



Wiadomości Lekarskie

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego



Pamięci
dra Władysława
Biegańskiego

TOM LXXXII, 2018, Nr1 cz I

Rok założenia 1928

Konferencja Naukowo-Szkoleniowa "Układowe Choroby Tkanki Łącznej"
Jubileuszowe Spotkania Reumatologiczne
Lublin 15-17 marca 2018

Numer wydany dzięki wsparciu finansowemu Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Wiadomości Lekarskie is abstracted and indexed in: PubMed/Medline, EBSCO, SCOPUS, Index Copernicus, Polish Medical Library (GBL), Polish Ministry of Science and Higher Education.

Copyright: © ALUNA Publishing.

Articles published on-line and available in open access are published under Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

Zasady prenumeraty dwumiesięcznika Wiadomości Lekarskie na rok 2018

Zamówienia na prenumeratę przyjmuje Wydawnictwo Aluna:

- e-mailem: prenumerata@wydawnictwo-aluna.pl**
- listownie na adres:**

**Wydawnictwo Aluna
ul. Z.M. Przesmyckiego 29, 05-510 Konstancin-Jeziorna**

**Prosimy o dokonywanie wpłat na numer rachunku Wydawnictwa:
Credit Agricole Bank Polska S. A.: 82 1940 1076 3010 7407 0000 0000**

Cena prenumeraty sześciu kolejnych numerów: 180 zł/rok (w tym 5% VAT)

**Cena prenumeraty zagranicznej: 60 euro/rok.
Cena pojedynczego numeru – 30 zł (w tym 5% VAT) + koszt przesyłki.
Przed dokonaniem wpłaty prosimy o złożenie zamówienia.**



Wiadomości Lekarskie

Editor in-Chief

Prof. Władysław Pierzchała

Deputy Editor in-Chief:

Prof. Aleksander Sieroń

Statistical Editor

Dr Lesia Rudenko

Editor of the issue:

Prof. Maria Majdan

Polskie Towarzystwo Lekarskie:

Prof. Waldemar Kostewicz – President PTL

Prof. Jerzy Woy-Wojciechowski – Honorary President PTL

Prof. Tadeusz Petelenz

International Editorial Board – in-Chief:

Marek Rudnicki

Chicago, USA

International Editorial Board – Members:

Kris Bankiewicz	San Francisco, USA	George Krol	New York, USA
Christopher Bara	Hannover, Germany	Krzysztof Łabuzek	Katowice, Poland
Krzysztof Bielecki	Warsaw, Poland	Henryk Majchrzak	Katowice, Poland
Zana Bumbuliene	Vilnius, Lithuania	Ewa Małecka-Tendera	Katowice, Poland
Ryszarda Chazan	Warsaw, Poland	Stella Nowicki	Memphis, USA
Stanislav Czudek	Ostrava, Czech Republic	Alfred Patyk	Gottingen, Germany
Jacek Dubiel	Cracow, Poland	Palmira Petrova	Jakutsk, Russia
Zbigniew Gasior	Katowice, Poland	Krystyna Pierzchała	Katowice, Poland
Andrzej Gładysz	Wrocław, Poland	Tadeusz Płusa	Warsaw, Poland
Nataliya Gutorova	Kharkiv, Ukraine	Waldemar Priebe	Houston, USA
Marek Hartleb	Katowice, Poland	Maria Siemionow	Chicago, USA
Roman Jaeschke	Hamilton, Canada	Vladyslav Smiianov	Sumy, Ukraine
Andrzej Jakubowiak	Chicago, USA	Tomasz Szczepański	Katowice, Poland
Aleksandr Katrushov	Poltava, Ukraine	Andrzej Witek	Katowice, Poland
Peter Konturek	Saalfeld, Germany	Zbigniew Wszolek	Jacksonville, USA
Jerzy Korewicki	Warsaw, Poland	Vyacheslav Zhdan	Poltava, Ukraine
Jan Kotarski	Lublin, Poland	Jan Zejda	Katowice, Poland

Managing Editor:

Agnieszka Rosa

amarosa@wp.pl

Graphic design / production:

Grzegorz Sztank

www.red-studio.eu

International Editor:

Lesia Rudenko

l.rudenko@wydawnictwo-aluna.pl

Publisher:

ALUNA Publishing

ul. Przesmyckiego 29, 05-510 Konstancin – Jeziorna

www.aluna.waw.pl www.wiadomoscilekarskie.pl

www.medlist.org

Distribution and Subscriptions:

Bartosz Guterman prenumerata@wydawnictwo-aluna.pl

REGULAMIN PRZYJMOWANIA I OGŁASZANIA PRAC W WIADOMOŚCIACH LEKARSKICH

1. Dwumiesięcznik Wiadomości Lekarskie jest czasopismem Polskiego Towarzystwa Lekarskiego, ma charakter naukowo-edukacyjny. Zamieszczane są w nim prace oryginalne, kliniczne i doświadczalne oraz pogładowe w języku polskim lub angielskim oraz innych językach (za zgodą redakcji).
 2. Publikacja pracy w Wiadomościach Lekarskich jest płatna. Od stycznia 2017 roku koszt opublikowania artykułu wynosi 1000 zł plus 23% VAT. Jeżeli pierwszym autorem pracy jest osoba z zespołu recenzentów czasopisma – za druk pracy nie pobieramy opłaty, jeśli zaś jest kolejnym współautorem – opłata wynosi 500 zł plus 23% VAT. Wydawca wystawia faktury. Opłatę należy uiścić po otrzymaniu pozytywnej recenzji, przed opublikowaniem pracy. Z opłaty za publikację zwolnieni są członkowie Polskiego Towarzystwa Lekarskiego z udokumentowaną opłatą za składki członkowskie za ostatnie 3 lata.
 3. Prace zapisane w formacie DOC (z wyłączeniem rycin, które powinny stanowić osobne pliki) należy przesyłać pocztą elektroniczną na adres redakcji: Agnieszka Rosa - amarosa@wp.pl.
 4. Objętość prac oryginalnych – łącznie z rycinami i piśmiennictwem – nie może przekraczać 21 600 znaków (12 stron maszynopisu), prac pogładowych – do 36 000 znaków (20 stron).
 5. Strona tytułowa powinna zawierać:
 - tytuł w języku angielskim i polskim,
 - pełne imiona i nazwiska autorów,
 - afiliację autorów,
 6. Praca oryginalna powinna mieć następującą strukturę: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja i wnioski, które nie mogą być streszczeniem pracy. Przy zastosowaniu skrótów konieczne jest podanie pełnego brzmienia terminu przy pierwszym użyciu. W pracach doświadczalnych, w których wykonano badania na ludziach lub zwierzętach, a także w badaniach klinicznych, należy umieścić informację o uzyskaniu zgody komisji etyki badań naukowych.
 7. Streszczenia zarówno w języku polskim, jak i angielskim powinny zawierać 200–250 słów. Streszczenia prac oryginalnych, klinicznych i doświadczalnych powinny posiadać następującą strukturę: cel, materiał i metody, wyniki wnioski. Nie należy używać skrótów w tytule ani w streszczeniu.
 8. Słowa kluczowe (3–6) należy podawać w języku angielskim i polskim, zgodnie z katalogami MeSH (Medical Subject Headings Index Medicus <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). Słowa kluczowe nie mogą być powtórzeniem tytułu pracy.
 9. Materiał ilustracyjny - ryciny, wykresy, rysunki, fotografie, slajdy - powinien być opisany cyframi arabskimi i zapisany jako pliki JPG, TIFF lub EPS o rozdzielczości 300 DPI (nie w plikach tekstowych). Ich opisy należy przesyłać w osobnym pliku. W tekście muszą znajdować się odniesienia do wszystkich rycin (w nawiasach okrągłych).
 10. Tabele – ich tytuły (nad tabelą) i treść - powinny być zapisane w programie Microsoft Word, ponumerowane cyframi rzymskimi. Wszystkie stopki dotyczące tabeli powinny znajdować się poniżej tekstu tabeli. W tekście pracy należy umieścić odniesienia do wszystkich tabel (w nawiasach okrągłych).
 11. W wykazie piśmiennictwa ułożonym według kolejności cytowania należy uwzględnić wyłącznie te prace, na które autor powołuje się w tekście. W pracach oryginalnych nie powinno być więcej niż 30 pozycji, a w pogładowych nie więcej niż 40 pozycji. Każda pozycja powinna zawierać: nazwiska wszystkich autorów, pierwsze litery imion, tytuł pracy, skrót tytułu czasopisma (wg Index Medicus), rok, numer, stronę początkową i końcową. Przy pozycjach książkowych należy podać: nazwisko autora (autorów), pierwszą literę imienia, tytuł rozdziału, tytuł książki, wydawnictwo, miejsce i rok wydania. Dopuszcza się cytowanie stron internetowych z podaniem adresu URL i daty użycia artykułu oraz o ile to możliwe nazwisk autorów. Każda pozycja piśmiennictwa powinna mieć odwo-
- łanie w tekście pracy umieszczone w nawiasie kwadratowym, np. [1], [3–6].
- Pozycje zapisuje się w sposób zaprezentowany w Załączniku nr 1 do niniejszego regulaminu.
12. Po piśmiennictwie należy podać adres do korespondencji, nazwisko i imię pierwszego autora, adres, numer telefonu oraz adres e-mail.
 13. Do pracy należy dołączyć oświadczenie podpisane przez wszystkich autorów określające udział poszczególnych autorów w przygotowaniu pracy (np. koncepcja i projekt pracy, zbieranie danych i ich analiza, odpowiedzialność za analizę statystyczną, napisanie artykułu, krytyczna recenzja itd.), a także oświadczenie, że biorą oni odpowiedzialność za treść. Ponadto należy zaznaczyć, że praca nie była publikowana ani zgłaszana do druku w innym czasopiśmie.
 14. Jednocześnie autorzy powinni podać do wiadomości wszelkie inne informacje mogące wskazywać na istnienie konfliktu interesów, takie jak:
 - zależności finansowe (zatrudnienie, płatna ekspertyza, doradztwo, posiadanie akcji, honoraria),
 - zależności osobiste,
 - współzawodnictwo akademickie i inne mogące mieć wpływ na stronę merytoryczną pracy,
 - sponsorowanie całości lub części badań na etapie projektowania, zbierania, analizy i interpretacji danych lub pisanie raportu.Konflikt interesów ma miejsce wtedy, gdy przynajmniej jeden z autorów ma powiązania lub zależności finansowe z przemysłem bezpośrednim lub za pośrednictwem najbliższej rodziny. Jeśli praca dotyczy badań nad produktami częściowo lub całkowicie sponsorowanymi przez firmy, autorzy mają obowiązek ujawnić ten fakt w załączonym oświadczeniu.
 15. Każda praca podlega weryfikacji w systemie antyplagiatowym (zaporą ghostwriting).
 16. Redakcja przestrzega zasad zawartych w Deklaracji Helsińskiej, a także w Interdisciplinary and Guidelines for the Use of Animals In Research, Testing and Education, wydanych przez New York Academy of Sciences' Adhoc Resarch. Wszystkie prace odnoszące się do zwierząt lub ludzi muszą być zgodne z zasadami etyki określonymi przez Komisję Etyczną.
 17. Czasopismo recenzowane jest w trybie podwójnej, ślepej recenzji. Nadesłane prace są oceniane przez dwóch niezależnych recenzentów, a następnie kwalifikowane do druku przez Redaktora Naczelnego. Recenzje mają charakter anonimowy. Krytyczne recenzje autorzy otrzymują wraz z prośbą o poprawienie pracy lub z decyzją o niezakwalifikowaniu jej do druku. Procedura recenzowania artykułów jest zgodna z zaleceniami Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego zawartymi w opracowaniu „Dobre praktyki w procedurach recenzyjnych w nauce” (Warszawa 2011) i szczegółowo została opisana na stronie http://www.nauka.gov.pl/g2/oryginal/2014_02/307f933b1a75d6705a4406d5452d6dbf.pdf
 18. Redakcja zastrzega sobie prawo redagowania nadesłanych tekstów (dokonywania skrótów i poprawek). Prace są wysyłane do akceptacji autorów. Poprawki autorskie należy przesyłać w terminie 3 dni od daty wysłania wiadomości e-mail (pocztą elektroniczną). Brak odpowiedzi w podanym terminie jest równoznaczny z akceptacją przez autora nadesłanego materiału.
 19. Przyjęcie pracy do druku oznacza przejście praw autorskich przez Redakcję Wiadomości Lekarskich.
 20. Autorzy otrzymują nieodpłatnie plik PDF wydania, w którym znajduje się ich praca, a na życzenie - egzemplarz drukowany. Plik elektroniczny przeznaczony jest do indywidualnego użytku autora, bez prawa do rozpowszechniania bez zgody redakcji.
 21. Prace przygotowane niezgodnie z regulaminem zostaną zwrócone autorom do poprawienia.
 22. Redakcja nie odpowiada za treść zamieszczanych reklam.

Załącznik nr 1 do Regulaminu (...) – Zapis pozycji piśmiennictwa

Artykuł z czasopisma trzech autorów:

nazwiska i pierwsze litery imion¹ autorów [kropka], tytuł artykułu² [kropka], skrót tytułu czasopisma³ [kropka], rok [średnik], numer (tom) [dwukropek], zakres stron⁴ [kropka]: Arrami M, Garner H. A tale of two citations. *Nature*. 2008;451(7177):397–399.

Artykuł z czasopisma więcej niż trzech autorów:

nazwiska i pierwsze litery imion autorów et al.⁵ tytuł artykułu [kropka], skrót tytułu czasopisma [kropka], rok [średnik], numer (tom) [dwukropek], zakres stron [kropka]: Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M et al. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(1):220–229.

Artykuł z czasopisma z cyfrowym identyfikatorem dokumentu elektronicznego (DOI):

nazwiska i pierwsze litery imion autorów [kropka], tytuł artykułu [kropka], skrót tytułu czasopisma [kropka], rok [średnik], numer (tom) [dwukropek], zakres stron [kropka], DOI [kropka]: Helal R, Melzig MF. In vitro effects of selected saponins on the production and release of lysozyme activity of human monocytic and epithelial cell lines. *Sci Pharm*. 2011;79:337–349. doi: 10.3797/scipharm.1012-15.

Artykuł z suplementu/specjalnego numeru czasopisma:

nazwiska i pierwsze litery imion autorów [kropka], tytuł artykułu [kropka], skrót tytułu czasopisma [kropka], rok [średnik], skrót odnoszący się do suplementu lub specjalnego numeru⁶, numer (jeśli jest) [dwukropek], zakres stron [kropka]: Doherty DE, Briggs DD Jr. Long-term nonpharmacologic management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Cornerstone*. 2004;Suppl 2:S29-34.

¹ Między inicjałami imion ani po nich nie stawia się kropek, np. Arrami MN.

² W tytule angielskim tylko pierwszy wyraz pisany jest wielką literą; po tytule zakończonym znakiem zapytania (?) lub innym znakiem interpunkcyjnym, nie stawia się kropki.

³ Skróty są stosowane na podstawie Index Medicus; nie stawia się kropek po każdej części skrótu, np. J Am Soc Nephrol.

⁴ Zakres stron powinna rozdzielać półpauza [–] a nie dywiz [-].

⁵ Przed wyrażeniem „et al.” nie stawia się przecinka. Jest to wyrażenie pochodzące z łaciny: *et alia*, co znaczy „i pozostali”.

⁶ Skróty stosowane: suplement – Suppl; numer specjalny – Spec No.

Książka:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [kropka]: Rzepecki WM. Skalpel ma dwa ostrza. Warszawa: PZWL; 1986.

Rozdział z książki dwóch lub trzech autorów:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł rozdziału książki [kropka], in [dwukropek], nazwiska i imiona autorów [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [przecinek], zakres stron poprzedzony skrótem „p.” [kropka]: Głąbiński A. Podstawy struktury i funkcji układu nerwowego. In: Adamkiewicz B, Głąbiński A, Klimek A. *Neurologia dla studentów pielęgniarstwa*. Warszawa: Wolters Kluwer; 2010, p. 11–18.

Rozdział z książki więcej niż trzech autorów:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł rozdziału książki [kropka], in [dwukropek], nazwiska i imiona pierwszych trzech autorów et al. [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [przecinek], zakres stron poprzedzony skrótem „p.” [kropka]: Jagielski M. Pojęcie danych medycznych. In: Andres K, Bielak-Jomaa E, Jagielski M et al. *Ochrona danych osobowych medycznych*. Warszawa: C.H. Beck; 2016, p. 11–21.

Rozdział z książki pod redakcją jednego autora:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł rozdziału książki [kropka], in [dwukropek], nazwisko i imię autora [przecinek], editor [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [przecinek], zakres stron poprzedzony skrótem „p.” [kropka]: Rowiński W, Kosieradzki M. Ostra niewydolność nerki przeszczepionej. In: Matuszkiewicz-Rowińska, J ed. *Ostra niewydolność nerek*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2006, p. 248–255.

Rozdział z książki pod redakcją dwóch lub trzech autorów:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł rozdziału książki [kropka], in [dwukropek], nazwiska i imiona autorów [przecinek], editors [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [przecinek], zakres stron poprzedzony skrótem „p.” [kropka]: Jagiełło D. Ramy odpowiedzialności i postępowanie dowodowe w związku z podejrzeniem stosowania dopingu w sporcie. In: Gardocka T, Jagiełło D, eds. *Problemy prawne na styku sportu i medycyny*. Warszawa: C.H. Beck; 2015, p. 3–11.

Akty prawne polskie:

Ustawy i rozporządzenia bez wprowadzanych zmian: Ustawa z dnia 11 września 2015 r. o zdrowiu publicznym. Dz.U. 2015; poz. 1916.

Ustawy i rozporządzenia z wprowadzonymi zmianami: Ustawa z dnia 19 sierpnia 1994 r. o ochronie zdrowia psychicznego. T. jedn. Dz.U. 2016; poz. 546 ze zm.

Dyrektywy i rozporządzenia Parlamentu Europejskiego etc. w polskim brzmieniu: Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/45/UE z dnia 7 lipca 2010 r. w sprawie norm jakości i bezpieczeństwa narządów ludzkich przeznaczonych do przeszczepienia. Dz.Urz. UE L 207/14; 6.8.2010.

Dyrektywy i rozporządzenia Parlamentu Europejskiego etc. nie mające polskiego tłumaczenia: Directive 94/10/EC of the European Parliament and the Council of 23 March 1994 materially amending for the second time Directive 83/189/EEC laying down a procedure for the provision of information in the field of technical standards and regulations. OJ L 100/30; 19.4.1994.

Artykuł opublikowany wyłącznie w formie elektronicznej:

Drayer DE, Koffler D. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (online) 1995 Jan-Mar [download: 15.04.2001]; <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Czasopisma naukowe dla lekarzy



Medlist

Cyfrowa Naukowa Biblioteka Medyczna

www.medlist.org



www.wydawnictwo-aluna.pl

prenumerata@wydawnictwo-aluna.pl

SPIS TREŚCI

SŁOWO WSTĘPNE

Maria Majdan

REUMATOLOGIA WSPÓŁCZESNA A 45 LAT REUMATOLOGII W LUBLINIE

9

PRACE ORYGINALNE / ORIGINAL ARTICLES

Robert Zwolak, Maria Majdan

METODY OCENY SKUTECZNOŚCI RADIOSYNOVIORTEZY STAWU KOLANOWEGO – DOŚWIADCZENIA WŁASNE

METHODS OF EFFICACY ASSESSMENT OF THE KNEE JOINT RADIOSYNOVIORTHESIS – PERSONAL EXPERIENCE

10

Radosław Jeleniewicz, Dorota Suszek, Maria Majdan

OBJAWY ZE STRONY UKŁADU RUCHU W GRUPIE CHORYCH NA ZIARNINAKOWATOŚĆ Z ZAPALENIEM NACZYŃ

MUSCULOSKELETAL SYMPTOMS IN A GROUP OF GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS PATIENTS

17

Iwona Żychowska, Dorota Suszek, Magdalena Dryglewska, Dorota Nurzyńska, Helena Donica, Maria Majdan

PRZYDATNOŚĆ OZNACZANIA ŁAŃCUCHÓW LEKKICH W OCENIE AKTYWNOŚCI TOCZNIA RUMIENIOWATEGO UKŁADOWEGO

SERUM FREE LIGHT CHAINS FOR MONITORING SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS ACTIVITY

21

PRACE POGLĄDOWE / REVIEW ARTICLES

Magdalena Dryglewska, Bogdan Kolarz, Maria Majdan

ZABURZENIA EPIGENETYCZNE W TOCZNIU RUMIENIOWATYM UKŁADOWYM

EPIGENETIC DISTURBANCES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

32

Zbigniew Zdrojewski

TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY Z WTÓRNYM ZESPOŁEM ANTYPHOSFOLIPIDOWYM – PROBLEMY DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME - DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROBLEMS

40

Bożena Targońska-Stępnik

REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW JAKO UKŁADOWA CHOROBA TKANKI ŁĄCZNEJ

RHEUMATOID ARTHRITIS AS A CONNECTIVE TISSUE DISEASE

47

Teresa Małecka-Massalska, Aleksandra Majdan

NIEDOŻYWIENIE I OTYŁOŚĆ U CHORYCH NA REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW A PRZEWLEKŁY PROCES ZAPALNY

MALNUTRITION AND OBESITY AMONG PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND CHRONIC INFLAMMATORY PROCESS

52

Dorota Suszek, Maria Majdan

KRIOGLOBULINY I KRIOGLOBULINEMICZNE ZAPALENIE NACZYŃ

CRYOGLOBULINS AND CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS

59

Jolanta Parada-Turska, Monika Turska

ZMIENIAJĄCE SIĘ OBLCZE ZAPALEŃ ŚREDNICH NACZYŃ.

THE CHANGING FACE OF MEDIUM-SIZED VASCULITIS.

64

Monika Turska, Jolanta Parada-Turska

POSTAĆ SKÓRNA GUZKOWEGO ZAPALENIA TĘNIC

CUTANEOUS POLYARTERITIS NODOSA

73

Ewa Wielosz, Maria Majdan

RÓŻNORODNOŚĆ KLINICZNA I SEROLOGICZNA W TWARDZINIE UKŁADOWEJ

CLINICAL AND SEROLOGICAL DIVERSITY IN SYSTEMIC SCLEROSIS

78

OPISY PRZYPADKÓW / CASE REPORTS

Aleksandra Szuster, Justyna Tyburek, Karolina Widłak, Piotr Wilkołek, Karol Wiśniewski, Maria Majdan

WSPÓŁWYSTĘPOWANIE TOCZNIA RUMIENIOWATEGO UKŁADOWEGO I ŁUSZCZYCY – PROBLEMY DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE

THE COEXISTENCE OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND PSORIASIS – DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROBLEMS

84

Andrzej Majdan, Aleksandra Majdan, Paweł Piłat, Paweł Cisek

ZAAWANSOWANA DNA MOCZANOWA CZY RAK PŁASKONABŁONKOWY UCHA U 91-LETNIEGO MĘŻCZYZNY – DIAGNOSTYKA, TERAPIA – OPIS PRZYPADKU

GOUT OR SQUAMOUS CELL CANCER OF THE EAR IN A 91-YEAR-OLD MAN – DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROBLEMS: A CASE REPORT

88

Olga Kostrzewa, Paweł Kołodziej, Maria Majdan, Robert Zwolak, Anna Górak, Krzysztof Bar

CHOROBA MONDORA CZY WCZESNY OKRES TWARDZINY UKŁADOWEJ PROBLEMY DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE

MONDOR'S DISEASE OR SYSTEMIC SCLEROSIS - DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC DILEMMAS

93

STRESZCZENIA / ABSTRACTS

WYKŁADY

Zygmunt S. Derewenda

THE CHALLENGES OF DRUG DISCOVERY: DESIGN OF SELECTIVE JAK INHIBITORS FOR TREATMENT OF AUTOIMMUNE DISORDERS

WYZWANIA W ODKRYWANIU NOWYCH LEKÓW – PROJEKTOWANIE SELEKTYWNYCH INHIBITORÓW JAK KINAZ DO LECZENIA CHOROÓB AUTOIMMUNIZACYJNYCH 97

Umesh S. Deshmukh

ENDOGENOUS AND EXOGENOUS DANGER SIGNALS IN THE PATHOGENESIS OF SJÖGREN'S SYNDROME

ENDOGENNE I EGZOGENNE SYGNAŁY ZAGROŻENIA W PATOGENEZIE ZESPOŁU SJÖGRENA 98

Bogdan Kolarz, Maria Majdan

POSTRANSLACYJNE MODYFIKOWANE BIAŁKA – ŹRÓDŁO ANTYPENÓW DLA PRZECIWCIAŁ MARKEROWYCH W REUMATOIDALNYM ZAPALENIU STAWÓW

POST-TRANSLATIONAL PROTEIN MODIFICATIONS – THE SOURCE OF RHEUMATOID ARTHRITIS MARKER ANTIBODIES 99

PRACE NAUKOWE PROWADZONE PRZEZ PRACOWNIKÓW KATEDRY I KLINIKI REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ W LATACH 2003–2018

Jolanta Parada-Turska

ROLA AMINOKWASÓW POBUDZAJĄCYCH W REUMATOIDALNYM ZAPALENIU STAWÓW

ROLE OF EXCITATORY AMINO ACIDS IN RHEUMATOID ARTHRITIS 100

Bożena Targoriska-Stepniak

TRADYCYJNE I NIEKONWENCJONALNE CZYNNIKI PROGNOZYSTYCZNE WPŁYWAJĄCE NA PRZEBIEG CHOROBY I ROKOWANIE U CHORYCH NA REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW

TRADITIONAL AND NONCONVENTIONAL PROGNOSTIC PARAMETERS AFFECTING THE DISEASE COURSE AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. 101

Radosław Jeleniewicz

ZASTOSOWANIE POMIARÓW NAPIĘCIA POWIERZCHNIOWEGO W MEDYCYNIE, ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM ICH PRZYDATNOŚCI W DIALIZOTERAPII OTRZEWNOWEJ ORAZ CHOROBYCH REUMATYCZNYCH

UTILIZATION OF SURFACE TENSION MEASUREMENTS IN MEDICINE, PARTICULARLY THEIR USEFULNESS IN PERITONEAL DIALYSIS AND RHEUMATIC DISEASES 102

Dorota Suszek

ZALEŻNOŚCI MIĘDZY STOPNIEM USZKODZENIA NEREK W TOCZNIU UKŁADOWYM A OBECNOŚCIĄ RÓŻNEGO TYPU PRZECIWCIAŁ ANTYPHOSFOLIPIDOWYCH

THE RELATIONSHIPS BETWEEN THE DEGREE OF RENAL DAMAGE IN SYSTEMIC LUPUS AND THE PRESENCE OF DIFFERENT TYPES OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES 103

Marcin Tomasz Mazurek

ZWIĄZEK PROFILU IMMUNOLOGICZNEGO CHORYCH NA PIERWOTNY ZESPÓŁ SJÖGRENA Z WYSTĘPOWANIEM W PRZEBIEGU CHOROBY OBJAWÓW POZAGRUCZOŁOWYCH

ASSOCIATION BETWEEN THE IMMUNOLOGICAL PROFILE OF THE GROUP OF PATIENTS WITH PRIMARY SJOGREN SYNDROME AND OCCURRENCE OF EXTRAGLANDULAR MANIFESTATIONS IN THE COURSE OF THE DISEASE 104

Robert Zwolak

PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI SYNOVIORTEZY CHEMICZNEJ I RADIOIZOTOPOWEJ W TERAPII UPORCZYWYCH WYSIĘKÓW W STAWACH KOLANOWYCH ORAZ OCENA WPŁYWU OBYDWU

METOD NA NASILENIE NIESWOISTEGO PROCESU ZAPALNEGO

THE COMPARISON OF THE EFFICACY OF CHEMICAL SYNOVIORTHESIS AND RADIOSYNOVIORTHESIS IN PERSISTENT KNEE JOINT EFFUSIONS AND IMPACT ASSESSMENT OF BOTH METHODS ON INTENSITY OF UNSPECIFIC INFLAMMATORY PROCESS 105

Magdalena Dryglewska

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA RÓŻNEGO TYPU PRZECIWCIAŁ ANTYPHOSFOLIPIDOWYCH W WYBRANYCH UKŁADOWYCH CHOROBYCH TKANKI ŁĄCZNEJ

THE INCIDENCE OF VARIOUS TYPES OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN SELECTED CONNECTIVE TISSUE DISEASES 106

Patrycja Nowicka-Stążka

ROLA KWASU CHINALDINOWEGO W REUMATOIDALNYM ZAPALENIU STAWÓW

ROLE QUINALDIC ACID IN RHEUMATOID ARTHRITIS 107

Bogdan Kolarz

OCENA WYBRANYCH PARAMETRÓW AUTOIMMUNIZACJI U CHORYCH NA CHOROBY ZAPALNE STAWÓW LECZONYCH INHIBITORAMI TNF

POST-TRANSLATIONAL PROTEIN MODIFICATIONS – THE SOURCE OF RHEUMATOID ARTHRITIS MARKER ANTIBODIES 108

Arkadiusz Koszarny

IMMUNIZACJA NARZĄDOWO SWOISTA ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM AUTOIMMUNOLOGICZNYCH CHOROÓB TARCZYCY U CHORYCH NA REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW

AUTOIMMUNIZATION WITH SPECIAL ATTENTION TO AUTOIMMUNE THYROID DISEASES IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS 109

Piotr Dąbrowski

WYSTĘPOWANIE ZABURZEŃ TOLERANCJI GLUKOZY I INSULINOOPORNOŚCI U CHORYCH NA REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW ORAZ ZESZTYWNIĄJĄCE ZAPALENIE STAWÓW KRĘGOSŁUPA

W ODNIESIENIU DO AKTYWNOŚCI CHOROBY ORAZ STOSOWANEGO LECZENIA

THE OCCURRENCE OF GLUCOSE TOLERANCE DISORDERS AND INSULIN RESISTANCE RELATED TO DISEASE ACTIVITY AND TREATMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND ANKYLOSING SPONDYLITIS 110

Anna Król

GENETYCZNA I IMMUNOLOGICZNA ANALIZA BIAŁKA PD-1 U CHORYCH NA REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW

GENETIC AND IMMUNOLOGICAL ANALYSIS OF PD-1 PROTEIN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS 111

Małgorzata Biskup

NA REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW W OKRESIE MAŁEJ AKTYWNOŚCI CHOROBY, LECZONYCH W WARUNKACH AMBULATORYJNYCH

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS WITH LOW DISEASE ACTIVITY TREATED IN AMBULATORY CONDITIONS 112

Iwona Żychowska

PRZYDATNOŚĆ WYBRANYCH NIESTANDARDOWYCH MARKERÓW (BETA2-MIKROGLOBULINY I ŁAŃCUCHÓW LEKKICH) W OCENIE AKTYWNOŚCI TOCZNIA RUMIENIOWATEGO UKŁADOWEGO

BETA-2 MICROGLOBULIN AND FREE LIGHT CHAINS IN ASSESSMENT OF LUPUS ERYTHREMATOSUS DISEASE ACTIVITY 113

SŁOWO WSTĘPNE

**REUMATOLOGIA WSPÓŁCZESNA
A 45 LAT REUMATOLOGII W LUBLINIE**

Wielce Szanowni Państwo,
Drogie Koleżanki, Drodzy Koledzy

Czas biegnie szybko i tak po dwóch i pół roku od V Krajowych Spotkań Reumatologicznych które odbyły się we wrześniu 2015 roku mamy zaszczyt gościć Państwa ponownie w Lublinie w marcu 2018 roku.

Bardzo wiele się zmienia w reumatologii, ale i w Lublinie. Miasto wypiękniało – mam nadzieję, że będziecie Państwo mieli okazję to zauważyć. W 2017 roku obchodziliśmy uroczystość 700-lecia założenia miasta.

W reumatologii dzieje się tak wiele w każdym kolejnym roku, że bardzo trudno nadążyć za nowymi klasyfikacjami, rekomendacjami, propozycjami nowych terapii. Będziemy o tym rozmawiać w czasie naszej Jubileuszowej Konferencji.

Gościmy jako wykładowców przyjaciół z wszystkich zakątków Polski. Mamy też szacownych gości zagranicznych ze Stanów Zjednoczonych, którzy podzielą się z nami wiedzą z zakresu nauk podstawowych powiązanych z problemami chorób reumatycznych. Jak zwykle gościmy też zaprzyjaźnionych lekarzy ze Lwowa.

Obecne spotkanie ma charakter jubileuszowy. Obchodzimy 15-lecie istnienia Katedry i Kliniki Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej oraz 45-lecie istnienia Oddziału Reumatologii na Uniwersytecie Medycznym w Lublinie.

W tym czasie wiele się wydarzyło w medycynie na świecie i w kraju. Ta dziedzina medycyny okrzepła – stając się pełną wyzwania nowoczesną dziedziną nauk medycznych. Długą tradycję, w którą chcemy się wpisywać miały Lubelskie Dni Reumatologiczne organizowane przez profesora Leszka Szczepańskiego tworzącego wraz z doktorem Henrykiem Pytko, doktor Zofią Dąbrowską, profesor Ewą Tuszkiewicz tradycję reumatologiczną w Lublinie.

Dzięki współpracy z Redakcją Wiadomości Lekarskich możemy gościć ponownie na łamach tego polskiego czasopisma lekarskiego z długoletnią tradycją. W numerze poza pracami oryginalnymi, poglądowymi i opisami przypadków przygotowanymi do prezentacji w czasie naszej Jubileuszowej Konferencji chcemy również przedstawić dorobek naukowy Kliniki, który powstał w czasie ostatnich 15 lat. Prezentujemy więc streszczenia prac habilitacyjnych i doktorskich pracowników Kliniki.

Mam nadzieję, że kolejne spotkanie reumatologów w Lublinie nie zawiedzie Państwa oczekiwań.

W imieniu Komitetu Naukowego i Organizacyjnego życzę Państwu satysfakcjonującej lektury bieżącego numeru Wiadomości Lekarskich, w którym pokazujemy, czym zajmujemy się w nauce i praktyce klinicznej w zakresie reumatologii, wysłuchania wielu ciekawych wykładów, wielu owocnych dyskusji oraz atrakcyjnego towarzysko pobytu na Jubileuszowych Spotkaniach Reumatologicznych w Lublinie.

*prof. dr hab. n. med. Maria Majdan
Przewodnicząca Komitetu Naukowego
Konferencji Naukowo-Szkoleniowej
Jubileuszowe Spotkania Reumatologiczne w Lublinie*

PRACE ORYGINALNE
ORIGINAL ARTICLES**METODY OCENY SKUTECZNOŚCI RADIOSYNOWIORTEZY STAWU KOLANOWEGO – DOŚWIADCZENIA WŁASNE****METHODS OF EFFICACY ASSESSMENT OF THE KNEE JOINT RADIOSYNOVIORTHESIS – PERSONAL EXPERIENCE****Robert Zwolak, Maria Majdan**

KATEDRA I KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIWERSYTET MEDYCZNY, LUBLIN, POLSKA

STRESZCZENIE

Wstęp: Radiosynowiorteza (RS) jest miejscową metodą leczenia nawracających wysięków stawowych u chorych, u których uzyskano poprawę pod wpływem terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby, ale jeden lub kilka stawów pozostaje opornych na to leczenie i dostawowe iniekcje glikokortykosteroidów (GKS).

Cel pracy: Próba identyfikacji metod oceny skuteczności RS stawu kolanowego z użyciem ^{90}Y .

Materiał i metody: Badania przeprowadzono łącznie u 43 chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) oraz 19 chorych na spondyloartropatie zapalne (SPA), wśród których 8 było leczonych na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), 4 na łuszczykowe zapalenie stawów (ŁZS), 7 na nieodróżnioną spondyloartropatię zapalną (NSPA). Ocenę skuteczności RS dokonano w oparciu o badanie podmiotowe i fizykalne leczonego stawu, wybrane wskaźniki aktywności choroby (DAS28), kwestionariusz oceny stanu zdrowia (HAQ), badania laboratoryjne [wartość OB, stężenie CRP, osteoprotegeryny (OPG), surowiczego amyloidu A (SAA), kwasu hialuronowego (HA)] oraz scyntyografię trójfazową stawów kolanowych.

Wyniki: W grupie chorych na RZS wynik bardzo dobry – brak wysięgu uzyskano w 25 (58,1%) stawach kolanowych, wynik dobry – staw ze śladowym wysięgiem w 10 (23,3%) stawach, brak poprawy zanotowano u 8 (18,6%) chorych. Łącznie wynik bardzo dobry i dobry uzyskano w 35 (81,4%) leczonych stawach kolanowych. Wynik bardzo dobry w grupie SPA uzyskano u 12 chorych (63,2%), wynik dobry u 5 (26,3%), brak poprawy stwierdzono u 2 chorych (10,5%). Łącznie wynik bardzo dobry i dobry uzyskano w 17 (89,5%) leczonych stawach kolanowych. Odnotowano korzystny profil zmian w zakresie wybranych wskaźników (DAS28), kwestionariuszy (HAQ), markerów laboratoryjnych (OB, CRP, OPG, SAA, HA) i oceny scyntygraficznej leczonych stawów kolanowych.

Wnioski: RS z użyciem ^{90}Y jest zabiegiem skutecznym w terapii uporczywych wysięków w stawach kolanowych w przebiegu RZS i SPA. RS, pomimo iż jest leczeniem miejscowym zmniejsza nieswoisty proces zapalny oraz ogólnoustrojową aktywność choroby u chorych na RZS i SPA. Okres anatomiczny zajętych stawów kolanowych ujemnie koreluje ze skutecznością terapii. RS z użyciem ^{90}Y jest leczeniem bezpiecznym. Korzystna zmiana profilu markerów degradacji chrząstki i kości w surowicy pod wpływem terapii wskazuje na ochronny wpływ zabiegu na wymienione struktury stawu. Odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie badania fizykalnego, oceny podmiotowej, parametrów biochemicznych ostrej fazy oraz odpowiednich wskaźników, kwestionariuszy i badań obrazowych uzyskiwana jest szybko i ma charakter długotrwały.

SŁOWA KLUCZOWE: radiosynowiorteza, reumatoidalne zapalenie stawów, spondyloartropatie zapalne

ABSTRACT

Introduction: Radiosynoviorthesis (RS) is local method of treatment of remittent joint effusions among patients who obtained general improvement after disease modifying anti-rheumatic drugs therapy but one or a few joints stay resistant to this treatment and intraarticular corticosteroids injections.

The aim: The attempt to identification methods of efficacy assessment of the ^{90}Y trium knee joint RS.

Material and methods: The study group consisted of 43 patients with rheumatoid arthritis (RA) and 19 patients with inflammatory spondyloarthropathies (SPA) where 8 patients were treated for ankylosing spondylitis (AS), 4 for psoriatic arthritis (PsA) and 7 due to undifferentiated inflammatory spondyloarthropathies (USPA). The efficacy of RS was measured subjectively by the patient, physically by the physician and with the help of chosen scores (DAS28), questionnaires (HAQ), laboratory parameters [ESR, level of CRP, osteoprotegerin (OPG), serum amyloid A (SAA), hyaluronic acid (HA)] and three-phase bone scintigraphy of affected knee joints.

Results: In RA patients very good results – no knee effusion were obtained in 25 (58,1%) joints, good results - minimal effusion in 10 (23,3%) knees and lack of improvement in 8 (18,6%) patients. Cumulatively very good and good results were obtained in 35 (81,4%) treated knee joints. In SPA patients very good results were noted in 12 (63,2%), good in 5 (26,3%), lack of improvement in 2 (10,5%) patients. Cumulatively very good and good results were obtained in 17 (89,5%) treated knee joints. We observed favorable profile changes of chosen scores (DAS28), questionnaires (HAQ), laboratory parameters (ESR, CRP, OPG, SAA, HA) and results of three-phase bone scintigraphy of knee joints.

Conclusions: ^{90}Y trium RS is effective treatment of recurrent knee joints effusion in patients with RA i SPA. RS despite being local treatment decreases unspecific inflammatory process and systemic disease activity among patients with RA i SPA. The anatomic period of affected knee joints has negative correlation with treatment efficacy. ^{90}Y trium RS is safe procedure, favourable profile changes of cartilage and bone turn-over markers after therapy indicates protective influence of RS on these structures. The treatment response based on physical examination, subjective patient's evaluation, acute phase laboratory parameter levels and appropriate scores, questionnaires and imaging exams is fast and long-lasting.

KEY WORDS: radiosynoviorthesis, rheumatoid arthritis, inflammatory spondyloarthropathies

WSTĘP

Termin radiosynowiorteza (RS) został po raz pierwszy użyty w 1968 r. przez Floriana Delbarre. Oznacza on odnowę, odbudowę błony maziowej pod wpływem promieniowania beta emitowanego przez radiofarmaceutyk podany dostawowo (*synovium* – błona maziowa, *orthesis* – odnowa, odbudowa) [1].

Pod wpływem radioizotopu podanego miejscowo rozwija się martwica a następnie trwające kilka miesięcy włóknienie błony maziowej [2, 3]. Badania biopsyjne wycinków błony maziowej wykonane w różnym czasie po synowiorciezie wskazują na zanik lub zmniejszenie jej infiltracji przez komórki jednojądrowe, prowadzi to do wygaśnięcia objawów zapalenia poprzez zniszczenie łuszczyki stawowej. Obraz histopatologiczny błony maziowej ulega normalizacji [4–8]. Zastosowanie RS we wczesnym okresie choroby zapobiega destrukcji i stwarza możliwość pełnego powrotu funkcji stawu [9–11].

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej najczęściej stosowanymi radiofarmaceutykami w chwili obecnej są 3 preparaty: itr (cytrynian/krzemian ^{90}Y), ren (siarczek ^{186}Re) i erb (cytrynian ^{169}Er) [10].

Podstawowym wskazaniem do synowiortezy jest leczenie nawrotowych wysięków stawowych u chorych na przewlekłe, zapalne schorzenia układu ruchu, u których uzyskano ogólną poprawę po zastosowaniu terapii układowej, ale wysięk w jednym lub w kilku stawach pozostaje oporny na to leczenie oraz miejscowe iniekcje GKS. Wskazania szczegółowe opisano wcześniej [12]. Celem pracy była próba identyfikacji metod oceny skuteczności radiosynowiortezy stawu kolanowego z użyciem itru (^{90}Y).

MATERIAŁ I METODY ORAZ PODZIAŁ BADANYCH CHORYCH NA GRUPY

Badania przeprowadzono łącznie u 62 chorych, których podzielono na dwie grupy. Leczeniem z użyciem RS, a następnie 6-miesięcznym okresem obserwacji objęto 43 chorych (43 stawy kolanowe) na RZS (RZS po RS) oraz 19 chorych (19 stawów kolanowych) na SPA (SPA po RS). Wśród 19 chorych na SPA 8 było leczonych na zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), 4 na łuszczykowe zapalenie stawów (ŁZS), 7 na nieodróżnicowaną spondyloartropatię zapalną (NSPA).

Na podstawie radiogramów stawów kolanowych chorych na RZS wykonanych w okresie nie dłuższym niż 1 miesiąc przed RS, 23 stawy kolanowe zakwalifikowano do I okresu, 18 do II i 2 do III okresu anatomicznego wg klasyfikacji Steinbröckera. Charakterystykę grup chorych RZS po RS i SPA po RS przedstawia tabela I.

Wskazaniem do RS stawu kolanowego był wysięk średni (objaw balotowania rzepki wyraźny w badaniu fizykalnym) lub znaczny (w pozycji wyprostnej stawu i po rozluźnieniu mięśni torebka stawowa napięta) oraz uporczywy – to znaczy nawracający, pomimo miejscowych iniekcji GKS (minimum 3 w odstępach 4–6-tygodniowych) oraz optymalnego leczenia systemowego lekami modyfikującymi w stałej dawce przez okres nie krótszy niż 4 tygodnie przed zabiegiem. Iniekcja dostawowa GKS mogła być wykonana w czasie nie krótszym niż

4 tygodnie przed synowiortezą, a leki modyfikujące przebieg choroby utrzymywano w stałej dawce przez cały 6-miesięczny okres obserwacji po synowiorciezie. Zmiana terapii podstawowej lub iniekcja dostawowa steroidu w trakcie 6 miesięcy po zabiegu oznaczała niepowodzenie terapii.

Każdy pacjent podpisywał formularz świadomej zgody przed wykonaniem jakiejkolwiek procedury związanej z leczeniem i dalszym okresem obserwacji po zastosowanej terapii. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Lublinie nr KE-0254/112/2004.

TECHNIKA WYKONANIA RADIOSYNOWIORTEZY

Technika wykonania RS polegała na nakłuciu stawu kolanowego igłą o nr 20 G (0,9 x 40) pod kontrolą USG i opróżnieniu jamy stawowej z płynu wysiękowego, podaniu dostawowym 1 ml jałowej zawiesiny izotopu itru (^{90}Y , firmy CIS Bio International) o aktywności 185 MBq (5 mCi), a następnie 40 mg triamcynolonu (Polcortolon 40 firmy Jelfa) o objętości 1 ml i przepłukaniu kanału wkłucia po igle 0,9% roztworem soli fizjologicznej w objętości 4 ml. Podając leki dostawowo, przestrzegano warunków pełnej aseptyki. Bezpośrednio po wstrzyknięciu leków i założeniu jałowego opatrunku wykonywano trzy ruchy bierne w stawie w pełnym zakresie, dla zapewnienia równomiernego rozprowadzenia izotopu na powierzchni błony maziowej, następnie leczony staw unieruchamiano w stabilizatorze na okres 48 godzin, w celu uniknięcia migracji cząstek radiokoloidu do regionalnych węzłów chłonnych [13].

METODY OCENY SKUTECZNOŚCI RADIOSYNOWIORTEZY

BADANIE FIZYKALNE – OCENA WYSIĘKU, ZAKRESU RUCHU, STABILNOŚCI I OCENA PODMIOTOWA LECZONEGO STAWU KOLANOWEGO

Skuteczność zabiegu oceniano na podstawie badania fizykalnego stawu pod kątem obecności wysięku, zakresu ruchu i stabilności – przed wykonaniem zabiegu, po

Tabela I. Charakterystyka grup chorych leczonych przy użyciu RS.

Liczba chorych	RZS po RS	SPA po RS
	43	19
Wiek chorych w latach	22–68 (śr. 50,09)	20–70 (śr. 41,57)
Czas trwania choroby w latach	0,5–29 (śr. 8,65)	1–52 (śr. 9,26)
Liczba zastosowanych wcześniej synowiortez chemicznych	1–10 (śr. 1,46)	0–7 (śr. 1,57)
Liczba stosowanych w przebiegu choroby leków modyfikujących	1–7 (śr. 3,47)	0–4 (śr. 1,79)

miesiącu i po sześciu miesiącach od odpowiedniej procedury wg zamieszczonego schematu:

obecność wysięku:

1. staw bez wysięku – wynik leczenia bardzo dobry,
2. wysięk niewielki (objaw balotowania rzepki śladowy) – wynik dobry,
3. wysięk średni (objaw balotowania rzepki wyraźny) – brak poprawy,
4. wysięk znaczny (w pozycji wyprostnej stawu i po rozluźnieniu mięśni torebka stawowa napięta) – brak poprawy lub pogorszenie;

zakres ruchu:

1. pełny,
2. ograniczony, ale zachowany co najmniej łuk ruchu 10–110 stopni,
3. ograniczony ale zachowany co najmniej łuk ruchu 30–90 stopni,
4. łuk ruchu mniejszy niż 30 stopni lub staw sztywny;

stabilność:

1. staw stabilny,
2. staw rozluźniony – objaw szufladkowy 0,5-1 cm i/lub odchylenie koślawe lub szpotawe w obciążeniu do 10 stopni,
3. niestabilny – objaw szufladkowy >1 cm i/lub odchylenie koślawe lub szpotawe w obciążeniu >10 stopni.

Pacjent określał nasilenie bólu w leczonym stawie kolanowym na podstawie 4-stopniowej, werbalnej skali bólu:

1. staw nie boli lub ból występuje rzadko, nie częściej niż raz w tygodniu,
2. boli często lub stale i ból jest niewielki, nie zakłóca codziennych czynności,
3. boli często lub stale i ból jest umiarkowany, utrudnia wykonywanie codziennych czynności,
4. boli często lub stale i ból jest silny, uniemożliwia wykonywanie codziennych czynności.

SCYNTYGRAFIA TRÓJFAZOWA STAWÓW KOLANOWYCH

Przed zabiegiem RS i po 6-miesięcznym okresie obserwacji rutynowo wykonywano scyntygrafię stawów kolanowych za pomocą dwugłowicowej gamma kamery Varicam (Elsint, Haifa, Izrael), wyposażonej w kolimatory niskoenergetyczne ogólnego zastosowania oraz wysokiej rozdzielczości.

Badanie przeprowadzano po dożylnym podaniu metylenodwufosfonianu znakowanego technetem (MDP-99mTc) o aktywności 740 MBq metodą 3-fazową nad stawami kolanowymi w projekcjach przednio-tylnej i tylnoprzodnej we wszystkich fazach badania. Pierwszą fazą badania – naczyniową, rozpoczynano bezpośrednio po iniekcji radiofarmaceutyku i prowadzono w systemie dynamicznym przez 2 minuty z rozdzielczością czasową równą 2 sekundy. Drugą fazą badania – ukrwienia tkanek, rozpoczynano po 5 minutach po iniekcji MDP-99mTc; akwizycję badania metodą statyczną prowadzono przez 10 minut. Trzecia faza badania – metaboliczna, była wykonywana

również metodą statyczną po 2,5 godziny od podania radiofarmaceutyku. Trzecią fazę scyntygrafii stawów kolanowych oceniano półilościowo za pomocą metody ROI (*Region of Interest*) wyznaczając współczynnik J/B, który obliczano dzieląc średnią liczbę zliczeń na piksel w regionie leczonego stawu kolanowego przez średnią liczbę zliczeń na piksel w dalszej części trzonu kości udowej po stronie leczonego stawu [12]. Scyntygrafia trójfazowa stawów z użyciem (MDP-99mTc) charakteryzuje się bardzo wysoką czułością w zakresie identyfikacji zmian zapalnych błony maziowej jeszcze przed pojawieniem się zmian radiologicznych, koreluje z intensywnością odczynu zapalnego, przewiduje odpowiedź na terapię oraz służy monitorowaniu skuteczności leczenia [13, 14].

OZNACZENIA BIOCHEMICZNE I SEROLOGICZNE

U wszystkich pacjentów oznaczano stężenie CRP, osteoprotegeryny (OPG), kwasu hialuronowego (HA – *hialuronic acid*), surowiczego amyloidu A (SAA) oraz wartość OB przed zabiegiem oraz po 1 i 6 miesiącach po RS.

WYBRANE KWESTIONARIUSZE I WSKAŹNIKI

W grupie chorych na RZS pacjenci wypełniali kwestionariusz oceny stanu zdrowia (HAQ – *health assessment questionnaire*), obliczano wskaźnik aktywności choroby (DAS28 OB – *disease activity score* spośród 28 stawów z użyciem OB) przed zabiegiem oraz po 1 i 6 miesiącach po RS.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono przy użyciu programu komputerowego STATISTICA 6,0 firmy StatSoft. Dla cech ilościowych obliczano średnią arytmetyczną (M) i odchylenie standardowe (SD). Testu W-Shapiro-Wilka użyto do analizy rozkładu ocenianych cech. Do oceny różnic między badanymi grupami wykorzystano test U-Manna-Whitney'a. Do oceny zależności między analizowanymi cechami służyły: test korelacji Spearmana, test Anova Friedmana, współczynnik zgodności Kendalla, zgodności par Wilcozona i chi kwadrat. Za statystycznie istotne przyjęto różnice dla $p < 0,05$.

WYNIKI BADAŃ

Do zabiegu RS kwalifikowano chorych ze średnim i znacznym wysiękiem w stawie kolanowym (według schematu zaprezentowanego powyżej). Za najważniejszy punkt końcowej oceny skuteczności terapii uznano badanie fizykalne pod kątem obecności wysięku w leczonym stawie.

U 25 (58,1%) chorych na RZS po RS uzyskano wynik bardzo dobry – brak wysięku, u 10 (23,3%) wynik dobry – staw ze śladowym wysiękiem, brak poprawy zanotowano u 8 (18,6%) chorych. Łącznie wynik bardzo dobry i dobry uzyskano w 35 (81,4%) leczonych stawach kolanowych.

Wynik bardzo dobry w grupie SPA po RS uzyskano u 12 chorych (63,2%), wynik dobry u 5 (26,3%), brak poprawy stwierdzono u 2 chorych (10,5%). Łącznie wynik bardzo dobry i dobry uzyskano w 17 (89,5%) leczonych stawach kolanowych.

Tabela II. Porównanie wybranych parametrów u chorych na RZS po RS.

Parametr		Okres 1 przed RS (średnia±SD)	Okres 2 1 miesiąc po RS (średnia±SD)	p okres 1 vs. 2	Okres 3 6 miesięcy po RS (średnia±SD)	p okres 1 vs. 3
ból		2,88±0,32	1,84±0,81	<0,05	1,72 ± 0,77	<0,05
wysięk	3,3 ± 0,71	1,93 ± 0,99	<0,05	1,49 ± 0,74	<0,05	
CRP (mg/l)	36,52 ±35,55	14,5±14,23	<0,05	23,42±26,91	<0,05	
OB (mm/h)	43,07±28,97	32,25±24,23	<0,05	35,95±25,38	<0,05	
OPG (ug/ml)	4,03±2,32	4,01±2,22	NS	4,27±1,83	<0,05	
HA (ug/ml)	1056,11±1647,4	718,9±939,8	<0,05	763,36±1095,59	<0,05	
SAA (ng/ml)	370,23±297,44	312,14±281,32	NS	328,12±271,42	NS	
DAS28	5,23±1,4	4,57±1,36	<0,05	4,55±1,38	<0,05	
HAQ	1,44±0,7	1,25±0,67	<0,05	1,22±0,76	<0,05	
Współczynnik J/B	2,63±0,72	-		2,01±0,67	<0,05	

p- istotność statystyczna

NS – (*not significant*) brak istotności statystycznej

OPG – osteoprotegeryna

HA – (*hialuronic acid*) kwas hialuronowySAA – (*serum amyloid A*) surowiczy amyloid A

DAS28 – disease activity score

HAQ – (*health assessment questionnaire*) kwestionariusz oceny stanu zdrowiaJ/B – (*joint/bone*) scyntygraficzny wskaźnik strefy zainteresowania okolicy stawu/kość**Tabela III.** Porównanie wybranych parametrów u chorych na SPA po RS.

Parametr		Okres 1 przed RS (średnia±SD)	Okres 2 1 miesiąc po RS (średnia±SD)	p okres 1 vs. 2	Okres 3 6 miesięcy po RS (średnia±SD)	p okres 1 vs. 3
Ból		2,95±0,91	1,95±0,91	<0,05	1,58±0,69	<0,05
Wysięk	3,37±0,6		1,89±1,05	<0,05	1,89±1,1	<0,05
CRP (mg/l)	24,34 ±36,39		12,1±13,00	<0,05	23,32±25,71	NS
OB (mm/h)	33,58±25,82		11,84±24,23	<0,05	34,65±21,18	NS
OPG (ug/ml)	3,58±1,52		3,82±1,24	<0,05	3,37±1,83	NS
HA (ug/ml)	388,00±374,45		452,34±392,35	NS	559,90±1116,72	<0,05
SAA (ng/ml)	291,61±287,44		181,67±184,32	<0,05	133,62±167,28	<0,05
Współczynnik J/B	2,42±0,65		-		2,08±0,81	<0,05

p – istotność statystyczna

NS – (*not significant*) brak istotności statystycznej

OPG – osteoprotegeryna

HA – (*hialuronic acid*) kwas hialuronowySAA – (*serum amyloid A*) surowiczy amyloid AJ/B – (*joint/bone*) scyntygraficzny wskaźnik strefy zainteresowania okolicy stawu/kość

W grupie leczonych chorych nie obserwowano pogorszenia i żadnych działań ubocznych związanych z zabiegiem. Poza wyraźnym zmniejszeniem wysięku w obrębie leczonego stawu kolanowego stwierdzono istotną statystycznie redukcję bólu w tym stawie. Szczegółowe wyniki badań przedstawia tabela I i II.

Zmiana zakresu ruchu i stabilność w stawie kolanowym w grupie RZS po RS i SPA po RS nie miała cech znamienności statystycznej.

DYSKUSJA

W badaniach własnych wzięto pod uwagę, poza oceną kliniczną, wyniki badań laboratoryjnych, scyntygraficznych oraz powszechnie stosowanych skal i kwestionariuszy do ogólnej oceny aktywności choroby. Na podstawie uzyskanych danych zaobserwowano, że wymienione parametry ulegają dynamicznym zmianom pod wpływem zastosowanej terapii miejscowej.

W grupie chorych na RZS po RS leczenie systemowe zmieniono u 1 chorego, u kolejnego obserwowano nawrót wysięku po miesiącu od zabiegu. Chorych wyłączonych z obserwacji, zgodnie z kryteriami przyjętymi w niniejszej pracy, należy zaliczyć do grupy nieodpowiadającej na leczenie z użyciem synowiortezy. W dostępnym piśmiennictwie znaleziono tylko nieliczne prace oceniające wpływ RS na nasilenie nieswoistego, ogólnoustrojowego procesu zapalnego, a doniesienia dotyczące tego zagadnienia są sprzeczne [15, 16].

W badaniach własnych stwierdzono istotny statystycznie spadek stężenia CRP i OB po miesiącu i 6 miesiącach od RS u chorych na RZS. Zmniejszeniu uległa również wartość wskaźnika DAS28 i HAQ po miesiącu i 6 miesiącach od zabiegu.

U chorych na SPA po RS stwierdzono istotny statystycznie spadek stężenia CRP i OB po miesiącu od zabiegu.

Uzyskane wyniki wskazują na wpływ lokalnej terapii z użyciem synowiortezy na ogólnoustrojowy, nieswoisty proces zapalny oraz ogólną aktywność choroby.

U chorych na RZS i SPA z dobrą i bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie poprawę miejscową i ogólną uzyskiwano w ciągu pierwszego miesiąca i miała ona charakter trwały, utrzymywała się przez cały 6-miesięczny okres obserwacji.

W przeprowadzonych badaniach odnotowano wysoce istotny statystycznie spadek stężenia HA w surowicy u chorych na RZS po miesiącu i 6 miesiącach od RS, co może sugerować znaczący wpływ tej metody leczenia na zmniejszenie miejscowego odczynu zapalnego poprzez oddziaływanie na błonę maziową leczonego stawu kolanego. Natomiast w grupie chorych na SPA obserwowano wzrost HA po upływie 6 miesięcy od RS.

Wiadomo, że synowiorteza wpływa na przebieg miejscowej reakcji zapalnej poprzez oddziaływanie na różne komórki błony maziowej, odzwierciedleniem tego zjawiska jest zmiana sekrecji niektórych markerów aktywności zapalnej, między innymi HA, który syntetyzowany jest w obrębie tkanki łącznej przez fibroblasty (w błonie maziowej przez synowocyty typu B), do krwi przenika drogą naczyń chłonnych i eliminowany jest przez wątrobę. Układ endokrynni i cytokiny prozapalne wpływają na jego produkcję [17]. Badania *in vivo* na zwierzętach i ludziach wykazały, że pełni on rolę ochronną dla chrząstki stawowej, zapewnia żywotność chondrocytów i zmniejsza proliferację komórek synowium, wykazuje działanie przeciwzapalne i wiąże wolne rodniki [18].

Najwyższe stężenia kwasu hialuronowego w surowicy obserwuje się u chorych na RZS, nieco niższe u chorych na ZZSK i ŁZS, w osteoartrozie stężenia są zbliżone do spotykanych w populacji osób zdrowych [19]. Wiadomo, że stężenie HA dodatnio koreluje z obiektywnymi wskaźnikami aktywności zapalnej w RZS i ZZSK takimi jak stężenie CRP i wartość OB oraz dodatkowo w ZZSK z zakresem ruchomości kręgosłupa [19]. Część autorów zalicza HA do jednego z bardzo istotnych markerów aktywności zapalnej w RZS i młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, wydaje się, iż wysokie stężenia HA w surowicy krwi odzwierciedlają szybki postęp destrukcji stawowych [20, 21].

Inną grupą białek wykorzystywanych w monitorowaniu aktywności zapalnej oraz uczestniczących w utrzymaniu homeostazy tkanki kostnej jest układ receptorów i ligandów czynników martwicy nowotworów. OPG jest białkiem należącym do rodziny receptorów czynników martwicy nowotworów, powszechnie występuje w organizmie, produkowana jest w dużych ilościach przez fibroblasty błony maziowej. [22]. Ekspresję genu dla OPG pobudzają cytokiny (TNF – *tumour necrosis factor*), estradiol, mechaniczne obciążenia kości, natomiast GKS, leki immunosupresyjne, parathormon zmniejszają ekspresję genu. RANKL (*Receptor Activator Nuclear Factor Kappa B Ligand*) należy do rodziny białek czynników martwicy nowotworów, produkowany jest przez dojrzałe osteoblasty i ich prekursorzy, makrofagi oraz aktywowane limfocyty T [22]. Na jego ekspresję wpływają między innymi interleukina 1 (Il-1), interleukina 6 (Il-6), interleukina 17, TNF, GKS, parathormon i aktywna postać witaminy D3 [22]. RANKL reguluje różnicowanie osteoklastów i komórek dendrytycznych, działa poprzez RANK (*Receptor Activator Nuclear Factor Kappa B*) znajdujący się na powierzchni komórek docelowych [22]. OPG ma zdolność wiązania RANKL, stanowi jego rozpuszczalny receptor, blokada wiązania RANK z RANKL zatrzymuje szlak dojrzewania osteoklastów już na jego początkowych etapach. Różnicowanie, dojrzewanie i aktywność osteoklastów, a więc intensywność resorpcji kości, zależy od względnej równowagi pomiędzy stężeniem RANKL i OPG. Przewaga RANKL nad OPG patologicznie nasila proces resorpcji kości, zjawisko to odpowiedzialne za rozwój osteoporozy uogólnionej, okołostawowej i nadżerek kostnych w RZS [22, 23].

W przeprowadzonych badaniach stwierdzono istotny statystycznie wzrost stężenia OPG po miesiącu od RS u chorych na SPA i po 6 miesiącach od RS u chorych na RZS, co może sugerować ochronny wpływ tej metody leczenia na metabolizm kości.

W grupie chorych na SPA po RS obserwowano istotny statystycznie spadek stężenia SAA po miesiącu i 6 miesiącach od wykonania zabiegu. U chorych na RZS po RS istotnych zmian stężenia SAA nie stwierdzono.

SAA produkowany jest w wątrobie, po uwolnieniu do krwi wiąże się z HDL, spełnia funkcje przeciwzapalne, jego stężenie w surowicy wielokrotnie wzrasta podczas reakcji zapalnej. Jest zasadniczym wskaźnikiem ostrej fazy, głównymi stymulatorami syntezy SAA jest Il 1 i Il 6. Kompleksy HDL-SAA odpowiedzialne są za chemotaksję monocytów, limfocytów, aktywują tkankowe proteazy: kolagenozę i stromielizynę. Kompleksy HDL-SAA są źródłem cholesterolu do odnowy komórek uszkodzonych przez proces zapalny, jednocześnie mogą spełniać również rolę nośnika lipidów poprzez wiązanie nadmiaru cholesterolu w surowicy, który uwalniany jest ze zniszczonych tkanek. Nadmiar SAA w przewlekłym procesie zapalnym w związku z depozycją narządową białka prowadzi do reaktywnej amyloidozy [24].

Odpowiedź na leczenie w grupach chorych na RZS i SPA po SR określano również na podstawie zmian w trzeciej, metabolicznej fazie scyntygrafii trójfazowej stawów kolanowych. Stwierdzono istotnie statystycznie spadek

współczynnika J/B pod wpływem leczenia oraz dodatnią korelację między skutecznością terapii ocenianą na podstawie badania fizykalnego pod kątem wysięku a wyjściową wartością współczynnika J/B sprzed leczenia. Uzyskane wyniki są zgodne z danymi z piśmiennictwa [13, 25–29]. Wyjściowa wartość współczynnika J/B prognozuje więc skuteczność terapii.

W badaniach własnych stwierdzono istotnie statystycznie ujemną korelację między okresem anatomicznym i skutecznością terapii. Obserwacje te są również zgodne z danymi z piśmiennictwa [26].

Z uwagi na rosnącą popularność ultrasonografii układu mięśniowo-szkieletowego w diagnostyce i terapii chorób reumatologicznych, opracowano system oceny USG dużych stawów SOLAR (*Sonography of Large Joints in Rheumatology*) pod kątem stopnia przerostu błony maziowej w skali szarości oraz jej unaczynienia w Dopplerze mocy (PD – *power Doppler*) metodą półilościową [30]. Badania własne w zakresie oceny skuteczności RS z użyciem USG w toku.

WNIOSKI

1. Synowiorteza radioizotopowa z użyciem ⁹⁰itru jest zabiegiem skutecznym w terapii uporczywych wysięków w stawach kolanowych w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów i spondyloartropatii zapalnych.
2. Synowiorteza radioizotopowa stawów kolanowych, pomimo iż jest leczeniem miejscowym zmniejsza nieswoisty proces zapalny oraz ogólnoustrojową aktywność choroby u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i spondyloartropatie zapalne.
3. Okres anatomiczny zajętych stawów kolanowych ujemnie koreluje ze skutecznością terapii.
4. Synowiorteza radioizotopowa z użyciem ⁹⁰itru jest leczeniem bezpiecznym. Korzystna zmiana profilu markerów degradacji chrząstki i kości w surowicy pod wpływem terapii wskazuje na ochronny wpływ zabiegu na wymienione struktury stawu.
5. Odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie badania fizykalnego, oceny podmiotowej, parametrów biochemicznych ostrej fazy oraz odpowiednich wskaźników i kwestionariuszy uzyskiwana jest szybko i ma charakter długotrwały.
6. Monitorowaniu skuteczności radiosynowiortezy stawu kolanowego poza oceną podmiotową i fizykalną służyć mogą wybrane wskaźniki i kwestionariusze oraz badania obrazowe.

PIŚMIENICTWO

1. Delbarre F, Cayla J, Menkes C et al. Synoviorthesis with radioisotopes. *Presse Med.* 1968;76:1045-1050.
2. Rodríguez-Merchan EC, Goddard NJ. The technique of synoviorthesis. *Haemoph.* 2001;7:11-15.
3. Rodríguez-Merchan EC, Wiedel JD. General principles and indications of synoviorthesis (medical synovectomy) in haemophilia. *Haemoph.* 2001;7:6-10.
4. Aquilera S, Pizzi T, Donoso I. Radiation synovectomy with yttrium 90 and rhenium 186 in rheumatoid arthritis, long term follow-up and effects on synovial membrane. *Rev. Med. Chil.* 1994;122:1283-1288.
5. Fellingner K, Schmid J. Die Lokale Behandlung der rheumatischen Erkrankung (Local therapy of rheumatoid arthritis). *Wien Z Inn Med.* 1952;33:351.
6. Kampen WU, Brenner W, Czech N et al. Intraarticular Application of Unsealed Beta-Emitting Radionuclides In the Treatment Course of Inflammatory Joint Diseases. *Curr. Med. Chem. – Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents* 2002;1:77-87.
7. Kerschbaumer F. Surgical therapeutic possibilities of the elbow in chronic polyarthritis. *Orthop.* 1988;17:359-365.
8. Liao HX, Haynes BF. Role of adhesion molecules in the patogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis Clin N Am.* 1995;21:715-740.
9. Das BK, Moedder G, Pradhan PK et al. Concept of Radiosynovectomy A Novel Approach In The Treatment of Joint Disorders. *IJNM.* 2004;19:1-5.
10. Mödder G. Radiosynoviorthesis. Involvement of Nuclear Medicine in Rheumatology and Orthopaedics. Meckenheim, Germany: Warlich Druck und Verlagsges 1995;22:22-100.
11. Das BK, Pradhan PK, Shukla AK, Misra R. Role of synovectomy in rheumatoid arthritis. *J. Indian Rheumatol. Assoc.* 2004;12:98-103.
12. Zwolak R, Majdan M. Zastosowanie radiosynowiortezy we współczesnej terapii przewlekłych zapaleń stawów. *Wiad Lek.* 2017;70,(3),cz. II:677-684.
13. Schneider P, Farahati J, Reiners C. Radiosynovectomy in rheumatology, orthopedics, and hemophilia. *J Nucl Med.* 2005;46:485-545.
14. Chrapko B, Nocuń A, Zwolak R et al. Three-phase bone scintigraphy in monitoring of rheumatoid gonarthrosis treated by yttrium-90 synovectomy. *Pol J Environ Stud.* 2007;16(6A):17-20.
15. Schutte H, Rau R. Results of radiosynoviorthesis with yttrium 90 in chronic synovitis: a long-term prospective study. II. Effect of general disease parameters. *Z Rheumatol.* 1983;42:271-279.
16. Spooren PF, Rasker JJ, Arens RP. Synovectomy of the knee with 90Y. *Eur J Nucl Med.* 1985;10:441-445.
17. Hedin PJ, Weitoft T, Hedin H et al. Serum concentration of hyaluronan and proteoglycan in joint disease. Lack of association. *J Rheumatol.* 1991;18:1601-1605.
18. Hochberg MC. Role of intra-articular hyaluronic acid preparations in medical management of osteoarthritis of the knee. *Semin. Arth. Rheum.* 2000;30:2-10.
19. Engström-Laurent A, Hällgren R. Circulating hyaluronate in rheumatoid arthritis: relationship to inflammatory activity and the effect of corticosteroid therapy. *Arth Rheum.* 1985;44:83-88.
20. Takei S, Imanaka H, Maeno N et al. Serum levels of hyaluronic acid indicate the severity of joint symptoms in patients with systemic and polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1996;23:1956-1962.
21. Majeed M, McQueen F, Yeoman S et al. Relationship between serum hyaluronic acid level and disease activity in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1166-1168.
22. Kryśkiewicz E, Lorenc RS. Szlak RANKL/RANK/OPG i jego znaczenie w fizjologii i patofizjologii kości. *Terapia* 2006;3:58-63.
23. Ziolkowska M, Kurowska M, Radzikowska A et al. High levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in serum of rheumatoid arthritis patients and their normalization after anti-tumour necrosis factor alpha treatment. *Arth Rheum.* 2002;46:1744-1753.
24. Mackiewicz S., Zimmermann-Górska I. *Reumatologia*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1995.

25. Zwolak R, Majdan M, Zaorska-Rajca J, Chrapko B. The comparison of efficacy and assessment of influence on intensity of inflammatory process in recurrent knee effusions treated by the use of chemical and radiosynoviorthesis. *Reumatol.* 2005;43(6):327-330.
26. Kampen WU, Brenner W, Kroeger S, Sawula JA, Bohuslavizki KH, Henze E. Long-term results of radiation synovectomy: a clinical follow up. *Nucl Med Commun.* 2001;22:239-246.
27. Chrapko B, Zwolak R, Nocun A et al. Radiation synovectomy with 90Y colloid in the therapy of recurrent knee joint effusions in patient with inflammatory joint diseases. *Rheumatol Int.* 2007;27:729-734.
28. Chrapko B, Zwolak R, Gołębiewska R et al. Leczenie nawracających wysięków w stawie kolanowym w przebiegu schorzeń reumatologicznych za pomocą radioizotopowej synowektomii koloidalnym roztworem itru 90Y-ocena skuteczności zabiegu. *Probl Med Rev.* 2006;9(1):102.
29. Chrapko B, Zwolak R, Nocun A et al. Radiation synovectomy with 90Y colloid in the therapy of recurrent knee joint effusions – evaluation of the procedure efficacy. *Nucl Med Rev.* 2006;9(1):117.
30. Schäfer VS, Schmidt WA, Backhaus M. Arthritis of the knee joint in rheumatoid arthritis – evaluation of treatment response by ultrasound in daily clinical practice. *Open Rheumatol J.* 2016;10:81-87.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Robert Zwolak

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie,
ul. Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin,
tel.: +48817244790, fax +48817244271,
e-mail: zwolakr@wp.pl

Nadesłano: 29.11.2017

Zaakceptowano: 15.01.2018

OBJAWY ZE STRONY UKŁADU RUCHU W GRUPIE CHORYCH NA ZIARNINAKOWATOŚĆ Z ZAPALENIEM NACZYŃ

MUSCULOSKELETAL SYMPTOMS IN A GROUP OF GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS PATIENTS

Radosław Jeleniewicz, Dorota Suszek, Maria Majdan

KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROBY TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

STRESZCZENIE

Wstęp: Objawy ze strony układu ruchu nie są najbardziej charakterystyczne dla ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń, ale obserwuje się je u około 2/3 chorych już na początku choroby, co może powodować trudności diagnostyczne.

Cel pracy: Retrospektywna analiza objawów ze strony układu ruchu w grupie chorych z rozpoznaniem ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń.

Materiał i metody: Grupa badana liczyła 44 chorych na ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (27 mężczyzn, 17 kobiet) w wieku 46,7 roku (16–75), leczonych w Klinice Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej w Lublinie w latach 2010–2016. U wszystkich pacjentów występowały przeciwciała c-ANCA, p-ANCA były obecne tylko u jednego chorego (2,3%). Opóźnienie rozpoznania choroby wyniosło średnio 15,9 miesiąca (0–166).

Wyniki: Objawy ze strony stawów były obecne u 43,2% chorych (niedestrukcyjne zapalenie stawów u 22,7%, artralgia u 20,5%), w 73,7% przypadków poprzedzając rozpoznanie ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń o średnio 20,1 miesiąca (4–98). U 57,5% pacjentów objawy ze strony stawów były obecne od początku choroby, najczęściej jako zapalenie wielostawowe (68,4%). Objawy mialgii stwierdzono u 11,4% pacjentów. Wśród chorych z zapaleniem stawów u 5 stwierdzono obecność czynnika reumatoidalnego, u żadnego nie występowały przeciwciała antycytrulinowe, u 1 chorego były obecne przeciwciała przeciwjądrowe.

Wnioski: Objawy ze strony układu ruchu występują u dużego odsetka chorych na ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, w większości przypadków poprzedzając rozpoznanie choroby. Może to powodować trudności diagnostyczne oraz istotne opóźnienie rozpoznania choroby

SŁOWA KLUCZOWE: ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, układ ruchu, zapalenie stawów

ABSTRACT

Introduction: Musculoskeletal symptoms are not characteristic for granulomatosis with polyangiitis (GPA) patients. However, they could be present in two-thirds of patients at the onset of the disease and may provoke diagnostic difficulties.

The aim: To assess retrospectively musculoskeletal manifestations in a group of GPA patients.

Material and methods: The analyzed group consisted of 44 patients with GPA (27M, 17F) aged 46.7 years (16–75) and treated at the Department of Rheumatology and Connective Tissue Diseases in Lublin between 2010–2016. All patients were c-ANCA positive, and p-ANCA were present only in one patient (2.3%). The delay in GPA diagnosis averaged 15.9 months (0–166).

Results: Joint manifestations were present in 43.2% of patients (non-destructive arthritis in 22.7%, arthralgia in 20.5%), in 73.7% of cases anticipating GPA diagnosis by on average of 20.1 months (4–98). In 57.5% of patients joint manifestations were present from the beginning of the disease, most commonly as polyarthritis (68.4%). Myalgia was reported by 11.4% of patients. Among patients with arthritis 5 were RF-positive, none ACPA-positive, and 1 had ANA present.

