

# Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym – przebieg choroby

## *Systemic onset juvenile idiopathic arthritis – disease course*

Elżbieta Musiej-Nowakowska<sup>1</sup>, Jacek Woźniak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, kierownik Kliniki dr hab. med. Lidia Rutkowska-Sak, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

<sup>2</sup>Klinika Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Hanna Szwed

**Słowa kluczowe:** młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym, objawy uogólnione, objawy stawowe, zmiany radiologiczne, remisja, zmiany w stawach biodrowych.

**Key words:** systemic onset juvenile idiopathic arthritis, systemic symptoms, articular changes, radiologic changes, remission, hip involvement.

### Streszczenie

Na podstawie wieloletnich obserwacji podjęto próbę oceny przebiegu choroby u dzieci z uogólnionym początkiem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (UMIZS), z uwzględnieniem: stopnia ciężkości klinicznych objawów pozastawowych i stawowych oraz – w zależności od czasu trwania choroby – częstości remisji (w 3., 5., 10. i 15. roku choroby) i nasilenia zmian radiologicznych (w 5., 10. i 15. roku choroby) u tych chorych.

Badaniami objęto 47 pacjentów z ustalonym rozpoznaniem UMIZS, ze średnim czasem trwania choroby 18±7,4 roku. Tylko u 4,4% i 8,7% pacjentów ustalono remisję w 3. i 5. roku choroby, natomiast częstość remisji w 10. roku choroby wynosiła 18,6%, a w 15. roku choroby – 48,4%.

W pierwszym 3,5 roku choroby u 46% dzieci stwierdzono w obrazie radiologicznym obecność nadżerek kostnych. Wykazano, że już w 5. roku choroby 38% chorych miało zaawansowane zmiany radiologiczne, w 10. roku choroby liczba chorych ze zmianami destrukcyjnymi wzrosła do 64%, a w 15. roku choroby do 72%. U 82,6% chorych stwierdzono zmiany w stawach biodrowych, niektóre z tych osób wymagały wykonania zabiegów korekcyjno-rekonstrukcyjnych.

Objawy pozastawowe obserwowano wyłącznie w ciągu pierwszych 6 mies. choroby tylko u 27,9% pacjentów. U pozostałych osób objawy te utrzymywały się lub nawracały, czasami po długotrwałej remisji. Obraz kliniczny zmian stawowych był różny. Tylko u 18,6% pacjentów obserwowano łagodne zmiany stawowe, określone ja-

### Summary

The aim of our study was to identify the course of systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SOJIA) based on the severity of both systemic and joint disease, incidence of remission (at 3, 5, 10 and 15 years post onset) and radiological changes (at 5, 10 and 15 years post onset) over the disease course.

The study comprised 47 patients classified as having SOJIA with mean duration of disease of 18±7.4 years. Only 4.4% and 8.7% of our patients were in remission at 3 and 5 years after onset, while at 10 years – 18.6% and 15 years – 48.4%. Erosions occurred within 3.5 years of disease onset in 46% of cases. Severe radiological abnormalities were also common, occurring in 38% of patients within 5 years of disease and most commonly at 10 (64%) and 15 (72%) years after disease onset. 82.6% of patients had involvement of the hip; some of them required surgery. Only 27.9% of cases had systemic symptoms only within 6 months of disease onset. 72.1% of patients had persistent or relapsing systemic disease, some of them after prolonged remissions. The arthritis took several forms. Only 18.6% of our patients had joint disease grade of 1 or 2 (Bedford's classification) while almost half of the patients (45.2%) had joint disease grade of 5 or 6 (number of joints involved 10 or more with functional incapacity or severe destructive joint disease with gross functional incapacity).

In conclusion, the course of SOJIA is variable. Our study indicated that about half of patients with SOJIA develop severe

### 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

Praca wpłynęła: 2.12.2008 r.

ko 1. i 2. stopień (klasyfikacja wg Bedford), natomiast u prawie połowy chorych (45,2%) stwierdzono 5. lub 6. stopień ciężkości zmian stawowych (zmiany w co najmniej 10 stawach z ograniczeniem ruchomości lub ciężka destrukcyjna choroba stawów ze znacznym upośledzeniem funkcji stawów).

Podsumowując, przebieg UMIZS jest zróżnicowany. Badania autorów wskazują, że u ok. połowy chorych z UMIZS dochodzi do zmian wielostawowych i wczesnego występowania zmian w obrazie radiologicznym. Tylko u połowy pacjentów stwierdzono występowanie remisji po 15 latach trwania choroby.

Choroba może nawracać, również po wielu latach remisji, czasami nawet w wieku dorosłym, chociaż po 15 latach od początku choroby u niektórych chorych stwierdza się wieloletnią całkowitą remisję, pełną sprawność oraz brak zmian w obrazie radiologicznym.

Obraz kliniczny okresu początkowego postaci uogólnionej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (UMIZS) jest dobrze scharakteryzowany i opisany w wielu pracach. Wyniki dotyczące dalszego przebiegu choroby, a szczególnie odległych losów tych chorych, nie są już tak jednoznaczne. Stosuje się różne kryteria oceny, uwzględniające tylko objawy stawowe bądź objawy stawowe i pozastawowe i/lub wyniki badań laboratoryjnych [1–15]. Przebieg tej postaci MIZS może być monocykliczny, policykliczny lub ze stale utrzymującymi się cechami aktywności.

Przesłanką dla podjęcia pracy był nie tylko brak w polskim piśmiennictwie kompleksowej oceny wieloletniego przebiegu choroby odpowiednio dużej grupy chorych z tą postacią MIZS, ale i różne wyniki uzyskiwane przez innych autorów w innych krajach.

