

Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów o początku uogólnionym. Stanowisko Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie reumatologii

Recommendations for diagnostic and therapeutic procedures in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. The opinion of the Panel of Experts of the National Consultant in the field of rheumatology

Zbigniew Żuber¹, Lidia Rutkowska-Sak², Elżbieta Smolewska³, Agnieszka Korobowicz-Markiewicz⁴, Katarzyna Kobusińska⁵, Bogna Dobrzyniecka⁶, Iwona Klimecka⁷, Witold Tłustochowicz⁸

¹Oddział Dzieci Starszych z Pododdziałami Neurologii, Pulmonologii, Reumatologii i Rehabilitacji Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego św. Ludwika w Krakowie

²Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

³Oddział Kardiologii i Reumatologii dla Dzieci Samodzielnego Publicznego Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego Nr 4 im. Marii Konopnickiej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁴Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej Dziecięcego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁵Oddział Pediatrii i Kardiologii z Pododdziałem Patologii Noworodka Wojewódzkiego Szpitala Dziecięcego im. J. Brudzińskiego w Bydgoszczy

⁶Oddział Pediatriczno-Reumatologiczny Szpitala Specjalistycznego im. A. Falkiewicza we Wrocławiu

⁷Klinika Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁸Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego Centralnego Szpitala Klinicznego w Warszawie

Słowa kluczowe: układowa postać MIZS, leczenie biologiczne, choroba układowa.

Key words: systemic juvenile arthritis, biologic treatment, systemic disease.

Streszczenie

Układowa postać (o uogólnionym początku) młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) występuje u 10% ogółu chorych na MIZS, charakteryzuje się hektycznymi gorączkami, typowymi wysypkami (*rash*), objawami układowymi, zapaleniem stawów oraz wysokimi wskaźnikami stanu zapalnego. Niektórzy chorzy z układową postacią MIZS źle odpowiadają na zastosowane standardowe leczenie, w tym leczenie biologiczne preparatami blokującymi czynnik martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF). Efektywność terapii zależy od szybkiego wdrożenia właściwego postępowania. Leczenie inhibitorami interleukiny 1 i 6 (IL-1 i IL-6) jest skuteczną alternatywą terapeutyczną w przypadkach opornych na standardowe leczenie.

Summary

Systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA) occurs in 10% of patients with juvenile idiopathic arthritis and is manifested by hectic fever, typical rash, systemic symptoms, arthritis and high levels of inflammatory laboratory markers. In some cases of sJIA, response to treatment with standard therapy, including use of biologic medications blocking tumor necrosis factor (TNF), is poor. The efficacy of treatment depends on the rapid implementation of an appropriate therapeutic option. Treatment with interleukin 1 (IL-1) and interleukin 6 (IL-6) blockers is an effective alternative therapy in cases refractory to the most often used therapy.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Zbigniew Żuber, Oddział Dzieci Starszych z Pododdziałami Neurologii, Pulmonologii, Reumatologii i Rehabilitacji, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy św. Ludwika, ul. Strzelecka 2, 31-503 Kraków, tel. +48 12 619 86 30, faks +48 12 619 86 81, e-mail: zbyszczkzuber@interia.pl

Praca wpłynęła: 28.02.2013 r.

Definicja

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenia stawów (MIZS) to najczęściej występująca grupa przewlekłych zapalnych chorób tkanki łącznej w wieku rozwojowym. Etiologia choroby pozostaje nieznaną. Częstość zachorowań wynosi od 2,6 do 20 na 100 000 dzieci. Postać układowa (pierwotna nazwa to choroba Stilla), charakteryzująca się hektycznymi gorączkami, typowymi wysypkami (*rash*), objawami układowymi, zapaleniem stawów oraz znacznie nasilonymi wskaźnikami stanu zapalnego, stanowi ok. 10% przypadków. U większości chorych objawy układowe stopniowo ustępują w czasie pierwszych miesięcy lub lat trwania choroby, ok. 50% chorych zdrowieje niemal zupełnie.

