological methods) 1.7–20 yrs after the onset of SOJIA (mean 5.3 ±4.6 yrs). The mean follow-up from the diagnosis of amyloidosis was 11.1 ±7.0 yrs.

24 of 27 patients are currently alive (3 of 27 (11.1%) died). Infection was the cause of death in 2 patients with renal failure. One patient had undergone successful renal transplantation, and 3 had compensated renal failure. 11 (40.7%) have only abnormalities in routine urine analysis. Five of these are still on cytostatic and low dose steroid therapy and 6 are on low dose steroid therapy. Nephrotic syndrome was diagnosed in 2 patients. One patient with remission of SOJIA and proteinuria requires antihypertensive medication, one has hepatomegaly and one is still being treated with chlorambucil. Four (14.8%) are in remission (10–20 yrs) – off medications, no arthritic activity, only residual joint damage, complete remission of inflammatory activity, no signs of amyloidosis.

Although amyloidosis is still a serious complication of SOJIA, prognosis is not very bad in all patients with SOJIA and

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Elżbieta Musiej-Nowakowska, Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 844 87 74

Praca wpłynęła: 23.10.2009 r.

leczenia farmakologicznego. Mimo że skrobiawica nadal jest poważnym powikłaniem UMIZS, rokowanie niepomyślne nie dotyczy wszystkich chorych. Śmiertelność jest niższa od podawanej we wcześniejszym piśmiennictwie.

Skrobiawica towarzysząca młodzieńczemu idiopatycznemu zapaleniu stawów (MIZS) należy do skrobiawicy wtórnej (reaktywnej uogólnionej skrobiawicy AA). Skrobiawica wtórna rozwija się w przebiegu przewlekłych chorób zapalnych, chorób nowotworowych, przy pewnych uwarunkowaniach genetycznych czy też uzależnieniach lekowych. Obecnie przyjmuje się, że reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) stanowi główną przyczynę skrobiawicy wtórnej w krajach rozwiniętych [1]. Wieloletnie badania prowadzone przez licznych autorów doprowadziły do opisu natury amyloidu, określenia częstości występowania skrobiawicy oraz czynników sprzyjających jej rozwojowi, niekorzystnych czynników prognostycznych, a także wcześniejszego jej rozpoznania u chorych na RZS [1–7].

W przebiegu MIZS skrobiawica najczęściej rozwija się u chorych z ciężką uogólnioną postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (UMIZS) oraz długo utrzymującą się aktywnością procesu zapalnego. Stanowi zły czynnik prognostyczny i jest powikłaniem zagrażającym życiu chorego [8–13].

Wiedza dotycząca odległych obserwacji dzieci chorych na MIZS, u których doszło do rozwoju skrobiawicy, jest wciąż niewystarczająca. Podjęto zatem próbę oceny prognozy u chorych, u których w przebiegu UMIZS rozwinęła się skrobiawica.

Materiał i metody

Z grupy 36 chorych z UMIZS hospitalizowanych w Klinice Reumatologii Wieku Rozwojowego, u których stwierdzono objawy kliniczne skrobiawicy, analizie poddano dane 27 pacjentów (11 osób płci męskiej i 16 płci żeńskiej). U tych chorych rozpoznanie skrobiawicy potwierdzono badaniem histopatologicznym. Pozytywny wynik w kierunku złogów amyloidu uzyskano w 11 przypadkach biopsji łązka, 9 biopsji błony śluzowej odbytnicy, 6 biopsji nerki i 1 biopsji tkanki tłuszczowej.

Czas trwania choroby do zakończenia obserwacji wynosił $17,3 \pm 6,5$ roku, a średni czas trwania obserwacji od rozpoznania skrobiawicy $11,1 \pm 7$ lat (tylko u 4 chorych poniżej 5 lat). Badania histopatologiczne wykonano w Zakładzie Anatomii Patologicznej Instytutu Reumatologii w Warszawie.