Na podstawie wieloletnich obserwacji podjęto próbę oceny przebiegu choroby u dzieci z uogólnionym początkiem MIZS z uwzględnieniem:

- stopnia ciężkości klinicznych objawów pozastawowych i stawowych,
- częstości remisji i nasilenia zmian radiologicznych u tych chorych w zależności od czasu trwania choroby.

## Materiał i metody

Badaniami objęto 47 chorych, u których rozpoznano UMIZS na podstawie kryteriów ILAR [15]. Wiek chorych wynosił 8–35 lat, średnio  $22,5 \pm 6,7$  roku; 27 osób było płci żeńskiej, a 20 płci męskiej. Średni wiek dzieci w czasie zachorowania wynosił  $4,5 \pm 3$  lata. Średni czas trwania choroby  $18 \pm 7,4$  roku, ale tylko u 4 chorych był krótszy niż 10 lat.

Przebieg choroby u 20 chorych oceniono, uwzględniając wyłącznie obserwacje poczynione w czasie ich pobytów w Klinice, u pozostałych 27 chorych, którzy zgłosili się na wezwanie, również na podstawie danych uzyskanych w czasie badania kontrolnego.

polyarthritis with early radiological changes and remission occurs only in half of patients after 15 years of follow-up.

The disease can reactivate even after many years of remission, sometimes during adulthood. On the other hand, some of the patients have long-term complete remission with no disability or radiological changes after 15 years duration of the disease.

W celu oceny przebiegu choroby wykorzystano:

1. Kryteria ciężkości zmian stawowych wg Bedford i wsp. [16]:

- I stopień – objęcie procesem chorobowym kilku stawów (do 5 stawów) bez istotnego pogorszenia funkcji,
- II stopień – tak jak w punkcie powyżej, ale objęcie procesem chorobowym więcej niż 5 stawów,
- III stopień – objawy zajęcia więcej niż 5 stawów z istotnym pogorszeniem funkcji,
- IV stopień – dołączenie się zmian w kolejnych stawach po 2 latach trwania choroby,
- V stopień – zmiany w wielu stawach z niewydolnością czynnościową,
- VI stopień – ciężkie destrukcyjne zmiany stawowe ze znacznym upośledzeniem funkcji.

2. Kryteria radiologiczne progresji choroby wg Steinbrockera [17].

Oceniono stopień ciężkości objawów uogólnienia, stosując własną modyfikację kryteriów ciężkości objawów uogólnienia, stosowaną przez Bedford i wsp.:

- I stopień – występowanie typowej gorączki i wysypki wyłącznie w pierwszych 6 mies. choroby,
- II stopień – występowanie gorączki, wysypki, limfadenopatii i/lub hepatomegalii, i/lub splenomegalii, i/lub zapalenia osierdzia wyłącznie w pierwszych 6 mies. choroby,
- III stopień – objawy takie jak w stopniu II, ale przetrwałe lub nawracające w czasie pierwszych 2 lat,
- IV stopień – objawy takie jak w stopniu II, ale przetrwałe lub nawracające przez ponad 2 lata trwania choroby,
- V stopień – objawy takie jak w stopniu II oraz nawracające zapalenie osierdzia i/lub zapalenie mięśnia sercowego w dalszym przebiegu choroby (ponad 2 lata choroby).

Jako remisję uznano stan chorego, gdy nie stwierdzano objawów klinicznych pozastawowych oraz czynnego zapalenia błony maziowej stawów i OB był prawidłowy (z wyjątkiem podwyższonego z innych przyczyn), pomimo niestosowania leków przez co najmniej 2 lata.

Oceny progresji choroby wg kryteriów radiologicznych dokonano po 5, 10 i 15 latach trwania UMIZS. Częstość remisji określano po 3, 5, 10 i 15 latach od początku choroby.

W okresie zakończenia obserwacji oceniono ciężkość choroby zarówno na podstawie kryteriów ciężkości objawów uogólnienia, jak i stawowych.

Analizę statystyczną wyników wykonano za pomocą komputera, używając programu STATMED NYCOMED Scandinavia.

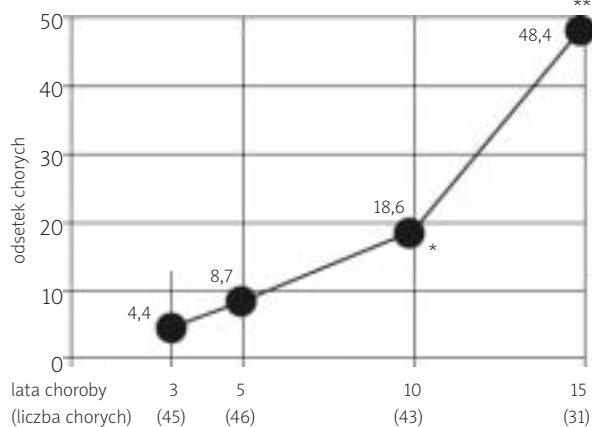
## Wyniki badań

Oceniając ogólnie przebieg choroby u 47 dzieci do 18. roku życia, stwierdzono, że tylko u 2 chorych (4,3%) był on monocykliczny. U 1 chorej po ok. 4-letnim aktywnym okresie choroby wystąpiła remisja. Nie obserwowano nawrotu choroby przez prawie 17 lat (od 5. roku życia). U drugiego chorego – obserwowanego 18 lat i 8 mies. – po burzliwym, od 11. mies. do 3. roku życia, okresie choroby wystąpiła poprawa kliniczna, a następnie remisja utrzymująca się ok. 4 lata.

U 1/3 chorych (16 osób; 34%) nie udało się uzyskać remisji. Choroba była stale aktywna, a jej postęp różnie nasilony.

Przebieg choroby u pozostałych 29 chorych (61,7%) był policykliczny.

