

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Juvenile idiopathic arthritis

Lidia Rutkowska-Sak, Piotr Gietka

Klinika i Poliklinika Chorób Reumatycznych Wieku Rozwojowego, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji
im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

Kryteria klasyfikacyjne i rozpoznanie

Podstawą do analizy zaleceń dotyczących rozpoznania i postępowania terapeutycznego w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów (MIZS) jest wiedza na temat klasyfikacji tej heterogennej choroby zapalnej. Klasyfikacja ta ukazuje, jak zróżnicowany może być przebieg MIZS [1, 2]. W tabeli I przedstawiono aktualną klasyfikację opracowaną wg Międzynarodowej Ligi Towarzystw Reumatologicznych (*International League of Association for Rheumatology* – ILAR) [3].

Tymczasowe kryteria kliniczne nieaktywnej choroby w wybranych typach młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [o początku nielicznostawowym: typ przetrwały, rozszerzający się, wielostawowy RF(+) i RF(–) oraz uogólniony] [4]:

1. Brak aktywnego zapalenia stawów.
2. Brak gorączki, wysypki, zapalenia błon surowiczych, powiększenia śledziony lub uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych przypisanego MIZS.
3. Brak aktywnego zapalenia błony naczyniowej oka, tj. obecność < 1 komórki w obszarze o rozmiarze 1 mm w 1-milimetrowej wiązce lampy szczelinowej.
4. Odczyn Biernackiego (OB) lub stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) w granicach normy dla danego laboratorium, z wyłączeniem podwyższonych wartości wynikających z innych przyczyn niż MIZS.
5. Całkowita ocena aktywności choroby przez lekarza – wynik najlepszy z możliwych na stosowanej skali.
6. Czas trwania sztywności porannej poniżej 15 minut.

Badania konieczne do ustalenia rozpoznania MIZS [5]:

- badanie podmiotowe z uwzględnieniem przebytych w ostatnim czasie infekcji, chorób przewlekłych, zażywanych leków, urazów, wywiadu rodzinnego oraz badanie przedmiotowe ogólnopediatryczne,

- badania laboratoryjne: OB, CRP, morfologia krwi obwodowej z rozmazem białokrwinkowym, płytki krwi, proteinoqram, kreatynina, GFR, aktywność aminotransferaz, stężenie immunoglobulin G, M, A, przeciwciała przeciwjądrowe z badaniem skriningowym 12 przeciwciał, czynnik reumatoidalny (RF), przeciwciała przeciwko HCV, HBV, EBV, CMV, badanie PCR, moczu – badanie ogólne oraz posiew, odczyn tuberkulinowy, oznaczenie stężenia witaminy D,
- inne: badania EKG, RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej z oceną nerek, badanie echokardiograficzne.

Badania dodatkowe w zależności od obrazu klinicznego: przeciwciała przeciwko cyklicznym cytrulinowanym peptydom (ACPA), oznaczenie HLA-B27, oznaczenie przeciwciał dla antygenów *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella*, badanie ogólne płynu stawowego, posiew płynu i ewentualnie badania immunologiczne.

Badania obrazowe stawów: RTG, USG stawów, ewentualnie badania MRI, CT.

Konsultacje dodatkowe: okulistyczna, rehabilitacyjna, ewentualnie: ortopedyczna, psychologiczna, kardiologiczna, pulmonologiczna, neurologiczna, laryngologiczna.

Strategie terapeutyczne

Postępowanie terapeutyczne w zachorowaniu na MIZS przedstawiono w tabeli II.

Monitorowanie aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

- Na pełne monitorowanie aktywności MIZS składa się [4]:
- 1) monitorowanie stanu zdrowia dziecka (ból, sprawność czynnościowa) – kwestionariusz oceny stanu zdrowia dziecka (CHAQ),

Adres do korespondencji:

Lidia Rutkowska-Sak, Klinika i Poliklinika Chorób Reumatycznych Wieku Rozwojowego, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, e-mail: lidia053@mp.pl

Tabela I. Klasyfikacja młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów wg Międzynarodowej Ligi Towarzystw Reumatologicznych (ILAR) [3]