Conclusions: Musculoskeletal manifestations appear in a high proportion of GPA patients, in most cases preceding the diagnosis. Such a situation may cause diagnostic difficulties and the diagnosis delay.

KEY WORDS: granulomatosis with polyangiitis, musculoskeletal system, arthritis

Wiad Lek 2018, 72, 1 cz. I, 17–20

WSTĘP

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) należy do zapaleń naczyń związanych z obecnością przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA). Nieznana jest etiologia choroby, wśród potencjalnych przyczyn bierze się pod uwagę czynniki genetyczne, środowiskowe, infekcyjne oraz zaburzenia układu immunologicznego. W zajętych naczyńkach obserwuje się zmiany martwicze, charakte-

rystyczne jest też tworzenie się zapalnych ziarniniaków w tkankach [1–3]. GPA jest jednym z najczęstszych zapaleń naczyń, z roczną zachorowalnością od 2 do 10 przypadków/milion, dotyczy częściej osób rasy białej i występuje z podobną częstością u mężczyzn i kobiet, najczęściej przebiegając jako choroba uogólniona [3, 4]. W przebiegu GPA może dojść do zajęcia wszystkich układów i narządów, najbardziej charakterystyczne jest zajęcie górnych i dol-

nych dróg oddechowych oraz nerek. Często obserwuje się również objawy ogólne, wśród nich gorączkę, utratę masy ciała oraz ból czy zapalenie stawów [5–7]. Dolegliwości ze strony układu ruchu w przebiegu GPA nie należą do najbardziej charakterystycznych objawów, ale obserwuje się je nawet u 2/3 chorych już na początku choroby. Najczęściej jest to artralgia (bóle stawowe) lub przemijające niedestrukcyjne zapalenie stawów, zazwyczaj niesymetryczne, obejmujące duże stawy, częściej kończyn dolnych [7]. W przypadku braku innych typowych dla GPA objawów może to utrudniać ustalenie właściwej diagnozy, czy nawet sugerować początkowo mylne rozpoznanie innej choroby i w konsekwencji opóźnić rozpoczęcie leczenia, co może doprowadzić do nieodwracalnych zmian narządowych, szczególnie pogarszającego rokowanie zajęcia nerek [8]. Nieznana jest przyczyna występowania zapalenia stawów w przebiegu GPA, choć dostępne są badania polimorfizmu genu CTLA4, sugerujące wspólną genetyczną predyspozycję do rozwoju GPA i reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) [9], brany jest także pod uwagę potencjalny udział interleukiny 17 w patogenezie GPA i innych chorób autoimmunizacyjnych przebiegających z zapaleniem stawów [10]. W dostępnym piśmiennictwie brak szczegółowych opracowań dotyczących zajęcia układu ruchu w przebiegu GPA.

Celem pracy była retrospektywna analiza objawów ze strony układu ruchu występujących w grupie chorych na ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA).

MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto grupę 44 chorych na GPA (27 mężczyzn, 17 kobiet), leczonych w Klinice Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej w Lublinie w latach 2010–2016. Rozpoznanie choroby ustalone było zgodnie z kryteriami ACR z 1990 r. [11]. Wiek chorych w chwili rozpoznania choroby wynosił średnio 46,7 roku (16–75). Retrospektywnie analizowano historie chorób pacjentów, oceniając występowanie objawów ze strony układu ruchu, charakter zajęcia stawów, występowanie mialgii (bólów mięśni), czas pojawienia się objawów stawowych w stosunku do momentu rozpoznania choroby oraz występowanie w surowicy chorych przeciwciał przeciwko mieloperoksydazie (p-ANCA) i proteinazie 3 (c-ANCA), przeciwciał przeciwdądrowych (ANA), czynnika reumatoidalnego (RF) oraz przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (aCCP). Wszystkie oznaczenia wykonywane były w laboratorium szpitalnym rutynowo stosowanymi metodami: p-ANCA i c-ANCA metodą ELISA, ANA metodą immunofluorescencji pośredniej, RF i aCCP metodą ELISA. Ze względu na retrospektywny charakter badania dane dotyczące obecności RF, aCCP i ANA są niepełne, nie były oznaczane rutynowo u wszystkich chorych.

U wszystkich pacjentów potwierdzono natomiast obecność przeciwciał c-ANCA, w surowicy, przeciwciała p-ANCA były obecne w surowicy 1 chorego (2,3%). Opóźnienie rozpoznania GPA w całej grupie badanej wyniosło 15,9 miesiąca (0–166).

WYNIKI

Objawy ze strony stawów stwierdzono u 19 chorych na GPA (43,2%). Występowały one u 9 mężczyzn (47,4%) i 10 kobiet (52,6%). Objawy stawowe u 14 chorych (73,7% przypadków) wyprzedzały ustalenie rozpoznania GPA.

Częstość występowania objawów ze strony układu ruchu w odniesieniu do całej grupy badanej wyniosła odpowiednio: niedestrukcyjne zapalenie stawów u 10 pacjentów (22,7%), artralgia u 9 chorych (20,5%), mialgia u 5 chorych (11,4%).

Dominujące było zajęcie wielostawowe (13 chorych – 68,4%) i zajęcie łącznie stawów dużych i małych (11 chorych – 57,9%). U 3 pacjentów (15,8%) objawy stawowe współistniały z mialgią.

Wśród chorych z zapaleniem stawów obecność RF w surowicy stwierdzono u 5 pacjentów (26,3%), aCCP nie występowały u żadnego chorego, a dodatni wynik ANA zanotowano u 1 chorego (5,3%). Dane dotyczące wyników badań serologicznych są jednak niemożliwe do interpretacji, z uwagi na brak tych oznaczeń u znacznej części chorych.

U 2 spośród analizowanych chorych przed ustaleniem rozpoznania GPA zdiagnozowano i leczono początkowo inne jednostki chorobowe – odpowiednio były to reumatoidalne zapalenie stawów i toczeń rumieniowaty układowy.

Wyniki przedstawiono w tabelach I i II.

DYSKUSJA

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń jest ciężką chorobą zapalną, przebiegającą najczęściej z objawami wielonarządowymi, w wielu przypadkach stanowiąc zagrożenie uszkodzeniem funkcji poszczególnych narządów i układów, a nawet zagrażając życiu chorych. W aktywnej chorobie u wielu pacjentów stwierdza się objawy ogólne, takie jak osłabienie, gorączkę, utratę masy ciała [1–3, 5–6, 12]. Możliwe są też objawy ze strony układu ruchu, najczęściej występujące jako ból stawów, ale niekiedy także zapalenie stawów – częściej obejmujące niesymetrycznie duże stawy kończyn dolnych. Zapalenie stawów w przypadku GPA ma charakter przemijający i nie powoduje zmian destrukcyjnych. W większości przypadków objawy ze strony stawów występują już na początku choroby, ale mogą nawet poprzedzać rozpoznanie GPA [7]. Wśród objawów ogólnych u chorych na GPA obserwuje się również ból mięśni [7]. W dostępnym piśmiennictwie jest bardzo niewiele danych dotyczących zajęcia układu ruchu w przebiegu GPA, co można tłumaczyć traktowaniem tych objawów przez lekarzy praktyków i badaczy jako mniej istotny element obrazu choroby, z uwagi na ich niedestrukcyjny i przemijający charakter, a jednocześnie występowanie u pacjentów zagrażających życiu czy prowadzących do niepełnosprawności objawów ze strony ważnych dla życia organów, które wymagają intensywnego leczenia. Jednak w części przypadków objawy stawowe na początku choroby mogą dominować w obrazie klinicznym, co może skutkować ustaleniem rozpoznania innej jednostki chorobowej i opóźnieniem rozpoznania GPA. Trudności diagnostyczne

Tabela I. Charakterystyka chorych na ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) (n=44, M=27, K=17) (BD – brak danych, M – mężczyźni, K – kobiety).

	Cała grupa badana (n=44)	Chorzy z objawami ze strony stawów (n=19) (43,2%)	Chorzy z objawami mialgii (n=5) (11,4%)
Wiek w chwili rozpoznania (lata) (zakres)	46,7 (16-75)	45,9 (16-69)	46,2 (19-66)
Opóźnienie rozpoznania (miesiące) (zakres)	15,9 (0-166)	15,7 (0-60)	18,0 (2-54)
Objawy ze strony stawów ogółem	19 (43,2%)	19 (100%)	3 (60%)
Arthritis	10 (22,7%)	10 (52,6%)	1 (20%)
Artralgia	9 (20,5%)	9 (47,4%)	2 (40%)
Mialgia	5 (11,4%)	3 (15,8%)	5 (100%)
cANCA (+)	44 (100%)	19 (100%)	5 (100%)
pANCA (+)	1 (2,3%)	0	0
RF-IgM (+)	12 (27,3%) (BD – 26)	5 (26,3%) (BD – 11)	2 (40%) (BD – 3)
aCCP (+)	1 (2,3%) (BD – 36)	0 (BD – 15)	1 (20%) (BD – 3)
ANA (+)	5 (11,4%) (BD – 13)	1 (5,3%) (BD – 6)	1 (20%) (BD – 1)

Tabela II. Charakterystyka grupy chorych na GPA z objawami ze strony stawów (n=19, M=9, K=10) (BD – brak danych, M – mężczyźni, K – kobiety).

	Liczba chorych n(%)	RF-IgM (+)	aCCP (+)	ANA (+)
Zajęcie wielostawowe	13 (68,4)	5 (BD – 7)	0 (BD – 10)	1 (BD – 6)
Zajęcie nielicznostawowe	6 (31,6)	0 (BD – 4)	0 (BD – 5)	0 (BD – 1)
Zajęcie dużych stawów	6 (31,6)	0 (BD – 5)	0 (BD – 6)	0 (BD – 1)
Zajęcie małych stawów	2 (10,5)	1 (BD – 1)	0 (BD – 2)	0 (BD – 2)
Zajęcie dużych i małych stawów	11 (57,9)	4 (BD – 5)	0 (BD – 7)	1 (BD – 4)
Zapalenie stawów/artralgia współistniejące z mialgią	3 (15,8)	1 (BD – 2)	0 (BD – 2)	0 (BD – 1)

wynikać mogą również z naszej wciąż ograniczonej wiedzy dotyczącej patofizjologii chorób autoimmunizacyjnych. W piśmiennictwie opisywane są przypadki rozwoju GPA u pacjentów z rozpoznaniem RZS [13] także leczonych wcześniej lekami biologicznymi blokującymi TNF-alfa [14,15], ale również sytuacje, w których u pacjentów z rozpoznaniem GPA w późniejszym okresie rozpoznano zespół nakładania GPA i RZS [13]. W naszej grupie badanej u dwóch chorych przed ustaleniem właściwego rozpoznania GPA, ze względu na dominujące objawy ze strony układu ruchu, początkowo również brano pod uwagę inne schorzenia – były to RZS i toczeń rumieniowaty układowy. W dostępnym piśmiennictwie można znaleźć opisy przypadków rozpoznania reumatoidalnego zapalenia stawów przed ustaleniem rozpoznania GPA [8,16]. Pamiętać trzeba jednak również, że obrzęk stawu w przebiegu GPA może nie być objawem samej choroby, lecz powikłaniem jej prze-

biegu oraz leczenia immunosupresyjnego i manifestować się jako septyczne zapalenie stawów [17].

Częstość występowania objawów ze strony stawów (zapalenie stawów lub artralgia) wyniosła w grupie badanej 43,2%, co jest zbliżone z danymi literaturowymi. W 52,6% pacjentów obserwowano zapalenie stawów, a u 47,3% chorych była to artralgia. Charakterystyczne było częstsze zajęcie wielu stawów (68,4% chorych), nielicznostawowe dolegliwości obserwowano u 31,6% chorych. Najczęściej współistniało zajęcie zarówno dużych jak i małych stawów (57,9%), a w 15,8% objawy stawowe współistniały z mialgią. Mialgię stwierdzono u 11,4% chorych z GPA.

Ze względu na retrospektywny charakter badania i brak dostępnych oznaczeń RF i aCCP u dużej liczby chorych autorzy nie mieli możliwości analizy zależności występowania objawów ze strony układu ruchu od obecności w surowicy tych przeciwciał.

Biorąc pod uwagę niejasną patogenezę zapalenia stawów w przebiegu GPA oraz możliwość opóźnienia rozpoznania w przypadku występowania na początku choroby objawów ze strony układu ruchu, dalsze badania nad tym zagadnieniem wydają się potrzebne.

WNIOSKI

Objawy ze strony układu ruchu występują u znaczącego odsetka chorych na GPA, w większości przypadków poprzedzając ustalenie rozpoznania. Może to powodować trudności diagnostyczne oraz opóźnienie rozpoznania, zwłaszcza na początku choroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Xiao H, Hu P, Falk RJ, et al. Overview of the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Kidney Dis (Basel)*. 2016;1(4):205-15.
2. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: observations, theories and speculations. *Presse Med*. 2013;42(pt 2):493-498.
3. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumat*. 2016;3(3):122-133.
4. Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Westman KWA et al. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology*. 2009;48:1560-1565.
5. Greco A, Marinelli C, Fusconi M et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29(2):151-159.
6. Osóbka-Morawska A, Dobrzyński P, Zawadzka R. Difficulties with diagnosing Wegener's granulomatosis. *Wiad Lek*. 1996;49:97-102.
7. Abdou NI, Kullman GJ, Hoffman GS et al. Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. *J Rheumatol*. 2002;29:309-316.
8. Macri A, Ulmeanu R, Mihaltan F et al. Delayed diagnosis in a case of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with initial predominance of joint involvement. *Pneumologia* 2014;63:53-59.
9. Sharon AC, Gang X, Delnaz R et al. Meta-analysis in granulomatosis with polyangiitis reveals shared susceptibility loci with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3463-3471.
10. Müller A, Lamprecht P. Interleukin-17 in chronic inflammatory and autoimmune diseases: rheumatoid arthritis, Crohn's disease and Wegener's granulomatosis. *Z Rheumatol*. 2008;67:72-74.
11. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1101-1107.
12. Di Comite G, Bonavida G, Bozzolo E et al. Granulomatosi di Wegener: descrizione di una casistica di 50 pazienti. *Reumatismo* 2005;57:187-192.
13. Chinoy H, McKenna F. Wegener's granulomatosis and rheumatoid arthritis overlap. *Rheumatology* 2002;41:588-589.
14. Broshtilova V, Iliev E, Gantcheva M. Etanercept-induced Wegener granulomatosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Dermatologic Therapy* 2013;26:73-76.
15. Parekh H, Ching D, Rahman MU et al. Onset of Wegener's granulomatosis during therapy with golimumab for rheumatoid arthritis: a rare adverse event? *Rheumatology* 2010;49:1785-1787.
16. Ohashi H, Itoh M, Ogawa N et al. Wegener's granulomatosis in a patient with a rheumatoid arthritis. *Internal Medicine* 1992;31:1128-1131.
17. Patel PK, Von Keudell A, Moroder P et al. Recurrent septic arthritis due to *Achromobacter xylosoxidans* in a patient with granulomatosis with polyangiitis. *Open Forum Infect Dis*. 2015;28;2(4):ofv145. doi: 10.1093/ofid/ofv145.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Radosław Jeleniewicz

Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej,
ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin,
tel. 817244790,
faks: 817244515,
e-mail: r.jeleniewicz@umlub.pl

Nadesłano: 29.11.2017

Zaakceptowano: 15.01.2018

PRZYDATNOŚĆ OZNACZANIA ŁAŃCUCHÓW LEKKICH W OCENIE AKTYWNOŚCI TOCZNIA RUMIENIOWATEGO UKŁADOWEGO

SERUM FREE LIGHT CHAINS FOR MONITORING SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS ACTIVITY

Iwona Żychowska¹, Dorota Suszek¹, Magdalena Dryglewska¹, Dorota Nurzyńska², Helena Donica², Maria Majdan¹

¹KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

²ZAKŁAD DIAGNOSTYKI BIOCHEMICZNEJ UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

STRESZCZENIE

Wstęp: Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest chorobą autoimmunizacyjną, która prowadzi do przewlekłego procesu zapalnego wielu tkanek i narządów. Cały czas trwają poszukiwania nowych markerów pomocnych w ocenie aktywności TRU dostępnych w warunkach praktyki klinicznej. W ostatnich latach podkreśla się przydatność oznaczeń stężenia wolnych łańcuchów lekkich (FLC) w surowicy chorych na TRU.

Cel pracy: Ocena zależności pomiędzy stężeniem wolnych łańcuchów lekkich (FLC) w surowicy a aktywnością TRU.

Materiał i metody: Do badania włączono 84 pacjentów chorych na TRU (75 kobiet i 9 mężczyzn) w wieku $34,9 \pm 11,8$ roku, za średnim okresem trwania choroby $6,2 \pm 5,2$ roku. Aktywność choroby oceniano przy użyciu składowych C3 i C4 dopełniacza, przeciwciał anti-dsDNA, skali SLEDAI-2K oraz oznaczano stężenie FLC. Oceniano także zależność pomiędzy stężeniem FLC a kliniczną manifestacją TRU. Średnie stężenie FLC κ i FLC λ wynosiło $25,9 \pm 15,6$ mg/L; $21,2 \pm 9,4$ mg/L.

Wyniki: Podwyższone stężenie FLC κ stwierdzono u 60 osób (71,4%), natomiast FLC λ u 20 osób (23,8%). Stwierdzono istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniem FLC κ oraz FLC λ a mianem przeciwciał anti-dsDNA ($p=0,01$; $r=0,27$); ($p=0,001$; $r=0,35$), składową C₃ dopełniacza ($p<0,02$; $r=-0,25$); ($p<0,004$; $r=-0,31$), składową C₄ dopełniacza ($p<0,04$; $r=-0,22$); ($p<0,006$; $r=-0,3$) oraz aktywnością choroby w skali SLEDAI-2K ($p<0,009$; $r=0,28$); ($p<0,001$; $r=0,35$). Pacjenci z zapaleniem stawów i/lub mięśni oraz z objawami hematologicznymi mieli istotnie wyższe stężenie FLC κ i FLC λ w surowicy w porównaniu z pozostałymi chorymi.

Wniosek: Wnioskujemy, że oznaczanie stężenia FLC w surowicy może być przydatne w okresowej ocenie aktywności TRU.

SŁOWA KLUCZOWE: toczeń rumieniowaty układowy, łańcuchy lekkie, ocena aktywności tocznia

ABSTRACT

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease leading to chronic inflammation of numerous tissues and organs. The search for clinically useful markers of its activity is ongoing. At present, it is suggested that serum free light chains (FLC) may be useful in assessing SLE activity.

The aim of study: To investigate the relationship between serum levels of free light chains (FLC) and the activity of SLE.

Material and methods: Eighty-four SLE patients (75 female; 9 men) aged 34.9 ± 11.8 years, with the disease duration of 6.2 ± 5.2 years, were included. The disease activity was assessed by: circulating C3 and C4 complement components levels, anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA), SLEDAI-2K scale and levels of FLC. We also assessed the relationship between levels of FLC and clinical manifestations of SLE.

Results: Median serum levels of FLC κ and FLC λ were 25.9 ± 15.6 mg/L and 21.2 ± 9.4 mg/L in SLE pts, respectively. Serum levels of FLC κ were positive in 60 SLE pts (71.4%) and FLC λ in 20 SLE pts (23.8%). The significant correlations were found between levels of FLC κ , FLC λ and of anti-dsDNA ($p=0.01$; $r=0.27$); ($p=0.001$; $r=0.35$), C3 complement ($p<0.02$; $r=-0.25$); ($p<0.004$; $r=-0.31$), C4 complement ($p<0.04$; $r=-0.22$); ($p<0.006$; $r=-0.3$) and SLEDAI-2K ($p<0.009$; $r=0.28$); ($p<0.001$; $r=0.35$). The SLE pts with arthritis / myositis and hematologic symptoms had significantly higher FLC levels than those without.

Conclusion: Measurement of serum levels of FLC can help in the periodical assessment of the disease activity in SLE pts.

KEY WORDS: systemic lupus erythematosus, serum free light chains, disease activity

Wiad Lek 2018, 72, 1 cz. I, 21-31

WSTĘP

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest chorobą autoimmunizacyjną, która prowadzi do przewlekłego procesu zapalnego wielu tkanek i narządów. Patogeneza TRU jest złożona i związana między innymi z nadmierną aktywnością limfocytów T i B, zaburzeniami apoptozy, defektem w usuwaniu kompleksów immunologicznych. Nadmier-

na aktywacja limfocytów B prowadzi do nadprodukcji autoprzeciwciał, które tworzą z chromatiną kompleksy immunologiczne i indukują proces zapalny [1]. W praktyce codziennej ocenę aktywności TRU przeprowadza się z zastosowaniem znormalizowanych skal aktywności choroby SLEDAI-2K (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* 2000), BILAG (*British Isles Lupus Assessment*

Group) oraz wykorzystując ocenę parametrów laboratoryjnych: składowych C3, C4 dopełniacza, anty-C1q, miana anty-dsDNA [2–4].

Cały czas trwają poszukiwania nowych markerów pomocnych w ocenie aktywności TRU dostępnych w warunkach praktyki klinicznej. W ostatnich latach podkreśla się przydatność oznaczeń stężenia wolnych łańcuchów lekkich (FLC) κ i λ . Dotychczas przeprowadzono nieliczne badania, w których oceniano zależności pomiędzy aktywnością TRU a stężeniem tych białek w surowicy [5–9].

W układzie immunologicznym człowieka występują dwa typy łańcuchów lekkich: κ i λ . Kompletna cząsteczka immunoglobuliny zawiera tylko jeden typ łańcucha lekkiego. Ilość syntetyzowanych łańcuchów lekkich jest około 10–40% większa niż ciężkich, więc ich nadmiar jest wydzielany do krwioobiegu jako FLC [10–13]. U zdrowych osób produkcja FLC wynosi około 0,5–1,0 g/dobę, a okres półtrwania κ to 2–4 godziny, natomiast λ to 3–6 godzin. FLC są filtrowane w kłębuszkach nerkowych, a następnie metabolizowane w kanalikach bliższych nefronu [13–15]. W prawidłowej poliklonalnej odpowiedzi na antygen ilość wytwarzanych łańcuchów κ i λ jest podobna. W gammapatiach monoklonalnych występuje natomiast nadmierna proliferacja jednego klonu komórek i produkcja homogennego białka monoklonalnego, co powoduje wzrost jednego typu łańcuchów lekkich [10, 16]. Znaczenie diagnostyczne ma też stosunek κ/λ . W hipergammaglobulinemii poliklonalnej, mimo że występuje podwyższony poziom FLC spowodowany wzrostem ich syntezy, to stosunek κ/λ pozostaje w granicach normy lub jest nieznacznie podwyższony. Natomiast u chorych z gammapatią monoklonalną stosunek ten jest zaburzony w wyniku dominacji jednego typu łańcucha lekkiego [13, 17, 18].

CEL PRACY

Celem pracy jest ocena zależności pomiędzy stężeniem FLC κ i λ w surowicy a aktywnością tocznia rumieniowego układowego.

MATERIAŁ I METODY

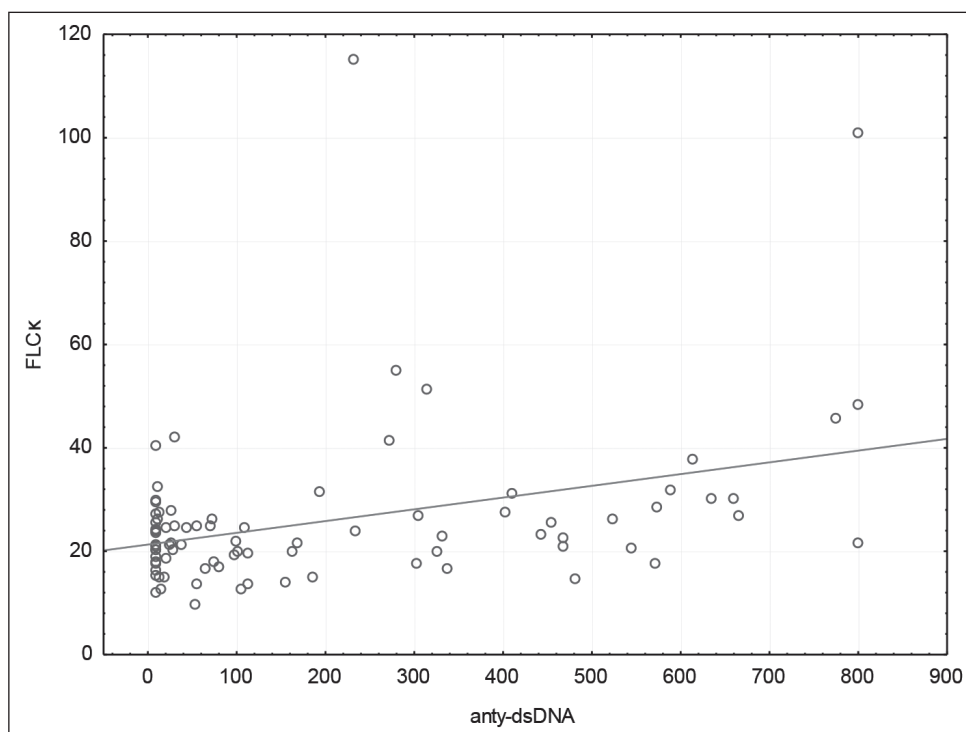
Badanie przeprowadzono na grupie 84 chorych na TRU (75 kobiet i 9 mężczyzn) w wieku $34,9 \pm 11,8$ lat, hospitalizowanych w Klinice Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie od marca 2013r do listopada 2014 r. Wszyscy chorzy spełniali kryteria rozpoznania TRU według *American College of Rheumatology* z 1997 r. Czas trwania choroby wynosił średnio $6,2 \pm 5,2$ roku. Z badania wykluczono pacjentów z poważną infekcją bakteryjną lub wirusową, chorobą nowotworową oraz niewydolnością nerek.

U wszystkich chorych oceniano aktywność choroby przy użyciu standardowych metod takich jak: stężenie składowych C3 i C4 dopełniacza, poziom przeciwciał anty-dsDNA, skala SLEDAI-2K. Oznaczano także stężenie IgG, IgA, IgM oraz FLC κ i λ . Stężenie FLC κ i FLC λ w surowicy oznaczano metodą immunoturbidymetryczną przy użyciu odczynników Freelite[®] Human Lambda Free Kit oraz Freelite[®] Human Lambda Free Kit firmy The Binding Site Group Ltd. na analizatorze Cobas Integra 400 firmy Roche w Zakładzie Diagnostyki Biochemicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Za wartości prawidłowe FLC κ uznano 3,3–19,4 mg/L, FLC λ 5,71–26,3 mg/L, za prawidłowy stosunek κ/λ uznano 0,26–1,65. Całkowity poziom wolnych łańcuchów lekkich (TFLC) obliczono sumując wartości κ FLC i λ FLC.

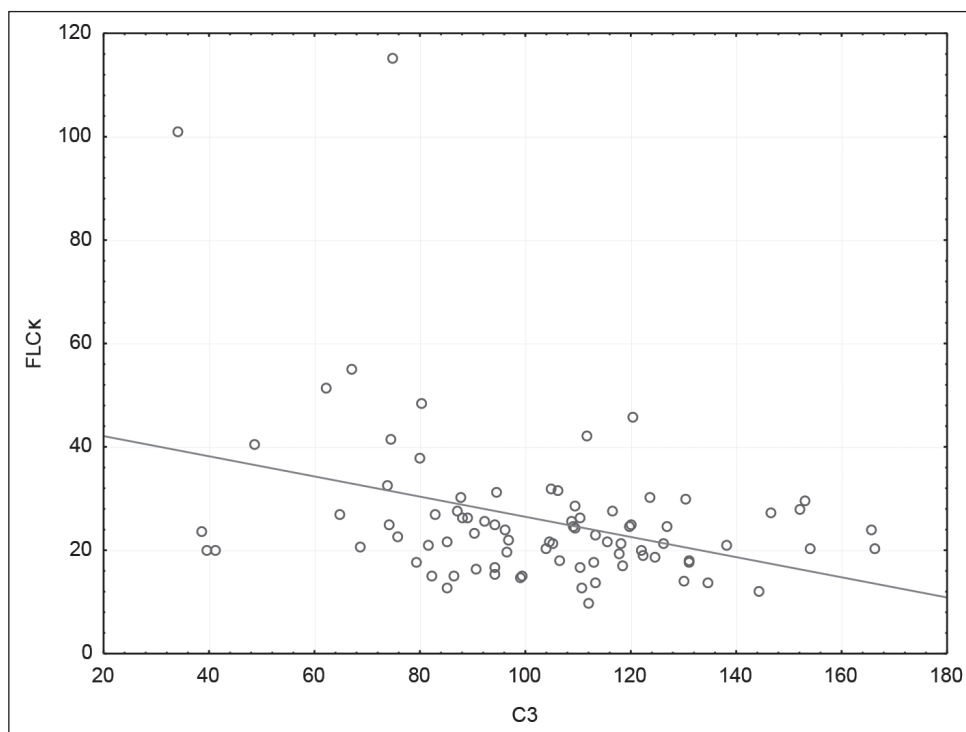
Celem wykonania szczegółowej analizy pacjenci zostali podzieleni ze względu na manifestację kliniczną choroby. Objawy skórno-słuzówkowe występowały

Tabela I. Wybrane parametry oznaczane w grupie badanej.

Oznaczenia	Średnia $\pm$ SD	Mediana (zakres)	Liczba wyników dodatnich N (%)
anty-dsDNA (IU/ml)	206,08 $\pm$ 239,09	88,94 (10,0-800,0)	41 (48,81)
C ₃ (mg/dL)	102,54 $\pm$ 27,92	105,18 (34,07-166,42)	27 (32,14)
C ₄ (mg/dL)	14,22 $\pm$ 6,92	14,04 (4,0-31,71)	26 (30,95)
SLEDAI-2K	4,89 $\pm$ 4,76	4,0 (0,0-22,0)	-
β 2M (μ g/ml)	3,02 $\pm$ 1,18	2,77 (1,51-8,65)	31 (36,9)
FLC κ (mg/L)	25,98 $\pm$ 15,6	22,62 (9,76-114,95)	60 (71,43)
FLC λ (mg/L)	21,15 $\pm$ 9,39	19,35 (6,37-57,09)	20 (23,81)
TFLC (mg/L)	47,13 $\pm$ 23,59	41,94 (16,83-163,35)	-



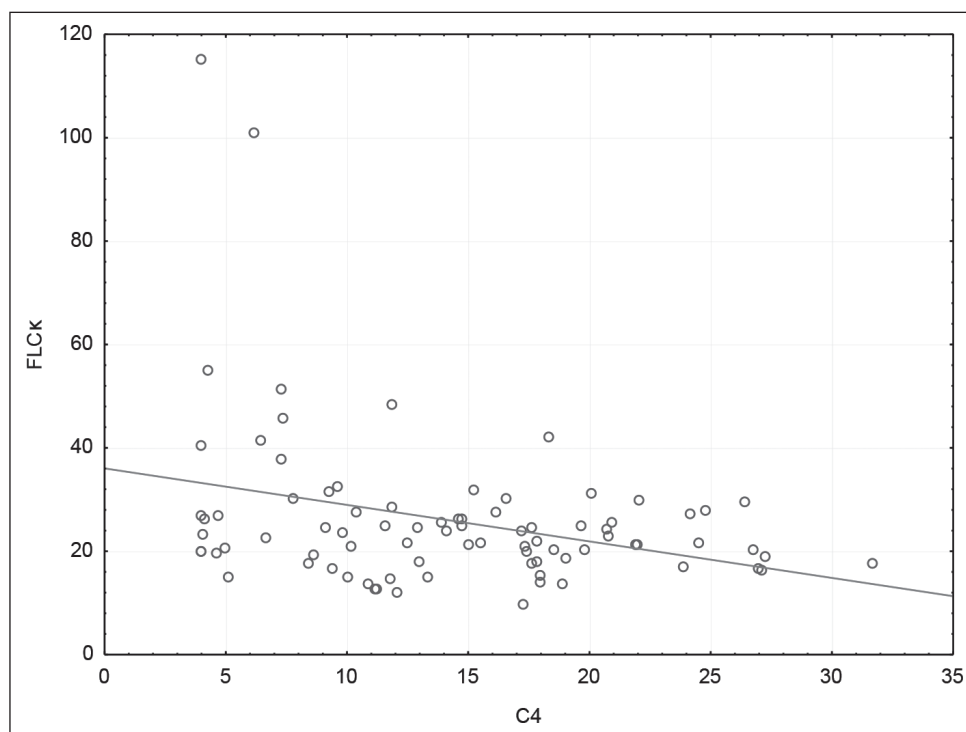
Ryc. 1. Zależność pomiędzy stężeniem FLC κ (mg/L) a mianem przeciwciał anti-dsDNA (IU/ml), $p=0,01$; $r=0,27$.



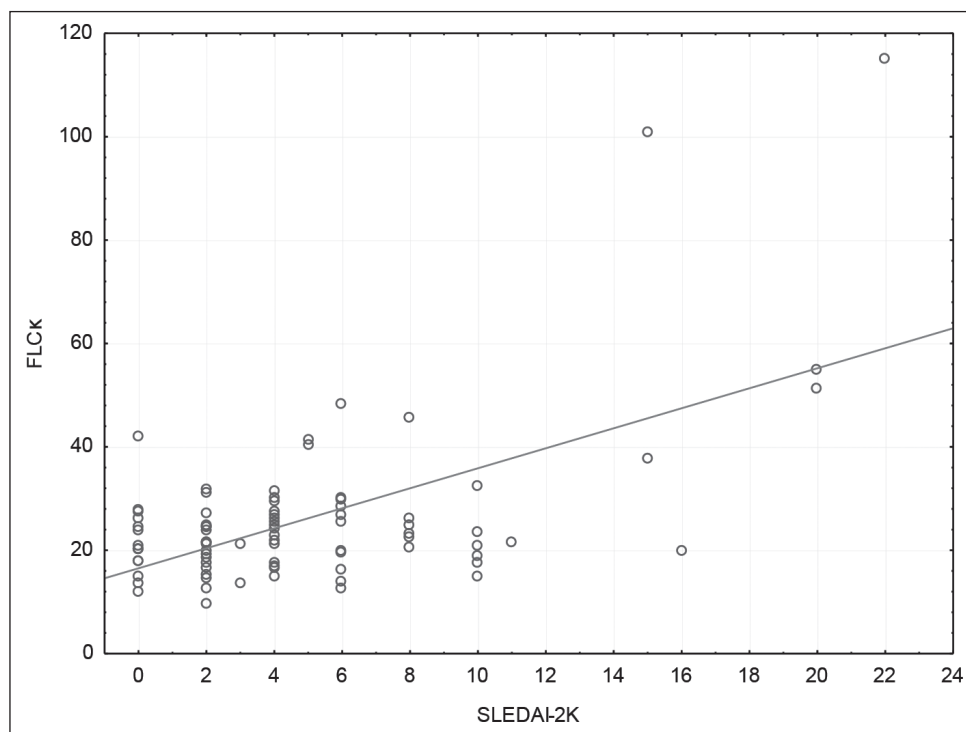
Ryc. 2. Zależność pomiędzy stężeniem FLC κ (mg/L) a składową C3 dopełniacza (mg/dL), $p<0,02$; $r=-0,25$.

u 31 chorych (36,9%), zapalenie stawów stwierdzono u 9 chorych (10,7%), toczniowe zapalenie nerek u 11 chorych (13,1%), objawy hematologiczne u 12 (14,3%), zapalenie naczyń u 9 (10,7%), zapalenie błon surowiczych u 2 chorych (2,4%) oraz objawy neurologiczne u 2 chorych (2,4%). Grupę badaną podzielono także ze względu na aktywność kliniczną i serologiczną choroby na: serologicznie i klinicznie aktywnych (SACA), serologicznie i klinicznie nieaktywnych (SQCQ), serologicznie nieaktywnych i klinicznie aktywnych (SQCA)

oraz serologicznie aktywnych i klinicznie nieaktywnych (SACQ). Za aktywnych serologicznie uznano chorych z dodatnim wynikiem anti-dsDNA lub z poziomem składowych dopełniacza poniżej dolnej granicy normy, natomiast za aktywnych klinicznie uznano chorych z oceną wg skali SLEDAI-2K >0 (nie uwzględniając punktów za anti-dsDNA oraz składowe dopełniacza). Grupę SACA stanowiło 35 chorych (41,7%), SQCQ 15 chorych (17,9%), SQCA 19 chorych (22,6%), SACQ 15 chorych (17,9%).



Ryc. 3. Zależność pomiędzy stężeniem FLC κ (mg/L) a składową C4 dopełniacza (mg/dL), $p < 0,04$; $r = -0,22$.



Ryc. 4. Zależność pomiędzy stężeniem FLC κ (mg/L) a aktywnością TRU mierzona skalą SLEDAI-2K, $p < 0,009$; $r = 0,28$.

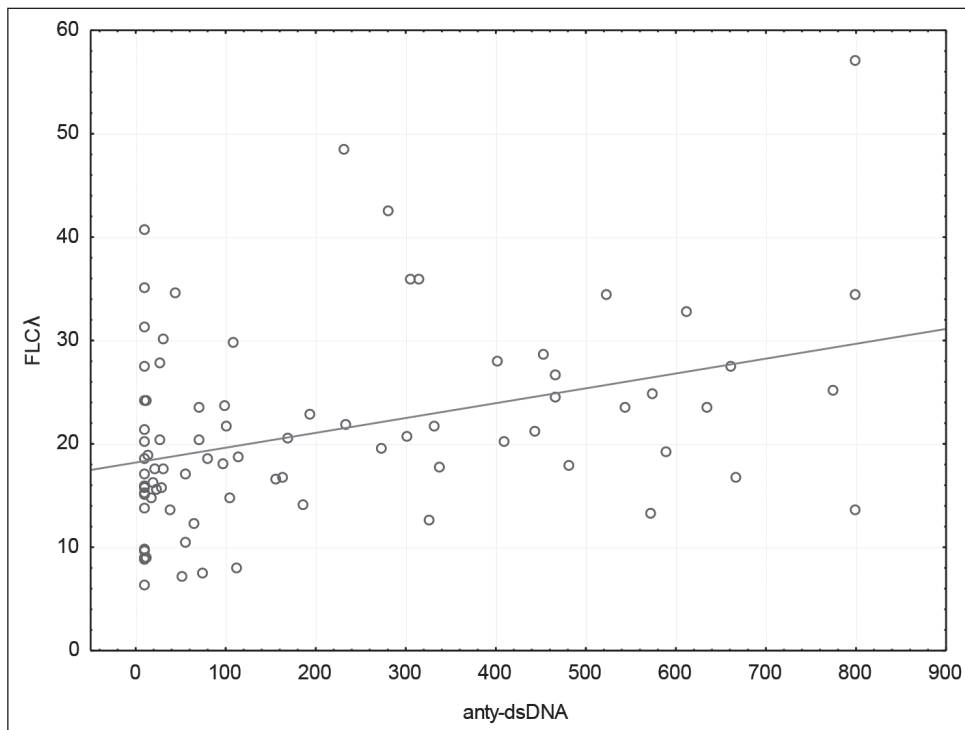
Zgodę na realizację projektu wyraziła Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Medycznego w Lublinie w uchwale nr KE-0254/4/2013.

WYNIKI

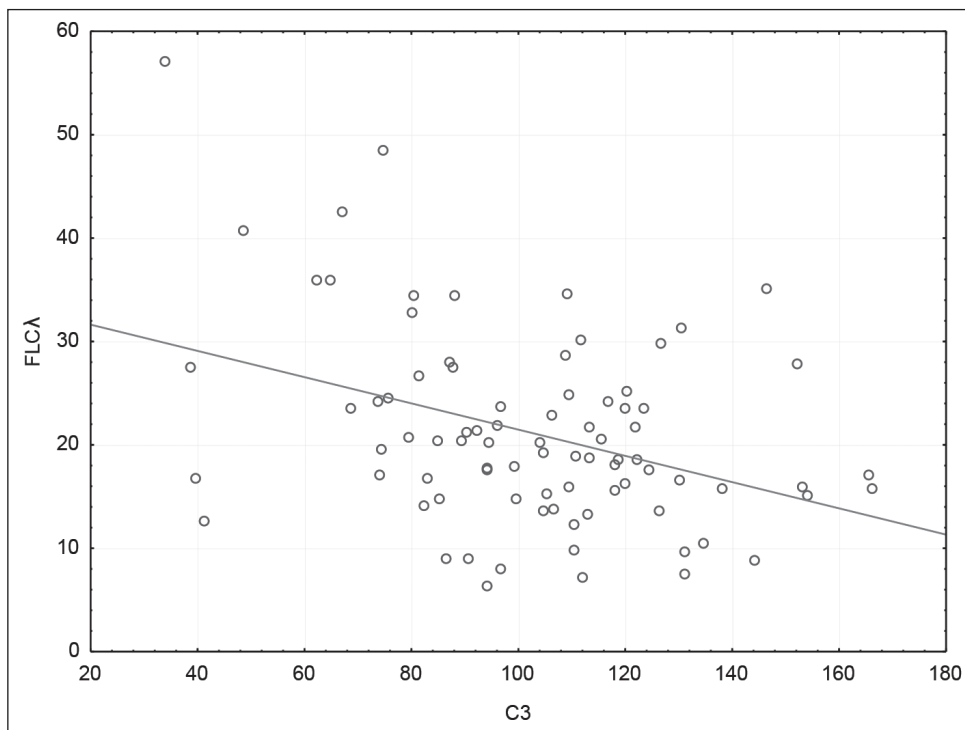
W grupie badanej podwyższone stężenie FLC κ stwierdzono u 60 osób (71,4%), natomiast podwyższone stężenie FLC λ

u 20 osób (23,8%). Stosunek κ/λ wynosił średnio $1,28 \pm 0,43$ i mieścił się w granicach normy. Wybrane parametry oznaczane w grupie badanej przedstawiono w tabeli I.

Stwierdzono istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniem FLC κ a mianem przeciwciał anti-dsDNA ($p = 0,01$; $r = 0,27$) (Ryc.1), składową C₃ dopełniacza ($p < 0,02$; $r = -0,25$) (Ryc.2), składową C₄ dopełniacza ($p < 0,04$; $r = -0,22$) (Ryc.3) oraz aktywnością choroby w skali SLEDAI-2K ($p < 0,009$; $r = 0,28$) (Ryc.4).



Ryc. 5. Zależność pomiędzy stężeniem FLC λ (mg/L) a mianem przeciwciał anti-dsDNA (IU/ml), $p=0,001$; $r=0,35$.



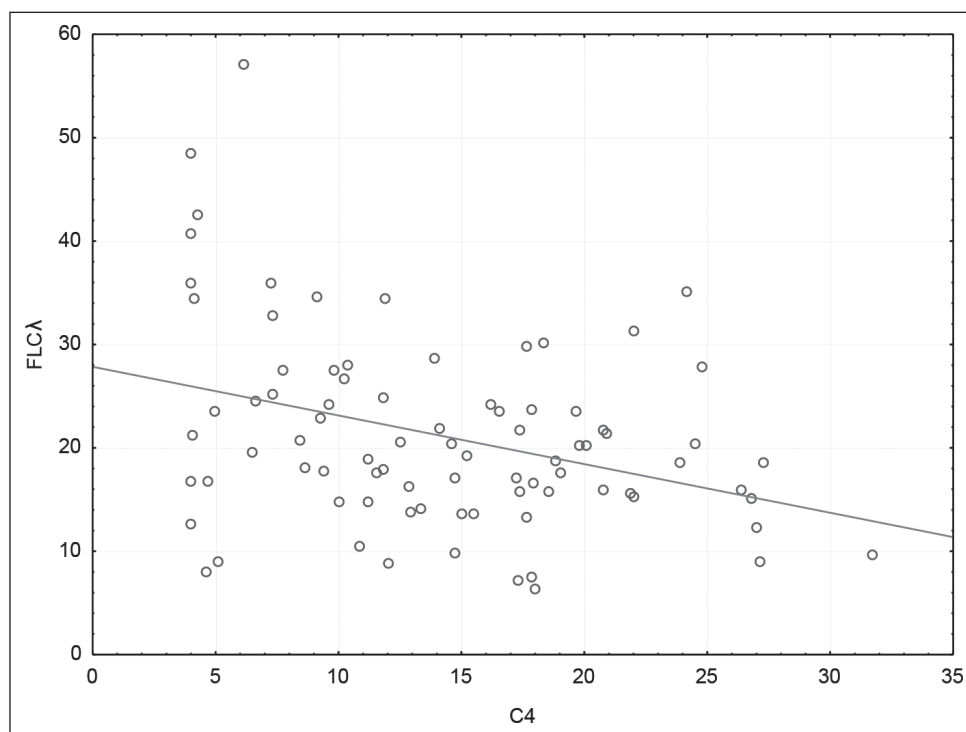
Ryc. 6. Zależność pomiędzy stężeniem FLC λ (mg/L) a składową C3 dopełniacza (mg/dL), $p<0,004$; $r=-0,31$.

Stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy stężeniem FLC λ a mianem przeciwciał anti-dsDNA ($p=0,001$; $r=0,35$) (Ryc. 5), składową C₃ dopełniacza ($p<0,004$; $r=-0,31$) (Ryc. 6), składową C₄ dopełniacza ($p<0,006$; $r=-0,3$) (Ryc. 7) oraz aktywnością choroby w skali SLEDAI-2K ($p<0,001$; $r=0,35$) (Ryc. 8).

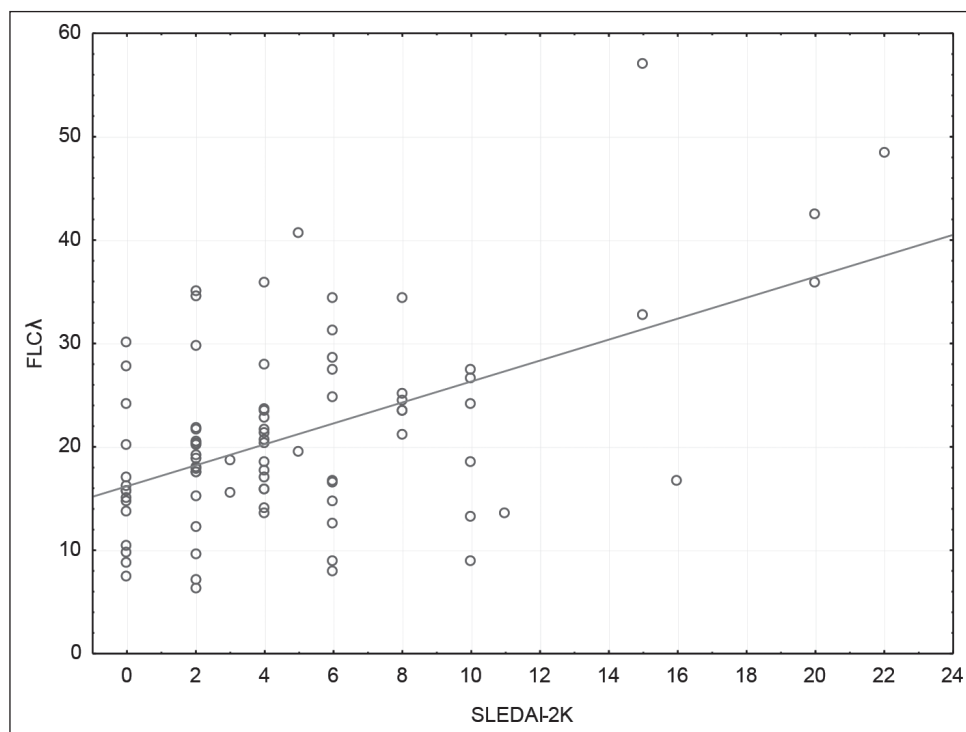
Stwierdzono również istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniem TFLC a mianem przeciwciał an-

ty-dsDNA ($p=0,002$; $r=0,33$), składową C₃ dopełniacza ($p<0,005$; $r=-0,3$), składową C₄ dopełniacza ($p<0,009$; $r=-0,28$) oraz aktywnością choroby w skali SLEDAI-2K ($p<0,001$; $r=0,34$).

Porównano także medianę stężenie FLC κ , FLC λ oraz TFLC z różną manifestacją kliniczną choroby. Stężenie FLC κ oraz TFLC (Tab. II) było istotnie wyższe u chorych z zapaleniem stawów i/lub mięśni ($p=0,016$, $U=171,0$);



Ryc. 7. Zależność pomiędzy stężeniem FLC λ (mg/L) a składową C4 dopełniacza (mg/dL) $p < 0,006$; $r = -0,3$.



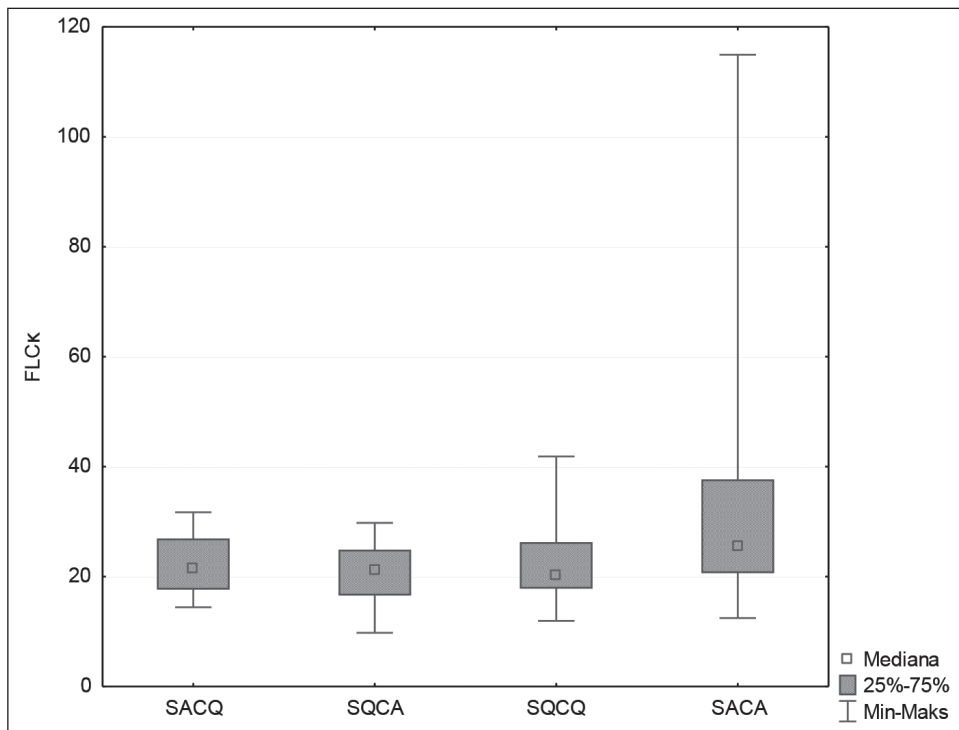
Ryc. 8. Zależność pomiędzy stężeniem FLC λ (mg/L) a aktywnością TRU mierzoną skalą SLEDAI-2K, $p < 0,001$; $r = 0,35$.

($p=0,019$, $U=175,0$) oraz z objawami hematologicznymi ($p=0,028$, $U=260,0$); ($p=0,025$, $U=256$). Natomiast stężenie FLC λ było istotnie wyższe u chorych z zapaleniem stawów i/lub mięśni ($p=0,032$, $U=189,0$) oraz z tendencją do istotności u chorych z objawami hematologicznymi ($p=0,069$, $U=289,0$).

W grupie badanej porównano także medianę stężeń FLC κ , FLC λ oraz TFLC z aktywnością kliniczną i serologiczną choroby. Stwierdzono istotną zależność między stężeniem

FLC κ a kliniczną i serologiczną aktywnością choroby ($p=0,04$, $H=8,33$). Szczegółowa analiza porównawcza wykazała, że różnica dotyczy przede wszystkim podgrupy SQCA i SACA (Ryc. 9).

Stwierdzono także istotną zależność stężenia FLC λ od klinicznej i serologicznej aktywności choroby ($p=0,001$, $H=15,52$). Szczegółowa analiza porównawcza wykazała, że różnica dotyczy przede wszystkim podgrupy SQCA i SACA oraz SQCQ i SACA (Ryc. 10).



Ryc. 9. Zależność pomiędzy stężeniem FLC a aktywnością kliniczną i serologiczną TRU.

Tabela II. Porównanie TFLC w grupie badanej 84 pacjentów w różnych manifestacjach klinicznych choroby.

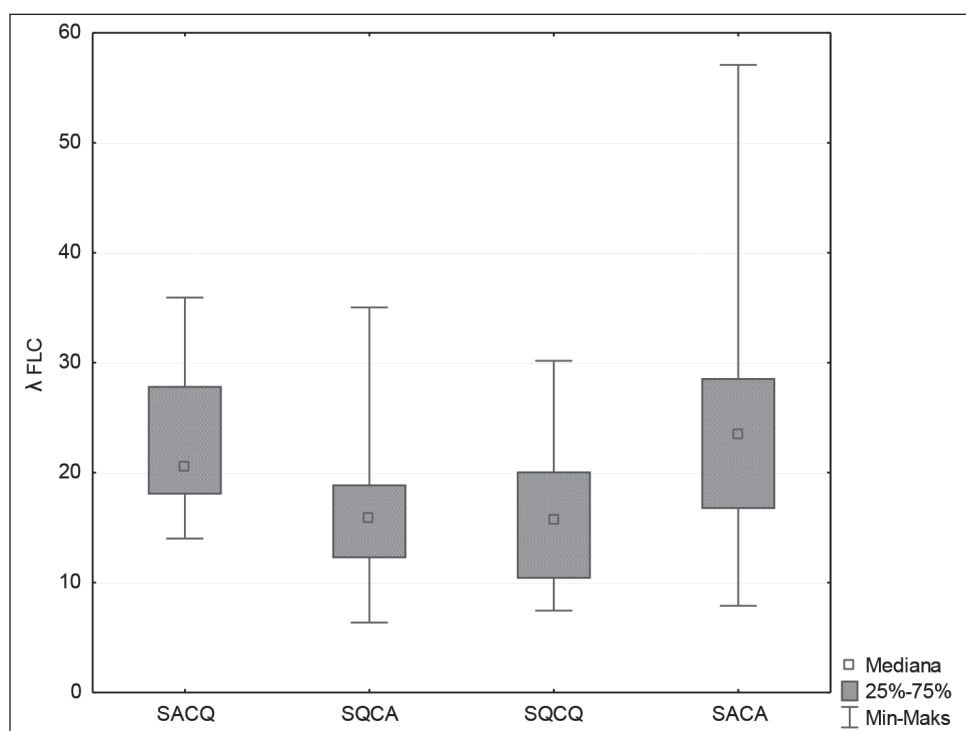
Zmiany narządowe	Stężenie TFLC mediana (zakres)	p
Zapalenie stawów i/lub mięśni (+) n = 9 (-) n = 75	56,6 (25,0–158,0) 41,6 (16,8–163,4)	0,019
Nerkowe (+) n = 11 (-) n = 73	44,3 (16,8–163,4) 41,9 (20,7–158,0)	NS
Hematologiczne (+) n = 12 (-) n = 72	57,4 (21,5–158,0) 41,2 (16,8–163,4)	0,025
Skórne i/lub śluzówkowe (+), n = 31 (-), n = 53	43,7 (21,5–163,4) 41,6 (16,8–87,4)	NS
Zapalenie błon surowiczych (+), n = 2 (-), n = 82	64,6 (46,7–82,4) 41,9 (16,8–163,4)	NS
Neurologiczne (+), n = 2 (-), n = 82	59,1 (30,9–87,4) 41,9 (16,8–163,4)	NS
Zapalenie naczyń (+), n = 9 (-), n = 75	48,4 (24,0–97,5) 41,9 (16,8–163,4)	NS

Stwierdzono istotną zależność między TFLC a kliniczną i serologiczną aktywnością choroby ($p=0,007$, $H=12,23$). Szczegółowa analiza porównawcza wykazała, że różnica dotyczy przede wszystkim podgrupy SQCA i SACA oraz SQCQ i SACA (Ryc.11).

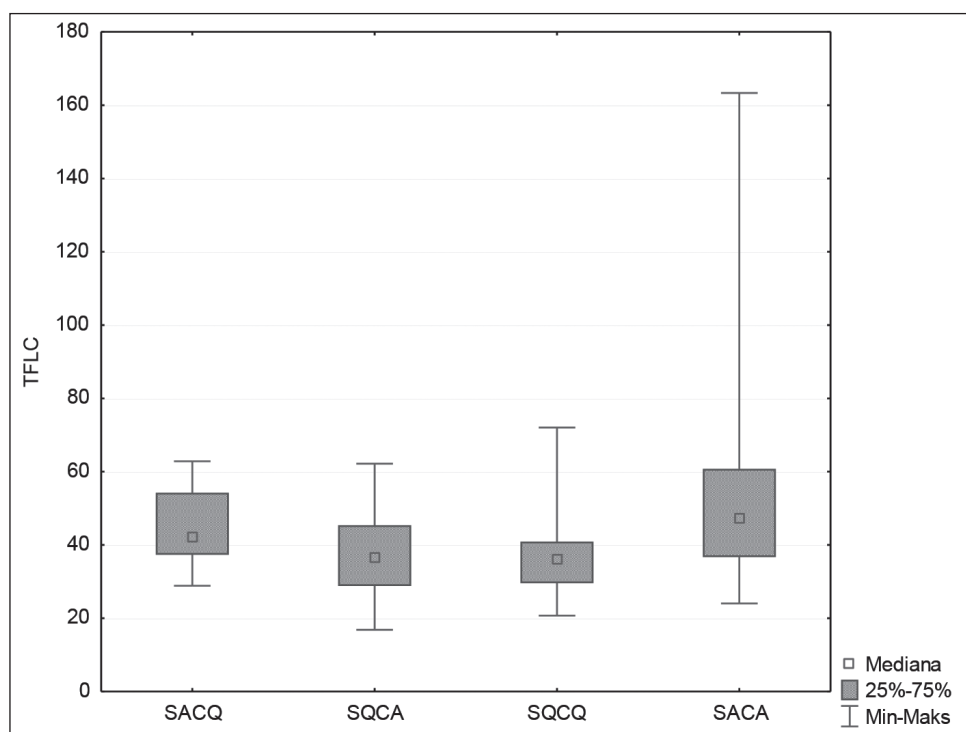
W grupie badanej tylko u 12 pacjentów stwierdzono podwyższone stężenie IgA, co stanowi 14,27% chorych,

natomiast IgG tylko 4 osoby (4,76%), a IgM 7 osób (8,33%).

Przy analizie wyników stwierdzono również istnienie istotnej statystycznie korelacji między stężeniem kolejno FLC κ , FLC λ oraz TFLC a IgA ($p=0,0006$, $R=0,37$); ($p=0,03$, $R=0,34$); ($p=0,004$, $R=0,24$), IgG ($p=0,0000$, $R=0,57$); ($p=0,000002$, $R=0,49$); ($p=0,0000$, $R=0,57$).



Ryc. 10. Zależność pomiędzy stężeniem FLC λ a aktywnością kliniczną i serologiczną TRU.



Ryc. 11. Zależność pomiędzy stężeniem TFCLC a aktywnością kliniczną i serologiczną TRU.

DYSKUSJA

W obecnym czasie, gdy leczenie w TRU ukierunkowane jest na cel [19], a przy istniejących wskaźnikach remisji choroby utrzymanie trwałej remisji jest rzadko spotykane [20], szczególną uwagę przywiązuje się do wczesnego wykrywania zaostrzenia TRU i monitorowania jego aktywności [21]. Poza standardowymi markerami oceny aktywności choroby, takimi jak: składowe C3, C4 dopełniacza, miano anty-dsDNA czy też skale SLEDAI-2K,

BILAG cały czas trwają poszukiwania nowych, niestandardowych markerów. Ostatnio podkreśla się znaczenie oznaczeń FLC w surowicy w monitorowaniu aktywności TRU. Do tej pory oznaczenia te wykorzystywane były głównie w innych dziedzinach medycyny takich jak hematologia czy onkologia.

Zanim dostępne były wysoce czułe testy immunologiczne do oznaczania stężenia FLC w surowicy, niektórzy badacze oceniali zależność między aktywnością TRU

a stężeniem FLC w moczu. Hopper i wsp. zaobserwowali, iż znaczny wzrost FLC w moczu u chorych na TRU poprzedzał o 4–8 tygodni objawy zaostrzenia choroby [22]. Ten sam autor w innej pracy zauważył, że pacjenci z wysoką aktywnością TRU wymagającą leczenia mieli podwyższone stężenie FLC w moczu, które powróciło do normy podczas remisji choroby [23].

Jednak poziom FLC w moczu może być zaburzony przez proteinurię, która występuje u chorych na TRU z zajęciem nerek [5]. Niektórzy autorzy sugerują, że nawet przy wysokim stężeniu FLC w surowicy, wydalanie FLC z moczem może być niewielkie, ponieważ kanaliki bliższe nefronu mogą metabolizować duże ilości FLC [13, 24]. Dlatego też w badaniach własnych stężenie FLC oznaczano w surowicy.

W badaniach własnych podwyższone stężenie FLC κ stwierdzono u 71,4% chorych na TRU natomiast FLC λ u 23,8%. Stężenie FLC κ , FLC λ oraz TFLC istotnie korelowało ze standardowymi markerami aktywności choroby, takimi jak: miano anty-dsDNA, składowe C_3 i C_4 dopełniacza oraz skala SLEDAI-2K.

Również w ostatnich latach ukazało się kilka publikacji na temat zależności między stężeniem FLC w surowicy a aktywnością TRU ocenianą za pomocą standardowych markerów.

Aggarwal i wsp. w grupie 75 pacjentów z TRU wykazali, że poziom TFLC był znacząco wyższy u pacjentów z wysoką aktywnością TRU. Stężenie FLC istotnie korelowało z oceną aktywności choroby wg skali SELANA-SLEDAI [5].

Jolly i wsp. w grupie 77 chorych na TRU również obserwowali podwyższony poziom FLC. Ich stężenie korelowało umiarkowanie z PGA i SLEDAI. Stężenie FLC oraz IL-6 zależało od aktywności TRU [7]. We wcześniej swej pracy Jolly stwierdziła także istotną korelację między stężeniem FLC a mianem anty-dsDNA, składową C_3 i C_4 dopełniacza oraz OB [25].

Draborg i wsp. oceniali grupę 45 chorych na TRU. Poziom FLC κ był podwyższony u 69% chorych na TRU, natomiast FLC λ u 44%. Stężenie sFLC istotnie korelował z wartością skali SLEDAI, mianem anty-dsDNA oraz stężeniem IgG i IgA. Podwyższony poziom FLC wiązał się także z obniżonym stężeniem składowej C_4 dopełniacza oraz z podwyższonym stężeniem CRP [8].

Hrncir i wsp. w grupie 83 pacjentów z TRU stwierdzili także podwyższone stężenie FLC u pacjentów z TRU. Istotna korelacja występowała pomiędzy poziomem FLC a SLEDAI-2K oraz mianem przeciwciał przeciw nukleosomom [9].

Natomiast Chiche i wsp. przebadali 11 pacjentów chorych na TRU, którzy byli leczeni rytuksymabem. Przed leczeniem 70% chorych miało podwyższony poziom FLC, a po terapii stężenie FLC obniżyło się znacząco. Zarówno przed leczeniem jak i po nim stwierdzono istotną korelację między FLC a składową C_3 dopełniacza. Według autorów FLC mogą być dobrym markerem odpowiedzi na leczenie rytuksymabem [6].

Pomimo podwyższonego stężenia FLC κ i λ u chorych na TRU zarówno w badaniach własnych, jak i w badaniach

wymienionych wyżej autorów, stosunek stężeń FLC κ/λ mieścił się w granicach normy. Wskazuje to na poliklonalną aktywację limfocytów w TRU i pozwala odróżnić od gammatii monoklonalnej w której stosunek ten jest zaburzony w wyniku dominacji jednego typu łańcucha lekkiego [13, 17].

Związek między poziomem FLC a aktywnością choroby można tłumaczyć silnym związkiem między nadmierną aktywacją limfocytów B a aktywnością choroby w TRU u ludzi [26], jak również na modelach mysich [27].

Łańcuchy lekkie oraz ciężkie są łączone podczas syntezy immunoglobulin przez limfocyty B, jednak normalnie występuje nadprodukcja łańcuchów lekkich w stosunku do ciężkich, a ich nadmiar jest uwalniany do krwiobiegu jako FLC [28]. Wysoki poziom FLC w TRU można interpretować jako odzwierciedlenie podwyższonej syntezy przeciwciał w tej chorobie, co jest spowodowane nadmierną aktywacją limfocytów B [5].

Jednak jak zauważyli Draborg i wsp. podwyższonemu poziomowi FLC towarzyszyło prawidłowe stężenie IgA, IgG i IgM. Jednocześnie stwierdzili istotną korelację między stężeniem FLC, jak też że IgA i IgG. FLC mają krótki okres półtrwania w krwiobiegu (2–6 godzin), natomiast immunoglobuliny od 5 do 25 dni. Prawdopodobnie FLC lepiej odzwierciedlają aktualną aktywację limfocytów B i produkcję immunoglobulin niż sam pomiar stężenia immunoglobulin. Draborg i wsp. stwierdzili także, że wartości skali SLEDAI nie korelują ze stężeniem immunoglobulin, natomiast korelują istotnie z poziomem FLC. Sugeruje to, iż pomiar stężenia FLC jest lepszym wskaźnikiem aktywności choroby w TRU niż pomiar stężenia immunoglobulin [8, 12].

Hopper i wsp. twierdzili także, że sekrecja immunoglobulin i FLC może być niezależnym procesem, co wskazuje, że limfocyty B są zdolne do wydzielania FLC niezależnie od produkcji przeciwciał [28].

Również w badaniach własnych stężenie IgA, IgG oraz IgM u większości chorych na TRU nie przekraczało górnej granicy normy. Także stwierdzono istotną korelację między stężeniem FLC κ , FLC λ , TFLC a poziomem IgA i IgG. Nie stwierdzono natomiast istotnej korelacji między stężeniem FLC a stężeniem IgM, podobnie jak w pracy Draborg i wsp. [8].

Jolly i wsp. również stwierdzili, że w grupie pacjentów z TRU stężenie FLC korelowało z poziomem IgG [25]. Także Chiche i wsp. zauważył, że stężenie FLC u chorych na TRU przed oraz po leczeniu rytuksymabem istotnie korelowało z poziomem IgG [6].

Wzrost poziomu FLC w TRU można tłumaczyć także rozregulowaniem lub niesprawnością procesu edycji receptora w TRU. Edycja receptora odnosi się do wtórnego przearanżowania genu łańcucha lekkiego immunoglobulin, w którym ciężki łańcuch łączy się z nowym lekkim łańcuchem, co próbuje wywołać tolerancję w autoreaktywnych limfocytach B. Uważa się, że receptor lub edycja łańcucha lekkiego jest podwyższona lub rozregulowana w TRU [5, 29, 30].

W badaniach własnych znacząco wyższe stężenie FLC κ , FLC λ oraz TFLC obserwowano u chorych z zapaleniem stawów i mięśni oraz objawami hematologicznymi.

W badaniach własnych stwierdzono istotną zależność stężenia FLC κ , FLC λ oraz TFLC od klinicznej i serologicznej aktywności choroby. Najwyższe stężenie parametrów badanych występowało w podgrupie pacjentów klinicznie i serologicznie aktywnych, a najniższe w podgrupie klinicznie i serologicznie nieaktywnych.

Również Aggarwal i wsp. zauważyli, że najwyższe stężenie sFLC występowało wśród pacjentów klinicznie i serologicznie aktywnych, a najniższe wśród klinicznie i serologicznie nieaktywnych [5].

Badania własne oraz badania przytoczonych wyżej autorów sugerują, że okresowe oznaczenia stężeń FLC κ i λ w surowicy mogą być pomocne w ocenie aktywności TRU w codziennej praktyce klinicznej.

WNIOSKI

1. U chorych na TRU stosunkowo często występuje istotne podwyższenie stężenia FLC κ i λ .
2. Istnieją istotne zależności między standardowymi klinicznymi i serologicznymi markerami aktywności TRU a stężeniem FLC κ i λ .
3. Stosunek stężeń FLC κ/λ u chorych na TRU pozostaje w granicach normy, co wskazuje na poliklonalny wzrost poziomu FLC.
4. Wzrost stężenia FLC κ i λ prognozuje ryzyko wystąpienia określonych fenotypów TRU (z zapaleniem stawów i mięśni, z objawami hematologicznymi).
5. Oznaczanie stężenia FLC κ i λ może być przydatne w praktyce klinicznej w okresowej ocenie aktywności TRU.

PIŚMIENNICTWO

1. Kyttaris VC, Krishnan S, Tsokos GC. Systems biology in systemic lupus erythematosus: integrating genes, biology and immune function. *Autoimmunity*. 2006;39:705-709.
2. Gladman D.D., Ibenz D. Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. *J. Rheumatol.* 2002;29:288-291.
3. Gordon C, Sutcliffe N, Skan J et al. Definition and treatment lupus flares measured by the BILAG index. *Rheumatology*. 2003;42:1372-1379.
4. Trendelenburg M. Antibodies against C1q in patients with systemic lupus erythematosus. *Springer Semin. Immunopathol.* 2005; 27: 276-285.
5. Aggarwal R, Sequeira W, Kokebie R et al. Serum free light chains as biomarkers for systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(6):891-898.
6. Chiche L, Courmac JM, Mancini J et al. Normalization of serum-free light chains in patients with systemic lupus erythematosus upon rituximab treatment and correlation with biological disease activity. *Clin Rheumatol.* 2011;30(5):685-9.
7. Jolly M, Francis S, Aggarwal R et al. Serum free light chains, interferon-alpha, and interleukins in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23(9):881-888.
8. Draborg AH, Lydolph MC, Westergaard M et al. Elevated Concentrations of Serum Immunoglobulin Free Light Chains in Systemic Lupus Erythematosus Patients in Relation to Disease Activity, Inflammatory Status, B Cell Activity and Epstein-Barr Virus Antibodies. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138753.
9. Hrnčir Z, Drahosova M, Soukup T, Toms J. Free light chains of immunoglobulins in serum as biomarkers of activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:A485-A486.
10. Gumółka I, Dryńska-Lichoń E, Basa J. Ocena przydatności oznaczania w surowicy krwi stężenia wolnych łańcuchów lekkich immunoglobulin w diagnostyce chorych z dyskracjami plazmocytozowymi. *Ann Acad Med Siles*. 2013;67(4):249-255.
11. Korpysz M, Malecha-Jędraszek A, Donica H. Blood serum free light chain concentration vs. Immunofixation results in patients with monoclonal gammopathy. *Curr Issues Pharm Med Sci*. 2012;25(4):430-433.
12. Nakano T, Matsui M, Inoue I et al. Free immunoglobulin light chain: its biology and implications in diseases. *Clin Chim Acta*. 2011;412(11-12):843-849.
13. Usnarska-Zubkiewicz L, Hołojda J, Kuliczowski K. Wolne łańcuchy lekkie w surowicy – znaczenie diagnostyczne i prognostyczne w dyskracjach plazmocytozowych. *Acta Haematol Pol*. 2009;40(2):349-361.
14. Pratt G. The evolving use of serum free light chain assays in haematology. *Br J Haematol*. 2008;141(4):413-22.
15. van der Heijden M, Kraneveld A, Redegeld F. Free immunoglobulin light chains as target in the treatment of chronic inflammatory diseases. *Eur J Pharmacol*. 2006;533(1-3):319-326.
16. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem*. 2002;48(9):1437-1444.
17. Jenner E. Serum free light chains in clinical laboratory diagnostics. *Clin Chim Acta*. 2014;427:15-20.
18. Erdem BK, Davran F, Yilmaz VT et al. The association of serum-free light-chain levels with markers of renal function. *Ren Fail*. 2015;37(6):1057-1060.
19. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):958-967.
20. Wilhelm TR, Magder LS, Petri M. Remission in systemic lupus erythematosus: durable remission is rare. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:547-553.
21. Mosca M, Tani C, Aringer M et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1269-1274.
22. Hopper JE, Sequeira W, Martellotto J et al. Clinical relapse in systemic lupus erythematosus: correlation with antecedent elevation of urinary free light-chain immunoglobulin. *J Clin Immunol*. 1989;9(4):338-50.
23. Hopper JE, Golbus J, Meyer C, Ferrer GA. Urine free light chains in SLE: clonal markers of B-cell activity and potential link to in vivo secreted Ig. *J Clin Immunol*. 2000;20(2):123-1237.
24. Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT et al. Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2004;126(3):348-354.
25. Jolly M, Aggarwal R, Francis S et al. Serum free light chains and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Hematol Rep*. 2010;2(52):45.
26. Sakane T, Suzuki N, Takada S et al. B cell hyperactivity and its relation to distinct clinical features and the degree of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1988;31(1):80-87.
27. Dixon FJ. Murine lupus: a model for human autoimmunity. *Arthritis Rheum* 1985;28:1081-1088.
28. Hopper JE, Papagiannes E. Evidence by radioimmunoassay that mitogen-activated human blood mononuclear cells secrete significant amounts of light chain Ig unassociated with heavy chain. *Cell Immunol* 1986;101(1):122-1231.

29. Dorner T, Farner NL, Lipsky PE. Ig λ and heavy chain gene usage in early untreated systemic lupus erythematosus suggests intensive B cell stimulation. J Immunol 1999;163:1027-1036.
30. Dorner T, Foster SJ, Farner NL, Lipsky PE. Immunoglobulin κ chain receptor editing in systemic lupus erythematosus. J Clin Invest 1998;102:688-694.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Iwona Żychowska

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej
ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin

tel: 81 724 47 90

e-mail: izychowska@op.pl

Nadesłano: 29.11.2017

Zaakceptowano: 15.01.2018

PRACE POGLĄDOWE
REVIEW ARTICLES

ZABURZENIA EPIGENETYCZNE W TOCZNIU RUMIENIOWATYM UKŁADOWYM

EPIGENETIC DISTURBANCES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Magdalena Dryglewska¹, Bogdan Kolarz², Maria Majdan¹¹KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIwersYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA²WYDZIAŁ MEDYCZNY, UNIwersYTET RZESZOWSKI, RZESZÓW, POLSKA

STRESZCZENIE

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest przewlekłą, zapalną chorobą autoimmunologiczną, w przebiegu której dochodzi do wzmożonej aktywacji układu immunologicznego i produkcji autoprzeciwciał. Patogeneza choroby jest bardzo złożona i nie do końca poznana. Zaangażowane w nią są czynniki genetyczne, hormonalne oraz środowiskowe. Do tej pory zidentyfikowano około 30 genów zaangażowanych w patomechanizm TRU. Jednak nie u wszystkich genetycznie predysponowanych osób dochodzi do rozwoju choroby. Zjawisko to może być związane ze zmianami epigenetycznymi zachodzącymi pod wpływem czynników środowiskowych. Zmiany te mogą wpływać na ekspresję genów i są potencjalnie dziedziczne, ale nie prowadzą do zmian w sekwencji nukleotydów. Epigenetyczne dysfunkcje zidentyfikowane w przebiegu TRU prowadzą do zmian w ekspresji genów odgrywających kluczową rolę w utrzymywaniu tolerancji immunologicznej organizmu. Główne mechanizmy zmienności epigenetycznej to: metylacja DNA, modyfikacje białek histonowych, a także imprinting genowy. Główne dysfunkcje epigenetyczne wpływające na patogenezę choroby to hipometylacja limfocytów T CD4+ związana z zaburzeniami regulacji szlaków sygnałowych ERK, hipocetylacja histonów, metylacja lizyny 9 na histonie H3 i reaktywacja nieaktywnego chromosomu X. Ważnym czynnikiem modyfikującym ekspresję genów na poziomie mRNA są zmiany w profilach mikroRNA. U chorych na TRU różne mechanizmy epigenetyczne współdziałają ze sobą nasilając ekspresję bądź wyciszając geny odpowiedzialne za produkcję prozapalnych i przeciwzapalnych cytokin oraz aktywację autoreaktywnych limfocytów B.