Oceniając częstość remisji w zależności od czasu trwania choroby, stwierdzono, że w 3. roku choroby tyl-



\* $p < 0,05$  w porównaniu z grupą chorych po 3 latach trwania choroby

\*\* $p < 0,005$  w porównaniu z grupą chorych po 10 latach trwania choroby

\*\* $p < 0,0002$  w porównaniu z grupą chorych po 5 latach trwania choroby

\*\* $p < 0,00002$  w porównaniu z grupą chorych po 3 latach trwania choroby

**Ryc. 1.** Remisja UMIZS w 3., 5., 10. i 15. roku trwania choroby.

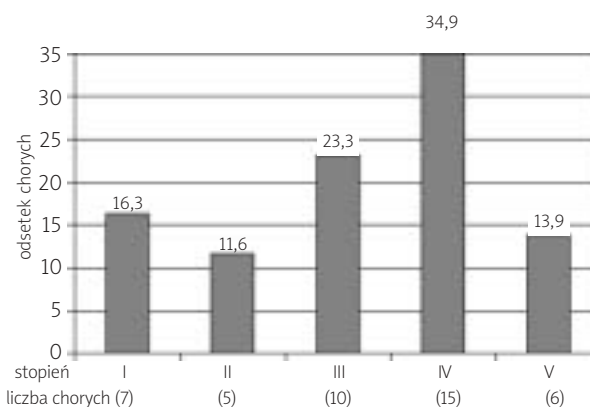
**Fig. 1.** Remission of SOJIA 3, 5, 10 and 15 years after disease onset.

ko u 2 dzieci (4,4%) nastąpiła remisja (ryc. 1). W dalszym przebiegu UMIZS liczba tych chorych zwiększała się – w 5. roku trwania choroby (8,7%) nie różniła się jednak istotnie od częstości remisji w 3. roku choroby, natomiast po 10 latach choroby stwierdzane różnice były istotne statystycznie (18,6 vs 4,4%,  $p < 0,05$ ). Najwięcej (tj. 48,4%) chorych było w remisji w 15. roku choroby. Częstość remisji w tym okresie różniła się istotnie od częstości jej występowania w 3., 5. i 10. roku UMIZS.

Analizując u 43 pacjentów ciężkość objawów uogólnienia procesu podstawowego, stwierdzono, że tylko u 12 chorych (27,9%) objawy te były obserwowane wyłącznie w pierwszych 6 mies. choroby (stopień I i II), przy czym u 7 chorych (16,3%) były to tylko hektyczne gorączki i wysypki, a u 5 pozostałych (11,6%) również inne objawy uogólnienia, takie jak powiększenie węzłów chłonnych, wątroby, śledziony lub zapalenia osierdzia (ryc. 2).

U 10 ocenianych osób (23,3%) objawy te utrzymywały się lub nawracały tylko w ciągu 2 lat (stopień ciężkości III), a u ok. 1/3 chorych (15 osób, 34,9%) były również obecne w dalszym przebiegu choroby (stopień IV). U 6 dzieci (13,9%) stwierdzono nawracające zapalenie osierdzia i/lub mięśnia sercowego z towarzyszącymi innymi objawami pozastawowymi również w ciągu dalszej (po 2. roku choroby) obserwacji (stopień V).

Oceniając zmiany stawowe, ustalono, że w pierwszym roku choroby nie obserwowano ich tylko u 1 chorego (zmiany stawowe u tego dziecka wystąpiły w 3. roku choroby). U 15 dzieci (31,9%) w pierwszym roku



**Ryc. 2.** Stopień ciężkości objawów uogólnienia choroby u 43 dzieci z uogólnionym początkiem MIZS.

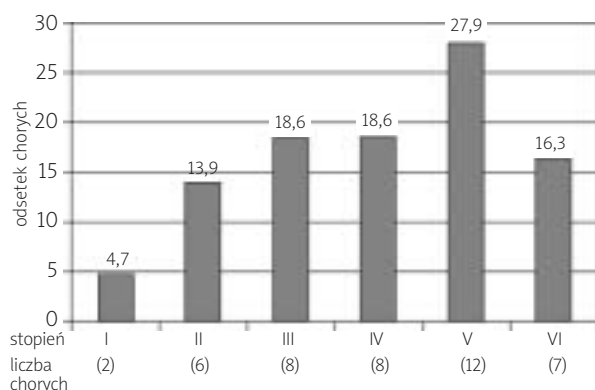
**Fig. 2.** Systemic disease grade in 43 patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis.

UMIZS zmiany te były ograniczone do 1–4 stawów. Stopień ciężkości zmian stawowych wg Bedford i wsp. zobrazowano na rycinie 3.

Stopień zaawansowania zmian stawowych u opisywanych chorych był różny. Tak samo często stwierdzano obecność najlżejszych obu pierwszych stopni ciężkości zmian stawowych, jak również III lub IV stopnia, a więc zmiany kilku- lub wielostawowe, ale bez istotnego pogorszenia funkcji (8 chorych, 18,6%), zmiany wielostawowe z pogorszeniem funkcji tych stawów (8 chorych, 18,6%) oraz zmiany, które dołączyły się w kolejnych stawach po 2 latach trwania choroby (8 chorych, 18,6%).

Najliczniejszą grupę stanowili chorzy, u których stwierdzono zmiany w ponad 10 stawach, z niewydolnością czynnościową (12 chorych, 27,9%). U 7 chorych (16,3%) stwierdzono ciężkie destrukcyjne zmiany stawowe ze znacznym upośledzeniem ich funkcji.