Na podstawie stanu chorych w czasie ostatniego badania w klinice lub poliklinice Instytutu wyodrębniło 6 grup chorych:

- grupa I – chorzy w okresie remisji, bez objawów klinicznych czynnego zapalenia błony maziowej stawów

amyloidosis. Mortality is lower than expected on the basis of earlier studies.

i objawów uogólnienia, a także z prawidłowymi wartościami OB, stężeniem seromukoidu, wynikiem badania moczu, stężeniem kreatyniny, mocznika w surowicy, aminotransferaz mimo niestosowania leków przez co najmniej 2 lata,

- grupa II – chorzy bez objawów lub z dyskretnymi objawami klinicznymi – powiększenie wątroby i/lub ślad białka w moczu pomimo leczenia lub bez leczenia,
- grupa III – chorzy z utrzymującymi się zmianami w moczu (białkomocz powyżej 100 mg/dobę, ale poniżej 50 mg/kg m.c. na dobę, krwinkomocz, wałeczkomocz), pomimo leczenia,
- grupa IV – chorzy z objawami białkomoczu nerczykowego (białkomocz powyżej 50 mg/kg m.c. na dobę i/lub zespołu nerczykowego, pomimo leczenia,
- grupa V – chorzy z objawami przewlekłej niewydolności nerek (trwałe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy powyżej prawidłowych wartości), pomimo leczenia,
- grupa VI – chorzy z zaostrzeniem przewlekłej niewydolności nerek – gwałtowne pogorszenie się czynności nerek, zgony.

Informacje o chorych, którzy zmarli poza Instytutem Reumatologii, uzyskano dzięki korespondencji z rodziną.

Wyniki badań

Skrobiawicę stwierdzono po 1,7–20 latach, średnio $5,3 \pm 4,6$ roku od zachorowania – u 18 dzieci (66,7%) w pierwszych 5 latach trwania choroby, ale u 1 chorej w 10. roku, a u 2 innych pacjentów w 20. roku od zachorowania na UMIZS. U pozostałych chorych między 6. a 9. rokiem od początku choroby.

Pierwszymi objawami klinicznymi skrobiawicy u 12 dzieci (44,4%) były wyłącznie zmiany ze strony nerek (zmiany w moczu – białkomocz i/lub krwinkomocz, zespół nerczykowy, u 2 chorych objawy niewydolności nerek), u 14 chorych (51,9%) zmiany w moczu i powiększenie wątroby, a u 1 chorej (3,7%) powiększenie wątroby, a dopiero w dalszym przebiegu – białkomocz i zespół nerczykowy.

Farmakoterapia obejmowała stosowanie glikokortykosteroidów, leków cytostatycznych oraz u niektórych chorych podawania preparatów immunoglobulin.

Stan chorych w okresie zakończenia obserwacji przedstawiono w tabeli 1.

Tabela I. Grupy kliniczne 27 chorych z uogólnionym początkiem MIZS powikłanego skrobiawicą w okresie zakończenia obserwacji

Table I. Clinical groups of 27 systemic onset juvenile idiopathic arthritis and amyloidosis patients at the end of the study

Badane parametry	Grupa					
	I	II	III	IV	V	VI
liczba chorych	4	3	11	2	2	5 (w tym 3 zgony)
odsetek chorych	14,8	11,1	40,7	7,4	7,4	18,5

Po upływie $11,1 \pm 7$ lat od ustalenia rozpoznania skrobiawicy u 4 osób spośród 27 (14,8%) stwierdzono remisję trwającą od 10 do 20 lat (średnio $14,3 \pm 5,1$ roku). U chorych tych, niezażywających leków ponad 2 lata, nie obserwowano ani stawowych, ani pozastawowych objawów klinicznych świadczących o czynnym procesie, a wyniki badań laboratoryjnych nie odbiegały od normy. U jednej chorej trzykrotne badanie drążka na obecność złogów amyloidu wykonane w 5. roku po rozpoznaniu skrobiawicy dało wynik ujemny. U chorej od 10 lat stwierdza się remisję (grupa I).