U pozostałych chorych stopniowo narastają objawy zapalenia wielu stawów odmienne od innych postaci MIZS (wczesne zmiany destrukcyjne, ankyloza kręgosłupa szyjnego, stawów biodrowych, nadgarstkowych i śródstopia). Ta postać MIZS wielokrotnie sprawia duże trudności w ustaleniu rozpoznania, w części przypadków źle odpowiada na zastosowane standardowe leczenie, w tym leczenie biologiczne inhibitorami czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF) [1] i może prowadzić do powikłań w postaci amyloidozy lub zespołu hemofagocytarnego, który występuje u ok. 7% chorych [2, 3].

Etiopatogeneza układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Patogeneza układowej postaci MIZS, w przeciwieństwie do pozostałych postaci choroby, odbiega od etiopatogenezy typowych chorób o podłożu autoimmunizacyjnym. Zaburzenia genów wrodzonej odpowiedzi immunologicznej prowadzą do rozwoju choroby autozapalnej z następstwami w postaci zahamowania ekspresji genów dla komórek NK, limfocytów T, a także procesów biologicznych związanych z antygenami układu MHC (*major histocompatibility complex*) klasy II i zaburzeniem prezentacji antygenów.

W postaci uogólnionej MIZS obserwuje się nadmierną aktywację genów wrodzonej odpowiedzi immunologicznej związanych z IL-6 i receptorami Toll-podobnymi (*Toll-like receptors*), IL-1R (receptor IL-1) oraz receptorów aktywowanych proliferatorami peroksydomów typu γ (*peroxisome proliferator-activated receptor γ* – PPAR- γ). Odmienny jest w związku z tym profil uwalnianych cytokin, z kluczową rolą IL-1 i IL-6 oraz następczym podtrzymywaniem procesu zapalnego przez IL-18, IL-17, TNF, transformujący czynnik wzrostu β (*transforming growth factor β* – TGF- β). Antygenowościsłe auto-reaktywne limfocyty T i B występują rzadko. W aktywnej fazie choroby zwiększa się liczba niedojrzałych neutrofilów oraz niedojrzałych prekursorów komórek mielomonocytoidalnych. Na podstawie różnic w ekspresji genów komórek jednoją-

drowych krwi obwodowej można wyróżnić dwie wymienione poniżej podgrupy kliniczne [4–7].

Kryteria rozpoznania układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Kryteria rozpoznania choroby wg *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) to:

1. Zapalenie lub bolesność jednego lub więcej stawów.
2. Gorączka trwająca co najmniej dwa tygodnie, w tym nieprzerwanie trzy dni.
3. Obecność co najmniej jednego z następujących objawów: wysypka (*rash*), powiększenie wątroby i/lub śledziony, powiększenie węzłów chłonnych, zapalenie błon surowiczych [8].

Obecnie można wyróżnić dwie podgrupy choroby:

A – z dominującymi objawami układowymi,

B – z dominującymi objawami stawowymi.

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się znacznie podwyższone wskaźniki stanu zapalnego, takie jak: OB, białko C-reaktywne (*C-reactive protein* – CRP), leukocytoza spowodowana granulocytozą, nadpłytkowość, niedokrwistość mikrocytarna, a także hiperferrytynemia, brak czynnika reumatoidalnego (*rheumatoid factor* – RF). Ponadto typowe dla uogólnionej postaci MIZS jest rzadkie występowanie przeciwciał przeciwjądrowych (*antinuclear antibodies* – ANA). Często obecny jest antygen HLA-DR4 (*human leukocyte antigen*) [9–11].

Diagnostyka różnicowa układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

W rozpoznaniu różnicowym tej postaci choroby należy przede wszystkim wykluczyć uogólnione zakażenie (posocznice), ciężkie infekcje wirusowe i bakteryjne, choroby nowotworowe (białaczkę, chłoniaki), układowe zapalenia naczyń (choroba Kawasaki), inne zapalne układowe choroby tkanki łącznej oraz zaburzenia odporności, w tym AIDS [9, 10].