Stawem, który ma istotne znaczenie dla sprawności fizycznej chorych, jest staw biodrowy. Kliniczne objawy zajęcia stawów biodrowych zostały stwierdzone aż u 82% pacjentów (38 chorych spośród 46 ocenianych, 1 – brak dokładnych danych), przy czym tylko u 3 chorych były to wyłącznie przemijające bóle z ograniczeniem ruchomości. U pozostałych chorych poza objawami klinicznymi odnotowano również zmiany w stawach uwidocznione badaniem radiologicznym (w różnych okresach choroby o różnym stopniu zaawansowania). Czas wystąpienia pierwszych objawów ze strony stawów biodrowych dokładnie oceniono u 26 chorych (w przypadku pozostałych brak jest pełnej dokumentacji). Poza jedną chorą (zmiany w 11. roku choroby), u wszystkich pozostałych osób zmiany w stawach biodrowych wystąpiły w pierwszych 5 latach choroby



**Ryc. 3.** Stopień ciężkości zmian stawowych u 43 dzieci z uogólnionym początkiem MIZS.

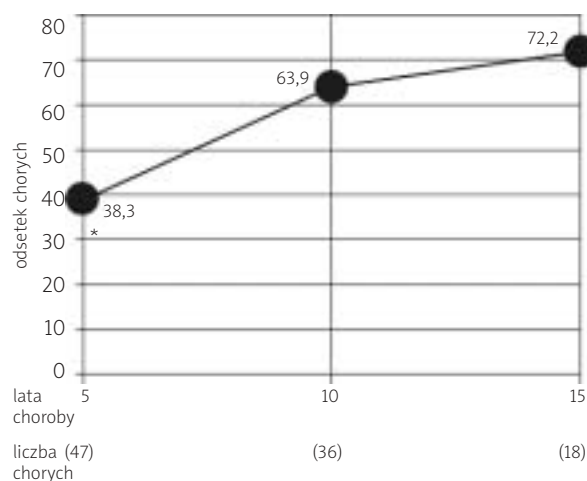
**Fig. 3.** Joint disease grade in 43 patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis.

(19 chorych, 95%), przy czym u 1/4 chorych (5 dzieci) objawy te były obecne już na początku choroby. U wszystkich 15 chorych z głębszym upośledzeniem wydolności czynnościowej stwierdzono zaawansowanie zmiany w stawach biodrowych.

Stopień zaawansowania zmian radiologicznych jest jednym z istotnych kryteriów oceny postępu zmian w układzie kostnym, a obecność nadżerek kostnych jest typowym objawem dla reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). W pierwszym 3,5 roku choroby nadżerki kostne stwierdzano u 45,8% badanych (u 11 dzieci spośród 24 chorych, których dokumentacja radiologiczna z tego okresu choroby była dostępna), a u 1 chorej już w 8. mies. choroby. Stopień zaawansowania zmian radiologicznych w narządzie ruchu przedstawiono na rycinie 4.

Do 15. roku choroby stwierdzano postęp zmian radiologicznych, ale różnice w liczbie osób z zaawansowanymi zmianami (zmiany destrukcyjne i ankyloza) (okres III i IV) w 5. i 10. roku choroby nie różniły się statystycznie istotnie (38,3 vs 63,9%).

W 5. roku choroby już ponad 1/3 chorych (18 dzieci; 38,3%) miała znaczne zmiany w badaniu radiologicznym, natomiast III i IV okres stwierdzano statystycznie istotnie częściej po 15 latach choroby w porównaniu z 5. rokiem choroby (72,2 vs 38,3%).



\* $p < 0,05$  w porównaniu z grupą chorych po 15 latach trwania choroby

**Ryc. 4.** Okres III i IV zmian radiologicznych w narządzie ruchu (wg Steinbrockera) w 5., 10. i 15. roku trwania choroby.

**Fig. 4.** Frequency of radiological abnormalities (III and IV stage – Steinbrocker's classification) 5, 10 and 15 years after disease onset.

## Omówienie wyników i dyskusja

Postać uogólniona jest najcięższą postacią MIZS. Zarówno bogata i różnorodna symptomatologia tej postaci MIZS, jak i stosowane różne kryteria oceny jej przebiegu stanowią przyczynę uzyskiwania nie zawsze podobnych wyników.

Ocenę ciężkości objawów uogólnienia w prezentowanej pracy dokonano wg własnej modyfikacji klasyfikacji stosowanej przez Bedford i wsp. [16], w której chorzy z nawracającym zapaleniem osierdzia i/lub mięśnia sercowego stanowili jedną z najcięższych podgrup klinicznych.

Jest to zgodne z obserwacjami innych autorów [18], którzy wykazali, że największy odsetek zgonów oraz ciężkiego upośledzenia wydolności narządu ruchu dotyczy dzieci, u których w przebiegu choroby podstawowej obserwowano zapalenie serca.

W badanej grupie 43 osób z chorobą o co najmniej 10-letnim przebiegu stwierdzono, że objawy ogólne w postaci hektycznych gorączek oraz innych objawów uogólnienia procesu podstawowego, takich jak wysypki skórne, zapalenie błon surowiczych, powiększenie wątroby, śledziony czy węzłów chłonnych, obserwowane były wyłącznie w pierwszych 6 mies. choroby tylko u mniej niż 1/3 (27,9%) chorych.

U pozostałych dzieci (72,1%) objawy te utrzymywały się lub nawracały w dalszych latach choroby, przy czym u ok. połowy chorych (48,8%) w okresie ponad 2 lat od początku zachorowania. Uzyskane wyniki są bardzo zbliżone do danych podawanych przez Bedford i wsp. [16], którzy występowanie omawianych objawów wyłącznie w pierwszych 6 mies. choroby stwierdzili również tylko u 20,5% badanych.

