

## 3

## Młodzieńcze zapalenie stawów o nieznanej etiologii (MIZS)

---

GRAŻYNA ODROWĄŻ-SYPNIEWSKA

### 3.1. Cechy kliniczne MIZS

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest rzadko występującą (80–100 zachorowań/100 tys. dzieci) przewlekłą chorobą charakteryzującą się utrzymującym się zapaleniem stawów, którego objawami są ból, obrzęk i ograniczenie ruchomości. Znane pod nazwą młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów to zespół sześciu jednostek cechujących się chorobą stawów o podłożu zapalnym występujących przed osiągnięciem 16. roku życia. Zalicza się do nich **dwa podtypy zapalenia wielostawowego** (zajętych jest co najmniej 5 stawów) zarówno RF-dodatnich, w których zazwyczaj przebieg choroby jest cięższy, jak i RF-ujemnych. Postać **wielostawowa serododatnia (RF+)** jest rzadka u dzieci (< 5% chorych). Odpowiada ona reumatoidalnemu zapaleniu stawów u dorosłych z obecnością RF. Postać ta charakteryzuje się początkowo zajęciem symetrycznym drobnych stawów rąk i stóp, a w dalszym przebiegu innych stawów; znacznie częściej dotyczy płci żeńskiej, zazwyczaj powyżej 10. roku życia. Jest to często ciężka postać zapalenia stawów. Postać **wielostawowa seroujemna (RF–)** dotyczy 15–20% chorych. Może występować w każdym wieku.

Ponadto do tej grupy zalicza się chorych z **zapaleniem niewielu stawów** (4 lub mniej). Postać z zajęciem niewielu stawów jest najczęstszą postacią MIZS (50% chorych) i charakteryzuje się w pierwszych 6 mie-

siącach choroby zapaleniem stawów bez utrzymujących się objawów ogólnych. Proces zapalny zazwyczaj dotyczy dużych stawów (np. kolanowych lub łokciowych) niesymetrycznie. Niekiedy zajęty jest tylko jeden staw (postać jednostawowa). Choroba zazwyczaj rozpoczyna się przed 6. rokiem życia i występuje częściej u dziewcząt. Przy właściwym leczeniu rokowanie jest zwykle pomyślne. Jednak u dziewcząt z objawami tej choroby i z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał ANA występuje zwiększone ryzyko przewlekłego zapalenia tęczówki oka. Jest to typowe u dzieci, a nieobserwowane u dorosłych. U części chorych może dojść do poważnego powikłania – zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka lub przewlekłego zapalenia tęczówki i ciała rzęskowego.

Inną jednostką jest **układowa choroba Stilla** cechująca się okresową wysoką gorączką, powiększeniem wątroby i śledziony, uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych, leukocytozą, zapaleniem opłucnej i osierdza i klasyczną drobnoplamistą różową wysypką skórą, występującą w czasie gorączki. Diagnostyka różnicowa w tym przypadku obejmuje toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie stawów kręgosłupa, zapalenie stawów o podłożu infekcyjnym, czerwienicę Henoch-Schoenleina, zespoły zapaleń naczyniowych, choroby zapalne jelit, białaczki, anemię sierpowatą i hemofilię.

**Zapalenie przyczepów ścięgniastych** struktur stawowych cechuje się tkliwością stawów krzyżowo-biodrowych, bólami kręgosłupa o charakterze zapalnym, obecnością antygenu zgodności tkankowej HLA-B27, zapaleniem błony naczyniowej oka, przemieszczaniem kręgow, chorobami zapalnymi jelit. Ta postać MIZS dotyczy zazwyczaj chłopców w wieku 7–8 lat. Najczęściej stan zapalny dotyczy nielicznych zazwyczaj dużych, stawów kończyn dolnych z zapaleniem przyczepów ścięgien i więzadeł. Głównym umiejscowieniem bólu są okolice kości piętowej. Czasem dochodzi do ostrego zapalenia naczyniówki oka, podobnie jak w postaci z zapaleniem niewielu stawów, ale z zaczerwienieniem, łzawieniem i nadwrażliwością na światło.