Do grupy II zakwalifikowano 3 pacjentów (11,1%). U jednej chorej, u której od ok. 16 lat stwierdza się remisję MIZS, występuje nadciśnienie i śladowe ilości białka w moczu, u innej chorej, otrzymującej Leukeran, nie stwierdza się klinicznych cech czynnego procesu zapalnego ani odchyień w wynikach badań laboratoryjnych. U trzeciego pacjenta stosującego Encorton i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) utrzymuje się powiększona wątroba i podwyższone wskaźniki procesu zapalnego.

Najliczniejszą grupę – 11 chorych (40,7%) – stanowili pacjenci, u których pomimo nadal stosowanego leczenia farmakologicznego (leki immunosupresyjne i mała dawka glikokortykosteroidów – 5 chorych, glikokortykosteroidy – 6 dzieci), utrzymywały się zmiany w moczu (nieduży białkomocz i/lub krwinkomocz bądź walczkomocz).

U 2 chorych (IV grupa), u których stosowano Endoxan (cyklofosamid) i Encorton, stwierdzono objawy zespołu nerczycowego.

Dwóch pacjentów (7,4%) zakwalifikowano do grupy V, tj. grupy chorych z objawami przewlekłej niewydolności nerek.

U 4 osób (14,8%) doszło do gwałtownego pogorszenia czynności nerek w przebiegu infekcji, przy czym u 2 pacjentów pogorszenie wystąpiło po wieloletniej remisji. U jednego chorego wykonano zabieg chirurgiczny doszczepienia nerki, u drugiego chorego uzyskano poprawę po zastosowaniu cytostatyków i glikokortykosteroidów. Dwóch pacjentów zmarło.

Ponadto w czasie pobytu w domu zmarło 2 innych chorych, jedna pacjentka z pewnym rozpoznaniem skrobiawicy, drugi chory z klinicznym rozpoznaniem tego powikłania (brak rozpoznania histopatologicznego). Spośród 36 chorych z klinicznym i/lub histopatologicznym rozpoznaniem skrobiawicy zmarły zatem 4 osoby (11,1%), a w szczegółowo ocenianej grupie z histopatologicznym rozpoznaniem skrobiawicy zmarły 3 osoby (11,1%).

Dyskusja

Postęp w leczeniu MIZS oraz wcześniejsze jego rozpoznawanie spowodowały zmniejszenie liczby chorych, u których dochodzi do rozwoju skrobiawicy [8, 9]. Konsekwencją takiego stanu jest mniejsze zainteresowanie tym powikłaniem, mniejsza liczba publikacji na jego temat, a także rzadsze wykonywanie badań diagnostycznych w kierunku jego rozwoju i występowanie większych trudności z zebraniem odpowiednio dużej grupy chorych do badań. Skrobiawica wtórna pozostaje jednak nadal poważnym powikłaniem zagrażającym życiu chorych na MIZS.

Częstość rozwoju skrobiawicy wtórnej wśród chorych zarówno na RZS, jak i MIZS nie jest dokładnie znana, a wyniki uzyskiwane przez różnych autorów są zróżnicowane, co wynika z wielu przyczyn (badana populacja, dobór pacjentów, metoda diagnostyczna, okres trwania obserwacji, data badań). Szacuje się, że u chorych na RZS wynosi ok. 20%, ale uzyskiwane wyniki wahały się od 7 do 78% [1, 4]. Częstość rozwoju tego powikłania u chorych na MIZS była natomiast oceniana na 1–18% [8–12, 14]. Najczęściej, bo u 57–92% osób, skrobiawica rozwijała się u dzieci z uogólnioną postacią MIZS; 26–92% wszystkich przypadków skrobiawicy w przebiegu MIZS dotyczyło UMIZS [11, 15–18].

W piśmiennictwie podkreśla się, że skrobiawica wtórna u chorych dorosłych może przez różnie długi czas mieć przebieg bezobjawowy lub skąpoobjawowy bądź przejawiać się klinicznymi objawami pozanerko-

wymi, co powoduje, że przez wiele lat pozostaje niezdiagnozowana [1, 3, 4].