U chorych opisywanych w niniejszej pracy w okresie nawrotów czy zaostrzeń choroby w dalszym przebiegu obserwowano przede wszystkim hektyczne gorączki. Występowały one u 21% chorych w 10. roku choroby i w późniejszym okresie (danych nie przedstawiono w wynikach badań), a u 3 chorych również w wieku dojrzałym. Podobne obserwacje poczynili autorzy europejscy [5, 7]. U niektórych obserwowanych przez tych autorów chorych nawroty objawów uogólnienia występowały po okresie wieloletniej remisji.

Bardziej optymistyczne wyniki przedstawili autorzy amerykańscy. Calabro i wsp. podali, że tylko u pojedynczych pacjentów objawy takie są obserwowane po 5. roku choroby [2].

Najcięższe objawy uogólnienia procesu podstawowego, a więc nawracające zapalenie osierdzia i/lub mięśnia sercowego z towarzyszącymi innymi objawami pozastawowymi, obserwowano u 14% chorych (u 13% pacjentów w badaniu Bedford i wsp. [16]) nie tylko

w dwóch pierwszych latach choroby, ale również w jej dalszym przebiegu.

Zapalenie serca stanowi jeden z pozastawowych przejawów procesu podstawowego. Częstość występowania zapalenia osierdzia u dzieci z UMIZS jest określana nawet na 50% [18, 19]. W badaniach własnych u dzieci z uogólnioną postacią MIZS o wczesnym wieku zachorowania (do 3 lat) stwierdzono zapalenie osierdzia i/lub mięśnia sercowego u 36% dzieci [20]. Autorzy francuscy [5] częstość występowania zapaleń osierdzia w przebiegu UMIZS określili na 19% w okresie początkowym choroby i 32% w jej dalszym przebiegu. Rzeczywista częstość występowania zmian w sercu u chorych żyjących nie jest jednak dokładnie znana, ponieważ – jak zostało wykazane – wykrywalność zapaleń serca w przebiegu choroby reumatoidalnej u dzieci jest mniejsza niż w ocenie pośmiertnej [18]. Równocześnie uzyskiwane wyższe wskaźniki mogą wynikać z nakładania się na proces podstawowy infekcji, szczególnie wirusowych, które mogą być przyczyną zapalenia osierdzia czy też mięśnia sercowego, na co wskazują obserwacje innych autorów i własne [19, 20]. Niektórzy autorzy uważają, że zapalenie mięśnia sercowego jest obserwowane stosunkowo rzadko i zwykle towarzyszy zapaleniu osierdzia [21].

W niniejszej pracy potwierdzono, że zapalenie osierdzia i/lub mięśnia sercowego występuje nie tylko w pierwszych latach choroby (u 32,6% chorych w pierwszych dwóch latach choroby – dane nieuwzględnione w opisie wyników badań), ale również, jak wspomniano poprzednio, u części chorych (14%) może nawracać w dalszym jej przebiegu, a także może występować również w czasie nawrotów w wieku dojrzałym.

Zmiany stawowe u prawie wszystkich obserwowanych chorych z UMIZS wystąpiły już w początkowym okresie choroby. U jednego chorego pojawiły się dopiero w 3. roku jej trwania. Ansell [9] wykazała, że u większości chorych z tą postacią MIZS zmiany stawowe rozwijają się już w pierwszych 3 mies. choroby. Inni autorzy podają, że objawy stawowe u chorych na UMIZS mogą wystąpić już w pierwszych tygodniach choroby, ale mogą pojawiać się również dopiero po kilku latach jej trwania [6, 10, 19, 22], a nawet po 10 latach trwania UMIZS [22].

Obraz kliniczny zmian stawowych może być różny. W początkowym okresie choroby mogą występować tylko bóle stawów lub też pełny zespół cech zapalnych. U 43–89% chorych zmiany w pierwszym roku choroby mogą dotyczyć tylko kilku stawów [6, 19]. U ocenianych chorych zmiany ograniczone do kilku stawów stwierdzono u 32%.

Podkreśla się jednak, że u większości chorych w dalszym przebiegu choroby proces jest wielostawo-



wy. Autorzy amerykańscy uważają, że u 1/2–2/3 osób z tą postacią MIZS rozwija się przewlekłe zapalenie wielu stawów [10].

Na podstawie wieloletniej obserwacji opisywanych chorych ustalono, że tylko u mniej niż 1/5 chorych nie doszło do istotnego pogorszenia funkcji objętych procesem kilku lub wielu stawów. U ok. 1/3 chorych wystąpiły natomiast zmiany w wielu stawach, ale z ograniczeniem ich funkcji, a u prawie 1/3 (28%) ograniczenie funkcji dotyczyło 10 lub więcej stawów. Ciężkie zmiany destrukcyjne i znaczne upośledzenie funkcji stawów wystąpiły u 17% omawianych chorych. U 4/5 chorych zmiany w określonych stawach były już obecne w pierwszych dwóch latach choroby, a tylko u 1/5 pacjentów dołączyły się zmiany w innych stawach w dalszym jej przebiegu.

Prezentowane wyniki są zgodne z obserwacjami Bedford i wsp. [16], ale mniej optymistyczne niż wyniki uzyskane wcześniej przez innych autorów, którzy wykazali, że 50% dzieci z UMIZS po 5 latach choroby nie ma żadnych zmian w narządzie ruchu [9]. Rozbieżności te są wynikiem różnego okresu obserwacji chorych oraz prawdopodobnie różnego doboru chorych.

W literaturze prezentowany jest zgodny pogląd, że zmiany w stawach biodrowych w tej postaci choroby występują często i głównie stanowią o kalectwie [23–26].

Kliniczne objawy objęcia procesem chorobowym stawów biodrowych stwierdzono u ponad 80% ocenianych chorych i tylko u pojedynczych dzieci były to wyłącznie bóle z ograniczeniem ruchomości. U pozostałych chorych poza objawami klinicznymi stwierdzono również zmiany o różnym stopniu zaawansowania w badaniu radiologicznym.