SŁOWA KLUCZOWE: epigenetyka, toczeń rumieniowaty układowy, metylacja DNA, modyfikacje białek histonowych, mikroRNA

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory autoimmune disease that results in uncontrolled immune system activation and overproduction of autoantibodies. The pathogenesis of the disease is complex and not fully understood, nevertheless, genetic and environmental factors play an important role. So far, about 30 genes have been identified to be involved in the SLE pathomechanism. However, not all genetically predisposed individuals develop the disease. This phenomenon can be associated with epigenetic changes that occur under the influence of environmental factors. They can affect gene expression and are potentially hereditary, but do not lead to changes in the nucleotide sequence. Epigenetic dysfunctions, identified in the course of the disease, lead to changes in the expression of genes that play a key role in maintaining the body's immune tolerance. Major mechanisms of epigenetic variability are: DNA methylation, histone protein modification, non-coding RNA expression, as well as gene imprinting. The major epigenetic dysfunctions affecting the pathogenesis of the disease are global hypomethylation on CD4+ T cells resulting from ERK signaling pathway regulation, histone hypoacetylation, histone H3 lysine methylation, and reactivation of inactive chromosome X. In lupus patients, various epigenetic mechanisms interact with each other, enhancing the expression or silencing of genes responsible for the production of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and activation of autoreactive B-lymphocytes.

KEY WORDS: epigenetics, systemic lupus erythematosus, DNA methylation, histone protein modification, non-coding RNA expression

Wiad Lek 2018, 72, 1 cz. I, 32-39

WSTĘP

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) to przewlekła, zapalna choroba autoimmunizacyjna, w przebiegu której dochodzi do utraty tolerancji na własne antygeny. Wynikiem tego jest niekontrolowana aktywacja układu odpornościowego, produkcja zapalnych cytokin i dużej liczby różnego rodzaju autoprzeciwciał, a w konsekwencji uszkodzenie tkanek i narządów [1, 2]. Etiologia choroby jest bardzo złożona i wciąż, pomimo licznych trwających wiele lat badań, nie do końca poznana. Bardzo ważną rolę w patogenezie TRU odgrywają uwarunkowania

genetyczne. Dotyczy to szczególnie genów MHC klasy II i III (IRF5, STAT4, BLK, BANK1, PDCD1, MECP2 i TNFSF4) pełniących kluczową rolę w utrzymaniu tolerancji immunologicznej organizmu jak również licznych genów nie związanych z układem zgodności tkankowej HLA [3]. Dotychczas zidentyfikowano około 100 różnych polimorfizmów w obrębie genów zaangażowanych w patogenezę choroby, których występowanie zwiększa prawdopodobieństwo zachorowania. Jednak nie u wszystkich predysponowanych genetycznie osób dochodzi do rozwoju choroby [4]. Przykładem są monozygotyczne

bliźnięta, u których przy jednakowych predyspozycjach genetycznych tylko u jednego dochodzi do rozwoju objawów klinicznych TRU [5]. Zjawisko to powiązane ze zmianami w ekspresji genów zachodzącymi pod wpływem czynników środowiskowych.

Opisywaniem tych zjawisk oraz mechanizmów, poprzez które środowisko zewnętrzne wpływa na odczyt DNA zajmuje się epigenetyka. Jest to stosunkowo nowa i dynamicznie rozwijająca się dziedzina nauki zajmująca się wszystkimi modyfikacjami w ekspresji genów, które nie wynikają ze zmian w sekwencji nukleotydów. Klasycznymi przykładami zjawisk regulacji epigenetycznych u ssaków jest np. wyciszenie jednego z chromosomów X u samic, podczas gdy drugi jest aktywnie transkrybowany, „imprinting genowy” czyli wyciszenie jednego z alleli poszczególnych par genów, jak również zjawisko „remodelingu chromatyny”, które jest niezbędne zarówno w procesach transkrypcji, jak i replikacji DNA [6–8].

Modyfikacje epigenetyczne zmieniają odczyt DNA w sposób dynamiczny i przejściowy, zwykle krótkotrwałe, ale mogą być dziedziczne [9]. Istnieją liczne obserwacje potwierdzające możliwość międzypokoleniowego przenoszenia znaczników epigenetycznych determinujących określone cechy u potomków. Jedną z pierwszych i bardzo obrazowych była obserwacja stwierdzająca zwiększoną częstość występowania cukrzycy, otyłości, nadciśnienia tętniczego oraz upośledzonej funkcji nerek u dzieci i wnuków matek będących w ciąży podczas wielkiego głodu w Holandii w okresie od listopada 1944 r. do maja 1945 r. Obserwacja ta wskazuje na wpływ odżywiania na ekspresję genów u rozwijającego się płodu. Z kolei fakt, iż zmiany te były obserwowane również u wnuków sugeruje wpływ niedożywienia na zawiązki komórek rozrodczych, które zostają przystosowane do przetrwania w niekorzystnych warunkach środowiska [10, 11].

Na skutek działania czynników środowiska zewnętrznego, cały zbiór modyfikacji DNA i białek histonowych regulujący ekspresję genów, nazywany epigenomem, podlega ciągłym i dynamicznym zmianom. Ekspozycja na niekorzystne czynniki, takie jak: infekcje, stres emocjonalny, niedożywienie, promieniowanie UV, zanieczyszczenie środowiska czy działanie metali ciężkich oraz trucizn prowadzi do modyfikacji w epigenomie i skutkuje zmianami w ekspresji genów [12]. Głównymi mechanizmami epigenetycznej regulacji genów są: metylacja DNA, enzymatyczne modyfikacje białek histonowych, takie jak: metylacja, acetylacja, fosforylacja, ubikwitynacja, suomylicacja oraz niekodujące RNA [13].

Za główne dysfunkcje epigenetyczne wpływające na patogenezę TRU uważa się:

- znaczne obniżenie metylacji DNA na limfocytach T CD4+, która jest wynikiem zaburzeń regulacji szlaku sygnałowego kinazy ERK,
- hipoacetylację histonów H3 i H4,
- metylację lizyny 9 na histonie H3,
- reaktywację nieaktywnego chromosomu X,
- zaburzenia w profilach miRNA zmieniające ekspresję genów na poziomie mRNA.

U chorych na TRU różne mechanizmy epigenetyczne współdziałają ze sobą nasilając ekspresję bądź wyciszając geny odpowiedzialne za produkcję prozapalnych i przeciwzapalnych cytokin oraz aktywację autoreaktywnych limfocytów B [14].

ZABURZENIA METYLACJI DNA W PATOGENEZIE TRU

Metylacja DNA uważana jest za najważniejszy mechanizm modyfikujący ekspresję genów. Jest również jedną z najlepiej poznanych i najtrwalszych modyfikacji epigenetycznych. Polega ona na przyłączeniu trwałym, wiązaniem kowalencyjnym reszty metylowej (-CH₃) do zasady azotowej w nici DNA. Metylacji ulega głównie cytozyna w pozycji węgla C5' w efekcie czego powstaje 5-metylocytozyna. W proces zaangażowana jest grupa enzymów zwanych metylotransferazami DNA (DNMT). Dwie z nich DNMT3a i DNMT3b uczestniczą w metylacji DNA *de novo*, przyłączając grupę -CH₃ do niemetylowanego wcześniej DNA, natomiast DNMT1 odtwarza wzorec metylacji DNA w procesie replikacji podczas podziałów komórkowych. Inna z metylotransferaz DNA, DNMT2 jest odpowiedzialna za metylację DNA w odpowiedzi na czynniki środowiska, np. stres [15]. Grupa metylowa przyłączana jest do cytozyny w bardzo specyficznych, bogatych w dinukleotyd cytozyna-guanina miejscach, zwanych „wyspami CpG”. Najwięcej takich miejsc znajduje się w regionach promotorowych genów. Przyłączenie grupy metylowej do miejsc promotorowych uniemożliwia czynnikom transkrypcyjnym dostęp do nici DNA oraz rekrutuje białka wiążące metylowane CpG (MBPs), przez co utrudniona zostaje transkrypcja DNA. Głównym celem procesu metylacji jest więc przedtranskrypcyjne „wyciszenie” aktywności genów [16–19]. Oprócz aktywności DNMT w regulacji metylacji DNA biorą również udział enzymy odpowiedzialne za odłączanie grup -CH₃ od DNA – demetylazy DNA (DM).

U chorych na TRU stwierdza się „globalne” obniżenie metylacji [5, 18, 20]. Jest ono wynikiem zaburzeń w aktywności enzymów, to jest: obniżonej aktywności metylotransferaz (DNMT1, DNMT3a i 3b) i zwiększonej aktywności demetylaz oraz obecności inhibitorów metylacji. Na zaburzenia metylacji DNA bezpośrednio wpływają czynniki środowiskowe. Na przykład promieniowanie słoneczne wywołuje u chorych na TRU zaostrzenie choroby. Może być to wynikiem hipometylacji regionów promotorowych genów spowodowanej stresem oksydacyjnym, do którego dochodzi podczas ekspozycji na promieniowanie UV czy trucizny, takie jak: pestycydy, krzemionki, dym papierosowy lub zanieczyszczenie środowiska. Z procesem tym wiąże się zwiększenie aktywności genu GADD45A, którego produkt jest uważany za wskaźnik uszkodzenia DNA [21].

Również dieta uboga w foliany oraz metabolity metioniny, które są donorami grup metylowych może być przyczyną obniżonej metylacji DNA. Także stosowane w leczeniu niektórych chorób leki, takie jak 5-azacyty-

dyna, hydralaza i prokainamid mogą hamować DNMT1, powodując demetylację DNA w komórkach odpornościowych, co prowadzi do rozwoju tocznia indukowanego lekami [12].

Konsekwencją obniżonej metylacji DNA jest nadmierna ekspresja genów zaangażowanych w patogenezę TRU. Zaburzenia te stwierdzone są w komórkach układu immunologicznego i wyrażane na limfocytach T zwłaszcza CD4+, limfocytach B, neutrofilach, komórkach NK oraz innych komórkach krwi obwodowej (PBMK) [22]. Rola zaburzeń w metylacji DNA u chorych na tocznię rumieniowaty układowy została opisana w tabeli I.

Jednym z istotniejszych zaburzeń u chorych na TRU jest hipometylacja regionu promotorowego dla genu IFI44L, którego produkt – białko 44 typu INF, wiąże się ze wzrostem stężenia INF, w tym interferonu typu 1 i stymuluje sygnaturową odpowiedź białek szlaku interferonu (IFIT1, IFIT3, MX1, STAT1, USP18, BST2, TRIM22) [21, 22].

Hipometylacja bądź demetylacja stwierdzana jest również w obrębie miejsc promotorowych genów dla cytokin zapalnych między innymi IL-6, IL-4, IL-10, IL-13, IL-17A, powodując nadekspresję ich produktów. Wzrost stężenia cząstek kostymulujących, takich jak: CD11a, CD70, CD40L na komórkach krwi obwodowej u chorych na TRU również wiązany jest z obniżeniem metylacji w regionach wysp CpG genów dla ITGAL, TNFSF7, TNFSF5. Powoduje to zwiększenie autoreaktywności limfocytów T, aktywację limfocytów B oraz produkcję autoprzeciwciał [21, 22].

Innymi wrażliwymi na metylację genami są geny dla perforyny (PRF1) i białka modulatora elementu odpowiedzi na cAMP (CREMα P1). Nadekspresja PRF1 powoduje wzrost cytotoksyczności limfocytów T wobec monocytów. Z kolei wzrost stężenia CREMα P1 powoduje zahamowanie ekspresji IL-2 i wzrost IL-17 co promuje powstawanie limfocytów T efektorowych [23].

Zmiany poziomu metylacji stwierdzone w genach dla HERV-E, HERV-K (geny dla ludzkich endogennych retrovirusów) wyrażane na PBMK u chorych na TRU powodują wzrost stężenia produktów genów co wiąże się z produkcją autoprzeciwciał (anty-U1-RNP) [24].

Uważa się, że zaburzenia metylacji DNA genów predysponujących do rozwoju choroby mogą być dobrymi markerami rozpoznania TRU. W pracy Zhao i wsp. przebadano poziom metylacji promotora genu dla IFI44L na dużej grupie chorych na TRU w stosunku do grupy kontrolnej osób zdrowych, a także z zespołem Sjögrena (ZS) i reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS). Stwierdzono, że hipometylacja IFI44L występuje u chorych na TRU zarówno z aktywną, jak i nieaktywną postacią choroby. I jest ona znacząco wyższa u chorych na TRU niż w pozostałych badanych grupach [25].

Jak wykazano w licznych doniesieniach, poziom metylacji regionów promotorowych genów predysponujących do zachorowania na TRU koreluje z aktywnością choroby wyrażaną w skali SLEDAI, jak również z markerami aktywności choroby np. C3, C4. Może więc być rozpatrywany jako potencjalny marker aktywności TRU. Dobrym przykładem jest badanie Coita i wsp., którzy w celu ziden-

tyfikowania *loci* podatności epigenetycznej na toczniowe zapalenie nerek, porównywali zmiany metylacji DNA limfocytów T CD4+ u chorych na TRU z zajęciem i bez zajęcia nerek oraz w kontrolnej grupie osób zdrowych. W pracy zidentyfikowano obniżoną metylację 191 wysp CpG w obrębie 121 genów u pacjentów z zajęciem nerek w przebiegu tocznia. Do najbardziej hipometylowanych należał gen dla kinazy tyrozynowej TNK2 i fosfatazy DUSP5, które defosforylują i hamują szlak sygnalizacji ERK. U chorych z zajęciem nerek w TRU wykazano również silniejszą demetylację w genach regulowanych interferonem, takich jak: CD80, HERC5, IFI44, IRF7, ISG15, ISG20, ITGAX i PARP12. Zidentyfikowano również miejsce hipometylacji CpG10152449 w genie CHST12, które wskazano jako potencjalny marker prognostyczny toczniowego zapalenia nerek [26].

ZABURZENIA W MODYFIKACJI HISTONÓW W TRU

Drugim ważnym mechanizmem epigenetycznej zmienności jest posttranslacyjna modyfikacja białek histonowych. Polega na przyłączaniu różnych grup: acetylowych, metylowych, fosforylowych, sumoylowych czy ubikwitynowych do tzw. ogonków białek, wchodzących w skład histonów, na których nawinięta jest nić DNA. W obrębie histonów zidentyfikowano istnienie ponad 100 różnych modyfikacji, które zmieniają odczyt informacji i nazwane są „kodem histonowym” [11, 27, 28]. Znakowanie histonów, które są wysoce konserwatywnymi białkami, mediowane jest przez liczne enzymy. Za proces acetylacji i deacetylacji, któremu podlega głównie lizyna, odpowiadają – acetylotransferazy histonowe (HATs) i deacetylazy histonowe (HDACs), za proces metylacji i demetylacji – K-metylotransferazy (KMTs) i K-demetylazy (KDMs) [28].

Zaburzenia w ekspresji genów wynikające ze zmian w modyfikacji białek histonowych, które zostały zidentyfikowane u chorych na TRU, to głównie metylacja i acetylacja lizyny na histonie 3 i 4. Uważa się, że zaburzenia te mają znaczący udział w patogenezie choroby [21, 22, 25–28].

Zmiany ładunku elektrycznego w obrębie nukleosomu (oktamer białek histonowych z nawiniętą nicią DNA) spowodowane metylacją czy acetylacją białek histonowych wpływają na konformację chromatyny jądrowej, a tym samym zmieniają dostępność nici DNA dla czynników transkrypcyjnych. Acetylacja lizyny przeważnie powoduje rozluźnienie chromatyny – powstanie euchromatyny, co umożliwia transkrypcję i ekspresję genów. Natomiast metylacja w zależności od miejsca (pozycji przy węglu – C) metylowanej lizyny oraz od liczby przyłączonych grup metylowych może prowadzić do kondensacji chromatyny (heterochromatyna – niedostępna dla czynników transkrypcyjnych) bądź do jej rozluźnienia [9]. Rola metylacji lizyny histonów rdzeniowych w regulacji transkrypcji została opisana w tabeli II.

U chorych na TRU stwierdza się tzw. „globalną” hiperacetylację histonów H3 i H4 dla genów cytokin (IL-17A, IL-10,

Tabela I. Zaburzenia metylacji DNA u chorych na toczeń rumieniowaty układowy.

Tabela na podstawie [17, 20-23, 26, 41].

Marker metylacji DNA	Populacja komórek	Skutek ekspresji genu docelowego	Effekt kliniczny
Hipometylacja CREMα P1	↑ limfocyty T	Generacja komórek DN T, Regulacja ekspresji cytokin, promowanie fenotypów efektorowych limfocytów T poprzez hamowanie ekspresji IL-2 i nasilenie IL-17	Pozytywna korelacja z aktywnością TRU
Hipometylacja ESR1	↑ PBMC	Zwiększenie sygnalizacji estrogenowej i aktywacja immunologiczna	Pozytywna korelacja z aktywnością TRU
Hipometylacja IFI44L	↑ leukocyty (limocyty TCD4+, BCD19+, monocyty CD14+, neutrofile)	Wzrost poziomu IFN typu I i odpowiedź sygnaturowa (IFIT1, IFIT3, MX1, STAT1, USP18, BST2, TRIM22)	Pozytywna korelacja z zajęciem nerek i aktywnością choroby
Hipometylacja IL-10 i IL-1R2	↑ leukocyty	Zwiększony poziom IL-10, obniżony poziom IL-1 Aktywacja limfocytów B i produkcja autoprzeciwciał	Pozytywna korelacja z aktywnością choroby (SLEDAI)
Hipometylacja IL-6	↑ PBMC	Zwiększony poziom IL-6 Aktywacja limfocytów T i B i indukcja odpowiedzi cytokinowej	Pozytywnie korelacja z uszkodzeniami nerek i zaostreniem TRU, ujemna korelacja z poziomem C3 i C4
Hipometylacja IL-17A i IL-17F	↑ leukocyty	Zwiększony poziom IL-17, zwiększenie produkcji prozapalnych cytokin i chemokin, ↑ rekrutacja neutrofilii	Pozytywna korelacja z aktywnością (SLEDAI) i zajęciem narządów w przebiegu TRU
Hipometylacja IL-4	↑ limfocyty T, komórki NK	Zwiększony poziom IL-4 Zmniejszenie apoptozy limfocytów, dojrzewanie limfocytów B, ekspresja cząsteczek adhezyjnych	Pozytywna korelacja z aktywnością choroby (SLEDAI)
Hipometylacja ITGAL (↑ CD11A /LFA1)	↑ PBMC	Wzrost autoreaktywności limfocytów T	
Hipometylacja TNFSF5 ↑ CD40L	↑ limfocyty T	Wzrost autoreaktywności limfocytów T	Pozytywna korelacja z aktywnością TRU
Hipometylacja TNFSF7 ↑ CD70		Aktywacja limfocytów B i produkcja autoprzeciwciał	Pozytywna korelacja z aktywnością TRU
Hipermetylacja FOXP3 TSDR	↑ PBMC	Obniżona ekspresja Foxp3. Zmniejszenie poziomu komórek Treg	Pozytywna korelacja z aktywnością choroby (SLEDAI)
Hipometylacja PRF 1 (perforyna)	↑ limfocyty T CD8+, CD4+, NK)	Indukcja apoptozy monocytów i makrofagów	
Hipometylacja HERV-E i HERV-K	↑ limfocyty T	Wzrost stężenia produktów białkowych HERV i indukcja produkcji autoprzeciwciał. Wzrost poziomu ekspresji genów sygnatury INF	Pozytywna korelacja z aktywnością TRU (SLEDAI) i obecnością anty-U1 RNP i anty-Sm, limfopenią oraz hipokomplementem,

TNFα), która wyrażona jest na monocytach i limfocytach T i wiąże się z aktywacją transkrypcji i nadmierną produkcją prozapalnych interleukin. Konsekwencją czego jest wzrost autoreaktywności limfocytów T (Th17) (IL-17A), wzmożona aktywacja limfocytów B i nadprodukcja autoprzeciwciał (IL-10) oraz zwiększenie dojrzewania monocytów i produkcja prozapalnych cytokin (TNFα) [3, 14, 21, 23].

Z kolei stwierdzana w przebiegu toczenia deacetylacja H3K18 hamuje transkrypcję genu dla IL-2, co wpływa na obniżenie poziomu IL-2 i zaburzenie równowagi pomiędzy komórkami Treg i T efektorowymi. Deacetylacja ta mediowana jest przez CREMα, który rekrutuje HDAC1 do loci promotora dla IL-2 i wiąże się z aktywnością choroby. Zwiększony poziom CREMα również wiązany jest z występowaniem TRU [14, 21].

Tabela II. Rola metylacji lizyn histonów rdzeniowych w regulacji transkrypcji [za Koblowska M, Archacki R. (<http://docplayer.pl/4279496-Chromatyna-struktura-i-funkcja.html>)].

↓ represja transkrypcji	↑ aktywacja transkrypcji
•H3K9me3 •H3K27me3 •H4K20me3	•H3K4me3 •H3K36me3 •H3K79me3

Tabela III. Zaburzenia w acetylacji i metylacji histonów w przebiegu TRU.

Tabela na podstawie [20, 21, 23, 28, 41].

Marker modyfikacji histonu	Populacja komórek	Skutek ekspresji genu docelowego	Effekt kliniczny
Globalna Hipoacetylacja H3K4	↑ limfocyty T CD4 ⁺		Pozytywna korelacja z nasileniem choroby
Deacetylacja H3K18 w regionie promotorowym IL-2	↑ limfocyty T	Obniżona ekspresja IL-2, zaburzenie hemostazy T reg: T efektorowe	Korelacja kliniczna i związek z TRU
Hiperacetylacja H3K18 IL-17A IL-10	↑ limfocyty T	Zwiększony poziom IL- 17A Zwiększony poziom IL- 10 Aktywuje limfocyty B i produkcję autooprzeciwciał	
Globalna hiperacetylacja H4	↑ monocyty	Stwierdzona w 179 genach wzmożona ekspresja m.in. ERK, IFNα, p38, NFκB, CREB1	
Hiperacetylacja H3, wzmożona ekspresja TNFα	↑ monocyty	Zwiększenie dojrzewanie monocytów i produkcji prozapalnych cytokin	
Hipometylacja H3K27, Zwiększona ekspresja IL- 17A	↑ limfocyty T CD4 ⁺ , CD3 ⁺	Zwiększony poziom IL- 17A Indukcja cytokin i chemokin, rekrutacja neutrofilii	
Hipometylacja H3K27, ITGAL Zwiększona ekspresja CD11A	↑ limfocyty T CD4 ⁺	↑ Autokreatywność limfocytów T	
Hipermetylacja H3K4 Zwiększona ekspresja	↑ PBMC	Zaangażowanie kilku genów kandydujących związanych z patogenezą SLE (takich jak PTPN22, LRP1B)	

Przykładem zaburzeń w ekspresji genów zaangażowanych w patogenezę tocznia jest wyrażająca się na limf T CD4⁺ hipometylacja lizyny 27 na histonie 3 (H3K27) wpływająca na ekspresję genów dla CD11A i IL-17A. Powoduje ona rozluźnienie chromatyny i aktywuje transkrypcję zwiększając ekspresję cząstek kostymulujących, co z kolei prowadzi do indukcji syntezy cytokin i chemokin, rekrutacji neutrofilii oraz wzrostu autoreaktywności limfocytów T [14, 21]. Rolę zaburzeń w modyfikacjach histonu H3 i H4 u chorych na toczeń rumieniowaty układowy opisano w tabeli III. Zaburzenia w acetylacji i metylacji histonów H3 i H4 korelują z aktywnością TRU mierzoną w skali SLEDAI i potencjalnie mogą być wykorzystywane jako markery aktywności tej choroby. Takim kandydatem jest poziom metylacji H3Kme3 dla genu PTPN22 i LRP1B [28].

ZABURZENIA W PROFILACH MICRORNA W PATOGENEZIE TRU

Trzecim ważnym mechanizmem epigenetycznych zaburzeń stwierdzanych w patomechanizmie TRU są zaburzenia w ekspresji genów spowodowane dysfunkcjami w profilach mikroRNA (miRNA). MiRNA to krótkie około 19–23 nukleotydowe nici endogennych RNA. Należą do dużej grupy niekodujących RNA, które pełnią ważną funkcję w posttranskrypcyjnej regulacji genów. Przyłączają się do mRNA w miejscu 5'-UTR na zasadzie komplementarności zasad, prowadząc do wyciszenia ekspresji genu [29]. Jeśli komplementarność ta jest pełna, następuje degradacja transkryptu (mRNA), jeśli zaś komplementarność nie jest całkowita, to przez zablokowanie nici mRNA niemożliwa jest translacja i synteza białka. Wykazano, że miRNA są odpowiedzialne za regulację wielu etapów rozwoju prawidłowo funkcjo-

nujących komórek i tkanek, jak np.: podziały komórkowe, różnicowanie, apoptozę, angiogenezę czy ontogenezę [30, 31]. Profile miRNA są unikatowe i charakterystyczne dla określonych tkanek, a nawet dla poszczególnych etapów rozwoju komórek. Można więc na podstawie wzoru ekspresji miRNA określać stan funkcjonalny komórki [32]. Szacuje się, że regulują one ekspresję około 90% genów kodujących białka i odgrywają kluczową rolę w licznych procesach biologicznych, w tym w utrzymaniu homeostazy immunologicznej [31].

Z uwagi na fakt, że miRNA nie ulegają rozkładowi przez endogenne RNazy i występują w stabilnej formie zarówno w surowicy, jak i w osoczu krwi, są one łatwo dostępnym materiałem. Uważa się, że mogą być doskonałym narzędziem diagnostycznym wykorzystywanym jako marker rozpoznania oraz prognozowania rozwoju wielu chorób, w tym TRU [33, 34].

Proces regulacji ekspresji genów przez miRNA jest jednak dość złożonym mechanizmem, ponieważ jak wykazano, jeden rodzaj miRNA może kontrolować wiele, różnych genów docelowych, jak również jeden transkrypt może być rozpoznawany i kontrolowany przez wiele, nawet do 200 różnych miRNA [21].

Zmiany w profilach miRNA wydają się być silnie związane z rozwojem dysfunkcji immunologicznych występujących we wrodzonej i nabytej odporności. Dzięki rozwojowi badań dokonaniem w ostatnich latach, udało się zidentyfikować niektóre ze zmian w ekspresji miRNA występujące chorobach autoimmunizacyjnych, w tym w TRU czy RZS [11, 35, 36].

Uważa się, że dysregulacje w profilach miRNA stwierdzone u chorych na TRU przyczyniają się do rozwoju choroby. W ich wyniku dochodzi do hiperaktywacji szlaku INF, zwiększenia produkcji prozapalnych cytokin oraz chemokin i zaostrenia procesu zapalnego. Ponadto poprzez inhibicję mRNA dla DNMT-az może dochodzić do obniżenia metylacji DNA [37].

MiRNA hamują ekspresję genów poprzez związanie ich transkryptu, a niedobór miRNA powoduje nadekspresję genu docelowego. Dzieje się tak w przypadku niedoborów: miRNA-150, -3148, -1246, -let7A, które biorą udział w regulacji ekspresji genów dla TL7 i TL9. W wyniku tego dochodzi do zwiększonej syntezy białek receptorów Toll-like (TL7 i TL9), które są nadmiernie wyrażane na limfocytach, co powodują nadmierną reakcję układu odpornościowego na patogeny [38].

Kolejnym miRNA, którego niedobór wiązany jest z patogenezą TRU jest miR-146a. Jest to ujemny regulator szlaku INF. A jego niedobór odpowiada za nieprawidłową aktywację INF typu 1 i odpowiedź białek sygnaturowych. Takimi zależnym od miR-146a białkami szlaku interferonu są STAT1, Traf6, Irak1 [39]. MiRNA-146a bierze także udział w regulacji szlaku sygnałowego NF- κ B i uwalnianiu za pośrednictwem receptora 4 Toll-like (TRL4) cytokin zapalnych [40]. Skutkiem obniżonego stężenia miR-146a jest wzrost produkcji prozapalnych cytokin. W surowicy krwi chorych na TRU stwierdza się obniżone stężenie miR-146a, odwrotnie zaś w moczu, gdzie poziom miR-146a wzrasta

i, jak wykazano, zjawisko to związane jest z szybkością filtracji kłębuszkowej [41].

Podobną zależność obserwuje się w stężeniach miRNA -155. To miRNA uczestniczy w różnicowaniu limfocytów T, polaryzacji T do Th2 i tworzeniu przeciwciał oraz generacji INF γ . W większości badań stwierdza się obniżone stężenie miR-155 w surowicy krwi chorych na TRU. Z kolei zwiększone stężenie w moczu wiązało się z białkomoczem i większą aktywnością choroby. Uważa się, że pomiar stężenia miR-155 i -146a mogą stanowić użyteczny marker pomocny w diagnostyce TRU, ocenie jej aktywności a także odpowiedzi na zastosowane leczenie [21, 41].

Obniżony poziom ekspresji miRNA-125a wykrywany w przebiegu tocznia na aktywowanych limfocytach T CD4⁺, powoduje zwiększoną ekspresję RANTES – chemokiny (CCL5) odpowiedzialnej za rekrutację leukocytów w miejsce zapalenia. W przeciwieństwie do obniżonego stężenia miRNA-125a w aktywowanych limfocytach T, jego zwiększony poziom stwierdzany był w osadzie moczu u dzieci z aktywnym toczniowym zapaleniem nerek i korelował z wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (GFR) [41].

Innym przykładem obniżonej ekspresji genów dla miRNA u chorych na TRU są miRNA-23b i miRNA-30a. Konsekwencją ich niedoborów jest represja Blimp-1, co wiąże się ze wzrostem różnicowania komórek plazmatycznych i produkcją autoprzeciwciał [39].

Z kolei zaburzenia w profilach miRNA związane ze zwiększeniem ich stężenia, powodują obniżoną ekspresję regulowanych przez nie genów. Na przykład wzrost ekspresji miRNA-21, -148a oraz -126, które są komplementarne do mRNA dla DNMT1 i blokują translację tego enzymu, powodując jego niedobory, a w konsekwencji przyczyniając się do hipometylacji DNA. Podobnie miRNA-29b, który jest inhibitorem aktywności DNMT3a i DNMT3b [15, 37]. Mechanizm ten jest szczególnie istotny w przypadku patologii TRU, gdzie jako jedno z najważniejszych zaburzeń epigenetycznych wymienia się tzw. "globalne" obniżenie metylacji, przez co dochodzi do nadmiernej aktywacji wielu genów wrażliwych, między innymi CD70, PDCD4, IFA1 przyczyniających się do rozwoju choroby [37, 39, 41].

PODSUMOWANIE

U chorych na TRU stwierdza się liczne zaburzenia w ekspresji genów zaangażowanych w patogenezę choroby. Przypuszczalnie wynikają one ze zmian w epigenomie komórek układu immunologicznego. Odkrycia ostatnich lat przyniosły szybki rozwój badań, dzięki którym udało się zidentyfikować szereg zaburzeń epigenetycznych odgrywających znaczącą, a być może kluczową rolę w patogenezie choroby. Za główne dysfunkcje uważa się obniżenie metylacji DNA na limfocytach T CD4⁺, związane m.in. z obniżeniem aktywności DNMT-az, "globalną" hipoacetylację histonów, metylację lizyny 9 na histonie H3 oraz reaktywację genów nieaktywnego chromosomu X, jak również zaburzenia w profilach miRNA. Mechanizmy te współdziałają ze sobą, przyczyniając się do rozwoju choroby.

Jak wykazano w licznych pracach, zmiany w poziomach metylacji DNA oraz w modyfikacjach białek histonowych

dla poszczególnych genów, a także zmiany w profilach miRNA ściśle wiążą się z aktywnością choroby – mogą więc być w przyszłości wykorzystywane jako czułe wskaźniki aktywności TRU. Uważa się, że podobnie jak przeciwciała anty-ds-DNA, mogą być pomocnym markerem prognostycznym w przewidywaniu zaostrzeń choroby, jak również zajęcia narządów w przebiegu TRU.

Epigenetyczne zmiany w odczycie genów zachodzą pod wpływem czynników środowiska i zwykle i są odwracalne, dlatego też mogą stać się ważnym celem terapeutycznym. Jako leki epigenetyczne rozpatrywane są inhibitory demetylacji DNA, blokery deacetylacji, np. trichostatyna A (TSA), kwas suberanilohydroksamowy (SAHA) i kwas 4-fenylomasłowy, givinostat oraz anty-miRNA. Obecnie jednak ze względu na złożoną patogenezę choroby, dużą liczbę zaangażowanych genów oraz mnogość epigenetycznych znaczników nie udało się zaproponować skutecznej terapii „epigenetycznej”. Próby takie są z sukcesem podejmowane w leczeniu chorób nowotworowych, jednak w leczeniu tocznia pozostają jak na razie obiecującą perspektywą.

PIŚMIENNICTWO

- Majdan M. Wytyczne/zalecenia. Toczeń rumieniowaty układowy. *Reumatologia*. 2016;1:26-35.
- Tsokos GC. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365:2110-2121.
- Meroni PL, Penatti AE. Epigenetics and systemic lupus erythematosus: unmet needs. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50:367-376.
- Deng Y, Tsao BP. Updates in Lupus Genetics. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19:68.
- Javierre BM, Fernandez AF, Richter J et al. Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in systemic lupus erythematosus. *Genome Res*. 2010;20:170-179.
- Valley CM, Willard HF. Genomic and epigenomic approaches to the study of X chromosome inactivation. *Curr Opin Genet Dev*. 200;16:240-245.
- Li B, Carey M, Workman JL. The role of chromatin during transcription. *Cell*. 2007;128:707-719.
- Groth A, Rocha W, Verreault A, Almouzni G. Chromatin challenges during DNA replication and repair. *Cell*. 2007;128:721-733.
- Oppermann U. Why is epigenetics important in understanding the pathogenesis of inflammatory musculoskeletal diseases. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:209.
- Barker D, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth M. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989;298:564-567.
- Kolarz B, Majdan M. Epigenetic aspects of rheumatoid arthritis: contribution of non-coding RNAs. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46:724-731.
- Somers EC, Richardson BC. Environmental exposures, epigenetic changes and the risk of lupus. *Lupus*. 2014;23:568-576.
- Zufferey F, Williams FM, Spector TD. Epigenetics and methylation in the rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2014, 43, 692-700.
- Relle M, Foehr B, Schwarting A. Epigenetic aspects of systemic lupus erythematosus. *Rheum Ther*. 2015;2:33-46.
- Klose RJ, Bird AP. Genomic DNA methylation: The mark and its mediators. *Trends Biochem Sci*. 2006;31:89-97.
- Mohan C, Putterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nat. Rev. Nephrol*. 2015;11:329-341.
- Hedrich CM, Tsokos GC. Epigenetic mechanisms in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Trends Mol Med*. 2011;17:714-724.
- Wu H, Zhao M, Tan L, Lu Q. The key culprit in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: aberrant DNA methylation. *Autoimmun Rev*. 2016;15:684-689.
- Bird AP, Wolffe AP. Methylation-induced repression-belts, braces, and chromatin. *Cell*. 1999;99:451-454.
- Hedrich CM, Mabert K, Rauen T, Tsokos GC. DNA methylation in systemic lupus erythematosus. *Epigenomics*. 2017;9:505-525.
- Long H, Yin H, Wang L, Gershwin ME, Lu Q. The critical role of epigenetics in systemic lupus erythematosus and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2016;74:118-138.
- Chen SH, Lv QL, Hu L, Peng MJ, Wang GH, Sun B. DNA methylation alterations in the pathogenesis of lupus. *Clin Exp Immunol*. 2017;187:185-192.
- Hedrich CM. Epigenetics in SLE. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19:58.
- Nakkuntod J, Sukkapan P, Avihingsanon Y, Mutirangura A, Hirankarn N. DNA methylation of human endogenous retrovirus in systemic lupus erythematosus. *J Hum Genet*. 2013;58:241-249.
- Zhao M, Zhou Y, Zhu B et al. IFI44L promoter methylation as a blood biomarker for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1998-2006.
- Coit P, Renauer P, Jeffries MA et al. Renal involvement in lupus is characterized by unique DNA methylation changes in naive CD4+ T cells. *J Autoimmun*. 2015;61:29-35.
- Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature*. 2000;403:41-45.
- Araki Y, Mimura T. The histone modification code in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Mediators Inflamm*. 2017;(2017) Article ID 2608605. <https://doi.org/10.1155/2017/2608605>
- Wienholds E, Plasterk RH. MicroRNA function in animal development. *FEBS Lett*. 2005;579:5911-5922.
- Izzotti A, Calin GA, Arrigo P, Steele VE, Croce CM, De Flora S. Downregulation of microRNA expression in the lungs of rats exposed to cigarette smoke. *FASEB J*. 2009;23:806-812.
- Czimmerer Z, Hulvely J, Simandi Z et al. A versatile method to design stem-loop primer-based quantitative PCR assays for detecting small regulatory RNA molecules. *PLoS One*. 2013;8:e55168.
- Williams A. Functional aspects of animal microRNAs. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65:545-562.
- Duttagupta R, Jiang R, Gollub J, Getts RC, Jones KW. Impact of cellular miRNAs on circulating miRNA biomarker signatures. *PLoS one*. 2011;6:e20769.
- Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci*. 2008;105:10513-10518.
- Wang H, Peng W, Ouyang X, Li W, Dai Y. Circulating microRNAs as candidate biomarkers in patients with systemic lupus erythematosus. *Transl Res*. 2012;160:198-206.
- Castro-Villegas C, Pérez-Sánchez C, Escudero A et al. Circulating miRNAs as potential biomarkers of therapy effectiveness in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNFα. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:1.
- Zhan Y, Guo Y, Lu Q. Aberrant Epigenetic Regulation in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus and Its Implication in Precision Medicine. *Cytogenet. Genome Res*. 2016;149:141-155.
- Teruel M, Alarcón-Riquelme ME. The genetic basis of systemic lupus erythematosus: what are the risk factors and what have we learned. *J Autoimmun*. 2016;74:161-175.

39. Zan H, Tat C, Casali P. MicroRNAs in lupus. *Autoimmunity*. 2014;47: 272-285.
40. Quinn SR, O'Neill LA. A trio of microRNAs that control Toll-like receptor signalling. *Int Immunol*. 2011;23:421-425.
41. Wang Z, Chang C, Peng M, Lu Q. Translating epigenetics into clinic: focus on lupus. *Clin Epigenetics*. 2017;9:78.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Magdalena Dryglewska

Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej,
ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

tel: 81 7244791

e-mail :magda.dryglewska@umlub.pl,

Nadesłano: 29.11.2017

Zaakceptowano: 15.01.2018

TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY Z WTÓRNYM ZESPOŁEM ANTYFOSFOLIPIDOWYM – PROBLEMY DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME - DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROBLEMS

Zbigniew Zdrojewski

KATEDRA I KLINIKA CHOROŃ WEWNĘTRZNYCH, CHOROŃ TKANKI ŁĄCZNEJ I GERIATRII GDAŃSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO, GDAŃSK, POLSKA

STRESZCZENIE

Rozpoznanie zespołu antyfosfolipidowego (APS) u chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU) może być trudne i w związku z tym niedoszacowane. Jako regułę należy przyjąć oznaczanie przeciwciał przeciw fosfolipidowym (aPL) u każdego chorego na TRU. Rozpoznawalność APS w przyszłości, z pewnością poprawi wprowadzenie nowych kryteriów klasyfikacyjnych tego zespołu. Dotychczas obowiązujące zostały ustalone w 1998 roku w Sapporo, a następnie zmodyfikowane w 2006 roku w Sydney. Jawny zespół antyfosfolipidowy można rozpoznać, gdy spełnione jest co najmniej jedno kryterium kliniczne i jedno laboratoryjne. W zmodyfikowanych kryteriach nie ujęto szeregu objawów klinicznych i laboratoryjnych. Zespół antyfosfolipidowy może być pierwotny (pAPS) lub wtórny (wAPS) skojarzony z różnymi schorzeniami autoimmunologicznymi, w tym z TRU. U około 40% chorych na TRU stwierdza się obecność aPL, natomiast mniej niż 40% z nich wykazuje incydenty zakrzepicy. Szacuje się jednak, że APS może rozwinąć się nawet u 50–70% chorych na TRU z obecnymi aPL w czasie 20-letniej obserwacji. Trudności w rozpoznaniu APS u chorych na TRU wynikają z tego, że szereg objawów typowych dla pierwotnego APS występuje również w kryteriach klasyfikacyjnych ACR/SLICC TRU. Pacjenci z TRU i APS/aPL mają zwiększone ryzyko powikłań neuropsychiatrycznych oraz częściej rozwijają przewlekłą niewydolność nerek. Z zajęcie nerek w tym zespole jest dobrze zdefiniowane i charakteryzuje się zakrzepicą potencjalnie wszystkich naczyń nerki. Biopsja nerki jest obowiązkowa w celu przeprowadzenia diagnostyki różnicowej pomiędzy nefropatią toczniową i nefropatią związaną z APS (APSN). Konieczne jest aktywne poszukiwanie zmian typowych dla APSN w biopsji nerek. Częstość występowania APSN u chorych z SLE i aPL określana jest na 11,4% do 39,5%, natomiast w grupie pacjentów SLE-APS, u których wykonano biopsję, uszkodzenie nerek stwierdzano w 67–100%. Wczesne rozpoznanie APS jest kluczowe, gdyż obecność aPL nasila przebieg TRU, a właściwe leczenie zmniejsza śmiertelność i chorobowość tych chorych.

SŁOWA KLUCZOWE: toczeń rumieniowaty trzewny, nefropatia toczniowa, wtórny zespół antyfosfolipidowy, nefropatia związana z zespołem antyfosfolipidowym, diagnoza, leczenie

ABSTRACT

Recognizing the antiphospholipid syndrome (APS) in patients with lupus (SLE) can be difficult and therefore underestimated. Detection of antiphospholipid antibodies (aPL) in each patient with SLE should be done as a rule. Introduction of the new classification criteria of this syndrome will certainly improve the recognition of APS in the future. The Sapporo APS classification criteria (1998) were replaced by the Sydney criteria in 2006. Based on the most recent criteria, classification with APS requires one clinical and one laboratory manifestation. The modified criteria do not include a number of clinical symptoms and laboratory test. Antiphospholipid syndrome can be primary (pAPS) or secondary (sAPS), connected with other autoimmune diseases, such as SLE. In approximately 40% of patients with SLE, aPL is present, while less than 40% of them have episodes of thrombosis. However, it is estimated that APS may develop in up to 50–70% of aPL-positive SLE patients during 20 years of follow-up. Difficulties in the diagnosis of APS in SLE patients result from the fact, that a number of symptoms typical of primary APS also occurs in the ACR/SLICC classification criteria for SLE. Patients with SLE and APS/aPL have an increased risk of neuropsychiatric complications and more often develop chronic kidney disease. Kidney involvement in this syndrome is well defined and is characterized by thrombosis, potentially in every kidney vessel. Renal biopsy is obligatory for differential diagnosis between lupus nephropathy and APS-associated nephropathy (APSN). It is necessary to actively search for changes typical of APSN in kidney biopsy. The incidence of APSN in patients with SLE and aPL is 11.4% to 39.5%, while in the SLE-APS group in which the biopsy was performed, renal damage was found in 67–100%. The diagnosis of APS is crucial because the presence of aPL exacerbates the course of SLE, and the appropriate treatment reduces the mortality and morbidity in these patients.

KEY WORDS: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, secondary APS, APS nephropathy, diagnosis, treatment

Wiad Lek 2018, 72, 1 cz. I, 40–46

WSTĘP

Zespół antyfosfolipidowy (APS – *antiphospholipid syndrome*) jest układową chorobą autoimmunizacyjną charakteryzującą

się stanem nadkrzepliwości skojarzonym z zakrzepicą powstającą przy współudziale przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL – *antiphospholipid antibodies*) lub powikłaniami po-

łożniczymi ściśle zdefiniowanymi. Jest to najczęściej rozpoznawany nabyty defekt białek krwi skojarzony z zakrzepicą. Kryteria klasyfikacyjne jawnego APS zostały ustalone w 1998 roku w Sapporo, a następnie zmodyfikowane w 2006 roku w Sydney. Jawny zespół antyfosfolipidowy można rozpoznać, gdy spełnione jest, co najmniej jedno kryterium kliniczne (zakrzepica naczyniowa, powikłanie położnicze) i jedno laboratoryjne (antykoagulant toczeniowy, przeciwciała przeciwko kardiolipinie w klasie IgG lub IgM, przeciwciała przeciwko β -2-GPI w klasie IgG lub IgM) [1].

W zmodyfikowanych kryteriach nie ujęto szeregu objawów klinicznych i innych przeciwciał poza wyżej wymienionymi. Do objawów tych należą: zapalenie stawów, zmiany zastawkowe w sercu, *livedo reticularis* i inne zmiany skórne, nefropatia towarzysząca aPL, małopłytkowość towarzysząca aPL, niedokrwistość autohemolityczna, zaburzenia w zakresie centralnego układu nerwowego, powikłania płucne i inne. W przypadku stwierdzenia „seronegatywnego” APS dodatkowo należy sprawdzić obecność: przeciwciał przeciwko β -2-GPI w klasie IgA, przeciwciał przeciwko protrombinie (anty PT), przeciwciał kompleksowi fosfatydyloseryna / protrombina (anty PS/PT), przeciwciał aneksynie V, wimentynie i innych [2].

Zespół antyfosfolipidowy może być pierwotny (pAPS) lub wtórny (wAPS) skojarzony z różnymi schorzeniami autoimmunologicznymi: toczeniem rumieniowatym układowym (TRU), reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS), twardziną układową (TU) lub pierwotnym zespołem Sjögrena (PZS). Graham Hughes po raz pierwszy w 1983 roku opisał zespół antyfosfolipidowy u chorych z toczeniem rumieniowatym układowym (TRU), którzy mieli obecne przeciwciała przeciwfosfolipidowe (aPL) i nawracającą zakrzepicę [3]. W badaniu „Euro-Phospholipid” 36,2% chorych miało APS związany z TRU, 5% z zespołem toczeniopodobnym, 5,7% z innymi chorobami tkanki łącznej, natomiast w 53,1% przypadków występował pierwotny APS [4]. Częstość występowania pozaklasyfikacyjnych objawów w 10-letniej obserwacji 1000 chorych na TRU z towarzyszącym APS jest odmienna w porównaniu z chorymi na pierwotny APS: bóle stawów występowały odpowiednio – 31,3% vs. 8,1%, zapalenie stawów – 21,2% vs. 2,1%, *livedo reticularis* – 21,1% vs. 6,9%, padaczka – 6,8% vs. 1,2%, zakrzepica kłębuszków nerkowych – 3,0% vs. 0,2%, zawał mięśnia sercowego – 3,8% vs. 1,2%.

U około 40% chorych na TRU stwierdza się obecność aPL, natomiast mniej niż 40% z nich wykazuje incydenty zakrzepicy. Szacuje się jednak, że APS może rozwinąć się nawet u 50–70% chorych na TRU z obecnymi aPL w czasie 20-letniej obserwacji [5]. Tak jak na TRU, na APS częściej chorują kobiety (K:M; TRU 9:1; wAPS 7:1, pAPS 3.5:1). W obrazie klinicznym APS kobiety częściej wykazują cechy zapalenia stawów i *livedo reticularis*, podczas gdy mężczyźni częściej chorują na zawał mięśnia sercowego, padaczkę i zakrzepicę tętnic kończyn dolnych.

PATOGENEZA ZESPOŁU ANTYFOSFOLIPIDOWEGO

Mechanizm rozwoju zakrzepicy u chorych z obecnymi przeciwciałami przeciwfosfolipidowymi (aPL) nie jest do

końca wyjaśniony. Bierze się pod uwagę wpływ aPL na:

- endogenny system antykoagulacyjny (zaburzenia aneksyny A5; zahamowanie funkcji białka C; zahamowanie antytrombiny);
- wiązanie i aktywację płytek krwi;
- interakcje z komórkami śródbłonna oraz indukowanie ekspresji molekuł adhezyjnych i czynników tkankowych;
- aktywację kaskady dopełniacza.

Ostatnio wykazano również, że aPL aktywują drogę sygnałową mTOR (*mammalian target of rapamycin*) w mózgu, nerkach i innych narządach. Poprzez zewnątrz- i wewnątrzkomórkową aktywację drogi kinazy 3-fosfoinozytoloowej (PI3K) – AKT, droga mTOR reguluje wzrost komórek, ich proliferację i przeżycie, prowadząc do powstania waskulopatii [6]. Szczególną rolę w rozwoju waskulopatii naczyń nerki odgrywają przeciwciała przeciwko β -2-GPI (a β -2-GPI). β -2-GPI składa się z 5 domen. Zwiększone ryzyko rozwoju powikłań zakrzepowych wiąże się z połączeniem przeciwciał z domeną 1. Zachodzi wówczas zmiana konfiguracji β -2-GPI, tj. powstaje konfiguracja „aktywna”, otwarta (*fishhook-like structure*). Domena 1 jest eksponowana na krążące aPL. Wiązanie aPL z β -2-GPI na komórkach śródbłonna, monocytach i płytkach krwi uruchamia drogę sygnałową [7]. Proliferaacja komórek śródbłonna, synteza licznych czynników mitogennych, proliferacja komórek mięśni gładkich naczyń, wzmożona produkcja substancji macierzy i obrzęk podścieliska prowadzi do przerostu warstwy wewnętrznej naczynia i zwężenia jego światła [8].

Procesy infekcyjne i immunizacja u osób predysponowanych genetycznie są patogenetycznie związane z pojawieniem się aPL i wystąpieniem APS, w tym szczególnie ciężkiej postaci katastrofalnego APS (CAPS – *catastrophic antiphospholipid syndrome*). Nadal nie jest jasne, dlaczego tylko niektóre osoby z obecnymi aPL w pewnych sytuacjach rozwijają objawy kliniczne APS. Hipoteza dwóch uderzeń próbuje wyjaśnić te wątpliwości. „Pierwsze uderzenie” to fenotyp prozakrzepowy. Wtórna przyczyna – „drugie uderzenie” – to najczęściej:

- odwodnienie;
- czynniki związane z trybem życia (palenie tytoniu, antykoncepcja hormonalna, dieta);
- długotrwałe podróże (zespół klasy ekonomicznej);
- przebywanie na dużych wysokościach;
- infekcje.

Obecnie szczególnie podkreśla się ważną rolę aktywacji układu dopełniacza w powstawaniu zakrzepicy, powikłań położniczych i mikroangiopatii zakrzepowej.

ROZPOZNANIE APS W PRZEBIEGU TRU

Pacjenci z TRU i APS/aPL mają zwiększone ryzyko powikłań neuropsychiatrycznych oraz częściej rozwijają przewlekłą niewydolność nerek. Wczesne rozpoznanie APS jest kluczowe, gdyż obecność aPL „zaostża” przebieg TRU, a właściwe leczenie zmniejsza śmiertelność i chorobowość tych chorych.

Trudności w rozpoznaniu APS u chorych na TRU wynikają z tego, że szereg objawów typowych dla pierwotnego APS występuje również w kryteriach klasyfikacyjnych ACR/SLICC TRU. Należą do nich: białkomocz, nadciśnienie tętnicze, wysięk opłucnowy, tarcie opłucnowe, bóle stawowe, zmiany zastawkowe w sercu, drgawki, psychoza, upośledzenie pamięci, niedokrwistość hemolityczna, trombocytopenia i inne [5]. Ponadto obowiązujące dotychczas kryteria klasyfikacyjne APS z Sydney 2006 roku są poddawane krytycznej dyskusji i z pewnością ulegną wkrótce zmianie.

Podczas Kongresu EULAR w Madrycie w 2017 roku, Munther A. Khamashta poinformował, że trwają prace zespołu mającego za zadanie ustalenie nowych kryteriów klasyfikacyjnych APS. Silną rekomendacją do tej klasyfikacji uzyskały: nefropatia APS i zmiany zastawkowe w sercu, a ponadto rekomenduje się również takie objawy jak: zakrzepicę żył powierzchownych, *livedo reticularis*, płasawicę, podłużne zapalenie rdzenia kręgowego, seronegatywny APS. Natomiast rekomendacji nie uzyskały drgawki i migrena.

Zmiany w sercu występują w 30–80% przypadków chorych na APS. Stwierdzane są one w przekłatkowej echokardiografii nawet w klinicznej nieaktywnej chorobie z obecnymi przeciwciałami przeciwko dsDNA, kardiolipinie, β -2-GPI i/lub obecnością antykoagulant toczniowego (LA) [9]. Zmiany te charakteryzują się pogrubieniem płatków zastawek (mitralnej, aortalnej) lub sterylnymi, włóknistymi wegetacjami (mogą być miejscem rozwoju IZW). Są one podobne u chorych na TRU i na APS. Waskulopatia drobnych naczyń prowadzi do rozwoju kardiomiopatii i zastoinowej niewydolności serca. Natomiast zakrzepica w tętnicach nasierdziowych wywołuje ostry zespół wieńcowy i inne postacie choroby niedokrwiennej serca [10].

Idiopatyczna plamica małopłytkowa (ITP) jako pierwszy objaw występuje u 20% chorych na APS w późniejszym okresie może objawić się nawet w 30–40% przypadków. Najczęściej obserwuje się trombocytopenia $>50\,000/\text{mm}^3$ a średnia objętość płytki jest obniżona, co świadczy o ich aktywacji [11]. Należy pamiętać, że trombocytopenia nie zabezpiecza przed zakrzepicą. Znacznie rzadziej w APS obserwowana jest autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna.

Zmiany skórne w przebiegu APS mogą przybierać różną postać. Należą do nich: *livedo reticularis* (racemoza), która występuje w 25% przypadków i zlokalizowana jest głównie na kończynach dolnych i górnych oraz tułowi, pseudozapalenie naczyń, *acrocyanosis*, powierzchowne zapalenie żył, martwicze owrzodzenie skóry, martwica palców [2].

Powikłania neurologiczne wynikają przede wszystkim ze zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (najczęściej udar niedokrwienno mózgu, TIA). Dotyczą one od 3% do 20% chorych na TRU i APS [12]. Obecnie proponuje się zaliczyć do kryteriów klasyfikacyjnych objawy wynikające z bezpośredniego wiązania aPL z komórkami nerwowymi (toksyczność), tj. płasawicę i mielopatię. Występować mogą jednakże również inne objawy związane z toksycznością aPL: bóle głowy, migreny, zaburzenia widzenia [13], zespół

podobny do stwardnienia rozsianego, zaburzenia poznawcze [14] i zaburzenia pamięci [15].

Ostateczne różnicowanie nefropatii APS i nefropatii toczniowej jest możliwe jedynie na podstawie biopsji nerek. Należy jednak zaznaczyć, że obowiązuje aktywne poszukiwanie zmian w biopsji nerek typowych dla nefropatii APS: cech mikroangiopatii zakrzepowej, hiperplazji włóknistej wewnętrznej warstwy naczyń z częściową lub całkowitą okluzją naczyń tętniczego, ogniskowego zaniku kory. W pracach retrospektywnych uszkodzenie nerek w pierwotnym APS określone jest na 2,9-9-10% przypadków [16]. W przypadku aktywnego poszukiwania zmian w nerkach typowych dla APS, ich występowanie określono żoną 10–40% przypadków [17]. Inni badacze podają, że zmiany w nerkach w przebiegu pAPS i wAPS występują odpowiednio u 30% i 68% chorych. CAPS dotyczy 0,8% chorych z APS, natomiast nerki są zajęte w 71% [18].

TRUDNOŚCI W ROZPOZNAWANIU „NERKOWEGO” APS

Różne doniesienia co do częstości wykrywanych zmian w nerkach u chorych na APS, są uwarunkowane licznymi ograniczeniami diagnostycznymi. Dotychczas objawy kliniczne uwzględnione w kryteriach klasyfikacyjnych APS nie obejmują zajęcia nerek. Choroba może przez długi okres manifestować się tylko umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym i/lub śladowym białkomoczem, co sprawia, że nie jest rozpoznawana we wczesnej fazie. W pierwotnym APS rzadko wykonuje się biopsję nerki z powodu skąpych objawów świadczących o zajęciu nerek i występujących zaburzeń krzepnięcia krwi. Ponadto w wielu sytuacjach klinicznych brakuje aktywnego poszukiwania przyczyn zmian w badaniu moczu (białkomocz, erytrocyturia). Dotyczy to wszystkich chorób układowych tkanki łącznej, ponieważ często współistnieje choroba podstawowa i wtórny APS [19]. Pamiętać należy, że zmiany w nerkach mogą występować przejściowo i ogniskowo. Dlatego też zmiany zakrzepowe w naczyniach nerek mogą nie być udokumentowane biopsją nerki.

W celu poprawy wykrywalności „nerkowego” APS w każdym przypadku zwężenia tętnicy nerkowej (RAS), które przebiega z nadciśnieniem, powinno wykonać się badania przeciwciał aPL. Jeśli w biopsji nerki występuje mikroangiopatia zakrzepowa, to należy również każdorazowo oznaczyć aPL. Ponadto należy ściśle współpracować z patomorfologiem i dostarczyć mu pełną informację o przebiegu choroby. Natomiast, jak już wspomniano powyżej, kombinacja 2 lub 3 poniższych elementów, powinna dla patologa być wskazówką do podejrzenia wstępowania APS. Do tych objawów morfologicznych należą:

- mikroangiopatia zakrzepowa (TMA – *thrombotic microangiopathy*),
 - hiperplazja włóknista wewnętrznej warstwy naczyń (FIH – *fibrous intima hiperplasia*) z częściową lub całkowitą okluzją naczyń tętniczego,
 - ogniskowy zanik kory (FCA – *focal cortical atrophy*)
- FIH wymaga różnicowania ze zmianami naczyniowymi

Tabela I. Zażęcie nerek w zespole antyfosfolipidowym [13].

Uszkodzenie naczyń	Objawy kliniczne
Zwężenie tętnicy nerkowej (pnia lub głównych rozgałęzień)	Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe (ciężkie)
Zakrzepica/okluzja/stenoza	Zawał nerki (niemy, bolesny, krwimocz)
Nerkowa mikroangiopatia zakrzepowa (złogi fibryny w kapilarach kłębuszka nerkowego, tt. doprowadzających, tt. międzypłatowych)	Nadciśnienie tętnicze, niewydolność nerek (ostra, umiarkowana do ciężkiej), białkomocz (umiarkowany do nerczycowego)
Włóknisty przerost warstwy wewnętrznej naczyń: tt. międzypłatowych; tt. łukowatych nerki, włóknista i włóknisto-komórkowa zakrzepica tętnic i tętniczek; arterioskleroza (atrofia kory)	Umiarkowany białkomocz, przewlekła niewydolność nerek
Zakrzepica żył nerkowych (jedo- lub obustronna)	Zespół nerczycowy; niewydolność nerek (jeśli obustronnie)

Tabela II. Główne zmiany w kłębuszku nerkowym w przebiegu nefropatii APS.

Uszkodzenia ostre	Uszkodzenia przewlekłe
Ekspansja mezangium	Pogrubienie błony podstawnej kłębuszków nerkowych
Mezangioliza	Zanikające komórki (atrofia)
Zapadnięcie kapilar kłębuszka nerkowego	Retrakcja pętli naczyniowych kłębuszka nerkowego
Pofałdowanie błony podstawnej kłębuszków nerkowych	Poszerzenie przestrzeni Bowmana „pseudocysty”
Podwójne okonturowanie i interpozycja mezangium	Niedokrwienna atrofia
Przezierne depozyty podnabłonkowe	Segmentalne i globalne szklwienie kłębuszków nerkowych
Zakrzepy w pętłach naczyniowych kłębuszka	
Zawały w korze nerkowej (zakrzepy, krwawienia)	

w nerkach w przebiegu nadciśnienia złośliwego, układowej twardziny (kryza), rzucawki, natomiast TMA należy różnicować z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHus – *atypical hemolytic-uremic syndrome*) i zakrzepową plamicą małopłytkową (TTP – *thrombotic thrombocytopenic purpura*) i innymi przyczynami [20].

POSTACIE KLINICZNE USZKODZENIA NEREK W PRZEBIEGU PIERWOTNEGO I WTÓRNEGO APS

W przebiegu APS może dochodzić do uszkodzenia każdego kalibru naczynia; od tętnicy nerkowej i jej głównych gałęzi, poprzez naczynia wewnątrznerkowe: międzypłatowe, łukowate, segmentalne, tętniczki doprowadzające, włosniczki kłębuszka nerkowego do żył nerkowych. Podstawową zmianą w tych wszystkich naczyniach jest zakrzepica, złogi fibrynogenu oraz przerost włóknisty warstwy wewnętrznej naczyń segmentalnych, łukowatych i tętniczek doprowadzających [21]. Inne patologie stwierdzane w miąższu nerek są zmianami wtórnymi do uprzednio wymienionych. Najważniejsze zmiany przedstawiono w tabeli I.

NEFROPATIA APS (APSN, APS – ASSOCIATED NEPHROPATHY)

Ta postać uszkodzenia nerek w przebiegu APS ma różnicowany przebieg kliniczny. Najczęściej występuje nadciśnienie tętnicze, niewielki białkomocz do białkomoczu nefrotycznego. Są to więc objawy wspólne dla nefropatii toczniowej i nefropatii APS. APSN może przebiegać z ostrą

niewydolnością nerek (ONN) – wymagającą dializy lub z umiarkowanym uszkodzeniem czynności wydalniczej nerek z progresją do przewlekłej niewydolności nerek (PNN). Zakrzepica tętnic i tętniczek wewnątrznerkowych oraz kapilar pętli kłębuszka jest najbardziej charakterystycznym objawem.

Najlepiej poznanym obrazem APSN jest mikroangiopatia zakrzepowa (TMA – *thrombotic microangiopathy*), występująca w 20% APS [17]. W obrazie histologicznym obecna jest zakrzepica, złogi fibryny w kłębuszkach nerkowych, tętniczkach doprowadzających, tętniczkach płatowych, bez obecności kompleksów immunologicznych i nacieku komórek zapalnych, co zdecydowanie różnicuje APSN i nefropatię toczniową. Jako następstwo zakrzepicy mogą być obecne w miąższu nerki ogniska zawałowe. Rzadko we krwi obwodowej wykrywa się schistocyty. Powyższy obraz przedstawia ostre uszkodzenie miąższu nerek, w którym uczestniczy zaktywowany układ dopełniacza [7]. Konsekwencją powtarzających się zakrzepic i rekanalizacji są nawarstwienia fibrynogenu na błonie podstawnej kłębuszków nerkowych (GBM – *glomerular basement membrane*).

Przewlekłe zmiany w nefropatii APS charakteryzują się stwardnieniem naczyń w wyniku hiperplazji włóknistej warstwy wewnętrznej naczynia (FIH – *fibrous intimal hyperplasia*). W wyniku aktywacji drogi mTORC (*mammalian Target of Rapamycin complex*) dochodzi do proliferacji śródbłonna i miofibroblastów, syntezy białek macierzy i obrzęku podścieliska. Efektem tego jest zwężenie światła naczynia, przebudowa aż do całkowitego zamknięcia światła naczynia. Powoduje to niedokrwienie miąższu nerki, zmiany troficzne oraz włóknienie śródmiaższu.

W nefropatii APS obserwuje się również ogniskową atrofię kory nerek (FCA – *focal cortical atrophy*). Następstwem retrakcji kapilar kłębuszka jest poszerzenie przestrzeni Bowmana i powstawanie pseudocyst. Ogniska FCA położone są podtorebkowo i mają często kształt stożka. Cewki są również zanikowe, wypełnione płynem bogatobiałkowym i eozynofilowymi wałeczkami (*tubular thyroidization*) [21]. Ostre i przewlekłe zmiany stwierdzone w kłębuszkach nerkowych przedstawiono w tabeli II.

NEFROPATIA APS U CHORYCH Z TOCZNIEM RUMIENIOWATYM UKŁADOWYM (SLE-APSN)

Częstość występowania APSN u chorych z SLE i aPL określana jest na 11,4% do 39,5% [22, 23], natomiast w grupie pacjentów SLE-APS, u których wykonano biopsję uszkodzenie nerek (APSN) wynosiła 67–100% [20, 23, 24]. Taktonidou i wsp. oceniają, że TMA występuje w 2/3 przypadkach SLE + APS i u 1/3 chorych SLE + aPL [23].

Szczególnie predysponowani do rozwoju nefropatii APS są pacjenci z obecnością antykoagulantu toczniowego (LA) i przeciwciał przeciw kardiolipinie w klasie IgG (IgG aCL). Inni badacze uważają, że obecność LA oraz przeciwciał przeciwko β -2-GPI jest związana z występowaniem u 20–30% mikrozakrzepów w kłębuszkach nerkowych [25]. Sciascia S. i wsp. wykazali, że spośród 23 kombinacji aPL trzy pozytywne przeciwciała (LA + a β -2-GPI + aPS/PT) mają najsilniejszą wartość predykcyjną w rozpoznawaniu powikłań zakrzepowych u chorych na TRU i APS [18]. W biopsjach nerki stwierdza się zarówno uszkodzenie ostre mięszu nerkowego (TMA), jak również zmiany przewlekłe (FIH), zanikowe i włóknienie śródmięszu. Rutynowe oznaczanie aPL u chorych na SLE oraz wykonywanie biopsji nerki, jeśli pojawi się białkomocz i/lub erytrocyturia/wałeczki erytrocytarne, pozwalają na precyzyjne ustalenie rozpoznania (nefropatia toczniowa i/lub nefropatia APS), stratyfikację chorych i wybór właściwej terapii. Pamiętać bowiem należy, że objawy kliniczne nefropatii toczniowej (LN – *lupus nephritis*) i nefropatii APS są podobne, natomiast leczenie odmienne. Dlatego też trzeba aktywnie poszukiwać w biopsji nerek zmian świadczących o współistnieniu nefropatii toczniowej i APSN.

W badaniu ze Szpitala Karolinska w Sztokholmie przeanalizowano biopsje nerki wykonane u 112 pacjentów na SLE z zajęciem nerek (LN), a ponadto u wszystkich pacjentów oznaczono aCL, LA i a β -2-GPI. Zmiany histologiczne (hPLN) typowe dla APSN wykryto u 16 pacjentów (14,3%). Ich obecność w biopsji nerki związana była z obecnością aCL i częstszym występowaniem HLA-DRB1*13. W grupie pacjentów hPLN częściej występowało nadciśnienie i wyższe było stężenie kreatyniny w surowicy (116 vs. 75 μ mol/l; $p < 0,0001$) [26].

Dotychczasowe badania dotyczące wpływu aPL na przebieg choroby nerek u chorych na SLE (bez rozpoznanej APSN) są sprzeczne. W kohorcie ze Szpitala Klinicznego w Barcelonie nie wykazano różnic w występowaniu nadciśnienia tętniczego, zespołu nerczycowego pomiędzy grupami chorych z SLE i SLE+aPL, natomiast stężenie

kreatyniny w surowicy było wyższe w grupie SLE+aPL w czasie wykonywania biopsji nerki i w okresie dalszej obserwacji [22].

W pracy pochodzącej ze Szpitala Karolinska w Sztokholmie oznaczono aPL w grupie SLE i SLE + LN. Ponadto prospektywnej obserwacji poddano 64 chorych na SLE + LN (52 klasa III/IV, 12 klasa V), średni czas obserwacji wynosił 11,3 roku. Analiza nie wykazała związku pomiędzy przebiegiem LN a obecnością IgG/IgM aCL lub a β -2-GPI lub LA. Poziom aPL był podobny u pacjentów z aktywnym LN i SLE bez LN. Po leczeniu indukcyjnym poziom IgG/IgM aPL obniżył się ($p < 0,005$) u chorych odpowiadających na leczenie, natomiast pozostawał bez istotnych zmian u nieodpowiadających. Wykazano, wyższe stężenie kreatyniny w surowicy chorych na LN z IgG aPL w okresie ostrym choroby i po leczeniu indukcyjnym. W obserwacji odległej takiej zależności nie wykazano [27].

Broder A. i wsp. stwierdzili, że umiarkowany lub wysoki poziom aPL jest związany ze zwiększoną śmiertelnością chorych dializowanych, u których przyczyną krańcowej niewydolności nerek była nefropatia toczniowa. Takiej zależności nie wykazano u chorych z obecnością aPL+ bez LN. Autorzy wnioskują, że obecność aPL przyczynia się do krótszego przeżycia dializowanych chorych z nefropatią toczniową [28]. Przedstawione obserwacje wskazują, że obecność aPL zaostrza przebieg TRU. Pacjenci z TRU i APS/aPL mają krótsze przeżycie, zwiększone ryzyko powikłań neuropsychiatrycznych i częściej rozwijają przewlekłą niewydolność nerek.

Obecnie dyskutuje się nad rolą a β -2-GPI w klasie IgA w rozwoju dysfunkcji śródbrzońki i przyspieszonej miażdżycy u chorych dializowanych. Ponadto obecność tych przeciwciał wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wczesnej utraty graftu i wysokim ryzykiem opóźnionej funkcji przeszczepu [29]. Przyspieszony rozwój miażdżycy u chorych na TRU/APS wynika m.in. z niekorzystnego wpływu aPL na funkcję mitochondrium i nasilania stresu oksydacyjnego [30].

PROFILAKTYKA I LECZENIE CHORYCH NA TRU ORAZ Z APL/APS

Chorzy na TRU, u których obecne są również aPL mają zwiększone ryzyko zakrzepicy i wymagają pierwotnej profilaktyki. Oprócz ogólnie przyjętych zasad obejmujących eliminację czynników ryzyka zakrzepicy i miażdżycy stosowane są niskie dawki aspiryny (100 mg) i hydrochłochina. Ostateczne postępowanie profilaktyczne powinno być uwarunkowane od stratyfikacji ryzyka zakrzepicy. W grupach wysokiego ryzyka zakrzepicy: przedłużającego się unieruchomienia i okresie okołoperacyjnym należy stosować heparynę niskocząsteczkową (LMWH) [5]. Osobnego postępowania wymagają kobiety w ciąży i okresie okołoporodowym [31].

We wtórnej profilaktyce zakrzepicy powszechnie stosowane są antagoniści witaminy K bez lub z niskimi dawkami aspiryny. W zależności od typu zakrzepicy: w przypadku żyłnej zakrzepicy INR powinno być utrzymywane w zakresie 2,0–3,0, natomiast w tętniczej INR powinno powyżej 3,0 [5].

W przypadku nietolerancji heparyny niskocząsteczkowej ma zastosowanie Fondaparinux. Bezpośrednio działające na układ krzepnięcia doustne leki przeciwkrzepliwe (DOAC) powinny być zarezerwowane dla chorych z udowodnioną alergią na aVK lub złą kontrolą antykoagulacji. Badanie RAPS wykazało porównywalną skuteczność przeciwkrzepliwą rywaroksabanu i warfaryny [32]. Badanie ASTRO-APS również potwierdza przydatność w profilaktyce wtórnej APS apiksabanu [33]. Do czasu ukończenia kolejnych prób klinicznych DOAC mają ograniczone zastosowanie w prewencji wtórnej zakrzepicy w APS [34]. W niektórych sytuacjach klinicznych konieczne jest zastosowanie plazmaferezy [35] i terapii rytuksymabem [36].

Chorzy na TRU z aPL powinni prowadzić zdrowy tryb życia, wykazywać umiarkowaną aktywność fizyczną. Zalecane jest przyjmowanie kwasów Omega-3, wyrównanie niedoborów Wit. D, przyjmowanie statyn. Autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych pozostaje nadal w sferze terapii eksperymentalnej [37].

Katastrofalny APS wymaga skojarzonego leczenia (przeciwkrzepliwego, immunosupresyjnego, plazmaferezy, dożylnych immunoglobulin) [38]. W nawrotowej zakrzepicy po transplantacji nerki stosowany był ekulizumab – przeciwciało monoklonalne wiążące składową C5 dopełniacza. Nawrót TMA w nerce przeszczepionej z udziałem układu dopełniacza, wymaga profilaktyki i intensywnego leczenia: profilaktycznej wymiany osocza, heparyny po 6 h od zabiegu, ewentualnie leczenia ekulizumabem, po miesiącu należy powrócić do leków doustnych. W przewlekłej immunosupresji po przeszczepieniu nerki, korzystne działanie w zapobieganiu rozwojowi waskulopatii wykazuje sirolimus – inhibitor mTOR.

Obecnie w każdym przypadku TMA leczeniem pierwszego rzutu jest terapeutyczna wymiana osocza i efektywna antykoagulacja. Podawanie ekulizumabu można rozważyć w „terapii ratunkowej” [38].

Pomimo braku randomizowanych badań, europejskie towarzystwa naukowe EULAR/EDTA-ERA zalecają stosowanie u chorych z SLE-APS: hydrochlorochinę (HCQ), leki przeciwplatekowe i przeciwkrzepliwe oraz immunosupresję. W przypadkach opornych: dożylnie immunoglobuliny, plazmaferezę i rytuksymab [7, 39].

PODSUMOWANIE

Rozpoznanie zespołu antyfosfolipidowego u chorych na tocznię rumieniowatą układową może być trudne i w związku z tym niedoszacowane. Jako regułę należy przyjąć oznaczanie przeciwciał przeciw fosfolipidowych u każdego chorego na TRU. Rozpoznawalność APS z pewnością poprawi wprowadzenie nowych kryteriów klasyfikacyjnych tego zespołu. Nerki są głównym organem zajęтым w pAPS i wAPS (*target organ*). Zajęcie nerek w tym zespole jest dobrze zdefiniowane i charakteryzuje się zakrzepicą potencjalnie wszystkich naczyń nerki. Biopsja nerki jest obowiązkowa w celu przeprowadzenia diagnostyki różnicowej pomiędzy nefropatią toczniową a APSN. Konieczne jest aktywne poszukiwanie zmian typowych dla APSN w biopsji nerek.

Obecność LA i/lub aPL u chorych na TRU pogarsza ich rokowanie i jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu.

Zalecane jest stosowanie hydroksychlorochiny u pacjentów z SLE i aPL nawet bez obecności APS. Niskie dawki aspiryny są użyteczne u pacjentów z wysokim ryzykiem zakrzepicy (np. obecnością trzech aPL). Podstawowym postępowaniem terapeutycznym w APS jest stosowanie warfaryny przez długi czas. W przypadkach opornych i nawracających APS należy stosować terapię skojarzoną (*rescue therapies*): immunoglobuliny *i.v.*, metylprednizolon *i.v.*, rytuksymab, ewentualnie ekulizumab.

