

Forum **REUMATOLOGICZNE**

OFICJALNE CZASOPISMO EDUKACYJNE POLSKIEGO TOWARZYSTWA REUMATOLOGICZNEGO



Skuteczność i bezpieczeństwo leflunomidu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów

Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis

Dorota Sikorska, Iwona Żychowska, Włodzimierz Samborski

Znaczenie witaminy D w układowych chorobach tkanki łącznej

Importance of vitamin D in systemic connective tissue diseases

Bogna Grygiel-Górniak, Adam Thiem, Włodzimierz Samborski

Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej związany z leczeniem antagonistami TNF- α

Inflammatory reconstruction immune syndrome associated with therapy with TNF- α inhibitors

Eugeniusz J. Kucharz, Aleksandra Rybicka

Historia diagnostyki i leczenia tocznia rumieniowatego układowego

History of diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus

Wiktor Schmidt, Katarzyna Pawlak-Buś, Piotr Leszczyński

Trudności diagnostyczne u dziecka z zaburzeniem rozwoju ruchowego — opis przypadku i naturalnego przebiegu choroby

Diagnostic difficulties in a child with motor developmental disorder: A case report and the natural course of the disease

Karol Żywczak, Zbigniew Żuber

Efektywność masażu klasycznego u chorych z zeszczywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa

Efficiency of classic massage in Ankylose Spondylitis

Agnieszka Krawczyk-Wasielewska, Sara Ruskowiak, Przemysław Kecmer, Przemysław Daroszewski, Włodzimierz Samborski



dla lekarzy



dla pacjentów



dla studentów

Ogromna oferta wydawnicza obejmująca pozycje skierowane do lekarzy i pacjentów, książki autorów polskich i zagranicznych z dziedziny medycyny jest dostępna w jednym miejscu — księgarni internetowej IKAMED!



książki



czasopisma



e-booki



**rabaty dla
stałych klientów**



sprzęt medyczny



**książki sprowadzane
na zamówienie**

**Zapraszamy do zapoznania się
z ofertą IKAMED już teraz!**

www.ikamed.pl

REDAKCJA**Redaktor Naczelny:**

prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski (Poznań)

Zastępca Redaktora Naczelnego:

prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko (Szczecin)

Sekretarz redakcji:

prof. dr hab. n. med. Piotr Leszczyński (Poznań)

dr n. med. Katarzyna Pawlak-Buś (Poznań)

dr hab. n. med. Dorota Sikorska (Poznań)

REDAKTORZY DZIAŁÓW**Reumatoidalne zapalenie stawów:**

prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko (Szczecin)

prof. dr hab. n. med. Sławomir Jeka (Bydgoszcz)

Spondyloartropatie:

dr hab. n. med. Mariusz Korkosz, prof. UJ (Kraków)

dr hab. n. med. Bogdan Batko, prof. KA AFM (Kraków)

Choroby układowe tkanki łącznej:

prof. dr hab. n. med. Stanisław Sierakowski (Białystok)

prof. dr hab. n. med. Piotr Leszczyński (Poznań)

Choroby wywołane przez kryształki:

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski (Gdańsk)

dr n. med. Żaneta Smoleńska (Gdańsk)

Choroby metaboliczne kości:

prof. dr hab. n. med. Piotr Leszczyński (Poznań)

dr hab. n. med. Mariusz Korkosz, prof. UJ (Kraków)

Choroba zwyrodnieniowa stawów i zespoły bólowe tkanek miękkich:

prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski (Poznań)

dr n. med. Wojciech Romanowski (Śrem)

Choroby reumatyczne wieku rozwojowego:

prof. dr hab. n. med. Elżbieta Smolewska (Łódź)

dr hab. n. med. Zbigniew Żuber, prof. KA AFM (Kraków)

Diagnostyka obrazowa chorób reumatycznych:

prof. dr hab. n. med. Sławomir Jeka (Bydgoszcz)

dr hab. n. med. Mariusz Korkosz, prof. UJ (Kraków)

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji.**Forum Reumatologiczne** (ISSN: 2450-3088, e-ISSN: 2451-1145)

jest czasopismem wydawanym

cztery razy w roku przez VM Media Sp. z o.o. VM Group sp.k.

ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, tel.: 58 320 94 94

faks: 58 320 94 60; e-mail: viamedica@viamedica.pl; www.viamedica.pl

Wersja elektroniczna czasopisma znajduje się na stronie:

https://journals.viamedica.pl/forum_reumatologiczne**Adres Redakcji:**

Katedra i Klinika Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski,

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. 28 Czerwca 1956 r. nr 135/14, 61–545 Poznań

tel./faks: 61 831 02 44

Prenumerata:

W 2021 roku cena dla instytucji z Polski wynosi 150 zł za prenumeratę elektroniczną.

Dla odbiorców indywidualnych z Polski cena wynosi 75 zł za prenumeratę elektroniczną.

tel.: 58 320 94 94, e-mail: prenumerata@viamedica.pl

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przesyłać na konto:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

Fortis Bank Polska SA Oddz. Gdańsk

nr konta: 24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Zamówienia drogą elektroniczną:

https://journals.viamedica.pl/forum_reumatologiczne**Polityka zdrowotna i lekowa w reumatologii:**

dr n. med. Marcin Stajszyk (Ustroń)

dr n. med. Wojciech Romanowski (Śrem)

prof. dr hab. n. o zdrowiu Ewa Mojs (Poznań)

Redaktor prowadzący:

Olga Hollek (Gdańsk)

RADA NAUKOWA**Przewodniczący:**

Prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Kucharz (Katowice)

Członkowie:

dr hab. n. med. Bogdan Batko, prof. KA AFM (Kraków)

prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski (Wrocław)

prof. dr hab. n. med. Ewa Bryl (Gdańsk)

prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko (Szczecin)

dr hab. n. med. Bogna Grygiel-Górniak (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Sławomir Jeka (Bydgoszcz)

dr hab. n. med. Jacek Kaczmarczyk, prof. UM (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Jerzy Konstantynowicz (Białystok)

dr hab. n. med. Mariusz Korkosz, prof. UJ (Kraków)

prof. dr hab. n. med. Przemysław Kotyla (Katowice)

prof. dr hab. n. med. Otylia Kowal-Bielecka (Białystok)

dr hab. n. med. Magdalena Krajewska-Włodarczyk (Olsztyn)

dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska, prof. NIGRiR (Warszawa)

prof. dr hab. n. med. Anna Kuryliszyn-Moskal (Białystok)

prof. dr hab. n. med. Piotr Leszczyński (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Maria Majdan (Lublin)

prof. dr hab. n. o zdrowiu Ewa Mojs (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Andrzej Nowakowski (Poznań)

dr hab. n. med. Marzena Olesińska, prof. NIGRiR (Warszawa)

prof. dr hab. n. med. Wojciech Pluskiewicz (Katowice)

prof. dr hab. n. med. Leszek Romanowski (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Lidia Rutkowska-Sak (Warszawa)

prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Stanisław Sierakowski (Białystok)

dr hab. n. med. Dorota Sikorska (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Elżbieta Smolewska (Łódź)

prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Wiktorowicz (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Piotr Wiland (Wrocław)

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski (Gdańsk)

prof. dr hab. n. med. Irena Zimmermann-Górska (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba (Poznań)

dr hab. n. med. Zbigniew Żuber, prof. KA AFM (Kraków)

Reklamy:

Należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica

Dział Sprzedaży Korporacyjnej

ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk

tel.: 58 320 94 94

e-mail: dsk@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Forum Reumatologiczne jest indeksowane w: Ariantia, Cross Ref, EBSCO, Główna Biblioteka Lekarska, Google Scholar, Index Copernicus, Polska Bibliografia Naukowa, Ulrich's Periodicals Directory

Nota prawna: https://journals.viamedica.pl/forum_reumatologiczne/about/legalNote
Zasady edycji i wytyczne dla autorów zamieszczono na stronie internetowej pisma https://journals.viamedica.pl/forum_reumatologiczne





**Od ponad 25 lat aktywnie uczestniczymy
w rozwoju nauki i edukacji medycznej**



wydajemy ponad 1200
publikacji oraz broszur



wydajemy
ponad 40 czasopism



organizujemy ponad
180 konferencji rocznie



udostępniamy ponad
8000 godzin filmów edukacyjnych



prowadzimy ponad
40 serwisów internetowych

**Zapraszamy do zapoznania się z różnorodną ofertą produktów
proponowanych przez Via Medica już teraz!**

www.viamedica.pl

Znajdź nas na



PRACE POGLĄDOWE

Skuteczność i bezpieczeństwo leflunomidu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis Dorota Sikorska, Iwona Żychowska, Włodzimierz Samborski	49
Znaczenie witaminy D w układowych chorobach tkanki łącznej Importance of vitamin D in systemic connective tissue diseases Bogna Grygiel-Górniak, Adam Thiem, Włodzimierz Samborski.....	55
Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej związany z leczeniem antagonistami TNF-α Inflammatory reconstruction immune syndrome associated with therapy with TNF-α inhibitors Eugeniusz J. Kucharz, Aleksandra Rybicka	65
Historia diagnostyki i leczenia toczenia rumieniowatego układowego History of diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus Wiktor Schmidt, Katarzyna Pawlak-Buś, Piotr Leszczyński.....	71

PRZYPADKI KLINICZNE

Trudności diagnostyczne u dziecka z zaburzeniem rozwoju ruchowego — opis przypadku i naturalnego przebiegu choroby Diagnostic difficulties in a child with motor developmental disorder: A case report and the natural course of the disease Karol Żywczak, Zbigniew Żuber	78
Efektywność masażu klasycznego u chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa Efficiency of classic massage in Ankylose Spondylitis Agnieszka Krawczyk-Wasielewska, Sara Ruskowiak, Przemysław Keczmer, Przemysław Daroszewski, Włodzimierz Samborski ...	86

Słowo od Redakcji

Jesteśmy po reaktywowanej Konferencji poświęconej między innymi kwartalnikowi „Forum Reumatologiczne”. Spotkanie miało charakter hybrydowy. Miejmy nadzieję, że zbliżający się XXIV Kongres Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego będzie miał formę zbliżoną do normalnej. Oby.

Tymczasem w numerze 2 ciekawe prace na ciągle aktualny temat roli witaminy D3 w układ owych chorobach tkanki łącznej przygotowany pod nadzorem dr hab. Bogny Grygiel-Górniak. W innej, ciekawej pracy pochodzącej z ośrodka poznańskiego Autorzy przedstawili historię diagnostyki w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego. Z ośrodka katowickiego mamy natomiast publikację przybliżającą potencjalne konsekwencje wynikające z terapii antagonistami TNF- α . Jak zwykle ciekawy przypadek pediatryczny przygotował zespół prof. Zbigniewa Żubera. Skład numeru uzupełniają poznańskie prace przypominające o roli leflunomidu w leczeniu RZS oraz zagadnienia z zakresu fizjoterapii ZZSK.