Częstość występowania zmian w stawach biodrowych w tej postaci MIZS jest określana na 40–57% [23–26]. Jak wykazały badania Jacobsona i wsp. [24], szczególnie duże ryzyko wystąpienia nie tylko klinicznych, ale i radiologicznych zmian w stawach biodrowych istnieje u dzieci z UMIZS, ale u chorych o wczesnym wieku zachorowania. Prognoza co do ustąpienia zmian u tych chorych jest również znacznie gorsza niż u dzieci starszych. Ustalona większa częstość objęcia procesem chorobowym stawów biodrowych u badanych chorych jest prawdopodobnie związana z większą liczbą chorych o wczesnym wieku zachorowania, ale może też wynikać z częściej występujących zmian w stawach biodrowych u chorych leczonych w Klinice Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii ze względu na hospitalizację cięższych chorych. Zmiany w stawach biodrowych są tzw. złośliwą lokalizacją, ponieważ rzutują na ograniczenie wykonywania ważnych funkcji życiowych. Objawy kliniczne zmian w sta-

wach biodrowych u opisywanych chorych były różne – od ostrych objawów bólowych utrudniających lub nawet uniemożliwiających chodzenie do bardzo dyskretnych objawów, ale podstępnie postępującego procesu destrukcyjnego w stawach.

Objawy kliniczne wskazujące na toczący się proces chorobowy w stawach biodrowych wystąpiły u prawie wszystkich chorych (poza jednym dzieckiem) w pierwszych 5 latach choroby, a powstałe następstwa w stawach biodrowych stanowiły główną przyczynę niewydolności czynnościowej badanych pacjentów.

Możliwe jest jednak występowanie zmian w tych stawach również w dalszych latach choroby, na co wskazuje ich wystąpienie dopiero w 11. roku choroby u jednego z chorych, co także potwierdzają obserwacje innych autorów [27].

Świadomość częstej lokalizacji procesu chorobowego w tych stawach u chorych z UMIZS oraz dobra znajomość obrazu klinicznego tych zmian przez lekarzy, szczególnie zajmujących się małymi dziećmi, mogą przyczynić się do wczesnego wykrycia zmian i wyboru właściwego postępowania leczniczego, a także – być może – zmniejszenia stopnia kalectwa, które może wystąpić u tych chorych.

Właściwie prowadzona rehabilitacja ma szczególne znaczenie we wczesnym okresie choroby, a więc wtedy, kiedy nie doszło jeszcze do utrwalonych zmian, na co wskazują własne obserwacje. Pomimo jednak nawet właściwie prowadzonej rehabilitacji leczniczej, u części chorych dochodzi do zaawansowanych zmian destrukcyjnych lub też do wczesnego rozwoju zmian zwyrodnieniowych i konieczności wykonania różnych zabiegów korekcyjno-rekonstrukcyjnych [24, 25]. Tak było również u niektórych naszych chorych. Dlatego też poczynione własne obserwacje popierają zarówno pogląd, że prognoza u chorych ze zmianami w stawach biodrowych jest poważna [23], jak i pogląd, że zmiany wielostawowe i w stawach biodrowych są złym czynnikiem prognostycznym [26, 27].

W celu ustalenia stopnia zaawansowania choroby w pierwszych latach jej trwania oceniono posiadaną dokumentację radiologiczną układu kostnego. Wykazano, że w pierwszym 3,5 roku choroby u prawie połowy chorych (46%) stwierdza się obecność nadżerek kostnych w obrazie radiologicznym zmienionych chorobowo stawów, a u jednej chorej wykryto je już w 8. mies. od zachorowania.

Istnieją tylko pojedyncze doniesienia poświęcone szczegółowej analizie zmian radiologicznych w UMIZS [28]. Lang i wsp. [28], tak jak i w grupie opisywanych chorych, stwierdzili obecność nadżerek kostnych i zwężenie szpary stawowej u 31% dzieci spośród 36 badanych już w pierwszych dwóch latach choroby,

a po uwzględnieniu 5 innych dzieci, u których zmiany takie wykryto w okresie nieco późniejszym (2–2,5 roku) od początku choroby, odsetek dzieci ze zmianami wyniósł 39%. Po średnio 3 latach trwania choroby stwierdzono nadżerki kostne u 43% chorych. U niektórych chorych nadżerki kostne stwierdzono już w pierwszym roku choroby. Również autorzy amerykańscy [29] zwiększenie szpary stawowej i nadżerki kostne stwierdzili u ok. 20% pacjentów w ciągu 2,2 roku trwania UMIZS.

Uzyskane dane własne w konfrontacji z zacytowanymi wynikami badań wskazują na możliwość wystąpienia we wczesnym okresie choroby zmian nadżerkowych u części chorych z UMIZS, co nie było wcześniej sygnalizowane.

Występowanie nadżerek kostnych zostało opisane przez Ansell i wsp. oraz potwierdzone przez innych [28] w pierwszych 5 latach trwania seropozytywnej wielostawowej postaci MIZS. Kilku innych autorów sugerowało natomiast, że radiologiczne zmiany u dzieci pojawiają się dopiero po wielu latach trwania choroby [28] i podkreśliło, że rosnące dziecko ma grubszą chrząstkę stawową, co może stanowić czynnik opóźniający występowanie destrukcyjnych zmian w układzie kostno-stawowym [27].

Stopień zaawansowania zmian radiologicznych jest jednym z istotnych kryteriów oceny progresji zmian w układzie kostnym, a kryteria opracowane przez Steinbrockera i wsp. używane były przez większość autorów do oceny zmian w układzie ruchu.