PIŚMIENNICTWO

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295-306.
- Cervera R, Piette JC, Font JI et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1019-27.
- Hughes GRV. Hughes syndrome/APS. 30 years on, what have we learnt? *Lupus* 2014;23:400-406.
- Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ et al. Morbidity and mortality in antiphospholipid syndrome during 10-years period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1011-1018.
- Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F et al. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoim*. 2017;70:10-20.
- Canaud G, Bienaime F, Tabarin F et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371:303-312.
- Bienaime F, Legendre C, Terzi F, Canaud G. Antiphospholipid syndrome and kidney disease. *Kidney Int*. 2017;91:34-44.
- Canaud G, Legendre C, Terzi F. AKT/mTORC pathway in antiphospholipid-related vasculopathy: a new player in the game. *Lupus* 2015;24:227-230.
- Mohammed AG, Alghamdi AA, Al-Hoomod IA. Echocardiographic findings in asymptomatic systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol*. 2017;36:563-568.
- Pardos-Gea J, Cortes-Hernandez J, Castr-Marrero J et al. Antibodies to types I and IV collagen and heart valve disease in systemic lupus erythematosus/antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol*. 2017;36:1401-1406.
- Lood Ch, Tyden H, Gullstrand B et al. Decreased platelet size is associated with platelet activation and anti-phospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2017;56:408-416.
- De Amorim LCD, Maia FM, Rodrigues CEM. Stroke in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: risk factors, clinical manifestations, neuroimaging and treatment. *Lupus* 2017;26:529-536.
- Sharma AK, Sitaula S, Thapa P et al. Systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome presenting as seizure disorder and retinopathy. *J IOM*. 2014;36:83-87.
- Coin MA, Vilar-Lopez R, Peralta-Ramirez I et al. The role of antiphospholipid antibodies in the cognitive deficits of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015;24:875-879.
- Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G et al. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med*. 2017;17:257-267.
- Sinico RA, Cavazzana I, Nuzzo M et al. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome: Retrospective analysis of 160 patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1211-1217.
- Pons-Estel GJ, Cervera R. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16:397-403.

18. Sciascia S, Murru V, Sanna G et al. Clinical accuracy for diagnosis of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: evaluation of 23 possible combination of antiphospholipid antibody specificities. *J Thromb Haemost.* 2012;10:2512-2518.
19. Sciascia S, Boldovino S, Schreiber K et al. Antiphospholipid syndrome and the kidney. *Sem Nephrol.* 2015;35:478-486.
20. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G et al. Task force on catastrophic antiphospholipid syndrome (APS) and non-criteria APS manifestation (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus* 2011;20:165-173.
21. Marcantoni C, Emmanuele C, Scolari F. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J Nephrol.* 2016;29:507-515.
22. Silvarino R, Sant F, Espinosa G et al. Nephropathy associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20:721-729.
23. Taktonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical association and long-term outcome. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2569-2579.
24. Rosa RF, Ugolini-Lopes MR, Zeinad-Valim AK et al. Difficult clinical situation in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17:17-29.
25. Erre GL, Bsimcu L, Faedda R et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy (APSN) in patients with lupus nephritis: retrospective clinical and renal pathology study. *Rheumatol. Int.* 2014; 34: 535-541.
26. Gerhardsson J., Sundelin B., Zickert A. et al. Histological antiphospholipid-associated nephropathy versus lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus: an observational cross-sectional study with longitudinal follow-up. *Arthritis Res Ther* 2015;17:109-117.
27. Parodis I, Arnaud L, Gerhardsson J et al. Antiphospholipid antibodies in lupus nephritis. *PLOS ONE* 2016;11 (6):e0158076.
28. Broder A, Mowrey W, Kim M et al. Association between antiphospholipid antibodies and all-cause mortality among end-stage renal disease patients with and without SLE: a retrospective cohort study. *Rheumatology* 2016;55:817-825.
29. Canaud G, Bienaime F, Noel LH et al. Severe vascular lesions and poor functional outcome in kidney transplant recipients with lupus anticoagulant. *Am J Transplant.* 2010;10:2051-2060.
30. Lopez-Pedraza Ch, Barbarroja N, Jimenez-Gomez Y et al. Oxidative stress in the pathogenesis of atherothrombosis associated with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: new therapeutic approaches. *Rheumatology* 2016;55: 2096-2108.
31. Andreoli L, Bertolas G, Agmon-Levin N et al. EULAR recommendations for women's health and management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:476-485.
32. Cohen H, Dore CJ, Hunt BJ et al. Rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (RAPS) protocol: a prospective, randomized controlled phase II/III clinical trial of rivaroxaban versus warfarin in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without SLE.
33. Woller SC, Stevens SC, Kaplam DA et al. Apixaban for the secondary prevention of thrombosis among [atients with antiphospholipid syndrome: study rationale and design (ASTRO-APS). *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22(3):239-247
34. Rosseguier AS, Poeria B, Rieu V et al. Direct oral anticoagulants: an alternative treatment for thrombotic antiphospholipid syndrome? *Lupus.* 2017;26(12):1297-1303
35. Kronbichler A, Brezina B, Quintana LF et al. Efficacy of plasma exchange and immunoadsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017;15:38-49.
36. Wang ChR, Liu MF. Rituximab usage in systemic lupus erythematosus-associated antiphospholipid syndrome: A single-center experience. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46:102-108.
37. Leone A, Radin M, Almarzoqi AM et al. Autologous stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017;16:469-477.
38. Berman H. Rituximab used in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS Registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev.* 2013;76:10-20.
39. Erkan D, Vega J, Ramon G et al. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestation of phospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013;65:464-471.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Zbigniew Zdrojewski

Katedra i Klinika Chorób Wewn., Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk
e-mail: zdroj@gumed.edu.pl

Nadesłano: 29.11.2017

Zaakceptowano: 15.01.2018

REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW JAKO UKŁADOWA CHOROBA TKANKI ŁĄCZNEJ

RHEUMATOID ARTHRITIS AS A CONNECTIVE TISSUE DISEASE

Bożena Targońska-Stępnia

KATEDRA I KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

STRESZCZENIE

Dostępne dane wskazują, że podstawą rozwoju seropozytywnego RZS jest systemowa reakcja autoimmunologiczna, skierowana przeciwko wielu własnym peptydom/białkom, które zostały przekształcone przez określone rodzaje potranslacyjnej modyfikacji. Rozwój i przebieg procesu autoimmunizacyjnego mogą ułatwiać niespecyficzne procesy zapalne zlokalizowane pozastawowo, na przykład w błonach śluzowych jamy ustnej lub układu oddechowego. Choroba rozwija się u osób predysponowanych genetycznie, pod wpływem różnorodnych czynników środowiskowych, umożliwiających uruchomienie procesu autoimmunizacyjnego, a następnie zapalnego. Szczególną rolę w patogenezie RZS odgrywa palenie tytoniu. Charakterystycznym objawem RZS jest zapalenie bony maziowej wielu symetrycznych stawów obwodowych, prowadzące do nieodwracalnego uszkodzenia struktur stawowych i w konsekwencji do niepełnosprawności chorych. Jednak proces zapalny ma charakter układowy, ogólnoustrojowy, dlatego oprócz zapalenia stawów mogą pojawiać się objawy pozastawowe, narządowe lub systemowe, które są niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Objawy pozastawowe związane są z wysoką aktywnością zapalną i immunologiczną RZS. Występują u chorych z najcięższym przebiegiem RZS i przyczyniają się do istotnego skrócenia czasu życia, najczęściej w związku z postępującą miażdżycą i powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Systemowe zahamowanie nieprawidłowej aktywności układu immunologicznego jest podstawą skutecznego leczenia RZS. Obecnie wykorzystywane leki modyfikujące przebieg choroby wpływają na funkcjonowanie różnych elementów układu immunologicznego, w tym limfocytów B i T oraz głównych cytokin odpowiedzialnych za proces autoimmunizacji i zapalenia.

SŁOWA KLUCZOWE: reumatoidalne zapalenie stawów, choroba systemowa, autoimmunizacja, proces zapalny, objawy pozastawowe

ABSTRACT

The available data indicate that seropositive rheumatoid arthritis (RA) develops as a result of systemic, autoimmune reaction directed against a range of „self” peptides/proteins that have undergone specific forms of post-translational modification. The development and progress of autoimmunity may be triggered by non-specific, local inflammatory processes outside the joints, for example in the oral or respiratory mucous membrane. The disease occurs in genetically susceptible individuals under the influence of environmental risk factors that promote autoimmunity and consequently the inflammatory process. Smoking is particularly linked with RA pathogenesis. Synovitis of multiple, symmetrical, peripheral joints is the most typical feature of RA which results in irreversible damage to joints structure and as a consequence in disability of patients. However, the inflammatory process in the course of RA has a systemic, constitutional nature. Therefore, extra-articular symptoms with internal organ involvement may occur additionally to synovitis, what is an unfavorable prognostic factor. Extra-articular manifestations of RA are associated with the high disease activity both inflammatory and immunological. They occur in patients with severe form of the disease and contribute to a significant lifespan reduction. This is usually associated with progressive atherosclerosis and cardiovascular complications. The systemic inhibition of an abnormal immune system activity is the mainstay of the effective RA treatment. The currently used disease modifying antirheumatic drugs affect the activity and function of different constituents of the immune system, including B and T lymphocytes and the main pro-inflammatory cytokines, and contribute to autoimmune and inflammatory processes.

KEY WORDS: rheumatoid arthritis, systemic disease, autoimmunity, inflammation, extraarticular symptoms

Wiad Lek 2018, 72, 1 cz. I, 47-51

WSTĘP

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą autoimmunizacyjną, charakteryzującą się symetrycznym zapaleniem stawów obwodowych, które prowadzi do nieodwracalnych zmian destrukcyjnych stawów. W przebiegu choroby mogą występować objawy pozastawowe, związane z aktywnym procesem zapalnym toczącym się w różnych tkankach i narządach. Podstawą rozwoju RZS jest proces autoimmunizacyjny, który znacząco wyprzedza początek objawów klinicznych choroby.

PROCES AUTOIMMUNIZACYJNY POPRZEDZAJĄCY ROZWÓJ RZS

Obecnie szeroko akceptowana jest koncepcja przedłużonego stanu systemowej autoimmunizacji, który wyprzedza pojawienie się objawów klinicznych RZS [1]. U przeważającej większości chorych na RZS wykrywane są przeciwciała skierowane przeciwko potranslacyjnie zmodyfikowanym białkom/peptydom zawierającym składowe cytrulinowane (ACPA – *anti-citrullinated protein/peptide antibodies*), karbamylowane (ACarPA – *anti-carbamylated protein*

antibodies) bądź acetylowane (AAPA – *anti-acetylated peptide antibodies*) oraz/lub przeciwciała przeciwko fragmentowi stałemu (Fc) immunoglobuliny G (IgG), znane jako czynnik reumatoidalny (RF – *rheumatoid factor*). Wykazanie obecności tych przeciwciał u osób zdrowych ma istotne znaczenie rokownicze, gdyż oznacza wysokie ryzyko rozwoju RZS w przyszłości. Seropozytywność, określana jako obecność tych przeciwciał w surowicy chorych, jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, związanym z cięższym przebiegiem RZS w porównaniu do chorych seronegatywnych. Na podstawie badań retrospektywnych stwierdzono, że seropozytywność obserwuje się nawet na kilkanaście lat przed pierwszymi objawami choroby u około połowy osób, u których w kolejnych latach rozwija się RZS [2]. Dane te dowodzą obecności stanu systemowej, ogólnoustrojowej autoimmunizacji, która jest jednym z pierwszych etapów choroby i wyprzedza na wiele lat rozwój objawów klinicznych RZS. W okresie bezobjawowej autoimmunizacji dochodzi do przełamania tolerancji immunologicznej, czego efektem jest odpowiedź immunologiczna na potranslacyjnie zmienione antygeny [3]. Obserwuje się narastanie miana ACPA, gdy zbliża się jawny klinicznie początek zapalenia stawów, bez narastania ich stężeń w późniejszym okresie. Natomiast RF pojawia się później i nieco rzadziej niż ACPA, jednak częstość występowania RF u chorych na RZS wzrasta wraz z czasem trwania choroby [3].

W grupie osób, u których rozwinął się RZS, w porównaniu do osób zdrowych wykazano w okresie przedobjawowym choroby istotnie zwiększoną ekspresję prozapalnych cytokin i chemokin w surowicy krwi [4]. W grupie osób z artropatią podejrzaną o progresję w kierunku RZS, w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI – *magnetic resonance imaging*) stwierdzono objawy sublinicznego zapalenia stawów [5]. Pomimo że w badaniu histopatologicznym w okresie przedobjawowym RZS nie wykazano typowych cech zapalenia błony maziowej (*synovitis*), wstępne obserwacje wskazują na obecność niewielkich nacieków komórek T, poprzedzających objawy zapalenia stawów [6]. Dane te dowodzą aktywacji układu immunologicznego także na poziomie stawowym, jeszcze w okresie przedklinicznym choroby, wraz z procesem systemowej autoimmunizacji.

CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU RZS JAKO CHOROBY OGÓLNOUSTROJOWEJ

Do rozwoju RZS dochodzi w wyniku złożonego oddziaływania pomiędzy czynnikami genetycznymi i epigenetycznymi oraz środowiskowymi, co prowadzi do uruchomienia procesu autoimmunizacji [1]. Ocenia się, że w około 65% podatność na RZS jest dziedziczona, znanych jest ponad 100 *loci* genów predysponujących do rozwoju choroby [3]. Najlepiej poznana jest zależność pomiędzy występowaniem RZS a częścią HLA-DRB1. Różne allele HLA-DRB1 związane z rozwojem choroby posiadają taką samą, powtarzającą się sekwencję aminokwasów, którą określono jako „wspólny epitop” (SE – *shared epitope*). Obecność alleli SE może mieć

wpływ na przebieg procesu prezentacji antygenów komórkom T zarówno CD4+, jak CD8+ oraz zwiększa ryzyko rozwoju choroby ACPA-pozytywnej. Dane te wskazują na istotną rolę alleli SE w przekształcaniu stanu ACPA-pozytywności do rozwoju klinicznie objawowego RZS [1].

W populacjach z północnej części Europy potwierdzono występowanie alleli o znaczeniu protekcyjnym w odniesieniu do RZS. Stwierdzono, że obecność HLA-DRB1*13 przeciwdziała rozwojowi ACPA-pozytywnego RZS, ale nie działa ochronnie w stosunku do wytwarzania ACPA u ludzi zdrowych. Prawdopodobnie obecność HLA-DRB1*13 wpływa na pobudzenie w grasicy procesu usuwania populacji komórek T reagujących krzyżowo z autoantygienami i antygenami drobnoustrojów [7]. Ochronne działanie przeciwko rozwojowi RZS wykazano także dla HLA-DRB1*03, *07 i *11 [8].

Jednakże ostateczny rozwój objawów klinicznych RZS jest uzależniony od dodatkowego, patogenego wpływu czynników środowiskowych, niezależnych od dziedziczenia, których oddziaływanie na organizm podatny genetycznie może ostatecznie indukować autoimmunizację [8]. Rozważa się istnienie interakcji pomiędzy allelami SE i czynnikami środowiskowymi.

Palenie tytoniu jest uznawane za istotny środowiskowy czynnik ryzyka RZS. U chorych na seropozytywny RZS potwierdzono silny związek pomiędzy allelami SE i paleniem papierosów [1, 3]. Palenie tytoniu poprzez nasilenie ekspresji enzymu peptydylargininowej deiminazy (PAD2), indukuje proces cytrulinacji w błonie śluzowej dróg oddechowych, co powoduje powstawanie cytrulinowanych autoantygenów [9]. Uznaje się, że utrata tolerancji na „własne” peptydy, które uległy potranslacyjnej modyfikacji (cytrulinacji, karbamylacji, acetylacji) może być jednym z mechanizmów patogenetycznych prowadzących do rozwoju RZS.

Badania z ostatnich lat wskazują, że tkanki okołozębowe mogą być miejscem inicjowania autoimmunizacji prowadzącej do RZS. Prawdopodobnie za indukowanie procesu autoimmunologicznego jest odpowiedzialny patogen okołozębowy *Porphyromonas gingivalis*, posiadający enzym PAD, co umożliwia cytrulinację białek. W zmienionych zapalnie tkankach przyzębia stwierdza się podwyższoną aktywność PAD i obecność białek cytrulinowanych, wykrywa się przeciwciała antycytrulinowe. Ponadto stwierdzono, że mikrobiom jamy ustnej chorych na RZS różni się od mikrobiomu ludzi zdrowych, co może mieć znaczenie dla rozwoju albo być konsekwencją choroby [1].

Prawdopodobny jest również wpływ na rozwój RZS hormonów płciowych, szczególnie w powiązaniu z powikłaniami ciąży (stan przedrzucawkowy), wczesną menopauzą (przed 40. rokiem życia), zwiększone jest ryzyko rozwoju choroby w roku po urodzeniu dziecka.

Bierze się również pod uwagę możliwy związek pomiędzy ryzykiem rozwoju RZS oraz czynnikami środowiskowymi, takimi jak: spożywanie kwasów tłuszczowych omega-3 pochodzących z ryb, konsumpcja alkoholu, kawy i herbaty, jednak dane na ten temat nie są spójne. Sugerowanymi czynnikami ryzyka są także: otyłość, spożywanie napojów słodzonych (poprzez indukowanie otyłości, insulinooporności

i zapalenia), częste infekcje (ujawnienie klinicznie objawowej choroby), choroba autoimmunizacyjna tarczycy [3].

Istnieją także inne hipotezy dotyczące patogenезы RZS. W procesie prowadzącym do rozwoju choroby mogą mieć znaczenie [1, 8]:

- nieprawidłowa flora jelitowa (dysbioza), która wywołuje naruszenie równowagi pomiędzy cytokinami pro- i przeciwzapalnymi; mikrobiota jelitowa różni się u chorych na RZS w porównaniu do osób zdrowych, jest mniej zróżnicowana, z ekspansją bakterii z rodzaju *Actinobacteria*; terapia probiotykami może być związana ze zmniejszeniem stężenia cytokin prozapalnych
- upośledzenie funkcjonowania autonomicznych mechanizmów przeciwzapalnych; przed początkiem objawów klinicznych choroby u osób predysponowanych do RZS opisano przyspieszenie spoczynkowej częstości akcji serca; wykazano, że stymulacja nerwu błędnego u ludzi powodowała obniżenie stężenia cytokin [czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α), interleukiny 1 β (IL-1 β), IL-6]; zmniejszenie aktywności układu przywspółczulnego może predysponować do rozwoju RZS
- uraz fizyczny jako czynnik ułatwiający rozwój wczesnych objawów stawowych.

PRZESZTAŁCENIE SYSTEMOWEJ AUTOIMMUNIZACJI DO OBJAWOWEGO KLINICZNIE RZS

Przedstawione dane wskazują, że różne mechanizmy patogenetyczne działające poza tkankami stawowymi mogą odpowiadać za rozwój przedklinicznej, systemowej autoimmunizacji. Rozwój klinicznie jawnej choroby następuje w wyniku działania dodatkowych czynników, powodujących skierowanie procesu autoimmunizacyjnego przeciwko strukturom stawowym.

Wykazano, że takie same antygeny docelowe występują w błonie maziowej stawów i błonach śluzowych, w których doszło do złamania tolerancji immunologicznej, dlatego przeciwciała skierowane przeciwko zmodyfikowanym antygenom śluzówkowym mogą reagować krzyżowo z peptydami maziówki, wywołując zapalenie stawów. Może występować również zjawisko rozszerzania się epitopu, gdy utrata tolerancji na jeden autoantypen w błonie śluzowej może prowadzić do powstawania przeciwciał przeciwko nieco innym antygenom w maziówce stawowej. Kompleksy immunologiczne zawierające cytrulinowane antygeny mają tendencję do odkładania się w błonie maziowej stawów, wywołując stymulację makrofagów i produkcję cytokin prozapalnych [1].

OBJAWY OGÓLNOUSTROJOWE I POZASTAWOWE W PRZEBIEGU RZS

Proces zapalny w przebiegu RZS dotyczy przede wszystkim błony maziowej stawów (*synovitis*), jednak wiele tkanek i narządów poza stawami jest również objętych zapaleniem, szczególnie u chorych z dużą aktywnością i ciężkim przebiegiem choroby, czego konsekwencją może być istotne skrócenie czasu życia, w porównaniu z chorymi

bez objawów pozastawowych. Obecność objawów ogólnoustrojowych i pozastawowych jest związana z obecnością przeciwciał (RF, ACPA) w wysokich mianach oraz podwyższonym stężeniem cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1, IL-6) i parametrów zapalnych (OB, CRP) [10-11]. Według różnych danych z obserwacji klinicznych, w trakcie całego przebiegu RZS objawy pozastawowe występują u 18-40% chorych, w tym ciężkie (związane ze zwiększoną chorobowością i ryzykiem śmierci) u 1,5-21,5%. Mogą rozwijać się na każdym etapie choroby, nawet we wczesnym jej okresie [11]. Objawy pozastawowe dotyczą układu mięśniowo-szkieletowego (np. kości, mięśnie) lub tkanek i narządów wewnętrznych (skóra, oczy, płuca, serce, nerki, naczynia krwionośne, gruczoły ślinowe, centralny i obwodowy układ nerwowy, krwiotwórczy).

Czynnikami ryzyka systemowych i pozastawowych objawów RZS są: wiek, palenie tytoniu, obecność HLA-DRB1, przeciwciał [RF, ACPA lub przeciwiądrowych (ANA – *antinuclear antibodies*)], wysokie wartości parametrów zapalnych (OB, CRP). Niekorzystny wpływ palenia tytoniu może być związany z wpływem na układ immunologiczny (np. indukowanie powstawania ACPA) lub z niedotlenieniem śródbłonna naczyniowego, a w konsekwencji zapalnym uszkodzeniem naczyń. Chorzy na RZS z objawami pozastawowymi charakteryzują się zwiększoną śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych (SN), w porównaniu do chorych bez tych objawów [11].

OBJAWY SYSTEMOWE

Objawy systemowe, o charakterze ogólnoustrojowym obejmują: ogólne osłabienie, uczucie zmęczenia, wyczerpania, brak apetytu i utratę masy ciała, gorączkę lub stan podgorączkowy. Objawy te mogą wyprzedzać na kilka miesięcy objawy kliniczne choroby, a zależą od narastającego stężenia cytokin prozapalnych.

OSTEOPOROZA

Osteoporoza jest związana z uogólnionym procesem zapalnym, indukowanym przez cytokiny (TNF- α , IL-1), a także z leczeniem glukokortykosteroidami (GKS) i unieruchomieniem.

NIEDOKRWISTOŚĆ CHOROBY PRZEWLEKŁYCH

Niedokrwistość chorób przewlekłych (normocytowa, hipochromiczna) występuje u wielu chorych na RZS i koreluje z aktywnością choroby, parametrami zapalnymi i stężeniem cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1, IL-6). Jednym z czynników odpowiedzialnych za rozwój niedokrwistości jest hepcydyna, peptyd syntetyzowany głównie w hepatocytach, którego produkcja jest stymulowana przez IL-6 w przebiegu aktywnego zapalenia. Hepcydyna powoduje zatrzymanie żelaza w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego i nabłonku jelitowym, hamując jego wykorzystanie w procesie erytropoezy, czego efektem jest niedokrwistość [10].

OBJAWY SKÓRNE

Wśród objawów skórnych najczęstszym są guzki reumatoidalne, obecne u około 30% chorych, częściej w przypadkach seropozytywnego RZS (90% chorych). Występują nie tylko w tkance podskórnej w miejscach powtarzającego się nacisku, ale także w narządach wewnętrznych (np. płuca, opłucna, osierdzie, błona maziowa). W guzkach reumatoidalnych stwierdza się wysokie stężenia TNF- α , IL-1, kompleksy immunologiczne zawierające RF-IgM [11].

ZAPALENIE NACZYŃ

W przebiegu RZS może rozwinąć się zapalenie naczyń (*vasculitis*), wywołując u około 90% chorych zmiany skórne (ogniskowe niedokrwienie skóry palców, wybroczyny, głębokie owrzodzenia), u około 40% uszkodzenie obwodowego układu nerwowego (neuropatia czuciowa – *mononeuritis multiplex*), a także zmiany w centralnym układzie nerwowym (CUN), sercu, płucach, nerkach, przewodzie pokarmowym, narządzie wzroku. W badaniu histopatologicznym w tkankach stwierdza się cechy martwicze zapalenia małych naczyń. W narządowych zmianach pozastawowych występują nacieki komórkowe z limfocytów, histiocytów i makrofagów, które mogą tworzyć grudkowe ziarniniaki [11].

ZAJĘCIE PŁUC

Zajęcie płuc w przebiegu RZS obserwuje się u 5–10% chorych, obraz kliniczny jest heterogenny, pod postacią śródmiąższowej choroby płuc (ChŚP), zapalenia oskrzelików (*bronchiolitis*), guzków reumatoidalnych, zapalenia opłucnej, zapalenia naczyń płucnych. Płucne objawy pozastawowe rzadko wywołują objawy jawne klinicznie, natomiast tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (HRCT – *high resolution computed tomography*) potwierdza cechy ChŚP u około 50% chorych na RZS, spośród których tylko 10% ma istotne klinicznie objawy [11].

CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO (SN)

Choroby układu sercowo-naczyniowego (SN) są główną przyczyną zwiększonej zachorowalności i śmiertelności chorych na RZS, czego nie można uzasadnić tylko poprzez wpływ tradycyjnych czynników ryzyka SN. U wielu chorych na RZS stwierdza się cechy przedwczesnej, przyspieszonej miażdżycy, związanej z przewlekłym procesem zapalnym lub zapaleniem naczyń [11]. Jednym z czynników związanych z zapalnym uszkodzeniem naczyń jest IL-6 [10]. Wszystkie struktury serca mogą być zajęte procesem zapalnym w przebiegu RZS (zapalenie osierdzia, mięśnia sercowego, wsierdzia, zapalenie naczyń wieńcowych i aorty). Objawowe zapalenie osierdzia występuje u 1–4% chorych na RZS, podczas gdy zmiany echokardiograficzne lub histopatologiczne podczas autopsji są opisywane u 30–50% chorych.

OBJAWY NEUROLOGICZNE

Objawy neurologiczne są rzadkie (około 1% chorych), dotyczą zarówno obwodowego, jak centralnego układu

nerwowego. Powstają w wyniku zmian demielinizacyjnych lub niedokrwiennych w przebiegu zapalenia naczyń, ze złoami kompleksów immunologicznych, które dotyczą naczyń odżywiających nerwy (*vasa vasorum*). *Mononeuritis multiplex* jest jednym z najczęstszych objawów neurologicznych, występuje jako późny manifestacja w przebiegu ciężkiego, seropozytywnego RZS. Zajęcie układu nerwowego w postaci zespołu cieśni kanału nadgarstka lub mielopatii szyjnej w związku z podwichnięciem stawu obrotowo-szczytowego występuje często u chorych z długotrwałym przebiegiem choroby, jako efekt aktywnego miejscowo *synovitis* [11]. Zapalenie naczyń CUN jest niezwykle rzadkim objawem w przebiegu RZS. Objawy wskazujące na to powikłanie obejmują: bóle głowy, drgawki, objawy neuropsychiatryczne, nawracające, ogniskowe deficyty neurologiczne. Rozpoznanie opiera się na wynikach MRI oraz angiografii MR, które wykazują odcinkowe zwężenie naczyń i typowe zmiany dla *vasculitis* [11]. W jednym z badań oceniających zmiany w układzie nerwowym u chorych na RZS, cechy neuropatii obwodowej stwierdzono w badaniu elektrofizjologicznym u 62%, w tym *mononeuritis multiplex* u 85%, przewlekłą, zapalną polineuropatię demielinizacyjną u 14% oraz zespół cieśni kanału nadgarstka u 10% chorych. Najczęściej była to neuropatia aksonalna o przebiegu subklinicznym, bez związku z czasem trwania i aktywnością RZS, obecnością przeciwciał, nadżerek czy deformacji stawów, bez związku ze stosowanym leczeniem modyfikującym przebieg choroby (LMPCh) lub GKS [12].

ZMIANY W NARZĄDZIE WZROKU

Zmiany w narządzie wzroku w przebiegu RZS występują u około 27% chorych i obejmują najczęściej wtórny zespół Sjögrena oraz zapalenie nadtwardówki (*episcleritis*), a także zapalenie twardówki (*scleritis*), rogówki (*keratitis*) i retinopatię. Najcięższą postacią zapalenia twardówki jest martwicze przednie zapalenie twardówki (perforująca malacja twardówki – *scleromalacia perforans*), które występuje najczęściej u starszych kobiet, z długotrwałym, seropozytywnym RZS. Charakteryzuje się brakiem bólu i niezmiennym widzeniem. W wyniku zamknięcia naczyń objętych zapaleniem oraz odkładania się kompleksów immunologicznych, dochodzi do martwicy i perforacji twardówki, odsłaniając leżącą pod nią naczyniówkę.

ZAJĘCIE NEREK

Najczęstszą postacią zajęcia nerek w przebiegu RZS jest kłębuszkowe zapalenie nerek (głównie mezangialne), dotyczy około 60% chorych z objawami nerkowymi. Obserwuje się również amyloidozę wtórną, najczęściej w przypadku długotrwałego RZS, nie reagującego na leczenie oraz rzadko śródmiąższowe zapalenie nerek [11].

LECZENIE RZS JAKO CHOROBY UKŁADOWEJ

Ogromny postęp w leczeniu RZS dokonał się dzięki wprowadzeniu terapii wpływających na funkcjonowanie różnych

elementów układu immunologicznego, w tym limfocytów B i T oraz głównych cytokin odpowiedzialnych za proces autoimmunizacji i zapalenia. Takie działanie wykazują leki modyfikujące przebieg choroby o działaniu immunosupresyjnym, które są lekami pierwszego wyboru w terapii RZS (metotreksat, leflunomid). Obecnie dostępne są też leki biologiczne, hamujące działanie TNF- α (leki anty-TNF), a także lek hamujący działanie IL-6 (przeciwciało przeciwko receptorowi IL-6), lek hamujący aktywację limfocytów T (blokuje kostymulację niezbędną do aktywacji limfocytów T, normalizuje czynność limfocytów T), lek zmniejszający populację komórek B we krwi obwodowej i błonie maziowej stawów (skierowany przeciwko cząsteczce CD20 na powierzchni limfocytów B) [13–14]. Kolejną grupą leków są małe cząsteczki, których celem działania są wewnątrzkomórkowe kinazy, odgrywające istotną rolę w przebiegu procesów nie tylko nowotworowych, ale także zapalnych i autoimmunologicznych, spośród których do leczenia RZS zostały zaakceptowane dwa inhibitory Jak-kinazy [15].

Prowadzenie procesu terapeutycznego u chorych na RZS powinno uwzględniać również obecność objawów pozastawowych, wpływających istotnie na rokowanie. Konieczna jest wczesna profilaktyka lub leczenie chorób układu sercowo-naczyniowego, które często przebiegają bezobjawowo bądź nietypowo. Objawy zajęcia narządów wewnętrznych wymagają intensyfikacji leczenia modyfikującego przebieg choroby.

WNIOSKI

1. Podstawą rozwoju RZS, jako choroby ogólnoustrojowej, jest systemowa reakcja autoimmunizacyjna, skierowana przeciwko własnym antygenom
2. Choroba rozwija się u osób predysponowanych genetycznie, pod wpływem różnorodnych czynników środowiskowych, umożliwiających zapoczątkowanie procesu autoimmunizacyjnego i zapalnego
3. Manifestacje pozastawowe są objawem procesu zapalnego w różnych narządach i świadczą o wysokiej aktywności choroby oraz jej systemowym charakterze, są związane ze skróceniem czasu życia chorych
4. Podstawowym celem leczenia RZS jest remisja, jako efekt systemowego zahamowania nieprawidłowej aktywności układu immunologicznego.

PIŚMIENNICTWO

1. Tracy A, Buckley CD, Raza K. Semin Immunopathol. Pre-symptomatic autoimmunity in rheumatoid arthritis: when does the disease start? *Semin Immunopathol* 2017;39:423–435.
2. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50:380–386.
3. van Beers-Tas MH, Turk SA, van Schaardenburg D. How does established rheumatoid arthritis develop, and are there possibilities for prevention? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29:527–42.
4. Kokkonen H, Söderström I, Rocklöv J et al. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:383–391.
5. van Steenberg HW, van Nies JA, Huizinga TW et al. Characterising arthralgia in the preclinical phase of rheumatoid arthritis using MRI. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1225–1232.
6. de Hair MJ, van de Sande MG, Ramwadhoebe TH et al. Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:513–22.
7. van Heemst J, Hensvold AH, Jiang X et al. Protective effect of HLA-DRB1*13 alleles during specific phases in the development of ACPA-positive RA. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1891–1898.
8. Angelotti F, Parma A, Cafaro G et al. One year in review 2017: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35:368–378.
9. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1488–92.
10. Moreland LW, Curtis JR. Systemic nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis: focus on inflammatory mechanisms. *Semin Arthritis Rheum* 2009;39:132–43.
11. Prete M, Racanelli V, Digiglio L et al. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev*. 2011;11:123–31.
12. Agarwal V, Singh R, Wiclaf et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008;27:841–844.
13. Liu D, Yuan N, Yu G et al. Can rheumatoid arthritis ever cease to exist: a review of various therapeutic modalities to maintain drug-free remission? *Am J Transl Res* 2017;9:3758–3775.
14. Kucharz EJ. Jak porównać leki biologiczne stosowane w reumatologii? *Reumatologia* 2014;52:112–119.
15. Mócsai A, Kovács L, Gergely P. What is the future of targeted therapy in rheumatology: biologics or small molecules? *BMC Med*. 2014;12:43

ADRES DO KORESPONDENCJI

Bożena Targońska-Stepniak

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej
ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin
tel.: 81-7244790
e-mail: bozena.stepniak@umlub.pl

Nadesłano: 29.11.2017

Zaakceptowano: 15.01.2018

NIEDOŻYWIENIE I OTYŁOŚĆ U CHORYCH NA REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW A PRZEWLEKŁY PROCES ZAPALNY

MALNUTRITION AND OBESITY AMONG PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND CHRONIC INFLAMMATORY PROCESS

Teresa Małecka-Massalska^{1,2}, Aleksandra Majdan^{1,3}

¹KATEDRA I ZAKŁAD FIZJOLOGII CZŁOWIEKA, UNIwersYTET MEDYCZNY W LUBLINIE - STUDIA DOKTORANCKIE, LUBLIN, POLSKA

²ODDZIAŁ REUMATOLOGICZNY, SZPITAL RZĄDNY PODLASKI, POLSKA

³KATEDRA I KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROBY TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIwersYTET MEDYCZNY, LUBLIN, POLSKA

STRESZCZENIE

Przewlekły stan zapalny w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) w wyniku zmian metabolicznych ma duży wpływ na skład ciała u chorych. Ze względu na ubytek masy komórkowej nawet u dwóch trzecich pacjentów z RZS może wystąpić niedożywienie, włącznie z najwyższym stopniem – kacheksją. U pacjentów z niedożywieniem w przebiegu RZS całkowita masa ciała nie obniża się, zaś utrata masy tkanki mięśniowej jest częściowo kompensowana przez wzrost poziomu tkanki tłuszczowej. Nadmiar trzewnej i znajdującej się w okolicy tułowia tkanki tłuszczowej jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za zwiększenie częstości występowania oporności na insulinę i zespołu metabolicznego u tych chorych. Z drugiej strony, wyższy poziom trzewnej tkanki tłuszczowej w RZS jest związany z obniżonym poziomem adiponektyny (ADN) i ograniczeniem procesu destrukcji stawów, który z kolei wpływa na niższy stopień upośledzenia czynnościowego. Wszystkie wymienione czynniki sprawiają, że pomiar BMI jest nieadekwatnym wskaźnikiem składu ciała u chorych na RZS. Pomimo to, w praktyce klinicznej niska wartość BMI w RZS może być wykorzystana do wykrycia szczególnie wrażliwej podgrupy pacjentów, którzy wymagają dodatkowego leczenia. Proces leczenia chorych na RZS ze średnimi wartościami BMI jest prawdopodobnie prowadzony właściwie, ale chorzy mogą cierpieć na niedożywienie. Otyli pacjenci z RZS mogą, ale nie muszą, charakteryzować się lepszymi prognozami dla czynności stawów; powinni być jednak tak samo traktowani pod względem ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, jak osoby otyłe w populacji ogólnej. Niezależnie od stanu zapalnego, wpływ na skład ciała ma złożona sieć powiązanych ze sobą czynników, takich jak: aktywność fizyczna, odżywianie czy leczenie glikokortykosteroidami.

SŁOWA KLUCZOWE: kacheksja reumatoidalna, otyłość, reumatoidalne zapalenie stawów, skład ciała, stan zapalny

ABSTRACT

Chronic inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis (RA) due to metabolic changes has an effect on body composition. Up to two thirds of patients may be affected by the loss of body cell mass and, thereby, malnutrition including its most severe form - cachexia. Among patients with RA and malnutrition, the total body weight is not reduced and the muscle loss is partially compensated by an increase in body fat. The excess of visceral and trunk adipose tissue is the main factor of increased prevalence of insulin resistance and metabolic syndrome in RA patients. On the other hand, an increased level of abdominal obesity in RA patients is related to the decreased concentration of adiponectin and reduced joint damage, which determines the reduced level of functional impairment. This is the reason why body mass index (BMI) is especially inadequate indicator of body composition in RA patients.

In clinical practice, even though BMI is an inadequate body composition indicator, low BMI values in RA patients can be used to detect a particularly fragile sub-set of patients that deserve particular attention. RA patients with BMI intermediate values probably have good control of the disease but they can nonetheless be malnourished. Obese RA patients may or may not have better articular prognosis but should be subjected to the same degree of attention regarding cardiovascular risk factors as obese subjects in the general population. Irrespective of the inflammatory process, body composition is the result of a complex network of interconnected factors, like physical activity, nutritional intake and chronic corticosteroid treatment.

KEY WORDS: rheumatoid cachexia, obesity, rheumatoid arthritis, body composition, inflammation status

Wiad Lek 2018, 72, 1 cz. I, 52-58

WSTĘP

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, układową chorobą zapalną wywołującą nieodwracalne zmiany destrukcyjne w stawach, prowadzące niejednokrotnie do niepełnosprawności. Z drugiej strony, w prze-

biegu RZS występują zmiany pozastawowe, obejmujące szczególnie układ sercowo-naczyniowy, którym poświęca się w ostatnich latach coraz więcej uwagi [1]. Wyżej wymienione zmiany występujące u chorych na RZS wiążą się ze zmianami składu ciała (SC). Szacuje się, że nawet

u dwóch trzecich chorych na RZS może dochodzić do ubytku komórkowej masy ciała (BCM – *body cell mass*), która może prowadzić do niedożywienia (w tym kacheksji). Sama definicja kacheksji nie jest dokładnie sprecyzowana. Terminy: niedożywienie (*malnutrition*) oraz kacheksja w piśmiennictwie często są używane zamiennie [2]. Uważa się, że kacheksja jest najwyższym stopniem niedożywienia. Zjawisko to zostało rozpoznane przez Pageta w 1873 r. i było przypisywane przez długi czas neurologicznym skutkom działania choroby. We wczesnych latach 90. XX wieku Roubenoff i wsp., uwzględniając częstość występowania tej choroby, zaproponowali termin „kacheksja reumatoidalna” (*rheumatoid cachexia*) i po raz pierwszy zidentyfikowali związek między procesem zapalnym w przebiegu RZS a zmianami w SC [3].

SC jest pojęciem, które odnosi się do rozróżnienia przedziałów ciała, zwłaszcza masy tkanki tłuszczowej (FM – *fat mass*) i masy tkanki beztłuszczowej (FFM – *fat free mass*), przy czym ta ostatnia uwzględnia ilość wody w organizmie, masę kości i BCM. SC jest odzwierciedleniem wzajemnego oddziaływania czynników genetycznych i środowiskowych, takich jak odżywianie i aktywność fizyczna. Z tego powodu SC wykazuje dużą zmienność w populacji ogólnej. Co więcej, SC wykazuje zróżnicowanie w różnych stanach patologicznych i istnieją dowody na to, że przewlekłe choroby autoimmunologiczne czy autozapalne, takie jak RZS, mogą powodować istotne zmiany tego parametru.

Wśród badaczy toczy się od dawna ożywiona dyskusja dotycząca form i definicji niedożywienia. W debacie przewijają się trzy jednostki chorobowe: niedożywienie, kacheksja oraz sarkopenia.

NIEDOŻYWIENIE I KACHEKSJA U CHORYCH NA RZS

Europejskie Towarzystwo Żywności Pozajelitowego i Dojelitowego (ESPEN – *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) od wielu lat postuluje definicję niedożywienia jako „stan wynikający z braku wchłaniania lub spożywania substancji żywieniowych, prowadzący do zmiany składu ciała i do upośledzenia fizycznej i mentalnej funkcji organizmu oraz wpływający niekorzystnie na wynik leczenia choroby podstawowej” [4]. W piśmiennictwie istnieje wiele definicji niedożywienia i brak konsensusu co do jednej obowiązującej [5]. Niedożywienie jest najczęściej wynikiem połączenia nadmiernego lub niewystarczającego odżywienia i aktywności zapalnej. Aktualnie trwa debata na temat pierwotnej przyczyny niedożywienia – czy jest nią stan zapalny, czy niewystarczające odżywienie. Na obszarach endemicznego niedożywienia prawdopodobne jest, że działają równocześnie dwa czynniki, takie jak zakażenie i niewystarczające odżywienie, wzmacniając się nawzajem. Wpływ aktywności zapalnej wyjaśnia, dlaczego w wielu „wskaźnikach ryzyka żywieniowego” zaproponowanych w ciągu ostatnich 30 lat uwzględniane są zarówno dane antropometryczne, jak i parametry stanu zapalnego, co pozwala na lepsze przewidywanie ryzyka powikłań i pogorszenia jakości życia niż w przypadku wykorzystania jedynie antropometrii [6].

Pogląd, że zmniejszenie BCM może wynikać z połączenia niedożywienia i aktywności zapalnej doprowadził do prób włączenia do definicji niedożywienia także kwestii metabolizmu. Pomimo braku zgody co do definicji niedożywienia, przyjmuje się, że kacheksja i sarkopenia należą do zespołów niedożywienia. Patofizjologia obu tych stanów składa się z kombinacji różnego stopnia aktywności zapalnej i zaburzenia równowagi substancji odżywczych (bilans ujemny), zmieniającej się z czasem [4].

Kacheksja jest wywoływana przez kataboliczny wpływ stanu zapalnego związanego z chorobą i zachwianą równowagą substancji odżywczych spowodowaną między innymi anoreksją. Generalnie zarówno FFM, jak również FM zmniejszają swój rozmiar i funkcję [4].

W sarkopenii zmniejsza się przede wszystkim FFM w wyniku trwającego przez całe życie katabolicznego wpływu stresu oksydacyjnego związanego z życiem codziennym (odżywienie, światło słoneczne, zatrucie środowiska, zużycie tkanek i narządów itd.) [4]. Z zasady organizm adekwatnie reaguje na te obciążenia, ale przeciwzapalna remodelująca faza procesu zapalnego nigdy nie prowadzi do całkowitego wyzdrowienia. Wyjaśnia to nie tylko powolne zużywanie się mięśni, ale także osłabienie ich struktury i funkcji. U osób do 30. roku życia wpływom tym można przeciwdziałać poprzez trening i zdrowy styl życia, ale w okresie późniejszym dochodzi do powolnej deterioracji tkanki beztłuszczowej, co w długim czasie prowadzi do osłabienia organizmu. Sytuację pogarsza także brak aktywności fizycznej, choroby towarzyszące, niezdrowy styl życia i wpływ genów.

WSKAŹNIK MASY CIAŁA (BMI) U CHORYCH NA RZS

W praktyce klinicznej i epidemiologicznej prawidłowa masa ciała, nadwaga i otyłość są klasyfikowane na podstawie wskaźnika masy ciała (BMI – *body mass index* – tzn. masy ciała w kilogramach podzielonej przez kwadrat wysokości w metrach). Badania epidemiologiczne wskazują najniższe wskaźniki zachorowalności i śmiertelności u osób z BMI między 19 a 25 kg/m² [7]. Jednakże BMI nie jest cechą biologiczną, ale obliczoną wartością, która niejednoznacznie odzwierciedla stan odżywienia i metabolizmu. Istnieją dowody, że osoby o prawidłowej masie ciała, z małą ilością tkanki podskórnej, ale zwiększoną ilością wisceralnej tkanki tłuszczowej mogą charakteryzować się insulinoopornością i cechować się większym ryzykiem sercowo-metabolicznym. Ponadto około 30% otyłych osób ma korzystny profil metaboliczny, tzn. brak powikłań metabolicznych, stanu zapalnego, dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego [8]. W porównaniu z pacjentami z otyłością z wysokim ryzykiem sercowo-metabolicznym, osoby te cechuje niższy stopień stłuszczenia wątroby i odkładanie się tkanki tłuszczowej w mięśniach szkieletowych. To wskazuje na potrzebę stosowania lepszego sposobu opisywania wielowymiarowych fenotypów, które dostarczą użytecznych informacji na temat stanów fizjologicznych i patologicznych. SC stanowi lepszy wskaźnik wyżej wymienionych stanów. Istnieje związek między SC, zachorowalnością

i śmiertelnością – zwłaszcza niska masa tkanki beztłuszczowej (LBM – *lean body mass*) w połączeniu z wysoką wartością FM są związane z większą zachorowalnością i dłuższym czasem pobytu w szpitalu [9].

W RZS aktywacja układu immunologicznego jest procesem wysoce energochłonnym [10], indukującym hipermetaboliczny stan kataboliczny ze zwiększonym spoczynkowym zapotrzebowaniem energetycznym (REE – *Resting Energy Expenditure*) [3], który wydaje się być bezpośrednio związany z wytwarzaniem cytokin. Konsekwencją jest utrata BCM prowadząca do powstania stanu kachektycznego. Kacheksja reumatoidalna jest związana z niską biodostępnością insulino-podobnego czynnika wzrostu (IGF – *insulin-like growth factor*), ale inaczej niż w sarkopenii związanej z procesem starzenia, nie zależy od obniżonego poziomu testosteronu czy produkcji hormonu wzrostu [11].

W przypadku większości pacjentów z niedożywieniem w przebiegu RZS, zwłaszcza jeśli spożycie pokarmów jest prawidłowe, całkowita masa ciała nie obniża się, a utrata masy tkanki mięśniowej jest częściowo kompensowana przez wzrost ilości tkanki tłuszczowej. W konsekwencji masa ciała nie zmienia się, ale względny poziom LBM jest niższy, a tkanki tłuszczowej wyższy u chorych na RZS niż u osób zdrowych. To sprawia, że pomiar BMI jest szczególnie nieadekwatnym wskaźnikiem SC w przebiegu RZS. Aby uwzględnić tę zwiększoną ilość tkanki tłuszczowej, zaproponowano zmniejszenie progów BMI dla nadwagi i otyłości w RZS odpowiednio do 23 i 28 kg/m² [12].

Ponieważ u chorych na RZS skład ciała nie jest rutynowo oceniany, niedożywienie (w tym kacheksja) zwykle pozostaje niezdiagnozowane i nieleczone. Kacheksja reumatoidalna jest związana z ciężką postacią RZS i poważnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym z wyższym stężeniem cholesterolu całkowitego i LDL we krwi oraz wyższą częstością występowania nadciśnienia tętniczego i zespołu metabolicznego [13]. W kacheksji reumatoidalnej obciążenie ryzykiem sercowo-naczyniowym związane jest bardziej ze zwiększoną proporcją brzusznej tkanki tłuszczowej niż z obniżeniem masy tkanki tłuszczowej [13]. Potencjalny udział kacheksji reumatoidalnej w zwiększonej częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych wymaga dalszego badania. Kacheksja reumatoidalna rozwija się wcześniej w RZS, a metotreksat i inhibitory TNF- α mogą zatrzymać jej rozwój, ale nie są w stanie przywrócić organizmowi do stanu sprzed jej wystąpienia [14]. Jednakże badania Metsios i wsp. [15] nie wykazały żadnych istotnych zmian w składzie ciała (REE i FFM oznaczane przy pomocy analizy impedancji bioelektrycznej) po 12 tygodniach leczenia inhibitorem TNF- α (najczęściej stosowanym lekiem w tym celu w przetożonym badaniu był infliksymab).

W przeciwieństwie do kacheksji reumatoidalnej, wyniszczenie lub klasyczna kacheksja z utratą zarówno LBM, jak i tłuszczowej, zwykle występujące u pacjentów nowotworowych, rzadziej występują w przebiegu RZS. W tym przypadku można spodziewać się zmniejszenia BMI, co jest związane nie tylko z poważną chorobą, ale także ze zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczy-

niowych u pacjentów z RZS [16]. Co ciekawe, w badaniach wykazano, że nadmiar tkanki tłuszczowej, paradoksalnie, był związany ze zmniejszeniem lub brakiem zmian w ogólnej śmiertelności sercowo-naczyniowej w RZS [16].

BMI jest również niewłaściwym wyznacznikiem utraty LBM: w badaniu kliniczno-kontrolnym, z wykorzystaniem wskaźnika BMI nie wykryto kacheksji reumatoidalnej według wskazań badania DEXA (*dual-energy x-ray absorptiometry*) u 26% kobiet i 21% mężczyzn [17]. W grupie chorych z umiarkowaną aktywną postacią choroby 44% kobiet z prawidłowym BMI miało niski wskaźnik beztłuszczowej masy ciała (FFMI – *fat free mass index*), podczas gdy 40% kobiet i 75% mężczyzn w prawidłowym zakresie BMI wykazywało wysoki lub bardzo wysoki wskaźnik tłuszczowej masy ciała (FMI – *fat mass index*) [18]. Pomimo tych ograniczeń, uważa się, że chorzy na RZS z BMI <18,5 są najbardziej narażeni na zaburzenia sercowo-naczyniowe [19] i charakteryzują się agresywnym przebiegiem choroby z wytworzeniem nadżerek w stawach [20].

PATOFIZJOLOGIA ZMIAN SKŁADU CIAŁA W RZS

Patofizjologia zmian SC w RZS jest złożona. Niezależnie od stanu zapalnego, wpływ na SC ma skomplikowana sieć powiązanych ze sobą czynników, takich jak: aktywność fizyczna, odżywianie, przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami (GKS). Wpływ każdego z czynników może być niezwykle zmienny i trudny do scharakteryzowania, zwłaszcza jeśli weźmie się pod uwagę fakt, że większość badań nad SC ma charakter przekrojowy lub kliniczno-kontrolny. Pomimo tej złożoności, zakłada się, że zmiana SC rozpoczyna się od procesu zapalnego w przebiegu RZS. Potwierdzają to wyniki badań prowadzonych we wczesnym stadium choroby. W szwedzkim badaniu kohortowym wczesnego stadium RZS (średni czas trwania choroby 7 miesięcy) zarówno mężczyźni, jak i kobiety mieli znacznie niższy poziom LBM kończyn górnych i dolnych w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną [21]. Ponadto kobiety miały jeszcze wyższy poziom tłuszczu całkowitego i tułowia (odpowiednio 26,1 wobec 23 kg i 12,1 wobec 11,3 kg). W badaniu kliniczno-kontrolnym 20 kobiet we wczesnej fazie RZS miało 14% niższy poziom BCM niż grupa kontrolna. Utrata BCM była skorelowana z wytwarzaniem TNF- α przez komórki jednojądrzaste krwi obwodowej. Nie stwierdzono korelacji z produkcją IL-1 lub IL-6 [22]. Tego typu korelację wykryto nawet w długotrwałym RZS. W szwedzkim badaniu kliniczno-kontrolnym 50% pacjentów z 13-letnim okresem trwania RZS cierpiało na niedożywienie (kacheksję) reumatoidalną, która była istotnie skorelowana z poziomem białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy i aktywnością choroby [23]. Z kolei inne, nowsze badania przeprowadzane na większych grupach chorych, nie potwierdziły związku pomiędzy stanem zapalnym a SC w przebiegu RZS. Można wnioskować, że przy trwającej chorobie inne czynniki będą coraz bardziej zaangażowane w kształtowanie SC. Stąd Stavropoulos-Kalingliou i wsp. stwierdzili, że niewielka aktywność fizyczna była jedynym predyktorem wysokiego wskaźnika FM

i BMI, podczas gdy odżywianie niskokaloryczne stanowiło czynnik prognostyczny wskaźnika BMI wskazującego na niedożywienie (ale nie niską FM) [24].

W dużym badaniu przekrojowym obejmującym 189 chorych na RZS (średni czas trwania choroby 9 lat) kobiety miały wyższą całkowitą FM i FM tułowia oraz niższy stosunek masy mięśniowej do masy tłuszczowej niż grupa kontrolna, natomiast mężczyźni mieli niższą całkowitą LM i LM kończyn. Grupa osób z niedowagą nie była dostatecznie reprezentowana w tej próbie, ale pacjenci z prawidłowym zakresem BMI wykazywali większe ryzyko zmian SC. Po korekcie z uwzględnieniem aktywności fizycznej, dodatni czynnik reumatoidalny (RF – *rheumatoid factor*) i wysokie stężenie CRP były związane ze stosowaniem leku modyfikującego przebieg choroby reumatycznej (DMARD) i mniejszym prawdopodobieństwem zmian SC. W tym badaniu skumulowana ekspozycja na prednizon nie miała wpływu na SC [25], podczas gdy w dwóch innych badaniach kliniczno-kontrolnych wykazano jej właściwości prognostyczne wobec FM [26] i insulinooporności [27]. Leczenie prednizonem w niskiej dawce było niezależnie związane z wysoką FM, ale nie z LBM w badaniu przekrojowym RZS z długim czasem trwania choroby (średnio 8 lat). Pomimo ograniczeń badania przekrojowego, poziom CRP wydaje się być znacząco związany z ilością tkanki tłuszczowej u kobiet, ale nie u mężczyzn [28]. W porównawczym badaniu kliniczno-kontrolnym otyłość zwiększała ryzyko rozwoju seronegatywnego RZS u kobiet [14]. Natomiast poziom BMI wskazujący na niedowagę był związany z najwyższym ryzykiem rozwoju seropozytywnego RZS u mężczyzn.

WPŁYW OTYŁOŚCI NA PRZEBIEG RZS

Przechodząc do problemu otyłości w RZS, należy nadmienić, że sama otyłość może zwiększyć ryzyko rozwoju RZS. Otyłość indukuje stan zapalny, który jest związany z nadprodukcją cytokin i cząsteczek zapalnych wywodzących się z tkanki tłuszczowej znanych jako adipokiny [29]. U pacjentów z otyłością występuje również zwiększony poziomy estrogenów i androgenów, a także obniżone stężenie witaminy D. Cytokiny, adipokina, leptyna, hormony płciowe i obniżone stężenie witaminy D są związane z patofizjologią RZS [29, 30]. Według analizy przeprowadzonej przez Daien i Sellam [31] ostatnie badania potwierdzają rolę nadmiaru tkanki tłuszczowej w rozwoju RZS. W retrospektywnym badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych otyłość stanowiła czynnik prognostyczny wystąpienia RZS [iloraz szans (OR) 1,24, 95% CI 1,01 do 1,53] po korekcie z uwzględnieniem statusu palenia tytoniu [30]. W europejskim badaniu prospektywnym Cancer@Norfolk oraz Badaniu Rejestru Zapalenia Stawów Norfolk, otyłość była związana z występowaniem seronegatywnego RZS [współczynnik ryzyka (HR) 1,34, 95% CI 1,03 do 1,74] [32]. Dane z prospektywnego Badania Zdrowia Pielęgniarek wskazują jednak, że ryzyko wystąpienia RZS u osób z otyłością przed ukończeniem 55. roku życia było zwiększone zarówno u pacjentów seropo-

zytywnych, jak i seronegatywnych (HR 1,65, 95% CI 1,34 do 2,05) [33]. W niedawnej metaanalizie 11 badań [29], w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała, zbiorcze wartości względnego ryzyka (RR) rozwoju RZS wyniosły 1,31 (95% CI 1,12 do 1,53) i 1,15 (95% CI 1,03 do 1,29), odpowiednio dla otyłości i nadwagi. Szacunkowe zbiorcze RR występowania RZS dla pięciostopniowego wzrostu indeksu masy ciała wynosiło 1,03 (95% CI 1,01 do 1,05). W miarę zwiększania się wskaźników otyłości na świecie, otyłość może w coraz większym stopniu przyczyniać się do występowania RZS.

W niedawnym badaniu wskaźnik BMI był znacznie wyższy u 350 chorych na RZS (27,3 kg/m²) w porównaniu z 115 787 osobami bez RZS uczestniczącymi w badaniu Canadian Community Health Survey w 2005 r., (26,1 kg/m²) [34]. Ponadto częstość występowania otyłości w RZS zależy od pochodzenia populacji. Stwierdzono, że wśród Afrykańczyków rasy czarnej z populacji krajów rozwijających się zarówno średnie $\pm$ odchylenie standardowe (SD) BMI, jak i stosunek obwodu talii do wzrostu (WHR) były wyraźnie niższe w RZS niż u osób bez tego schorzenia (odpowiednio 29,2 $\pm$ 6,6 w porównaniu z 33,7 $\pm$ 8,0, $p < 0,0001$ i 0,58 $\pm$ 0,09 w porównaniu z 0,62 $\pm$ 0,1, $p \leq 0,0003$) [35].

Co najważniejsze, w kontekście tych badań, RZS powoduje poważne zmiany w SC w wyniku zmian metabolicznych. Pacjenci z RZS doświadczają utraty LBM, która jest głównie przypisywana wywołanemu przez stan zapalny zwiększonemu REE i katabolizmowi białek i występuje z niewielką lub niezauważalną zmianą masy ciała, gdyż tkanka mięśniowa jest zastępowana tkanką tłuszczową.

Jednak najwyraźniej, niezgodnie z przewidywaniami, nadmierna ilość tkanki tłuszczowej wpływa niekorzystnie na inne metaboliczne czynniki ryzyka w RZS. Stavropoulos-Kalinoglu i wsp. [36] odkryli, że BMI kojarzy się ze zwiększoną częstością występowania nadciśnienia tętniczego, oporności na insulinę i zespołu metabolicznego w RZS. Wśród afrykańskich kobiet rasy białej i czarnej chorujących na RZS wykazano, że BMI nie był związany ze stężeniem lipidów w surowicy krwi, ale ze skurczową i rozkurczową wartością ciśnienia krwi, podczas gdy wskaźniki otyłości brzusznej były związane ze stężeniem lipidów w surowicy, ale nie z wartościami ciśnienia krwi; pomiary otyłości związane ze stężeniem glukozy w osoczu obejmowały BMI, obwód tali i stosunek obwodu talii do wzrostu [37]. U białych pacjentów z RZS, BMI wiązał się z grubością warstwy środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych wspólnych (IMT – *intima-media thickness*), podczas gdy stosunek obwodu talii do bioder związany był z płytką miażdżycową tętnicy szyjnej, a związek ten wyjaśniono innymi zmienionymi czynnikami ryzyka metabolicznego. Natomiast wśród afrykańskich kobiet rasy czarnej z RZS, nadmierna ilość tkanki tłuszczowej nie była skorelowana z miażdżycą tętnic. Niedawna metaanaliza przeprowadzona przez Baghdadi i wsp. [38] obejmująca 10 badań przeprowadzonych w populacji krajów rozwiniętych także wykazała, że otyłość była związana ze zwiększonym RR chorobowości sercowo-naczyniowej (1,16, 95% CI 1,03 do 1,29) skojarzonej z RZS.

OTYŁOŚĆ A TRWAŁE USZKODZENIE STAWÓW W RZS

Otyłość w RZS jest skorelowana ze zwiększoną aktywnością choroby i niepełnosprawnością, ale mniejszymi uszkodzeniami widocznymi w obrazie RTG. W tym przypadku poziom adiponektyny (ADN) jest niższy w otyłości, ale wiąże się z uszkodzeniem stawów u pacjentów z RZS [39]. Dodatkowo istnieje związek pomiędzy nadmiarem tkanki tłuszczowej a mniej nasilonym uszkodzeniem stawów, co wyjaśnia niskie stężenie ADN u pacjentów z RZS. Ponadto, chociaż stężenie ADN jest niższe u pacjentów z RZS z otyłością brzuszną i bez klinicznie widocznych uszkodzeń stawów, jest ono również związane z obniżoną częstością występowania płytki miażdżycowej tętnicy szyjnej. Efekt ten znika u pacjentów bez otyłości brzusznej i klinicznymi objawami uszkodzenia stawów, pomimo obecności wyższego stężenia ADN [40]. Podsumowując uzyskane dane można stwierdzić, że chociaż ADN może zwiększać natężenie uszkodzeń stawów w RZS, to z drugiej strony może jednak zmniejszać ryzyko sercowo-naczyniowe, tak jak w populacji ogólnej. Na koniec, otyłość ogranicza odpowiedź na leczenie konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby reumatycznej (DMARD) i inhibitorami anty-TNF- α [40].

ZMIANY SKŁADU CIAŁA W RZS – PODSUMOWANIE

Na podstawie danych pochodzących z obserwacji wydaje się, że w RZS związek między FM a BMI może być nieliniowy, co czyni z BMI nieadekwatną miarę proporcji tkanki tłuszczowej w RZS. Z drugiej strony, związek pomiędzy masą tkanki mięśniowej a BMI wydaje się być liniowy. Patofizjologia zmienionego SC w RZS jest skomplikowana i prawdopodobnie wieloczynnikowa. Cytokiny prozapalne indukują obwodową oporność na insulinę, która przesuwając substancje odżywcze w kierunku tkanki tłuszczowej. W trakcie trwania choroby, w zależności od stopnia aktywności fizycznej i spożycia pokarmów, skorelowanych z rozwojem procesu zapalnego, pacjent może osiągnąć różne poziomy utraty tkanki mięśniowej i akumulacji tkanki tłuszczowej. Ogólnie rzecz biorąc, osoby z RZS mają mniej tkanki mięśniowej i więcej tkanki tłuszczowej w porównaniu z grupą kontrolną. Różnice te są bardziej wyraźne u pacjentów z niskim wskaźnikiem BMI, natomiast w przypadku sukcesywnie wyższych wartości BMI różnice zmniejszają się, osiągając najniższą wartość w przypadku otyłych pacjentów z RZS. Zaobserwowano, że nadmiar trzewnej tkanki tłuszczowej i tkanki tłuszczowej tułowia jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za zwiększenie częstości występowania oporności na insulinę i zespołu metabolicznego w RZS. Z drugiej strony, wyższy poziom trzewnej tkanki tłuszczowej w RZS związany jest z obniżonym poziomem ADN i mniejszym procesem destrukcyjnym stawów, który z kolei determinuje niższy poziom upośledzenia czynnościowego. Z tego powodu można pokusić się o wyciągnięcie wniosku, że tkanka tłuszczowa negatywnie wpływa na serce, ale po-

zytywnie na stawy, nawet jeśli niektóre badania wskazują, że otyłość jest również związana ze znacznymi zmianami chorobowymi stawów [40].

MASA TKANKI MIĘŚNIOWEJ W RZS

Utrata masy tkanki mięśniowej jest prawdopodobnie główną cechą zmian SC w RZS, która powinna być brana pod uwagę i należy jej przeciwdziałać. Można wymienić kilka argumentów wspierających to założenie. Po pierwsze, tkanka mięśniowa jest głównym czynnikiem determinującym wrażliwość na insulinę. Utrata tej tkanki, zwłaszcza w kontekście układowych chorób zapalnych, prowadzi do insulinooporności, głównego mechanizmu patofizjologicznego zespołu metabolicznego. W związku z tym niska masa tkanki mięśniowej może być zaangażowana w powstawanie zespołu metabolicznego i chorób sercowo-naczyniowych. Po drugie, niedożywienie (w tym kacheksja) w RZS pojawia się we wczesnej fazie choroby i jest ściśle związane z ogólnoustrojowym stanem zapalnym i poziomem cytokin prozapalnych bardziej niż z ilością tkanki tłuszczowej. Niska masa mięśniowa jest związana z wysoką aktywnością choroby i gorszymi skutkami dla układu sercowo-naczyniowego. Ponadto badania, które wskazywały na rolę ADN w promowaniu procesów niszczenia stawów w RZS, koncentrowały się głównie na całkowitej (nie względnej) ilości tkanki tłuszczowej tułowia, która jest odwrotnie skorelowana z jej poziomem. Niemniej pacjenci z niższym całkowitym poziomem tkanki tłuszczowej to prawdopodobnie osoby z niższą masą mięśniową. Stopień utraty masy mięśniowej w niedożywieniu (i kacheksji) jest ściśle skorelowany z rosnącym poziomem ADN w innych chorobach, takich jak niewydolność serca [40]. W związku z tym rola niskiego poziomu masy mięśniowej może być również wskazywana w progresji choroby do postaci ciężkiej. Po trzecie, mięśnie dodatkowo determinują funkcjonalne rezultaty RZS i niska masa tkanki mięśniowej kończyn jest skorelowana z gorszym statusem HAQ (*health assessment questionnaire*).

MOŻLIWOŚCI WPŁYWU TERAPEUTYCZNEGO NA SKŁAD CIAŁA U CHORYCH NA RZS

Przeprowadzono badania próbujące przeciwdziałać spadkowi masy ciała i wyraźnemu zwiększeniu masy tkanki mięśniowej w RZS. Dane wskazują, że kontrola stanu zapalnego jest związana z zachowanym BCM, jednak inne wyniki sugerują, że klasyczne niebiologiczne leczenie DMARD ma niewielki wpływ na BCM, podczas gdy inhibitory TNF- α zwiększają masę ciała, ale przy istotnym wzroście ilości masy tkanki tłuszczowej. Z danych o przeżywalności chorych z RZS leczonych z użyciem terapii anty-TNF można by wnosić, że wyższe wartości BF równolegle z ograniczeniem stanu zapalnego mogą prowadzić do zmniejszenia zachorowalności i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Potrzebne są jednak dalsze badania. Nie ma również danych, czy inne sposoby leczenia celowanego (np. anty-IL-6) mogą przynieść lepsze wyniki

w odniesieniu do SC. Również dane o interwencji żywieniowej w celu skorygowania SC w RZS nie są przekonujące. Mimo zwiększonej REE w RZS nadmierne odżywianie lub inne interwencje odżywcze dążące do uzyskania pozytywnego bilansu azotowego nie były w stanie przywrócić BCM. Prawdopodobnie przekarmienie w kontekście zapalenia i oporności na insulinę nie jest w stanie wywołać wzrostu masy tkanki mięśniowej. Z drugiej strony, kilka randomizowanych badań klinicznych wskazuje na istotną rolę treningu, jako metody przywrócenia masy i funkcji tkanki mięśniowej, a tym samym zmniejszenia niepełnosprawności. Brakuje długoterminowych badań określających, czy odbudowa SC powoduje poprawę wyników ze strony układu sercowo-naczyniowego. W związku z tym aktualnie optymalna strategia przywracania beztłuszczowej masy ciała i zmniejszenia ilości tkanki tłuszczowej w RZS wydaje się polegać na związku między farmakologiczną kontrolą ogólnoustrojowych stanów zapalnych i programami treningowymi w celu pobudzenia wzrostu tkanki mięśniowej. Rola żywienia jest jak dotąd niejasna, ale można uzasadnić przeprowadzenie badań nad połączeniem interwencji żywieniowych z leczeniem farmakologicznym i treningiem.

PODSUMOWANIE

Zmiana SC charakteryzuje się wysoką częstością występowania i jest związana z poważnymi konsekwencjami u chorych na RZS, takimi jak niepełnosprawność i zaburzenia sercowo-naczyniowe. Istnieją dowody na to, że modyfikacja czynników biorących udział w patogenezie zmian SC może przynieść istotne korzyści. Udowodniono również, że poprawa SC polepsza funkcjonowanie i zmniejsza niepełnosprawność [40]. Obecnie nie ma dowodów, że interwencje modyfikujące SC mogą zmniejszyć zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W praktyce klinicznej, nawet jeśli BMI jest nieadekwatnym wskaźnikiem SC, niska wartość BMI w RZS może być wykorzystana do wykrycia szczególnie wrażliwej podgrupy pacjentów, którzy zasługują na szczególną uwagę. Chorzy na RZS ze średnimi wartościami BMI prawdopodobnie są właściwie leczeni, ale również mogą cierpieć na niedożywienie (w tym kacheksję). Otyli pacjenci z RZS mogą, ale nie muszą, cechować się lepszymi prognozami dla stawów, jednak powinni być tak samo traktowani pod względem ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych jak otyłe osoby w ogólnej populacji.

PIŚMIENNICTWO

1. Doran MF, Pond GR, Crowson CS et al. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum* 2002;46:625-31.
2. von Haehling S, Lainscak M, Springer J et al. Cardiac cachexia a systematic overview. *Pharmacol Ther* 2009;121:227-252.
3. Roubenoff R, Roubenoff RA, Cannon JG et al. Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest* 1994;93:2379-2386.
4. Lochs H, Allison SP, Meier R et al. Introductory to the ESPEN guidelines on enteral nutrition: terminology, definitions and general topics. *Clin Nutr ESPEN Guidelines Enteral Nutr* 2006;25:180-186.
5. Meijers JM, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Schols JM et al. Defining malnutrition: mission or mission impossible? *Nutrition* 2010;26:432-440.
6. Reynolds TM, Stokes A, Russell L. Assessment of a prognostic biochemical indicator of nutrition and inflammation for identification of pressure ulcer risk. *J Clin Pathol* 2006;59:308e10. doi:10.1136/jcp.2005.029405.
7. Abernathy RP, Black DR. Healthy body weights: an alternative perspective. *Am J Clin Nutr* 1996;63:448S-451S.
8. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch Intern Med* 2008;168:1617-1624.
9. Kyle UG, Genton L, Pichard C. Body composition: what's new? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:427-433.
10. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860-867.
11. Rall LC, Walsmith JM, Snyderman L et al. Cachexia in rheumatoid arthritis is not explained by decreased growth hormone secretion. *Arthritis Rheum* 2002;46:2574-2577.
12. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y et al. Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1316-1321.
13. Elkan AC, Hakansson N, Frostegard J et al. Rheumatoid cachexia is associated with dyslipidemia and low levels of atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine but not with dietary fat in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R37.
14. Wesley A, Bengtsson C, Elkan AC et al. Association between body mass index and anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis: results from a population-based case-control study. *Arthritis Care Res* 2013;65:107-112.
15. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Douglas KM et al. Blockade of tumour necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis: effects on components of rheumatoid cachexia. *Rheumatology* 2007;46:1824-1827.
16. Lusa AL, Amigues I, Kramer HR et al. Indicators of walking speed in rheumatoid arthritis: relative influence of articular, psychosocial, and body composition characteristics. *Arthritis Care Res* 2015;67:21-31.
17. Elkan AC, Engvall IL, Cederholm T et al. Rheumatoid cachexia, central obesity and malnutrition in patients with low-active rheumatoid arthritis: feasibility of anthropometry, Mini Nutritional Assessment and body composition techniques. *Eur J Nutr* 2009;48:315-22.
18. Konijn NP, van Tuyl LH, Bultink IE et al. Making the invisible visible: bioelectrical impedance analysis demonstrates unfavourable body composition in rheumatoid arthritis patients in clinical practice. *Scand J Rheumatol* 2014;43:273-278.
19. Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS et al. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3450-3457.
20. Kaufmann J, Kielstein V, Kilian S et al. Relation between body mass index and radiological progression in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:2350-2355.
21. Book C, Karlsson MK, Akesson K et al. Early rheumatoid arthritis and body composition. *Rheumatology* 2009;48:1128-1132.
22. Walsmith J, Abad L, Kehayias J et al. Tumor necrosis factor-alpha production is associated with less body cell mass in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:23-29.

23. Engvall IL, Elkan AC, Tengstrand B et al. Cachexia in rheumatoid arthritis is associated with inflammatory activity, physical disability, and low bioavailable insulin-like growth factor. *Scand J Rheumatol* 2008;37:321-328.
24. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Smith JP et al. What predicts obesity in patients with rheumatoid arthritis? An investigation of the interactions between lifestyle and inflammation. *Int J Obes* 2010;34:295-301.
25. Giles JT, Ling SM, Ferrucci L et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum* 2008;59:807-815.
26. Santos MJ, Vinagre F, Canas da Silva J et al. Body composition phenotypes in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of Caucasian female patients. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:470-476.
27. Giles JT, Allison M, Blumenthal RS et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum* 2010;62:3173-3182.
28. Giles JT, Bartlett SJ, Andersen R et al. Association of body fat with C-reactive protein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58, 2632-41.
29. Qin B, Yang M, Fu H et al. Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2015;17:86. <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-015-0601-x>.
30. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM et al. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2013;65:71e7.
31. Daien CI, Sellam J. Obesity and inflammatory arthritis: impact on occurrence, disease characteristics and therapeutic response. *RMD Open* 2015;1:e000012. <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2014-000012>.
32. Lahiri M, Luben RN, Morgan C et al. Using lifestyle factors to identify individuals at higher risk of inflammatory polyarthritis (results from the European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk and the Norfolk Arthritis Register-the EPIC-2-NOAR Study). *Ann Rheum Dis* 2014;73:219e26.
33. Lu B, Hiraki LT, Sparks J et al. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1914e22.
34. Bhole VM, Choi HK, Burns LC et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology* 2012;51:552e6.
35. Dessein PH, Woodiwiss AJ, Norton GR et al. Rheumatoid arthritis is associated with reduced adiposity but not with unfavourable major cardiovascular risk factor profiles and enhanced carotid atherosclerosis in black Africans from a developing population: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2013;15, R96. <http://dx.doi.org/10.1186/ar4276>.
36. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF et al. Associations of obesity with modifiable risk factors for the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:242e5.
37. Solomon A, Norton GR, Woodiwiss AJ et al. Obesity and carotid atherosclerosis in African black and Caucasian women with established rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R67.
38. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM et al. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0117952. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0117952>.
39. Giles JT, Allison M, Bingham 3rd CO et al. Adiponectin is a mediator of the inverse association of adiposity with radiographic damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1248e56.
40. Dessein PH, Solomon A, Hollan I. Metabolic abnormalities in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30:901-915. doi: 10.1016/j.berh.2016.10.001.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Teresa Małecka- Massalska

Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
ul. Radziwiłłowska 11, 20-080 Lublin
tel.: +81 448 60 80
e-mail: tmalecka@gmail.com

Nadesłano: 29.11.2017

Zaakceptowano: 15.01.2018

KRIOGLOBULINY I KRIOGLOBULINEMICZNE ZAPALENIE NACZYŃ

CRYOGLOBULINS AND CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS

Dorota Suszek, Maria Majdan

KATEDRA I KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIWERSYTET MEDYCZNY, LUBLIN, POLSKA

STRESZCZENIE

Krioglobulinemia to obecność we krwi krioglobulin. Krioglobulinemia może towarzyszyć wielu chorobom (zakażenia, choroby hematologiczne, choroby autoimmunologiczne) lub mieć charakter idiopatyczny. Podział krioglobulinemii opiera się na immunologicznej analizie rodzaju krioglobulin i ocenie aktywności czynnika reumatoidalnego (RF). Obecność krioglobulin może powodować rozwój krioglobulinicznego zapalenia naczyń (CV), które manifestuje się zajęciem skóry, stawów oraz uszkodzeniem narządów wewnętrznych. Diagnostyka krioglobulinemii opiera się na wykryciu krioprecypitatu w odpowiednio pobranej surowicy krwi. W leczeniu krioglobulinemii wykorzystuje się różne grupy leków – glikokortykosteroidy, cyklofosfamid, aztioprynę i rituksymab. Celem leczenia jest ograniczenie produkcji krioglobulin i zapalenia wywołanego ich obecnością oraz leczenie powikłań narządowych. Jeśli czynnikiem wywołującym CV jest infekcja wirusowa zaleca się leczenie skojarzone: p/wirusowe i immunosupresyjne.