Przyjemnej wakacyjnej lektury



Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski
Redaktor Naczelny



Dorota Sikorska, Iwona Żychowska, Włodzimierz Samborski

Katedra i Klinika Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Skuteczność i bezpieczeństwo leflunomidu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów

Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis

STRESZCZENIE

Celem leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów jest szybkie i trwale ograniczenie procesu zapalnego, co nie dopuszcza do rozwoju zmian stawowych i poprawia komfort życia pacjentów, ale także zapobiega rozwojowi poważnych powikłań (także narządowych). Obecnie mamy do dyspozycji wiele leków znajdujących zastosowanie w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. Jednak, według aktualnych zaleceń EULAR, lekami pierwszego wyboru nadal pozostają klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby, do których należy leflunomid.

Leflunomid znalazł zastosowanie w reumatologii z uwagi na jego właściwości immunomodulujące i immunosupresyjne. Zasadniczym celem działania leflunomidu są aktywowane limfocyty T, które do intensywnej proliferacji wymagają wielokrotnie zwiększonej puli

nukleotydów pirymidynowych, powstających na szlaku *de novo*. Leflunomid hamuje więc ich proliferację i ekspansję. W badaniach porównawczych wykazano, że leflunomid jest równie skuteczny w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów w porównaniu z metotreksatem, sulfasalazyną, a nawet rituksymabem.

Jak praktycznie każdy lek, także leflunomid wykazuje pewne działania niepożądane. Działania niepożądane po leflunomidzie występują zwykle w ciągu pierwszych 1–3 miesięcy terapii. Rzadko są one jednak na tyle poważne, aby wymagały odstawienia leku. Najczęściej zalecaną dawką leku jest 20 mg/dobę, jednak u części chorych konieczna jest redukcja dawki nawet do 10 mg/dobę, co pozwala na zapewnienie większego profilu bezpieczeństwa terapii.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 2: 49–54

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów; leki modyfikujące przebieg choroby; leflunomid

WSTĘP

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, układową chorobą tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, charakteryzującą się zapaleniem stawów z uszkodzeniem chrząstki stawowej i kości oraz występowaniem zmian pozastawowych, które prowadzą do inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Charakteryzuje się przeważnie symetrycznym zapaleniem drobnych stawów rąk i stóp, z towarzyszącym bólem i uczuciem sztywności porannej, co powoduje istotne ograniczenie w codziennym funkcjonowaniu. W przebiegu RZS mogą tak-

że wystąpić objawy ogólne, takie jak: gorączka, stany podgorączkowe, utrata masy ciała, ogólne osłabienie i przewlekłe zmęczenie. Choroba może także doprowadzić do uszkodzenia narządów wewnętrznych (nerek, serca, płuc), prowadząc do poważnych odległych powikłań [1, 2].

Za rozwój RZS odpowiada wiele czynników, takich jak uwarunkowania genetyczne, czy wpływ czynników środowiskowych. Szacuje się, że wpływ genów na ryzyko zachorowania na RZS wynosi około 50–60%. W Europie u około 50% chorych na RZS występują 2 geny: *HLA-DRB1* i *PTPN2* [3]. Ocena wpły-

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Dorota Sikorska
Katedra i Klinika Reumatologii,
Rehabilitacji i Chorób
Wewnętrznych,
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
e-mail: dorota_s8@wp.pl

wu czynników środowiskowych na ryzyko zachorowania na RZS jest bardzo skomplikowana. Czynniki te mogą oddziaływać na organizm na wiele lat przed diagnozą choroby, co ogranicza możliwość ich identyfikacji. W ostatnich latach szczególną uwagę przypisuje się paleniu tytoniu oraz czynnikom infekcyjnym (np. zakażeniem *Porphyromonas gingivalis*). Jednak etiologia RZS nie została dotychczas jednoznacznie poznana [4].

Częstość występowania RZS w krajach wysoko rozwiniętych szacuje się na poziomie od 0,5% do 1,0% populacji ogólnej, w zależności od źródła. Podobnie jak w przypadku chorobowości, dane dotyczące wskaźników zapadalności oraz umieralności w wyniku RZS nie są spójne. Ryzyko choroby jest około 3-krotnie wyższe w grupie kobiet niż mężczyzn, a szczyt zachorowania przypada na 4–5. dekadę życia. W przypadku analizy umieralności z powodu RZS, poważny problem stanowi określenie bezpośredniego wpływu RZS. Wynika to z faktu występowania wielu chorób współistniejących, które są powiązane z RZS, a jednocześnie są częstą przyczyną zgonów (np. choroby układu sercowo-naczyniowego) [2]. Niestety, nie ma bezpośrednich danych z Polski, ale ocenia się, że w naszym kraju nawet 400 tysięcy osób może być zagrożonych niepełnosprawnością, inwalidztwem lub przedwczesnym zgonem z powodu RZS [5].

LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW

Celem terapii RZS jest szybkie i trwałe ograniczenie procesu zapalnego, co nie dopuszcza do rozwoju zmian stawowych i poprawia komfort życia pacjentów, ale także zapobiega rozwojowi późnych powikłań (także narządowych), prowadzących do niepełnosprawności i przedwczesnej śmierci. Leki stosowane w RZS można podzielić na mające działanie przeciwzapalne i łagodzące objawy choroby (np. glikokortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne [NLPZ]) oraz powstrzymujące rozwój zmian strukturalnych i narządowych leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh). Jednak tylko LMPCh zapewniają odpowiednie leczenie i to one zmieniły rokowanie chorych na RZS [6].

Za pierwszy LMPCh można uznać sole złota, które do terapii RZS wprowadził Jacques Forestier w 1929 roku. Wraz z postępem farmakoterapii, gdy pojawiały się inne, nowoczesne leki, sole złota straciły swoje znaczenie,

z uwagi na działania niepożądane. Kolejnym lekiem, który zrewolucjonizował reumatologię, był metotreksat. Historia stosowania metotreksatu sięga lat 50. XX wieku. Pierwsze zastosowania metotreksatu miały miejsce u pacjentów z chorobami nowotworowymi, a dopiero później w reumatologii, pozostając podstawowym lekiem w terapii RZS. Kolejne lata przynosiły nowe odkrycia. Leflunomid wprowadzono do terapii chorób reumatycznych w 1998 roku, najpierw w Stanach Zjednoczonych, a rok później w Europie. W Polsce wprowadzono go do użycia w 2004 roku, ale dopiero od 2010 roku znajduje się na liście leków refundowanych. Od tamtej pory jest często stosowany przez reumatologów. Mimo że w XXI wieku nastąpiła era leczenia biologicznego, to jednak nie zmniejszyło to udziału i znaczenia wcześniej stosowanych LMPCh [7].

Obecnie mamy do dyspozycji wiele leków znajdujących zastosowanie w terapii RZS. Leki modyfikujące przebieg choroby możemy podzielić na podgrupy:

— syntetyczne:

- konwencjonalne syntetyczne (ksLMPCh): metotreksat (MTX), leflunomid, sulfasalazyna, chlorochina, hydroksychlorochina;
- celowane syntetyczne (csLMPCh): inhibitory kinaz janusowych (JAK; tofacytynib, baricytynib, upadacytynib);

— biologiczne (bLMPCh):

- oryginalne (boLMPCh): inhibitory czynnika martwicy nowotworów (TNF- α [*tumor necrosis factor α*]; adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliksymab), abatacept, rytuksymab, inhibitory interleukiny 6 (IL-6; tocilizumab, klazakizumab, sarilumab i sirukumab);
- biopodobne LMPCh (bpLMPCh) odpowiadające konkretnym lekom biologicznym.

Mimo pojawiania się kolejnych grup leków, nadal lekami pierwszego wyboru pozostają klasyczne syntetyczne LMPCh. Jednym z takich leków jest leflunomid [6].

MECHANIZM DZIAŁANIA LEFLUNOMIDU

Leflunomid znalazł zastosowanie w reumatologii z uwagi na jego właściwości immunomodulujące i immunosupresyjne. Choć tak naprawdę jest to pewien skrót myślowy. Leflunomid jest nieaktywnym pro-lekiem, który jest szybko i prawie całkowicie metabolizowany

(w trakcie metabolizmu pierwszego przejścia zachodzącego w ścianie jelit i w wątrobie) do aktywnego metabolitu — A771726. To właśnie A771726 (czynny metabolit leflunomidu) powoduje wybiórcze zablokowanie syntezy *de novo* pirymidyn przez hamowanie aktywności enzymu dehydrogenazy dihydroorotanowej (DHODH).

Zasadniczym celem działania leflunomidu są aktywowane limfocyty T, które do intensywnej proliferacji wymagają wielokrotnie zwiększonej puli nukleotydów pirymidynowych, powstających na szlaku *de novo*. Leflunomid hamuje więc ich proliferację i ekspansję. W tym samym mechanizmie leflunomid, choć w mniejszym stopniu, hamuje także proliferację innych komórek: monocytów/makrofagów oraz limfocytów B. Inne prawdopodobne mechanizmy działania leflunomidu obejmują: hamowanie aktywności czynnika jądrowego κ B (NF κ B, *nuclear factor* κ B), hamowanie ekspresji cząsteczek adhezyjnych, upośledzenie chemotaksji granulocytów obojętnochłonnych czy zmniejszenie produkcji wolnych rodników tlenowych [8, 9].

Wielokierunkowy mechanizm działania leflunomidu sprawił, że oprócz reumatologii, znajduje on miejsce również w innych dziedzinach medycyny. Dzięki właściwościom przeciwwirusowym, znalazł zastosowanie w transplantologii — w terapii zakażenia wirusem BK u chorych po przeszczepach narządowych [10]. Prawdopodobnie może mieć także korzystne działanie na przebieg infekcji wirusem grypy czy SARS-CoV2, hamując rozwój „burzy cytokinowej” [11–13]. Rozpatruje się również potencjał przeciwaproliferacyjny leflunomidu w onkologii — w kontekście terapii chorób nowotworowych, zwłaszcza u chorych, którzy wymagają stałego leczenia immunosupresyjnego [14]. Wydaje się również, że leflunomid (poprzez zwiększanie wrażliwości receptorów insulinowych) może wpływać korzystnie na zaburzenia metaboliczne u chorych z insulinoopornością i cukrzycą, co byłoby bardzo korzystne z uwagi na częste współwystępowanie takich zaburzeń u pacjentów z chorobami reumatycznymi [15].

ZASTOSOWANIE LEFLUNOMIDU W TERAPII REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW

Aktualne wytyczne europejskie (EULAR, *European League Against Rheumatism*), zalecają leflunomid jako jeden z klasycznych, syntetycznych LMPCh w terapii RZS. W lecze-

niu pierwszego rzutu nadal rekomendowane jest stosowanie metotreksatu z uwagi na jego skuteczność, bezpieczeństwo, możliwość indywidualizacji dawki, drogi podania, a także niski koszt. Natomiast u chorych z przeciwwskazaniami do metotreksatu lub objawami jego wczesnej nietolerancji, EULAR zaleca zastosowanie innego ksMPCh, na przykład leflunomidu. Podobnie u pacjentów, u których nie stwierdzono remisji lub niskiej aktywności choroby po zastosowaniu metotreksatu, rekomendowany jest wybór kolejnego konwencjonalnego LMPCh, na przykład leflunomidu lub wdrożenie terapii skojarzonej dwóch LMPCh, gdzie także można zastosować leflunomid.