Przebieg choroby

Układowa postać MIZS może przebiegać jako choroba o utrzymującej się stale aktywności, ale może mieć także przebieg policykliczny z nawrotami lub monocykliczny – bez nawrotów.

Powikłaniem tej postaci choroby, nawet w początkowym okresie, może być zespół hemofagocytarny [zespół aktywacji makrofagów (*macrophage activation syndrome* – MAS)]. W zespole tym występują wysokie gorączki, hepatosplenomegalia, limfadenopatia, cytopenia, wykrzepianie

wewnątrznaczyniowe, objawy neurologiczne, duże stężenie ferrytyny i β_2 -mikroglobuliny w surowicy. Późnym następstwem może być amyloidoza, istnieje ryzyko zgonu.

Ocenia się, że u ok. 50% chorych z utrzymującą się aktywnością choroby występują ciężkie powikłania w postaci zahamowania wzrostu, zaburzeń metabolicznych oraz niepełnosprawności i złe rokowanie. Ryzyko zgonu w tej postaci choroby wynosi 2–4% chorych [12].

Czynniki złej prognozy w układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów:

A – z dominującymi objawami narządowymi:

- utrzymujące się przez 6 miesięcy objawy układowej choroby:

- 1) gorączki,
- 2) bardzo wysokie laboratoryjne wskaźniki ostrej fazy,
- 3) konieczność leczenia systemowego glikokortykosteroidami (GKS)

B – z dominującymi objawami aktywnego zapalenia stawów:

- 1) zapalenie stawu biodrowego, radiologiczne cechy uszkodzenia stawu – zwężenie szpary stawowej, obecność nadżerek [10, 13].

Leczenie układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Podstawowe zasady leczenia:

- należy je podjąć możliwie jak najwcześniej,
- jest uzależnione od typu początku choroby,
- jest uzależnione od obecności czynników złej prognozy,
- jest uzależnione od przebiegu klinicznego,
- jest uzależnione od aktywności choroby,
- powinno być modyfikowane w zależności od odpowiedzi na wstępnie zastosowaną terapię,
- powinno być kompleksowe (należy uwzględnić rehabilitację, opiekę psychologiczną itp.).

W postaci z dominującymi objawami narządowymi niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) można zastosować w czasie ustalania rozpoznania. Niejasna jest ich przydatność w opanowywaniu stanów gorączkowych, nie powinno się kontynuować ich podawania dłużej niż miesiąc, jeśli utrzymują się gorączki. Nie są one zalecane u chorych gorączkujących, z dużą aktywnością choroby ocenianą przez lekarza na 7 i więcej w 10-stopniowej skali (*visual analogue scale* – VAS). U tych chorych leczenie pierwszego rzutu stanowią GKS podawane doustnie, a także dożylnie (pulsy). Zalecany jest prednizon (lub dawki równoważne innych GKS) podawany doustnie w dawce 0,2–1 mg/kg m.c. na dobę (maksymalnie 2 mg/kg m.c. na dobę), zmniejszanej stopniowo do dawki podtrzymującej 0,1–0,5 mg/kg m.c. na dobę. W okresie dużej aktywności choroby stosowane są początkowo GKS *i.v.* (pulsy steroidowe), np. metyloprednizolon w dawce 10–30

mg/kg m.c. na dobę, początkowo trzy wlewy dożylnie przez trzy kolejne dni, lub co drugi dzień, z następczym leczeniem GKS podawanymi doustnie. Pulsy steroidowe można zastosować w dalszym schemacie leczenia w odstępach 3–4-tygodniowych, z możliwością obniżenia dawek GKS podawanych doustnie.

Długotrwałe leczenie GKS grozi poważnymi powikłaniami jatrogennymi, dlatego zalecane jest ich rozważne stosowanie, a w czasie infekcji bądź zabiegów inwazyjnych – uwzględnienie ryzyka wtórnej niedoczynności nadnerczy [14].