SŁOWA KLUCZOWE: krioglobuliny, krioglobulinemiczne zapalenie naczyń, mieszana krioglobulinemia

ABSTRACT

Cryoglobulinemia is defined as the presence of cryoglobulins in the blood. Cryoglobulinemia is often observed in the course of many diseases (infection, hematological disorders, autoimmune disorders) or has an idiopathic character. The classification of cryoglobulinemia is based on the immunological analysis of cryoglobulins and the activity of the rheumatoid factor (RF). The presence of cryoglobulins may induce cryoglobulinemic vasculitis (CV) which manifests with skin changes, arthritis and the dysfunction of internal organs. Diagnosis of cryoglobulinemia refers to the detection of cryoprecipitate in the blood serum sample. In the treatment of cryoglobulinemia various groups of medications may be used: corticosteroids, cyclophosphamide, azathioprine and rituximab. The purpose of the treatment is to reduce the production of cryoglobulins and the inflammation caused by their presence. Additionally, the treatment of organs complication is also crucial. If the viral infection is the causative agent of vasculitis, combination therapy will be recommended: antiviral and immunosuppressive therapy.

KEY WORDS: cryoglobulins, cryoglobulinaemic vasculitis, mixed cryoglobulinemia

Wiad Lek 2018, 72, 1 cz. I, 59-63

WSTĘP

Krioglobuliny to przeciwciała monoklonalne lub poliklonalne precypitujące w niskich temperaturach lub kompleksy immunologiczne zawierające te przeciwciała. Krioglobulinemia to obecność we krwi krioglobulin, która prowadzi do różnych zmian narządowych lub przebiega bezobjawowo. Może mieć ona charakter idiopatyczny, niezwiązany z określoną jednostką chorobową lub towarzyszyć innym chorobom, m. in. infekcjom, układowym chorobom tkanki łącznej oraz chorobom limfoproliferacyjnym. Znacząca klinicznie krioglobulinemia dotyczy 1/100000 osób, szczególnie często występuję u chorych z infekcją HCV (40–65%) i u chorych na układowe choroby tkanki łącznej (15–25%) [1].

PODZIAŁ I PATOGENEZA KRIOGLOBULINEMII

Podział krioglobulinemii oparty jest na immunologicznej analizie rodzaju krioglobulin oraz oceny ich aktywności względem czynnika reumatoidalnego (RF) – klasyfikacja Broueta (Tab. I).

Proces krioprecypitacji nie jest całkowicie poznany i różni się w zależności od typu krioglobulinemii. W I typie, krioglobuliny monoklonalne podlegają krystalizacji i agregacji zależnej od temperatury i stężenia [3]. Przy wysokich stężeniach krioglobulin proces ten może wystąpić w temperaturze pokojowej. W krioglobulinemii mieszanej typu II/III, krioprecypitacja zachodzi przy udziale kompleksów immunologicznych złożonych z IgG i IgM o aktywności RF i składowych dopełniacza. Kompleksy immunologiczne odkładają się w naczyniach krwionośnych, uszkadzają je na drodze klasycznej aktywacji dopełniacza i stymulują migrację leukocytów do tkanek okołonaczyniowych (CV – krioglobulinemiczne zapalenie naczyń). Krioprecypitacja nie jest indukowana przez poszczególne IgM lub IgG lecz wymaga specyficznych antygenów wiążących cząsteczki Ig [4].

Pierwsze kryteria klasyfikacyjne mieszanej krioglobulinemii zostały zaproponowane przez włoską grupę badaczy w 1989 r. W 2002 r. zostały one zrewidowane przez grupę patologów i wirusologów i podzielone na kryteria duże i małe. Do kryteriów dużych należą: mieszana krioglobulinemia, obniżony poziom składowej C4 dopełniacza, obraz

Tabela. I. Zmodyfikowana klasyfikacja krioglobulinemii według Broueta [za 2].

Parametr	Typ I	Typ II (mieszana krioglobulinemia)	Typ III (mieszana krioglobulinemia)
Częstość	25–30%	25%	50%
Klonalność	Monoklonalne Ig	1 lub > monoklonalne Ig + poliklonalne Ig	Poliklonalne Ig Oligoklonalne Ig + poliklonalne Ig
Klasa immunoglobulin	IgM (liczne) IgG (IgG2, IgG3) IgA (rzadko) FLCs	IgM vs. IgG IgG vs. IgG IgA vs. IgG (rzadko)	IgM-IgG IgM-IgG-IgA IgG-IgA-FLCs
Aktywność względem RF	Brak aktywności	Obecna	Obecna

Ig: immunoglobuliny; FLCs: łańcuchy lekkie immunoglobulin; RF: czynnik reumatoidalny

leukocytoklastycznego zapalenia naczyń w badaniu histopatologicznym, macalna plamica. Kryteria małe obejmują: RF, potwierdzone zakażenie HCV/HBV, nacieki z limfocytów B w wątrobie/szpiku kostnym, przewlekłe zapalenie wątroby, błoniasto-rozpłemowe zapalenie kłębuszków nerkowych (kzn), neuropatię obwodową, owrzodzenia skóry [5]. W 2011 r. zostały opracowane kryteria klasyfikacyjne mieszanej krioglobulinemii, zwalidowane w 2014 r. [6, 7].

Nowe kryteria klasyfikacyjne CV obejmują 3 domeny: wywiad, objawy kliniczne i laboratoryjne. CV można rozpoznać, jeśli co najmniej 2 z 3 domen wypadają pozytywnie oraz u chorego potwierdzono obecność krioglobulin co najmniej 2-krotnie w odstępach ≥ 12 tygodni.

- Wywiad (co najmniej 2 pozytywne odpowiedzi):
 - czy pamiętasz przynajmniej 1 epizod drobnych, czerwonych plam na skórze, szczególnie na kończynach dolnych?
 - czy kiedykolwiek miałeś plamy na skórze kończyn dolnych, które ustąpiły pozostawiając blizny?
 - czy kiedykolwiek lekarz powiedział ci, że masz wirusowe zapalenie wątroby typu C?
- Objawy kliniczne (co najmniej 3 objawy z 4, obecnie lub w wywiadzie):
 - objawy ogólne: zmęczenie, stan podgorączkowy trwający >10 dni, gorączka >38°C, fibromialgia
 - objawy stawowe: bóle stawów, zapalenie stawów
 - zajęcie naczyń: objaw Raynauda, plamica, martwicze zapalenie naczyń, owrzodzenia skóry, zespół nadlepkkości
 - objawy neurologiczne: obwodowe neuropatie, zajęcie nerwów czaszkowych, zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego
- Objawy laboratoryjne (co najmniej 2 z 3): obniżenie składowej C4 dopełniacza, dodani RF, obecne białko monoklonalne

OBJAW KLINICZNE KRIOGLOBULINEMII

Większość przypadków krioglobulinemii przebiega bezobjawowo. W krioglobulinemii typu I dominują objawy okluzji małych naczyń krwionośnych (zespół nadlepkkości), które manifestują się objawami skórnymi (macalna plamica, siność siatkowata, objaw Raynauda, martwica skóry, owrzodzenia, zgorzel palców) i objawami neurologicznymi (zaburzenia widzenia, bóle, zawroty głowy, drgawki, śpiącz-

ka). Zmiany skórne ograniczone są do dystalnych części ciała i nasilają się po ekspozycji na zimno [8]. Pozaskórne objawy krioglobulinemii mogą przebiegać również w postaci nefropatii, głównie błoniasto-rozpłemowego kzn (MPGN-membranoproliferative glomerulonephritis). W mieszanej krioglobulinemii (typ II, III), która prowadzi do zapalenia naczyń zdecydowanie częściej występują objawy ogólne: osłabienie, zmęczenie, bóle mięśni i stawów, gorączka, chudnięcie. Typowa triada Meltzera (plamica, bóle stawów, osłabienie) występuje jedynie u 1/3 chorych [9]. W tabeli II porównano częstość poszczególnych objawów oraz wyników laboratoryjnych w różnych typach krioglobulinemii.

DIAGNOSTYKA KRIOGLOBULINEMII

Diagnostyka krioglobulinemii przebiega w kilku fazach i obejmuje [10]:

- fazę przedanalityczną:
 - pobranie krwi do probówki bez antykoagulantu
 - transport krwi w temperaturze 37°C
 - przechowywanie krwi w temperaturze 37°C przez co najmniej 1 godzinę, a następnie odwirowanie jej w tej samej temperaturze.
- fazę analityczną:
 - inkubacja surowicy w temp. 4°C przez 7 dni
 - ilościowa ocena krioprecypitatu i ocena kriokrytu (stosunek krioprecypitatu do całej objętości osocza po odwirowaniu w temperaturze 4°C)
- fazę typowania:
 - identyfikacja krioprecypitatu metodą immunofiksacji (ew. immunoelektroforeza, immunobloting)
- fazę postanalityczną:
 - typowanie krioglobulinemii (klasyfikacja Broueta)

Uzupełnieniem diagnostyki krioglobulinemii jest oznaczenie RF i składowych dopełniacza (C3, C4, CH50). Parametry te nie korelują z aktywnością choroby, ale mogą być wykorzystane do monitorowania odpowiedzi na leczenie [11, 12].

KRIOGLOBULINEMIA I HCV

Krioglobulinemia jest bardzo związana z występowaniem infekcji HCV a jej częstość zależy od stadium choroby

Tabela II. Porównanie objawów klinicznych i laboratoryjnych w różnych typach krioglobulinemii [za 9].

	Typ I	Mieszana krioglobulinemia (typ II/III)
Objawy kliniczne:		
Plamica	70%	90%
Owrzodzenia skóry	30%	15%
Kłębuszkowe zapalenia nerek	30%	30%
Obwodowa neuropatia	30%	30%
Bóle stawów	30%	25–40%
Zajęcie płuc, serca, przewodu pokarmowego, OUN	Prawie nigdy	Rzadko (5,5%)
Zespół nadlepkkości	Czasami, przy stężeniu BM>4 g/dl	Rzadko; nigdy w typie III
Zaburzenia laboratoryjne:		
Kriokryt	Powyżej 5%; może dotyczyć więcej niż 50%	Mniej niż 5%
Składowe komplementu	Mogą być podwyższone	Obniżone, głównie C4
RF	Obecny	Obecny
Choroba wywołująca	Gammapatie monoklonalne	HCV, HBV, HIV, zapalenie wsierdza, TRU, RZS, ZS; WM, CLL,
	MGUS, MM, WM, CLL chłoniaki nieziarnicze	chłoniaki nieziarnicze - tylko typ II, przyczyna nieznana

BM: białko monoklonalne; OUN: ośrodkowy układ nerwowy; RF: czynnik reumatoidalny; C4: składowa C4 dopełniacza; MGUS: gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu; MW: makroglobulinemia Waldenströma; MM: szpiczak mnogi; CLL: przewlekła białaczka limfocytowa; HCV: wirus zapalenia wątroby typu C; HBV: wirus zapalenia wątroby typu B; HIV: wirus niedoboru odporności; TRU: toczeń rumieniowaty układowy; RZS: reumatoidalne zapalenie stawów; ZS: zespół Sjögrena

i wrażliwości zastosowanej metody analitycznej. W przebiegu infekcji HCV występują krioglobuliny typu II lub III. Większość powikłań narządowych krioglobulinemii wtórnej do HCV występuje w krioglobulinemii typu II, szczególnie IgM kappa [13].

Zakażenie wirusem HCV powoduje istotne zmiany w odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Przewlekłe zakażenie komórek immunokompetentnych (limfocyty T i B, makrofagi) prowadzi do proliferacji limfocytów B, tworzenia kompleksów immunologicznych złożonych z krioglobulin i autoprzeciwciał. Utworzone kompleksy immunologiczne związane ze składową C1q dopełniacza przyłączają się do receptora C1q na komórkach śródbłonna, indukują napływ komórek zapalnych. Badano genetyczną podatność na wystąpienie mieszanej krioglobulinemii u chorych zakażonych HCV. Stwierdzono polimorfizm dwóch genów na chromosomie 6. Pierwszy to polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP) (rs2071286) zlokalizowany w regionie intronicznym genu NOTCH4, drugi to SNP (rs9461776) zlokalizowany pomiędzy allelami genu HLA-DRB1 i HLA-DQA1. Sugeruje się również wpływ mikro RNA (miRNA), działającego jako epigenetyczny, posttranskrypcyjny regulator [10].

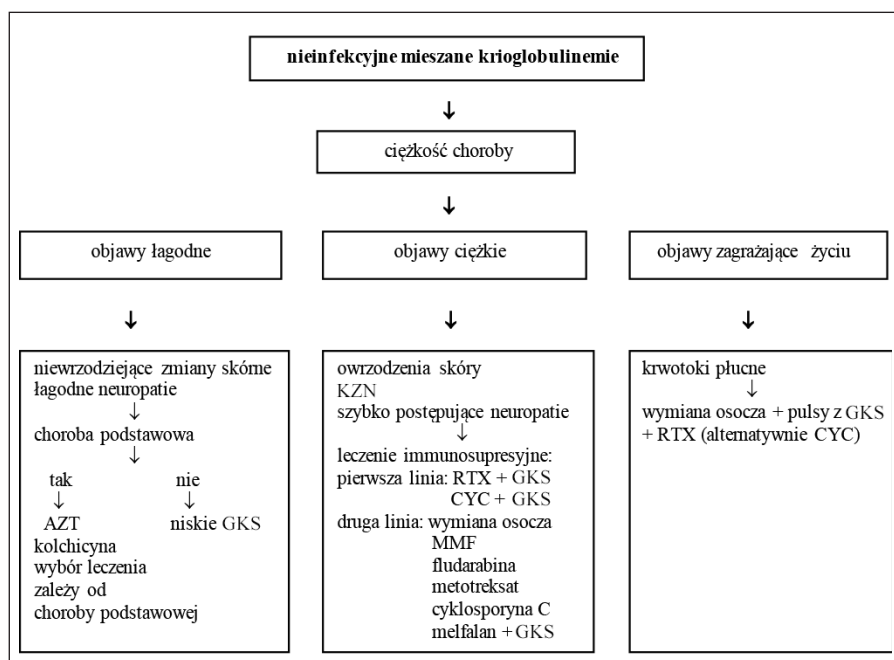
Infekcja HCV jest przyczyną 80% przypadków mieszanej krioglobulinemii. Niskie stężenie krążących krioglobulin może być obecne u ponad 50% osób zakażonych HCV, podczas gdy CV rozwija się około 5% chorych. Czynnikiem ryzyka CV w przebiegu HCV są: płeć żeńska, zaawanso-

wany wiek, nadużywanie alkoholu, długo trwająca infekcja HCV, typ II mieszanej krioglobulinemii, wysokie stężenie krioglobulin we krwi, genotyp 2 lub 3 HCV, zaawansowane włóknienie wątroby [14]. Oznaczenie krioglobulin u chorych zakażonych HCV powinno być szczególnie zalecane u osób z astenią, bólem stawów, obecnością przeciwciał przeciwjadrowych, obniżonym C4 dopełniacza. Krioglobulinemii nie zawsze towarzyszą objawy kliniczne, a ich stężenie w surowicy nie zawsze koreluje z nasileniem tych objawów.

LECZENIE KRIOGLOBULINEMICZNEGO ZAPALENIA NACZYŃ

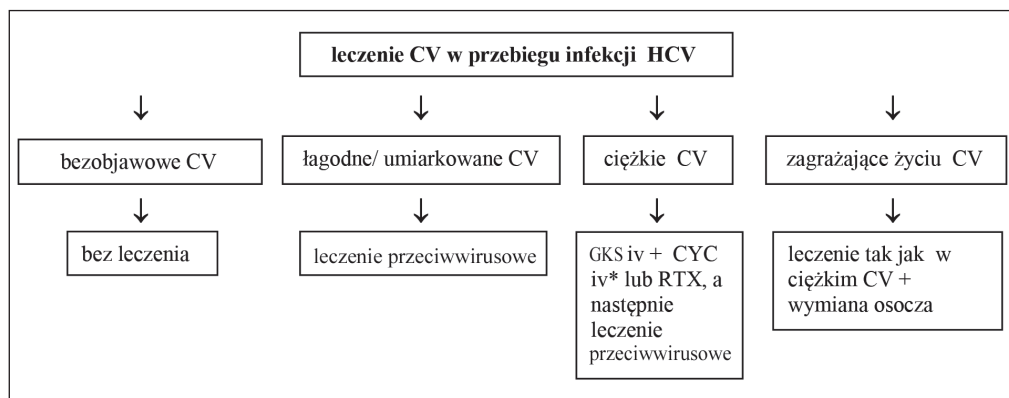
Wybór leczenia CV zależy od przyczyny wywołującej, rodzaju i aktywności zmian narządowych.

W typie I krioglobulinemii leczenie oparte jest na aktualnych rekomendacjach leczenia chorób rozrostowych układu krwiotwórczego. W gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS) mają zastosowanie glikokortykosteroidy (GKS), leki alkilujące, rituksymab (RTX), bortezomib, talidomid/lenalinomid, wymiana osocza [9]. W mieszanej krioglobulinemii typu II i III o podłożu nieinfekcyjnym podstawą leczenia są leki immunosupresyjne, w tym GKS, RTX, cyklofosfamid (CYC), wymiana osocza (Ryc. 1). Głównym celem leczenia immunosupresyjnego jest zahamowanie uszkodzenia narządów. Preferowanym lekiem jest RTX podawany według schematu 375 mg/m² powierzchni ciała



CV: krioglobulinemiczne zapalenie naczyń; KZN: kłębuszkowe zapalenie nerek; AZT: azatiopryna; RTX: rituksymab; CYC: cyklofosfamid; MMF: mykofenolan mofetilu; GKS: glikokortykosteroidy

Ryc. 1. Leczenie nieinfekcyjnego CV [za 9].



*GKS iv. + CYC iv. – puls dożylny z metyloprednizolonu 10–15 mg/kg m. ciała przez 3–5 kolejnych dni + puls iv. z CYC w dawce 10–15 mg/kg m. ciała
CV: krioglobulinemiczne zapalenie naczyń; HCV: wirus zapalenia wątroby typu C; GKS: glikokortykosteroidy; CYC: cyklofosfamid; RTX: rituksymab

Ryc. 2. Leczenie CV w przebiegu infekcji HCV [za 14].

1x w tygodniu przez cztery kolejne tygodnie. Najwięcej danych na temat stosowania RTX w krioglobulinemii pochodzi z wieloośrodkowego badania 242 chorych. Najlepsze wyniki leczenia (poprawa kliniczna, immunologiczna – istotny spadek wyjściowego poziomu krioglobulin, istotne zwiększenie stężenia C4 w surowicy) uzyskano w grupie chorych leczonych RTX i GKS [15]. Ta kombinacja leczenia była skuteczniejsza niż gks podawane w monoterapii lub w połączeniu z cytostatykami alkilującymi. U chorych z ciężką postacią krioglobulinemii,

objawami zagrażającymi życiu (gwałtownie postępujące kzn, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego – OUN, przewodu pokarmowego lub płuc) alternatywną opcją leczenia są plazmaferazy. Poprawa po wymianie osocza jest widoczna u 70–80% chorych.

Wizyty kontrolne u chorych, którzy osiągnęli poprawę po zastosowanym leczeniu powinny być zaplanowane co 3 miesiące, a jeśli remisja utrzymuje się ponad 2 lata kontrole mogą odbywać się 2 razy do roku. W przypadku nawrotu choroby zaleca się zastosowanie tego samego schematu

leczenia jak na początku choroby jeśli początkowe leczenie było skuteczne (dobra odpowiedź na leczenie utrzymywała się >1 rok) [9].

Leczenie CV w przebiegu infekcji HCV zależy od ciężkości objawów klinicznych (Ryc. 2).

Zastosowanie terapii przeciwwirusowej (pegylowany interferon α + rybawiryna) jako jedynej metody leczenia jest zalecane u chorych z łagodnym lub umiarkowanym CV [16]. Udowodniono również korzystny efekt leczenia CV inhibitorami proteaz (simeprewir), polimerazy (sofosbuvir) i inhibitorem NS5A (daklataswir) [17]. W ciężkich przypadkach CV lub u chorych nietolerujących/niekwalifikujących się do leczenia przeciwwirusowego należy rozważyć zastosowanie RTX. W postaciach zagrażających życiu można zastosować leczenie skojarzone: przeciwwirusowe, immunosupresyjne i wymianę osocza [18, 19].

ROKOWANIE

Krioglobulinemiczne zapalenie naczyń (CV) istotnie pogarsza rokowanie w krioglobulinemii. Główne czynniki złego rokowania to wiek >60 lat i niewydolność nerek. Zajęcie nerek, niewydolność wątroby, zakażenia i chłoniaki są główną przyczyną zgonu.

U chorych z CV w przebiegu infekcji HCV przeżycie 5- i 10-letnie wynosi odpowiednio 75% i 63%. Czynniki złego rokowania są zaawansowane włóknienie wątroby, zajęcie OUN, nerek i serca. Główną przyczyną zgonów są infekcje (35%) i niewydolność wątroby (30%). Z badań wynika, że zaawansowane włóknienie wątroby oraz wysoka aktywność CV wyrażona wskaźnikiem FFS (*five factor score*), któremu przypisuje się 1 punkt dla białkomoczu >1 g/dobę, kreatyniny >140 μ mol/l, kardiomiopatii, zajęcia OUN i przewodu pokarmowego, wiąże się ze złym rokowaniem.

U chorych z nieinfekcyjnym CV średni czas przeżycia 5- i 10-letniego wynosi odpowiednio 79% i 65%. Czynniki złego rokowania są wiek >65 lat, upośledzona funkcja nerek (GFR <60 ml/min.), zajęcie płuc i przewodu pokarmowego. Uwzględniono te zmienne do oceny rokowania (CVS – *CryoVas score*) i przewidywania 5-letniego przeżycia. Jeden punkt przypisano każdej zmiennej. Wykazano, że śmiertelność po 5 latach trwania choroby wyniosła 2,6%, 13,1%, 29,6% i 38,5% dla CVS odpowiednio 0, 1, 2 i co najmniej 3 punkty. Wydaje się, że wskaźnik CVS jest bardziej przydatny do oceny rokowania niż FFS. Główną przyczyną zgonów w nieinfekcyjnym CV były powikłania infekcyjne (50%) i wysoka aktywność choroby (20%).

Niewiele jest danych na temat rokowania w krioglobulinemii typu I. Wskaźnik 5- i 10-letniego przeżycia wynosi odpowiednio 94% i 87%. Krioglobulinemia typu I w przebiegu choroby limfoproliferacyjnej wiązała się z gorszym rokowaniem w porównaniu do MGUS. Główną przyczyną zgonów były ciężkie zakażenia [20].

PIŚMIENICTWO

- Stanford LP, Peter HS. Overview of cryoglobulins and cryoglobulinemia. In: www.uptodate.com/contents/overview-of-cryoglobulins-and-cryoglobulinemia.
- Passerini G, Basile U. Recommendations for a protocol to detect, quantify and characterize cryoglobulins. *Bioch Clin*. 2010;34(3):218-222.
- Wang Y, Lomakin A, Hideshima T et al. Pathological crystallization of human immunoglobulins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(33):13359-13361.
- Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(4):227-236.
- Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol*. 2002;55(1):4-13.
- De Vita S, Soldano F, Isola M et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1183-1190.
- Quartuccio L, Isola M, Corazza L et al. Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis. *Rheumatology*. 2014;53(12):2209-2213.
- Harel S, Mohr M, Jahn I et al. Clinico-biological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinaemia: a study of 64 cases. *Br J Haematol*. 2015;168(5):671-678.
- Muchtar E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. *Blood* 2017;129:289-298.
- Gulli F, Santini SA, Napodano C et al. Cryoglobulin Test and Cryoglobulinemia Hepatitis C Virus Related. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017;1:9(1).
- Néel A, Perrin F, Decaux O et al. Long term outcome of monoclonal (type I) cryoglobulinemia. *Am J Hematol*. 2014;89(2):156-161.
- Bryce AH, Dispenzieri A, Kyle RA et al. Response to rituximab in patients with type II cryoglobulinemia. Response to rituximab in patients with type II cryoglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006;7(2):140-144.
- Cacoub P. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis*. 2016; 3(1): 3-14.
- Ragab G, Hussein MA. Vasculitic syndromes in hepatitis C virus: A review. *J Adv Res*. 2017; 8(2): 99-111.
- Terrier B, Krastinova E, Marie I et al. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood*. 2012;119(25):5996-6004.
- Cacoub P, Terrier B, Saadoun D. Hepatitis C virus-induced vasculitis: therapeutic options. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:24-30.
- Saadoun D, Pol S, Ferfar Y et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Daclatasvir for Treatment of HCV-Associated Cryoglobulinemia Vasculitis. *Gastroenterology* 2017;153(1):49-52.
- Cacoub P, Terrier B, Saadoun D. Hepatitis C virus induced vasculitis: therapeutic options *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):24-30.
- Kur-Zalewska J. Zapalenie naczyń w przebiegu krioglobulinemii. *Reumatologia* 2016; (Supl 1):65-67..
- Terrier B, Cacoub P. Cryoglobulinemia vasculitis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(1):10-18.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Dorota Suszek

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej,
Uniwersytet Medyczny, Lublin
ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin
tel.: 81 724-47-90
e-mail: suszekdorota@wp.pl

Nadesłano: 29.11.2017

Zaakceptowano: 15.01.2018

ZMIENIAJĄCE SIĘ OBLCIE ZAPALEŃ ŚREDNICH NACZYŃ.

THE CHANGING FACE OF MEDIUM-SIZED VASCULITIS.

Jolanta Parada-Turska¹, Monika Turska²

¹KATEDRA I KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIwersYTET MEDYCZNY, LUBLIN

²STUDIA DOKTORANCKIE, ZAKŁAD FARMAKOLOGII, WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU, UNIwersYTET MEDYCZNY, LUBLIN

STRESZCZENIE

Guzkowe zapalenie tętnic jest martwiczym układowym zapaleniem naczyń zajmującym głównie średnie tętnice. Obecnie jest rzadko występującą chorobą. Przez lata jej nazewnictwo i klasyfikacja ulegała wielokrotnie zmianie. Aktualnie proponuje się wyróżnienie postaci pierwotnej, czyli klasycznego guzkowego zapalenia tętnic oraz postaci związanych z prawdopodobnym czynnikiem etiologicznym np. z: zapaleniem wątroby wywołanym wirusem typu B, typu C, infekcją HIV. Ponadto martwicze zapalenie naczyń przypominające guzkowe zapalenie tętnic może wystąpić w przebiegu chorób genetycznych wywołanych mutacjami w pojedynczych genach. Patogeneza idiopatycznego guzkowego zapalenia tętnic nie jest w pełni wyjaśniona, ale dominującą rolę w rozwoju choroby odgrywają zaburzenia nabytej odporności immunologicznej. Uważa się, że w rozwoju guzkowego zapalenia tętnic związanego z infekcją wirusem zapalenia wątroby typu B zasadnicze znaczenie mają kompleksy immunologiczne. Spektrum obrazu klinicznego guzkowego zapalenia tętnic jest szerokie, od zajęcia pojedynczego narządu do niewydolności wielonarządowej. W przebiegu guzkowego zapalenia tętnic może dojść do zajęcia niemal każdego narządu, jednak choroba nigdy nie zajmuje płuc. Szczególnymi postaciami choroby jest postać z zajęciem tylko jednego narządu i postać skórna. Rozpoznanie guzkowego zapalenia tętnic wymaga łącznej oceny obrazu klinicznego, badania angiograficznego i biopsji. Bardzo istotne jest rozpoznanie postaci guzkowego zapalenia tętnic, określenie zakresu zajęcia narządów oraz stopnia progresji choroby, ponieważ decyduje to o wyborze sposobu leczenia.

SŁOWA KLUCZOWE: guzkowe zapalenie tętnic, martwicze zapalenie naczyń, wirus zapalenia wątroby typu B, choroby monogenetyczne, leczenie

ABSTRACT

Polyarteritis nodosa is a systemic necrotizing vasculitis which predominantly affects medium-sized arteries. It is a rare disease nowadays. Both the nomenclature and the classification of polyarteritis nodosa was amended several times in the past. Currently, there is a distinction between the primary form described as classical polyarteritis nodosa and other forms that are associated with their probable cause e.g. with viral hepatitis B, C or HIV infection. Moreover, polyarteritis-like necrotizing vasculitis can appear in the course of genetic diseases caused by mutations in single genes.

The pathogenesis of idiopathic polyarteritis nodosa is still unclear, but a dominant role of the adaptive immune system disorders is suggested. Interestingly, in the hepatitis B virus-related vasculitis development, immune complexes are believed to play a crucial role.

The spectrum of clinical manifestations of polyarteritis nodosa is wide, from involving a single organ to the polyvisceral failure. In the course of polyarteritis nodosa nearly each organ can be involved, however the disease never affects the lungs. Special forms of polyarteritis nodosa include a single-organ disease and a cutaneous form.

The diagnosis of polyarteritis nodosa requires integration of clinical, angiographic and biopsy findings. Recognizing the form of polyarteritis nodosa, determining affected organs and the progression of the disease is very important since those are deciding factors when choosing treatment strategies.

KEY WORDS: polyarteritis nodosa, necrotizing vasculitis, hepatitis B virus, monogenetic diseases, treatment

Wiad Lek 2018, 72, 1 cz. I, 64-72

WSTĘP

Zgodnie z klasyfikacją zapaleń naczyń ustaloną podczas międzynarodowej konferencji w Chappel Hill (CHCC – *International Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitides*), gdzie przyjęto nazewnictwo i podział zapaleń naczyń, opierając się głównie na ich kalibrze, do grupy zapaleń średnich naczyń zaliczamy guzkowe zapalenie tętnic (GZT) i chorobę Kawasakiego [1, 2]. Choroba Kawasakiego jest chorobą zapalną średnich i małych naczyń, na którą chorują głównie dzieci poniżej 5. roku życia, dlatego jest przedmiotem zainteresowania reumatologii dziecięcej.

GZT jest martwiczym układowym zapaleniem naczyń, które zajmuje głównie tętnice mięśniowe średniej wiel-

kości, najczęściej trzewne i nerkowe [3]. Choroba może przebiegać z zajęciem praktycznie każdego układu i narządu, m.in. skóry, układu nerwowego, nerek, przewodu pokarmowego, jąder, najądrzy, układu krążenia [3]. Typową cechą GZT jest brak obecności przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA – *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*), co jest ważnym elementem różnicującym tę chorobę z innymi postaciami martwiczych zapaleń naczyń.

Poza GZT, zmiany histopatologiczne o charakterze martwiczego zapalenia naczyń stwierdza się w wielu innych chorobach o bardzo zróżnicowanej etiopatogenezie. Dlatego konieczna jest dogłębna, szczegółowa diagnostyka różnicowa GZT z chorobami o obrazie klinicznym przypo-

minającym GZT, w tym szczególnie zapaleniami małych naczyń, związanymi z ANCA (AAV – ANCA-associated vasculitis). Do grupy AAV należy mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA), ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA – *granulomatosis with polyangitis*) i ziarniniakowatość eozynofilowa z zapaleniem naczyń (EGPA – *eosinophilic granulomatosis with polyangitis*).

GZT może być chorobą pierwotną lub wtórną, występującą głównie w przebiegu infekcji wirusowych, zwykle HBV, rzadziej HCV, HIV, CMV, EBV, parwowirusem B19 lub w przebiegu białaczki włochatokomórkowej [3, 4]. Opisano przypadki GZT związanego z infekcjami bakteryjnymi, m.in. wywołanymi paciorkowcem grupy A [3]. GZT towarzyszące infekcji HBV i HCV częściej występuje w krajach rozwiniętych, natomiast w przebiegu zakażenia HIV głównie w krajach o niskim poziomie rozwoju [3].

Biorąc pod uwagę zmieniające się klasyfikacje zapaleń naczyń oraz definicje GZT, określenie rzeczywistej częstości występowania tej choroby jest trudne. Przed 1990 rokiem w kohortach pacjentów z rozpoznaniem GZT zazwyczaj znajdowali się chorzy na MPA oraz inne postaci zapaleń naczyń o obrazie klinicznym przypominającym GZT. Obecnie ocenia się, że GZT jest rzadką postacią zapalenia naczyń. W krajach europejskich częstość występowania choroby jest określana na kilka przypadków na milion [3, 5].

Coraz radsze występowanie GZT wynika z malejącej częstości infekcji HBV, jak również stopniowego wyodrębniania kolejnych zdefiniowanych postaci martwiczych zapaleń naczyń, które znalazły swoje miejsce w klasyfikacji waskulopatii.

GZT może wystąpić u ludzi wszystkich ras, w każdym wieku, przeważnie pomiędzy 40. a 60. rokiem życia, ze szczytem zachorowań w 5.–6. dekadzie życia [6]. Na GZT chorują także dzieci [7]. Mężczyźni chorują około dwukrotnie częściej niż kobiety [3].

ZMIENIAJĄCE SIĘ KRYTERIA KLASYFIKACYJNE I DEFINICJA GUZKOWEGO ZAPALENIA TĘTNIC

Pierwszy opis GZT pochodzi z 1866 roku, kiedy Kussmaul i Maier przedstawili przypadek kliniczny chorego, u którego w pośmiertnym badaniu histopatologicznym stwierdzono cechy zapalenia naczyń, a z uwagi na zaobserwowane na przebiegu tętnic średniego i małego kalibru liczne guzki, autorzy jako pierwsi wprowadzili określenie *periarteritis nodosa*, czyli guzkowe zapalenie okołotętnicze [8]. Do początku XX. wieku pod nazwą GZT kryło się praktycznie każde uogólnione martwicze zapalenie naczyń. W 1903 roku Ferrari wprowadził określenie *polyarteritis nodosa*, czyli guzkowe zapalenie wielotętnicze, ponieważ w badaniu histologicznym stwierdzono zajęcie procesem zapalnym wszystkich warstw ściany naczynia krwionośnego [9].

Od pierwszego opisu GZT przez Kussmaula i Maiera starano się usystematyzować nazewnictwo i klasyfikację choroby. Pierwsza klasyfikacja zapaleń naczyń z 1952 roku wyszczególniła GZT, które znalazło się wśród pięciu

klinicznie i morfologicznie wyodrębnionych postaci martwiczych zapaleń naczyń, obok zapalenia naczyń z nadwrażliwości, alergicznego ziarniniakowatego zapalenia naczyń, zapalenia naczyń w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów i zapalenia tętnicy skroniowej [10].

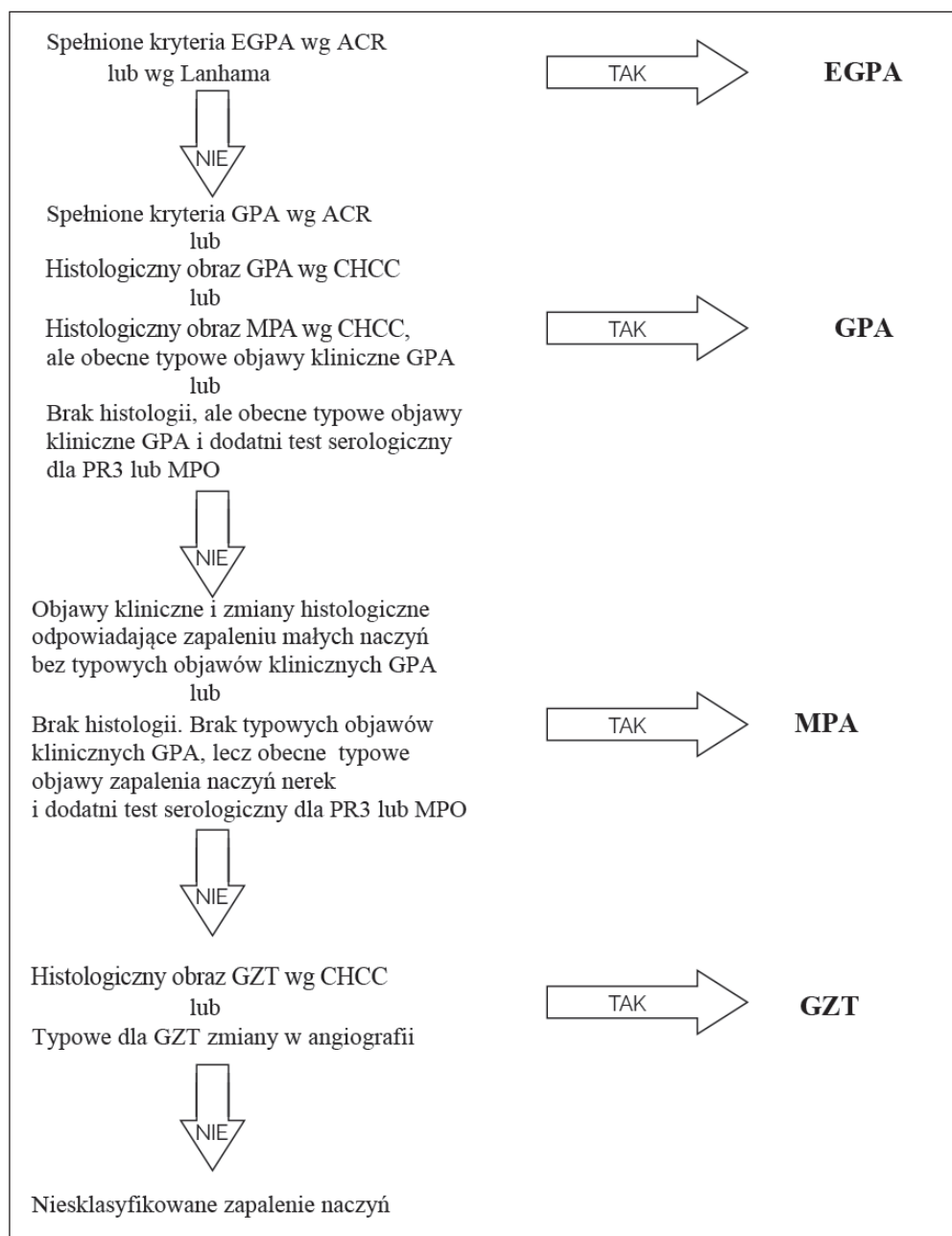
W 1990 roku ACR (*American College of Rheumatology*) opracowała obowiązujące do dzisiaj kryteria klasyfikacyjne GZT, które uwzględniają parametry kliniczne, laboratoryjne, radiologiczne i histologiczne [11]. Wkrótce okazało się, że kryteria te mają szereg ograniczeń, gdyż m.in. nie wzięto w nich pod uwagę znaczenia obecności ANCA, co utrudniało różnicowanie GZT z innymi postaciami zapaleń naczyń.

Bardzo istotny był konsensus osiągnięty w 1994 roku podczas międzynarodowej konferencji w Chapel Hill, gdzie po raz pierwszy wyodrębniono z GZT tzw. klasyczne GZT oraz MPA [1]. GZT zdefiniowano jako martwicze zapalenie tętnic średniego lub małego kalibru, które nigdy nie zajmuje tętniczek, żyłek i naczyń włosowatych, i któremu nie towarzyszy kłębuszkowe zapalenie nerek [1]. Natomiast MPA określono jako martwicze zapalenie naczyń, zajmujące małe naczynia krwionośne (kapilary, żyłki lub tętniczki), w których nie obserwuje się złogów immunoglobulin lub są one bardzo skąpe [1]. Zaznaczono, że w MPA martwicze zapalenie naczyń może dotyczyć tętnic małych oraz średnich, bardzo często w jego przebiegu występuje kłębuszkowe zapalenie nerek i często dochodzi do zapalenia kapilar płucnych [1]. Konsensus z 1994 roku wskazywał też na istotę oznaczeń ANCA, jednak w żadnej definicji zapaleń naczyń nie uwzględniono obecności tych przeciwciał.

Znaczenie negatywnego testu w kierunku ANCA uwzględniono w uzupełnionej i uaktualnionej definicji GZT w Chapel Hill dopiero w 2012 roku [2]. W Chapel Hill podano też definicję zapaleń średnich naczyń, określając je jako zapalenia naczyń zajmujące przeważnie tętnice średniego kalibru, głównie tętnice trzewne i ich odgałęzienia, z możliwością zajęcia procesem zapalnym tętnic każdej wielkości i częstym występowaniem zapalnych tętniaków i zwężeń naczyń [2].

Posługiwanie się kryteriami klasyfikacyjnymi ACR z 1990 roku w diagnozowaniu GZT wiązało się z jego nadrozpoznowalnością [3]. Dlatego Watts i wsp. połączyli kryteria ACR, histologiczne definicje zapaleń naczyń wg CHCC, badanie ANCA i proteinazy-3 (PR3 – *proteinase-3*) oraz typowe objawy kliniczne zapaleń naczyń i zaproponowali algorytm klasyfikacyjny dla AAV i GZT (Ryc.1) [12]. Włączenie chorego do poszczególnych etapów tego algorytmu jest możliwe pod warunkiem, że prezentuje on objawy odpowiadające GZT lub AAV oraz wykluczenie innych chorób o podobnym obrazie klinicznym.

Aktualnie wyróżniamy pierwotne, klasyczne GZT, które najczęściej przebiega jako postać układowa oraz wtórne GZT związane m.in. z infekcjami wirusowymi (HBV, HCV, HIV). Szczególnymi postaciami choroby jest postać z zajęciem jednego narządu i postać skórna. Ponadto mutacje w pojedynczych określonych genach, m.in. MEFV, ADA2, RAG mogą wywołać martwicze zapalenie naczyń przypominające GZT [4]. Obecnie proponuje się, aby GZT związane z zakażeniami wirusowymi i zapalenia naczyń



Na podstawie: Watts R. i wsp. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:222-227.

ACR – *American College of Rheumatology*; CHCC, Chapel Hill Consensus Conference;

EGPA (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis) – ziarniniakowatość kwasochłonna z zapaleniem naczyń; GPA (*granulomatosis with polyangiitis*) – ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń; GZT – guzkowe zapalenie tętnic; MPA (*microscopic polyangiitis*) – mikroskopowe zapalenie naczyń; MPO (*myeloperoxidase*) mieloperoksydaza; PR3 (*proteinase-3*) – proteinaza-3;

Ryc. 1. Algorytm klasyfikacyjny zapaleń małych naczyń związanych z ANCA i guzkowego zapalenia tętnic.

występujące w monogenetycznych chorobach autozapalnych zaklasyfikować do grupy „zapaleń naczyń o prawdopodobnej etiologii” (Tab. I) [4]. Rozważa się też stworzenie nowej podgrupy zapaleń naczyń, tj. „chorób monogenetycznych przebiegających z zapaleniem naczyń” [4].

KLASYCZNA POSTAĆ GUZKOWEGO ZAPALENIA TĘTNIC

Etiopatogeneza idiopatycznego GZT nie jest w pełni wyjaśniona. Prawdopodobnie choroba rozwija się w następstwie zaburzeń nabytej odporności immunologicznej. Do jej

Tabela I. Proponowana klasyfikacja różnych postaci martwiczych zapaleń naczyń.

Nazwa	Proponowana klasyfikacja
Klasyczne GZT	Pierwotne zapalenie naczyń zajmujące głównie tętnice średniej wielkości
GZT związane z HBV	Wtórne zapalenie naczyń o prawdopodobnej etiologii
Zapalenia naczyń związane z ANCA	Pierwotne zapalenia naczyń związane z ANCA
Zapalenie naczyń związane z rodzinną gorączką śródziemnomorską	Wtórne zapalenie naczyń o prawdopodobnej etiologii (defekt jednego genu)
DADA2 i SAVI	Wtórne zapalenie naczyń o prawdopodobnej etiologii (defekt jednego genu)
Zapalenie naczyń związane z pierwotnymi niedoborami odporności (np. niedobór RAG1, RAG2 lub TAP)	Wtórne zapalenie naczyń o prawdopodobnej etiologii (niedobór odporności)

Według: Forbess L, Bannykh S. Polyarteritis nodosa. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41:33-46.

ANCA (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) – przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów;

DADA2 (*deficiency of ADA2*) – niedobór deaminazy adenozy; RAG (*Recombination Activating Gene*);

SAVI (*STING – associated vasculopathy of infancy*); TAP (*transporter associated with antigen processing*);

Tabela II. Różnice między guzkowym zapaleniem tętnic (GZT) powiązanych z różnymi infekcjami wirusowymi.

	GZT-HBV	GZT-HCV	GZT-HIV
Początek objawów	6 m-cy (<1 roku)	20 lat	-
Charakterystyczne cechy wirusa	wysoki poziom replikacji wirusa (wysoki poziom DNA-HBV) i dodatni antygen HBV	bez związku z genotypem lub ładunkiem wirusa	niespecyficzny związek z ładunkiem wirusa
Wiek i płeć	< 40 r.ż.	starsze kobiety	-
Zajęte narządy	nerki, przewód pokarmowy, ośrodkowy układ nerwowy, skóra	najczęściej skóra (plamica), inne narządy jak w GZT-HBV	skóra, stawy, nerwy obwodowe, mięśnie
Przebieg	ciężki	umiarkowany	łagodny
Nawroty	częste przed wprowadzeniem skutecznego leczenia; obecnie <10%	bardzo częste	rzadkie
Rokowanie	złe (śmiertelność 35%)	dość dobre (śmiertelność 10%)	doskonałe
Odpowiedź na leczenie	bardzo dobra	dobra	doskonała

Według: Forbess L, Bannykh S. Polyarteritis nodosa. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41:33-46.

rozwoju przyczyniają się zaburzenia odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego, ponieważ u chorych na GZT stwierdzono nieprawidłową funkcję limfocytów T regulacyjnych (Treg), dominację komórek TH1 i względny niedobór komórek TH17 [13]. W GZT dochodzi do upośledzenia funkcji śródbłonna, jego zwiększonej aktywacji i uszkodzenia pod wpływem cytokin prozapalnych i przeciwciał [6]. Podkreśla się patogenną rolę przeciwciał przeciwko komórkom śródbłonna w uszkodzeniu naczyń krwionośnych [6].

Objawy kliniczne klasycznej postaci GZT zależą od lokalizacji zajętych procesem zapalnym naczyń oraz niedokrwienia tkanek i narządów. W postaci układowej u ponad 90% chorych występują objawy ogólne takie jak gorączka, ogólne złe samopoczucie, bóle mięśni, stawów i znaczna utrata masy ciała [14]. Najczęściej zajęty jest obwodowy układ

nerwowy (zwykle mononeuropatia mnoga, rzadziej symetryczna neuropatia obwodowa) (75%) oraz skóra (bolesne guzki podskórne, siność siateczkowata – *livedo reticularis*, plamica, owrzodzenia) (60%) [14]. Spośród narządów wewnętrznych najczęściej zajęte są nerki (50%) i przewód pokarmowy (40%) [14]. W nerkach występują tętniaki tętnic segmentarnych, krwaki, zawały. Nadciśnienie tętnicze naczyniowo-nerkowe, czasem o ciężkim przebiegu, stwierdza się u około 35% chorych [14]. Powtarzające się zawały nerki lub nieleczone nadciśnienie tętnicze mogą prowadzić do upośledzenia funkcji nerek. Niedokrwienie jelit (głównie jelita cienkiego) manifestuje się bólami brzucha, a u około 30% chorych objawami ostrego brzucha [14]. Zapalenie i niedokrwienie jądra z bólem i jego obrzękiem jest charakterystycznym objawem GZT, ale występuje u mniej niż 10%

Tabela III. Kryteria klasyfikacyjne guzkowego zapalenia tętnic o początku w wieku dziecięcym wg European League Against Rheumatism (EULAR), Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) i Paediatric Rheumatology European Society (PRES).

Kryterium	Opis	Czułość (%)	Swoistość (%)
Histopatologiczne (kryterium obowiązkowe)	Martwicze zapalenie tętnic średnich i małych	84,8	99,7
Nieprawidłowości w angiografii (kryterium obowiązkowe)	Tętniaki, zwężenie lub zamknięcie tętnic średnich lub małych, nie wywołane dysplazją włóknisto-mięśniową lub innymi niezapalnymi przyczynami. Zaleca się angiografię konwencjonalną.	81,0	99,9
Zajęcie skóry	Livedo reticularis Guzki na skórze: bolesne guzki podskórne Powierzchnowe zawały skóry: powierzchowne owrzodzenia skóry Głębokie zawały skóry: głębokie owrzodzenia skóry, paliczków palców lub innych tkanek obwodowych (koniuszek nosa i ucha)	78,8	94,3
Bóle mięśni lub bolesność uciskowa mięśni	Bóle mięśniowe lub bolesność uciskowa	72,5	83,6
Nadciśnienie tętnicze	Ciśnienie tętnicze skurczowe/rozkurczowe powyżej 95. centyla	29,7	89
Neuropatia obwodowa	Obwodowa neuropatia czuciowa: neuropatia powodująca zmniejszenie czucia o charakterze rękawiczki lub pończochy Wieloogniskowe zapalenie nerwów ruchowych	26,0	99,8
Zajęcie nerek	Białkomocz > 0,3 g/24 h lub wskaźnik albumina/kreatynina > 30 mmol/mg w porannej porcji moczu Krwimocz lub wałeczki erytrocytarne: > 5 krwinek czerwonych wpw lub wałeczki erytrocytarne w osadzie moczu lub ≥2+ w teście paskowym Upośledzona funkcja nerek: GFR <50% wartości prawidłowej zmierzony lub obliczony kalkulatorem (wzór Schwartza)	37,3	36,7
Rozpoznanie ustala się w oparciu o spełnienie przynajmniej jednego kryterium obowiązkowego (histopatologia lub angiografia) i jednego z kolejnych pięciu.		89,6	99,6

GFR (*glomerular filtration rate*) – filtracja kłębuszkowa

Według: Ozen S, Pistorio A, Iusan SM i wsp.: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann Rheum Dis 2010; 69:798-806.

chorych [14]. Rzadko zajęty jest też narząd wzroku, układ krążenia i ośrodkowy układ nerwowy (5-8%) [14].

Diagnostykę GZT utrudnia brak swoistego testu diagnostycznego. Charakterystyczny jest brak ANCA, co pomaga w różnicowaniu GZT z MPA, GPA i EGPA. W GZT nie stwierdza się też obecności krioglobulin, a stężenie składników dopełniacza rzadko jest obniżone. Badania serologiczne w kierunku infekcji HBV, HCV i HIV pomagają w różnicowaniu klasycznego GZT z zapaleniem naczyń związanym z zakażeniami wirusowymi.

Bardzo istotne jest różnicowanie klasycznej postaci GZT z MPA. W klasycznym GZT nie obserwuje się zajęcia płuc i kłębuszkowego zapalenia nerek, natomiast objawy te dominują w MPA. W różnicowaniu bardzo istotna jest obecność ANCA (70%) w MPA, głównie dających dodatnią reakcję na mieloperoksydazę (90%).

O rozpoznaniu klasycznego GZT decyduje wynik histopatologiczny biopsji, gdy w średnich lub małych tętnicach

typu mięśniowego stwierdza się martwicze zmiany zapalne z bogatokomórkowymi naciekami z neutrofilami, limfocytami i makrofagami, bez obecności komórek olbrzymich i ziarniaków [3]. Typowe dla GZT jest występowanie zmian zapalnych w tętnicach w różnym stadium rozwoju, ich odcinkowość i lokalizacja w miejscach podziału naczyń [3]. Do badania histopatologicznego najlepiej pobierać tkankę z miejsca zajętego procesem zapalnym [14]. Zaleca się biopsję skóry wraz z tkanką podskórną, mięśnia i nerwu piszczelowego przedniego [3]. Istotną rolę w diagnostyce GZT odgrywa klasyczna angiografia, szczególnie tętnic nerkowych i trzewnych, gdyż uwidacznia typowe mnogie, małe tętniaki (średnicy około 1–5 mm) o workowatym lub wrzecionowatym kształcie, rzadziej współistniejące zwężenia. Mniej inwazyjnymi metodami obrazowymi są tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny [3]. Ostatnio do oceny zakresu zmian zapalnych w naczyniach zaleca się pozytronową tomografię emisyjną [15].

GUZKOWE ZAPALENIE TĘTNIC ZWIĄZANE Z INFЕКCJĄ HBV

Martwicze zapalenia tętnic przez długi czas były łączone z różnymi infekcjami, ale wyraźny związek między zakażeniem HBV i GZT u ludzi opisano w 1970 roku [16].

Etiopatogeneza GZT związanej z infekcją HBV jest inna niż klasycznego GZT, dlatego aktualnie klasyfikuje się je jako oddzielną jednostkę chorobową [4]. Zgodnie z podziałem zapaleń naczyń według CHCC z 2012 roku jest ono zaliczane do grupy zapaleń naczyń o prawdopodobnej przyczynie, ponieważ znany czynnik inicjujący chorobę [2]. W mechanizmie rozwoju zapalenia i uszkodzenia ściany naczyń biorą udział kompleksy immunologiczne odkładające się i/lub tworzące się *in situ* w naczyniach krwionośnych [3, 4]. Replikujący wirus może również bezpośrednio uszkadzać ścianę naczyń, a antygeny wirusa mogą aktywować kaskadę układu dopełniacza, co prowadzi do powstania w błonie środkowej tętnic nacieków bogatych w neutrofile i limfocyty oraz rozwoju włóknienia, zakrzepicy i tętniaków [3, 6]. Reakcja immunologiczna odpowiedzialna za wystąpienie GZT rozwija się w ciągu 6 miesięcy od zakażenia HBV [6]. GZT związane z infekcją HBV, szczególnie w aktywnej fazie choroby, przebiega z niskim stężeniem dopełniacza, który jest wiązany w kompleksach immunologicznych [6]. Dzięki wprowadzeniu do kalendarza szczepień obowiązkowego szczepienia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, częstość występowania tej postaci choroby znacznie zmniejszyła się. Od lat 70. w krajach wysoko rozwiniętych wraz z rozpowszechnieniem szczepień przeciw HBV, wyeliminowaniu przetoczeń krwi i preparatów krwio-pochodnych zakażonych HBV, odsetek dorosłych chorych na GZT związane z infekcją HBV uległ zmniejszeniu z 36% do mniej niż 5% [6].

Obraz kliniczny GZT związanej z infekcją HBV jest podobny do postaci klasycznej. Częściej jednak obserwuje się w jego przebiegu zajęcie przewodu pokarmowego, zapalenie jąder, ciężkie nadciśnienie tętnicze, zawały nerki, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego i zmiany skórne, a ponadto postać ta częściej występuje u ludzi młodych, przed 40. rokiem życia [3]. Zapalenie wątroby przebiega często bezobjawowo i dlatego rozpoznaje się je dopiero po wystąpieniu objawów klinicznych zapalenia naczyń [3]. Bardzo ważne jest wykonanie badań w kierunku infekcji HBV, HCV i HIV u każdego chorego, u którego podejrzewamy GZT, ponieważ wiąże się to z wdrożeniem właściwego leczenia. W Tabeli II przedstawiono różnice między GZT związanym z zakażeniami HBV, HCV i HIV.

POSTAĆ SKÓRNA GUZKOWEGO ZAPALENIA TĘTNIC

Postać skórna GZT (sGZT) występuje rzadko. Objawy kliniczne ograniczone są głównie do skóry, natomiast nie dochodzi do zajęcia narządów wewnętrznych. Zazwyczaj pierwszymi objawami są siność siateczkowata, bolesne guzki podskórne i owrzodzenia, które lokalizują się najczęściej na kończynach dolnych, rzadziej na ramionach i tułowiu [3, 17]. U niektórych chorych mogą występować objawy ogólne, bóle mięśniowo-stawowe lub neuropatia obwodowa

[17, 18, 19]. Typowe dla sGZT są nawroty choroby. Postać skórna rzadko przechodzi w postać klasyczną uogólnioną [3]. Na podstawie analizy klinicznej klasycznej i skórnej postaci GZT stwierdzono, że postać skórna należy klasyfikować jako oddzielną jednostkę chorobową ze względu na jej odmienny, nawrotowy przebieg, przy jednoczesnym braku śmiertelności [20]. Zgodnie z definicją CHCC z 2012 roku sGZT powinno być włączone do grupy zapaleń naczyń z zajęciem jednego narządu, jako zapalenie tętnic skóry [2]. Jednakże, biorąc pod uwagę fakt, że w przebiegu sGZT mogą występować objawy ogólne, czasami neuropatia obwodowa i podwyższone wskaźniki zapalne wyraźne oddzielenie tych dwóch postaci staje się problematyczne [18, 19].

POSTAĆ GUZKOWEGO ZAPALENIA TĘTNIC Z ZAJĘCIEM JEDNEGO NARZĄDU

Bardzo rzadko GZT przebiega jako postać ograniczona do pojedynczego narządu. Najczęściej rozpoznaje się ją na podstawie typowych histopatologicznych zmian dla GZT w operacyjnie usuniętym narządzie np. wyrostku robaczkowym, pęcherzyku żółciowym, jądrze [21]. Rzadko proces zapalny zajmuje tylko mięśnie, zwłaszcza kończyn dolnych [21].

W każdym takim przypadku konieczne jest przeprowadzenie badań mających na celu wykluczenie postaci układowej choroby oraz dalsza wnikliwa obserwacja chorego pod kątem zajęcia innych narządów [3, 21]. W GZT, które przebiega z zajęciem jednego narządu, jego usunięcie prowadzi zazwyczaj do wyleczenia [21].

GUZKOWE ZAPALENIE TĘTNIC O POCZĄTKU W WIEKU DZIECIĘCYM

W ostatnich 20 latach coraz więcej uwagi poświęca się zapaleniom naczyń u dzieci. Od 1980 roku GZT występujące u dzieci zaczęto określać „GZT o początku w wieku dziecięcym” lub „młodzieńczym GZT” [4]. W jednym z badań oceniających GZT u dzieci stwierdzono, że u ponad 50% chorych była to klasyczna postać GZT, u około 30% sGZT, a u około 5% dzieci postać związana z infekcją HBV [18]. U dzieci częściej niż u dorosłych spotyka się postać skórna, która częściej występuje u dziewczynek [22, 23]. sGZT u dzieci ma tendencję do nawrotów, których częstość wzrasta po 18. roku życia [20]. Nawroty związane są z często występującymi u dzieci infekcjami paciorkowcowymi [20].

Kryteria klasyfikacyjne GZT o początku w wieku dziecięcym zostały opracowane wspólnie przez *European League Against Rheumatism* (EULAR), *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation* (PRINTO) i *Paediatric Rheumatology European Society* (PRES) w Ankarze w 2008 roku, a opublikowane w 2010 roku (Tab. III) [7].

CHOROBY MONOGENETYCZNE PRZEBIEGAJĄCE Z ZAPALENIEM NACZYŃ

W przebiegu chorób wywołanych mutacjami zachodzącymi w pojedynczych genach takich jak MEFV, ADA2, RAG może wystąpić martwicze zapalenie naczyń przypominające

jące GZT [4]. Choroby te określa się monogenetycznymi chorobami autozapalnymi. Należą do nich m.in. rodzinna gorączka śródziemnomorska, nowo opisane (w ostatnich 5 latach) choroby, tj. DADA2 i SAVI oraz pierwotne niedobory odporności [4].

MARTWICZE ZAPALENIE NACZYŃ ZWIĄZANE Z RODZINNĄ GORĄCZKĄ ŚRÓDZIEMNOMORSKĄ

Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF – *Familial Mediterranean Fever*) jest rzadką chorobą zapalną, występującą głównie w obszarze Morza Śródziemnego i Bliskiego Wschodu, spowodowaną mutacją genu MEFV. Prowadzi to do niekontrolowanej produkcji interleukiny-1 (IL-1) i silnej aktywacji procesu zapalnego. U chorych na FMF stwierdzono większe ryzyko zachorowania na GZT niż w populacji ogólnej [24]. W Turcji częstość występowania GZT u pacjentów z FMF jest dość duża, gdyż sięga prawie 0,9% [25]. Pacjenci z GZT w przebiegu FMF prezentują dość specyficzny obraz kliniczny, m.in. częściej występują u nich krwotoki okołonerkowe, a parametry ostrej fazy są znacznie podwyższone [25, 26]. U niektórych chorych na FMF stwierdzono objawy odpowiadające klasycznemu GZT, jak również cechy martwiczego zapalenia kłębuszków nerkowych, mimo że byli ANCA-ujemni [26]. W ostatnich latach obserwuje się istotne zmniejszenie liczby zachorowań na GZT związane z FMF oraz powikłań tej choroby, m.in. amyloidozy, co może być związane z wcześniejszym rozpoznawaniem FMF i bardziej skutecznym jej leczeniem [27].

MARTWICZE ZAPALENIE NACZYŃ ZWIĄZANE Z DADA2

DADA2 to autozapalna choroba monogenowa opisana w 2014 roku [28]. Rozwój jej związany jest z mutacją w obrębie genu ADA2 (znanym też jako CECR1) [28]. Powoduje to obniżenie stężenia osoczowej deaminazy adenozyiny 2 (ADA2), która jest czynnikiem wzrostu dla leukocytów oraz jest niezbędna dla utrzymania prawidłowej funkcji śródbłonna [28]. Stwierdzono, że niedobór ADA2 prowadzi do zaburzeń integralności śródbłonna i różnicowania monocytów i makrofagów w kierunku fenotypów prozapalnych, m.in. aktywowanych makrofagów M1 [4]. Choroba dziedziczy się autosomalnie recesywnie, a chorzy na DADA2 często mają dodatni wywiad rodzinny w kierunku GZT [4].

Zapalenie naczyń jest integralną częścią obrazu klinicznego DADA2 i bardzo przypomina zmiany zapalne w naczyniach w przebiegu klasycznego GZT. DADA2 należy podejrzewać, gdy występują objawy kliniczne sugerujące GZT, szczególnie zmiany skórne przypominające siność siateczkowatą i groniastą, udar mózgu w młodym wieku, badania laboratoryjne wskazujące na stan zapalny, a w badaniu histopatologicznym cechy martwiczego zapalenia naczyń, tętniaki w tętnicach średniego kalibru [4, 29]. W przebiegu DADA2 rzadko stwierdza się obecność guzków, martwiczych owrzodzeń oraz obwodowej neuropatii

[4, 28]. Wywiad rodzinny w kierunku DADA2 lub zapalenie naczyń i udar mózgu w młodym wieku stanowią tzw. „czerwone flagi”, które powinny wskazywać na konieczność poszukiwania podłoża genetycznego tych objawów [4, 28]. Wykonanie przesiewowego testu genetycznego CECR1 zaleca się też u osób bezobjawowych w przypadkach rodzinnego występowania zapaleń naczyń i oporności GZT na standardowe leczenie [4, 29].

MARTWICZE ZAPALENIE NACZYŃ ZWIĄZANE Z SAVI

SAVI (STING – *associated vasculopathy with onset in infancy*) jest rzadko występującą chorobą spowodowaną mutacją genu *TMEM173*, który koduje białko STING (*stimulator of interferon genes*) pobudzające geny dla interferonu [30]. Defekt genetyczny prowadzi do niekontrolowanego pobudzenia drogi STING, na której dochodzi do bezpośredniej aktywacji komórek śródbłonna, stymulacji produkcji interferonu i rozwoju nasilonego procesu zapalnego [30]. W SAVI występuje martwicze zapalenie naczyń, szczególnie skóry i płuc, o ciężkim przebiegu klinicznym [30].

MARTWICZE ZAPALENIE NACZYŃ W PRZEBIEGU PIERWOTNYCH NIEDOBÓRÓW ODPORNOŚCI

Pierwotne niedobory odporności bardzo często predysponują do występowania chorób autoimmunizacyjnych, w tym martwiczego zapalenia naczyń. Szczególnie często zapalenia naczyń występują w niedoborach immunologicznych związanych z odpornością nabytą, które prowadzą do rozwoju nieprawidłowych reakcji immunologicznych zachodzących w śródbłonna naczyń krwionośnych [4]. Objawy zapalenia naczyń występują u chorych z mutacjami w genach kodujących RAG-1 (*Recombination Activating Gene 1*) lub RAG-2 [31]. U pacjentów z genetycznie uwarunkowanym niedoborem białka TAP (*transporter associated with antigen processing*) odpowiedzialnego za przetwarzanie antygeny przed jego prezentacją również obserwuje się martwicze zapalenie naczyń przypominające GPA, cechujące się leukocyto-klastycznym zapaleniem naczyń i obecnością martwiczych ziarniniakowych uszkodzeń [32].

LECZENIE GUZKOWEGO ZAPALENIA TĘTNIC

Postępowanie w zapaleniach naczyń małych i średnich opiera się zasadniczo na zaleceniach EULAR z 2009 roku [33]. Wybór sposobu leczenia klasycznego GZT zależy przede wszystkim od zakresu zajęcia narządów i stopnia progresji choroby. W wyborze leczenia pomocny jest prognostyczny wskaźnik FFS (*Five Factor Score*). Oryginalny wskaźnik FFS opracowany w 1996 roku uwzględnia 5 parametrów, tj.: upośledzenie funkcji nerek (kreatynina >1,58 mg/dl), białkomocz >1 g/dobę, zajęcie serca, przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego. Skorygowany wskaźnik z 2011 roku przez *French Vasculitis Study*

Group (FVSG) uwzględnia tylko 4 czynniki prognostyczne tj. upośledzenie funkcji nerek (kreatynina $>1,7$ mg/dl), wiek chorego >65 lat, zajęcie serca i przewodu pokarmowego [34].

Pacjenci z łagodną postacią klasycznego GZT bez zagrożenia utraty życia lub uszkodzenia narządów (FFS 0) są zazwyczaj leczeni tylko glikokortykosteroidami (GKS), najczęściej prednizonem/prednizolonem w początkowej dawce 1 mg/kg m.c./dobę, ze stopniową jej redukcją do uzyskania remisji [33, 35]. W przypadku nieuzyskania remisji, braku możliwości obniżenia dawki prednizonu poniżej 15–20 mg/dobę z powodu nawrotów choroby lub wystąpienia objawów niepożądanych przewlekłej sterydoterapii, do GKS należy dołączyć metotreksat (MTX) (20–25 mg/tydzień) lub azatioprynę (AZA) (2 mg/kg m.c./dobę) [33, 35]. U pacjentów, u których leczenie MTX lub AZA jest przeciwwskazane lub źle tolerowane, można zastosować mykofenolat mofetylu (2–3 g/dobę) [35].

W postaci uogólnionej, przebiegającej z zajęciem narządów wewnętrznych (FFS ≥ 1) w celu indukcji remisji stosuje się leczenie skojarzone GKS w dużych dawkach (prednizon/prednizolon 1 mg/kg m.c./dobę) z cyklofosfamidem (CYC) [3, 33]. CYC można podawać doustnie (2 mg/kg m.c./dobę) lub w postaci pulsów dożylnych w odstępach 2-tygodniowych (3 dawki), a następnie co 4 tygodnie w dawce 0,6 g/m² przez 4–12 miesięcy [3, 6, 33]. Uważa się, że leczenie CYC w pulsach przez 12 miesięcy jest bardziej skuteczne w uzyskaniu długotrwałej remisji w porównaniu z leczeniem 6-miesięcznym [6]. U chorych na GZT z zagrożeniem ciężkiego uszkodzenia narządów lub utraty życia lub z progresją mononeuropatii mnogiej w leczeniu indukującym remisję stosuje się pulsy metyloprednizolonu [3]. W leczeniu podtrzymującym remisję zaleca się podawanie małych dawek GKS (prednizon do 10 mg/dobę) łącznie z MTX lub AZA lub leflunomidem (20–30 mg/dobę), a leczenie należy kontynuować przez okres co najmniej 18 miesięcy [3, 33].

Brak jest aktualnie zaleceń stosowania wymiany osocza krwi w leczeniu GZT nie związanego z wirusowym zapaleniem wątroby, nawet u chorych ze złym rokowaniem [3]. Wykazano skuteczność stosowania plazmaferezy w przypadkach opornego na leczenie GZT [3]. Odnotowano też korzystne efekty zastosowania inhibitorów TNF w leczeniu GZT [6]. Należy jednak pamiętać, że leki tej grupy same mogą wywoływać zapalenie naczyń i dlatego ich stosowanie powinno być ograniczone tylko do postaci GZT przebiegającego z nawrotami, opornych na GKS i leki immunosupresyjne [6].

U chorych z łagodną postacią GZT związanego z zakażeniem HBV rekomenduje się stosowanie jedynie leków przeciwwirusowych (pegylowany interferon alfa, entekawir, tenofowir, lamiwudyna) w celu eliminacji wirusa [3]. Chorym z umiarkowanym lub ciężkim przebiegiem GZT w przebiegu infekcji HBV zaleca się krótkotrwałe podawanie GKS wraz z wymianą osocza oraz leczenie przeciwwirusowe [34]. Zaleca się podanie prednizonu w dawce 1 mg/kg m.c./dobę tylko przez 2 tygodnie i nagłe jego odstawienie [3]. Plazmaferezy stosuje się do uzyska-

nia zahamowania replikacji wirusa lub maksymalnie do 2–3 miesięcy [6]. W przypadku uzyskania serokonwersji HBe i zahamowania replikacji wirusa nie dochodzi do nawrotów zapalenia naczyń [4].

Łagodne postaci GZT związanego z zakażeniem HCV lub HIV leczy się tylko lekami przeciwwirusowymi np. w infekcji HCV stosuje się leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, interferony pegylowane alfa, rybawirynę, a w zakażeniu HIV leki antyretrowirusowe. Natomiast w postaciach o przebiegu umiarkowanym i ciężkim zaleca się leczenie przeciwwirusowe skojarzone z lekami immunosupresyjnymi (GKS, CYC lub rytuksymab) [3]. GZT związane z zakażeniem HIV bardzo dobrze odpowiada na leczenie średnimi dawkami GKS (prednizon 0,5 mg/kg m.c./dobę) w skojarzeniu z terapią antyretrowirusową [3]. Leczenie dożylnymi preparatami immunoglobulin jest skuteczne w rzadko występującym GZT związanym z zakażeniem parwowirusem [3].

GZT związane z FMF może być leczone tak jak klasyczne GZT, ale konieczna jest stała kontrola procesu zapalnego poprzez zastosowanie odpowiedniej dawki kolchicyny. W przypadkach opornych na leczenie kolchicyną należy rozważyć zastosowanie leków blokujących IL-1 [27, 36].

U chorych na DADA2 wykazano skuteczność leczenia inhibitorami TNF, a leczenie chorych na SAVI inhibitorami TNF ma być poddane ocenie w badaniach klinicznych [4]. Leczenie zapaleń naczyń w przebiegu pierwotnych niedoborów odporności nie odbiega od stosowanego w innych postaciach pierwotnych zapaleń naczyń. Najbardziej skuteczny w tych przypadkach jest jednak przeszczep komórek macierzystych [32]. W leczeniu GZT czasem konieczne jest leczenie operacyjne, jak np. w przypadku perforacji, niedokrwienia lub krwaka narządów wewnętrznych.

PODSUMOWANIE

Mimo że od pierwszego opisu GZT przez Kussmaula i Maiera minęło ponad 150 lat, nasza wiedza dotycząca tej choroby nadal nie jest pełna. Zmieniająca się definicja i klasyfikacja GZT, rzadkość jego występowania i złożoność obrazu klinicznego utrudniają ustalenie zasad postępowania w tej chorobie. Obecnie leczenie zapaleń średnich naczyń, w tym GZT, zostało przejęte ze znacznie bogatszych doświadczeń pochodzących z leczenia zapaleń małych naczyń, które występują częściej i są lepiej poznane. Istnieje potrzeba prowadzenia dużych międzynarodowych badań mających na celu opracowanie nowych kryteriów diagnostycznych i klasyfikacyjnych GZT.

PIŚMIENNICTWO

1. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37:187–192.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1–11.
3. Forbess L, Bannykh S. Polyarteritis nodosa. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41:33–46.

4. Ozen S. The changing face of polyarteritis nodosa and necrotizing vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:381-386.
5. Hernandez-Rodriguez J, Alba MA, Prieto-Gonzalez S, Cid MC. Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. *J Autoimmun* 2014;48-49:84-89.
6. De Virgilio A, Greco A, Magliulo G et al. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. *Autoimmun Rev.* 2016;15:564-570.
7. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69:798-806.
8. Kussmaul A, Maier R. Über eine bisher nicht beschriebene eigentümliche Arterienerkrankung (periarteritis nodosa). *Deutsc. Arch Klin Med* 1866;484-518.
9. Ferrari E. Über polyarteritis acuta nodosa (sogenannte periarteritis nodosa) und ihre beziehungen zur polymyositis und polyneuritis acuta. *Beitr Pathol Anat* 1903;34:350-386.
10. Zeek PM. Periarteritis nodosa; a critical review. *Am J Clin Pathol.* 1952;22:777-790.
11. Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1088-1093.
12. Watts R, Lane S, Hanslik T et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:222-227.
13. Shimojima Y, Ishii W, Kishida D, Fukushima K, Ikeda SI. Imbalanced expression of dysfunctional regulatory T cells and T-helper cells relates to immunopathogenesis in polyarteritis nodosa. *Mod Rheumatol.* 2017;27:102-109.
14. Pagnoux C, Seror R, Henegar C et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum.* 2010;62:616-626.
15. Schollhammer R, Schwartz P, Jullie ML, Pham-Ledard A, Mercie P, Fernandez P, Pinaquy JB. 18F-FDG PET/CT Imaging of Popliteal Vasculitis Associated With Polyarteritis Nodosa. *Clin Nucl Med.* 2017;42:e385-e387.
16. Gocke DJ, Hsu K, Morgan C, Bombardieri S, Lockshin M, Christian CL. Association between polyarteritis and Australia antigen. *Lancet* 1970;2:149-1153.
17. Morgan AJ, Schwartz RA. Cutaneous polyarteritis nodosa: a comprehensive review. *Int J Dermatol.* 2010;49:750-756.
18. Ozen S, Anton J, Arisoy N et al. Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children. *J Pediatr.* 2004;145:517-522.
19. Merlin E, Mouy R, Pereira B et al. Long-term outcome of children with pediatric-onset cutaneous and visceral polyarteritis nodosa. *Joint Bone Spine* 2015;82:251-257.
20. Alibaz-Oner F, Koster MJ, Crowson CS et al. Clinical Spectrum of Medium-Sized Vessel Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69:884-891.
21. Hernández-Rodríguez J, Hoffman GS. Updating single-organ vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:38-45.
22. Eleftheriou D, Dillon MJ, Tullus K et al. Systemic polyarteritis nodosa in the young: a single-center experience over thirty-two years. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2476-2485.
23. Mondal R, Sarkar S, Pal P, Nandi M, Hazra A, Sabui TK. Childhood polyarteritis nodosa: a prospective multicentre study from eastern India. *Indian J. Pediatr.* 2014;81:371-374.
24. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006;26:489-496.
25. Tunca M, Akar S, Onen F et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1-11.
26. Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A et al. Polyarteritis nodosa in patients with familial Mediterranean fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF? *Semin. Arthritis Rheum.* 2001;30:281-287.
27. Akse-Onal V, Sağ E, Ozen S, Bakkaloglu A, Cakar N, Besbas N, Gucer S. Decrease in the rate of secondary amyloidosis in Turkish children with FMF: are we doing better? *Eur. J. Pediatr.* 2010;169:971-974.
28. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N. Engl. J. Med.* 2014;370:921-931.
29. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N. Engl. J. Med.* 2014;370:911-920.
30. Liu Y, Jesus AA, Marrero B et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2014;371:507-518.
31. Henderson LA, Frugoni F, Hopkins G et al. Expanding the spectrum of recombination-activating gene 1 deficiency: a family with early-onset autoimmunity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013;132:969-971.e2.
32. Gadola SD, Moins-Teisserenc HT, Trowsdale J., Gross W L, Cerundolo V. TAP deficiency syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 2000;121:173-178.
33. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P; French Vasculitis Study Group (FVSG). The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore).* 2011;90:19-27.
34. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68,310-317.
35. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: A prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1186-1197.
36. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and nextofkin. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014;10,135-147.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Jolanta Parada-Turska

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej,
Uniwersytet Medyczny, Lublin
ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin,
tel.: (81) 724-47-90,
e-mail: jolanta.parada@gmail.com

Nadesłano: 29.11.2017

Zaakceptowano: 15.01.2018

POSTAĆ SKÓRNA GUZKOWEGO ZAPALENIA TĘTNIC

CUTANEOUS POLYARTERITIS NODOSA

Monika Turska¹, Jolanta Parada-Turska²

¹ZAKŁAD FARMAKOLOGII, WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU, UNIWERSYTET MEDYCZNY, LUBLIN, POLSKA

²KATEDRA I KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIWERSYTET MEDYCZNY, LUBLIN, POLSKA

STRESZCZENIE

Postać skórna guzkowego zapalenia tętnic jest rzadką chorobą, zajmującą naczynia zlokalizowane w głębokiej warstwie skóry właściwej i tkance podskórnej. Etiopatogeneza choroby jest nieznaną. Choroba przebiega głównie z objawami skórnymi najczęściej zlokalizowanymi na kończynach dolnych, takimi jak: guzki podskórne, siność siatkowata, owrzodzenia. W jej przebiegu mogą również wystąpić objawy pozaskórne (gorączka, ogólne osłabienie, bóle mięśni, stawów i neuropatia). Postać skórna guzkowego zapalenia tętnic jest chorobą łagodną, przewlekłą, czasem trwającą latami, z tendencją do częstych nawrotów. Do jej rozpoznania służą niedawno zaproponowane kryteria, które uwzględniają obecność objawów klinicznych oraz typowych zmian w obrazie histopatologicznym tętnic. Leczenie postaci skórnej guzkowego zapalenia tętnic zależy od ciężkości choroby i częstości nawrotów. Postacie o łagodnym przebiegu, ograniczonym do zmian skórnych, poddają się leczeniu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, kolchiciną i miejscowo stosowanymi glikokortykosteroidami. Postacie odporne na leczenie, nawracające, z objawami pozaskórnymi wymagają zastosowania glikokortykosteroidów doustnie, czasem hydroksychlorochiny, azatiopryny, metotreksatu, mykofenolatu mofetilu lub immunoglobulin dożylnie. Rokowanie w postaci skórnej guzkowego zapalenia tętnic jest pomyślne, a choroba wyjątkowo rzadko przechodzi w postać układową.