W badaniach porównawczych wykazano, że leflunomid jest równie skuteczny w terapii RZS w porównaniu z metotreksatem [16, 17], a niektóre badania wskazują nawet na przewagę leflunomidu [18]. Podobną skuteczność wykazano także przy porównaniu leflunomidu z sulfasalazyną [19], a nawet rituksymabem [20]. W szczególnych przypadkach można rozważyć łączne stosowanie metotreksatu i leflunomidu jako skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną [21]. Korzystne może być także połączenie leflunomidu z biologicznymi LMPCh, zwłaszcza z rituksymabem [22]. Leflunomid daje więc duże możliwości terapeutyczne w monoterapii i politerapii, zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia RZS.

Obecnie najczęściej zalecaną i stosowaną dawką leflunomidu jest 20 mg/dobę. Jednak poglądy dotyczące dawkowania leflunomidu ulegały zmianom na przestrzeni lat, wykazując tendencję do stopniowego obniżania stosowanej dawki leku. Coraz częściej odchodzi się już od zalecanej kiedyś dawki nasycającej 100 mg/dobę i zaleca się od razu rozpoczęcie terapii od dawki docelowej 20 mg/dobę, co prawdopodobnie zmniejsza ryzyko rozwoju działań niepożądanych, pozwalając jednocześnie na uzyskanie zamierzonego efektu [23, 24]. W ostatnich latach dyskutuje się nawet nad zmniejszeniem dawki leflunomidu do 50–100 mg/tydzień [25, 26], choć nie wszystkie badania potwierdzają równoważność tak małych dawek leflunomidu [27]. Wydaje się, że maksymalne prawdopodobieństwo sukcesu klinicznego oraz jednocześnie największe bezpieczeństwo terapii można uzyskać, wybierając dawkę, która utrzymuje docelowe stężenie leku w surowicy na poziomie około 13 mg/l. Najczęściej zalecaną dawką, pozwalającą utrzymać powyższe stężenie leku, jest 20 mg/dobę, jednak u części chorych koniecz-

na jest redukcja dawki nawet do 10 mg/dobę [28]. Mniejsza dawka leku wskazana jest u pacjentów z upośledzeniem funkcji wątroby i nerek, a także pacjentów starszych, obciążonych licznymi chorobami współistniejącymi (m.in. nadciśnieniem tętniczym) czy pacjentów z bardzo niską masą ciała. Zmniejszenie stosowanej docelowej dawki leku do 10 mg/dobę wydaje się również celowe w przypadku politerapii. Redukcję dawki leku można także brać pod uwagę u chorych z długotrwałą remisją i bez obecności czynników niekorzystnych rokowniczo [29].

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA LEFLUNOMIDU

Jak praktycznie każdy lek, także leflunomid wykazuje pewne działania niepożądane. W wieloletnich obserwacjach epidemiologicznych wykazano zgodność profilu bezpieczeństwa leflunomidu z danymi pochodzącymi z badań klinicznych. Profil bezpieczeństwa leflunomidu jest porównywalny z innymi LMPCh. Na podstawie wyników badań klinicznych stwierdzono że u chorych na RZS nie obserwuje się istotnych różnic w częstości występowania poważnych działań niepożądanych podczas leczenia leflunomidem, metotreksatem czy sulfasalazyną. Uznano, że leflunomid jako LMPCh w terapii RZS charakteryzuje się pozytywnym wskaźnikiem korzyści/ryzyko leczenia [30].

Działania niepożądane po leflunomidzie występują zwykle w ciągu pierwszych 1–3 miesięcy leczenia. Rzadko są one jednak na tyle poważne, aby wymagały odstawienia leku. Spośród objawów niepożądanych, które spowodowały przerwanie terapii leflunomidem w pierwszym roku leczenia, najczęściej opisywano: zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, nudności, biegunkę i wypadanie włosów. Podczas dłuższej terapii przyczynami przerwania leczenia leflunomidem były zazwyczaj: nadciśnienie tętnicze, wysypka skórna i wypadanie włosów. Leflunomid może powodować także inne, nieco rzadziej występujące działania niepożądane, takie jak: leukopenia, parastezje, ból i zawroty głowy, zaburzenia dotyczące błony śluzowej jamy ustnej (np. aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej), zmiany skórne (suchość skóry, świąd, wyprysk, wysypka), zapalenia pochewek ścięgnistych, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK), jadłowstręt, zmniejszenie masy ciała (zazwyczaj nieznaczne), osłabienie, lekkie reakcje alergiczne. Z uwagi na możliwość występowania działań niepożądanych,

wszyscy pacjenci w trakcie leczenia leflunomidem wymagają badań kontrolnych wraz z oceną funkcji wątroby i morfologii krwi obwodowej, zwłaszcza w okresie pierwszych 6 miesięcy terapii [31].

Co ważne, czynny metabolit leflunomidu ma bardzo długi okres półtrwania. W związku z tym, ciężkie działania niepożądane (np. uszkodzenie wątroby, toksyczne działanie na układ krwiotwórczy lub reakcje alergiczne) mogą wystąpić nawet po zaprzestaniu leczenia. A w razie wystąpienia takich działań lub gdy z jakiegokolwiek przyczyny konieczne jest szybkie usunięcie A771726 z organizmu, konieczna jest procedura tak zwanego „wypłukiwania” metabolitu leku [32].

PODSUMOWANIE

Obecnie w terapii RZS do dyspozycji jest wiele leków o różnych mechanizmach działania. Jednak według aktualnych zaleceń EULAR, lekami pierwszego wyboru nadal pozostają klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby, do których należy leflunomid. Zasadniczym celem działania leflunomidu są aktywowane limfocyty T, które do intensywnej proliferacji wymagają wielokrotnie zwiększonej puli nukleotydów pirymidynowych, powstających na szlaku *de novo*. Leflunomid hamuje więc ich proliferację i ekspansję. Dodatkowo wykazuje także inne właściwości immunosupresyjne i immunomodulujące, co znajduje zastosowanie także w innych dziedzinach medycyny. Jak praktycznie każdy lek, także leflunomid wykazuje pewne działania niepożądane. Działania niepożądane po leflunomidzie występują zwykle na początku terapii. Rzadko są one jednak na tyle poważne, aby wymagały odstawienia leku. Wydaje się, że różnorodność stosowanych dawek leflunomidu może w jakimś stopniu zwiększyć profil bezpieczeństwa terapii. Zmniejszenie stosowanej docelowej dawki leflunomidu nawet do 10 mg/dobę wskazane jest u pacjentów z upośledzeniem funkcji wątroby i nerek, a także pacjentów starszych, obciążonych licznymi chorobami współistniejącymi (m.in. nadciśnieniem tętniczym) czy pacjentów z bardzo niską masą ciała. Redukcja dawki leku wydaje się również celowa w przypadku politerapii.

FINANSOWANIE

Artykuł sponsorowany przez firmę ZENTIVA POLSKA Sp. z o.o. Sponsor nie miał wpływu na treść manuskryptu.

ABSTRACT

The aim of rheumatoid arthritis treatment is to quickly and permanently reduce the inflammatory process, which prevents the development of joint lesions and improves the patients' quality of life, as well as prevents the development of serious complications (including organ complications). Currently, we have a number of drugs that are used in the treatment of rheumatoid arthritis. However, according to the current EULAR recommendations, the classic synthetic disease modifying antirheumatic drugs, such as leflunomide, remain the drugs of first choice.

Leflunomide has found application in rheumatology due to its immunomodulatory and immunosuppressive properties. The main target of leflunomide action are activated T lymphocytes, which require a multi-

plied number of de novo pyrimidine nucleotides for their intensive proliferation. Leflunomide therefore inhibits their proliferation and expansion. In comparative studies, leflunomide has been shown to be as effective in the treatment of rheumatoid arthritis as methotrexate, sulfasalazine and even rituximab.

Like all drugs, leflunomide also has some side effects. Side effects with leflunomide usually occur within the first 1-3 months of therapy. However, they are rarely severe enough to require drug discontinuation. The most frequently recommended dose of the drug is 20 mg / day, but in some patients it is necessary to reduce the dose even 10 mg / day, which allows for a greater safety profile of the therapy.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 2: 49–54

Key words: rheumatoid arthritis, disease modifying antirheumatic drugs, leflunomide

1. Głuszko P, Filipowicz-Sosnowska A, Tlustochowicz W. Reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia*. 2012; 50(2): 83–90.
2. Scott D, Wolfe F, Huizinga T. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2010; 376(9746): 1094–1108, doi: 10.1016/s0140-6736(10)60826-4.
3. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002; 4 Suppl 3: S265–S272, doi: 10.1186/ar578, indexed in Pubmed: 12110146.
4. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2010; 35(1): 10–14, doi: 10.1016/j.jaut.2009.12.009, indexed in Pubmed: 20080387.
5. Jura-Póttorak A, Olczyk K. Aktualne poglądy na etiopatogenezę reumatoidalnego zapalenia stawów. *Ann Acad Med Siles*. 2011; 65: 51–57.
6. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(6): 685–699, doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655, indexed in Pubmed: 31969328.
7. Bednarek A, Balcer N, Samborski W, et al. Leki biologiczne stosowane w reumatologii – część 1. *Farmacja Współczesna*. 2009; 2: 156–164.
8. Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG, et al. How does leflunomide modulate the immune response in rheumatoid arthritis? *BioDrugs*. 1999; 12(4): 301–315, doi: 10.2165/00063030-199912040-00007, indexed in Pubmed: 18031184.
9. Goldenberg MM. Leflunomide, a novel immunomodulator for the treatment of active rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 1999; 21(11): 1837–1852; discussion 1821, doi: 10.1016/S0149-2918(00)86732-6, indexed in Pubmed: 10890256.
10. Schneidewind L, Neumann T, Dräger DL, et al. Leflunomide in the treatment of BK polyomavirus associated nephropathy in kidney transplanted patients - A systematic review. *Transplant Rev (Orlando)*. 2020; 34(4): 100565, doi: 10.1016/j.trre.2020.100565, indexed in Pubmed: 32611496.
11. Wang J, Sun J, Hu J, et al. A77 1726, the active metabolite of the anti-rheumatoid arthritis drug leflunomide, inhibits influenza A virus replication in vitro and in vivo by inhibiting the activity of Janus kinases. *FASEB J*. 2020; 34(8): 10132–10145, doi: 10.1096/fj.201902793RR, indexed in Pubmed: 32598086.
12. Moradi S, Masoumi M, Mohammadi S, et al. Prevalence of coronavirus disease 2019 in rheumatic patients and evaluation of the effect of disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Intern Emerg Med*. 2021; 16(4): 919–923, doi: 10.1007/s11739-020-02535-5, indexed in Pubmed: 33128696.
13. Hu Ke, Wang M, Zhao Y, et al. A Small-Scale Medication of Leflunomide as a Treatment of COVID-19 in an Open-Label Blank-Controlled Clinical Trial. *Viol Sin*. 2020; 35(6): 725–733, doi: 10.1007/s12250-020-00258-7, indexed in Pubmed: 32696396.
14. Zhang C, Chu M. Leflunomide: A promising drug with good antitumor potential. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018; 496(2): 726–730, doi: 10.1016/j.bbrc.2018.01.107, indexed in Pubmed: 29357281.
15. Chen J, Sun J, Doscas ME, et al. Control of hyperglycemia in male mice by leflunomide: mechanisms of action. *J Endocrinol*. 2018; 237(1): 43–58, doi: 10.1530/JOE-17-0536, indexed in Pubmed: 29496905.
16. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med*. 1999; 159(21): 2542–2550, doi: 10.1001/archinte.159.21.2542, indexed in Pubmed: 10573044.
17. Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA, et al. PRECIS study group, all physicians belong to Division of Internal Medicine. Hospital Central Sur de Pemex. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019; 15(3): 133–139,