U dzieci, jak wynika z obecnych obserwacji i danych z piśmiennictwa [11, 14, 18], do rozwoju skrobiawicy w przebiegu MIZS dochodzi w różnym okresie trwania choroby.

W prezentowanej pracy wykryto skrobiawicę u ponad 60% chorych już w pierwszych 5 latach trwania choroby, co jest zgodne z obserwacjami Rostropowicz-Denisiewicz, Sobolewskiej-Wojciechowskiej i własnymi [11, 13, 17] wykazującymi częste występowanie tego powikłania już w pierwszych 4 latach choroby. Skrobiawica rozwinęła się jednak u niektórych chorych w dalszych latach trwania UMIZS, nawet dopiero w 20. roku.

O możliwości rozwoju skrobiawicy w odległych latach od początku zachorowania na MIZS, np. w 23. roku, pisali również Schnitzer i Ansell [19]. Te obserwacje wskazują na konieczność wykonywania badań diagnostycznych w kierunku skrobiawicy u dorosłych, u których w dzieciństwie rozpoznano UMIZS.

Najczęstsze objawy kliniczne skrobiawicy u obserwowanych przez autorów niniejszej pracy chorych – białkomocz i/lub krwinkomocz, zespół nerczycowy i powiększenie wątroby – nie odbiegały od dotychczas opisywanych przez różnych autorów [11, 14–16, 20]. Ujawnienie się skrobiawicy objawami niewydolności nerek u dwóch obserwowanych chorych wskazuje na możliwość takiej manifestacji klinicznej rozwoju tego powikłania u pojedynczych chorych.

Odległe obserwacje chorych ze skrobiawicą w przebiegu UMIZS wskazują, że losy tych chorych są różne. Najliczniejszą grupę (40,7%) stanowią pacjenci, u których mimo kontynuowania leczenia farmakologicznego zmiany wyłącznie w moczu utrzymują się nadal.

U części chorych stwierdza się jedynie powiększenie wątroby lub nadciśnienie i śladowy białkomocz, przy kontynuacji leczenia cytostatykami nie wykrywa się cech czynnego procesu ani odchyłeń w badaniach laboratoryjnych. U pojedynczych pacjentów obserwuje się objawy zespołu nerczycowego, a u ok. 1/4 (25,9%) objawy przewlekłej niewydolności nerek.

Interesującym spostrzeżeniem wynikającym z niniejszej pracy jest stwierdzenie możliwości całkowitego cofnięcia się objawów klinicznych skrobiawicy u niektórych chorych oraz brak nawrotu choroby u nich w dalszych latach życia. U 4 chorych stwierdzono remisję trwającą średnio 14 lat (10–20 lat). U chorych tych nie stwierdzono objawów klinicznych świadczących o czynnym procesie oraz objawów klinicznych skrobiawicy, a wyniki badań laboratoryjnych również nie odbiegały od normy. U jednej chorej trzykrotne badanie histopatologiczne na obecność złogów amyloidu dało wynik ujemny, a chora ta od 10 lat pozostaje w remisji.

O możliwości regresji skrobiawicy donosi Woo, która podaje, że wykazano cofnięcie się amyloidozy w powtarzanych biopsjach oraz w badaniu pośmiertnym u pojedynczych chorych, a także obserwowano zniknięcie złogów amyloidu w amyloidozie doświadczalnej wywołanej u myszy po usunięciu czynnika stymulującego [cyt. wg 21].

Hawkins i wsp. [22], po zastosowaniu badania izotopowego z użyciem surowiczej AP (P – komponent amyloidu) znakowanej jodem 123 (¹²³I SAP), stwierdzili regresję złogów amyloidu w poszczególnych narządach u 4 pacjentów, u których rozpoznano skrobiawicę, a którzy ponad 12 lat byli w pełnej klinicznej remisji.