Stawy nadgarstkowe są najczęstszym miejscem występowania w postaci uogólnionej zarówno pierwszych zmian radiologicznych (obrzęk części miękkich, osteoporoza), jak i późniejszych zmian (zwiększenie szpary stawowej, nadżerki kostne) [22, 28]. Często proces jest umiejscowiony również w kręgosłupie szyjnym, a ankyloza kostna w jego obrębie występuje częściej niż w innych postaciach klinicznych MIZS [5, 7, 8, 10, 22].

Dlatego też oceny zmian radiologicznych dokonano głównie na podstawie obrazu radiologicznego tych stawów, ale uzupełnionego badaniem stawów z objawami klinicznymi wskazującymi na toczący się lub przebyty proces chorobowy w ich obrębie. Wykazano, że już w 5. roku choroby ponad 1/3 chorych (38%) miała zaawansowane zmiany radiologiczne. W dalszych latach choroby zwiększyła się liczba chorych ze zmianami destrukcyjnymi (okres III i IV) – w 10. roku choroby wynosiła 64%, a w 15. roku choroby ponad 70%. Dane te mogą być porównywane (te same kryteria diagnostyczne i klasyfikacyjne) i są zbliżone z wynikami uzyskanymi przez autorów niemieckich – Häfner i Truckenbrodta [7], którzy stwierdzili okres III i IV u 43% chorych w 5. roku trwania UMIZS, a po 10 latach u 66% pacjentów, natomiast po 15 latach trwania choroby tego typu

zmiany wykryli u 88% chorych, co przewyższa wynik uzyskany przez autorów niniejszej pracy – 72%.

U niektórych opisywanych chorych proces zapalny w stawach ustąpił bez następstw w obrazie radiologicznym, co potwierdza opinie badaczy, że u dzieci istnieją większe możliwości regeneracyjne, dlatego obserwowane jest ustępowanie uprzednio stwierdzonych geod lub nadżerek [27].

Uzyskane wyniki wskazują, że u ok. 30% chorych z omawianą postacią MIZS nie dochodzi nawet po kilkunastu latach choroby do rozwoju zmian destrukcyjnych w układzie kostnym, ale równocześnie ujawnia się możliwość rozwoju nadżerek kostnych u prawie połowy chorych już w pierwszych 3 latach choroby.

Czas trwania choroby jest istotnym czynnikiem wpływającym na występowanie remisji u chorych na MIZS [30]. W omawianej grupie chorych tylko u 2 dzieci w 3. roku choroby stwierdzono remisję procesu chorobowego. W 5. roku choroby nadal ponad 90% dzieci miało aktywny proces chorobowy, natomiast inni badacze uzyskiwali remisję u 50% swoich pacjentów [8, 9]. Mimo że w 10. i 15. roku choroby istotnie zwiększyła się liczba chorych, u których stwierdzono remisję, ustalony odsetek pacjentów (19%), u których obserwowano remisję w 10. roku choroby, był znacznie niższy od podawanego przez innych autorów, tj. 42–70% [2, 4, 5, 8, 9], ale różni się znacznie mniej od wyników uzyskanych przez kilku autorów, ustalających w ostatnich latach remisję u ok. 1/3 chorych [13, 14].

Prac dotyczących jeszcze odleglejszych obserwacji jest niewiele. Wallace i Levinson [29] stwierdzili remisję UMIZS u 52% chorych po 15–20 latach trwania choroby, a Calabro i wsp. [31] u 80% w 15. roku choroby. Tak więc, ustalony odsetek 49% chorych w 15. roku choroby jest zbliżony do wyników Wallace i Levinsona.

Aktywność procesu chorobowego w miarę upływu czasu od zachorowania miała tendencję do wygasania, ale u 1/3 chorych prawie dwukrotnie rzadziej niż w obserwacjach Fantiniego [13] okres aktywności trwał nieprzerwanie do wieku dojrzałego; nie udało się uzyskać remisji u tych chorych.

Jednocykliczny kilkuletni okres aktywności choroby obserwowano tylko u 2 chorych (4%). Uzyskany odsetek chorych z jednocyklicznym przebiegiem choroby jest wyraźnie niższy od odsetka chorych (15–23%) podawanego przez innych autorów [2, 16]. Policykliczny przebieg choroby stwierdzono u 62% osób, tj. podobnie do Calabro [2] – 50%, w przeciwieństwie do innych, którzy ten typ przebiegu stwierdzili tylko u pojedynczych osób do 13% chorych [9, 13, 14].

U niektórych osób, jak już wspomniano, występowały nawroty choroby po wielu latach remisji, co potwierdzają obserwacje również innych autorów [1, 7].

U jednego z opisywanych pacjentów nawrót choroby przejawiający się głównie objawami pozastawowymi wystąpił po kilkunastu latach remisji UMIZS już w wieku dorosłym. Häfner i Truckenbrodt [7] obserwowali nawroty choroby nawet po 8, 9 i 12 latach remisji.

## Wnioski

Postać uogólniona MIZS charakteryzuje się występowaniem objawów uogólnienia nie tylko w początkowym, ale często także w późniejszym okresie choroby.

Obraz kliniczny oraz czas pojawienia się zmian stawowych w omawianej postaci MIZS mogą być różne, ale istnieje duże prawdopodobieństwo rozwoju przewlekłego zapalenia wielu stawów.

Częste występowanie zmian w stawach biodrowych, będących główną przyczyną kalectwa u chorych na MIZS o początku uogólnionym, wskazuje na celowość wykonywania badań diagnostycznych i odpowiedniego postępowania rehabilitacyjnego.

Częste występowanie nadżerek kostnych już w pierwszych latach MIZS o początku uogólnionym oraz istotnie częstsze występowanie u chorych zmian destrukcyjnych w układzie kostnym w dalszym przebiegu choroby zobowiązuje do wykonania badań mających na celu wykrycie takich zmian już w pierwszych latach choroby i agresywniejszego leczenia osób, u których doszło do rozwoju nadżerek.