Piśmiennictwo

- doi: 10.1016/j.reuma.2017.07.020, indexed in Pubmed: 28867467.
18. Kowalik K, Majcherczak D, Kolossa K, et al. Analysis of costs and results of treatment of rheumatoid arthritis with leflunomide and subcutaneously administered methotrexate. *Reumatologia/Rheumatology*. 2013; 2: 127–132, doi: 10.5114/reum.2013.34821.
 19. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet*. 1999; 353(9149): 259–266, doi: 10.1016/s0140-6736(98)09403-3, indexed in Pubmed: 9929017.
 20. Wijesinghe H, Galappaththy P, de Silva R, et al. Leflunomide is equally efficacious and safe compared to low dose rituximab in refractory rheumatoid arthritis given in combination with methotrexate: results from a randomized double blind controlled clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017; 18(1): 310, doi: 10.1186/s12891-017-1673-3, indexed in Pubmed: 28724365.
 21. Hodkinson B, Magomero KR, Tikly M. Combination leflunomide and methotrexate in refractory rheumatoid arthritis: a biologic sparing approach. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016; 8(5): 172–179, doi: 10.1177/1759720X16664324, indexed in Pubmed: 27721903.
 22. Decarriere G, Barnetche T, Combe B, et al. Most Appropriate Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drug to Combine With Different Advanced Therapies in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review With Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021; 73(6): 873–884, doi: 10.1002/acr.24195, indexed in Pubmed: 32216091.
 23. Smolen JS, Emery P, Kalden JR, et al. The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis: towards the goals of disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol Suppl*. 2004; 71: 13–20, indexed in Pubmed: 15170903.
 24. Cutolo M, Bolosiu H, Perdriset G, et al. LEADER Study Group. Efficacy and safety of leflunomide in DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: comparison of a loading and a fixed-dose regimen. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52(6): 1132–1140, doi: 10.1093/rheumatology/kes321, indexed in Pubmed: 23401601.
 25. Ren LM, Li Ru, Chen LN, et al. Efficacy and safety of weekly leflunomide for the treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized, multi-center study. *Int J Rheum Dis*. 2016; 19(7): 651–657, doi: 10.1111/1756-185X.12677, indexed in Pubmed: 26268935.
 26. Jaimes-Hernández J, Meléndez-Mercado CI, Mendoza-Fuentes A, et al. Efficacy of leflunomide 100mg weekly compared to low dose methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Double blind, randomized clinical trial. *Reumatol Clin*. 2012; 8(5): 243–249, doi: 10.1016/j.reuma.2012.03.013, indexed in Pubmed: 22763150.
 27. Poór G, Strand V. Leflunomide Multinational Study Group. Efficacy and safety of leflunomide 10 mg versus 20 mg once daily in patients with active rheumatoid arthritis: multinational double-blind, randomized trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43(6): 744–749, doi: 10.1093/rheumatology/keh168, indexed in Pubmed: 15026583.
 28. Weber W, Harnisch L. Use of a population approach to the development of leflunomide: A new disease-modifying drug in the treatment of rheumatoid arthritis. Hoechst Marion Roussel. COST B1 medicine, Geneva 1997: 239–244.
 29. Tlustochowicz ME, Kisiel B, Tlustochowicz W. Quality of life and clinical outcomes in Polish patients with high activity rheumatoid arthritis treated with leflunomide (Arava®) in Therapeutic Program: A retrospective analysis of data from the PLUS study. *Adv Clin Exp Med*. 2019; 28(11): 1545–1553, doi: 10.17219/acem/104548, indexed in Pubmed: 31660707.
 30. van Ri, Smolen JS, Emery P, et al. Leflunomide: a manageable safety profile. *J Rheumatol*. 2004; 31(Suppl 71): 21–24.
 31. Targońska-Stępnik B. Profil bezpieczeństwa leflunomidu. *Reumatologia*. 2008; 46(6): 367–371.
 32. van Riel PL, Smolen JS, Emery P, et al. Leflunomide: a manageable safety profile. *J Rheumatol Suppl*. 2004; 71: 21–24, indexed in Pubmed: 15170904.

Bogna Grygiel-Górniak¹, Adam Thiem^{1,2}, Włodzimierz Samborski¹¹Katedra i Klinika Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu²Wielkopolskie Centrum Medycyny Pracy

Znaczenie witaminy D w układowych chorobach tkanki łącznej

Importance of vitamin D in systemic connective tissue diseases

STRESZCZENIE

W ostatnich latach podkreśla się pleiotropowe działanie witaminy D, zwłaszcza jej korzystny wpływ na układ kostny, układ immunologiczny oraz zmniejszenie ryzyka kancerogenezy. Jej powszechnie występujące niedobory wiążą się z częstszymi zakażeniami różnymi drobnoustrojami oraz zwiększoną śmiertelnością związaną z chorobami układu krążenia. Ze względu na regulację odpowiedzi immunologicznej zwraca się szczególną uwagę na rolę witaminy D w procesach

autoimmunologicznych. W pracy omówiono wpływ witaminy D na układ immunologiczny oraz jej znaczenie w układowych chorobach tkanki łącznej (CTD, *connective tissue diseases*). Ze względu na korzystny wpływ witaminy D na redukcję zachorowalności i przebieg chorób reumatycznych podkreślono konieczność jej suplementacji w przebiegu chorób reumatycznych.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 2: 55–64

Słowa kluczowe: witamina D; układowe choroby tkanki łącznej; RZS; toczeń rumieniowaty układowy; miopatie; zespół Sjögrena; twardzina układowa

WSTĘP

Rola witaminy D w gospodarce wapniowo-fosforanowej oraz metabolizmie kostnym jest powszechnie znana i opisywana w wielu doniesieniach naukowych. Od momentu wykrycia receptorów witaminy D (VDR, *vitamin D receptor*) w licznych tkankach i narządach gwałtownie wzrosła liczba danych dotyczących wpływu witaminy D na procesy zachodzące w organizmie, w tym działanie przeciwnowotworowe oraz immunomodulujące. Jej niedobór jest obecnie uznanym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy [1, 2]. Niskie stężenia witaminy D wiążą się ze zmniejszeniem odporności i zwiększonym ryzykiem infekcji. Niestety liczne badania wyraźnie wskazują na powszechnie występujące niedobory tej witaminy zarówno w populacji ogólnej (w tym populacji polskiej), jak i u chorych z układowymi chorobami tkanki łącznej [3].

ŹRÓDŁA WITAMINY D

Głównym źródłem witaminy D w organizmie jest jej endogenna synteza w skórze pod wpływem ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe UVB. Działanie promieni słonecznych, choć bardzo skuteczne (15 min przebywania na słońcu zapewnia równowartość 10–20 tys. j.m. spożytego cholekalcyferolu), często bywa niewystarczające [4]. Ekspozycja na UVB w miesiącach letnich jest za mała, by zapewnić odpowiednie stężenie witaminy D w organizmie przez cały rok, zwłaszcza w krajach o niskim nasłonecznieniu w okresie jesienno-zimowym. Okazuje się, że około 50% populacji polskiej ma niedobory witaminy D w miesiącach jesiennych, natomiast podczas zimy odsetek ten wzrasta do 80% [5–7]. Egzogenna podaż nie zapewnia wystarczającego stężenia kalcydiolu w surowicy, głównie ze względu na stosunkowo niską zawartość tego

Adres do korespondencji:

lek. Adam Thiem
Klinika Reumatologii, Rehabilitacji
i Chorób Wewnętrznych,
Ortopedyczno-Rehabilitacyjny
Szpital Kliniczny im. Wiktora Degi
Uniwersytetu Medycznego
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
e-mail: adamthi@o2.pl

związku w spożywanych pokarmach. Produkty uważane za jej źródło, takie jak tran, ryby, suszone grzyby, zawierają małe ilości zarówno witaminy D₃ (kalcytriolu; 1,25(OH)₂D₃), jak i witaminy D₂ o mniejszej aktywności biologicznej [8, 9]. W związku z tym suplementacja farmakologiczna wydaje się być ważnym źródłem zapewniającym odpowiednią podaż tej witaminy w krajach Północnej i Środkowej Europy, szczególnie jesienią i zimą.

ZNACZENIE WITAMINY D W CDT

Układowe choroby tkanki łącznej (CTD, *connective tissue diseases*) stanowią zróżnicowaną grupę chorób o wspólnym autoimmunologicznym podłożu powodującym dysfunkcję tkanki łącznej. Charakteryzują się syntezą przeciwciał skierowanych przeciw antygenom znajdującym się na własnych komórkach, co powoduje stopniowe, zwykle postępujące zaburzenia zajętych narządów i tkanek [10]. W przebiegu omawianych chorób obserwuje się również wysokie stężenia cytokin prozapalnych odpowiedzialnych za rozwój objawów zarówno ze strony układu kostno-stawowego, jak i narządów wewnętrznych [10]. Wiele badań wskazuje na konieczność suplementacji witaminy D, która wynika nie tylko z faktu jej niedoborów w populacji ogólnej, ale także z konieczności prewencji osteopenii i osteoporozy rozwijającej się w przebiegu CTD, jak również wywołanej jatrogennie przez powszechnie stosowaną glikokortykosteroidoterapię [11].