Jednocześnie jednak u 4 osób (14,8%) doszło do gwałtownego pogorszenia czynności nerek w przebiegu infekcji (u 2 chorych po wieloletniej remisji). U jednego z tych chorych, u którego jedynym obserwowanym objawem było nieznaczne stopnia nadciśnienie tętnicze, wystąpił nawrót objawów uogólnienia MIZS i niewydolność nerek.

Zgon dotyczył 11,1% chorych, po średnio 11 latach od ustalenia rozpoznania skrobiawicy. Wyniki obecnych badań oraz obserwacje innych autorów wskazują zatem, że rozwój skrobiawicy u chorego na MIZS znacznie pogarsza rokowanie i może być przyczyną zgonu [15–24].

Odległe obserwacje przeprowadzone przez różnych autorów wskazują, że dłużej niż 10 lat od rozpoznania skrobiawicy żyje ok. 60% chorych, przy czym wskaźnik śmiertelności dla pacjentów pochodzących z Europy jest zbliżony do 50%, a dla amerykańskich chorych wynosi tylko 13% [cyt. wg 12].

Ustalony w materiale autorów niniejszego artykułu wskaźnik śmiertelności – 11% – jest wyraźnie niższy i być może wynika z faktu, że średnio po 11-letnim okresie od ustalenia rozpoznania skrobiawicy tylko u 26% chorych stwierdzono objawy niewydolności nerek.

Jak podaje Cohen [25], u pacjentów, u których czynność nerek jest prawidłowa, rokowanie jest dobre przez długi okres. Również Gertz [20] wykazał, że u pacjentów z RZS stężenie kreatyniny powyżej 2 mg/dl i albumin poniżej 2,5 g/dl, stwierdzonych w chwili rozpoznania skrobiawicy, znamienne skraca średni czas przeżycia tych chorych. Tylko u 2 obserwowanych przez autorów chorych skrobiawica rozpoczęła się od objawów niewydolności nerek.

Czas trwania przewlekłej niewydolności nerek do wystąpienia fazy schyłkowej niewydolności nerek jest trudny do przewidzenia, ale np. w grupie chorych obserwowanych przez Sobolewską-Wojciechowską [14] wynosił on średnio tylko rok.

Być może jednak stosowane przez autorów leczenie (wszyscy chorzy otrzymywali cytostatyki) przyczyniło się do wygaszenia aktywności zasadniczego procesu chorobowego, który ma decydujący wpływ na przebieg skrobiawicy. Jak wykazały bowiem badania Hawkins i wsp. [22], np. chlorambucyl nie wykazuje wpływu na odkładanie amyloidu, ale oddziałuje na aktywność MIZS. Wyniki innych 15-letnich obserwacji chorych na MIZS powikłane skrobiawicą leczonych chlorambucylem wykazały, że 68% pacjentów nadal żyje, stwierdzono natomiast zgon wszystkich chorych nieleczonych tym lekiem [15]. Dlatego też w ostatnich latach, w związku z częstym podawaniem leków cytostatycznych w przypadku skrobiawicy wtórnej oraz wprowadzeniem dializ dających szansę przeszczepu nerki, wskaźnik śmiertelności znacznie się obniżył. Również jeden z chorych znajdujący się pod opieką autork niniejszej pracy miał wykonany zabieg doszczepienia nerki [9, 16, 26–28].

Wnioski

Z poczynionych obserwacji wynika, że u chorych ze skrobiawicą w przebiegu UMIZS nawet w dalszym okresie choroby i remisji występowanie infekcji stanowi czynnik zagrażający rozwojem niewydolności nerek, a nawet wystąpieniem zgonu. Uzyskane wyniki wskazują jednak u tych chorych na lepszą prognozę, niż było to wcześniej sygnalizowane w piśmiennictwie, możliwość całkowitego cofnięcia się objawów klinicznych skrobiawicy oraz na mniejszą śmiertelność.