**Łuszczycowe zapalenie stawów** występuje na ogół u dzieci, które mają łuszczycę lub, u których występowała ona w rodzinie.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów nie jest chorobą dziedziczną, choć pewne czynniki genetyczne predysponują do jej występowania. Jest to choroba wieloczynnikowa będąca wynikiem predyspozycji genetycznej i wpływu czynników środowiskowych.

### 3.2. Cechy immunologiczne

Mechanizmy doprowadzające do rozwoju MIZS nie są do końca wyjaśnione. Uważa się, że przewlekłe zapalenie stawów wynika z nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej w związku z nieznanym defektem w układzie odpornościowym. Defekt ten, jak w przypadku innych chorób autoimmunizacyjnych, powoduje traktowanie własnych tkanek jako obce i niszczenie struktur stawowych.

### 3.3. Diagnostyka laboratoryjna

Warunkiem rozpoznania MIZS jest obecność utrzymującego się zapalenia stawów i staranne wykluczenie innych chorób w oparciu o wywiad, badania kliniczne i badania laboratoryjne. Należy wykonać badania podstawowe i serologiczne (tab. 3.1 i 3.2). Wskaźnikami aktywności stanu zapalnego są: **odczyn Biernackiego** i **białko C-reaktywne**, jednak są one bardziej przydatne w monitorowaniu leczenia. W badaniu **płynu stawowego** stwierdza się odczyn zapalny, stężenie glukozy w płynie może być obniżone, a liczba komórek niekoniecznie odzwierciedla aktywność procesu zapalnego w stawie.

Wśród badań serologicznych należy wykonać te na obecność **czynnika reumatoidalnego klasy IgM i IgA, przeciwciał przeciwjądrowych (ANA)** i **anty-CCP** oraz na obecność antygenu zgodności tkanekowej **HLA-B27**. Chorobie często towarzyszy subkliniczna hipotyreoza z obecnością **przeciwciał anty-peroksydazie tarczycowej** i **anty-tyreoglobulinowych**.

**Diagnostyka laboratoryjna młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów****Postać wielostawowa**

- **wartość OB i stężenie CRP** są bardzo znacznie podwyższone
- **morfologia krwi obwodowej**  
niedokrwistość (Hb, Ht, liczba krwinek czerwonych)  
niedobarwliwa  
liczba płytek krwi jest podwyższona  
liczba leukocytów jest prawidłowa/ podwyższona
- **białka surowicy**  
hipergammaglobulinemia
- **proteinuria**
- **badanie laboratoryjne płynu stawowego**

Wynik testu na obecność **RF IgG** jest dodatni u około 80% dzieci, natomiast **RF IgM** u 5–10% dzieci starszych z symetrycznym zapaleniem wielostawowym, dodatni wynik **ANA** u 25–40% chorych. Przeciwciała **anty-CCP** są obecne u 2–40% chorych.

Brak jest czynnika reumatoidalnego w klasie IgM, IgG, IgA. U młodych dziewcząt z zapaleniem nielicznych stawów i przewlekłym zapaleniem oczu istnieje tendencja do występowania **przeciwciał przeciwjądrowych (ANA)**. Antygen zgodności tkankowej **HLA-B27** jest obecny u ponad 80% pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgien towarzyszącym zapaleniu stawów. Występuje on też w populacji osób zdrowych (5–8%).

**Diagnostyka laboratoryjna młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów****Postać z zajęciem niewielu stawów**

- **wartość OB i stężenie CRP** są w normie lub nieznacznie podwyższone
- **morfologia krwi obwodowej**  
niedokrwistość (Hb, Ht, liczba krwinek czerwonych)  
niedobarwliwa  
liczba płytek krwi jest podwyższona  
liczba leukocytów jest prawidłowa/ podwyższona

- **białka surowicy**  
hipergammaglobulinemia
- **proteinuria**
- **badanie laboratoryjne płynu stawowego**

### Diagnostyka laboratoryjna młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

#### W układowej chorobie Still'a

- **wartość OB i stężenie CRP** są bardzo znacznie podwyższone
- **morfologia krwi obwodowej**  
niedokrwistość (Hb, Ht, liczba krwinek czerwonych)  
niedobarwliwa  
liczba płytek krwi jest podwyższona  
liczba leukocytów jest bardzo znacznie podwyższona, często  
> 20G/L  
(↑ granulocytów obojętnochłonnych)
- **białka surowicy**  
hipergammaglobulinemia
- **proteinuria**
- **badania immunochemiczne:** stężenie ferrytyny  
(prawidłowe lub ↑)
- **badanie laboratoryjne płynu stawowego**

Charakterystyczny jest **ujemny wynik** na obecność **RF** i przeciwciał **ANA**.