WPŁYW WITAMINY D NA UKŁAD IMMUNOLOGICZNY

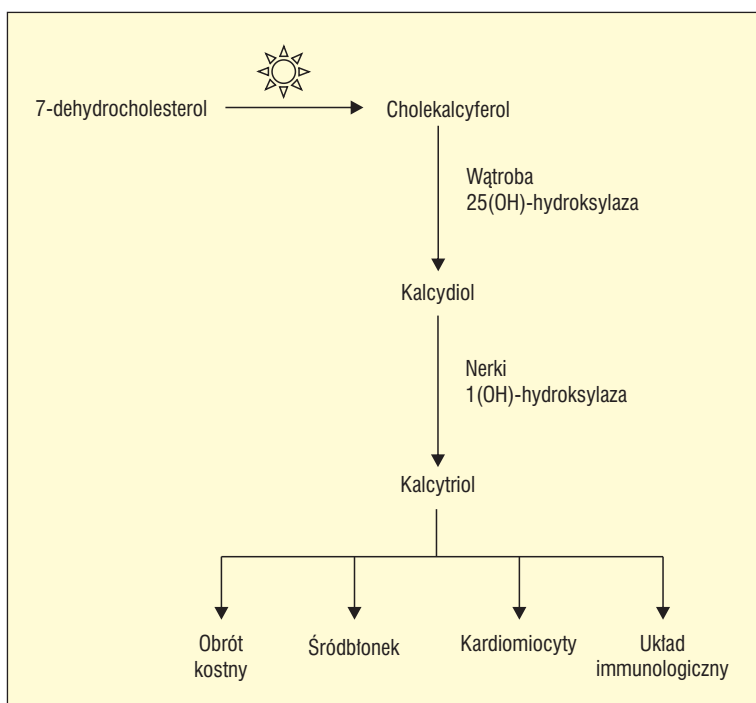
Receptor witaminy D (VDR, *vitamin D receptor*) jest receptorem jądrowym i odgrywa rolę czynnika transkrypcyjnego, przez co wpływa na aktywację lub hamowanie produkcji białek kodowanych przez geny zależne od witaminy D. Kalcytriol reguluje nie tylko gospodarkę wapniowo-fosforanową i obrót kostny, ale również wykazuje korzystny wpływ na ponad 160 komórkowych ścieżek sygnałowych, powiązanych z kancerogenezą, zaburzeniami immunologicznymi oraz chorobami układu sercowo-naczyniowego [12]. Aktywna postać witaminy D, działając przez receptory VDR w limfocytach T i B, makrofagach oraz komórkach dendrytycznych, umożliwia właściwą odpowiedź immunologiczną. W konsekwencji 1,25(OH)₂D₃ reguluje odpowiedź zapalną, przywracając, zachwianą w wielu chorobach

autoimmunologicznych, równowagę między limfocytami Th1 i Th2. W efekcie dochodzi do zmniejszenia stężenia cytokin prozapalnych oraz pozytywnego wpływu na limfocyty NK i makrofagi warunkujące odporność przeciwdrobnoustrojową. Co więcej, poprzez zahamowanie wytwarzania IL-17 witamina D zmniejsza odpowiedź limfocytów Th17 biorących udział w odporności przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej, które jednocześnie uczestniczą w etiopatogenezie wielu chorób autoimmunizacyjnych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) oraz nieswoistych zapaleń jelit [13, 14] (ryc. 1).

WPŁYW WITAMINY D NA ZACHOROWALNOŚĆ I AKTYWNOŚĆ CHOROBY W SLE

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE, *systemic lupus erythematosus*) jest chorobą autoimmunologiczną wynikającą z zaburzenia złożonych mechanizmów układu odpornościowego, charakteryzującą się procesem zapalnym skóry oraz narządów wewnętrznych. Etiologia choroby nie jest całkowicie zbadana, jednak w jej patogenezie podkreśla się rolę czynników genetycznych oraz środowiskowych. Liczne badania opisują występujące w przebiegu SLE niedobory witaminy D [15, 16]. Uważa się, że częściowo mogą one wynikać z zalecanej standardowo fotoprotekcji podczas leczenia choroby (tab. 1). Powszechnie wiadomo, że promieniowanie UVB, odpowiedzialne za endogenną produkcję witaminy D, nasila zmiany skórne u większości chorych z SLE. Innym powodem występujących niedoborów może być niewydolność nerek rozwijająca się u blisko połowy pacjentów, która wpływa na zmniejszenie syntezy kalcytriolu, głównie wskutek ograniczenia procesu hydroksylacji. Ponadto leki szeroko stosowane w leczeniu SLE, takie jak glikokortykosteroidy czy leki antymalaryczne, negatywnie wpływają na metabolizm witaminy D, mogą hamować konwersję kalcydiolu do kalcytriolu oraz zmniejszać aktywność (*down-regulation*) jej receptorów [17, 18].

Wpływ witaminy D na aktywność SLE jest niejednoznaczna. Część badań neguje związek między stężeniem witaminy D a aktywnością choroby, podczas gdy inne wykazują zależność między niskimi stężeniami witaminy D a większą aktywnością choroby, jednak nie zawsze jest to zależność statystycznie istotna [19–21]. Niemniej jednak, ostatnie doniesienia podkreślają, że niedobory witaminy D mogą być zarówno przyczyną,



Rycina 1. Przemiany i działanie witaminy D w organizmie człowieka

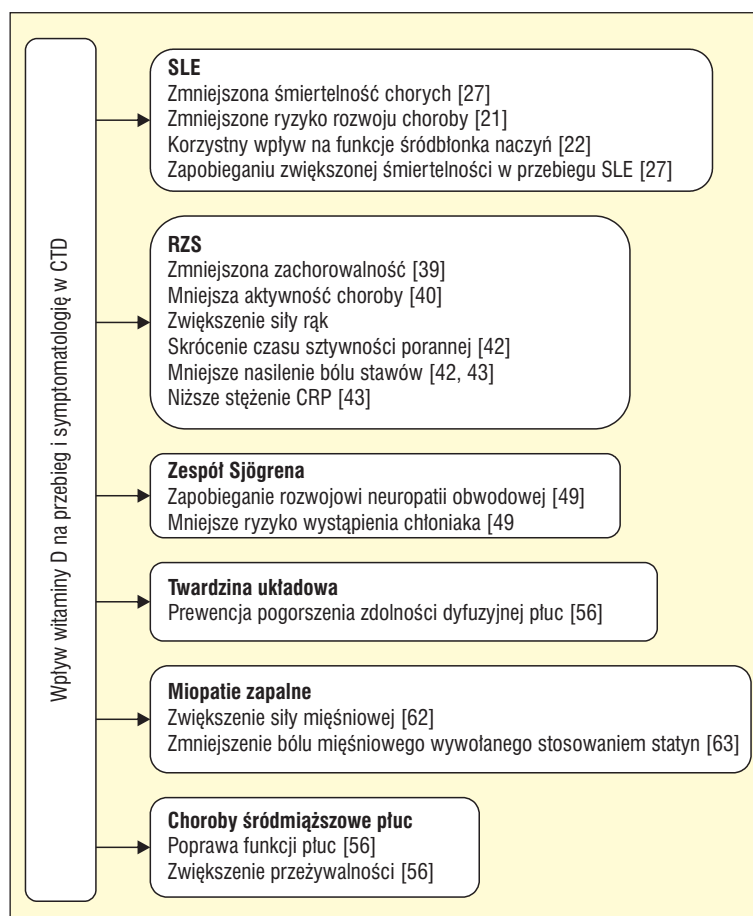
Tabela 1. Przyczyny niedoboru witaminy D w układowych chorobach tkanki łącznej

Choroba	Przyczyna niedoboru witaminy D
SLE	Ograniczona ekspozycja na promieniowanie słoneczne spowodowana fotosensytyzacją [19, 20] Nefropatia toczniowa związana ze zmniejszoną zdolnością hydroksylacji witaminy D Czynniki jatrogenne: glikokortykosteroidy i leki antymalaryczne wpływające na zmniejszoną aktywność (<i>downregulation</i>) receptorów witaminy D oraz jej przemiany w organizmie [21] Znaczenie polimorfizmów Apal i Bsm1 genu receptora VDR, które wpływają na zwiększoną zachorowalność na SLE, częstszą obecność przeciwciał przeciw nukleosomom oraz częstszy rozwój nefropatii toczniowej [28, 31, 32]
RZS	Udział polimorfizmów TaqI i FokI genu <i>VDR</i> [44, 45]
Zespół Sjögrena	Przyczyna nieznaną [48] Prawdopodobny wpływ na mniejsze ryzyko rozwoju neuropatii obwodowej oraz chłoniaki [42]
Twardzina układowa	Mała ekspozycja na promieniowanie UVB [54] Ograniczona produkcja witaminy D w zmienionej chorobowo skórze [54] Zaburzenia absorpcji wynikające z często występującego zespołu złego wchłaniania [54] Obecność przeciwciał przeciw witaminie D [55]
Miopatie zapalne	Zmniejszona ekspozycja na promieniowanie słoneczne z powodu ograniczenia aktywności fizycznej na skutek objawów mięśniowo-szkieletowych [59]
Choroby śródmiąższowe płuc	Przyczyna zależna od pierwotnej CTD

SLE (*systemic lupus erythematosus*) — toczén rumieniowaty układowy; RZS — reumatoidalne zapalenie stawów; VDR (*vitamin D receptor*) — receptor witaminy D; CTD (*connective tissue diseases*) — układowe choroby tkanki łącznej

jak i skutkiem ciężkiego przebiegu choroby [22]. Opisują one pozytywny udział witaminy D w procesach naprawy śródbłoneka naczyń, a tym samym korzystny wpływ na jego funkcję (ryc. 2). Ma to szczególne znaczenie zwłaszcza u tych chorych z SLE, u których występuje jednocześnie duże ryzyko chorób sercowo-naczyniowych [23].

Ze względu na to, że witamina D jest niedrogim i szeroko dostępnym suplementem diety mogącym wpływać na przebieg SLE, część ekspertów uważa ją za istotny element leczenia [24]. Podkreśla się bezpieczeństwo jej podawania oraz rzadsze i mniej groźne działania niepożądane w stosunku do leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD, *disease mo-*



Rycina 2. Korzystne działania witaminy D w układowych chorobach tkanki łącznej. CTD (*connective tissue diseases*) — układowe choroby tkanki łącznej; SLE (*systemic lupus erythematosis*) — toczeń rumieniowaty układowy; RZS — reumatoidalne zapalenie stawów; VDR (*vitamin D receptor*) — receptor witaminy D

dyfying antirheumatic drugs). Wprawdzie witamina D nie zastąpi DMARD i nie zahamuje w takim stopniu aktywności choroby, jak te leki, ale może korzystnie addytywnie wpływać na efekty leczenia SLE. Wykazano, że poza zmniejszeniem aktywności choroby, odgrywa ona istotną rolę w zapobieganiu zwiększonej śmiertelności w tej chorobie [27]. Powszechnie występujące niskie stężenia witaminy D związane są również z porą roku, co podkreślają badania populacji amerykańskiej wyraźnie wskazujące na sezonowość stężeń witaminy D u chorych z SLE. Najniższe stężenie witaminy D obserwowano w miesiącach wczesno wiosennych oraz zauważono odwrotną korelację pomiędzy jej stężeniem w surowicy krwi a aktywnością choroby [25].

Oprócz samego znaczenia wysycenia organizmu witaminą D, wielu autorów podkreśla również rolę czynników genetycznych związanych z polimorfizmem VDR. Doniesienia ostatnich dziesięcioleci opisują wpływ polimorfizmu genu *VDR* na zachorowalność w przebiegu SLE, zwłaszcza polimorfizmu BsmI w etiopatogenezie SLE [26, 27]. Wiąże

się on z częstszym występowaniem homozygoty BB u chorych z SLE w porównaniu ze zdrową populacją [26, 27]. Badania przeprowadzone wśród mieszkańców Tajlandii nie potwierdziły jednak powyższych spostrzeżeń [28]. Największa dostępna na dzień dzisiejszy obserwacja dotycząca populacji chińskiej (n = 576) wskazuje na zależność pomiędzy obecnością polimorfizmów ApaI i BsmI genu *VDR* a zwiększoną częstością występowania SLE. Co więcej, u chorych z obecnością powyższych polimorfizmów częściej obserwowano obecność przeciwciał przeciw nukleosomom oraz częściej dochodziło do rozwoju nefropatii toczniowej [29, 30].