U chorych z dominującymi objawami układowymi, które utrzymują się mimo stosowania przez 6 tygodni pełnych dawek GKS, lub u których ponownie wystąpiła gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby (np. istotne klinicznie *serositis*), ocenianej przez lekarza na 7 i więcej w 10-stopniowej skali VAS, należy podać tocilizumab (TCZ).

Stosowanie TCZ jest również zalecane u chorych z dominującymi objawami ze strony stawów, u których wysoka aktywność choroby utrzymuje się przez co najmniej 6 miesięcy i nie ma wystarczającej odpowiedzi na leczenie NLPZ i GKS (w dawce minimum 0,5 mg/kg m.c. na dobę), a zajętych aktywnym procesem jest co najmniej 5 stawów, lub z zajęciem co najmniej dwóch stawów z aktywnym stanem zapalnym w połączeniu z gorączką powyżej 38°C.

W badaniu TENDER z zastosowaniem TCZ u dzieci chorych na układową postać MIZS i wskazaniem jak powyżej (drugim) uzyskano poprawę w skali ACR (*American College of Rheumatology*) Pedi 30, 50, 70 i 90 u odpowiednio 90%, 88%, 81% i 65% leczonych przez 104 tygodnie. U 60% pacjentów leczonych TCZ udało się całkowicie wyeliminować z leczenia GKS, a średnia dawka stosowanych GKS w pozostałej grupie osób nadal leczonych została obniżona do 0,04 mg/kg m.c. na dobę [12]. Uzyskane wyniki dają nadzieję na poprawę skuteczności leczenia i uzyskania trwałej poprawy klinicznej, a także obniżenie dawki lub całkowite odstawienie GKS [12, 18]. Leczenie inhibitorami IL-1 lub IL-6 w przypadku układowej postaci MIZS należy rozważyć u chorych z wymienionymi poprzednio czynnikami złego rokowania. Bloker IL-1 – canakinumab – znajduje się w III fazie badania klinicznego, bloker IL-1 – anakinra – jest obecnie zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej jedynie do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, bloker IL-6 – tocilizumab – ma już rejestrację do leczenia układowej postaci MIZS. W uzasadnionych przypadkach znajduje zastosowanie leczenie dożylnymi wlewami immunoglobulin (*intravenous immunoglobulin* – IVIG). W piśmiennictwie dostępne są doniesienia o próbach leczenia przypadków opornych za pomocą inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyną) i talidomidem, a także stosowania przeszczepów komórek szpiku kostnego [15–17]. W tej postaci choroby w leczeniu początkowym nie znajduje zastosowania metotreksat (MTX).

Inhibitor receptora IL-6 TCZ, Roactemra (RoA), został zarejestrowany w tym wskazaniu zarówno na obszarze UE (*European Medicines Agency*; Europejska Agencja Leków), jak i w Stanach Zjednoczonych (*Food and Drug Administration* – FDA; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) [12, 18, 19]. Powinien być podawany dożylnie co dwa tygodnie w dawce 8 mg/kg m.c. u dzieci z masą ciała ≥ 30 kg oraz w dawce 12 mg/kg m.c. u dzieci z masą ciała < 30 kg. Leczenie należy kontynuować przez 18 miesięcy tylko wówczas, gdy po 6 miesiącach terapii ustąpiły gorączki mimo obniżenia dawki GKS $\leq 0,5$ mg/kg m.c. i stan ten utrzymuje się w czasie kontrolnych wizyt co 6 miesięcy.