Postać choroby	Definicja	Kryteria wykluczenia*
MIZS o początku uogólnionym	gorączka trwająca co najmniej 2 tygodnie (codziennie przez co najmniej 3 kolejne dni) oraz zapalenie ≥ 1 stawu i co najmniej jeden z następujących objawów: nawracające wysypki skórne uogólnione powiększenie węzłów chłonnych powiększenie wątroby lub śledziony zapalenie błon surowiczych	a, b, c, d
MIZS o początku nieleukocytostawowym	zapalenie ≤ 4 stawów po pierwszych 6 miesiącach choroby (postać przetrwała) zajęcie > 4 stawów po 6 miesiącach choroby (postać rozszerzająca się)	a, b, c, d, e
MIZS o początku wielostawowym bez obecności czynnika RF(-)	zapalenie ≥ 5 stawów w ciągu pierwszych 6 miesięcy choroby	a, b, c, d, e
MIZS o początku wielostawowym z obecnością czynnika RF(+)	zapalenie ≥ 5 stawów w ciągu pierwszych 6 miesięcy choroby, dodatni RF co najmniej 2-krotnie w badaniach wykonywanych w ciągu 3 miesięcy	a, b, c, e
łuszczycowe zapalenia stawów	zapalenie stawów i łuszczycy lub zapalenie stawów oraz przynajmniej 2 z następujących objawów: – zapalenie palców (<i>dactylitis</i>) – zmiany łuszczycowe paznokci – objaw naparstka – łuszczycy u krewnego pierwszego stopnia	b, c, d, e
zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (<i>enthesitis related arthritis</i> – ERA)	zapalenie stawów i zapalenie przyczepów ścięgien lub zapalenie stawów, lub zapalenie przyczepów ścięgien i przynajmniej 2 z poniższych objawów: – bolesność stawów krzyżowo-biodrowych lub zapalny ból okolicy lędźwiowo-krzyżowej (obecnie lub w wywiadzie) – obecność antygenu HLA-B27 – początek zapalenia stawów u chłopców po 6. roku życia – ostre (objawowe) zapalenia błony naczyniowej oka – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), zapalenie stawów z <i>enthesitis</i> , zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych z zapalną chorobą jelit lub ostre zapalenie błony naczyniowej u krewnych pierwszego stopnia	a, d, e
niezróżnicowane zapalenie stawów	zapalenie stawów, które nie spełnia kryteriów żadnej postaci lub spełnia ≥ 2 kryteria z powyższych grup	

*Dokładne różnicowanie poszczególnych podtypów jest możliwe dzięki następującym kryteriom wykluczenia:

a – łuszczycy lub dodatni wywiad w kierunku łuszczycy u krewnego pierwszego stopnia

b – zapalenie stawów u pacjenta płci męskiej HLA-B27 (+), które rozpoczęło się po 6. roku życia

c – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, zapalenie stawów z *enthesitis*, zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych z zapalną chorobą jelit lub ostre zapalenia naczyń u krewnych pierwszego stopnia

d – obecność czynnika reumatoidalnego RF klasy IgM stwierdzona co najmniej 2-krotnie w odstępie 3 miesięcy

e – obecność postaci układowej MIZS

2) monitorowanie stopnia uszkodzenia w stawach i narządach wewnętrznych – punktacja Poznańskiego w RTG, wskaźniki uszkodzenia stawowego (JADI-A) i pozastawowego (JADI-E) przy utrzymujących się co najmniej 6 miesięcy zmianach anatomicznych, fizjologicznych bądź funkcjonalnych; w ocenie zmian radiologicznych w stawach w MIZS wykorzystuje się najczęściej kryteria ustalone dla chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (kryteria Steinbrockera, kryteria Sharpa/van der Heijde); u młodszych dzieci w przypadku uszkodzenia nadgarstka niekiedy wy-

korzystuje się tzw. punktację Poznańskiego i wsp., opierającą się na pomiarze długości promieniowo-śródręcznej,

3) monitorowanie uszkodzenia w tkankach około- i pozastawowych – USG, MRI, badanie okulistyczne, inne,
4) monitorowanie aktywności choroby – wskaźniki Gianniniego, JADAS,

wskaźniki aktywności wg Gianniniego lub wg ACR:

- liczba stawów z aktywnym zapaleniem,
- liczba stawów z ograniczeniem ruchomości, tkliwością i bólem,

Tabela II. Strategie terapeutyczne w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów [zmodyfikowane wg 6]

Podtyp	Leki I rzutu	Ciężki lub nawrotowy przebieg
nielicznostawowy: forma przetrwała forma rozszerzająca się	IAS ± NLPZ, można powtarzać IAS 4 × w roku	MTX, możliwa konieczność podania inhibitorów TNF przy czynnikach złej prognozy
forma wielostawowa	MTX ± IAS ± NLPZ	inhibitory TNF, anty-IL-6, możliwa konieczność podania innego LMPCh (SSA, CsA, AZT) ± IAS +/- prednizon
postać układowa: – z dominującym objawami narządowymi	anty-IL-1, anty-IL-6, MTX, prednizon, IVIG, CsA	CsA
– z dominującymi objawami stawowymi	postępowanie jak w postaci wielo- lub skąpostawowej w zależności od liczby zajętych stawów	analogicznie jak w postaci wielostawowej
z towarzyszącym <i>enthesitis</i>	IAS i NLPZ	MTX lub SSA, możliwa konieczność podania inhibitorów TNF
łuszczykowe zapalenie stawów	MTX, NLPZ, IAS	inhibitory TNF
wszystkie	chlorochina lub hydroksychlorochina – możliwość zastosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym	
	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** profilaktyka i leczenie osteoporozy posteroïdowej		

AZT – azatiopryna; CsA – cyklosporyna A; IAS – iniekcje dostawowe steroidów; IL – interleukina; IVIG – immunoglobuliny i.v.; LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby; MTX – metotreksat; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; SSA – sulfasalazyna; TNF – czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor)

**Czynnikami złej prognozy w MIZS są:

- zapalenie stawu biodrowego lub zmiany zapalne w obrębie kręgosłupa szyjnego,
- zapalenie stawu nadgarstkowego lub skokowego,
- utrzymujące się długotrwale podwyższone wskaźniki laboratoryjne ostrej fazy,
- radiologiczne cechy uszkodzenia stawów (zwięźnienie szpary stawowej, obecność nadżerek, cechy destrukcji),
- obecność RF lub przeciwciał ACPA,
- utrzymujące się przez 6 miesięcy objawy układowej choroby,
- gorączka,
- konieczność leczenia systemowego glikokortykosteroidami.

- ogólna ocena stanu zdrowia w ocenie lekarza w skali VAS,
- ogólna ocena stanu zdrowia w ocenie pacjenta lub jego rodziców w skali VAS,
- ocena czynnościowa pacjenta CHAQ,
- OB w pierwszym roku choroby lub CRP w następnych latach,

wskaźniki aktywności JADAS:

- VAS w ocenie lekarza,
- VAS w ocenie pacjenta/rodzica,
- liczba aktywnych zapalenie stawów,
- OB, CRP,

5) monitorowanie parametrów rozwoju fizycznego oraz gęstości mineralnej kości – tabelaryczne normy procentylowe i densytometria.

Monitorowanie leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) – badanie pełnej morfologii krwi, 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 pierwszym miesiącu leczenia, po 1–2 mie-

siącach 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.

Inhibitory TNF, IL-1 i IL-6 – badanie pełnej morfologii, enzymów wątrobowych, stężenia kreatyniny, profilu lipidowego przed leczeniem, po miesiącu i co 3–6 miesięcy w trakcie terapii.

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

Piśmiennictwo

1. Rutkowska-Sak L, Gietka P, Wierzbowska M, et al. Reumatologia wieku rozwojowego. *Reumatologia* 2012; 50: 142-161.
2. Cassidy JT, Petty RE, Laxer R, Lindsley C (eds.). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Saunders Elsevier Inc., Philadelphia 2011.
3. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Association of Rheumatology classification of juvenile idiopathic second revision, Edmonton 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390-392.
4. Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, et al. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2013; 64: 2366-2374.
5. Rutkowska-Sak L (red.). *Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – nie tylko nowości*. Termedia Wyd. Medyczne, Poznań 2014.
6. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, 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; 63: 465-482.