ZNACZENIE WITAMINY D W RZS

W rozwoju RZS bierze udział kilka czynników, w tym zaburzenia nabytej odpowiedzi immunologicznej, infekcje wirusowe oraz czynniki genetyczne [31]. Przypuszcza się, że w patogenezie tej choroby znaczenie ma również witamina D. Wprawdzie pierwsze badania wskazywały na odwrotną korelację pomiędzy podażą witaminy D a zachorowalnością na

RZS, jednak kolejne doniesienia nie potwierdziły powyższych wniosków [32, 33]. Metaanaliza przeprowadzona przez Song i wsp. wykazała około 24-procentowy spadek zachorowalności na RZS w grupie badanej z największym spożyciem w stosunku do osób z niską podażą tej witaminy [34, 38].

W jednym z pierwszych badań z 1973 roku oceniającym efekt podaży dużej dawki 100 tys. j.m./d. witaminy D przez rok u chorych na RZS wykazano zwiększoną siłę mięśni rąk, zmniejszenie czasu trwania porannej sztywności i mniejsze zapotrzebowania na leki przeciwbólowe w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [35]. Podobnie późniejsze badania Andjelkovic i wsp. potwierdziły korzystny wpływ dużych dawek alfakalcydolu na zmniejszenie nasilenia bólu i niższe wartości stężeń CRP u chorych na RZS [36].

Oprócz korzystnego wpływu kalcytriolu na zmniejszenie objawów w przebiegu RZS, podkreśla się również jego wpływ na aktywność choroby. Metaanaliza wykonana przez Braun-Moscovici podsumowała osiem badań, w tym siedem z nich wykazało odwrotną zależność między stężeniem witaminy D a aktywnością choroby, mierzoną między innymi za pomocą wskaźnika aktywności choroby DAS28. Wprawdzie nie udowodniono bezpośredniej korelacji pomiędzy stężeniem witaminy D a aktywnością choroby, jednak u chorych ze średnią i wysoką aktywnością mierzoną za pomocą wskaźnika DAS28, obserwowano mniejsze stężenie witaminy D oraz częstsze występowanie jej niedoborów [37].

W etiopatogenezie RZS wielu autorów podkreśla znaczenie czynników genetycznych, w tym polimorfizmów VDR. Przykładem mogą być badania populacji francuskiej, które udowodniły korelację między występowaniem RZS a obecnością polimorfizmem FokI genu VDR [38]. Metaanaliza podsumowująca 12 badań uwzględniająca łącznie 1703 chorych wykazała znaczny wpływ polimorfizmów TaqI i FokI na ryzyko rozwoju RZS [39]. Niezależnie od obiecujących dotychczasowych doniesień konieczne są dalsze badania oceniające w pełni udział czynników genetycznych związanych z obecnością wybranych polimorfizmów oraz znaczeniem witaminy D w reumatoidalnym zapaleniu stawów.

WITAMINA D A ZESPÓŁ SJÖGRENA

Zespół Sjögrena (SS, *Sjögren syndrome*) jest autoimmunologiczną chorobą, która wy-

nika z nacieków limfocytowych gruczołów zewnątrzwydzielniczych, co wpływa na zaburzenie ich funkcji. Badania epidemiologiczne wykazują, że jest to druga co do częstości choroba reumatyczna [40]. Wpływ witaminy D na przebieg i aktywność choroby jest niejasny. Niestety dostępnych jest mało badań, które często przedstawiają sprzeczne wnioski. Badanie Erten i wsp. z 2015 roku wykazały mniejsze stężenia witaminy D u chorych na SS w porównaniu z osobami zdrowymi [41]. Jednak istotną statystycznie różnicę wykazano tylko w grupie kobiet, natomiast wśród chorych mężczyzn nie obserwowano różnic w surowiczych stężeniach witaminy D w porównaniu z grupą kontrolną. Doniesienia Agmon-Levin i wsp. nie wykazały istotnych różnic między stężeniem witaminy D u chorych na SS a populacją osób zdrowych [42]. Podobnie wyniki badania Sandhya i wsp. nie potwierdziły zależności od płci różnic w stężeniach witaminy D [43]. Wykazały one jednak związek pomiędzy rozwojem obwodowej neuropatii a niższymi stężeniami witaminy D w surowicy. Co więcej, w omawianej pracy autorzy zauważyli, że niskie wartości witaminy D (13.2 ± 6.25 ng/ml) występowały u chorych, u których doszło do rozwoju chłoniaka, w porównaniu z chorymi bez tego nowotworu (22 ± 8 ng/ml). Natomiast nie zauważono związku między innymi klinicznymi i serologicznymi wykładnikami choroby a stężeniem witaminy D [42]. Metaanaliza wykonana przez Li i wsp. podsumowująca dziewięć badań dotyczących oceny stężeń kalcytriolu u chorych z zespołem suchości potwierdza brak zależności między aktywnością choroby a stężeniem witaminy D [44].

ZNACZENIE WITAMINY D W PRZEBIEGU TWARDZINY UKŁADOWEJ

Twardzina układowa jest rzadko występującą chorobą autoimmunologiczną związaną z włóknieniem skóry oraz narządów wewnętrznych [45]. Badania ostatniego dziesięciolecia wskazują na niższe stężenia witaminy D u chorych na tę chorobę [46, 47]. Wśród przyczyn niedoboru wymienia się małą ekspozycję na promieniowanie UVB, ograniczoną produkcję witaminy D w zmienionej chorobowo skórze oraz utrudnioną suplementację farmakologiczną ze względu na występujące zespoły złego wchłaniania [48]. Co więcej, badania Carmel i wsp. wskazują na częstsze występowanie przeciwciał przeciw witaminie D wśród chorych na twardzinę układową [49].

Wpływ stężenia witaminy D na przebieg choroby jest opisywany w pojedynczych badaniach, które zwykle obejmują małe grupy chorych. Dostępne dane wskazują na większe nasilenie objawów, głównie zmniejszonej zdolności dyfuzyjnej płuc, u pacjentów z głęboką hipowitaminozą. Jednocześnie autorzy podkreślają narastanie niedoborów wraz z czasem trwania choroby [50]. Z kolei inne badania nie potwierdzają takiej zależności [51].

UDZIAŁ WITAMINY D W IDIOPATYCZNYCH MIOPATIACH ZAPALNYCH

Idiopatyczne miopatie zapalne (IMM, *idiopathic inflammatory myopathy*) są zaliczane do rzadko występujących układowych chorób tkanki łącznej. Chorobowość najczęstszej rozpoznawanego zapalenia skórno-mięśniowego szacuje się na 5–11 na 100 000 osób [52]. Podobnie jak w przypadku innych chorób reumatycznych, również w przebiegu miopatii zapalnych stwierdza się niedobory witaminy D. Badania Azali i wsp. wykazały niższe stężenia witaminy D wśród chorych z IMM w porównaniu ze zdrową populacją. Okazuje się, że tylko 12% pacjentów ma wystarczające stężenie witaminy D, a prawidłowe jej wartości obserwuje się u 40% osób zdrowych [53].

Informacje o ewentualnym wpływie witaminy D na przebieg IMM są skąpe. Badanie w małej grupie 14 chorych wykazało dodatnią korelację między siłą mięśni czworogłowych a stężeniami witaminy D [54]. Ważną klinicznie informacją jest fakt, że witamina D często zapobiega bólowi mięśni związanym z podawaniem statyn [55].

ZNACZENIE WITAMINY D₃ W CHOROBAH ŚRÓDMIAŻSZOWYCH PŁUC W PRZEBIEGU UKŁADOWYCH CHOROBY TKANKI ŁĄCZNEJ

Układowe choroby tkanki łącznej są jedną z podstawowych przyczyn zaburzeń w obrębie tkanki płucnej, które wiążą się ze zwiększoną śmiertelnością. Wpływ witaminy D na przebieg śródmiąższowej choroby płuc (ILD, *interstitial lung disease*) w twardzinie układowej opisano powyżej. Korzystnych dowodów wynikających z działania witaminy D na przebiegILD dostarczyło badanie Yujuan Gao i wsp., w którym podkreślono znaczenie jej stężenia jako czynnika prognostycznego w chorobach śródmiąższowych [56]. Autorzy wykazali, że podczas leczenia hipowitaminozy wraz ze wzrostem stężenia witaminy D w osoczu ob-

serwowano poprawę funkcji płuc (wzrost FVC oraz FEV₁). Ponadto wykazano dodatnią korelację pomiędzy parametrami spirometrycznymi a stężeniem witaminy D w osoczu. Co więcej, w grupie chorych z wyższymi stężeniami witaminy D zauważono dłuższą przeżywalność (wynoszącą 16,5 miesiąca, stężenie 25(OH)D = 25,18 ± 7,43 ng/ml) w porównaniu z pacjentami z niższymi wartościami tej witaminy (stężenie 25(OH)D = 16,06 ± 4,33 ng/ml przeżywalność ok. 14 miesięcy). W związku z tym autorzy badania zasugerowali uznanie witaminy D jako niezależnego czynnika prognostycznego w chorobach śródmiąższowych płuc powiązanych z układowymi chorobami tkanki łącznej.

WPŁYW WITAMINY D NA RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE U CHORYCH Z CDT

W przebiegu CTD obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju chorób układu krążenia. Przykładem może być RZS, w którym dochodzi do 7-krotnego zwiększenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD, *cardiovascular diseases*), a w przypadku SLE jedną z głównych przyczyn śmiertelności są właśnie zaburzenia układu krążenia [57]. Stąd, w przypadku CTD warto zwrócić szczególną uwagę na stężenie witaminy D zwłaszcza, jeśli stosowane są jednocześnie GKS. Witamina D wpływa na układ sercowo-naczyniowy, a jej receptory obecne są między innymi w komórkach śródbłonna i komórkach mięśni gładkich naczyń, kardiomiocytach oraz w płytkach krwi. Okazuje się, że poprzez swoje antyoksydacyjne i przeciwzapalne działanie, kalcytriol zmniejsza ryzyko rozwoju choroby wieńcowej i wpływa na stabilizację blaszek miażdżycowych. Z kolei niedobór witaminy D wiąże się ze wzrostem sztywności naczyń, sprzyja zwapnieniom tętnic wieńcowych oraz przyczynia się do zwiększonej objętości płytek krwi (MPV) [58, 59]. Udowodniono, że wzrost MPV jest czynnikiem ryzyka nasilonej agregacji płytek oraz prowadzi do zwiększenia poziomu tromboksanu A2 zwiększającego ryzyko niedrożności tętnic [58, 59]. Witamina D poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), działanie nefroprotektoryjne oraz przeciwzapalne wpływa na zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego [60]. Działanie to wynika z korzystnego wpływu kalcytriolu na zdolność rozkurczową naczyń nerkowych oraz funkcję samego śródbłonna. Podkreśla się również jego udział w procesach dojrzewania i różnicowania kar-

diomiocytów, co przekłada się na protekcyjne działanie zarówno w przypadku skurczowej, jak i rozkurczowej niewydolności serca [61]. Wpływ na układ RAA oraz działanie antyoksydacyjne sprawiają, że witamina D może wykazywać działanie antyarytmiczne [62]. Badania Frost i wsp. podkreślają częstsze występowanie migotania przedsionków w miesiącach zimowych, kiedy niedobory kalcytriolu są większe [63]. Podsumowując, warto podkreślić, że niedobór aktywnej formy witaminy D sprzyja chorobie niedokrwiennej serca, rozwojowi nadciśnienia tętniczego, a także niewydolności oraz zaburzeniom rytmu serca. Ponieważ na podstawie dotychczasowych badań nie udało się ustalić konkretnych wskazań co do wielkości suplementacji witaminy D w celu zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego, sformułowanie wytycznych dotyczących jej stosowania wymaga dalszych badań.