SŁOWA KLUCZOWE: guzkowe zapalenie tętnic, postać skórna guzkowego zapalenia tętnic, siność siatkowata, guzki, owrzodzenia, leczenie

ABSTRACT

Cutaneous polyarteritis nodosa is a rare disease that affects vessels of the deep skin and the subcutaneous tissue. Its etiopathology remains unknown. It predominantly affects skin, and the main cutaneous symptoms are subcutaneous nodules, livedo reticularis, and ulcerations that are mainly located on legs. Cutaneous polyarteritis nodosa can also cause extracutaneous symptoms (fever, malaise, myalgias, arthralgias, neuropathy). It is a chronic benign disease with a relapsing course. Diagnostic criteria for this disease were recently proposed and both clinical and typical histological features must be present to confirm the diagnosis. Treatment of cutaneous polyarteritis nodosa depends on the severity of the disease and the frequency of relapses. Mild forms limited to skin lesions should be treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, colchicine and locally applied glucocorticosteroids. Cases that are refractory to the treatment, that recur with extracutaneous symptoms may require applying more aggressive approach (glucocorticosteroids orally, hydroxychloroquine, azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil or intravenous immunoglobulins).

The prognosis in cutaneous polyarteritis nodosa is favorable and the disease rarely turns into a systemic form.

KEY WORDS: polyarteritis nodosa, cutaneous polyarteritis nodosa, livedo reticularis, nodules, ulcerations, treatment

Wiad Lek 2018, 72, 1 cz. I, 73-77

WSTĘP

Guzkowe zapalenie tętnic (PAN – *polyarteritis nodosa*) jest układowym zapaleniem naczyń zaliczanym do grupy zapaleń naczyń średniej wielkości [1]. Proces zapalny ma charakter martwiczny i toczy się głównie w tętnicach mięśniowych, zwykle trzewnych i nerkowych, czasem w małych tętnicach. PAN najczęściej przebiega pod postacią choroby układowej, z objawami ogólnymi, takimi jak: gorączka, ogólne osłabienie, utrata masy ciała i zajęciem wielu narządów. W przebiegu PAN może dojść do wystąpienia objawów ze strony prawie każdego narządu i układu, szczególnie często ze strony nerek, układu nerwowego, układu krążenia, przewodu pokarmowego. W większości przypadków układowej postaci PAN występują objawy skórne, które często są jedną z pierwszych manifestacji tej postaci choroby. Oprócz postaci klasycznej układowej wy-

stępuje postać skórna PAN (cPAN – *cutaneous polyarteritis nodosa*), w przebiegu której objawy kliniczne ograniczone są głównie do skóry, natomiast nie obserwuje się zajęcia narządów wewnętrznych.

Zgodnie z definicją ustaloną podczas międzynarodowej konferencji w Chappel Hill w 2012 roku (CHCC – *International Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitides*), układowe PAN to martwiczne zapalenie tętnic średniego lub małego kalibru nigdy nie zajmujące tętniczek, żyłek i naczyń włosowatych, w przebiegu którego nie występuje kłębuszkowe zapalenie nerek i nie stwierdza się obecności przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA – *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) [1].

W skórze nie ma średnich naczyń, które typowo są zajęte w postaci układowej PAN. Występują tu tylko

tętniczki (arteriole), które zlokalizowane są w głębokiej warstwie skóry właściwej i w tkance podskórnej. Dlatego zgodnie z definicją CHCC z 2012 roku, cPAN powinno być włączone do grupy zapaleń naczyń z zajęciem jednego narządu, jako zapalenie tętnic skóry [1]. Z drugiej jednak strony, w przebiegu cPAN czasem występują objawy ogólne, jak również objawy pozaskórne, takie jak zajęcie mięśni i układu nerwowego [2]. Natomiast przejście cPAN w postać układową występuje wyjątkowo rzadko [2, 3].

Po raz pierwszy cPAN opisał Lindberg w 1931 roku, zwracając uwagę na występowanie u chorych objawów skórnych z obecnością charakterystycznych zmian histopatologicznych odpowiadających PAN, przy braku zajęcia narządów wewnętrznych [4].

Dokładna częstość występowania cPAN nie jest znana, ale jest to choroba rzadka. Występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn, a dane z piśmiennictwa wykazują duże różnice w częstości występowania w zależności od płci, gdyż w różnych doniesieniach stosunek kobiet do mężczyzn waha się od 1,7:1 [5] do 6:1 [6]. cPAN występuje na całym świecie, częściej u rasy białej i u Japończyków [2]. Choroba może wystąpić w każdym wieku, zarówno w okresie noworodkowym [7], w wieku dziecięcym [8], średnim, jak również u osób w wieku starszym [5]. Średni wiek w chwili rozpoznania cPAN to 40 r.ż. [2]. Postać cPAN jest rzadko występującą chorobą w populacji dziecięcej, o czym świadczy fakt, iż dotychczas opisano około 200 przypadków tej postaci choroby wśród dzieci [9].

ETIOPATOGENEZA

W rozwoju cPAN oraz pojawianiu się nawrotów choroby bierze się pod uwagę rolę różnych czynników infekcyjnych, w tym bakteryjnych i wirusowych oraz nieinfekcyjnych. U dzieci występowanie cPAN łączy się z zakażeniami paciorkowcem beta-hemolizującym grupy A, gdyż zakażenie potwierdzono u ponad 80% chorych [9]. U dorosłych uwzględnia się rolę infekcji wirusowych, m.in.: wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, wirusem HIV, parwowirusem B19 oraz zakażenia prątkiem gruźlicy [2, 4, 9–11]. Objawy cPAN mogą wystąpić również podczas leczenia, m.in. penicyliną i antybiotykami z grupy tetracyklin, szczególnie minocykliną [12–14]. Odstawienie leków oraz skuteczne leczenie infekcji bakteryjnych i wirusowych powoduje zazwyczaj istotne zmniejszenie nasilenia objawów skórnych [12–14]. Ponadto cPAN może wystąpić w przebiegu chorób autoimmunizacyjnych, m.in. nieswoistych zapaleń jelit, autoimmunologicznego zapalenia wątroby, reumatoidalnego zapalenia stawów, nużliwości mięśni, przy czym obraz kliniczny wtórnej postaci cPAN nie wykazuje charakterystycznych cech [2, 6].

W patogenezie cPAN istotną rolę przypisuje się kompleksom immunologicznym [6]. Badania z użyciem metody immunofluorescencji bezpośredniej wykazały obecność złogów IgM i składowej C3 dopełniacza w ścianie zajętych naczyń [6, 15, 16]. Ponadto u chorych na cPAN bardzo często stwierdza się w surowicy obecność przeciwciał w klasie IgM skierowanych przeciwko kompleksom

fosfatydyloseryna-protrombina, co potwierdza teorię, że protrombina, wiążąc się z apoptotycznymi komórkami śródbłonna, indukuje reakcję immunologiczną [16]. Kompleksy immunologiczne wiążą dopełniacz i dochodzi do aktywacji układu dopełniacza na drodze klasycznej [16]. Stosunkowo niedawno opisano występowanie cPAN u osób z mutacją genu CERC1, prowadzącą do niedoboru deaminazy adenozyminy 2 (ADA2), chociaż najczęściej ten defekt genetyczny przebiega z obrazem klinicznym przypominającym układową postać PAN, z zajęciem narządów wewnętrznych [17].

OBRAZ KLINICZNY

Najczęstszymi zmianami skórnymi występującymi u chorych na cPAN są guzki (74–80%), siność siatkowata (*livedo reticularis* – 56–74%) i bolesne owrzodzenia (8–51%) [6, 15]. Zmiany zlokalizowane są przede wszystkim na kończynach dolnych (97%), rzadziej na ramionach (11–33%) lub na tułowie (3–8%) [6, 15].

Guzki podskórne są niewielkie (średnicy około 5–20 mm), często mnogie, barwy ciemnoczerwonej lub czerwono-fioletowej, zazwyczaj zlokalizowane wokół kolan i na stopach. Guzki są miękkie, bolesne przy ucisku, może im towarzyszyć ból samoistny, swędzenie i miejscowy obrzęk [5, 6, 15]. W około połowie przypadków ulegają owrzodzeniu [5].

Siność siatkowata najczęściej wyprzedza wystąpienie innych objawów skórnych. Pojawiać się może także po wystąpieniu guzków podskórnych, a czasem oba objawy skórne występują równocześnie. Siność siatkowata ma postać charakterystycznej regularnej siatki czerwono-niebieskich plam naczyńniowych, najczęściej widocznej na kończynach dolnych, grzbietowych powierzchniach kończyn górnych, rzadziej na tułowie [2]. Czasem występuje siność groniasta (*livedo racemosa*) o charakterystycznej morfologii sinofioletowych plam rumieniowych o nieregularnym, poprzerywanym układzie sieci. W niektórych krajach terminy siność siatkowata i siność groniasta są używane wymiennie.

W przebiegu cPAN może występować sinicze zapalenie naczyń (*livedo vasculitis*) pod postacią plam, które ulegają powierzchownym, bolesnym owrzodzeniom z następowym tworzeniem gwiaździstych białawych blizn zanikowych (*atrophie blanche*) [2]. Skóra w otoczeniu zmian charakteryzuje się przebarwieniami i występowaniem teleangiektazji [2]. Ponadto obserwuje się zmiany o charakterze wysypki plamisto-grudkowej, plamicę, zapalenie tkanki podskórnej, martwicę skóry, zmiany niedokrwiennie palców, prowadzące czasem do ich autoamputacji [2, 5].

W przebiegu cPAN najczęściej obserwuje się zmiany ograniczone do skóry, jednakże mogą im towarzyszyć objawy pozaskórne, takie jak: ogólne osłabienie, stany podgorączkowe (30%), bóle mięśni (29–31%), bóle stawów (69%) i głównie neuropatia czuciowa (9–22%), która dotyczy obszarów zajętej skóry [4, 15, 18]. Bóle stawowe są najczęściej łagodne, krótkotrwałe, zazwyczaj nie dochodzi do zapalenia stawów i zmian w obrazie radiologicznym [18].

Tabela 1. Kryteria rozpoznania postaci skórnej guzkowego zapalenia tętnic wg Furukawa [18].

1. Objawy skórne: • Guzki podskórne • Livedo reticularis • Plamica • Owrzodzenia
2. Zmiany histopatologiczne: • Martwicze włóknikowate zapalenie małych i średnich tętnic
3. Kryteria wykluczające: • Gorączka ($\geq 38^\circ$, utrzymująca się ≥ 2 tygodni), utrata masy ciała (≥ 6 kg w ciągu 6 miesięcy) • Nadciśnienie tętnicze • Gwałtownie postępująca niewydolność nerek, zawał nerki • Krwotok mózgowy, udar niedokrwienny mózgu • Zawał serca; niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, zapalenie osierdzia, niewydolność serca • Zapalenie opłucnej • Krwawienie z przewodu pokarmowego, zawał jelita • Neuropatia obwodowa poza obszarem zmienionej skóry • Zapalenie stawów poza obszarem zmienionej skóry • Nieprawidłowy obraz w arteriografii (liczne mikrotętniaki, zwężenia, niedrożność)

Do potwierdzenia rozpoznania skórnej postaci guzkowego zapalenia tętnic konieczne jest występowanie zarówno objawów skórnych, jak i zmian w obrazie histopatologicznym, przy braku kryteriów wykluczających.

W odróżnieniu od postaci układowej PAN, która jest chorobą potencjalnie zagrażającą życiu, cPAN jest schorzeniem łagodnym, trwającym latami, z tendencją do częstych nawrotów [6, 10]. Nawroty, szczególnie u dzieci, są najczęściej związane z infekcjami paciorkowcowymi. Zaostrzenia mogą utrzymywać się od kilku tygodni nawet do kilku lat. Okresy remisji występują samoistnie lub pod wpływem stosowanego leczenia. Nie wykazano związku między wiekiem chorego, w którym wystąpiły pierwsze objawy cPAN, a ciężkością jej przebiegu [2]. Rokowanie w cPAN jest pomyślne. Badania obserwacyjne wykazały, że po kilkudziesięciu latach od początku objawów cPAN w zdecydowanej większości przypadków nie stwierdzono przejścia tej postaci w postać układową [2, 5]. Przejście cPAN w postać układową opisano w pojedynczych przypadkach [18].

ROZPOZNANIE

Brak jest specyficznych odchyśleń w badaniach laboratoryjnych, na podstawie których można rozpoznać cPAN. Dość często obserwuje się umiarkowaną niedokrwistość, umiarkowaną leukocytozę i podwyższone wartości OB [2]. U pacjentów z cPAN nie stwierdza się obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), czynnika reumatoidalnego oraz krioglobulin [5]. ANCA w cPAN są zazwyczaj nieobecne. Czasem stwierdza się obecność ANCA dających typ świecenia okołojądrowy (pANCA – *perinuclear* ANCA), które mogą występować w cPAN wyindukowanym przez minocyklinę lub obecność pANCA, które nie są skierowane przeciwko mieloperoksydazie [20]. W jednym z badań stwierdzono obecność w surowicy przeciwciał klasy IgM skierowanych przeciwko kompleksowi fosfatydyloseryna-protrombina u ponad 80% chorych na cPAN [21].

W rozpoznaniu bardzo pomocne jest badanie histopatologiczne materiału pobranego ze zmienionej

miejsca. Bardzo istotne jest prawidłowe wykonanie biopsji z nacięciem, a nie nakłuciem tkanki, z pobraniem fragmentu uszkodzonej tkanki wraz z odpowiednią ilością tkanki podskórnej i marginesem tkanki zdrowej.

W badaniu histopatologicznym stwierdza się cechy martwiczego zapalenia naczyń średniego i małego kalibru obejmującego wszystkie warstwy tętnicy z obecnością martwicy włóknikowatej. W ocenie stopnia zaawansowania zmian histopatologicznych w przebiegu PAN, w tym również cPAN, posługujemy się powszechnie używaną na świecie klasyfikacją Arkina, w której wyróżniono cztery okresy zmian naczyniowych: I – zwyrodniających, II – ostrych zmian zapalnych, III – rozwoju tkanki ziarninowej oraz IV – bliznowacenia [22]. Okresy zmian zwyrodniających i ostrych zapalnych charakteryzują się obrzękiem i/lub zwyrodnieniem włóknikowatym w warstwie środkowej i wewnętrznej tętnicy z naciekiem komórek zapalnych, głównie neutrofilii, eozynofili, limfocytów i komórek plazmatycznych. Zmiany w naczyniach obejmują skórę właściwą, a także tkankę podskórną. W III i IV okresie występuje nacieki fibroblastów i histocytów z przydanki, zwężenie światła naczynia wskutek tworzenia się nowo ziarninującej tkanki i proliferacji warstwy wewnętrznej. W okresach III i IV dochodzi też do zamknięcia światła naczynia z powodu włóknienia i tworzenia tętniaków [22]. Ocena metodą immunofluorescencji bezpośredniej pozwoliła na wykazanie w ścianie zajętych tętnic obecności składowej C3 dopełniacza oraz immunoglobulin klasy IgM [15].

Ostatnio zaproponowano kryteria rozpoznania cPAN, które uwzględniają skórne objawy kliniczne i wynik badania histopatologicznego. Rozpoznanie można postawić po uwzględnieniu kryteriów wykluczających cPAN i jednoczesnej obecności zarówno objawów skórnych, jak i typowych zmian w obrazie histopatologicznym tętnic.

Kryteria rozpoznania cPAN zaproponowane przez Furukawa przedstawiono w tabeli 1 [18].

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Zmiany skórne występujące w przebiegu cPAN wymagają różnicowania z rumieniem guzowatym, w przebiegu którego również występują bolesne, ucieplone, początkowo czerwone, następnie fioletowe guzki, zlokalizowane najczęściej na wyprostnych częściach kończyn dolnych. W odróżnieniu od cPAN, guzki w rumieniu guzowatym najczęściej występują symetrycznie, a w obrazie histopatologicznym stwierdza się cechy zapalenia tkanki podskórnej. Postać skórną należy też różnicować z postacią układową PAN. W obu postaciach choroby zmiany skórne są identyczne, dlatego należy przeprowadzić badania diagnostyczne mające na celu wykluczenie zajęcia narządów wewnętrznych m.in. nerek, układu nerwowego, przewodu pokarmowego. Ponadto należy pamiętać o różnicowaniu cPAN z innymi postaciami zapaleń naczyń, w przebiegu których występują zmiany zlokalizowane na skórze.

LECZENIE

Leczenie cPAN jest bardzo różne, w zależności od ciężkości choroby i częstości nawrotów. Leczenie może być stosowane okresowo tylko w okresach zaostrzenia lub ciągle przez wiele lat w przypadku utrzymywania się objawów lub bardzo częstych nawrotów [2]. Niektórzy chorzy nie wymagają leczenia farmakologicznego, a zaleca się im tylko noszenie elastycznych pończoch przeciwzakrzepowych [2]. W przypadku zakażeń paciorkowcowych, szczególnie u dzieci, wskazane jest leczenie antybiotykami z grupy penicylin [9].

Do leków pierwszego wyboru w leczeniu cPAN należą salicylany i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, kolchicina, a szczególnie rekomendowany jest dapson [23, 24]. Leczenie dapsonem rozpoczyna się od dawki 50–150 mg/dobę, zwykle łącznie z kwasem foliowym. Głównymi objawami ubocznymi występującymi podczas leczenia jest hemoliza i methemoglobinemia, rzadziej zespół nadwrażliwości przypominający mononukleozę, neuropatie i agranulocytoza [2, 23, 24]. Dapson nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce.

W przypadku cPAN o lekkim przebiegu, z objawami dotyczącymi wyłącznie skóry, skuteczne są niesteroidowe leki przeciwzapalne, kolchicina, glikokortykosteroidy stosowane miejscowo lub systemowo, ale w małych dawkach [25].

W przypadkach opornych na leki pierwszego wyboru, braku efektu leczenia miejscowego oraz u chorych z objawami ogólnymi, owrzodzeniami, zmianami martwiczymi lub objawami pozaskórnymi (ból mięśni, stawów, parestezie) należy zastosować bardziej agresywne leczenie. W tych przypadkach uzyskujemy poprawę stosując glikokortykosteroidy, najczęściej prednizon, w początkowej dawce 0,5–1 mg/kg m.c./dobę [2]. Bardzo często podczas redukcji dawki prednizonu dochodzi do zaostrzenia objawów klinicznych. Glikokortykosteroidy należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce, aby ograniczyć występowanie objawów niepożądanych. Lekami stosowanymi dodatkowo, pozwalającymi na

redukcję dawki sterydów i kontrolowanie aktywności procesu chorobowego, są hydroksychlorochina, azatiopryna, metotreksat, cyklosporyna, mykofenolat mofetylu, kolchicina, dapson, pentoksylina [15, 23, 26]. W przypadku braku efektu leczenia należy rozważyć zastosowanie rytuksymabu lub immunoglobulin podawanych dożylnie [27, 28]. U dzieci leczenie cPAN niezwiązane z infekcją paciorkowcową jest bardziej agresywne z zastosowaniem glikokortykosteroidów [9]. W piśmiennictwie pojawiły się pojedyncze doniesienia o dobrym efekcie terapeutycznym etanerceptu w przypadkach cPAN często nawracających, opornych na agresywne leczenie [29, 30].

PODSUMOWANIE

Skórna postać guzkowego zapalenia tętnic jest chorobą rzadko występującą, przebiegającą z dominującymi objawami skórnymi, najczęściej pod postacią siności siatkowatej, guzków podskórnych i owrzodzeń. W przebiegu choroby mogą wystąpić też objawy pozaskórne. Choroba ma zazwyczaj łagodny przebieg, często nawrotowy. Leczenie może ograniczyć się tylko do postępowania miejscowego, stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, ale w postaciach opornych na standardowe leczenie konieczne jest zastosowanie glikokortykosteroidów systemowo i leków immunosupresyjnych.

PIŚMIENNICTWO

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1-11.
2. Chasset F, Francès C. Cutaneous Manifestations of Medium- and Large-Vessel Vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(3):452-468.
3. De Virgilio A, Greco A, Magliulo G, Gallo A, Ruoppolo G, Conte M, Martellucci S, de Vincentiis M. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. *Autoimmun Rev.* 2016;15(6):564-570.
4. Lindberg K. Ein Beitrag zur Kenntnis der Periarteriitis nodosa. *Acta Med Scand.* 1931;76(1-2):183-225.
5. Daoud MS, Hutton KP, Gibson LE. Cutaneous periarteriitis nodosa: a clinicopathological study of 79 cases. *Br J Dermatol.* 1997;136(5):706-713.
6. Criado PR, Marques GF, Morita TC, de Carvalho JF. Epidemiological, clinical and laboratory profiles of cutaneous polyarteritis nodosa patients: Report of 22 cases and literature review. *Autoimmun Rev.* 2016;15(6):558-563.
7. Stone MS, Olson RR, Weismann DN, Giller RH, Goeken JA. Cutaneous vasculitis in the newborn of a mother with cutaneous polyarteritis nodosa. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(1):101-105.
8. Sheth AP, Olson JC, Esterly NB. Cutaneous polyarteritis nodosa of childhood. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(4):561-566.
9. Bansal N-K, Houghton KM. Cutaneous Polyarteritis Nodosa in Childhood: A Case Report and Review of the Literature. *Arthritis.* 2010;2010:687547.
10. Durst R, Goldschmidt N, Ben Yehuda A. Parvovirus B19 infection associated with myelosuppression and cutaneous polyarteritis nodosa. *Rheumatology (Oxford, England).* 2002;41(10):1210-1212.
11. Naouri M, Bacq Y, Machet MC, Rogez C, Machet L. [Interferon-alpha and ribavirin treatment in a patient with hepatitis C virus-associated cutaneous periarteriitis nodosa]. *Ann Dermatol Venerol.* 2006;133:679-682.

12. Pelletier F, Puzeat E, Blanc D, Faivre B, Humbert P, Aubin F. Minocycline-induced cutaneous polyarteritis nodosa with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Eur J Dermatol.* 2003;13(4):396-398.
13. Schaffer JV, Davidson DM, McNiff JM, Bolognia JL. Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody-positive cutaneous polyarteritis nodosa associated with minocycline therapy for acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(2):198-206.
14. Tehrani R, Nash-Goelitz A, Adams E, Dahiya M, Eilers D. Minocycline-induced cutaneous polyarteritis nodosa. *J Clin Rheumatol.* 2007;13(3):146-149.
15. Morgan AJ, Schwartz RA. Cutaneous polyarteritis nodosa: a comprehensive review. *Int J Dermatol.* 2010;49(7):750-756.
16. Kawakami T, Yamazaki M, Mizoguchi M, Soma Y. High titer of anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in patients with cutaneous polyarteritis nodosa. *Arthritis Care & Research.* 2007;57(8):1507-1513.
17. Gonzalez Santiago TM, Zavialov A, Saarela J et al. Dermatologic Features of ADA2 Deficiency in Cutaneous Polyarteritis Nodosa. *AMA Dermatol.* 2015;151(11):1230-1234.
18. Furukawa F. Cutaneous Polyarteritis Nodosa: An Update. *Ann Vasc Dis.* 2012;5(3):282-288.
19. Chen KR. Cutaneous polyarteritis nodosa: a clinical and histopathological study of 20 cases. *J Dermatol.* 1989;16(6):429-442.
20. Culver B, Iltkin A, Pischel K. Case report and review of minocycline-induced cutaneous polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 2005;53(3):468-470.
21. Kawakami T. New algorithm (KAWAKAMI algorithm) to diagnose primary cutaneous vasculitis. *J Dermatol.* 2010;37(2):113-124.
22. Arkin A. A Clinical and pathological study of periarteritis nodosa: A report of five cases, one histologically healed. *Am J Pathol.* 1930;6:401-426.
23. de Menthon M, Mahr A. Treating polyarteritis nodosa: current state of the art. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(1 Suppl 64):S110-116.
24. Mahr A, Chaigne-Delalande S, De Menthon M. Treating polyarteritis nodosa: current state of the art. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(3):261-266.
25. Parperis K, Rast F. Inner Peace: Cutaneous Polyarteritis Nodosa. *Am J Med.* 2017;130(7):796-798.
26. Kluger N, Guillot B, Bessis D. Ulcerative cutaneous polyarteritis nodosa treated with mycophenolate mofetil and pentoxifylline. *J Dermatolog Treat.* 2011;22(3):175-177.
27. Krishnan S, Bhakuni DS, Kartik S. Rituximab in refractory cutaneous polyarteritis. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(5):e127. doi: 10.1111/j.1756-185X.2012.01733.x
28. Marie I, Miranda S, Girszyn N, Soubrane JC, Vandhuick T, Levesque H. Intravenous immunoglobulins as treatment of severe cutaneous polyarteritis nodosa. *Intern Med J.* 2012;42(4):459-462.
29. Zoshima T, Matsumura M, Suzuki Y, Kakuchi Y, Mizushima I, Fujii H, Yamada K, Yamagishi M, Kawano M. A case of refractory cutaneous polyarteritis nodosa in a patient with hepatitis B carrier status successfully treated with tumor necrosis factor alpha blockade. *Mod Rheumatol.* 2013;23(5):1029-1033.
30. Valor L, Monteagudo I, de la Torre I, Fernández CG, Montoro M, Longo JL, Carreño L. Young male patient diagnosed with cutaneous polyarteritis nodosa successfully treated with etanercept. *Mod Rheumatol.* 2014;24(4):688-689.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Turska Monika,

Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny, Lublin
ul. Chodźki 4a, 20-093 Lublin,
tel. 81448 6770,
email: turskamk@gmail.com

Nadesłano: 29.11.2017

Zaakceptowano: 15.01.2018

RÓŻNORODNOŚĆ KLINICZNA I SEROLOGICZNA W TWARDZINIE UKŁADOWEJ

CLINICAL AND SEROLOGICAL DIVERSITY IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Ewa Wielosz, Maria Majdan

KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHORÓB TKANKI ŁĄCZNEJ UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

STRESZCZENIE

Twardzina układowa (TU) jest wielonarządową chorobą tkanki łącznej, w przebiegu której dochodzi do zaburzeń funkcji i morfologii naczyń krwionośnych z nieswoistym procesem zapalnym i postępującym włóknieniem. Charakteryzuje się bardzo dużą heterogennością, zarówno w obrazie klinicznym, jak i w badaniach serologicznych. Różnorodność dotyczy przebiegu TU, który w wielu przypadkach jest trudny do przewidzenia. Mimo znajomości czynników złych rokowniczo, nie zawsze jesteśmy w stanie ocenić przebieg choroby i rokowanie. Trudno jest także ocenić aktywność TU, zwłaszcza, iż u jednego chorego mogą występować zarówno zmiany odwracalne, jak i nieodwracalne. Od wielu lat, podejmowane są próby oceny aktywności TU. W 2017 r. opracowano uaktualniony indeks aktywności choroby. Rozróżnienie czy choroba jest w fazie aktywnej, czy nieodwracalnych zmian narządowych, ma szczególne znaczenie przy podejmowaniu decyzji o leczeniu immunosupresyjnym, gdyż takie leczenie należy zastosować w fazie aktywnych zmian odwracalnych. W ocenie przebiegu choroby, szczególną uwagę przypisuje się oddziaływaniu markerów serologicznych na objawy kliniczne i ciężkość choroby. Nieustannie, prowadzone są badania nad poszukiwaniem nowych biomarkerów serologicznych i oceną ich wpływu na stopień zajęcia narządów wewnętrznych. Niniejsza praca jest analizą własnych obserwacji i przeglądem danych z piśmiennictwa mających na celu określenie znaczenia różnych objawów klinicznych i badań serologicznych oraz ich związku z przebiegiem i rokowaniem w TU.

SŁOWA KLUCZOWE: twardzina układowa, różnorodność kliniczna, różnorodność serologiczna, aktywność

ABSTRACT

Systemic sclerosis (SSc) is a multisystem connective tissue disease characterized by vascular damage with non-specific inflammation and progressive fibrosis. The disease exhibits a large heterogeneity in both clinical and serological features. This diversity refers to the course of the disease, which is difficult to predict in many cases. Although poor prognostic factors are well known, it is not always possible to predict the course of the disease and the prognosis. Furthermore, the activity of disease is difficult to assess since both reversible and irreversible lesions can occur in one patient. To date, numerous attempts have been made to assess the SSc activity. In 2017 the disease activity score was updated. Discrimination between an active phase of the disease and the disease with irreversible organ changes is of particular importance, when immunosuppressive treatment is considered, as this kind of therapy should be used in cases with active, reversible lesions. Moreover, while assessing the course of the disease, special attention is paid to the effects of serological markers on clinical symptoms and severity of the disease. Numerous ongoing studies focus on new serological biomarkers and their influence on internal organ involvement. This paper analyses our observations and presents literature review to determine the importance of various clinical and serological symptoms and their association with the course and the prognosis of SSc.

KEY WORDS: systemic sclerosis, clinical diversity, serological diversity, activity

Wiad Lek 2018, 72, 1 cz. I, 78-83

WSTĘP

Twardzina układowa (TU) jest przewlekłą wielonarządową chorobą, w przebiegu której podstawową rolę odgrywają trzy grupy zaburzeń wzajemnie nakładających się na siebie: uszkodzenie drobnych naczyń krwionośnych, procesy autoimmunizacyjno-zapalne oraz zwiększone odkładanie się macierzy pozakomórkowej w skórze i narządach wewnętrznych. Ze względu na różnorodność procesów patogenetycznych, choroba ma wielokierunkowy i nieprzewidywalny przebieg. Różnorodność ta dotyczy zarówno stopnia zajęcia skóry, narządów wewnętrznych, przebiegu choroby jak i rokowania. Po pierwsze, w przebiegu choroby, u jednego pacjenta mogą jednocześnie

występować różne okresy choroby i zupełnie różny obraz kliniczny schorzenia. Po drugie, choroba nie charakteryzuje się wyraźnymi fazami zaostrzeń i remisji. Poza tym u tego samego chorego mogą występować równocześnie zmiany odwracalne jak i nieodwracalne. Warto podkreślić, iż w ok 30% przypadków na TU nakładają się inne choroby autoimmunizacyjne, z obecnością przeciwciał nie-swoistych lub swoistych narządowo, co istotnie zmienia przebieg choroby. Niniejsza praca jest analizą własnych obserwacji i przeglądem danych z piśmiennictwa, mających na celu określenie znaczenia różnych objawów klinicznych i badań serologicznych oraz ich związku z przebiegiem i rokowaniem w TU.

RÓŻNORODNOŚĆ EPIDEMIOLOGICZNA W TWARDZINIE UKŁADOWEJ

Duża heterogenność choroby, sprawia, iż badania epidemiologiczne w TU są dość trudne do przeprowadzenia. Jest wiele danych w piśmiennictwie dotyczących częstości występowania i zachorowalności na TU. W jednej z dużych kohort ze Stanów Zjednoczonych częstość występowania TU w latach 1989–1991 wynosiła 240 na milion dorosłych, a zachorowalność 19,3 nowych przypadków na milion dorosłych na rok [1]. Inne badania populacyjne wskazują, iż częstość występowania TU, jest istotnie wyższa w Stanach Zjednoczonych w porównaniu do innych regionów, jak Europa czy Azja [2]. W bazie norweskiej w latach 1999–2009 przebadano ponad 2 miliony osób, stwierdzając częstość występowania TU 9,9/100 tys, w większości przypadków była to ograniczona postać TU (oTU) [3]. Analizując dane z piśmiennictwa w latach 1996–2006, częstość występowania TU wzrosła z 0,7/100 tys do 48,9/100 tys, a roczna zachorowalność z 0,06/100 tys. do 12,2/100 tys. osób [4]. W badaniach populacyjnych w Polsce w latach 2008–2012 częstość występowania TU zanotowano u 9,4/100 tys osób, a roczna zachorowalność to 1,9/100 tys [5]. Analizując regiony geograficzne, więcej hospitalizacji chorych na TU zanotowano w rejonach Polski wschodniej i południowo-wschodniej, które są w przewadze rejonami rolniczymi [5]. Dane te przemawiają za tym, iż poza czynnikami genetycznymi, również czynniki środowiskowe odgrywają istotną rolę w rozwoju TU. Coraz większą rolę przypisuje się uwarunkowaniom epigenetycznym w rozwoju TU. Zwiększona częstość występowania choroby w pewnych regionach geograficznych, może być związana z oddziaływaniem w przeszłości pewnych czynników środowiskowych, które wpłynęły na metylację DNA genów regulatorowych, potranslacyjne modyfikacje histonów czy zmiany w ekspresji mikro-RNA regulatorowego. Ponadto profil serologiczny chorych, również się może różnić w grupach etnicznych. W jednym z wieloośrodkowych amerykańskich badań przeanalizowano 1000 chorych na TU, stwierdzono, iż częstość przeciwciał przeciwko topoizomerazie I (a-topo-1), była istotnie niższa w grupie rasy białej w porównaniu do Afroamerykanów i Latynosów, natomiast przeciwciała antycentromerowe (ACA – *anticentromere antibodies*) występowały istotnie częściej w grupie rasy białej i Latynosów w porównaniu do rasy afroamerykańskiej. W grupie afroamerykańskiej, również częściej stwierdzano przeciwciała a-U3RNP [6]. Analizując płeć i rasę, częstość występowania TU jest istotnie wyższa w grupie afroamerykańskich kobiet (4x6 częściej niż u mężczyzn), jednak jest wiele danych w piśmiennictwie wskazujących, iż przebieg choroby jest gorszy w grupie mężczyzn [1]. Przeanalizowano hiszpańską bazę 1506 chorych na TU (1341 kobiet i 165 mężczyzn) z 21 różnych ośrodków. Stwierdzono, iż niezależne czynniki ryzyka związane z płcią męską to starszy wiek w trakcie diagnozy, krótszy czas od pierwszych objawów do rozpoznania choroby, palenie papierosów, choroba śródmiąższowa płuc (ChŚP), brak zespołu suchego oka oraz obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA – *an-*

tinuclear antibodies). Podczas 10-letniej obserwacji, zgon stwierdzono u 30% mężczyzn i 14% kobiet ($p < 0,001$), 10-letnie przeżycie stwierdzono u 75% mężczyzn i 92% kobiet ($p < 0,001$). Czynnikiem ryzyka zgonu była uogólniona postać TU (uTU), ChŚP, owrzodzenia opuszek palców, zerwania ścięgien, płeć męska, późniejszy wiek w trakcie diagnozy i tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) [7]. Własne obserwacje nie odbiegają od danych z piśmiennictwa. W badanej grupie analizie poddano 101 chorych na TU, w tym 23 mężczyzn. Postanowiono porównać wybrane parametry kliniczne i serologiczne w grupie mężczyzn i kobiet chorych na TU. Wykazano, iż uTU występowała częściej u mężczyzn w porównaniu do kobiet. Czas od wystąpienia objawu Raynauda do rozpoznania choroby był istotnie krótszy w grupie mężczyzn w porównaniu do kobiet. W grupie mężczyzn istotnie częściej występował twardzinowy przełom nerkowy (TPN), natomiast zwapienia stwierdzano rzadziej w grupie mężczyzn w porównaniu do kobiet z TU. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania przeciwciał ACA i a-topo I pomiędzy grupami [8]. Według Hudsona i wsp. czas od wystąpienia objawu Raynauda, do rozpoznania choroby był 2-krotnie dłuższy u kobiet w porównaniu do grupy mężczyzn [9]. W badaniach Al-Dhahera i wsp. uogólniony podtyp choroby stwierdzono częściej w populacji mężczyzn chorych na TU [10]. Panopoulos i wsp. wykazali częstsze występowanie TPN i zmian naczyniowych pod postacią owrzodzeń opuszek palców u mężczyzn w porównaniu do kobiet chorych na TU [11]. Jest wiele danych w piśmiennictwie sugerujących większe ryzyko zgonów, zwłaszcza związanych z pierwotnym i wtórnym zajęciem serca u mężczyzn chorych na TU, w porównaniu do grupy kobiet [12, 13]. W analizowanym piśmiennictwie, w Kanadyjskim Rejestrze Chorych na Twardzinę wykazano gorsze rokowanie w grupie mężczyzn z uogólnionym podtypem choroby, zajęciem mięśni oraz obecnością przeciwciał anty-topo I i anty-RNA pol III [14]. Biorąc pod uwagę wiek chorych w trakcie rozpoznania TU, w młodszej grupie częściej występują zespoły nakładania, zajęcie układu mięśniowo-szkieletowego, pierwotne zajęcie serca czy obecność przeciwciał a-PM/ScI i a-U1RNP [15]. Podsumowując, różnorodność epidemiologiczna, wpływa na profil kliniczny, serologiczny oraz na przebieg choroby.

RÓŻNORODNOŚĆ KLINICZNA W TWARDZINIE UKŁADOWEJ

TU ze względu na różnorodność objawów klinicznych, różny przebieg choroby oraz stopień zajęcia skóry i narządów wewnętrznych została podzielona na dwie postaci oTU i uTU. W wielu przypadkach, podział ten nie jest tak mocno odgraniczony, gdyż poważne objawy narządowe, jak ChŚP, objawy ze strony przewodu pokarmowego, TNP, a co za tym idzie gorsze rokowanie mogą występować zarówno w jednej, jak i drugiej postaci. Mimo iż przeciwciała a-topo I, występują częściej w uogólnionej postaci choroby, jest wiele przypadków oTU z obecnością tych przeciwciał. Częstość występowania, obu postaci TU,

różni się w zależności od badanej populacji. De Souza Muller i wsp. przebadali brazylijską grupę pacjentów i u 62% stwierdzili uTU, u 26% oTU, a u 8% zespoły nakładania [16]. W większości badanych populacji jednak częściej występuje ograniczony podtyp choroby [3]. Różnorodny przebieg choroby obserwuje się również w zespołach nakładania (ZN) na TU innych chorób autoimmunizacyjnych. W grupie chorych na TU u około 1/5 stwierdza się ZN. Według danych z piśmiennictwa najczęstszą chorobą autoimmunizacyjną nakładającą się na TU jest zespół Sjögrena (ZS), częściej na oTU niż uTU [17, 18]. Czasami dochodzi do nakładania się na TU więcej niż jednej choroby układowej tkanki łącznej (ChUTŁ) lub innej choroby autoimmunizacyjnej z obecnością przeciwciał swoistych narządowo. W grupie chorych na ZN częściej stwierdza się zajęcie stawów, obecność przeciwciał a-Ro-52 czy ACA oraz łagodniejszy przebieg choroby [19]. We własnych badaniach obserwacyjnych, w analizowanej grupie ZN stwierdzono u 22% pacjentów. Najczęstszą ChUTŁ nakładającą się na TU był również ZS. Częstość występowania ZN była istotnie wyższa w grupie chorych na oTU, w porównaniu do uTU. Ponadto oTU częściej była stwierdzana w grupie z ZN. Zapalenie stawów, przeciwciała a-PM/ScI i a-Ro52 stwierdzono częściej u chorych na ZN w porównaniu do grupy z TU, natomiast śmiertelność i obecność przeciwciał a-topo I stwierdzono częściej w TU. W piśmiennictwie jest wiele prac dotyczących analizy czynników ryzyka zgonu u chorych na TU. W wielośrodkowym badaniu australijsko-kanadyjsko-hispańskim przeanalizowano przyczyny zgonów w grupie chorych na TU z 4-letnim występowaniem choroby stwierdzonym w wywiadzie oraz w grupie wszystkich chorych na TU. Wyższą śmiertelność stwierdzono w grupie chorych z 4-letnim występowaniem choroby, przyczyny zgonu były podobne w obu kohortach, jednak TPN i zajęcie przewodu pokarmowego, były przyczyną zgonu częściej w grupie z 4-letnim przebiegiem choroby, a TNP i ChŚP w grupie wszystkich chorych na TU. Niezwiązane z chorobą podstawową przyczyny zgonu, jak nowotwory, incydenty naczyniowo-mózgowe czy choroba niedokrwienna serca występowały w obu grupach z taką samą częstością [20]. Kolejnym ważnym, zagadnieniem dotyczącym różnorodności klinicznej i serologicznej w TU jest fakt, iż TU, może być zespołem paraneoplastycznym, zwłaszcza u chorych z obecnością przeciwciał a-RNA polimerazie III. W związku z tym u wszystkich chorych z podejrzeniem TU zaleca się badania przesiewowe w kierunku procesu nowotworowego [21]. Na podstawie własnych doświadczeń w analizowanej grupie 126 chorych na TU wykazano, iż przeciwciała a-RNA polimerazie III są związane z występowaniem nowotworów oraz z zajęciem płuc i nerek. Istnieją dane w piśmiennictwie, dotyczące związku przeciwciał a-RNA polimerazie III ze zwiększonym ryzykiem rozwoju ektazji naczyniowych w błonie śluzowej żołądka [22]. Kontynuując temat związany z zajęciem przewodu pokarmowego u chorych na TU, w innej z prac stwierdzono, iż zaburzenia motoryki przełyku z poszerzeniem górnych części przewodu pokarmowego stwierdza się u około 2/3 chorych na TU. Karamanolis i wsp. nie

wykazali istotnego związku pomiędzy poszerzeniem przełyku a płcią, wiekiem, zasięgiem zmian skórnych, ChŚP, owrzodzeniami opuszek palców czy obecnością a-topo I [23]. Na podstawie własnych obserwacji stwierdzono, iż istotnie częściej objawy kliniczne związane z zajęciem układu pokarmowego występują u chorych na uTU, natomiast obecność przeciwciał ACA wiąże się z mniejszym ryzykiem manifestacji żołądkowo-jelitowych [24].

RÓŻNORODNOŚĆ SEROLOGICZNA W TWARDZINIE UKŁADOWEJ A IMPLIKACJE KLINICZNE

Przeciwciała przeciwnajdrowe (ANA) w TU są pomocne w diagnostyce i przewidywaniu fenotypu choroby. Poza markerowymi dla TU przeciwciałami a-topo I, ACA i a-RNA polimerazie III jest wiele innych przeciwciał, które wpływają na przebieg choroby. Istnieją liczne prace w piśmiennictwie dotyczące częstości występowania różnych typów przeciwciał i ich implikacji klinicznych. Liaskos C. i wsp. przeanalizowali 13 typów przeciwciał związanych z TU u 131 pacjentów. W analizowanej grupie stwierdzono związek przeciwciał a-topo I, z uTU, ChŚP i TNP, natomiast ACA z oTU, stwierdzono również negatywną korelację ACA z ChŚP. Przeciwciała a-RP-11 i a-NOR-90 częściej występowały w grupie mężczyzn. Wykazano także istotny związek przeciwciał a-NOR-90 z ChŚP [25]. Na podstawie własnych obserwacji 87 chorych na TU, także stwierdzono związek ACA z oTU, a a-topo I z uogólnioną postacią choroby [26]. Ze względu na heterogenność choroby w przebiegu twardziny układowej można stwierdzić obecność wielu innych przeciwciał zarówno swoistych narządowo, jak i nieswoistych narządowo, które nie należą do markerowych przeciwciał dla tej choroby, ale mogą istotnie wpływać na stopień zajęcia narządów wewnętrznych i zmieniać przebieg choroby. Jest wiele doniesień w piśmiennictwie dotyczących wpływu przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL – *antiphospholipid antibody*) na powikłania narządowe w przebiegu TU, zwłaszcza takie powikłania, jak TNP czy zmiany naczyniowe w nerkach. Zajęcie nerek w TU stwierdza się u około 40–80% chorych, w tym w 50% są to subkliniczne postaci zajęcia nerek, ze stopniowym spadkiem filtracji kłębuszkowej. Najlepiej poznaną postacią zajęcia nerek w TU jest twardzinowy przełom nerkowy (TPN), który jest swoistym i zagrażającym życiu powikłaniem w przebiegu TU. W dzisiejszych czasach TPN ze względu na rzadkie występowanie w ogólnej populacji chorych na TU, nie ma tak istotnego wpływu na śmiertelność w chorobie w porównaniu do przeszłości. W patogenezie zmian nerkowych w przebiegu TU może odgrywać rolę kilka czynników. Jednym z nich są nawracające epizody niedokrwienia nerek, tzw. nerkowy objaw Raynauda związany z nadmierną kurczliwością uszkodzonej ściany naczyń na skutek procesu chorobowego [27]. Wymienia się także szereg czynników, takich jak: wieloletnie nadciśnienie tętnicze, przyspieszony proces miażdżycowy, uboczne działania leków czy nakładające się inne schorzenia o podłożu autoimmunologicznym na TU, jak toczeń rumieniowaty układowy (TRU), zapalenie

Tabela I. Indeks oceny aktywności twardziny układowej 2001 [35].

Indeks Rodnana >14	1	Ocean grubości fałdu skórno od 0-3 w 17 obszarach (0-51)
sklerodaktylia	0.5	
skóra	2	Nasilenie zmian skórnych w ocenie pacjenta w ciągu ostatniego miesiąca
Owrzodzenia palców	0.5	Obecność drobnych owrzodzeń do martwicy palców
Zmiany naczyniowe	0.5	Nasilenie objawu Raynauda w ocenie pacjenta w ciągu ostatniego miesiąca
Zapalenie stawów	0.5	Symetryczne obrzęki i bolesność stawów obwodowych
DLCO	0.5	<80%
Serce/płuca	2	Pogorszenie wydolności krążeniowo-oddechowej w ocenie pacjenta w ciągu ostatniego miesiąca
OB	1.5	30 mm po godzinie
hipokomplementemia	1	Obniżenie stężenia C3 lub C4 dopełniacza

DLCO (% *predicted diffusing capacity for carbon monoxide*)- zdolność dyfuzji tlenu w płucach

Wysoka aktywność > 3

Tabela II. Uaktualniony indeks aktywności twardziny układowej 2017 [36].

Δ – zmiany skórne (Δ- nasilenie zajęcia skóry w ciągu ostatniego miesiąca)	1.5
Owrzodzenia opuszek palców	1.5
Indeks Rodnana > 18	1.5
Zerwania ścięgien	2.25
CRP > 1 mg/dl	2.25
DLCO < 70%	1

Wysoka aktywność ≥ 2.5

naczyń czy zespół antyfosfolipidowy (ZA). ZA w przebiegu TU stwierdza się u około 1% chorych, natomiast obecność aPL u 10–40% chorych na TU [28]. Wpływ aPL na funkcję nerek w przebiegu TU nie jest dokładnie poznany, bierze się pod uwagę mikrozakrzepicę w drobnych naczyniach nerkowych, uszkodzenie komórek śródbłonna, w następstwie tego zwiększenie uwalniania substancji, które dodatkowo nasilają skurcz naczyń i pogłębiają niedokrwienie nerki, takich jak: endotelina-1, śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu czy trombomodulina. Z drugiej strony stwierdza się niedobór czynników rozszerzających naczynia, jak prostacylina czy tlenek azotu. Mikroangiopatia zakrzepowa po raz pierwszy została opisana w przebiegu ZA, jednak stwierdza się ją także u chorych na TRU czy TU z obecnością aPL bez objawów klinicznych ZA [29]. Na podstawie własnych obserwacji stwierdziliśmy obecność aPL u ponad 50% chorych na TU. Wykazaliśmy, że aPL w klasie IgG, nawet w niskich dodatnich mianach mogą pogarszać funkcję nerek u chorych na TU bez rozpoznanego ZA [30]. Kontynuacją badań była kolejna praca, po 24 miesiącach obserwacji, w której stwierdziliśmy, że obecność aPL nie wpływa istotnie na pogorszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej u chorych na TU leczonych przewlekłe inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę [31].

Dokonując analizy obecności przeciwciał swoistych narządowo w przebiegu TU, w około 30–38% występują przeciwciała przeciwtarczycowe (przeciwciała przeciwko tyreoperoksydazie- antithyroid peroxidase antibodies (aTPO)

oraz przeciwko tyreoglobulinie – *antithyroglobulin antibodies* (aTG)). Występowanie tych przeciwciał może znacząco zmienić przebieg choroby, nasilić objawy kliniczne zwłaszcza objawy ze strony układu ruchu. Tagoe i wsp. przebadali 46 chorych na TU z obecnością przeciwciał aTPO i aTG, stwierdzając u 98% bóle wielostawowe, u 59% fibromię, u 28% objaw Raynauda, a u 26% objawy zespołu suchości [32]. Do innych przeciwciał swoistych narządowo, które często występują w przebiegu TU należą przeciwciała przeciwmityochondrialne – *antimitochondrial antibodies* (AMAs), charakterystyczne dla chorych na pierwotną marskość żółciową – *primary biliary cirrhosis* (PBC). PBC częściej towarzyszy ograniczonej postaci TU, a obecność AMAs koreluje z ACA [33]. Analizując dane z piśmiennictwa, można zauważyć, że częstość występowania przeciwciał przeciwtarczycowych czy AMAs u chorych na TU, jest relatywnie wysoka, a nakładanie się kilku chorób autoimmunizacyjnych z obecnością przeciwciał zarówno nieswoistych, jak i swoistych narządowo nie jest rzadkim procesem. Poliautoimmunizacja i różnorodność objawów klinicznych w przebiegu choroby, powinna skłaniać do diagnostyki chorych na TU pod względem współwystępowania autoimmunologicznego zapalenia tarczycy czy PBC. Nasze obserwacje nie odbiegają od danych z piśmiennictwa. W analizowanej grupie 86 chorych na TU u 31% stwierdzono, obecność przeciwciał przeciwtarczycowych, AMAs stwierdzono u 13%. Przeciwciała AMAs częściej występowały u chorych na oTU, a ich obecność ściśle korelowała z przeciwciałami ACA [34].

METODY OCENY AKTYWNOŚCI TWARDZINY UKŁADOWEJ

Ocena przebiegu, aktywności choroby i stopnia uszkodzenia narządów wewnętrznych jest trudna do przeprowadzenia. Przyczynia się do tego fakt, iż choroba nie charakteryzuje się jasnymi fazami zaostrzeń i remisji, poza tym u jednego pacjenta mogą występować zarówno zmiany odwracalne, świadczące o aktywności choroby, jak i nieodwracalne uszkodzenie, nieprzewidywalny jest również przebieg choroby. Od wielu lat, podejmowane są próby oceny aktywności TU i ustalenia indeksu aktywności choroby. W 2001 r. Europejska Grupa Badań nad TU opracowała indeks aktywności choroby (Tab. I) [35]. Składa się on z 10 objawów klinicznych i badań dodatkowych, z których każdy ma swoją punktację 0,5, 1 lub 2. Choroba jest aktywna, w przypadku gdy indeks aktywności jest większy niż 3. Poszukiwano nadal ulepszonych metod oceny aktywności TU. W 2017 r. indeks oceny aktywności choroby został uaktualniony, obejmuje 6 różnych objawów klinicznych i badań dodatkowych, punktacja $\geq 2,5$ świadczy o wysokiej aktywności choroby z 73,9% czułością i 78,3 swoistością (Tab. II) [36, 37]. Wskaźniki oceny aktywności choroby mają szczególne znaczenie przy podejmowaniu decyzji o intensyfikacji leczenia immunosupresyjnego, gdyż takie leczenie należy rozważać wówczas, gdy choroba jest w fazie odwracalnej, a nie nieodwracalnego uszkodzenia narządów.

PODSUMOWANIE

Twardzina układowa jest chorobą bardzo heterogenną. Różnorodność ta dotyczy zarówno objawów klinicznych, jak i wyników serologicznych. Obecność różnych przeciwciał występujących w TU znacznie wpływa na stopień zajęcia narządów wewnętrznych i przebieg choroby. Ponadto w około 30% przypadków nakładanie się innych chorób autoimmunizacyjnych, zarówno z obecnością przeciwciał nieswoistych, jak i swoistych narządowo, istotnie wpływa na przebieg choroby i na rokowanie. W związku z tak zróżnicowanym obrazem klinicznym choroby, każdy pacjent powinien być oceniany indywidualnie, zwłaszcza przy podejmowaniu decyzji dotyczących terapii choroby.

PIŚMIENICTWO

- Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, Schottenfeld D. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2246-2255.
- Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29:239-254.
- Hoffmann-Vold AM, Midtvedt O, Molberg O, Garen T, Gran JT. Prevalence of systemic sclerosis in south-east Norway. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1600-1605.
- Chiffrot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37:223-235.
- Kanecki K, Goryński P, Tarka P, Wierzba W, Tyszko P. Incidence and prevalence of Systemic Sclerosis (SSc) in Poland — differences between rural and urban regions. *Ann Agric Environ Med.* 2017;24:240-244.
- Nandiwada SL, Peterson LK, Mayes MD et al. Ethnic Differences in Autoantibody Diversity and Hierarchy: More Clues from a US Cohort of Patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol.* 2016;43:1816-1824.
- Freire M, Rivera A, Sopeña B et al. RESCLE investigators, Autoimmune Diseases Study Group (GEAS). Clinical and epidemiological differences between men and women with systemic sclerosis: a study in a Spanish systemic sclerosis cohort and literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(Suppl 106):89-97.
- Wielosz E, Majdan M, Dryglewska M, Suszek D. Comparison of clinical and serological parameters in female and male patients with systemic sclerosis. *Reumatologia* 2015;53(6):315-320.
- Hudson M, Thombs B, Baron M. Canadian Scleroderma Research Group.: Time to diagnosis in systemic sclerosis: is sex a factor? *Arthritis Rheum.* 2009;61:274-278.
- Al-Dhaher FF, Pope JE, Ouimet JM. Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39:269-277.
- Panopoulos ST, Bournia VK, Sfrikakis PP. Is vasculopathy associated with systemic sclerosis more severe in men? *J Rheumatol.* 2013;40:46-51.
- Elhai M, Avouac J, Walker UA, Matucci-Cerinic M et al. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:163-169.
- Strickland G, Pauling J, Cavill C, Shaddick G, McHugh N. Mortality in systemic sclerosis—a single centre study from the UK. *Clin Rheumatol.* 2013;32:1533-1539.
- Jung M, Bonner A, Hudson M. Myopathy is a poor prognostic feature in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group (CSRG) cohort. *Scandinavian Rheum.* 2014;43:217-220.
- Aoyama K, Nagai Y, Endo Y, Ishikawa O. Juvenile systemic sclerosis: report of three cases and review of Japanese published work. *J Dermatol.* 2007;34:658-661.
- Müller C de S1, Paiva Edos S, Azevedo VF, Radominski SC, Lima Filho JH. Autoantibody profile and clinical correlation in a group of patients with systemic sclerosis in southern Brazil. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51:314-318, 323-324.
- Pakozdi A, Nihtyanova S, Moinezhadeh P, Ong VH, Black CM, Denton CP. Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes. *J Rheumatol* 2011;38:2406-2409.
- Iaccarino L, Gatto M, Bettio S et al. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev* 2013;12:363-373.
- Hunzelmann N, Genth E, Krieg T et al. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1185-1192.
- Hao Y, Hudson M, Baron M et al. Canadian Scleroderma Research Group; Australian Scleroderma Interest Group Early Mortality in a Multinational Systemic Sclerosis Inception Cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:1067-1077.
- Lazzaroni MG, Cavazzana I, Colombo E, et al. Malignancies in Patients with Anti-RNA Polymerase III Antibodies and Systemic Sclerosis: Analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research Cohort and Possible Recommendations for Screening. *J Rheumatol.* 2017;44:639-647.
- Matsushita T, Takehara K. An update on biomarker discovery and use in systemic sclerosis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17:823-833.
- Karamanolis GP, Denaxas K, Panopoulos S et al. Severe oesophageal disease and its associations with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(Suppl 106):82-85.
- Wielosz E, Borys O, Żychowska I, Majdan M. Gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Pol Arch Med Wewn.* 2010;120:132-135.

25. Liaskos C, Marou E, Simopoulou T et al. Disease-related autoantibody profile in patients with systemic sclerosis. *Autoimmunity*. 2017;50:414-421.
26. Wielosz E, Dryglewska M, Majdan M. Serological profile of patients with systemic sclerosis. *Post Hig Med Dośw*. 2014;68:987-991.
27. Guerini S, Cavazzana I, Venturelli C et al. Kidney in systemic sclerosis. *G Ital Nefrol*. 2007;24:295-310.
28. Assous N, Allanore Y, Batteux F et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis and association with primitive pulmonary arterial hypertension and endothelial injury. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:199-204.
29. Bussone G, Noel LH, Mouthon L. Renal involvement in patients with systemic sclerosis. *Nephrol Ther* 2011;7:192-199.
30. Wielosz E, Dryglewska M, Majdan M. Antiphospholipid antibodies and kidney involvement in patients with systemic sclerosis. *Clin. Rheumatol*. 2009;28:955-959.
31. Wielosz E, Majdan M, Koszarny A, Dryglewska M, Tabarkiewicz J. Influence of antiphospholipid antibody positivity on glomerular filtration rate markers in a group of systemic sclerosis patients - a 24-month observation. *Cent Eur J Immunol*. 2017;42(2):161-166
32. Tagoe CE, Zeron A, Khattri S, Castellanos P. Rheumatic manifestations of euthyroid, anti-thyroid antibody-positive patients. *Rheumatol Int*. 2013;33:1745-1752.
33. Liberal R, Grant CR, Sakkas L, Bizzaro N, Bogdanos DP. Diagnostic and clinical significance of anti-centromere antibodies in primary biliary cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013;37:572-585.
34. Wielosz E, Majdan M, Koszarny A, Dryglewska M, Tabarkiewicz J. Presence of organ-specific antibodies in patients with systemic sclerosis. *Pol Arch Med Wewn*. 2016;126:862-869.
35. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S. European multicenter study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis*. 2001;60: 592-598.
36. Valentini G, Iudici M, Walker UA et al. The European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) task force for the development of revised activity criteria for systemic sclerosis: derivation and validation of a preliminarily revised EUSTAR activity index. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:270-276.
37. Barsotti S, Bruni C, Orlandi M, Della Rosa A, Marasco E, Codullo V, Guiducci S. One year in review 2017: systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2017;106:3-20.

ADRES DO KORESPONDENCJI**Ewa Wielosz**

Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej UM w Lublinie,
ul Jaczewskiego 820-607 Lublin,
email: ewa.wielosz@wp.pl

Nadesłano: 29.11.2017**Zaakceptowano:** 15.01.2018

OPISY PRZYPADKÓW
CASE REPORTS**WSPÓŁWYSTĘPOWANIE TOCZNIA RUMIENIOWATEGO
UKŁADOWEGO I ŁUSZCZYCY – PROBLEMY DIAGNOSTYCZNE
I TERAPEUTYCZNE****THE COEXISTENCE OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS
AND PSORIASIS – DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROBLEMS****Aleksandra Szuster¹, Justyna Tyburek¹, Karolina Widłak¹, Piotr Wilkołek¹, Karol Wiśniewski¹, Maria Majdan²**¹STUDENCI WYDZIAŁU LEKARSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA²KATEDRA I KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIwersYTET MEDYCZNY, LUBLIN, POLSKA**STRESZCZENIE**

W praktyce klinicznej rzadko obserwuje się współwystępowanie tocznia rumieniowatego układowego (TRU) i łuszczycy. Dlatego lekarz klinicysta może mieć problemy zarówno z rozpoznaniem, jaki i z doбором odpowiedniego leczenia, przykładowo negatywny wpływ na przebieg łuszczycy może mieć stosowanie systemowego leczenia glikokortykosteroidami, natomiast szeroko stosowane w terapii łuszczycy promieniowanie UV może powodować zaostrzenia TRU. Celem pracy jest przedstawienie trudności diagnostycznych i problemów związanych z wyborem odpowiedniego leczenia chorego na TRU i łuszczycę na podstawie opisu przypadku oraz przegląd piśmiennictwa związanego z tematem. Współwystępowanie TRU i łuszczycy jest rzadkie. Wybór właściwego leczenia przy różnych patomechanizmach obydwu chorób stanowi duże wyzwanie terapeutyczne.

SŁOWA KLUCZOWE: toczeń rumieniowaty układowy, łuszczycza, diagnostyka, terapia**ABSTRACT**

The coexistence of systemic lupus erythematosus (SLE) and psoriasis is rarely observed in everyday clinical practice. Apart from providing a correct diagnosis, a major difficulty is to provide a proper treatment. In this case, for example, the use of systemic glucocorticosteroids may have a negative effect on the course of psoriasis, whereas phototherapy, which is widely practiced in psoriasis, may cause SLE exacerbation. The aim of the paper is to present the difficulty along the diagnostic process and in choosing the best type of treatment for patients with a coexistence of SLE and psoriasis and also a review of the subject-related literature.

KEY WORDS: systemic lupus erythematosus, psoriasis, diagnosis, treatment

Wiad Lek 2018, 72, 1 cz. I, 84-87

WSTĘP

Współwystępowanie tocznia rumieniowatego układowego (TRU) i łuszczycy opisywano już od dawna jako bardzo rzadko występujące skojarzenie chorób [1–7]. Praktyka kliniczna pokazuje, że zdarza się to częściej niż wskazywały wcześniejsze doniesienia. Według ostatnich danych z 2017 roku u około 3,5% chorych na TRU obserwuje się współwystępowanie łuszczycy [8]. TRU jest chorobą autoimmunizacyjną rozwijającą się w wyniku złożonych zaburzeń układu odpornościowego, prowadzących do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach [9].

Łuszczycza natomiast to jedno z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry o przewlekłym i nawrotowym przebiegu. Cechą charakterystyczną łuszczycy jest zwiększona proliferacja naskórka, co klinicznie objawia się złuszczeniami, grudkowymi wykwitami, ustępującymi bez pozostawienia śladu. W przebiegu choroby występuje duża różnorodność obrazu morfologicznego i nasilenia zmian – od

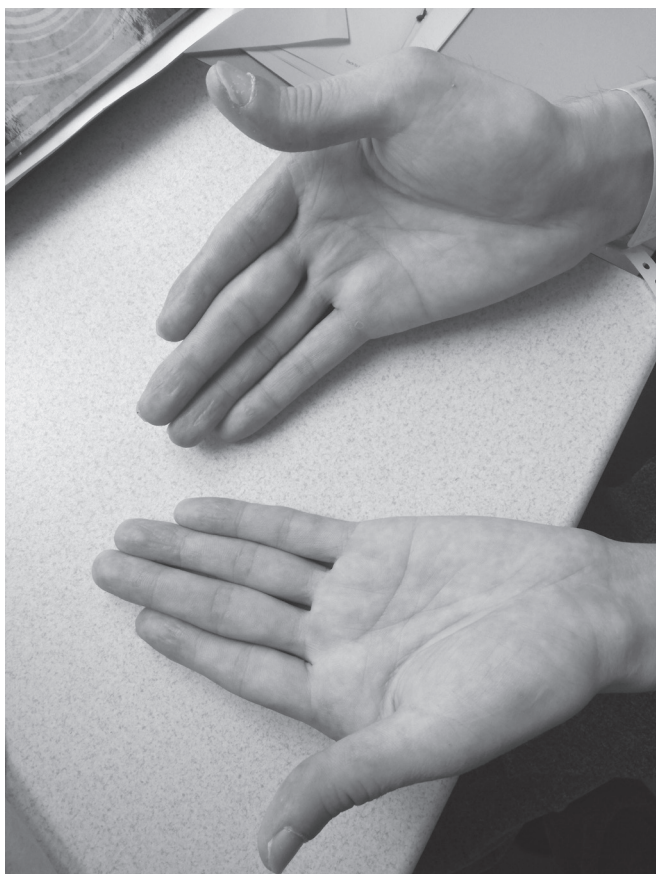
nielicznych ognisk, ograniczonych do szczególnych okolic, po ciężkie postacię zajmujące całą skórę i stawy [10, 11].

Obie choroby mają podłoże autoimmunizacyjne, powstają jednak na drodze różnych mechanizmów. TRU związany jest z zaburzeniem funkcji limfocytów Th2, w łuszczycy natomiast dochodzi do aktywacji limfocytów Th1. W związku z tym lekarze klinicyści u takich pacjentów napotykają liczne dylematy terapeutyczne [8, 12, 13].

Celem pracy jest przedstawienie trudności występujących w leczeniu pacjentów z współwystępowaniem tych obydwu chorób na podstawie przypadku chorego, u którego w trakcie wieloletniego przebiegu łuszczycy rozpoznano TRU oraz przeglądu piśmiennictwa związanego z tematem.

OPIS PRZYPADKU

Pacjent, lat 31, od 5 lat leczony z powodu łuszczycy w Klinice Dermatologii. W trakcie hospitalizacji w lutym 2017 roku



Ryc. 1. W obrębie skóry palców rąk rumieniowo-łuszczące się zmiany oraz deformacja palców rąk.



Ryc. 2. Zmiany na płytkach paznokciowych palców stóp, wykluczono grzybicę, a zmiany zakwalifikowano jako łuszczykowe.

został rozpoznany u niego zespół suchości i podejrzewano toczeń rumieniowaty układowy. Pacjent został przyjęty do Kliniki Reumatologii celem potwierdzenia rozpoznania i ustalenia dalszego leczenia. Jedna z siostr pacjenta od wielu lat choruje na toczeń z wtórnym zespołem antyfosfolipidowym, a druga ma rozpoznany zespół Sjögrena. Przy przyjęciu do Kliniki pacjent zgłaszał szereg dolegliwości, głównie ze strony układu ruchu: bóle stawów, głównie nadgarstkowych, drobnych stawów rąk i stóp, kolanowych i skokowych, sztywność poranną trwającą około 30 minut oraz sporadyczne dolegliwości bólowe ze strony kręgosłupa. W obrębie skóry palców rąk chorego obserwowano rumieniowo-łuszczące się zmiany oraz deformacje palców rąk (Ryc. 1). Dodatkowo u pacjenta występowały zmiany na płytkach paznokciowych palców stóp, wykluczono grzybicę, a zmiany zakwalifikowano jako łuszczykowe (Ryc. 2). Miał także zmiany na twarzy o charakterze łuszczykowym oraz potwierdzono u niego nadwrażliwość na światło próbami świetlnymi. Wykonane badanie RTG stawów wykazało artropatię bez nadżerek. Pacjent spełniał kryteria rozpoznania TRU według kryteriów SLICC z 2012 r [14]:

kryteria kliniczne:

- leukopenia,
- trombocytopenia,
- nadwrażliwość na światło,
- zapalenie błony maziowej stawów;

kryteria immunologiczne:

- obniżenie stężeń składowych dopełniacza C3 i C4,
- obecność przeciwciał ANA (wysokie miano, homogeny typ świecenia),
- obecność przeciwciał anty-Sm,
- obecność anty ds. DNA.

U chorego obecne były również przeciwciała anty SS-A oraz czynnik reumatoidalny RFIgM. Ze względu na dużą kliniczną i serologiczną aktywność choroby (zapalenie wielostawowe, leukopenię, limfopenię, trombocytopenię, zmiany skórne) zastosowano jako leczenie indukujące remisję glikokortykosteroidy – początkowo we wlewach dożylnych, a następnie doustnie w szybko redukowanych dawkach, rozpoczęto leczenie metotreksatem. Aktualnie (8 miesięcy od rozpoczęcia leczenia toczenia i łuszczycy) chory nie ma objawów zapalenia stawów, stężenie C3 znormalizowało się, nie ma leukopenii, trombocytopenii. Zmiany skórne łuszczykowe znacznie się zmniejszyły. Przyjmuje 5 mg prednisonu na dobę, 25 mg metotreksatu raz w tygodniu podskórnie.

DYSKUSJA

Współwystępowanie TRU i łuszczycy, chociaż występuje rzadko, sprawia bardzo duże problemy diagnostyczne

i terapeutyczne. Standardowe leczenie TRU i łuszczycy zależy w dużym stopniu od aktywności choroby. W TRU leczenie dzielimy na indukujące remisję i podtrzymujące remisję. Podstawowa terapia opiera się na lekach antymalarycznych i immunosupresji stosowanej w zależności od nasilenia zmian narządowych. W ciężkich przypadkach stosuje się leczenie biologiczne [9]. Ważne jest, aby pacjent unikał ekspozycji na promieniowanie UV, gdyż może ono powodować zaostrzenie choroby [5–9]. W łuszczycy natomiast często stosuje się leczenie miejscowe i/lub fototerapię. Tutaj właśnie napotykamy dylemat. Fototerapia jest szeroko stosowana i bardzo skuteczna w leczeniu łuszczycy, natomiast w toczeniu nie może być stosowana ze względu na duże ryzyko zaostrzenia choroby. W ciężkich przypadkach łuszczycy również stosuje się leczenie biologiczne. Tutaj dochodzimy do kolejnego problemu terapeutycznego, ponieważ leki biologiczne stosowane w terapii jednej choroby nie mogą być stosowane w leczeniu drugiego schorzenia. Na przykład inhibitory TNF-alfa, które są szeroko stosowane w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów, w TRU mogą przyczyniać się do zaostrzenia przebiegu choroby [9, 15–19].

Pojawiają się też nowe możliwości terapii m.in. nowymi lekami skierowanymi przeciwko limfocytom Th17, które produkują IL-17 związaną zarówno z przewlekłym stanem zapalnym w łuszczycy, jak również z patogenezą toczenia [8, 20].

W ostatnio opublikowanych badaniach określono również wpływ łuszczycy na przebieg TRU [8]. Porównano pacjentów ze współwystępującym toczeniem i łuszczycą z pacjentami chorującymi tylko na toczenie. U chorych na TRU łuszczycy występowała dwa razy częściej niż w odpowiedniej epidemiologicznie populacji bez TRU. Określono wpływ łuszczycy na aktywność TRU, stopień uszkodzenia tkanek, częstość występowania zaostrzeń TRU oraz ryzyko wystąpienia żylnej zakrzepicy i zdarzeń sercowo-naczyniowych. Stwierdzono, że wśród pacjentów ze współwystępującym toczeniem i łuszczycą rzadziej dochodziło do zajęcia nerek oraz zapaleń naczyń jak również rzadziej obserwowano obniżenie stężeń składników dopełniacza C3 i C4. Dodatkowo, nie zaobserwowano znaczących różnic aktywności TRU w ciągu dwóch lat od rozpoznania łuszczycy w stosunku do dwuletniego okresu przed jej rozpoznaniem. Dopiero w drugim roku od rozpoznania łuszczycy obserwowano większą liczbę zaostrzeń TRU, głównie w postaci zapaleń stawów. Nie stwierdzono również zwiększonego ryzyka wystąpienia żylnej zakrzepicy i zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów ze współwystępującym toczeniem i łuszczycą [6, 8, 21, 22].

Zarówno TRU jak i łuszczycy należą do grupy schorzeń określanych jako immunologicznie zależne przewlekłe choroby zapalne (IMIDs) [23]. Patogeneza obydwu chorób obejmuje poważne zaburzenia regulacji reakcji immunologicznych. Zarówno w toczeniu, jak i w łuszczycy występują zmiany skórne, a obecność nietypowych zmian skórnych w toczeniu powinna skłaniać nas do poszukiwania innych ich przyczyn niż tylko choroba podstawowa. Dlatego ogromne wyzwanie na przyszłość stanowi dokładne poznanie uwarunkowań rozwoju obydwu tych chorób, co

pozwoли nam na znalezienie metod terapii skutecznych w obydwu schorzeniach [8, 12, 13, 16, 23].

PIŚMIENNICTWO

1. Millns JL, Muller SA. The coexistence of psoriasis and lupus erythematosus. An analysis of 27 patients. *Arch Dermatol* 1980;116:658–663.
2. Hays SB, Camisa C, Luzar MJ. The coexistence of systemic lupus erythematosus and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:619–622.
3. Bolton GG. Coexistent discoid lupus erythematosus and psoriasis: a therapeutic dilemma. *J Miss State Med Assoc* 1989;30:181–182.
4. Zalla MJ, Muller SA. The coexistence of psoriasis with lupus erythematosus and other photosensitive disorders. *Acta Derm Venereol Suppl* 1996;195:1–15.
5. Astudillo L, Sailler L, Carreiro M et al. Psoriasis and systemic lupus erythematosus: a rare association with specific therapeutic problems. *Ann Med Int* 2003;154:3–6.
6. Avriel A, Zeller L, Flusser D et al. Coexistence of psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Isr Med Assoc J* 2007;9:48–49.
7. Kontochristopoulos GJ, Giannadaki M, Doulaveri G et al. Psoriasis coexisting with subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:385–386.
8. Tselios K, Yap KSY, Pakchotan R et al. Psoriasis in systemic lupus erythematosus: a single center experience. *Clin Rheumatol* 2017;36:879–884.
9. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365:2110–2121.
10. Taylor W, Gladman DD, Heliwell P. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2665–2673.
11. Dowdy MJ, Nigra TP, Barth WF. Subacute cutaneous lupus erythematosus during PUVA therapy for psoriasis: case report and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1989;32:343–346.
12. Li Y, Cheng H, Zuo XB et al. Association analyses identifying two common susceptibility loci shared by psoriasis and systemic lupus erythematosus in the Chinese Han population. *J Med Genet* 2013;50:812–818.
13. Deng X, Su Y, Wu H et al. The role of microRNAs in autoimmune diseases with skin involvement. *Scand J Immunol* 2015;81:153–165.
14. Petri M, Orbai A M, Alarco GS et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677–2686.
15. Coates LC, Kavanaugh A, Mease P J et al. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 treatment recommendation for psoriatic arthritis. *Arth Rheum* 2016;68:1060–1071.
16. Varada S, Gottlieb AB, Merola JF et al. Treatment of coexistent psoriasis and lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:253–260.
17. Yanai H, Shuster D, Calabrese E et al. The incidence and predictors of lupus-like reaction in patients with IBD treated with anti-TNF therapies. *Inflam Bowel Dis* 2013;19:2778–2786.
18. Haake H, Koneke J, Amann K et al. Development of systemic lupus erythematosus with focal proliferative nephritis during anti-TNF-alpha therapy for psoriatic arthritis. *Med Klin (Munich)* 2007;102:852–857.
19. Winchester D, Duffin KC, Hansen C. Response to ustekinumab in a patient with both severe psoriasis and hypertrophic cutaneous lupus. *Lupus* 2012;21:1007–1010.
20. Konva C, Paz Z, Apostolides SA, Tsokos GC. Update on the role of interleukin 17 in rheumatologic autoimmune diseases. *Cytokine* 2015;75:207–215.