W postaci układowej MIZS z dominującymi objawami stawowymi w zależności od liczby zajętych stawów zalecane jest takie samo postępowanie jak w postaci wielo- lub skąpostawowej MIZS [10]. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne można zastosować u chorych z niską aktywnością choroby i dobrym rokowaniem. Zalecane jest równoczesne podawanie GKS dostawowo. Kontynuowanie tej terapii bez leczenia ogólnego nie jest rekomendowane dłużej niż miesiąc, jeśli utrzymują się objawy aktywnej choroby. Metotreksat jest zalecany w każdym okresie choroby, bezwzględnie powinien być podany nie później niż 6 tygodni od początku wystąpienia choroby. Jeśli po trzech miesiącach leczenia MTX utrzymuje się umiarkowana lub wysoka aktywność choroby, zalecane jest dodanie inhibitorów TNF- α . U chorych, u których mimo tego leczenia utrzymuje się wysoka aktywność choroby, zalecane jest podanie abataceptu. U tych chorych stosowanie inhibitorów kalcyneuryny nie jest rekomendowane.

Wnioski

Zespół Ekspertów uważa za konieczne stworzenie możliwości leczenia inhibitorem IL-6 chorych z układową postacią MIZS, zwłaszcza gdy dominują objawy układowe. Według danych z polskiego Rejestru MIZS przy Polskim Towarzystwie Reumatologicznym (PTR) chorzy ci są leczeni mniej skutecznymi lekami z grupy blokerów TNF, a ich liczba osiągnęła 15% ogółu pacjentów z MIZS leczonych biologicznie [20].

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Benedetti F, Schneider R. Systemic juvenile idiopathic arthritis. W: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Cassidy J, Petty R (red.). Elsevier Inc. 2011; 236-248.
- Romiccka A, Rostropowicz-Denisiewicz K. Choroby reumatyczne w wieku rozwojowym. W: *Reumatologia kliniczna*. Zimmermann-Górska I (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
- Cimaz R, Von Scheven A, Hofer M. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: the changing life of a rare disease. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13582.
- Cimaz R, Moretti D, Pagnini I, et al. What do cytokine profiles tell us about subsets of juvenile idiopathic arthritis? *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 150-154.
- Ling XB, Park JL, Carroll T. Plasma profiles in active systemic juvenile idiopathic arthritis: biomarkers and biological implications. *Proteomics* 2010; 10: 4415-4430.
- Hinze CH, Fall N, Thornton S, et al. Immature cell populations and an erythropoiesis gene expression signature in systemic juvenile idiopathic arthritis: implications for pathogenesis. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R123.
- Tuszkiewicz-Misztal E, Olesińska E. Postępy w reumatologii wieku rozwojowego w 2009 roku. *Medycyna Praktyczna* 2010; 5: 28-33.
- 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* 2004; 31: 390-392.
- Romiccka A. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – obraz kliniczny, przebieg i leczenie. *Standardy medyczne. Pediatria* 2010; 7: 189-193.
- Rutkowska-Sak L, Gietka P, Wierzbowska M. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. *Reumatologia wieku rozwojowego*. *Reumatologia* 2012; 50: 142-161.
- Tsai HY, Lee JH, Yu HH. Initial manifestations and clinical course of systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a ten-year retrospective study. *J Formos Med Assoc* 2012; 111: 542-549.
- De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab (TCZ) in patients (pts) with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA): TENDER 52-week data. Presented at EULAR 2011. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (Suppl 3): 67.
- Batthish M, Feldman BM, Babyn PS, et al. Predictors of hip disease in the systemic arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2011; 38: 954-958.
- Ravelli A, Lattanzi B, Consolaro A, Martini A. Glucocorticoids in pediatric rheumatology. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 (5 Suppl 68): S148-S152.
- Quartier P. Current treatments for juvenile idiopathic arthritis. *Joint Bone Spine* 2010; 77: 511-516.
- DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, et al. Juvenile Idiopathic Arthritis Disease-specific Research Committee of Childhood Arthritis Rheumatology and Research Alliance. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1001-1010.
- 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.
- Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 371: 998-1006.
- Kaly L, Rosner I. Tocilizumab – a novel therapy for non-organ-specific autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012; 26: 157-165.
- Zuber Z, Rutkowska-Sak L, Postępski J. Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: the Polish registry. *Med Sci Monit* 2011; 17: SR35-42.