WNIOSKI

Badania ostatnich dziesięcioleci wyraźnie podkreślają wpływ witaminy D na regulację odpowiedzi immunologicznej. Dają one podstawę do sformułowania stwierdzenia, że witamina D₃ może istotnie wpływać na przebieg układowych chorób tkanki łącznej. Na ten

moment brakuje jednak badań jednoznacznie potwierdzających pozytywną rolę witaminy D w zmniejszeniu objawów CTD. Wyjątkiem są prace udowadniające korzystny wpływ witaminy D na poprawę funkcji płuc. Ograniczeniem wielu prac może być niedostateczna suplementacja witaminy D, mała liczebność grup oraz krótki okres obserwacji, przez co publikowane wnioski są często sprzeczne. Brakuje również badań analizujących wpływ polimorfizmów genu *VDR* na patogenezę chorób immunologicznych.

Mając na uwadze wszystkie ograniczenia wynikające z braku dostępności randomizowanych badań w dużych grupach chorych, można przyjąć, że suplementacja witaminy D jest istotna u chorych z układowymi chorobami tkanki łącznej, co najmniej w tym samym stopniu jak w populacji ogólnej. Warto podkreślić, że żadne badania nie wykazały negatywnego wpływu kalcydiolu na przebieg choroby, co przy uwzględnieniu rzadkich działań niepożądanych oraz częstych niedoborów przemawia za koniecznością suplementacji witaminy D. Jednocześnie warto pamiętać o pozytywnej roli tej witaminy w zapobieganiu innym chorobom, w tym osteoporozie i chorobom układu krążenia, które często współwystępują z CTD.

ABSTRACT

In recent years, the pleiotropic effects of vitamin D have been emphasized, especially its beneficial effects on the skeletal system, immune system and reduction of the risk of carcinogenesis. Its common deficiency is associated with more frequent infections with various microorganisms and increased mortality associated with cardiovascular diseases. Due to regulation of immune response, special attention is paid to the role of vitamin D in autoimmune processes. The following paper discusses the influ-

ence of vitamin D on the immune system and its role in systemic connective tissue diseases (CTD). Due to the beneficial effect of vitamin D on the reduction of morbidity and course of rheumatic diseases, the necessity of its supplementation in the course of rheumatic diseases was emphasised.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 2: 55–64

Key words: vitamin D; systemic connective tissue diseases; RA; systemic lupus erythematosus; myopathies; Sjögren's syndrome; systemic sclerosis

1. Wang Lu, Song Y, Manson JE, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012; 5(6): 819–829, doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967604, indexed in Pubmed: 23149428.
2. Khan H, Kunutsor S, Franco OH, et al. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc Nutr Soc*. 2013; 72(1): 89–97, doi: 10.1017/S0029665112002765, indexed in Pubmed: 23107484.
3. Kmieć P, Żmijewski M, Waszak P, et al. Vitamin D deficiency during winter months among an adult, predominantly urban, population in Northern Poland. *Endokrynol Pol*. 2014; 65(2): 105–113, doi: 10.5603/EP.2014.0015, indexed in Pubmed: 24802733.

4. Hollis BW. Assessment and interpretation of circulating 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in the clinical environment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39: 271–286.
5. Kmieć P, Sworczak K. Vitamin D deficiency in early autumn among predominantly non-elderly, urban adults in Northern Poland (54°N). *Postępy Hig Med Dosw (Online)*. 2015; 69: 918–924, doi: 10.5604/17322693.1165194, indexed in Pubmed: 26400878.
6. Kmieć P, Żmijewski M, Lizakowska-Kmieć M, et al. Widespread vitamin D deficiency among adults from northern Poland (54°N) after months of low and high natural UVB radiation. *Endokrynol Pol*. 2015; 66: 30–38, doi: 10.5603/EP.2015.0006, indexed in Pubmed: 25754279.
7. Kmieć P, Żmijewski M, Waszak P, et al. Vitamin D deficiency during winter months among an adult, predominantly urban, population in Northern Poland. *Endokrynol Pol*. 2014; 65(2): 105–113, doi: 10.5603/EP.2014.0015, indexed in Pubmed: 24802733.
8. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the substantiation of health claims related to vitamin D and normal function of the immune system and inflammatory response (ID 154 159) maintenance of normal muscle function (ID 155) and maintenance of normal cardiovascular function (ID 159) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006". *EFSA J*. 2010; 8: 1468–1485.
9. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the substantiation of a health claim related to vitamin D and risk of falling pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2011; 9: 2382–2400.
10. Lisowska KA, Bryl E. Rola witaminy D w rozwoju chorób autoimmunologicznych. *Postępy Hig Med Dośw*. 2017; 71: 797–810.
11. Skversky AL, Kumar J, Abramowitz MK, et al. Association of glucocorticoid use and low 25-hydroxyvitamin D levels: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001-2006. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(12): 3838–3845, doi: 10.1210/jc.2011-1600, indexed in Pubmed: 21956424.
12. Hossein-Nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One*. 2013; 8: e58725.
13. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity*. 2008; 28(4): 454–467, doi: 10.1016/j.immuni.2008.03.004, indexed in Pubmed: 18400188.
14. Tang J, Zhou Ru, Luger D, et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol*. 2009; 182(8): 4624–4632, doi: 10.4049/jimmunol.0801543, indexed in Pubmed: 19342637.
15. Amital H, Szekanez Z, Szűcs G, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(6): 1155–1157, doi: 10.1136/ard.2009.120329, indexed in Pubmed: 20439290.
16. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2006; 5(2): 114–117, doi: 10.1016/j.autrev.2005.05.009, indexed in Pubmed: 16431339.
17. Mok CC. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: an update. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013; 9(5): 453–463, doi: 10.1586/eci.13.19, indexed in Pubmed: 23634739.
18. O'Leary TJ, Jones G, Yip A, et al. The effects of chloroquine on serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium metabolism in sarcoidosis. *N Engl J Med*. 1986; 315(12): 727–730, doi: 10.1056/NEJM198609183151203, indexed in Pubmed: 3755800.
19. Souto M, Coelho A, Guo C, et al. Vitamin D insufficiency in Brazilian patients with SLE: prevalence, associated factors, and relationship with activity. *Lupus*. 2011; 20(10): 1019–1026, doi: 10.1177/0961203311401457, indexed in Pubmed: 21646315.
20. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47(6): 920–923, doi: 10.1093/rheumatology/ken121, indexed in Pubmed: 18411213.
21. Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, et al. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62(8): 1160–1165, doi: 10.1002/acr.20186, indexed in Pubmed: 20235208.
22. Dutta C, Kakati S, Barman B, et al. Vitamin D status and its relationship with systemic lupus erythematosus as a determinant and outcome of disease activity. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2019; 38(3), doi: 10.1515/hmbci-2018-0064, indexed in Pubmed: 30943171.
23. Reynolds JA, Haque S, Williamson K, et al. Vitamin D improves endothelial dysfunction and restores myeloid angiogenic cell function via reduced CXCL-10 expression in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2016; 6: 22341, doi: 10.1038/srep22341, indexed in Pubmed: 26930567.
24. Kamen DL. Vitamin D in lupus - new kid on the block? *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2010; 68(3): 218–222, indexed in Pubmed: 20969555.
25. Birmingham DJ, Hebert LA, Song H, et al. Evidence that abnormally large seasonal declines in vitamin D status may trigger SLE flare in non-African Americans. *Lupus*. 2012; 21(8): 855–864, doi: 10.1177/0961203312439640, indexed in Pubmed: 22433915.
26. Huang CM, Wu MC, Wu JY, et al. Association of vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2002; 11(1): 31–34, doi: 10.1191/0961203302lu1430a, indexed in Pubmed: 11898916.
27. Ozaki Y, Nomura S, Nagahama M, et al. Vitamin-D receptor genotype and renal disorder in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Nephron*. 2000; 85(1): 86–91, doi: 10.1159/000045635, indexed in Pubmed: 10773761.
28. Sakulpipatsin W, Veraserntniyom O, Nantiruj K, et al. Vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8(2): R48, doi: 10.1186/ar1910, indexed in Pubmed: 16507161.
29. Luo XY, Yang MH, Wu FX, et al. Vitamin D receptor gene BsmI polymorphism B allele, but not BB genotype, is associated with systemic lupus erythematosus in a Han Chinese population. *Lupus*. 2012; 21(1): 53–59, doi: 10.1177/0961203311422709, indexed in Pubmed: 22004974.
30. Meng D, Ding X, Lan J, et al. Association of vitamin D receptor Apal gene polymorphism with osteoporosis susceptibility in postmenopausal Han Chinese women