U chorych na MIZS o początku uogólnionym można spodziewać się zaostrzeń lub nawrotów objawów pozastawowych i stawowych nawet po wieloletnich okresach remisji – zarówno w dzieciństwie, jak i w wieku dojrzałym.

Postać MIZS o początku uogólnionym nie zawsze wiąże się z niepomyślnym zejściem choroby – u części chorych stwierdza się wieloletnią remisję choroby oraz brak oznak choroby w obrazie radiologicznym.

## Piśmiennictwo

- Schneider R, Claxer RM. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Handbook of Systemic Autoimmune Diseases, Cimaz R, Leihman T (eds). Elsevier BV, Philadelphia 2008; vol 6: 35-54.
- Calabro JJ, Marchesano JM. The early natural history of juvenile rheumatoid arthritis. A 10-year follow-up study of 100 cases. *Med Clin North Am* 1968; 52: 567-591.
- Hanson V, Kornreich H, Bernstein B, et al. Prognosis of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977; 20 (2 Suppl): 279-284
- Svantenson H, Akesson A, Eberhardt K, Elborgh R. Prognosis in juvenile rheumatoid arthritis with systemic onset. A follow-up study. *Scand J Rheumatol* 1983; 12: 139-144.
- Prieur AM, Brémard-Oury C, Griscelli C, Mozziconacci P. Prognostic des formes systémiques d'arthrite chronique juvénile. *Arch Fr Pédiatr* 1984; 41: 91-97.
- Musiej-Nowakowska E. Obraz kliniczny reumatoidalnego zapalenia stawów u małych dzieci. Doniesienie II – Objawy pozastawowe. *Ped Pol* 1985; 60: 211-219.
- Häfner R, Truckenbrodt H. Verlauf und Prognose der systemischen juvenilen chronischen arthritis – Retrospective Studie an 187 Patienten. *Klin Padiatr* 1986; 198: 401-407.
- John M, John V, Oppermann J. Prognosis of the Systemic form of juvenile chronic arthritis (JCA). *Rheumatology* 1986; 16: 133-135.
- Ansell BM. Juvenile chronic arthritis: Classification, differential diagnosis and prognosis. *Schweiz Med Wochenschr* 1991; 121: 595-597.
- Laxer RM, Schneider R. Systemic – onset juvenile chronic arthritis. In: Oxford Textbook of Rheumatology. Meddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN (eds). Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo 1998; 1114-1131.
- Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, et al. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol* 2000; 27: 491-496.
- Oen K, Malleson PN, Cabral DA, et al. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol* 2002; 29: 1989-1999.
- Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, et al. Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year followup. *J Rheumatol* 2003; 30: 579-584.
- Singh-Grewal D, Schneider R, Bayer N, Feldman BM. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1595-1601.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2001; 31: 390-392.
- Bedford PA, Ansell BM, Hall PJ, Woo P. Increased frequency of DR 4 in systemic onset juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 189-193.
- Steinbrocker O, Traeger CM, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949; 140: 659-662.
- Gutowska-Grzegorzczak G. Ocena serca w chorobie reumatoidalnej u dzieci. Rozprawa habilitacyjna, Warszawa 1975.
- Siemieńska-Rywik S, Gietka P, Rostropowicz-Denisiewicz K. Considerations on juvenile chronic arthritis with generalized (polysystemic) onset. *Materia Medica Polona* 1989; 21: 137-140.
- Musiej-Nowakowska E. Reumatoidalne zapalenie stawów u dzieci w wieku do lat trzech. Praca doktorska, Warszawa 1977.
- Goldenberg J, Ferraz MB, Pessoa AP, et al. Symptomatic cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol* 2004; 4: 57-62.
- Petty RE, Cassidy JT. Systemic arthritis. In: Textbook of pediatric rheumatology, Cassidy JT, Petty RE, Laxer RL, Lindsley CB (eds). Elsevier Saunders, Philadelphia 2005; 291-303.
- Fantini F, Corradi A, Gerloni V, et al. The natural history of hip involvement in juvenile rheumatoid arthritis: a radiological and magnetic resonance imaging follow-up study. *Rev Rheum Ed Engl* 1997; 64 (10 Suppl): S173-S178.



24. Jakobsen FS, Crawford AH, Broste S. Hip involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *J Ped Orthop* 1992; 12: 45-53.
25. Hayem F, Caledo C, Hayem G, Kahn MF. Involvement of the hip in systemic – onset forms of juvenile chronic arthritis. A retrospective study of twenty eight cases. *Rev Rheum Ed Fr* 1994; 61: 583-589.
26. Modesto C, Woo P, García-Consuegra J, et al. Systemic onset juvenile chronic arthritis, polyarticular pattern and hip involvement as markers for a bad prognosis. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 211-217.
27. Szymańska-Jagiełło W. Reumatoidalne zapalenie stawów. W: *Zarys reumatologii wieku rozwojowego*, CMKP, Warszawa 1994; 28-43.
28. Lang BA, Schneider R, Reilly BJ, et al. Radiological features of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 168-173.
29. Wallace CA, Levinson JE. Juvenile Rheumatoid Arthritis: Outcome and treatment for the 1990s. *Rheum Clin North Am* 1991; 17: 891-905.
30. Anderson Gäre B, Fasth A. The natural history of juvenile chronic arthritis: A population based cohort study. I Onset and disease process. II Outcome. *J Rheumatol* 1995; 22: 295-307, 308-319.
31. Calabro JJ, Burnstein SL, Staley HL, et al. Prognosis in juvenile rheumatoid arthritis: a fifteen years follow-up of 100 patients. *Arthritis Rheum* 1977; 20 (suppl): 285.