21. Ueki H. Koebner phenomenon in lupus erythematosus with special consideration of clinical findings. *Autoimmun Rev* 2005;4:219-223.
22. Cassano N, Buqicchio R, Ranieri V et al. Is there an association between antiphospholipid antibodies and psoriasis? *J Biol Regul Homeost Agents* 2008;22:207-210.
23. Majdan M. Choroby zapalne immunologicznie zależne (IMIDs - Immune-Mediated Inflammatory Diseases) i towarzysząca im współchorobowość. *Wiad Lek* 2016;69:611-615.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Maria Majdan

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej
ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin
tel: 81-7244790
e mail: maria.majdan@gmail.com

Nadesłano: 29.11.2017

Zaakceptowano: 15.01.2018

ZAAWANSOWANA DNA MOCZANOWA CZY RAK PŁASKONABŁONKOWY UCHA U 91-LETNIEGO MĘŻCZYZNY – DIAGNOSTYKA, TERAPIA – OPIS PRZYPADKU

GOUT OR SQUAMOUS CELL CANCER OF THE EAR IN A 91-YEAR-OLD MAN – DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROBLEMS: A CASE REPORT

Andrzej Majdan¹, Aleksandra Majdan^{2,3}, Paweł Piłat⁴, Paweł Cisek¹

¹ ZAKŁAD ONKOLOGII, UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

² KATEDRA I KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROBY TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

³ STUDIA DOKTORANCKIE, KATEDRA I ZAKŁAD FIZJOLOGII CZŁOWIEKA, UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

⁴ KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII, WENEROLOGII I DERMATOLOGII DZIECIĘCEJ, UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

STRESZCZENIE

Zmiany w obrębie małżowiny usznej u mężczyzn w podeszłym wieku mogą być związane z zaawansowaną dną moczanową. Obecność guzków, zmian skórnych w obrębie małżowiny usznej wymaga szerokiej diagnostyki różnicowej, która obejmuje guzki dnawe, guzki reumatoidalne, raka podstawonabłonkowego, płaskonabłonkowego, czerniaka, brodawki, rogowacenie słoneczne. Zachorowalność na płaskonabłonkowe raki skóry związana jest z wieloletnią ekspozycją na działanie promieni słonecznych, a najczęstszą lokalizacją tych nowotworów jest skóra głowy. Nowotwory ucha zewnętrznego należą do nowotworów rzadkich i najczęściej występują u osób po 60. roku życia. Rozpoznanie i leczenie złośliwej zmiany nowotworowej ucha u osoby w podeszłym wieku jest trudne. Powoduje wiele problemów diagnostycznych, terapeutycznych, psychologicznych. Z tego powodu, często dochodzi do opóźnienia rozpoznania i oszczędzającego leczenia. W opracowaniu przedstawiono opis przypadku 91-letniego mężczyzny, z płaskonabłonkowym rakiem skóry małżowiny usznej, który w warunkach ambulatoryjnych był rozpoznany jako zaawansowana dna moczanowa z owrzodzeniem i zakażeniem guzka dnawego. Po rozpoznaniu nowotworu chory był leczony radykalnie z pozytywnym efektem klinicznym.

SŁOWA KLUCZOWE: dna moczanowa, podeszły wiek, rak płaskonabłonkowy skóry

ABSTRACT

Gout tophi around auricular area are common in old men. The differential diagnosis of papules or nodules on the ear includes tophaceous gout, rheumatoid nodules, basal or squamous cell cancer, melanoma, verruca vulgaris or actinic keratosis. The presence of the skin cancer, most commonly located on the head and neck, is often related to the long exposure of the skin to sunlight. Elderly patients are the predominant group of patients with skin malignancies.

The aim of this study is to emphasize the importance of early cancer detection in elderly people and use of appropriate therapeutic options that take into account the special requirements of geriatric patients. In this article the case of a 91-year-old man with advanced gout and squamous cell cancer of the skin of the ear, treated radically with a positive clinical effect, is presented. Moreover, the diagnostic and therapeutic problems are presented.

KEY WORDS: gout, elderly patients, neglected cancer, squamous skin cancer

Wiad Lek 2018, 72, 1 cz. I, 88-92

WSTĘP

Nieczerniakowe nowotwory skóry (NMSC – *non-melanoma skin cancer*) są najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi w krajach wysoce uprzemysłowionych. W Europie, częstość występowania tych nowotworów szacuje się na 10–100/100 tys., zaś w krajach o intensywnym nasłonecznieniu i przewadze rasy kaukaskiej, zachorowalność w populacji ogólnej wzrasta do 30–100/100 tys. [1–6]. Średnia wieku zachorowania to 60 lat – są to więc nowotwory występujące przeważanie u ludzi starszych.

Wczesne rozpoznanie nowotworu złośliwego skóry stanowi podstawowy warunek całkowitego wyleczenia choroby w odpowiednim czasie. Nielezione zmiany bywają często źródłem poważnego cierpienia pacjentów z powodu rozległych oszpeceń i dotkliwego bólu w przypadkach bardzo zaawansowanych, co stanowi duże wyzwanie dla lekarzy różnych specjalności [5, 6]. Nowotwory złośliwe skóry ucha występują stosunkowo rzadko. Rozpoznanie i ustalenie właściwej, skutecznej terapii zwłaszcza u osoby w bardzo zaawansowanym wieku jest szczególnym wyzwaniem.



Ryc. 1. Widok zmiany skórnej okolicy lewej małżowiny usznej przed rozpoczęciem leczenia.



Ryc. 2. Stan po zabiegu częściowej resekcji małżowiny usznej.

niem. W tej grupie chorych często dochodzi do opóźnienia rozpoznania i oszczędzającego leczenia [5, 6].

U mężczyzn w podeszłym wieku dna moczanowa (DM) jest schorzeniem występującym bardzo często. W zaawansowanej wieloletniej DM guzki dnawe mogą być obecne w różnej lokalizacji i bywa, że są przyczyną różnych pomyłek diagnostycznych [7–9].

Zmiany w obrębie małżowiny usznej u starszych mężczyzn mogą być związane z zaawansowaną DM. Obecność guzków, zmian skórnych w obrębie małżowiny usznej wymaga szerokiej diagnostyki różnicowej, która obejmuje guzki dnawe, reumatoidalne, rak podstawnkomórkowy, płaskonabłonkowy, czerniaka, brodawki, rogowacenie słoneczne [7–9].

Celem pracy jest podkreślenie roli identyfikacji wczesnych objawów nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry u osób w wieku podeszłym oraz umiejętności zastosowania dostępnych opcji terapeutycznych uwzględniających indywidualne preferencje takich pacjentów. Niniejsze opracowanie przedstawia przypadek 91-letniego mężczyzny od wielu lat leczonego z powodu DM, z płaskonabłonkowym nowotworem złośliwym skóry lewej małżowiny usznej wykrytym w stadium zaawansowania regionalnego, leczonego radykalnie z pozytywnym efektem klinicznym. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleźliśmy opisu tego typu nowotworu złośliwego skóry ucha rozpoznanego u chorego w tak podeszłym wieku.

OPIS PRZYPADKU

91-letni mężczyzna zgłosił się do Poradni Onkologicznej z powodu bolesnego owrzodzenia skóry lewej małżowiny usznej (okolica obrąbka małżowiny – Ryc. 1). Zmiana została zauważona kilkanaście tygodni wcześniej przez rodzinę mieszkającą z chorym. Lekarz rodzinny rozpoznał zakażone guzki dnawe (chory miał rozpoznaną i leczoną allopurinolem dnę moczanową) i zalecił leczenie miejscowe. Objawy nie ustępowały i owrzodzenie szybko powiększało swoje rozmiary, powodując ubytek w małżowinie. Zmianie towarzyszyło ropne nadkażenie oraz kontaktowe krwawienie. Ze względu na brak poprawy i szybki postęp zmian konsultujący dermatolog zasugerował wizytę w Poradni Onkologicznej. Pacjent chorował od wielu lat na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POCHP) (w przeszłości palił papierosy przez wiele lat) oraz chorobę Parkinsona. Do tej pory nigdy nie był hospitalizowany, był rolnikiem. W okolicy zmienionej chorobowo małżowiny usznej oraz twarzy pacjenta były obecne ogniska rogowacenia słonecznego (AK – *anactinic keratosis*).

Z podejrzeniem raka podstawnkomórkowego w obrębie zmiany, został skierowany przez onkologa do szpitala celem usunięcia zmiany w znieczuleniu miejscowym i uzyskania rozpoznania patomorfologicznego. W międzyczasie chory otrzymał zalecenie smarowania zmiany kremem zawierającym walerianian betametazonu z kwasem fusydowym,



Ryc. 3. Stan po kolejnej resekcji małżowiny usznej i następowej brachyterapii okolicy przewodu słuchowego (4 tygodnie po zakończeniu napromieniania).

aby zmniejszyć naciek zapalny. W ramach pobytu jednodniowego wykonano zabieg szerokiego usunięcia zmiany i plastyki małżowiny usznej płatami wypreparowanymi z otoczenia (stan po zabiegu – Ryc. 2). Tego samego dnia pacjent w stanie ogólnym stabilnym został wypisany do domu. Otrzymany wynik badania patomorfologicznego usuniętej zmiany brzmiał: *carcinoma planoepitheliale exulcerans partim keratodes G2*. W części usuniętych fragmentów małżowiny usznej stwierdzono obecność nacieku nowotworowego w linii cięcia chirurgicznego.

Podczas wizyty kontrolnej choremu zaproponowano całkowite usunięcie zmienionej chorobowo małżowiny usznej. Pacjent wyraził zgodę na ten zabieg, pod warunkiem wykonania operacji w znieczuleniu miejscowym w ramach jednodniowego pobytu w szpitalu. W badaniu ultrasonograficznym regionalnych szyjnych węzłów chłonnych, nie wykazano zmian przerzutowych. Po upływie trzech tygodni od pierwszego zabiegu, pacjent został ponownie poddany leczeniu operacyjnemu i, zgodnie z życzeniem,

wypisany po zabiegu do domu. Z powodu dobrej tolerancji leczenia, zalecenia pooperacyjne były takie same, jak po poprzednim pobycie szpitalnym. Po 14 dniach od drugiego zabiegu, otrzymany przez pacjenta wynik: *infiltratio carcinomatis planoepithelialis* – w części fragmentów obecny naciek nowotworowy w linii cięcia chirurgicznego.

W związku z naciekaniem przez nowotwór skóry przewodu słuchowego zewnętrznego, choremu zaproponowano jako jedyną możliwą metodę leczenia radykalnego brachyterapię. Pomimo konieczności kilkudniowej hospitalizacji, chory wyraził zgodę na zaproponowane leczenie. Badanie rezonansem magnetycznym okolicy głowy i szyi (ocena stopnia zaawansowania choroby, planowanie brachyterapii) nie było możliwe z powodu ograniczonej ruchomości kręgosłupa szyjnego (zaawansowane zmiany zwyrodnieniowe). Badanie zastąpiono tomografią komputerową z kontrastem (TK). Wykonano je bez powikłań (poziom TSH i kreatyniny u pacjenta w granicach normy), stwierdzono powierzchowny naciek skóry przewodu słuchowego zewnętrznego.

Po miesiącu od drugiego zabiegu operacyjnego, pacjent został przyjęty na Oddział Radioterapii. U chorego zaplanowano dziewięciokrotne napromienianie okolicy lewego przewodu słuchowego zewnętrznego dawką frakcyjną po 5 Gy/CTV 2 razy dziennie, z minimalnym odstępem pomiędzy frakcjami 6 godzin (dawka sumaryczna brachyterapii 45 Gy), w czasie 5 dni. Pierwszego dnia hospitalizacji obserwowano u chorego epizody migotania przedsionków oraz wzrost wartości ciśnienia tętniczego do 180/100 mmHg, w czasie zakładania w znieczuleniu miejscowym w bliźnie pooperacyjnej okolicy przewodu słuchowego 5 aplikatorów elastycznych. Po zastosowanym leczeniu internistycznym, wyżej wymienione objawy ustąpiły. Ze względu na nieokreślony czas trwania migotania przedsionków nie podjęto próby umiarowania, wdrożono leczenie przeciwzakrzepowe heparyną drobnocząsteczkową. Dalszy przebieg brachyterapii bez powikłań, z dobrą tolerancją leczenia. Pacjent został wypisany piątego dnia pobytu szpitalnego do domu w stanie ogólnym dobrym.

Po powrocie do domu chory przez pierwsze 7 dni zgłaszał ból o niewielkim nasileniu napromienianej okolicy z powodu ostrego odczynu popromiennego. Po upływie tego czasu, chory nie sygnalizował żadnych dolegliwości. Pacjent twierdził, iż zastosowane leczenie znacznie poprawiło jego komfort życia. Podczas konsultacji laryngologicznej po 3 miesiącach, w ramach domowej wizyty kontrolnej, lekarz nie stwierdził w badaniu laryngologicznym oraz otoskopowym cech nawrotu choroby (Ryc. 3).

OMÓWIENIE

Wiek pacjenta jest najistotniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe na całym świecie. Ryzyko zachorowania rośnie wykładniczo wraz z wiekiem, a szczyty zachorowań na poszczególne nowotwory złośliwe obserwuje się na ogół pomiędzy 60. a 75. rokiem życia. W związku z tym, zapotrzebowanie na onkologię geriatryczną będzie systematycznie wzrastało [2–4].

W opisywanym przypadku u mężczyzny w bardzo podeszłym wieku i obciążonego poważną wielochorobowością (POCHP, dna moczanowa, choroba Parkinsona) obserwowano zmiany skórne o lokalizacji typowej dla guzków dnawych. Według dostępnego piśmiennictwa najczęstszymi obszarami małżowiny usznej, na której zlokalizowane są guzki dnawe, są obrąbek i grobelka małżowiny [7–9]. Zmiana u pacjenta pierwotnie zlokalizowana była na obszarze obrąbka małżowiny, co początkowo utrudniało wczesną diagnozę. Po histopatologicznym potwierdzeniu nowotworu złośliwego poważny problem stanowił wybór właściwej nieobciążającej pacjenta terapii. Zastosowane metody postępowania terapeutycznego – usunięcie zmiany z następową radioterapią, pozwoliły na całkowite usunięcie zmiany i istotną poprawę jakości życia chorego. Przykład opisywanego chorego pokazuje, że zaawansowany wiek oraz towarzysząca wielochorobowość nie powinny być przeszkodą w podejmowaniu decyzji o radykalnym leczeniu, które może być równie skuteczne, jak u osób mniej obciążonych.

Diagnostyką i leczeniem pacjentów z rakami skóry zajmują się lekarze różnych specjalności, jednak większość przypadków jest wykrywana przez dermatologów lub lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej [1]. Nadrzędną sprawą w procesie leczniczym jest całkowite usunięcie zmiany *in situ* bądź usunięcie naciekającego nowotworu w całości.

Rak płaskonabłonkowy (SCC – *squamous cell cancer*) stanowi około 20% nowotworów złośliwych skóry [4, 5, 10]. Zazwyczaj pojawia się w obszarach skóry, narażonych na przewlekłe nasłonecznienie – w okolicy głowy i szyi, rzadziej dekoltu. Dotyczy to głównie raków skóry wzrastających na podłożu rogowacenia słonecznego, wykrywanych najczęściej u osób po 60. roku życia. Do innych możliwych czynników ryzyka wystąpienia tego nowotworu należą: przewlekła immunosupresja, zakażenie onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV – *human papilloma virus*) oraz rozległe blizny po owrzodzeniach troficznych i oparzeniach [10]. W tych przypadkach, zmiany mogą występować w innych okolicach ciała, czasem nietypowych, niekiedy u osób w młodych.

Istnieją dwa główne kliniczne podtypy raka płaskonabłonkowego skóry: typ wrzodziejący (*exulcerans*) oraz typ brodawkowy (*verrucosum*). Rak płaskonabłonkowy typu wrzodziejącego występuje częściej, w typowych okolicach (głowa i szyja), na podłożu AK. Posiada zdolność do dawania przerzutów węzłowych i odległych, drogą regionalnego spływu chłonnego. Makroskopowo rak ten posiada wygląd wrzodziejącej rany, z wałowatym zgrubieniem oraz naciekiem i zniszczeniem struktur głębiej położonych.

Rozpoznanie różnicowe SCC obejmuje: stany przedrakowe skóry, BCC, bezbarwnikowe czerniaki skóry, rogowiaki kolczystokomórkowe (*keratoacanthoma*), rogi skórne oraz brodawki wirusowe. We wstępnym różnicowaniu pomocne jest badanie dermatoskopowe, którego wynik po wykonaniu przez doświadczonego dermatologa może być porównywalny wiarygodnością do wyniku badania patomorfologicznego. O ostatecznym rozpoznaniu decyduje jednak zawsze wynik badania patomorfologicznego, najczęściej uzyskiwany metodą szerokiego wycięcia

zmiany. U większości chorych, postępowanie chirurgiczne jest najskuteczniejszym sposobem leczenia NMSC [12]. Jednak w bardziej zaawansowanych przypadkach cennym uzupełnieniem tego leczenia lub alternatywą jest radioterapia oraz terapia fotodynamiczna [10–12].

W każdym przypadku nawrotu lub braku onkologicznego radykalizmu pierwotnego leczenia chirurgicznego preferowanym postępowaniem jest ponowny zabieg chirurgiczny, pod warunkiem uzyskania bezpiecznego marginesu 4–6 mm. W przeciwnym razie, nieodzowne jest zastosowanie radioterapii, najczęściej brachyterapii (źródło promieniowania w styczności z ciałem pacjenta). Ponadto, jeżeli występują przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych, konieczne jest wykonanie regionalnej limfadenektomii, ewentualnie napromienienie zmienionych węzłów ze źródeł zewnętrznych. Podobna, zindywidualizowana strategia powinna dotyczyć pojedynczych odległych przerzutów węzłowych lub narządowych o ile ogólna wydolność narządowa pacjenta na to pozwala [10–12].

Jeżeli regionalne węzły chłonne nie są przerzutowo zmienione, rokowanie w przebiegu miejscowo lub regionalnie zaawansowanych SCC jest dobre. Odsetek 5-letnich przeżyć u chorych z regionalnymi przerzutami węzłowymi wynosi 50% [10]. Po zakończeniu leczenia, pacjent powinien podlegać regularnej kontroli co 3–12 miesięcy przez pierwsze 2 lata, następnie co 6–12 miesięcy do 5 lat po zakończeniu leczenia, później – bezterminowo raz do roku [10]. Kontrola onkologiczna powinna obejmować również fizykalne badanie węzłów chłonnych oraz wizualną kontrolę skóry innych okolic ciała. Jednakże częstotliwość badań kontrolnych u osób w podeszłym wieku powinna być dostosowana do możliwości pacjenta oraz jego rodziny – w razie potrzeby kontrole mogą odbywać się rzadziej, optymalnie w warunkach domowych.

PODSUMOWANIE

W prezentowanym opisie przypadku pacjent od kilku miesięcy zgłaszał typowe objawy, wskazujące na obecność nowotworowego owrzodzenia małżowiny usznej – niereagująca na leczenie rana, powstała w miejscu guzka brzegu małżowiny. Zmiana miała charakter drążący w kierunku przewodu słuchowego, co tym bardziej sugerowało nowotworowy charakter schorzenia. Pomimo iż guzki dnawe okolicy małżowiny usznej są zwykle bezobjawowe, zaleca się ich chirurgiczne usunięcie w przypadku obecności owrzodzenia lub progresji objawów (poszerzenia obszaru zapalnego, pojawienia się ubytku skóry lub deformacji małżowiny) [8]. Jeżeli odnotowano obecność owrzodzenia, wskazana jest patomorfologiczna weryfikacja zmiany poprzedzona utrwaleniem jej w alkoholu etylowym w celu ewentualnej mikroskopowej wizualizacji guzków dnawych. Na twarzy pacjenta oraz zmienionej chorobowo małżowinie widoczne były ogniska rogowacenia słonecznego – typowej zmiany przedrakowej, w obrębie której rak płaskonabłonkowy się rozwija. Ignorowanie objawów przez pacjenta oraz, z drugiej strony, błędne pierwotne rozpoznanie postawione przez lekarza rodzinnego, skutkowało opóźnieniem diagnozy i, zamiast szerokiego wycięcia

zmiany, koniecznością leczenia okaleczającego pacjenta (amputacja małżowiny), z uzupełniającą brachyterapią. Z drugiej strony, konsekwencja w stosowanym leczeniu onkologicznym oraz dostosowanie go do możliwości pacjenta skutkowało uzyskaniem trwałej remisji choroby, pomimo regionalnego zaawansowania (stadium II). Subiektywna ocena jakości życia pacjenta uległa znacznej poprawie, pomimo rozległego zakresu wykonanych zabiegów.

Decyzja o zastosowaniu radykalnego leczenia w przebiegu nowotworu złośliwego u pacjenta geriatrycznego powinna być oparta o potencjalne korzyści i ryzyko działań niepożądanych oraz, z drugiej strony, uwzględniać stanowisko chorego w sprawie proponowanego leczenia. Warto więc podkreślić, że w przypadku zaawansowanej choroby nowotworowej wiek nie decyduje o szansie uzyskania odpowiedzi na radioterapię bądź leczenie systemowe. Zaawansowanie choroby oraz aktualna wydolność narządowa w każdym przypadku powinny być najważniejszymi czynnikami, wpływającymi na podjęcie decyzji o rodzaju zastosowanego leczenia lub o jego zaniechaniu. Tak więc istniejąca tendencja ograniczania dostępu do innowacyjnych czy nawet standardowych metod leczenia u pacjentów w wieku podeszłym (*ageism*) jest niewłaściwa z etycznego oraz naukowego punktu widzenia [5, 11].

PIŚMIENNICTWO

1. Borzęcki A, Raszewska-Famielec M, Koncewicz A et al. Nieczerniakowe nowotwory skóry. In: Kościńska B, Radecka-Gustaw E (eds) Nowotwory skóry w województwie lubelskim. Lublin: Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli, 2013.
2. Krzemieniecki K. Nowotwory u chorych w zaawansowanym wieku. In: Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K et al. (eds) Onkologia kliniczna. Vol. 1, Gdańsk: Via Medica, 2015.
3. Rutkowski P, Świtaj T. Czerniak i inne nowotwory skóry. In: Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K et al. (eds) Onkologia kliniczna. vol 2, Gdańsk: Via Medica, 2015.
4. Rigel DS. Cancer of the skin. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
5. Varga E, Korom I, Raskó Z et al. Neglected Basal cell carcinomas in the 21st century. J Skin Cancer. 2011;2011:392151.
6. Bisgaard E, Tarakji M, Lau F et al. Neglected skin cancer in the elderly: a case of basosquamous cell carcinoma of the right shoulder. J Surg Case Rep 2016;2016(8). pii: rjw134.
7. Sivera F, Andres M, Carmona L et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. Ann Rheum Dis 2014;73:328-335
8. Chabra I, Singh R. Gouty tophi on the ear: A review. Cutis 2013;92:190-192.
9. Chang HJ, Wang PCH, Hsu YCH, Huang SH. Gout with auricular tophi following anti-tuberculosis treatment: a case report. BMC Research Notes 2013;6:480.
10. NCCN Clinical Practice guidelines in oncology - Squamous cell skin cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp 3.10.2016 (dostęp: 25 sierpnia 2017 r.).
11. Berger NA, Savvides P, Koroukian SM et al. Cancer in the elderly. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2006;117:147-155.
12. Sankowski A. Chirurgiczne leczenie nowotworów skóry. In: Frączek M (ed) Chirurgia nowotworów. Bielsko-Biała: Alfa-medica press, 2003.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Andrzej Majdan

Zakład Onkologii

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

20-090 Lublin, ul Jaczewskiego 7

e-mail: amajdan@cozl.pl

Nadesłano: 29.11.2017

Zaakceptowano: 15.01.2018

CHOROBA MONDORA CZY WCZESNY OKRES TWARDZINY UKŁADOWEJ PROBLEMY DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE

MONDOR'S DISEASE OR SYSTEMIC SCLEROSIS - DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC DILEMMAS

Olga Kostrzewa¹, Paweł Kołodziej¹, Maria Majdan², Robert Zwolak², Anna Górak², Krzysztof Bar³

¹STUDENCI WYDZIAŁU LEKARSKIEGO UNIwersYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

²KATEDRA I KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ UNIwersYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

³KATEDRA I KLINIKA UROLOGII I ONKOLOGII UROLOGICZNEJ UNIwersYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono przypadek 31-letniego pacjenta z objawami stwardnienia skóry i tkliwego, powrózkowatego zgrubienia naczyń powierzchownych prącia oraz obecnością w surowicy przeciwciał anty PM-Scl 100 w wysokim mianie, skierowanego do Kliniki Reumatologii z podejrzeniem TU. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości ujawniła zmiany włókniste i obszary zmłeczeń w płatach dolnych obu płuc, kapillaroskopia wałów paznokciowych nieprawidłowy obraz mikrokążenia bez typowych cech dla TU, w USG Doppler naczyń żylnych prącia stwierdzono zakrzepicę i naciek zapalny wokół żyły grzbietowej i okalającej prącia, badanie histopatologiczne sugerowało rozpoznanie choroby Mondora. Ostatecznie ustalono rozpoznanie choroby Mondora o rzadkiej lokalizacji, obejmującej naczynia prącia. Chory pozostaje w obserwacji w kierunku TU.

SŁOWA KLUCZOWE: choroba Mondora, twardzina układowa, diagnostyka różnicowa

SUMMARY

In this article we have presented a case of 31-year-old male with thickening of the skin and tender cord of superficial veins of the penis and laboratory findings of the high titer of PM/Scl-100 antibodies in the serum. The patient was referred to the Rheumatology Department due to suspected systemic sclerosis. The HRCT scan of his lungs revealed fibrous degeneration and ground-glass opacity in the lower lobes. Capillaroscopy showed abnormalities, which were not typical for systemic sclerosis. In Doppler ultrasound examination of penis, superficial dorsal and circumflex veins thrombosis and inflammatory infiltration were observed. Taking into account the entire clinical picture, the patient was diagnosed with rare penile Mondor's disease and was under surveillance for systemic sclerosis.

KEY WORDS: Mondor's disease, systemic sclerosis, differential diagnosis

Wiad Lek 2018, 72, 1 cz. I, 93-95

WSTĘP

Choroba Mondora jest rzadko występującym i samoograniczającym się zakrzepowym zapaleniem żył powierzchownych, objawiającym się powrózkowatym zgrubieniem zajętego naczynia. Pierwsze wzmianki o chorobie pochodzą z drugiej połowy XIX wieku, kiedy była postrzegana jako odmiana twardziny układowej. Pierwszego opisu jako osobnej jednostki chorobowej, która znana jest również jako „zapalenie żył o wyglądzie żelaznych nici” dokonał Henri Mondor w 1939 roku [1]. Zmiany typowo obejmują naczynia ściany klatki piersiowej, najczęściej żyły piersiowo-nabrzusne, zdecydowanie rzadsze lokalizacje dotyczą naczyń powierzchownych prącia i kończyny górnej [2, 3]. Etiologia schorzenia nie jest do końca zbadana i poznana. Mogą je wywoływać miejscowe urazy lub operacje (często u kobiet po mastektomii), może towarzyszyć chorobom nowotworowym lub zakażeniom [4]. W piśmiennictwie najczęściej opisywana jest przez onkologów i urologów.

Twardzina układowa jest przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej, która charakteryzuje się postępującym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych, prowadzącym do ich nieodwracalnego uszkodzenia oraz zmianami w naczyniach krwionośnych pod postacią mikroangiopatii z towarzyszącymi nieprawidłowościami w układzie immunologicznym.

Choroba Mondora stanowi wyzwanie diagnostyczne, wymaga szczegółowej diagnostyki onkologicznej, wykluczenia układowych chorób tkanki łącznej, w tym zapaleń naczyń oraz infekcji. Dostępny przegląd piśmiennictwa nie zawiera opisów współwystępowania twardziny układowej i choroby Mondora.

OPIS PRZYPADKU

Pacjent lat 31, został skierowany do Kliniki Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej do diagnostyki

Tabela I. Kryteria klasyfikacyjne twardziny układowej według EULAR/ACR 2013.

Kryteria	Podkryteria	Punktacja
Pogrubienie skóry palców oraz obszarów proksymalnie do stawów śródręczno-paliczkowych		9
Pogrubienie skóry palców	Poduszeczkowaty obrzęk palców	2
	Cały palec, dystalnie do stawów śródręczno-paliczkowych	4
Uszkodzenia opuszek palców	Owrozczenia opuszek palców	2
	Blizny naparstkowate	3
Teleangiektazje		2
Zmiany w kapilaroskopii		2
Tętniczne nadciśnienie płucne lub choroba śródmiąższowa płuc		2
Objaw Raynauda		3
Autoprzeciwciała (anty-centromerowe, anti-Scl-70 lub anti-RNA polimerazy III)		3

z podejrzeniem twardziny układowej (TU). Stwierdzano stwardnienia skóry napletka i powrózkowate, bolesne zgrubienia żyły grzbietowej i okalającej prącia (Ryc. 1). Zmiany nie zaburzały mikcji i potencji, dolegliwości bólowe nasilały się podczas erekcji, chory negował miejscowy uraz, wcześniejsze epizody zakrzepowo-zatorowe. W trakcie diagnostyki ambulatoryjnej urologicznej i dermatologicznej nie ustalono jednoznacznego rozpoznania, pod uwagę brano miejscową infekcję, chorobę Peyroniego i nowotwór. Po upływie roku od pojawienia się pierwszych zmian pobrano wycinek do badania histopatologicznego – wysunięto podejrzenie rzadkiej lokalizacji choroby Mondora lub stwardniającego zapalenia naczyń krwionośnych prącia (badanie wykonano w Pracowni Histopatologii SPSK-4, oceniający prof. Franciszek Woźniak). W wykonanych ambulatoryjnie badaniach serologicznych stwierdzono obecność ANA (*anti-nuclear antibodies*) o typie świecenia ziarnistym oraz jąderkowym w mianie 1:160 a w panelu przeciwciał przeciwko antygenom rozpuszczalnym jądra komórkowego ENA (*extractable nuclear antigens*) obecność przeciwciała anty PM-Scl 100 (+++) charakterystycznego dla zespołu nakładania twardziny układowej i zapalenia mięśni (*scleromyositis*), ale spotykanego również w około 7–8% przypadków postaci uogólnionej twardziny układowej bez zajęcia mięśni, nie wykryto przeciwciał ANCA (*anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies*) [7, 8].

W trakcie hospitalizacji w Klinice Reumatologii nie obserwowano objawu Raynauda, stwardnienia skóry i uszkodzenia opuszek palców rąk, chory nie zgłaszał zaburzeń połykania. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych nie potwierdzono obecności ANA, nie wykryto markerów immunologicznych zespołu antyfosfolipidowego, wykluczono genetyczne podłoże trombofilii wrodzonej. W wykonanym badaniu USG Doppler naczyń żylnych stwierdzono zorganizowaną, przyścienną skrzeplinę z zachowanym przepływem naczyniowym i towarzyszącym naciekiem zapalnym okołonaczyniowym w obrębie żyły powierzchownej grzbietowej i okalającej prącia. Badanie

USG Doppler nie wykazało zakrzepicy żył kończyn dolnych. Kapilaroskopia wałów paznokciowych wykazała nieprawidłowy obraz mikrokrążenia, lecz bez typowych cech mikroangiopatii charakterystycznej dla chorób z kręgu twardziny. W wykonanej tomografii komputerowej płuc wysokiej rozdzielczości (HRCT – *High Resolution Computed Tomography*) uwidoczniło zmiany włókniste i obszary konsolidacji/zmleceń miąższowych w płatach dolnych. Badania czynnościowe płuc nie wykazywały odchyłań od normy.

W leczeniu zastosowano miejscowo maść heparynową, doustne niesteroidowe leki przeciwzapalne i heparynę drobnocząsteczkową, uzyskując częściowe ustąpienie dolegliwości po upływie 6 tygodni. Jednocześnie z uwagi na obserwowane podwyższone wartości ciśnienia tętniczego rozpoznano nadciśnienie tętnicze i włączono leczenie hipotensyjne blokerem kanału wapniowego. Chory pozostaje w obserwacji urologicznej i reumatologicznej. Zaplanowano kontrolne HRCT po upływie 6 miesięcy.

DYSKUSJA

Nowe kryteria klasyfikacyjne twardziny układowej opublikowane w 2013 r. przez Europejską Ligę Przeciwrumatyczną i Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (EULAR/ACR) (tab. I) [6] ułatwiają wczesne ustalenie rozpoznania. Jednakże istnieje pewna grupa pacjentów z objawami sugerującymi chorobę układową, która nie spełnia kryteriów klasyfikacyjnych. Wzmoczona czujność diagnostyczna ma kluczowe znaczenie w praktyce reumatologicznej, wczesne rozpoznanie i leczenie choroby układowej, w tym twardziny układowej poprawia rokowanie, może uchronić pacjenta przed powstaniem nieodwracalnych zmian narządowych.

W przedstawionym przypadku obecność przeciwciał anty PM-Scl 100 w wysokim mianie, uznawanych za jeden z markerów serologicznych twardziny, choć nie ujętych w kryteriach klasyfikacyjnych EULAR/ACR z 2013 r.,



Ryc. 1. Powrózkowato zmienione żyły powierzchowne przącia u opisywanego pacjenta. Zdjęcie własne.

prawdopodobnie z powodu ich rzadkiego występowania oraz zmian skórnych i naczyniowych w obrębie przącia, zaburzeń mikrokrążenia naczyń wałów paznokciowych i zmian śródmiąższowych w HRCT płuc, obligowała do pełnej diagnostyki w kierunku twardziny układowej. Choroba śródmiąższowa płuc jest bowiem główną przyczyną zgonów w tej grupie chorych, a badania serologiczne są kluczowe w procesie diagnostycznym oraz odgrywają istotne znaczenie rokownicze [5]. Leczenie przyczynowe

twardziny układowej nie jest znane, stosowane obecnie leki umożliwiają spowolnienie progresji choroby, a w części przypadków prawdopodobnie zahamowanie układowego włóknienia. Z uwagi na mnogość manifestacji klinicznych choroby konieczna jest indywidualizacja leczenia, ukierunkowana na ochronę zajętego narządu, która nosi nazwę terapii narządowo-swoistej.

W prezentowanej przez nas historii choroby pacjenta całość obrazu klinicznego i badań dodatkowych nie upoważnia w chwili obecnej do rozpoznania konkretnej układowej choroby tkanki łącznej, w tym twardziny układowej. Charakter zmian miejscowych, wyniki badania histopatologicznego i USG Doppler naczyń przącia przemawia za rozpoznaniem choroby Mondora. Jednak z uwagi na niepokojące zmiany w HRCT płuc, nieprawidłowy obraz mikrokrążenia w kapilaroskopii oraz niewielką poprawę po terapii miejscowej pacjent wymaga dalszej obserwacji reumatologicznej.

PIŚMIENNICTWO

1. Wroński K, Tenderenda M. Leczenie choroby Mondora – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa, *Nowa Medycyna* 2012;2(33):5
2. Kartsaklis P, Konstantinidis C, Thomas C et al. Penile Mondor's disease: a case report. *Cases J.* 2008;1:411.
3. Krajka K., Matuszewski M. Prąciowa lokalizacja choroby Mondor'a, *Urol Pol.* 1994;47:4-5.
4. Öztürk H. Penile Mondor's disease. *Basic Clin Androl.* 2014;24:5.
5. Wielosz E. Od podejrzenia do rozpoznania twardziny układowej. In: Jeka S (ed.) 10 Lat leczenia Biologicznego w Polsce. Poznań: Termedia Wyd Medyczne, 2017, 515-520.
6. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1747-1755.
7. Wielosz E, Dryglewska M, Majdan M. Serological profile of patients with systemic sclerosis, *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2014;18(68):987-991.
8. Hanke K, Bruckner CS, Dahnrich C et al. Antibodies against PM/Scl-75 and PM/Scl-100 are independent markers for different subsets of systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R22.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Maria Majdan

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej
ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin
tel. 81 724 47 90
e-mail maria.majdan@gmail.com

Nadesłano: 29.11.2017

Zaakceptowano: 15.01.2018

Literatura:

1. Striessow F. et al., Preference, satisfaction and usability of subcutaneously administered methotrexate for rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis: results of a postmarketing surveillance study with a high-concentration formulation, Ther Adv Musculoskel Dis (2011) 0(0) 1–7
2. Müller-Ladner U. et al., Tolerability and Patient/Physician Satisfaction with Subcutaneously Administered Methotrexate Provided in Two Formulations of Different Drug Concentrations in Patients with Rheumatoid Arthritis, The Open Rheumatology Journal, 2010, 4, 15-22

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO Metex, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce **SKŁAD JAKOŚCIOWY I IŁOŚCIOWY** 1 ml roztworu zawiera 50 mg metotreksatu (w postaci metotreksatu disodowego), 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,15 ml zawiera 7,5 mg metotreksatu, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,20 ml zawiera 10 mg metotreksatu, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,25 ml zawiera 12,5 mg metotreksatu, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,30 ml zawiera 15 mg metotreksatu, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,35 ml zawiera 17,5 mg metotreksatu, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,40 ml zawiera 20 mg metotreksatu, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,45 ml zawiera 22,5 mg metotreksatu, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,50 ml zawiera 25 mg metotreksatu, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,55 ml zawiera 27,5 mg metotreksatu, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,60 ml zawiera 30 mg metotreksatu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1. **POSTAC FARMACEUTYCZNA:** Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Klawrowy roztwór barwy żółto-brązowej. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA:** Wskazania do stosowania produktu leczniczego Metex obejmują: czynne, reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych pacjentów; wielostawowe postacię ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeżeli odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jest niewystarczająca; ciężka, oporna na leczenie łuszczyca, w której nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi po zastosowaniu fototerapii, terapii PUVA i retinoidów oraz ciężkie łuszczykowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów; choroba Leśniowskiego-Crohna o przebiegu łagodnym do umiarkowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami u dorosłych pacjentów, u których występuje oporność bądź nietolerancja na typowy.

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA: Metex powinni przepisywać wyłącznie lekarze świadomi różnorodnych właściwości i mechanizmu działania tego produktu leczniczego. Podawanie produktu leczniczego powinien rygorystycznie wykonywać personel medyczny. W wyjątkowych sytuacjach lekarz może zlecić pacjentowi samodzielne podskórne wstrzykiwanie preparatu, udzielając mu dokładnej instrukcji techniki wykonywania zabiegu. Produkt leczniczy Metex podaje się raz w tygodniu. Zaleca się wstrzykiwanie produktu leczniczego w tym samym dniu każdego tygodnia. U pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wodobrzusze, wysięk opłucynowy) wydalenie metotreksatu ulega wydłużeniu. U pacjentów należących do tej grupy konieczne jest ścisłe monitorowanie objawów toksycznych oraz zmniejszenie dawki, a niekiedy przerwanie stosowania metotreksatu. **Dawkowanie u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów:** Zalecana dawka początkowa metotreksatu wynosi 7,5 mg raz w tygodniu, podskórnie, domięśniowo lub dożylnie. W zależności od zaawansowania choroby i indywidualnej tolerancji leczenia, początkową dawkę można stopniowo zwiększać o 2,5 mg na tydzień. Zasadniczo, nie należy stosować dawki większej niż 25 mg tygodniowo. Dawki przekraczające 20 mg tygodniowo powodują istotne zwiększenie działań toksycznych, w szczególności supresję szpiku kostnego. Pierwsze efekty leczenia powinny wystąpić po upływie około 4–8 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego efektu terapeutycznego należy stopniowo zmniejszać dawkę do najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej. **Dawkowanie u dzieci i młodzieży poniżej 16 roku życia, z rozpoznaniem postaci wielostawowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów:** Zalecana dawka wynosi 10–15 mg/m² powierzchni ciała raz w tygodniu. W leczeniu przypadków nie podających się terapii, dawka tygodniowa może zostać zwiększona do 20 mg/m² powierzchni ciała raz w tygodniu. Jednak jeżeli dawka zostanie zwiększona, zaleca się zwiększenie częstości obserwacji. Z uwagi na ograniczoną ilość danych dotyczących dorywczego podawania u dzieci i młodzieży, podawanie pozajelitowe powinno odbywać się wyłącznie podskórnie lub domięśniowo. Pacjentów z rozpoznaniem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów należy zawsze kierować do reumatologa specjalizującego się w leczeniu dzieci i młodzieży. Stosowanie u dzieci poniżej 3 lat nie jest zalecane ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w tej grupie pacjentów. **Dawkowanie u pacjentów z rozpoznaniem łuszczy i łuszczykowego zapalenia stawów:** W celu identyfikacji reakcji idiosyncrasykicznych zaleca się na tydzień przed rozpoczęciem leczenia podanie pozajelitowe dawki próbnej 5–10 mg. Zalecana dawka początkowa metotreksatu wynosi 7,5 mg raz w tygodniu, podskórnie, domięśniowo lub dożylnie. Dawkę metotreksatu należy stopniowo zwiększać, jednak nie należy przekraczać dawki 25 mg tygodniowo. Dawki przekraczające 20 mg tygodniowo powodują istotne zwiększenie działań toksycznych, w szczególności supresję szpiku kostnego. Pierwsze efekty leczenia na ogół powinny wystąpić po upływie około 2–6 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego efektu terapeutycznego należy stopniowo zmniejszać dawkę do najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej. **Dawkowanie u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna:** Leczenie początkowe: 25 mg/tydzień podawane podskórnie, dożylnie lub domięśniowo. Brak wystarczającego doświadczenia u dzieci i młodzieży, aby móc zalecić stosowanie produktu Metex w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w tej grupie pacjentów. Maksymalna dawka tygodniowa w razie konieczności dawkę można zwiększyć, jednak nie powinna ona być większa niż maksymalna zalecana dawka tygodniowa 25 mg. W wyjątkowych przypadkach, podanie większej dawki może być uzasadnione klinicznie. Jednakże, ze względu na znaczący wzrost toksyczności metotreksatu, dawka tygodniowa nie powinna być większa niż 30 mg. **Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek:** Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Metex u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Schemat modyfikacji dawkowania: Klirens kreatyniny (ml/min) Dawka ≥ 60 100% 30 – 59 50% < 30 Nie stosować produktu leczniczego Metex **Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby:** Należy zachować szczególną ostrożność lub zrezygnować ze stosowania metotreksatu u pacjentów z obecnym lub wcześniej rozpoznaniem istotnej klinicznie choroby wątroby (szczególnie poalkoholowej choroby wątroby). Stężenie bilirubiny > 5 mg/dl (85,5 μ mol/l) jest przeciwwskazaniem do stosowania metotreksatu. **Pacjenci w podeszłym wieku:** Należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów w podeszłym wieku, u których występuje zmniejszenie czynności wątroby i nerek oraz zmniejszenie zapasu kwasu foliowego, następujące wraz z wiekiem. **Pacjenci z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wysięk opłucynowy, wodobrzusze):** Wśród pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni okres półtrwania metotreksatu może ulec namoc 4-krotnemu wydłużeniu. Dlatego konieczne może być zmniejszenie dawki lub niekiedy odstawienie metotreksatu.

DLUGOŚĆ LECZENIA I SPOSÓB PODAWANIA: Produkt leczniczy wyłącznie do jednorazowego użycia. Metex roztwór do wstrzykiwań może być podawany domięśniowo, dożylnie lub podskórnie (u dzieci i młodzieży wyłącznie podskórnie lub domięśniowo). Łączny czas trwania leczenia ustala lekarz. Uwaga: W przypadku zmiany leczenia dożylnego na pozajelitowe może być konieczne zmniejszenie dawki, ze względu na zmienną biodostępność metotreksatu po podaniu doustnym. Można rozważyć suplementację kwasu foliowego zgodnie z zaleceniami wytycznymi dotyczącymi leczenia. **PRZECIWWSKAZANIA:** Przeciwwskazania do stosowania produktu leczniczego Metex: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; ciężkie zaburzenia czynności wątroby; nadużywanie alkoholu; ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min; rozpoznane dyskrasje krwi, np. hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, matoptykowskość lub istotna klinicznie niedokrwistość; ciężkie, ostre lub przewlekłe zakażenia, np. gruźlica, zakażenie HIV lub inne spowolnione niedobory odporności, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej i rozpoznane czynnej choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy; ciąża, karmienie piersią; równocześnie szczepienie żywymy szczepionkami. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:** Należy wyraźnie poinformować pacjentów, że produkt leczniczy należy podawać raz w tygodniu, a nie codziennie. Podczas leczenia należy nadzorować stan pacjentów, aby jak najszybciej wykryć i ocenić ewentualne objawy toksyczne lub działania niepożądane. Dlatego stosowanie metotreksatu powinno odbywać się pod nadzorem lekarza dysponującego wiedzą i doświadczeniem w zakresie stosowania leków przeciwłuszczykowych. Ze względu na możliwość ciężkich lub nawet śmiertelnych reakcji toksycznych, lekarz powinien wyczerpująco poinformować pacjenta o istniejących zagrożeniach i zalecanych środkach ostrożności. Zalecane badania i środki ostrożności, przed rozpoczęciem leczenia lub ponownym włączeniem metotreksatu po przerwie w leczeniu: morfologia krwi ze wzorem osedkowym i określeniem liczby płytek krwi, badanie aktywności enzymów wątrobowych, stężenia bilirubiny, albuminu w surowicy, zdiagnoza RTG klatki piersiowej i badania czynności nerek. Jeżeli istnieją wskazania kliniczne, należy wykluczyć gruźlicę i złośliwe. W trakcie leczenia (co najmniej raz w miesiącu) podczas pierwszych sześciu miesięcy, a następnie co trzy miesiące). W przypadku zwiększenia dawki należy rozważyć częstsze badania diagnostyczne: badanie jamy ustnej i gardła w zakresie zmian błon śluzowych; morfologia krwi ze wzorem osedkowym i badaniem płytek krwi, próby wątrobowe, należy zwrócić szczególną uwagę na wystąpienie objawów wskazujących na hepatotoksyczność, w związku z potencjalnym działaniem toksycznym na wątrobę, w trakcie leczenia metotreksatem nie należy stosować innych produktów leczniczych o działaniu hepatotoksycznym, jeżeli nie jest to bezwzględnie wskazane. Należy unikać alkoholu lub znacznie ograniczyć spożywanie. U pacjentów przyjmujących równocześnie inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym (np. ifenbutolol, nifedypina) należy częściej wykonywać próby wątrobowe. Należy wykonywać badania czynności nerek i badanie ogólne moczu, aby monitorować czynność nerek. Ocena układu oddechowego: należy zwrócić szczególną uwagę na objawy zaburzenia czynności płuc (gorączka, duszność, suchy kaszel bez odpluwania), metotreksat wpływa na układ odpornościowy, przez co może osłabić odpowiedź na szczepienie i zaburzać wyniki badań immunologicznych. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku nieaktywnych, przewlekłych zakażeń (np. podpasiec, gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C), ze względu na możliwość uaktywnienia się choroby. Podczas leczenia metotreksatem nie wolno podawać żywych szczepień. U pacjentów leczonych innymi lekami metotreksatu może wystąpić chiłak ziołowy. W takim przypadku należy przerwać leczenie. Jeśli nie występują objawy samistnej regresji chłoniaka, konieczne jest rozpoczęcie leczenia cytotoksycznego. Stwierdzono, że równocześnie stosowanie antagonistów kwasu foliowego (np. trimetoprymu/sulfamoksazolu), może w rzadkich przypadkach powodować ostrą pancytopenię megaloblastyczną. W trakcie leczenia metotreksatem może uaktywnić się zapalenie skóry wywołane promieniowaniem i oparzenia słoneczne (reakcja „wysięk metotreksatu”). Ekspozycja na promieniowanie UV podczas leczenia metotreksatem może nasilać zmiany łuszczykowe, u pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wodobrzusze, wysięk opłucynowy) wydalenie metotreksatu ulega wydłużeniu. Biegunka i wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej mogą być skutkiem działania toksycznego wymagającego przerwania leczenia z uwagi na ryzyko krwotokowego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej i perforacji jelit zagrożonej zgonem. Preparaty witaminowe lub inne produkty zawierające kwas foliowy, kwas foliowy i ich pochodne mogą zmniejszać skuteczność metotreksatu. Metotreksat należy stosować jedynie w ciężkiej, opornej na leczenie, powodującej nieprawidłowość w innych metodach leczenia, wyłącznie po potwierdzeniu rozpoznania na podstawie badania wyników i (lub) po konsultacji dermatologicznej, onkologicznej, endokrynologicznej, nefrologicznej, hepatologicznej, hematologicznej i (lub) z lekarzem specjalizującym się w leczeniu łuszczyki. Ich występowania w przypadku leczenia we wskazaniach innych niż onkologiczne, ten produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy, że używać się za „wolny od sodu”. Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Metex u kobiet należy wykluczyć ciążę. Metotreksat powoduje działanie embriotoksyczne i może powodować wady wrodzone płodów, wpływa na spermatogenezę i ogólnie może zmniejszać płodność. Wydaje się, że powyższe działania niepożądane są odwracalne po zaprzestaniu leczenia. W trakcie leczenia i przez co najmniej sześć miesięcy po jego zakończeniu kobiety i mężczyźni powinni stosować skuteczne metody antykoncepcyjne. Należy pouczyć pacjentów w wieku rozrodczym oraz ich partnerów o ryzyku niekorzystnego wpływu na reprodukcję. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy przerwać karmienie piersią. Podczas leczenia metotreksatem należy unikać nadmiernego spożycia napojów zawierających kofeinę lub teofilinę (kawa, napoje zawierające kofeinę, czarna herbata). Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 3 lat nie jest zalecane ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w tej grupie wiekowej. Szczegółowy opis dotyczący ostrzeżeń, zalecanych badań i środków ostrożności dostępny w pełnej charakterystyce Produktu Leczniczego Metex. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:** Do najpoważniejszych działań niepożądanych metotreksatu należą: supresja szpiku kostnego, toksyczność płucna, wątrobowa, nerkowa, neurotoksyczność, zdarzenia zatworowe-zakrzepowe, wstrząs anafilaktyczny i zespół Stevensa-Johnsona. Do najczęstszych (bardzo często) obserwowanych działań niepożądanych metotreksatu należą: zaburzenia żołądka i jelit, np. zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, ból brzucha, nudności, zmniejszenie łaknienia i nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, np. podwyższona aktywność ALAT, AST, bilirubiny i fosfatazy zasadowej. Inne często występujące działania niepożądane to: leukopenia, anemia, trombopenia, ból głowy, zmęczenie, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub płuc często z towarzyszącą eozynofilią, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, osutka, rumień i świąd. Najistotniejsze działania niepożądane obejmują supresję układu krwiotwórczego i zaburzenia ze strony układu pokarmowego. W opisie działań niepożądanych stosuje się następujące przedziały częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: niezbyt często: zapalenie gardła; rzadko: zakażenie (w tym reaktywacja utajonego zakażenia przewlekłego), posocznica, zapalenie spojówek. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): bardzo rzadko: Opisany pojedyncze przypadki chłoniaków, które w wielu przypadkach uległy regresji po odstawieniu metotreksatu. W niedawnym przeprowadzonym badaniu nie ustalono związku pomiędzy stosowaniem metotreksatu a zwiększoną częstością występowania chłoniaków; zaburzenia krwi i układu chłonnego, często: leukopenia, niedokrwistość, matoptykowskość, niezbyt często: pancytopenia, anemia; agranulocytoza, silne zahamowanie czynności szpiku kostnego nie znana: eozynofilia. Zaburzenia układu immunologicznego: rzadko: reakcje uczuleniowe, wstrząs anafilaktyczny, hipogammaglobulinemia. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: niezbyt często: ujawienie się cukrzycy. Zaburzenia psychiczne: niezbyt często: depresja, splątanie, rzadko: wahania nastroju. Zaburzenia układu nerwowego: często: ból głowy, zmęczenie, senność, niezbyt często: zawroty głowy, bardzo rzadko: ból, osłabienie mięśni lub parestezie kończyn, zmiany w odczuwaniu smaku (zespół smakowy), drgawki, odczyn oponowy, ostre aseptyczne zapalenie opon mózgowych, porażenie, nie znana: encefalopatia/leukoencefalopatia. Zaburzenia oka: rzadko: zaburzenia widzenia, bardzo rzadko: upośledzenie wzroku, retinopatia. Zaburzenia serca: rzadko: zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponada serca. Zaburzenia naczyniowe; rzadko: hipotonia, incydenty zatworowe-zakrzepowe. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersi: często: zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub płuc często z towarzyszącą eozynofilią. Objawy wskazujące na możliwość poważnego uszkodzenia płuc (śródmiąższowe zapalenie płuc); suchy kaszel bez odpluwania, duszność i gorączka; rzadko: zwłóknienie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*, duszność i astma oskrzelowa, nacieki opłucnowe, nie znana: krwawienie z nosa. Zaburzenia żołądka i jelit; bardzo często: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, nudności, zmniejszenie łaknienia, ból brzucha, często: owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, osutka, rumień i świąd, niezbyt często: nadwrażliwość na światło, utrata owłosienia, wzrost guzków reumatoidalnych, owrzodzenie skóry, pólpasiec, zapalenie naczyń, opryszczkowe wykwity skórne, pokrzywka, rzadko: wzmożona pigmentacja, trądzik, wybroczyny, podbiegnięcia krwawe, alergiczne zapalenie naczyni bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (zespół Lyella), nasilenie zmian pigmentacyjnych paznokci, ostro zanokcica, czynaczność, teleangiektazje. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej; niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni, osteoporoza, rzadko: złamania przeciążeniowe. Zaburzenia nerek i dróg moczowych; niezbyt często: zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego, zaburzenie czynności nerek, zaburzenia mikcji, rzadko: niewydolność nerek, skąpomocz, bezmocz, zaburzenia elektrolitowe, nie znana: białkomocz. Zaburzenia układu rozrodczego i płci; niezbyt często: zapalenie i owrzodzenie pochwy, bardzo rzadko: zmniejszenie libido, impotencja, ginekomastia, oligospermia, zaburzenia miesiączkowania, upławy. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania; rzadko: gorączka, upośledzenie gojenia ran, bardzo rzadko: miejscowe uszkodzenie tkanek (powstawanie jąłowych ropni, lipodystrofia) w miejscu wstrzyknięcia domięśniowego lub podskórnego, nie znana: astenia. Występowanie i nasilenie działań niepożądanych zależy od wielkości dawki i częstotliwości podawania leku, jednak ciężkie działania niepożądane mogą wystąpić nawet po niewielkich dawkach, a zatem konieczne są regularne, czyste kontrole stanu pacjenta. Po domięśniowym podaniu metotreksatu często występuje miejscowe objawy niepożądane (uczucie pieczenia lub uszkodzenia tkanek (powstawanie jąłowych ropni, uszkodzenie tkanki tłuszczowej). Podskórnie podawane dawki metotreksatu są miejscowo dobrze tolerowane. Obserwowano jedynie łagodne, miejscowe reakcje skórne (takie jak uczucie pieczenia, rumień, obrzęk, odbarwienie, świąd, silne swędzenie, ból), malejące podczas leczenia. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwaną monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, e-mail: nd@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** medac Gesellschaft für Klinische Spezialapparate mbH Theaterstr. 6 22880 Wedel Niemcy **NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** Pozwolenie nr 16976 **DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA** Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 czerwca 2010 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02 października 2013 r. **DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO** 02/2017 Lek wydawany z przepisu lekarza - Rp

PL-027 -01/2018

	Cena urzędowa detaliczna	Odpatność dla pacjenta
Metex 7,5 mg (12 amp.-strz.po 0,15 ml)	252,46 PLN	3,84 PLN
Metex 10 mg (12 amp.-strz.po 0,2 ml)	332,44 PLN	5,12 PLN
Metex 12,5 mg (12 amp.-strz.po 0,25 ml)	412,43 PLN	6,40 PLN
Metex 15 mg (12 amp.-strz.po 0,3 ml)	492,43 PLN	7,68 PLN
Metex 17,5 mg (12 amp.-strz.po 0,35 ml)	572,41 PLN	8,96 PLN

	Cena urzędowa detaliczna	Odpatność dla pacjenta
Metex 20 mg (12 amp.-strz.po 0,4 m)	652,40 PLN	10,24 PLN
Metex 22,5 mg (12 amp.-strz.po 0,45 ml)	732,38 PLN	11,52 PLN
Metex 25 mg (12 amp.-strz.po 0,5 m)	812,37 PLN	12,80 PLN
Metex 27,5 mg (12 amp.-strz.po 0,55 ml)	892,36 PLN	14,08 PLN
Metex 30 mg (12 amp.-strz.po 0,6 ml)	972,34 PLN	15,36 PLN

* Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.13)

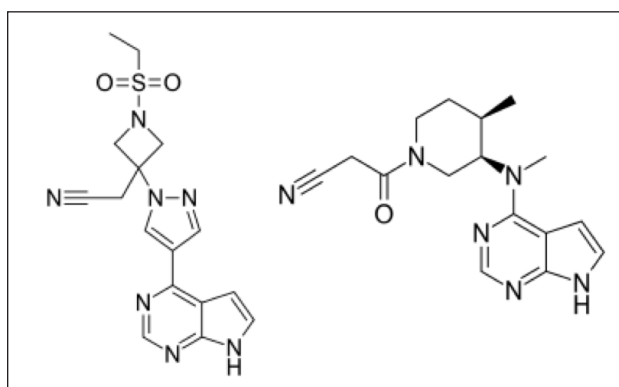
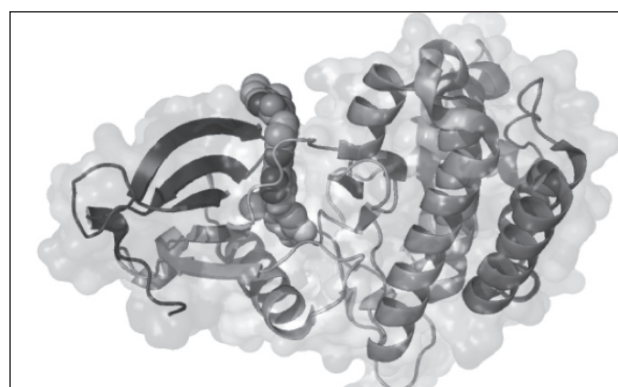
medac
autoimmune

STRESZCZENIA / ABSTRACTS
WYKŁADY**THE CHALLENGES OF DRUG DISCOVERY: DESIGN OF SELECTIVE JAK INHIBITORS FOR TREATMENT OF AUTOIMMUNE DISORDERS****WYZWANIA W ODKRYWANIU NOWYCH LEKÓW
– PROJEKTOWANIE SELEKTYWNYCH INHIBITORÓW
JAK KINAZ DO LECZENIA CHOROBY AUTOIMMUNIZACYJNYCH****Zygmunt S. Derewenda**

UNIVERSITY OF VIRGINIA, SCHOOL OF MEDICINE, CHARLOTTESVILLE VA, USA

ABSTRACT

Protein kinases constitute a critically important family of drug targets, along with GPCRs (G-protein coupled receptors) and ion channels. There are 518 Tyr and Ser/Thr kinases encoded in the human genome, and collectively known as the *kinome*. To date, more than 40 kinase inhibitors have been approved by the Food and Drug Administration (USA) and the European Medicines Agency (EMA) for clinical use, mostly targeting tumors and leukemia. Recently, two drugs have been approved for the treatment of *rheumatoid arthritis* (RA), as selective inhibitors of JAK kinases [1]: *Tofacitinib* (FDA, EMA) and *Baricitinib* (EMA), shown in Fig. 1. Interestingly, FDA rejected approval of Baricitinib in April 2017, citing concerns about dosing and safety. Earlier, in 2010, Ruxotilnib, a selective JAK1/2 inhibitor has been approved for use against myeloproliferative neoplasms and psoriasis. Design of selective inhibitors targeting specific kinases is a challenge, because all protein kinases share the same fold of the catalytic domain, and the highly similar ATP-binding site is the most accessible pocket that can be targeted by a small-molecule inhibitor. There are three classes of kinase inhibitors: 1. those that bind to active conformation; (2) those that bind to a non-active conformation unique to a specific kinase; 2. those that bind outside the ATP-site, within allosteric sites. Most known inhibitors are type II inhibitors, and have been discovered through laborious and costly screening process. While many are successful in the clinic, the selectivity and specificity is often sub-optimal. The process of drug discovery and optimization is greatly enhanced by the use of *X-ray diffraction crystallography* which allows for direct visualization of how inhibitors bind to kinases at atomic or nearly atomic resolution. The structures of both Tofacitinib and Baricitinib bound to kinases have been determined by X-ray crystallography, although not in complexes with JAK kinases. Tofacitinib has been studied in complex with the PRK1 kinase [2], while Baricitinib was studied in complex with the BMP-2 inducible kinase [3]. These crystal structures offer insights into the molecular mechanisms by which JAK kinases are preferentially inhibited by these compounds. Importantly, efforts are underway to develop more potent pan-JAK inhibitors, for inhaled and topical delivery in treatment on inflammatory diseases and structural data for those compounds (now in clinical trials) are available (Fig. 2.) [4]. In my presentation I will explain how X-ray crystallography has helped in the drug discovery process and I will discuss the implication of these ongoing studies of JAK inhibitors.

**Fig. 1.** The chemical structures of Baricitinib (left) and Tofacitinib (right).**Fig. 2.** The crystal structure of the JAK2 kinase domain in complex with a new pan-specific inhibitor (PDB code 5TQ8).**KEY WORDS:** drug discovery, JAK kinases inhibitors, X-ray crystallography**SŁOWA KLUCZOWE:** odkrywanie leków, inhibitory kinaz JAK, krystalografia**REFERENCES:**

1. O'Shea JJ, Kontzias A., Yamaoka K, Tanaka, Y, Laurence, A. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl 2):ii111-5.
2. Chamberlain P, Delker S, Pagarigan B, Mahmoudi A, Jackson P, Abbasian M, Muir J, Raheja N, Cathers B. *PLoS One* 2014;9:e103638.
3. Sorrell FJ, Szklarz M., Abdul Azeez KR, Elkins JM Knapp S. *Structure* 2016;24:401-11.
4. Jones P et al.. *J Med Chem* 2017;60:767-786.

ENDOGENOUS AND EXOGENOUS DANGER SIGNALS IN THE PATHOGENESIS OF SJÖGREN'S SYNDROME

ENDOGENNE I EGZOGENNE SYGNAŁY ZAGROŻENIA W PATOGENEZIE ZESPOŁU SJÖGRENA

Umesh S. Deshmukh

OKLAHOMA MEDICAL RESEARCH FOUNDATION, USA

ABSTRACT

Sjögren's syndrome (SS) is a chronic autoimmune disorder mainly affecting the exocrine salivary and lacrimal glands. A destructive immune response against these tissues is responsible for the reduced fluid secretion, which manifests in the dry mouth and dry eye symptoms of this disorder. It is now accepted that interaction between the innate and adaptive immunity is critical for the pathogenesis of SS.

The role of innate immunity in SS is highlighted by the fact that many patients with SS present with a heightened type I interferon (IFN) response. The production of type I IFNs is generally induced by the activation of nucleic acid sensors within the cells. They include endosomal Toll-like receptors (TLR3, TLR7 and TLR9), cytosolic RNA sensors (RIG-I, MDA5) and a multitude of cytosolic DNA sensors (DDX41, MRE11, DAI, IFI16, cGAS, LRRF1P1, KU70, DHX9 and AIM2). These sensors are generally activated by exogenous signals from bacterial and viral nucleic acids. However, under certain situations, the accumulation of self-nucleic acids within the cell is construed as a danger signal and it causes the activation of these nucleic acid sensors.

Over the past few years our laboratory has been investigating the role of type I IFN in SS pathogenesis. We have used poly(IC), a dsRNA molecule to activate endosomal TLR3 and cytosolic RNA sensor RIG-I. Our studies show that poly (IC) induced type I IFN production causes a rapid and acute salivary gland hypofunction in different strains of mice. In mice, genetically susceptible for the development of SS, poly(IC) treatment causes more severe and accelerated salivary gland inflammation.

To activate the cytosolic DNA sensor pathway, we have used the compound DMXAA, which binds the stimulator of interferon gene (STING) protein. Our studies show that DMXAA treatment rapidly upregulated the expression of *Ifnb* and pro-inflammatory cytokines, both systemically and locally in the salivary glands. Within 4 weeks, in comparison with the vehicle treated mice, DMXAA treated mice developed significantly higher incidence of sialoadenitis. The inflammatory cell infiltrates were mainly composed of CD4+T cells and F4/80+ activated macrophages. At early stages of the disease, significantly increased numbers of NK1.1+ type I innate lymphoid cells were observed in the salivary glands. The mean saliva volume in DMXAA treated group was significantly lower than the untreated and vehicle treated group, which is indicative of glandular hypofunction.

Our laboratory is also investigating the role of inflammasome pathway in pathogenesis of SS. Activation of inflammasome leads to the production of IL-1 β and IL-18. Both of these cytokines are elevated in SS patients. To activate the inflammasome pathway we have used the adjuvant Alum, which contains aluminum hydroxide. Our studies show that alum adjuvant induces a SS-like disease in mice genetically susceptible for the development of SS. Further we have also demonstrated that activation of innate immunity by alum plays a critical role in the ability of autoantibodies to induce salivary gland dysfunction.

The lecture will discuss the mechanisms and the role of exogenous and endogenous triggers involved in the activation of innate immunity in SS.

KEY WORDS: Sjögren's syndrome, danger signals, innate immunity

SŁOWA KLUCZOWE: zespół Sjögrena, sygnały alarmowe, odporność wrodzona

POSTRANSŁACYJNIE MODYFIKOWANE BIAŁKA – ŹRÓDŁO ANTYPENÓW DLA PRZECIWCIAŁ MARKEROWYCH W REUMATOIDALNYM ZAPALENIU STAWÓW

POST-TRANSLATIONAL PROTEIN MODIFICATIONS – THE SOURCE OF RHEUMATOID ARTHRITIS MARKER ANTIBODIES

Bogdan Kolarz¹, Maria Majdan²

¹WYDZIAŁ MEDYCZNY, UNIERSYTET RZESZOWSKI, RZESZÓW, POLSKA

²KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

STRESZCZENIE

Posttranslacyjna modyfikacja białek może zachodzić z wykorzystaniem różnych mechanizmów. Jeden z nich polega na enzymatycznym przekształceniu argininy w cytrulinę. Enzymem odpowiedzialnym za tę reakcję jest deiminaza peptydyloargininowa typu IV (PADI-4 – *Peptidyl Arginine Deiminase, type IV*). W efekcie powstają białka cytrulinowane, stanowiące nieznany dla układu immunologicznego epitop, który indukuje syntezę przeciwciał przeciw cytrulinowanym białkom (ACPA – *anti-citrullinated protein autoantibodies*). Najważniejsze białka poddawane procesowi cytrulinacji mające znaczenie dla rozwoju RZS to filagryna, α-enolaza, fibrynogen typu I i II, fibronektyna, białko szoku cieplnego 90, białko wiążące łańcuchy ciężkie immunoglobulin i inne. Tylko izotop IgG ACPA ma znaczenie w diagnostyce RZS. Wymieniony powyżej enzym PADI4 także może stać się antygenem i indukować powstawanie przeciwciał badanych pod kątem użyteczności we wczesnej diagnostyce RZS. Podobnie jak wcześniej opisane przeciwciała, także anty-PADI4 mogą być wykrywane zanim wystąpią objawy choroby. Ich obecność wiąże się później z zaawansowaniem zmian radiologicznych oraz ryzykiem oporności na leczenie inhibitorami TNF. Obserwowany jest także proces autocytrulinacji PADI4, lecz znaczenie tego zjawiska nie jest jasne i wymaga dalszych badań. Innymi przeciwciałami badanymi w kontekście użyteczności w diagnostyce RZS są przeciwciała skierowane przeciw białkom karbamylowanym (anti-CarP – *antibodies against carbamylated proteins*), nazywane także przeciwciałami anty-homocytrulinowanymi. Karbamylacja to proces posttranslacyjnej modyfikacji białek. Nie wymaga on jednak udziału enzymów, a jest zjawiskiem chemicznym. Polega na przyłączeniu do białek reszt karbamoilowych, wywodzących się z kwasu izocjanowego. Tego typu reakcja w pozycji ε lizyny prowadzi do powstania ε-karbamylowanej lizyny nazywanej homocytruliną. W efekcie zachodzi zmiana właściwości antygenowych wielu białek, między innymi metaloproteinaz 2, kolagenu typu I, tkankowego inhibitora metaloproteinaz, a także fibrynogenu, wimentyny i enolazy. Najstarszym i najlepiej poznanym przeciwciałem mającym uznanie miejsce w diagnostyce RZS jest czynnik reumatoidalny (RF – *Rheumatic Factor*). Jest to autoprzeciwciało skierowane przeciwko domenie Cy2-Cy3 w regionie Fc immunoglobulin G. Monomery IgG stanowią jednak **niewzwykle** słaby antygen dla RF. Stwierdzany w RZS RF jest w istocie przeciwciałem skierowanym przeciw kompleksom immunologicznym (ICs – *Immunological Complexes*), a dokładnie przeciwko wspomnianym odcinkom Fc IgG w połączeniu z różnymi białkami. Najczęściej stwierdzanymi proteinami wchodzącymi w skład ICs są wymienione powyżej posttranslacyjnie zmodyfikowane białka – cytrulinowane, karbamylowane lub inne. Czynnik reumatoidalny stwierdzany w RZS jest identyczny z tym powstającym w przewlekłych procesach infekcyjnych, co może rzucić światło na pochodzenie jednego z najważniejszych markerów RZS oraz etiopatogenetyczne wyjaśnienie roli posttranslacyjnych modyfikacji białek zaangażowanych w inicjację i podtrzymanie RZS. Kompleksy RF-IgM/ICs inicjują aktywację dopełniacza oraz wytwarzanie mediatorów zapalenia. Zdolności takiej nie posiadają ACPA. Białka cytrulinowane wchodząc w skład ICs pośrednio mogą jednak przyczyniać się do inicjacji procesu zapalnego z wykorzystaniem RF. Głównym źródłem posttranslacyjnie modyfikowanych białek może być NEToza, jeden z rodzajów śmierci komórek, któremu podlegają granulocyty obojętnochłonne w pierwszych etapach obrony organizmu przed zakażeniami bakteryjnymi. Polega ona na wytworzeniu przez neutrofile rodzaju zewnątrzkomórkowej pułapki neutrofilowej (NETs – *Neutrophil Extracellular Traps*). Ma ona na celu unieruchomienie i neutralizację drobnoustrojów oraz zapobieżenie ich rozprzestrzenianiu. W trakcie tego zjawiska dochodzi do wypchnięcia z neutrofilu zdekondensowanej chromatyny, histonów oraz licznych białek o właściwościach bakterioobójczych (m.in. elastazy, mieloperoksydazy, proteinazy 3, katepsyny, laktoferyny, metaloproteinaz 9), co tworzy sieć wokół neutrofilu. Jednym z dodatkowych następstw jest uwolnienie licznych cytrulinowanych oraz karbamylowanych białek, które potem stają się źródłem antygenów dla powstających przeciwciał, w tym także RF. RZS to choroba o podłożu autoimmunizacyjnym, dlatego największe znaczenie w jej diagnostyce mają różnego typu przeciwciała. Problem zapoczątkowania syntezy samych przeciwciał markerowych oraz ich rola w patogenezie choroby pozostaje kwestią niewyjaśnioną. Podobnie dalszych badań wymaga ustalenie roli zakażeń i NETs w etiologii RZS i indukcji syntezy różnych przeciwciał.

KEY WORDS: post- translational protein modifications, antibodies, rheumatoid arthritis

SŁOWA KLUCZOWE: posttranslacyjnie modyfikowane białka, przeciwciała, reumatoidalne zapalenie stawów

PRACE NAUKOWE PROWADZONE PRZEZ PRACOWNIKÓW KATEDRY I KLINIKI REUMATOLOGII
I UKŁADOWYCH CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ W LATACH 2003–2018

ROLA AMINOKWASÓW POBUDZAJĄCYCH W REUMATOIDALNYM ZAPALENIU STAWÓW

ROLE OF EXCITATORY AMINO ACIDS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Jolanta Parada-Turska

KATEDRA I KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

Rozprawa habilitacyjna: 4 grudnia 2008 r.

Grant KBN: 2 P05A 038 27

STRESZCZENIE

Wstęp: W ostatnich latach zwrócono uwagę, że oprócz komórek układu immunologicznego, w tym szczególnie limfocytów T, w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) bardzo istotną rolę odgrywają fibroblasty reumatoidalnej błony maziowej (RA-SF – *rheumatoid arthritis synovial fibroblasts*), które wykazują wysoki potencjał proliferacyjny, przejawiają agresywny wzrost i inwazyjność w stosunku do sąsiadującej chrząstki i kości. W roku 1999 wykazano, że antagoniści glutaminianergiczni mają działanie proapoptotyczne i wywierają działanie przeciwnowotworowe hamując proliferację wielu linii ludzkich komórek nowotworowych.

Cel pracy: Określenie potencjalnego znaczenia antagonistów aminokwasów glutaminianergiczných w patogenezie RZS.

Materiał i metody: Określono stężenie kwasu kynureninowego (KYNA), endogennego nieselektywnego antagonisty wszystkich podtypów jonotropowych receptorów glutaminianergiczných w płynach stawowych i surowicach chorych na RZS (189 chorych), seronegatywne spondyloartropatie zapalne (SpA) (56 chorych) i chorobę zwyrodnieniową stawów (ChZS) kolanowych (32 chorych). Analizy ilościowej KYNA dokonywano przy użyciu metody wysokosprawnej chromatografii cieczowej. Badania *in vitro* przeprowadzono na fibroblastach błony maziowej królika HIG-82 i ludzkich fibroblastach błony maziowej uzyskanych od chorych na RZS.