Piśmiennictwo

- Trefler J, Matyska-Piekarska E, Wagner T, Łącki JK. Skrobiawica – zagrażające życiu powikłanie u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Wiadomości Lekarskie* 2007; LX: 9-10.
- Filipowska-Sosnowska A. Skrobiawica. W: *Reumatologia kliniczna*. Zimmermann-Górska I (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008; 837-842.
- Seidin DC, Skinder M. Amyloidosis Kelley's. In: *Textbook of Rheumatology*. Gary S. Firestein, et al (eds.). Eighth edition 2009: 1785-1792.
- Wiland P, Wojtala R, Goodacre J, Szechiński J. The prevalence of subclinical amyloidosis in Polish patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 193-198.
- Lachmann H, Hugh JB, Soodman MB, et al. Natural history and outcome in systemic amyloidosis AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2361-2371.
- Tanaka F, Migita U, Hondo S, et al. Clinical outcome and survival of Secondary (AA) amyloidosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 343-346.
- Filipowicz-Sosnowska A. Rola infekcji w indukcji amyloidozy w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Rozprawa habilitacyjna*, Warszawa 1983.
- Musiej-Nowakowska E, Berkan E. Decrease of reactive amyloidosis in juvenile chronic arthritis in Polish population: A preliminary report. *Clin Rheumatol* 2005; 23, suppl 3: 28.
- Savolainen A, Immonen K, Kautiainen H, Hakala M. Juvenile Idiopathic Arthritis and amyloidosis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 suppl 3: 33.
- Minden K, Niewarth M, Listing J, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2392-2401.
- Rostropowicz-Denisiewicz K. Skrobiawica w przebiegu RZS u dzieci. *Rozprawa habilitacyjna*, Warszawa 1974.
- Laxer RM, Schneider R. Systemic – onset juvenile chronic arthritis Oxford textbook of Rheumatology, eds Meddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN. Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo 1998; 1114-1231.
- Rutkowska-Sak L, Ryszko T, Wagner T, Legatowicz-Koprowska M. Zmiany w układzie pokarmowym w przebiegu układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów powikłanego amyloidozą. *Reumatologia* 2004; 42: 5-17.
- Sobolewska-Wojciechowska B. Zespół nerczycowy i niewydolność nerek u dzieci z amyloidozą na podłożu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Praca doktorska*, Warszawa 1998.
- David J. Amyloidosis in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 73-78.
- David J, Vouyiouka O, Ansell BM, et al. Amyloidosis in juvenile chronic arthritis; a mortality study. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 85-90.
- Packam JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile arthritis: functional outcome. *Rheumatology* 2002; 41: 1428-1435.
- Musiej-Nowakowska E. Reumatoidalne zapalenie stawów u dzieci w wieku do lat trzech. *Praca doktorska*, Warszawa 1977.
- Schnifzer TY, Ansell BM. Amyloidosis in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1977; 20 suppl 9: 37-41.
- Gertz MA, Kyle RA. Amyloidosis: Prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24: 124-138.
- Woo P. Amyloidosis in pediatric rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1992; 19 suppl 35: 10-16.
- Hawkins PN, Richardson S, Vigushin DM, et al. Serum amyloid P component scintigraphy and turnover studies for diagnosis and quantitative monitoring of AA amyloidosis in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 842-851.
- Baum J, Gutowska G. Death in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977; 20 suppl 2: 253-259.
- Graham TB, Lovell DJ. Outcome in pediatric rheumatic disease. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 434-439.
- Cohen AS, Jones LA. Amyloid and amyloidosis. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4: 94-105.
- Hartman A, Holdaas H, Faudchald P, et al. Fifteen years experience with renal transplantation in systemic amyloidosis. *Transplant Int* 1992; 5: 15-18.
- Savolainen HA, Isomäki HA. Decrease in the number of deaths from secondary amyloidosis in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 1201-1203.
- Bolleé G, Gery B, Yoly D, et al. Presentation and outcome of patients with systemic amyloidosis undergoing dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 375-381.