W celu oceny progresji choroby zaleca się, obok badania radiologicznego, oznaczać się wskaźniki degradacji chrząstki stawowej COMP wraz z badaniem przeciwciał anti-CCP, RF IgM/IgA. COMP jest markerem prognostycznym progresji destrukcji stawów, wykorzystywanym głównie w diagnostyce chorych z RZS. Jednak wykazano niższe stężenie tego białka także u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w porównaniu do grupy zdrowych. Ponadto zaobser-

wowano, że u chorych stężenie COMP koreluje odwrotnie ze stanem zapalnym stawów odzwierciedlonym poprzez wartość CRP i liczbę płytek krwi, a także tempem wzrostu dzieci w cm/rok.

Innym wskaźnikiem predykcyjnym destrukcji stawów i ciężkości choroby jest **surwiwina**, białko o działaniu anti-apoptocycznym. Obecność tego białka wykazano u 17% chorych z postacią wielostawową choroby. Interesujące jest, iż stężenie surwiwiny nie korelowało z markerami zapalenia (IL-6, SAA), ani z markerami degradacji chrząstki stawowej (COMP). Sugeruje się, że oznaczenie stężenia surwiwiny może służyć w celu wyselekcjonowania chorych do intensywnego leczenia farmakologicznego.

Stosowane w leczeniu niesteroidowe leki przeciwzapalne: prednizon, sulfasalazyna, hydroksychlorochinon i metotreksat oraz inhibitory TNF- $\alpha$  są skuteczne i dość bezpieczne, konieczne są jednak długotrwałe obserwacje dla oceny ewentualnych odległych niepożądanych skutków. Glikokortykosteroidy mają silne działanie przeciwzapalne, ale ich długotrwałe stosowanie wywołuje objawy niepożądane w postaci zaburzeń metabolizmu tkanki kostnej. W zależności od rodzaju leczenia należy w ramach badań okresowych należy wykonać: **morfologię krwi** (możliwa leukopenia po stosowaniu salazopiryny), oznaczyć **transaminazy** (możliwy dwukrotny wzrost aktywności ALT, rzadziej AST), wykonać **badanie moczu**. Czasami niezbędna jest biochemiczna ocena metabolizmu tkanki kostnej poprzez **oznaczenie biomarkerów resorpcji** (np.: C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I) **i/lub kościotworzenia** (osteokalcyne, izoenzym kostny fosfatazy alkalicznej) we krwi.

Wspomniane powyżej białko COMP może służyć jako jak wskaźnik efektywności leczenia. Po zastosowaniu terapii biologicznej z przeciwciałem anti-receptorowi dla IL-6 (tocilizumab) u młodzieży poniżej 16. roku życia w fazie remisji choroby obserwowano wzrost stężenia tego białka.

## Piśmiennictwo

1. Syversen S.W., Goll G.L., van der Heijde D. i wsp.: Cartilage and bone biomarkers in rheumatoid arthritis: prediction of 10-year radiographic progression. *J. Rheumatol.*, 2009, 36, 266–272.

2. Zimmermann-Górska I., Białkowska-Puszczewicz G., Puszczewicz M.: Atlas płynu stawowego. PZWL Warszawa, 1995.
3. Gilliam B.E., Chauhan A.K., Low J.M. i wsp.: Measurement of biomarkers in juvenile idiopathic arthritis patients and their significant association with disease severity: a comparative study. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2008, 26, 492–497.
4. Bjornhart B., Juul A., Nielsen S. i wsp.: Cartilage oligomeric matrix protein in patients with juvenile idiopathic arthritis: relation to growth velocity and disease activity. *J. Rheumatol.* 2009, 36, 1749–1754.
5. Galeotti L., Adrian K., Berg S. i wsp.: Circulating survivin indicates severe course of juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2008, 26, 373–378.
6. Kocharla L., Taylor J., Weiler T. i wsp.: Monitoring methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.*, 2009, 36, 2813–2818.