Wyniki: Stwierdzono, że KYNA jest stałym składnikiem patologicznego płynu stawowego pochodzącego zarówno od chorych na RZS, SpA, jak i ChZS kolanowych. Wykazano, że stężenie KYNA w płynie stawowym chorych na RZS i SpA jest istotnie niższe w porównaniu ze stężeniem KYNA w płynie stawowym chorych na ChZS kolanowych. Stężenia KYNA w surowicy we wszystkich badanych grupach chorych nie różniły się między sobą. Nie stwierdzono korelacji stężenia KYNA w płynie stawowym i surowicy chorych na RZS z różnymi parametrami klinicznymi i laboratoryjnymi, co sugeruje, że obserwowana zmiana stężenia KYNA w płynie stawowym chorych na RZS nie zależy od ogólnoustrojowego nasilenia toczącego się procesu zapalnego. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że w fibroblastach błony maziowej królika HIG-82 występują dwie izoformy aminotransferazy kynureninowej, KAT I i KAT II, enzymu odpowiedzialnego za przekształcenie kynureniny w KYNA i potwierdzono, że fibroblasty błony maziowej produkują KYNA w sposób zależny od stężenia jego prekursora – kynureniny. Ocenę wpływu 8 antagonistów aminokwasów pobudzających na proliferację komórek przeprowadzono na linii komórkowej fibroblastów błony maziowej królika HIG-82 *in vitro*. Wykazano, że antagoniści glutaminianergiczných zmniejszają proliferację tych komórek z podobną siłą jak leki stosowane w leczeniu chorób reumatycznych. W hodowli pierwotnej ludzkich fibroblastów błony maziowej pobranych podczas zabiegu operacyjnego ze stawów kolanowych pacjentów chorych na RZS wykazano, że proliferacja tych komórek jest silnie hamowana przez riluzol, który jest antagonistą receptorów NMDA oraz przez karbamazepinę, szeroko stosowany lek przeciwpadaczkowy, słabiej przez niesteroidowy lek przeciwzapalny, diklofenak, a najsłabiej przez sulfasalazynę.

Wnioski: Obniżona zawartość KYNA w płynie stawowym chorych na RZS i SpA wskazuje na udział aminokwasów pobudzających w przebiegu procesu patologicznego w zapalnych chorobach stawów. Wykazane właściwości przeciwproliferacyjne i znane z piśmiennictwa naukowego działanie przeciwbólowe antagonistów aminokwasów pobudzających oraz leków przeciwpadaczkowych sugerują możliwość zastosowania tych substancji w leczeniu RZS.

KEY WORDS: excitatory amino acids, rheumatoid arthritis

SŁOWA KLUCZOWE: aminokwasy pobudzające, reumatoidalne zapalenie stawów

TRADYCYJNE I NIEKONWENCJONALNE CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE WPŁYWAJĄCE NA PRZEBIEG CHOROBY I ROKOWANIE U CHORYCH NA REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW

TRADITIONAL AND NONCONVENTIONAL PROGNOSTIC PARAMETERS AFFECTING THE DISEASE COURSE AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS.

Bożena Targońska-Stępnia

KATEDRA I KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

Rozprawa habilitacyjna: 14.06.2012 r.

STRESZCZENIE

Wstęp: Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, układową chorobą zapalną, której przebieg może być związany z powikłaniami, wpływającymi niekorzystnie na długość i jakość życia chorych. Poszukuje się niekonwencjonalnych biomarkerów, które umożliwiłyby diagnostykę powikłań w fazie subklinicznej, umożliwiającą skuteczne postępowanie profilaktyczne lub terapeutyczne.

Cel pracy: Ocena zależności pomiędzy wybranymi, niekonwencjonalnymi wskaźnikami prognostycznymi a aktywnością RZS, z oceną możliwości wykorzystania tych parametrów dla określenia przebiegu choroby i rokowania.

Materiał i metody: Przedstawiono cykl badań przeprowadzonych wśród chorych na RZS. Zebrano dane demograficzne i dotyczące przebiegu choroby. Przeprowadzono badanie fizykalne, oceniano stan odżywienia, wykonano badania laboratoryjne rutynowe i przeciwciała [antycytrulinowe (ACPA), czynnik reumatoidalny (RF)]. W poszczególnych grupach chorych oznaczano w surowicy: stężenia N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (NT – proBNP), cystatyny C, adipocytokiny (leptyna, adiponektyna), surowiczego amyloidu A (SAA). Badaniem ultrasonograficznym dokonano pomiaru grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej (cIMT). Aktywność choroby oceniono według DAS28, wydolność czynnościową według kwestionariusza oceny zdrowia (M-HAQ).

Wyniki: Obecność ACPA była związana z większą aktywnością kliniczną RZS, u chorych z długotrwałym RZS z upośledzeniem funkcji nerek. Średnia wartość cIMT była istotnie większa u chorych niż w grupie kontrolnej oraz związana ze wskaźnikami aktywności RZS zapalnymi i immunologicznymi. Większe wartości cIMT obserwowano w ciężkich postaciach RZS (z ACPA, objawami pozastawowymi, nadżerkami, wysokimi parametrami zapalnymi). Średnie stężenie NT- proBNP było istotnie większe u chorych niż w grupie kontrolnej, pozostawało w dodatnim związku z markerami zapalenia, aktywności choroby, wiekiem, wskaźnikami uszkodzenia nerek. Stwierdzono zależność pomiędzy NT- proBNP i cIMT. Wykazano zależność pomiędzy nasileniem zapalenia i stężeniem cystatyny C. Stwierdzono zależności pomiędzy parametrami stanu odżywienia i wskaźnikami aktywności zapalnej RZS oraz niewydolności czynnościowej. U chorych z długotrwałym RZS, stężenie adipocytokiny było istotnie związane z parametrami aktywności choroby, wskazując na działania przeciwzapalne adiponektyny i prozapalne leptyny oraz przeciwmiążdżycowe adiponektyny i proaterogenne leptyny.

Wnioski:

1. Wśród chorych na RZS obserwuje się zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych (SN), nerkowych i zaburzeń stanu odżywienia, szczególnie w razie utrzymującej się aktywności choroby.
2. Aktywny proces zapalny modyfikuje oddziaływanie tradycyjnych czynników ryzyka, dlatego nie jest wystarczające określanie wskaźników ustalonych dla populacji ogólnej.
3. Pełna ocena powinna uwzględniać również niekonwencjonalne czynniki prognostyczne, do których zaliczono: stężenie NT- proBNP, cystatyny C, SAA, adiponektyny, leptyny, wartość cIMT, parametry stanu odżywienia biochemiczne i antropometryczne oraz ACPA jako marker serologiczny.
4. Ocena niekonwencjonalnych wskaźników prognostycznych powinna być powtarzana wielokrotnie w przebiegu choroby, jest wskazana nawet w razie braku jawnych objawów klinicznych uszkodzenia układu SN lub nerek, zwłaszcza wobec utrzymującej się aktywności procesu zapalnego.

KEY WORDS: traditional and nonconventional prognostic parameters, rheumatoid arthritis

SŁOWA KLUCZOWE: Tradycyjne i niekonwencjonalne biomarkery, reumatoidalne zapalenie stawów

ZASTOSOWANIE POMIARÓW NAPIĘCIA POWIERZCHNIOWEGO W MEDYCYNIE, ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM ICH PRZYDATNOŚCI W DIALIZOTERAPII OTRZEWNOJEWJ ORAZ CHOROBACH REUMATYCZNYCH

UTILIZATION OF SURFACE TENSION MESUREMENTS IN MEDICINE, PARTICULARLY THEIR USEFULNESS IN PERITONEAL DIALYSIS AND RHEUMATIC DISEASES

Radosław Jeleniewicz

KATEDRA I KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIWERSYTETE MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

Promotor: prof. dr hab. Maria Majdan

Data obrony pracy doktorskiej: 20.10.2006 r.

Grant promotorski Komitetu Badań Naukowych nr 2 P05B 112 27

STRESZCZENIE

Wstęp: Pomiary napięcia powierzchniowego (NP) dają ilościową, syntetyczną informację o właściwościach płynów biologicznych. Wartość NP zależy od składu płynu. Dotychczas nie określano NP dializatu i płynu stawowego.

Cel pracy: Ocena możliwości wykorzystania pomiarów NP we wczesnej diagnostyce dializacyjnego zapalenia otrzewnej (DZO) i w ocenie transportu przez błonę otrzewnej u chorych leczonych ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową (CADO) oraz w diagnostyce różnicowej zapalnych schorzeń układu ruchu przebiegających z wysiękiem w stawach.

Materiał i metody: Materiał do badań stanowiły dializat i surowica od 54 chorych leczonych CADO i płyn stawowy od 71 chorych z wysiękiem w stawach. W dializacie i płynie stawowym oznaczano NP oraz oceniano jego zależność od składu płynów, a w dializacie także od czasu trwania wymian dializacyjnych i charakteru transportu otrzewnowego.

Wyniki i wnioski:

1. W dializoterapii otrzewnowej pomiar NP pozwala na:

- a) monitorowanie utraty białka w czasie wymian dializacyjnych,
- b) identyfikację chorych charakteryzujących się wysokim i średnio-wysokim transportem otrzewnowym,
- c) monitorowanie przebiegu dializacyjnego zapalenia otrzewnej.

2. Badanie NP płynu stawowego nie pozwala na różnicowanie typu artropatii przebiegającej z wysiękiem w stawach.

3. W płynie stawowym brak jest zależności pomiędzy stężeniem kwasu hialuronowego a statycznym napięciem powierzchniowym.

4. Pomiary statycznego NP wydają się mieć większe zastosowanie do oceny płynów biologicznych jednorodnych, rozcieńczonych (płyn dializacyjny) w porównaniu do płynów o bardziej złożonym składzie.

5. Pomiary NP mogą być przydatną metodą diagnostyczną w dializoterapii otrzewnowej oraz uzupełniającą metodą w diagnostyce schorzeń układu ruchu przebiegających z obecnością wysięku stawowego.

KEY WORDS: surface tension, peritoneal dialysis, synovial fluid

SŁOWA KLUCZOWE: napięcie powierzchniowe, dializy otrzewnowe, płyn stawowy

ZALEŻNOŚCI MIĘDZY STOPNIEM USZKODZENIA NEREK W TOCZNIU UKŁADOWYM A OBECNOŚCIĄ RÓŻNEGO TYPU PRZECIWCIAŁ ANTYFOSFOLIPIDOWYCH

THE RELATIONSHIPS BETWEEN THE DEGREE OF RENAL DAMAGE IN SYSTEMIC LUPUS AND THE PRESENCE OF DIFFERENT TYPES OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES

Dorota Suszek

KATEDRA I KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

Promotor: prof. dr hab. Maria Majdan

Data obrony pracy doktorskiej: 06.06.2008r.

Praca finansowana z grantu KBN – nr 2 PO 5B 154 29

STRESZCZENIE

Wstęp: Coraz częściej postulowany jest udział różnego typu przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL) w patogenezie uszkodzenia nerek w toczniu rumieniowatym układowym (TRU).

Cel pracy: Ocena zależności pomiędzy obecnością różnego typu przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL) a stopniem uszkodzenia nerek w TRU oraz ocena wpływu stosowanej terapii immunosupresyjnej na te zależności.

Materiał i metody: Grupę badaną stanowiło 118 chorych na TRU (15 mężczyzn i 103 kobiety) w wieku $38,3 \pm 13,2$ roku. Grupę kontrolną stanowiło 10 zdrowych ochotników. W badanej grupie chorych oznaczano: przeciwciała antykardiolipinowe w klasie IgM i IgG (aCL-IgM i aCL-IgG), przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie I w klasie IgM i IgG (anty β_2 -GPI IgM i anty- β_2 GPI IgG), antykoagulant toczniowy (LAC). Jednocześnie oznaczano parametry funkcji wydalinowej nerek: stężenie i klirens kreatyniny, stężenie cystatyny C (Cys C), oceniano aktywność TRU skalą SLEDAI-2K. Dokonano podziału grupy badanej w zależności od objawów zajęcia nerek (niewydolność nerek, aktywność osadu moczu), obecności zespołu antyfosfolipidowego (APS).

Wyniki: W grupie badanej stwierdzono podwyższone średnie miana każdego typu aPL. W analizie zależności pomiędzy markerami funkcji nerek a aPL stwierdzono dodatnią, istotną statystycznie zależność pomiędzy aCL-IgM i anty- β_2 GPI IgM a Cys C i kreatyniną. Chorzy na TRU i APS mieli istotnie gorsze wskaźniki filtracji kłębuszkowej w stosunku do chorych bez APS. U chorych z aktywną nefropatią toczniową (TZN) wykazano istotnie wyższe wartości aCL-IgM i aCL-IgG oraz Cys C w stosunku do chorych z nieaktywnym TZN. W trakcie leczenia immunosupresyjnego miano aCL-IgG obniżyło się w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia (NS) oraz istotnie wzrosło między 3 a 9 miesiącem leczenia. Wartości aCL-IgM istotnie obniżały się w pierwszych 6 miesiącach leczenia. Między 6. a 9. miesiącem leczenia obserwowano wzrost miana aCL-IgM i aCL-IgG. Miana przeciwciał anty β_2 -GPI IgM i anty- β_2 GPI IgG podczas całego procesu leczenia wykazywały tendencję spadkową, istotną statystycznie.

Wnioski:

1. Chorzy na TRU, u których występują wyższe miana aPL mają zwiększone ryzyko upośledzenia filtracji kłębuszkowej (GFR).
2. Upośledzenie filtracji kłębuszkowej u chorych na TRU łączy się z podwyższonym mianem aCL-IgM, anty β_2 -GPI IgM oraz LAC.
3. Zależności między wzrostem miana aPL a spadkiem GFR są najwyraźniej widoczne w grupie chorych na TRU i APS.
4. Indukcyjna terapia immunosupresyjna stosowana w okresie zaostrzenia TRU w różny sposób wpływa na miano aPL.

KEY WORDS: systemic lupus erythematosus, kidney damage, antiphospholipid antibodies

SŁOWA KLUCZOWE: toczń rumieniowaty układowy, uszkodzenie nerek, przeciwciała antyfosfolipidowe

ZWIĄZEK PROFILU IMMUNOLOGICZNEGO CHORYCH NA PIERWOTNY ZESPÓŁ SJÖGRENA Z WYSTĘPOWANIEM W PRZEBIEGU CHOROBY OBJAWÓW POZAGRUCZOŁOWYCH

ASSOCIATION BETWEEN THE IMMUNOLOGICAL PROFILE OF THE GROUP OF PATIENTS WITH PRIMARY SJOGREN SYNDROME AND OCCURRENCE OF EXTRAGLANDULAR MANIFESTATIONS IN THE COURSE OF THE DISEASE

Marcin Tomasz Mazurek

KATEDRA I KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

Promotor: prof. dr hab. n. med. Maria Majdan

Data obrony pracy doktorskiej: 09.02.2012

STRESZCZENIE

Wstęp: Pierwotny zespół Sjögrena (pzS) jest przewlekłą chorobą zapalną o podłożu autoimmunizacyjnym, charakteryzującą się obecnością nacieku z komórek limfoidalnych w gruczołach zewnętrznego wydzielania, prowadzącym do upośledzenia ich funkcji. Należy on do jednej z najczęściej występujących u ludzi układowych chorób tkanki łącznej. Cechą charakterystyczną choroby jest występowanie licznych autoprzeciwciał narządowo nieswoistych, często w wysokich mianach. Jest to następstwem istotnego pobudzenia funkcji limfocytów B. Przebieg choroby charakteryzuje się różnorodnymi obrazami klinicznymi z towarzyszącymi wiodącymi objawami związanymi z zajęciem gruczołów egzokrynnych: suchością w jamie ustnej i suchym zapaleniem spojówek. Częstość występowania pozagruczołowych objawów klinicznych związanych z zajęciem różnych układów i narządów nie jest dokładnie poznana. Niewiele też wiadomo na temat zależności pomiędzy obecnością autoprzeciwciał a występowaniem objawów pozagruczołowych.

Cel pracy: Określenie częstości występowania poszczególnych objawów pozagruczołowych u chorych na pzS oraz ustalenie zależności pomiędzy profilem klinicznym choroby a występowaniem poszczególnych autoprzeciwciał.

Materiał i metody: Badaniem objęto 58 chorych w wieku od 20 do 78 lat, u których po raz pierwszy ustalono rozpoznanie pzS. Przeprowadzono pełne internistyczne badanie podmiotowe i przedmiotowe. U chorych wykonano podstawowe badania laboratoryjne, badania serologiczne [składowe dopełniacza (C3 i C4), ANA, ENA, przeciwciała anty-dsDNA, RF IgM, przeciwciała anty-CCP, aCI, przeciwciała anty-B2GPI, LAC, przeciwciała przeciwko α odrynie]. Wykonano próbę Schirmera, ultrasonografię gruczołów ślinowych, badanie histopatologiczne wycinka przedsiotka jamy ustnej.

Wyniki: W badanej grupie objawy narządowe (pozagruczołowe) stwierdzono u około 70% chorych. Wśród objawów narządowych najczęściej obserwowano zapalenie nielicznostawowe, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, objaw Raynauda, polineuropatię. Obecność ANA stwierdzono u 83% chorych, przeciwciała anty-SS-A wykryto u 70% chorych, przeciwciała anty-SS-B u 37% chorych, RF IgM występował u 88% chorych, obecność przeciwciał anty-CCP stwierdzono u 22% chorych, przeciwciała przeciwko α-fodrynie u jednej trzeciej chorych. Chorzy na pzS z objawami narządowymi i bez objawów narządowych nie różnili się od siebie w zakresie profilu serologicznego. Obecność RF IgM oraz podwyższone stężenie cystatyny C kojarzyło się z występowaniem w przebiegu choroby zapalenia stawów. Chorzy z leukocytoklastycznym zapaleniem naczyń mieli wyższe stężenia białka całkowitego w surowicy oraz częściej obecne przeciwciała anty-dsDNA.

Wnioski: Prezentowana praca jest jednym z pierwszych dostępnych w polskim piśmiennictwie opracowań dotyczących większej grupy chorych na pzS. Uzyskane dane w większości pokrywają się z danymi prezentowanymi w piśmiennictwie europejskim. Świadomość, że pzS jest chorobą układową mogącą przebiegać z zajęciem wielu narządów, poprawi jej rozpoznawalność; jednocześnie dając możliwość wcześniejszego rozpoczęcia terapii towarzyszących schorzeniu objawów pozagruczołowych.

KEY WORDS: Sjögren Syndrome, immunological profile, extraglandular manifestations

SŁOWA KLUCZOWE: Zespół Sjögrena, profil immunologiczny, objawy pozagruczołowe

PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI SYNOWIORTEZY CHEMICZNEJ I RADIOIZOTOPOWEJ W TERAPII UPORCZYWYCH WYSIĘKÓW W STAWACH KOLANOWYCH ORAZ OCENA WPŁYWU OBYDWU METOD NA NASILENIE NIESWOISTEGO PROCESU ZAPALNEGO

THE COMPARISON OF THE EFFICACY OF CHEMICAL SYNOVIORTHESIS AND RADIOSYNOVIORTHESIS IN PERSISTENT KNEE JOINT EFFUSIONS AND IMPACT ASSESSMENT OF BOTH METHODS ON INTENSITY OF UNSPECIFIC INFLAMMATORY PROCESS

Robert Zwolak

KATEDRA I KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

Promotor: prof. dr hab. Maria Majdan

Data obrony pracy doktorskiej 07.2008 r.

STRESZCZENIE

Wstęp: Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) i spondyloartropatie zapalne (SPA) należą do najczęstszych, zapalnych schorzeń układu ruchu. Terapia lekami modyfikującymi przebieg choroby w większości przypadków przynosi wyraźną poprawę. Pewna grupa chorych wymaga jednak terapii miejscowej polegającej na dostawowym podaniu różnych substancji w celu zniszczenia przerośniętej błony maziowej.

Cel pracy: Ocena porównawcza długoterminowej skuteczności synowiortezy chemicznej i radioizotopowej, analiza wpływu synowiortezy na nasilenie ogólnoustrojowego procesu zapalnego oraz próba oceny oddziaływania radiosynowiortezy na markery przemiany kostnej.

Materiał i metody: Badania przeprowadzono łącznie u 90 chorych. Leczeniem z użyciem radiosynowiortezy (SR) a następnie 6-miesięcznym okresem obserwacji objęto 43 chorych na RZS (RZS po SR) oraz 19 chorych na SPA (SPA po SR). Synowiortezę chemiczną (SCh) zastosowano u 19 pacjentów na RZS (RZS po SCh) i u 8 chorych na SPA (SPA po SCh). Wskazaniem do synowiortezy był uporczywy wysięk w stawie kolanowym, który nawracał pomimo miejscowych iniekcji GKS oraz optymalnej terapii lekami modyfikującymi. Do wykonania SR użyto izotopu ⁹⁰Itu o aktywności 185 MBq, SCh przeprowadzono podając 3% roztwór polidokanolu. Skuteczność zabiegu oceniano na podstawie badania fizykalnego stawu pod kątem obecności wysięku – przed wykonaniem zabiegu, po miesiącu i po sześciu miesiącach od odpowiedniej procedury. U wszystkich pacjentów oznaczano parametry ostrej fazy w surowicy krwi, bezpośrednio przed zabiegiem, 48 godzin po synowiortezie oraz po 4 i 24 tygodniach od zabiegu. U chorych po SR dodatkowo oznaczano stężenie osteoprotegeryny, kwasu hialuronowego i surowiczego amyloidu A w przedziałach czasowych określonych powyżej.

Wyniki: U 25 (58,1%) chorych na RZS po SR uzyskano wynik bardzo dobry – brak wysięku, u 10 (23,3%) wynik dobry – staw ze śladowym wysiękiem, brak poprawy zanotowano u 8 (18,6%) chorych. Wynik bardzo dobry w grupie SPA po SR uzyskano u 12 chorych (63,2%), wynik dobry u 5 (26,3%), brak poprawy stwierdzono u 2 chorych (10,5%). Po zastosowaniu SCh wynik bardzo dobry uzyskano u 7 chorych (36,8%) na RZS, u 6 chorych (31,6%) wynik dobry, brak poprawy zanotowano u pozostałych 6 (31,6%) chorych. Wynik bardzo dobry po SCh w grupie SPA uzyskano tylko u 1 chorego (12,5%), nie stwierdzono wyników dobrych, brak poprawy stwierdzono u pozostałych 7 chorych (87,5%).

Wnioski:

1. Synowiorteza radioizotopowa z użyciem ⁹⁰Itu jest zabiegiem skuteczniejszym w terapii uporczywych wysięków w stawach kolanowych w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów i spondyloartropatii zapalnych w porównaniu do synowiortezy chemicznej z zastosowaniem polidokanolu.
2. Synowiorteza radioizotopowa i synowiorteza chemiczna stawów kolanowych pomimo, iż jest leczeniem miejscowym zmniejsza nieswoisty proces zapalny oraz ogólnoustrojową aktywność choroby u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i spondyloartropatie zapalne.
3. Okres anatomiczny zmian stawowych ujemnie koreluje ze skutecznością terapii.
4. Synowiorteza radioizotopowa z użyciem ⁹⁰Itu jest leczeniem bezpiecznym. Korzystna zmiana profilu markerów degradacji chrząstki i kości w surowicy pod wpływem terapii wskazuje na ochronny wpływ zabiegu na wymienione struktury stawu.
5. Odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie badania fizykalnego, oceny podmiotowej, parametrów biochemicznych ostrej fazy oraz odpowiednich skali i kwestionariuszy uzyskiwana jest szybko i ma charakter długotrwały.

KEY WORDS: chemical synoviorthesis, radiosynoviorthesis, efficacy, unspecific inflammatory process

SŁOWA KLUCZOWE: synowiorteza chemiczna, synowiorteza radioizotopowa, skuteczność, nieswoisty proces zapalny

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA RÓŻNEGO TYPU PRZECIWCIAŁ ANTYFOSFOLIPIDOWYCH W WYBRANYCH UKŁADOWYCH CHOROBY TKANKI ŁĄCZNEJ

THE INCIDENCE OF VARIOUS TYPES OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN SELECTED CONNECTIVE TISSUE DISEASES

Magdalena Dryglewska

KATEDRA I KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROBY TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIwersYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

Promotor: prof. dr hab. Maria Majdan

Data obrony pracy doktorskiej: 18.11.2008

Grant MNiSW 2 P05B 060 30

STRESZCZENIE

Wstęp: Przeciwciała antyfosfolipidowe (aPL) to heterogenna grupa immunoglobulin skierowanych przeciwko ujemnie naładowanym fosfolipidom bądź kompleksom białko-fosfolipidowym związanym z białkami układu krzepnięcia. Ich obecność wiąże się z zaburzeniami procesu krzepnięcia, a u chorych na układowe choroby tkanki łącznej znacznie pogarsza rokowania co do przebiegu choroby.

Cel pracy: Określenie częstości występowania wybranych przeciwciał o charakterze „prozakrzepowym” u chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU), reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), twardzinę układową (TU), pierwotny zespół Sjögrena (pZS) oraz ich związku z objawami klinicznymi zespołu antyfosfolipidowego (ZAF) w poszczególnych badanych jednostkach chorobowych.

Materiał i metody: Badaniem objęto 340 chorych leczonych w Katedrze i Klinice Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej UM w Lublinie (297 k i 43 m) z rozpoznaniem TRU – 121 osób, TU – 58, ZS – 61 i RZS – 100 osób. Przeciwciała antykardiolipinowe (aCL) i anty-β2-glikoproteinie I (a-β2GPI) w klasie IgM i IgG oznaczane były przy użyciu komercyjnych zestawów do oznaczeń metodą ELISA firmy Euroimmun oraz Hycor Biomedica. Antykoagulant toczniowy (LAC) oznaczany był metodą koagulometryczną.

Wyniki: W grupie chorych na TRU przeciwciała aCL, a-b2 GPI oraz LAC występowały istotnie częściej niż u chorych na RZS ($p=0,0013$), ($p=0,0003$) oraz ZS – ($p=0,0151$), ($p=0,0000$). Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania przeciwciał aCL pomiędzy chorymi na TRU i TU. Natomiast istotnie częściej u chorych na TRU występowały przeciwciała a-b2 GPI ($p=0,0056$). U chorych na TU istotnie częściej niż u chorych na RZS występowały przeciwciała aCL ($p=0,0016$). W tej grupie chorych również istotnie częściej niż u chorych na ZS występowały przeciwciała aCL ($p=0,0108$) i a-b2 GPI ($p=0,0141$). Pomędzy grupą RZS i ZS statystycznie istotną różnicę stwierdzono w częstości występowania przeciwciał a-b2 GPI w klasie IgM ($p=0,0280$).

Wnioski: Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych stwierdza się u ponad połowy chorych na TRU i TU oraz u co czwartego chorego na pZS i RZS. Spośród 3 markerowych dla ZAF przeciwciał najczęściej w przebiegu TRU, TU, RZS i stwierdzane są przeciwciała aCL, rzadziej a-β2GPI i najrzadziej przeciwciała o charakterze LAC. Wykazujący najsilniejsze właściwości prokoagulacyjne LAC najczęściej występuje w TRU. Istotnie częściej niż w innych chorobach układowych w TRU występują przeciwciała przeciwko β2GPI. Równocześnie podwyższone miana 3 markerowych aPL stwierdza się stosunkowo rzadko u chorych na układowe choroby tkanki łącznej bez towarzyszącego wtórnego ZAF. Brak jest różnic w częstości wykrywania podwyższonego miana aPL między chorymi na uogólnioną i ograniczoną postać TU. Objawy kliniczne kojarzone z ZAF najczęściej stwierdzane są u chorych na TRU oraz TU. W tych chorobach najczęściej też występują podwyższone miana aPL.

KEY WORDS: antiphospholipid antibodies, incidence, connective tissue diseases

SŁOWA KLUCZOWE: przeciwciała antyfosfolipidowe, częstość występowania, układowe choroby tkanki łącznej

ROLA KWASU CHINALDINOWEGO W REUMATOIDALNYM ZAPALENIU STAWÓW

ROLE QUINALDIC ACID IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Patrycja Nowicka-Stążka

REZYDENT (CHOROBY WEWNĘTRZNE) – KATEDRA I KLINIKA ENDOKRYNOLOGII, UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jolanta Parada-Turska

Data obrony pracy doktorskiej: 17.06.2013 r.

DS 394 (2010/2012)

STRESZCZENIE

Wstęp: W patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) bardzo istotną rolę odgrywają aktywowane fibroblasty reumatoidalnej błony maziowej (RA-SF – *rheumatoid arthritis synovial fibroblasts*), które czynnie uczestniczą w podtrzymywaniu procesów zapalno-immunologicznych i przyczyniają się do rozwoju łuszczyki, a tym samym do zmian destrukcyjnych stawów. Antagoniści glutaminianergiczni działają przeciwzapalnie, przeciwproliferacyjnie, proapoptotycznie, przeciwbólowo oraz wykazują działanie przeciwnowotworowe. Ponadto stwierdzono, że antagoniści glutaminianergiczni, w tym kwas kynureninowy (KYNA), który jest substancją endogenną, powstającą na szlaku kynureninowym przemian tryptofanu, zmniejszają żywotność i działają przeciwproliferacyjnie w stosunku do fibroblastów błony maziowej królika HIG-82 oraz ludzkich fibroblastów błony maziowej pochodzących od chorych na RZS. KYNA powstaje z kynureнины, jednak jego dalszy metabolizm nie jest poznany. Sugeruje się, że metabolitem KYNA jest kwas chinaldinowy (QUDA).

Cel pracy: Określenie czy QUDA jest składnikiem płynu stawowego u chorych na RZS i chorobę zwyrodnieniową stawów (ChZS) kolanowych, porównanie jego stężenia w płynie stawowym chorych na RZS i ChZS kolanowych, dokonanie oceny, czy stężenie QUDA koreluje z wybranymi parametrami klinicznymi i laboratoryjnymi w przebiegu RZS oraz określenie potencjalnego znaczenia QUDA w patogenezie RZS i rozważenie możliwości jego zastosowania w leczeniu tej choroby.

Materiał i metody: Badania przeprowadzono w grupie pacjentów oraz w warunkach *in vitro*, na fibroblastach błony maziowej królika – HIG-82. Określono stężenie QUDA i KYNA w łącznie 53 płynach stawowych, w tym w 38 pochodzących od chorych na RZS i 15 uzyskanych od chorych na ChZS kolanowych. Analizy ilościowej QUDA dokonano przy użyciu chromatografii gazowej z detektorem masowym, natomiast stężenie KYNA oznaczano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej.

Wyniki: Stwierdzono, że QUDA jest stałym składnikiem płynu stawowego u chorych na RZS i ChZS kolanowych. Stężenie QUDA w płynie stawowym chorych na RZS jest istotnie mniejsze niż w płynie stawowym chorych na ChZS. Stężenie QUDA w płynie stawowym chorych na RZS koreluje dodatnio z okresem anatomicznym i czynnościowym choroby. QUDA w sposób zależny od stężenia zmniejsza proliferację i zdolność migracji fibroblastów błony maziowej królika *in vitro*.

Wnioski: Wykazane niskie stężenie QUDA w płynie stawowym chorych na RZS oraz jego właściwości przeciwproliferacyjne uzasadniają potrzebę dalszych badań nad jego rolą i znaczeniem w patogenezie RZS oraz możliwością potencjalnego zastosowania QUDA w zapobieganiu rozwojowi choroby i leczeniu RZS.

KEY WORDS: quinaldic acid, rheumatoid arthritis

SŁOWA KLUCZOWE: kwas chinaldinowy, reumatoidalne zapalenie stawów

OCENA WYBRANYCH PARAMETRÓW AUTOIMMUNIZACJI U CHORYCH NA CHOROBY ZAPALNE STAWÓW LECZONYCH INHIBITORAMI TNF

POST-TRANSLATIONAL PROTEIN MODIFICATIONS – THE SOURCE OF RHEUMATOID ARTHRITIS MARKER ANTIBODIES

Bogdan Kolarz

KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

Promotor: prof. dr hab. n. med. Maria Majdan

Data obrony pracy doktorskiej: 31.05.2010 r.

STRESZCZENIE

Wstęp: Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu autoimmunizacyjnym i nieznanej etiologii prowadzącą do pogorszenia jakości życia, niepełnosprawności i przedwczesnej śmierci. W przebiegu choroby stwierdzono skłonność do syntezy autoprzeciwciał, takich jak: czynniki reumatoidalne (RF) w różnych klasach, przeciwciała przeciw białkom cytrulinowanym (ACPA). Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) to przewlekła artropatia zapalna należąca do grupy spondyloartropatii seronegatywnych, związaną z łuszczycą, charakteryzującą się wielością przebiegów klinicznych. Infliksimab jest chimerowym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko ludzkiemu TNF α . Zawiera 25% aminokwasów pochodzenia mysiego znajdujących się w regionie V $_H$ i V $_L$ części zmiennej IgG. Etanercept jest rekombinowanym białkiem powstałym poprzez połączenie podjednostki p75 receptora TNF α i fragmentu Fc ludzkiej IgG1. Częsteczki leków będących inhibitorami TNF α są białkami, a leczenie takimi preparatami poza działaniem przeciwzapalnym, może indukować wytwarzanie różnych autoprzeciwciał.

Cel pracy: Ocena wpływu leczenia inhibitorami TNF α na stężenie przeciwciał markerowych dla RZS oraz na pojawianie się *de novo* innych autoprzeciwciał u chorych na przewlekłe zapalne choroby stawów (reumatoidalne oraz łuszczycowe zapalenie stawów) oraz ocena wpływu terapii inhibitorami TNF α na aktywność zapalną obu chorób.

Materiał i metody: Badaniem objęto 41 chorych z RZS oraz 9 chorych na ŁZS. Chorzy na RZS otrzymywali infliksimab, a chorzy na ŁZS etanercept. Materiał badany stanowiła surowica badanych pacjentów. Przeciwciała ANA IgG, dsDNA IgG, przeciwciała antyhistonowe IgG (AHA), $\alpha\beta_2$ -GPI, aCL, ACPA, RF IgM oceniano metodą ELISA.

Wyniki: Nie zaobserwowano zmiany stężenia aCCP3 w czasie leczenia infliksimabem, a stwierdzono znamienne obniżenie RF IGM po 3 i 6 miesiącach terapii. Zarejestrowano jeden przypadek serokonwersji ANA IgG (3,3%), jeden AHA IgG, (3,22%), dwa dsDNA (6,25%), jeden aCL IgG oraz 4 przypadki w zakresie $\alpha\beta_2$ -GPI IgM (10,3%) w trakcie 6 miesięcy obserwacji. Bez zmian w aCL IgM. Obserwowano także statystycznie istotne obniżenie liczby stawów bolesnych i obrzękniętych, VAS, OB, CRP i DAS-28 po 3 i po 6 miesiącach terapii infliksimabem. W przypadku ŁZS nie stwierdzono znamienych statystycznie zmian w zakresie ANA IgG, dsDNA IgG, AHA IgG, aCL IgG i IgM oraz $\alpha\beta_2$ -GPI w klasie IgG i IgM.

Wnioski: Zmiany miana badanych przeciwciał markerowych w RZS pod wpływem leczenia inhibitorami TNF są różne, w czasie terapii infliksimabem stężenie RF IgM się obniża, a aCCP pozostaje niezmienione. Półroczne leczenie infliksimabem tylko nieznacznie indukuje syntezę autoprzeciwciał, może natomiast indukować $\alpha\beta_2$ -GPI IgM. Leczenie anty-TNF α skutecznie obniża aktywność RZS i ŁZS u większości chorych.

KEY WORDS: autoimmunization, anti-TNF treatment, rheumatoid factor

SŁOWA KLUCZOWE: autoimmunizacja, leczenie inhibitorami TNF, czynnik reumatoidalny

IMMUNIZACJA NARZĄDOWO SWOISTA ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM AUTOIMMUNOLOGICZNYCH CHOROÓB TARCZYCY U CHORYCH NA REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW

AUTOIMMUNIZATION WITH SPECIAL ATTENTION TO AUTOIMMUNE THYROID DISEASES IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

Arkadiusz Koszarny

KATEDRA I KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan

Data obrony pracy doktorskiej: 25.11.2013

Praca częściowo finansowana z grantu NCN 2012/05/N/NZS/00850

STRESZCZENIE

Wstęp: Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) i pierwotny zespół Sjögrena (pZS) są związane z występowaniem przeciwciał przeciwtruczycowych i autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (AZT), które jest najczęstszą chorobą autoimmunizacyjną narządowo swoistą. Praktyczne znaczenie może mieć wykazanie zależności pomiędzy obecnością autoprzeciwciał a obrazem klinicznym RZS.

Cel pracy: Określenie częstości występowania przeciwciał przeciwtruczycowych: przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO), przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG), przeciwko receptorowi dla TSH (anty-TSHR) oraz wybranych innych narządowo swoistych autoprzeciwciał: związanych z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby (przeciwciałomitochondrialnych AMA-M2-3E), celiakią (przeciwciał przeciwko analogowi gliadyny anty-GAF/3X/) oraz dodatkowo przeciwciał narządowo nieswoistych (RF, anty-CCP, ANA) w reumatoidalnym zapaleniu stawów i w pierwotnym zespole Sjögrena. Równocześnie podjęto próbę wykazania zależności między obecnością badanych autoprzeciwciał narządowo swoistych a wybranymi parametrami klinicznymi i immunologicznymi u chorych na RZS, ze szczególnym uwzględnieniem AZT.

Materiał i metody: Badaniem objęto 121 chorych na RZS (rozpoznanie na podstawie kryteriów ACR z 1987 roku) oraz 30 chorych na pZS (rozpoznanie na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych z 2002 roku według *American-European Consensus Group*). Materiał do badań stanowiła surowica krwi. Oznaczenia badanych autoprzeciwciał narządowo swoistych wykonano metodą ELISA zestawami komercyjnymi. Analizę statystyczną przeprowadzono przy pomocy programu Statistica 10.0 PL firmy StatSoft ($p \leq 0,05$). Chorych podzielono na grupy z uwzględnieniem obecności lub braku poszczególnych przeciwciał przeciwtruczycowych oraz z uwzględnieniem współistniejącego AZT.

Wyniki: W grupie RZS wykryto: anty-TPO – u 13 chorych (10,7%), anty-TG – 6 (5%), AMA-M2-3E – 3 (2,5%), anty-GAF(3X) – 5 (4,1%), w grupie pZS analogicznie: 3 (10%), 2 (6,7%), 4 (13,3%), 2 (6,7%). U 34 chorych na RZS stwierdzono współwystępowanie chorób autoimmunizacyjnych (najczęściej AZT – u 20), w grupie pZS u 6 (wszyscy z AZT). W przypadku RZS po wyodrębnieniu grupy anty-TPO (+) i anty-TPO (-) wykazano, iż grupa anty-TPO (+) była istotnie statystycznie młodsza i cechowała się niższym stężeniem hemoglobiny w porównaniu z grupą anty-TPO (-).

Wnioski: U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i pierwotny zespół Sjögrena stosunkowo często występują autoprzeciwciała narządowo swoiste niezwiązane z procesem reumatoidalnym. Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy u chorych na RZS i pZS występuje częściej niż w populacji ogólnej. Chorzy na RZS z obecnymi przeciwciałami przeciwtruczycowymi mają istotnie niższe stężenie hemoglobiny, co może być wynikiem nasilenia nieswoistego procesu zapalnego. Przeciwciała przeciwtruczycowe w RZS częściej stwierdza się u chorych młodszych, co może przemawiać za skłonnością do ujawnienia autoimmunizacji narządowo swoistej u tych chorych.

KEY WORDS: Autoimmunization, autoimmune thyroid diseases, rheumatoid arthritis

SŁOWA KLUCZOWE: Immunizacja narządowo swoista, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, reumatoidalne zapalenie stawów

WYSTĘPOWANIE ZABURZEŃ TOLERANCJI GLUKOZY I INSULINOOPORNOŚCI U CHORYCH NA REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW ORAZ ZESZTYWNIAJĄCE ZAPALENIE STAWÓW KRĘGOSŁUPA W ODNIESIENIU DO AKTYWNOŚCI CHOROBY ORAZ STOSOWANEGO LECZENIA

THE OCCURRENCE OF GLUCOSE TOLERANCE DISORDERS AND INSULIN RESISTANCE RELATED TO DISEASE ACTIVITY AND TREATMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND ANKYLOSING SPONDYLITIS

Piotr Dąbrowski

KLINICZNY ODDZIAŁ REUMATOLOGII, KLINICZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI NR 2 IM. ŚW. JADWIGI KRÓLOWEJ W RZESZOWIE, RZESZÓW, POLSKA

Promotor: prof. dr hab. n. med. Maria Majdan

Data obrony pracy doktorskiej: 25.06.2015

STRESZCZENIE

Wstęp: Zaburzenia tolerancji węglowodanowej występują częściej u chorych na zapalne schorzenia układu ruchu, wpływając na zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego. W patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz cukrzycy typu 2 istotną rolę odgrywa przewlekły proces zapalny, w którym kluczowe znaczenie przypisuje się IL-6 oraz TNF- α . W tej populacji chorych nie są znane dokładne zależności między aktywnością choroby oraz wykładnikami stanu zapalnego a insulinoopornością i ryzykiem cukrzycy.

Cel pracy: Porównawcza ocena częstości występowania zaburzeń tolerancji glukozy i insulinooporności u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz określenie zależności pomiędzy aktywnością procesu zapalnego i stosowanym leczeniem a nasileniem w/w zaburzeń.

Materiał i metody: Badaniu poddano 102 osoby w wieku 18–65 lat, w tym 60 chorych na RZS (45 kobiet; 15 mężczyzn) oraz u 42 chorych na ZZSK (4 kobiety; 38 mężczyzn). Zebrano dokładny wywiad oraz przeprowadzono pełne badanie lekarskie z oceną wskaźników BMI i WHR oraz aktywności choroby (DAS28 w RZS oraz BASDAI w ZZSK). Następnie wykonywano oznaczenia glukozy, insuliny, hemoglobiny glikowanej (HbA1c), fibrynogenu, hemoglobiny, kwasu moczowego, lipidogramu, witaminy D3, OB., CRP, IL-6, hs-CRP, SAA, IL-6 sR na czczo, po czym przeprowadzono doustny test tolerancji glukozy z oceną stężenia glukozy i insuliny po 30, 60 i 120 minutach oraz obliczono wartości wskaźników insulinooporności (HOMA-IR, insulina/glukoza) i insulinowrażliwości (QUICKI, Matsudy).

Wyniki poddano porównawczej analizie statystycznej. Testowanie istotności przeprowadzono na poziomie prawdopodobieństwa testowego $p < 0,05$.

Wyniki / Wnioski:

1. Częstość występowania zaburzeń tolerancji glukozy nie różni się istotnie u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.
2. Występowanie zaburzeń tolerancji glukozy u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i u chorych zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa jest istotnie zależne od poziomu otyłości szacowanego wartością BMI i WHR.
3. U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów zaburzenia tolerancji glukozy są istotnie zależne od nasilenia procesu zapalnego (wyrażonego wartością OB., stężeniem fibrynogenu oraz stężeniem białka CRP); zależności tych nie stwierdza się u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.
4. Aktywność choroby u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa nie ma istotnego wpływu na występowanie zaburzeń tolerancji glukozy (poza związkiem między wartością HbA1c i BASDAI w ZZSK).
5. Chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów wykazują istotnie wyższe wskaźniki insulinooporności oraz niższe wskaźniki insulinowrażliwości w porównaniu do chorych na ZZSK.
6. U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa istnieje istotna zależność między insulinoopornością i insulinowrażliwością a poziomem otyłości (mierzoną BMI i WHR), brak jest natomiast istotnych zależności między insulinoopornością a wskaźnikami ostrej fazy.
7. Leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa nie ma istotnego wpływu na zaburzenia gospodarki węglowodanowej oraz wskaźniki insulinooporności.
8. Leczenie glikokortykosteroidami ma niejednoznaczny wpływ na zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Pomimo negatywnego wpływu na poziom glikemii na czczo (zwiększenie częstości IFG), obserwowano korzystny trend w zakresie redukcji wybranych wskaźników insulinooporności.
9. Wśród syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby leczenie metotreksatem (RZS) i sulfasalazyną (ZZSK) nie ma wpływu na występowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej i na insulinooporność, a tylko leczenie leflunomidem (RZS) wpływa na redukcję częstości występowania nietolerancji glukozy.
10. Leczenie biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby z grupy inhibitorów TNF u chorych na RZS i ZZSK łączy się ze zmniejszeniem zaburzeń tolerancji węglowodanowej oraz wpływa na poprawę wskaźników insulinooporności, natomiast leczenie tocilizumabem u chorych na RZS wpływa na zmniejszenie częstości występowania nietolerancji glukozy (IGT).

Przeprowadzone badania pozwoliły także na sformułowanie dodatkowych wniosków:

1. Przewlekły stan zapalny u chorych na RZS łączy się z istotnie wyższymi wartościami wskaźników ostrej fazy (IL-6, IL6 sR) oraz niższym stężeniem hemoglobiny w porównaniu do chorych na ZZSK.
2. U chorych na RZS istnieje istotna zależność między aktywnością choroby a wskaźnikami ostrej fazy (SAA, hs-CRP); zależność ta u chorych na ZZSK jest zdecydowanie słabiej wyrażona.
3. Zespół metaboliczny występuje istotnie częściej u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w porównaniu do chorych na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa i jest istotnie związany z wartością BMI i WHR.
4. Chorzy na RZS z zespołem metabolicznym mają istotnie wyższe miano czynnika reumatoidalnego i wyższe stężenie hemoglobiny od chorych na RZS bez cech zespołu metabolicznego.

KEY WORDS: glucose tolerance disorders, insulin resistance, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis

SŁOWA KLUCZOWE: tolerancja glukozy, insulinooporność, reumatoidalne zapalenie stawów, zeszytniające zapalenie kręgosłupa

GENETYCZNA I IMMUNOLOGICZNA ANALIZA BIAŁKA PD-1 U CHORYCH NA REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW

GENETIC AND IMMUNOLOGICAL ANALYSIS OF PD-1 PROTEIN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Anna Król

KATEDRA I KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROBY TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIwersYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

Promotor: prof.dr hab. n.med. Maria Majdan

Data obrony pracy doktorskiej: 12.09.2016 r.

Grant UMO-2011/01/N/NZ5/00289

STRESZCZENIE

Wstęp: Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunizacyjnym. Nadal patogenezę RZS pozostaje nie w pełni wyjaśniona. W piśmiennictwie światowym wskazano na rolę białka PD-1 (*programmed death 1*) w kostymulacji, utrzymaniu równowagi immunologicznej i w rozwoju chorób autoimmunizacyjnych. Liczne badania nad zmiennością genotypów w obrębie tego genu wskazywały na jego związek z występowaniem RZS.

Cel pracy: Zbadanie i ocena genetycznej predyspozycji do wystąpienia RZS w zależności od zmienności genu dla receptora PD-1. Kolejnym celem było określenie ekspresji PD-1 na limfocytach T w grupie osób chorych na RZS.

Materiał i metody: Badaniem objęto 260 osób, które zgłosiły się z powodu RZS do Kliniki Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej UM w Lublinie celem rutynowej kontroli. Grupę kontrolną dla badań genetycznych stanowiły próbki DNA wyizolowane od 100 zdrowych, niespokrewnionych ze sobą osób (50 kobiet i 50 mężczyzn). Za pomocą metodyki cytometrii przepływowej została przeprowadzona analiza immunofenotypów limfocytów T oraz oznaczono ekspresję PD-1 na limfocytach T. Analiza odsetka nosicieli różnych genotypów w loci: PD-1.1 G/A, PD-1.3 G/A, PD-1.5 C/T, PD-1.6 A/G, PD-1.7 7209 C/T, PD-1.9 C/T została wykonana techniką SNaPshot.

Wyniki: W przeprowadzonych badaniach stwierdzono statystycznie istotną zależność pomiędzy wynikami badań genetycznych w grupie chorych na RZS i w grupie kontrolnej dla polimorfizmów PD-1.5 i PD-1.9. Zaobserwowano zmniejszoną częstość występowania genotypu CC dla SNP PD-1.5 u chorych na RZS w porównaniu z grupą kontrolną. Brak homozygotyczności CC SNP PD-1.5 wpłynęło na możliwości występowania RZS. Stwierdzono, że częstość występowania genotypu CC dla SNP PD-1.9 była wyższa u chorych na RZS w porównaniu z grupą kontrolną. Obecność homozygotycznego genotypu CC SNP PD-1.9 wpływała na możliwości rozwoju RZS. Zaobserwowano, że odsetek limfocytów T CD8+ i CD4+ wykazujących ekspresję PD-1 był istotnie statystycznie wyższy w grupie chorych na RZS niż w grupie kontrolnej. W badanej grupie chorych nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy odsetkiem limfocytów CD3+, CD4+, CD8+, CD4+PD+, CD8+PD+, CD4+MFI, CD8+MFI a aktywnością i przebiegiem choroby oraz wartościami: ACPA, DAS28, CRP, OB.

Wnioski: W badanej grupie chorych na RZS nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy częstością występowania nosicieli różnych genotypów w pozycji PD-1.1 G/A (rs36084323), PD-1.3 G/A (rs11568821), PD-1.5 C/T (rs2227981), PD-1.6 G/A (rs10204525), PD-1.7 C/T (rs41386349), PD-1.9 C/T (rs2227982) a odsetkiem limfocytów CD3+, CD4+, CD8+, CD4+PD-1+ i CD8+PD-1+, CD4+MFI, CD8+MFI. Przeprowadzone badania nie potwierdzają istotnego wpływu nosicielstwa różnych genotypów genu dla PD-1 na ekspresję białka PD-1 na limfocytach T oraz rozwój i przebieg RZS. Przedstawia to złożoność patomechanizmu RZS.

KEY WORDS: genetic analysis, PD-1 protein, rheumatoid arthritis

SŁOWA KLUCZOWE: analiza genetyczna, białko PD-1, reumatoidalne zapalenie stawów

CZYNNIKI RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO U CHORYCH NA REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW W OKRESIE MAŁEJ AKTYWNOŚCI CHOROBY, LECZONYCH W WARUNKACH AMBULATORYJNYCH

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS WITH LOW DISEASE ACTIVITY TREATED IN AMBULATORY CONDITIONS

Małgorzata Biskup

PORADNIA REUMATOLOGICZNA, WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ SPECJALISTYCZNY W RZESZOWIE, RZESZÓW, POLSKA

KATEDRA I KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROBY TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIwersYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

Promotor: dr hab. n. med. Bożena Targońska-Stępnia

Data obrony pracy doktorskiej: 25.05.2017

STRESZCZENIE

Wstęp: Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest uznawane za niezależny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (ChUSN). Zwiększona zachorowalność i śmiertelność z przyczyn SN wynika z przyspieszonego rozwoju miażdżycy, w przebiegu przewlekłego, układowego procesu zapalnego, szczególnie w okresie dużej aktywności choroby.

Cel pracy: Ocena ryzyka SN u chorych na RZS o małej aktywności choroby za pomocą analizy konwencjonalnych i niekonwencjonalnych czynników ryzyka SN.

Materiał i metody: Badaniem objęto 70 chorych na RZS (54 kobiety, 16 mężczyzn), w średnim wieku 54 lat, w okresie małej aktywności choroby (DAS28 $\leq 3,2$). Badanie parametrów SN przeprowadzono również w odpowiedniej wiekowo grupie kontrolnej 33 zdrowych ochotników.

Wyniki: W grupie chorych na RZS cechy miażdżycy stwierdzono u ponad 85% chorych, wartość SCORE wskazującą na zwiększone ryzyko śmierci z przyczyn SN u ¼ chorych. W porównaniu z grupą kontrolną, u chorych na RZS, pomimo braku różnicy wieku, stwierdzono istotnie statystycznie większą średnią wartość cIMT, częstsze występowanie blaszek miażdżycowych oraz dłuższy czas trwania odstępu QTc. Stwierdzono, że u chorych na RZS nawet w okresie małej aktywności choroby, występowanie cech miażdżycy (cIMT $\geq 0,6$ mm) jest tym bardziej nasilone im wyższe są wartości parametrów zapalnych, DAS28 oraz w razie obecności nadżerek kostnych w RTG stawów. Wykazano, że wydolność rozkurczowa serca była istotnie zależna nie tylko od czynników metabolicznych i wieku, ale także od nasilenia przewlekłego procesu zapalnego i immunologicznego. Stężenie NT-proBNP było istotnie związane z wartością OB i DAS28 oraz z wiekiem chorych i czasem trwania choroby. Nieprawidłowy zapis EKG (pobudzenia dodatkowe lub cechy przeciążenia lewej komory serca) był związany z wyższymi wartościami OB i miana RF-IgM oraz z występowaniem nadżerek kostnych w RTG stawów. U chorych z nadżerkową postacią RZS, pomimo małej aktywności, obserwowano istotnie większą aktywność zapalną, wyższe wartości parametrów SN i metabolicznych, częściej obecność blaszek miażdżycowych i nieprawidłowy zapis EKG. Stwierdzono istotne statystycznie zależności pomiędzy wskaźnikami aktywności zapalnej (OB, DAS28) a parametrami układu SN (NT-proBNP, ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe, wydolność rozkurczowa serca). Wykazano, że tradycyjne czynniki ryzyka SN istotnie wpływają na całkowite ryzyko SN, współdziałając z niekonwencjonalnymi zależnymi od procesu zapalnego, szczególnie w grupach chorych o długim czasie trwania choroby, z podwyższoną wartością BMI oraz u mężczyzn.

Wnioski:

1. Wyniki badań wskazują na istotnie zwiększone ryzyko SN chorych na RZS, nawet w okresie małej aktywności choroby
2. Szczegółnej uwagi wymagają chorzy z postacią nadżerkową i długotrwałym przebiegiem choroby oraz podwyższonymi parametrami zapalnymi.

KEY WORDS: cardiovascular risk factors, low disease activity, rheumatoid arthritis

SŁOWA KLUCZOWE: ryzyko sercowo-naczyniowe, mała aktywność, reumatoidalne zapalenie stawów

PRZYDATNOŚĆ WYBRANYCH NIESTANDARDOWYCH MARKERÓW (BETA2-MIKROGLOBULINY I ŁAŃCUCHÓW LEKKICH) W OCENIE AKTYWNOŚCI TOCZNIA RUMIENIOWATEGO UKŁADOWEGO

BETA-2 MICROGLOBULIN AND FREE LIGHT CHAINS IN ASSESSMENT OF LUPUS ERYTHREMATOSUS DISEASE ACTIVITY

Iwona Żychowska

KATEDRA I KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

Promotor: prof. dr hab. n. med. Maria Majdan

Data obrony pracy doktorskiej: 11.12.2017

Praca finansowana z grantu nr. MNSd470

STRESZCZENIE

Wstęp: Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) to chorobą autoimmunologiczną, która prowadzi do przewlekłego procesu zapalnego wielu tkanek i narządów. W codziennej praktyce klinicznej ocenę aktywności TRU przeprowadza się z zastosowaniem skal klinicznych np. SLEDAI-2K oraz wykorzystując parametry serologiczne, takie jak: stężenie składowych C₃, C₄ dopełniacza, miano przeciwciał anty-dsDNA. Ostatnio podkreśla się przydatność oznaczeń wolnych łańcuchów lekkich (FLC) κ i λ oraz β₂-mikroglobuliny (β₂M) u chorych na TRU.

Cel pracy: Ocena zależności pomiędzy stężeniem β₂M oraz FLC κ i λ w surowicy a aktywnością TRU.

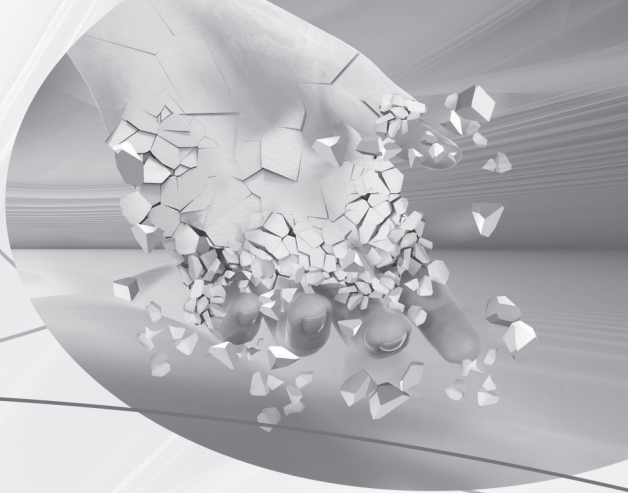
Materiał i metody: Grupę badaną stanowiło 84 chorych na TRU (75 K, 9 M), w wieku 34,88 ± 11,84 roku, hospitalizowanych w Klinice Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie od marca 2013r do listopada 2014r. Z grupy badanej wykluczono chorych z poważną infekcją bakteryjną lub wirusową, chorobą nowotworową, niewydolnością nerek. U wszystkich pacjentów oznaczano miano przeciwciał anty-dsDNA, stężenie składowych C₃ i C₄ dopełniacza, β₂M, FLC κ i λ oraz stosowano skalę SLEDAI-2K.

Wyniki: Stwierdzono istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniem β₂M a mianem przeciwciał anty-dsDNA ($p=0,0005$; $r=0,37$) oraz wartością skali SLEDAI-2K ($p<0,0001$; $r=0,41$). Stwierdzono istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniem FLC κ oraz FLC λ a mianem przeciwciał anty-dsDNA: ($p=0,01$; $r=0,27$); ($p=0,001$; $r=0,35$), składową C₃ dopełniacza: ($p<0,02$; $r=-0,25$); ($p<0,004$; $r=-0,31$), składową C₄ dopełniacza: ($p<0,04$; $r=-0,22$); ($p<0,006$; $r=-0,3$) oraz wartością skali SLEDAI-2K: ($p<0,009$; $r=0,28$), ($p<0,001$; $r=0,35$). Stężenie β₂M było istotnie wyższe u chorych z zapaleniem stawów i/lub mięśni ($p=0,014$, $U=167,5$) oraz zapaleniem naczyń ($p=0,006$, $U=145,5$). Stężenie FLC κ było istotnie wyższe u chorych z zapaleniem stawów i/lub mięśni ($p=0,016$, $U=171,0$) oraz z objawami hematologicznymi ($p=0,028$, $U=260,0$). Stężenie FLC λ było istotnie wyższe u chorych z zapaleniem stawów i/lub mięśni ($p=0,032$, $U=189,0$). Stwierdzono istotną zależność stężenia β₂M od klinicznej i serologicznej aktywności choroby ($p=0,01$, $H=11,14$) oraz istotną zależność stężenia FLC κ i FLC λ od klinicznej i serologicznej aktywności choroby: ($p=0,04$, $H=8,33$); ($p=0,001$, $H=15,52$). Istotną statystycznie korelację stwierdzono między delta β₂M a delta SLEDAI-2K ($p=0,01$, $R=0,42$). Istotną statystycznie korelację stwierdzono między delta FLC κ oraz delta FLC λ a delta anty-dsDNA: ($p=0,0008$, $R=0,53$); ($p=0,00002$, $R=0,64$).

Wnioski: Istnieją istotne zależności między stężeniem β₂M oraz FLC κ i λ a standardowymi klinicznymi i serologicznymi markerami aktywności TRU. Wzrost stężenia β₂M oraz FLC κ i λ prognozuje ryzyko wystąpienia określonych fenotypów TRU (z zapaleniem stawów i mięśni, zapaleniem naczyń bądź objawami hematologicznymi). Oznaczanie stężenia β₂M oraz FLC κ i λ może być przydatne w praktyce klinicznej w okresowej ocenie aktywności TRU.

KEY WORDS: beta-2 microglobulin, free light chains, activity, systemic lupus erythematosus

SŁOWA KLUCZOWE: beta2-mikroglobulina, łańcuchy lekkie, aktywność, toczeń rumieniowaty układowy



Ebetrexat, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. **Skład**: 1 ml zawiera 20 mg metotreksatu (w postaci metotreksatu disodowego) oraz 0,18 mmol/l sodu. **Wskazania**: Czynne RZS u dorosłych pacjentów. Wielostawowe postacie ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeśli leczenie NLPZ okazało się nieskuteczne. Ciężka, oporna na leczenie, prowadząca do nieprawidłowości łuszczyca, u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na inne rodzaje leczenia (tj. fototerapia, fotokemioterapia (PUVA), retinoidy) oraz ciężka łuszczyca stawowa (fuszycowe zapalenie stawów). **Dawkowanie i sposób podawania**: W leczeniu chorób reumatycznych lub skóry MTX podaje się raz w tygodniu. Niewłaściwe dawkowanie może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, włącznie ze zgonem; należy zapoznać się z ChPL. Lek powinien przepisywać lekarz z doświadczeniem w stosowaniu i wiedzy o MTX. **RZS**: początkowo 7,5 mg raz na tydzień sc., im. lub iv. Dawkę można zwiększać; nie należy stosować dawki >25 mg/tydzień. Dawki >20 mg/tydzień mogą wiązać się z nasileniem działania toksycznego, zwłaszcza z mielosupresją. Odpowiedź na leczenie występuje po upływie 4-8 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego działania dawkę stopniowo zmniejszać do najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej. **Dzieci i młodzież <16 lat z wielostawowymi postaciami młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS)**: zalecana dawka 10-15 mg/m²/tydzień. W przypadkach opornych dawkę można zwiększyć do 20 mg/m²/tydzień i częściowo kontrolować stan pacjenta. Lek podawać sc. i im. Pacjentów z MIZS kierować do poradni reumatologicznych specjalizujących się w leczeniu dzieci i młodzieży. Nie zaleca się stosowania u dzieci <3 lat. **Ciężkie postacie łuszczy i łuszcycowego zapalenia stawów**: na tydzień przed rozpoczęciem leczenia podać pozajelitowo 5-10 mg MTX w celu oceny idiosyncrasykicznych działań niepożądanych. Dawka początkowa: 7,5 mg raz na tydzień sc., im. lub iv. Dawkę zwiększać stopniowo, max. do 25 mg/tydzień. Dawki >20 mg/tydzień mogą wiązać się z nasileniem działania toksycznego, zwłaszcza z mielosupresją. Odpowiedź na leczenie występuje po upływie 2-6 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego działania dawkę należy stopniowo zmniejszać. **Zaburzenia czynności nerek**: lek stosować ostrożnie. U osób z Cl_{CR} 20-50 ml/min stosować 50% dawki należy, a przy Cl_{CR} <20 ml/min leku nie wolno podawać. Lek stosować bardzo ostrożnie (jeśli w ogóle) u osób z ciężkimi czynnymi lub przebiegłymi chorobami wątroby (patrz Przeciwwskazania). **Podeszły wiek**: rozważyć zmniejszenie dawki ze względu na osłabienie czynności wątroby i nerek i zmniejszenie zasobów kwasu foliowego. **Kumulacja płynów w trzeciej przestrzeni (wysięk opłucny, wodobrzusz)**: okres półtrwania może wydłużyć się nawet 4x; konieczne może być zmniejszenie dawki lub odstawienie MTX. Unikać kontaktu leku ze skórą i błonami śluzowymi. Podczas zmiany drogi podania z doustnej na parenteralną może być konieczne zmniejszenie dawki. Można rozważyć suplementację kwasu foliowego lub folinowego. **Przeciwwskazania**: Nadwrażliwość na metotreksat lub którykolwiek składnik leku. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy >5 mg/dl [85,5 μmol/l]). Nadużywanie alkoholu. Ciężkie zaburzenia czynności nerek (Cl_{CR} <20 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy >2 mg/dl). Choroby układu krwiotwórczego w wywiadzie (hipoplazja szpiku, leukopenia, trombocytopenia, znacząca niedokrwistość). Niedobory odporności. Ciężkie, ostre lub przewlekłe zakażenia, (tj. gruźlica i zakażenie HIV). Zapalenie lub owrożdżenie błony śluzowej jamy ustnej i rozpoznana czynna choroba złośliwa żołądka/dwunastnicy. Ciężka i karmienie piersią. Jednoczesne szczepienie żywym szczepionkami. **Ostrzeżenia i środki ostrożności**: pacjentów poinformować, że lek stosuje się raz w tygodniu. Notować przypadki zgonu, zwł. u osób w podeszłym wieku, w wyniku omyłkowego podawania codziennie tygodniowej dawki MTX. Monitorować, czy nie występują objawy działania toksycznego. Podczas leczenia MTX nie stosować dodatkowych leków o działaniu hepatotoksycznym, jeśli nie jest to konieczne i unikać lub ograniczyć spożycie alkoholu. W obecności czynników ryzyka (tj. zaburzenia czynności nerek, nawet graniczne) nie stosować MTX razem z NLPZ ze względu na możliwość nasilenia działania toksycznego. Opisano ciężkie działania niepożądane, włącznie ze zgonem, po zastosowaniu MTX razem z NLPZ. U osób z zaburzeniami czynności nerek istnieje ryzyko zwiększonego stężenia MTX w surowicy i ciężkich reakcji niepożądanych, tj. zaburzenia czynności nerek (aż do niewydolności). Stany powodujące odwodnienie (wymioty, biegunka, zapalenie jamy ustnej) mogą nasilić toksycność MTX. W takich wypadkach stosowanie MTX przerwać do czasu ustąpienia objawów. U pacjentów z patologiczną kumulacją płynu w jamach ciała („trzeciej przestrzeni”), np. z wodobrzuszem lub wysiękiem opłucnym, możliwe jest nieoczekiwane działanie toksyczne. Przed rozpoczęciem leczenia MTX u pacjentów z wysiękiem do opłucznej i otrzewnej należy dokonać drenażu. Zachować szczególną ostrożność u pacjentów z cukrzycą insulinozależną i z zaburzeniami czynności płuc. MTX może osłabiać odpowiedź na szczepienie i zaburzać wyniki badań immunologicznych. Podczas leczenia unikać stosowania żywych szczepionek. Opisano przypadki ospy krowiej u otrzymujących MTX pacjentów szczepionych przeciw ospie. MTX uaktywniał WZW typu B (również po odstawieniu leku) lub zaostrezenie zakażenia wątroby typu C, również zakończone zgonem. Szczególnej ostrożności wymagają utajone, przewlekłe zakażenia, tj. półpasiec lub gruźlica (ryzyko ucywnienia choroby). Podczas leczenia MTX mogą wystąpić zakażenia oportunistyczne, w tym pneumocystoza (z ryzykiem zgonu). Powikłania płucne, wysięk płucny, zapalenie pęcherzyków płucnych lub zapalenie płuc (w tym zapalenie płuc). Istnieje ryzyko ciężkich i sporadycznie zakończonych zgonem alergicznych reakcji skórnych, tj. zespół Stevensa-Johnsona i zespół Lyella. Podczas stosowania MTX może wystąpić nawrót zapalenia skóry wywołanego przez radioterapię lub oparzenie słoneczne („reakcja z przypomnienia”). Skórne zmiany łuszcycowe mogą się nasilić podczas napromieniania światłem UV i podawania MTX. Małe dawki MTX niebyły często powodowały rozwój chłoniaka złośliwego, ustępujących czasem po odstawieniu MTX (działanie niepotwierdzone w nowszym badaniu). Podawanie MTX iv. może spowodować ostre zapalenie mózgu i ostrą encefalopatię (z ryzykiem zgonu). MTX powoduje zaburzenia płodności oligospermie, zaburzenia cyklu miesiączkowego i brak miesiączkowania podczas leczenia lub krótko po jego zakończeniu. MTX działa embriotoksycznie, może powodować poronienie i występowanie wad wrodzonych. Zalecane badania/środki bezpieczeństwa: przed rozpoczęciem leczenia: pełna morfologia z rozsmazem i oznaczeniem liczby płytek, aktywność enzymów wątrobowych, stęż. bilirubiny i albuminy w surowicy, RTG klatki piersiowej i badania czynności nerek, serologiczne badanie zapalenia wątroby, wykluczenie gruźlicy (jeśli to konieczne). Podczas leczenia: (co tydzień przez pierwsze 2 tyg., potem co 2 tyg. przez miesiąc, następnie ≥1 raz na miesiąc przez 6 m-cy, następnie co 3 miesiące): badanie jamy ustnej i gardła w celu wykluczenia zmian na błonach śluzowych; pełna morfologia z rozsmazem i oznaczeniem liczby płytek, aktywność enzymów wątrobowych (w razie utrzymywania się zwiększonej aktywności rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwy w leczeniu), badanie czynności nerek/stężenia kreatyniny, wywiad w kierunku zaburzeń czynności płuc, ew. biopsja wątroby. Ze względu na ryzyko ciężkich lub prowadzących do zgonu działań toksycznych pacjentów trzeba poinformować o ryzyku, wcześniejszych objawach i środkach bezpieczeństwa, a także o konieczności natychmiastowego konsultowania się z lekarzem w razie wystąpienia objawów zatrucia i poddawania się regularnym badaniom. Unikać kontaktu MTX ze skórą i błonami śluzowymi. W razie zanieczyszczenia miejsca kontaktu należy przemyć dużą ilością wody. Jedna dawka leku zawiera <1 mmol (23 mg) sodu (zasadniczo „nie zawiera sodu”). **Działania niepożądane**: Bardzo często: utrata apetytu, nudności, wymioty, ból brzucha, zapalenie i owrożdżenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ALT, AspAT, fosfatazy zasadowej) i stężenia bilirubiny. Często: leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, ból głowy, zmęczenie, senność, parestezie, powikłania płucne spowodowane śródmiąższowym zapaleniem pęcherzyków płucnych lub zapaleniem tkanki płucnej oraz zgon związany z tymi powikłaniami, biegunka, wysypka, rumień, świąd. Niezbyt często: półpasiec, pojedyncze przypadki chłoniaka złośliwego, pancytopenia, agranulocytoza, zaburzenia krwiotwórcze, ciężkie reakcje alergiczne aż do wstrząsu anafilaktycznego, cukrzyca, depresja, porażenie połowicze, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, spłatanie, napady drgawek, leukoencefalopatia/encefalopatia (po podaniu pozajelitowym), zapalenie naczyń krwionośnych, zwłóknienie płuc, wysięk opłucny, owrożdżenie i krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenie trzustki, rozwój stłuszczenia, zwłóknienia i marskości wątroby, zmniejszenie stężenia albumin w surowicy, pokrzywka, uczulenie na światło, zwiększona pigmentacja skóry, utrata włosów, guzy pometotreksatowe, bolesność zmian łuszcycowych, ciężkie reakcje toksyczne, zapalenie spojówek, zapalenie skóry, zespół S-J, zespół Lyella, ból stawów, ból mięśni, osteoporoza, zapalenie i owrożdżenie pęcherza moczowego (może być z krwienicem), bolesne oddawanie moczu, wady wrodzone płodu, zapalenie i owrożdżenie błony śluzowej pochwy, po podaniu im. miejscowe działania niepożądane (uczucie pieczenia) lub uszkodzenie tkanki (powstanie jałowego ropnia, zanik tkanki tłuszczowej) w miejscu podania. Ciężka nefropatia i niewydolność nerek po podaniu dużych dawek we wskazaniach onkologicznych. Rzadko: posocznica, niedokrwistość megaloblastyczna, wahania nastroju, przemijające zaburzenia postrzegania, porażenie, zaburzenia mowy, w tym dysfagia i afazja, ciężkie zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie, zamglony obraz), ciężka dystopia o nieznanym podłożu, niedociśnienie tętnicze, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, zapalenie gardła, zatrzymanie oddychania, zapalenie jelit, smoliste stolce, zapalenie dziąseł, ostre zapalenie wątroby i toksyczne działanie na wątrobę, nasilenie zmian pigmentacyjnych paznokci, trądzik, wybroczyny, krwawe wydyle, rumień wielopostaciowy, rumieniowe wysypki skórne, złamania z przeciążenia, azotemia, poronienie, oligospermia, zaburzenia miesiączkowania. Bardzo rzadko: zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, zapalenie wątroby, ciężkie zahamowanie czynności szpiku, niedokrwistość aplastyczna, hipogammaglobulinemia, ból, osłabienie mięśni kończyn, zaburzenia smaku (metaliczny posmak), ostre jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, odczyn oponowy (porażenie, wymioty), zapalenie spojówek, zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponada osierdzia, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*, POCiP, asplenia, krwawe wymioty, ostra martwica wątroby, ostra zanokcica, czyraczność, teleangiektazja, białkomocz, śmierć płodu, zaburzenia oogenezy, spermatogenezy, zanik pępełu płciowego, impotencja, upławy, niepłodność, gorączka (nietypowe odczucia w obrębie czaszki, przemijająca utrata wzroku po podaniu dużych dawek we wskazaniach onkologicznych). Częstość nieznana: zakażenia oportunistyczne (również śmiertelne), zakończona zgonem posocznica, histoplazmoza i kryptokokozja, rozlane zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, zakażenia wywołane przez wirus cytomegalii, w tym zapalenie płuc, reaktywacja zapalenia wątroby typu B, zaostrezenie zapalenia wątroby typu C, limfadenopatia, choroby limfoproliferacyjne (częściowo odwracalne), eozynofilia i neutropenia, immunosupresja, gorączka, alergiczne zapalenie naczyń, niekaskazne zapalenie otrzewnej, niewydolność wątroby, zaburzenia gojenia się ran. Podejrzewane działania niepożądane należy zgłaszać za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych URPŁ (Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 49 21 301; faks: +48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl) lub podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny**: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, Mondseestrasse 11, A-4866 Unterach, Austria. **Pozwolenie Prezesa URPŁ**: 16034. Kategoria dostępności: lek wydawany na receptę. Pełna informacja o leku dostępna na życzenie w Sandoz Polska Sp. z o.o., 02-672 Warszawa, ul. Domaniewska 50 C, tel. 22 209 70 00, www.sandoz.pl. **Opłatność**: Detaliczna cena uzgodniona/kwota dopłaty dla świadczeniobiorcy (pacjenta) wynosi odpowiednio: Ebetrexat® 1 x 0,375 ml (7,5 mg) – 22,39 zł/3,20 zł, Ebetrexat® 4 x 0,375 ml (7,5 mg) – 89,55 zł/3,20 zł, Ebetrexat® 1 x 0,5 ml (10 mg) – 29,85 zł/3,20 zł, Ebetrexat® 4 x 0,5 ml (10 mg) – 119,40 zł/3,20 zł, Ebetrexat® 1 x 0,75 ml (15 mg) – 44,76 zł/3,20 zł, Ebetrexat® 4 x 0,75 ml (15 mg) – 179,09 zł/3,20 zł, Ebetrexat® 1 x 1 ml (20 mg) – 59,69 zł/3,20 zł, Ebetrexat® 4 x 1 ml (20 mg) – 238,81 zł/3,41 zł, Ebetrexat® 1 x 1,25 ml (25 mg) – 74,62 zł/3,20 zł, Ebetrexat® 4 x 1,25 ml (25 mg) – 298,50 zł/4,27 zł, Ebetrexat® 1 x 1,5 ml (30 mg) – 89,55 zł/3,20 zł, Ebetrexat® 4 x 1,5 ml (30 mg) – 358,14 zł/5,12 zł. Cena detaliczna uzgodniona i odpłatność dla świadczeniobiorcy (pacjenta) na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 r.



R/EBET/016/11-2017/1

EBETREXAT 02/17

- Josef S Smolen i wsp.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update, ARD Online First, published on March 17, 2017 as 10.1136/annrheumdis-2016-210715
- Makwana S, et al. Prefilled syringes: An innovation in parenteral packaging. Int J Pharm Investig 2011; 1: 200-206.
- Charakterystyka produktu Leczniczego Ebetrexat z dn. 29.05.2015 r.
- Żuk B, Księżopolska-Orlowska K. Ochrona stawów w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Czynności dnia codziennego. Reumatologia 2009; 47, 4: 193–201

SANDOZ A Novartis Division