- in Xinjiang. *Biomed Rep.* 2018; 9(6): 483–490, doi: 10.3892/br.2018.1155, indexed in Pubmed: 30546875.
31. Klaska I, Nowak JZ. The role of complement in physiology and pathology. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2007; 61: 167–177, indexed in Pubmed: 17410057.
 32. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Iowa Women's Health Study. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(1): 72–77, doi: 10.1002/art.11434, indexed in Pubmed: 14730601.
 33. Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, et al. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(4): 530–535, doi: 10.1136/ard.2007.072736, indexed in Pubmed: 17666449.
 34. Song GG, Bae SC, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2012; 31(12): 1733–1739, doi: 10.1007/s10067-012-2080-7, indexed in Pubmed: 22941259.
 35. Brohult, J & Jonson, B Effects of large doses of calciferol on patients with rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology.* 1973; 2: 173–176.
 36. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 1999; 17(4): 453–456, indexed in Pubmed: 10464556.
 37. Braun-Moscovici Y, Toledano K, Markovits D, et al. Vitamin D level: is it related to disease activity in inflammatory joint disease? *Rheumatol Int.* 2011; 31(4): 493–499, doi: 10.1007/s00296-009-1251-6, indexed in Pubmed: 20033415.
 38. Maalef A, Petit-Teixeira E, Michou L, et al. Association study of VDR gene with rheumatoid arthritis in the French population. *Genes Immun.* 2005; 6(8): 707–711, doi: 10.1038/sj.gene.6364260, indexed in Pubmed: 16151416.
 39. Tizaoui K, Hamzaoui K. Association between VDR polymorphisms and rheumatoid arthritis disease: Systematic review and updated meta-analysis of case-control studies. *Immunobiology.* 2015; 220(6): 807–816, doi: 10.1016/j.imbio.2014.12.013, indexed in Pubmed: 25577294.
 40. Fox PC. Autoimmune diseases and Sjogren's syndrome: an autoimmune exocrinopathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1098: 15–21, doi: 10.1196/annals.1384.003, indexed in Pubmed: 17332090.
 41. Erten Ş, Şahin A, Altunoğlu A, et al. Comparison of plasma vitamin D levels in patients with Sjögren's syndrome and healthy subjects. *Int J Rheum Dis.* 2015; 18(1): 70–75, doi: 10.1111/1756-185X.12298, indexed in Pubmed: 24467766.
 42. Agmon-Levin N, Kivity S, Tzioufas AG, et al. Low levels of vitamin-D are associated with neuropathy and lymphoma among patients with Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 2012; 39(3): 234–239, doi: 10.1016/j.jaut.2012.05.018, indexed in Pubmed: 22835660.
 43. Sandhya P, Mahasampath G, Mashru P, et al. Vitamin D Levels and Associations in Indian Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11(9): OC33–OC36, doi: 10.7860/JCDR/2017/28493.10697, indexed in Pubmed: 29207757.
 44. Li L, Chen J, Jiang Y. The association between vitamin D level and Sjögren's syndrome: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2019; 22(3): 532–533, doi: 10.1111/1756-185X.13474, indexed in Pubmed: 30729692.
 45. Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019; 15(7): 753–764, doi: 10.1080/1744666X.2019.1614915, indexed in Pubmed: 31046487.
 46. Atteritano M, Sorbara S, Bagnato G, et al. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with systemic sclerosis: a case control study. *PLoS One.* 2013; 8(6): e66991, doi: 10.1371/journal.pone.0066991, indexed in Pubmed: 23818972.
 47. Calzolari G, Data V, Carignola R, et al. Hypovitaminosis D in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2009; 36(12): 2844; author reply 2845, doi: 10.3899/jrheum.090439, indexed in Pubmed: 19966197.
 48. Arnsen Y, Amital H, Agmon-Levin N, et al. Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: a retrospective cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2011; 10(8): 490–494, doi: 10.1016/j.autrev.2011.02.002, indexed in Pubmed: 21320645.
 49. Carmel NN, Rotman-Pikielny P, Lavrov A, et al. Vitamin D Antibodies in Systemic Sclerosis Patients: Findings and Clinical Correlations. *Isr Med Assoc J.* 2015; 17(2): 80–84, indexed in Pubmed: 26223082.
 50. Caramaschi P, Dalla Gassa A, Ruzzenente O, et al. Very low levels of vitamin D in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol.* 2010; 29(12): 1419–1425, doi: 10.1007/s10067-010-1478-3, indexed in Pubmed: 20454816.
 51. Gupta S, Mahajan VK, Yadav RS, et al. Evaluation of Serum Vitamin D Levels in Patients with Systemic Sclerosis and Healthy Controls: Results of a Pilot Study. *Indian Dermatol Online J.* 2018; 9(4): 250–255, doi: 10.4103/idoj.IDOJ_328_17, indexed in Pubmed: 30050814.
 52. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2003; 2(3): 119–125, doi: 10.1016/s1568-9972(03)00006-5, indexed in Pubmed: 12848952.
 53. Azali P, Barbasso Helmers S, Kockum I, et al. Low serum levels of vitamin D in idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(4): 512–516, doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201849, indexed in Pubmed: 22993226.
 54. Meyer A, Laverny G, Javier R, et al. AB0671 Vitamine D Serum Level Correlates with Quadriceps Muscle Strength in Inflammatory Myositis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2015; 74: 1122–1123.
 55. Khayznikov M, Hemachandra K, Pandit R, et al. Statin Intolerance Because of Myalgia, Myositis, Myopathy, or Myonecrosis Can in Most Cases be Safely Resolved by Vitamin D Supplementation. *N Am J Med Sci.* 2015; 7(3): 86–93, doi: 10.4103/1947-2714.153919, indexed in Pubmed: 25838999.
 56. Gao Y, Zhao Q, Qiu X, et al. Vitamin D levels are prognostic factors for connective tissue disease associated interstitial lung disease (CTD-ILD). *Aging (Albany NY).* 2020; 12(5): 4371–4378, doi: 10.18632/aging.102890, indexed in Pubmed: 32167486.
 57. Zeller CB, Appenzeller S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: the role of traditional and lupus related risk factors. *Curr Cardiol Rev.* 2008; 4(2): 116–122, doi: 10.2174/157340308784245775, indexed in Pubmed: 19936286.
 58. Kunadian V, Ford GA, Bawamia B, et al. Vitamin D deficiency and coronary artery disease: a review of the eviden-

- ce. *Am Heart J.* 2014; 167(3): 283–291, doi: 10.1016/j.ahj.2013.11.012, indexed in Pubmed: 24576510.
59. Cumhuri Cure M, Cure E, Yuce S, et al. Mean platelet volume and vitamin D level. *Ann Lab Med.* 2014; 34(2): 98–103, doi: 10.3343/alm.2014.34.2.98, indexed in Pubmed: 24624344.
60. Lugg ST, Howells PA, Thickett DR. Optimal Vitamin D Supplementation Levels for Cardiovascular Disease Protection. *Dis Markers.* 2015; 2015: 864370, doi: 10.1155/2015/864370, indexed in Pubmed: 26435569.
61. Baca KM, Simhan HN, Platt RW, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(9): 3517–3522, doi: 10.1210/jc.2007-0718, indexed in Pubmed: 17535985.
62. Nitahpapand R, Bhatti P, et al. Vitamin D deficiency and atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2015; 184: 159–162.
63. Frost L, Johnsen SP, Pedersen L, et al. Seasonal variation in hospital discharge diagnosis of atrial fibrillation: a population-based study. *Epidemiology.* 2002; 13(2): 211–215, doi: 10.1097/00001648-200203000-00017, indexed in Pubmed: 11880763.

Eugeniusz J. Kucharz, Aleksandra Rybicka

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Reumatologii i Immunologii Klinicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej związany z leczeniem antagonistami TNF- α

Inflammatory reconstruction immune syndrome associated with therapy with TNF- α inhibitors

STRESZCZENIE

Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej (IRIS, *inflammatory reconstruction immune syndrome*) jest nieprawidłową reakcją zapalno-odpornościową, która występuje po zmniejszeniu immunosupresji i powrocie reaktywności immunologicznej. Może być skierowany przeciwko obcym patogennym antygenom, może też być skierowany przeciwko autoantygenom. Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej może przebiegać w formie *unmasking* (ujawnienie zakażenia wcześniej nie nieznanego) lub *paradoxical* (reakcja na znane zakażenie u chorego, ale przebiegające odmiennie

od reakcji na ten patogen u osób z prawidłową odpornością). Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej najczęściej występuje u leczonych chorych zakażonych wirusem HIV, ale może się ujawnić u chorych leczonych inhibitorami czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) po zaprzestaniu leczenia. Może stanowić przyczynę nietypowych objawów zakażeń, demielinizacji w układzie nerwowym lub objawów autoimmunizacji.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 2: 65–70

Słowa kluczowe: zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej; leczenie antagonistami TNF- α ; demielinizacja

WSTĘP

Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej (IRIS) to polska nazwa odpowiadająca nazwie angielskiej *inflammatory reconstruction immune syndrome*. Inną nazwą angielską określającą IRIS jest *immune recovery disease*, czyli choroba odnowy immunologicznej. Termin IRIS jest czasami pisany po angielsku jako *inflammatory reconstitution immune syndrome*.

W literaturze brakuje definicji IRIS obejmującej wszystkie aspekty tego stanu. Można przyjąć, że IRIS to zespół reakcji odpornościowo-zapalnych będących odpowiedzią na antygeny, najczęściej drobnoustrojów, występujący u osób po immunosupresji w okresie odnowy układu immunologicznego. W defini-

cji kluczowy jest fakt poprawy stanu odporności po okresie immunosupresji. Należy jednak dodać, że poimmunosupresyjna odnowa przebiega zwykle w sposób zaburzony. Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej jest reakcją nadmierną i prawdopodobnie chaotyczną w swoim mechanizmie. Co do ukierunkowania tej reakcji to najczęściej są to utajone lub oportunistyczne zakażenia, ale mogą to też być autoantygeny, jak ma to miejsce w chorobach autoimmunizacyjnych. Podsumowując, na IRIS składają się następujące elementy: ustępowanie lub złagodzenie immunosupresji i ujawnienie się reakcji odpowiedzi immunologicznej, która ma przebieg nieprawidłowy, zarówno pod względem mechanizmu, jak i nasilenia.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.
Eugeniusz J. Kucharz
Katedra i Klinika Chorób
Wewnętrznych, Reumatologii
i Immunologii Klinicznej
Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego w Katowicach
ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice
e-mail: ejkucharz@poczta.onet.pl

Pojęcie IRIS zrodziło się w związku z postępiami terapii zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) [1]. W połowie lat 90. XX wieku wprowadzono bardzo skuteczne metody terapeutyczne powodujące zahamowanie replikacji HIV [2]. Całość tej strategii leczniczej określa się jako *highly active antiretroviral therapy* (HAART) [3]. Zastosowanie wysoko skutecznej terapii antyretrowirusowej łączy się jednak z występowaniem działań niepożądanych, w tym nieprawidłową odbudową i aktywnością układu immunologicznego, czyli IRIS. Tym samym IRIS, którego pierwsze opisy pojawiają się od 2000 roku, jest przede wszystkim wiązany z zakażeniem HIV i wysoko skuteczną terapią antyretrowirusową. Z czasem pojęcie IRIS rozszerzono na inne stany odnowy odporności po okresie immunosupresji. Do IRIS można też zaliczyć opisywany od wielu lat stan nasilenia chorób autoimmunologicznych i zakażeń po okresie ciąży, ujawniający się najczęściej po 4–6 tygodniach od porodu [4, 5]. Zjawisko to ma ścisły związek z odbudową odporności po okresie naturalnej immunosupresji, a raczej zwiększonej immunotolerancji związanej z ciążą i odmiennością antygenową płodu. Pojawiły się opisy IRIS związane z obniżeniem odporności wywołanym stosowaniem antagonistów czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) — leków tak szeroko stosowanych w reumatologii. Przedstawiona praca jest próbą podsumowania dotychczasowej wiedzy o IRIS związanym ze stosowaniem antagonistów TNF- α .

OBRAZ KLINICZNY

Stosunkowo dobrze opisano IRIS występujący u chorych zakażonych HIV w trakcie stosowania wysoko skutecznej terapii antyretrowirusowej. W 2003 roku ogłoszono jego kryteria, które w swojej pracy opisali Knysz i wsp. [1]. Do kryteriów klinicznych należą: nagły początek, objawy odbiegające od występujących w zakażeniach oportunistycznych, ścisły związek z rekonstrukcją immunologiczną i wykazanie czynnika patogennego. Do kryteriów immunologicznych należy: zwiększenie liczby limfocytów T CD4+, poprawa aktywności limfoproliferacyjnej i ewentualne wystąpienie reakcji skórnych na antygeny patogenne (np. test tuberkulinowy). Dodatkowo wymienione jest kryterium wirusologiczne — zahamowanie replikacji HIV. Nie określono, ile kryteriów musi być spełnione dla rozpoznania IRIS i dlatego

wymienione kryteria należy traktować bardziej jako wskazówki diagnostyczne. W praktyce klinicznej po kilku lub kilkunastu tygodniach stosowania wysoko skutecznej terapii antyretrowirusowej u około 30% chorych ujawniają się objawy mogące tylko w pewnym stopniu przypominać rozwój zakażenia oportunistycznego, o bardzo różnym nasileniu, od łagodnego do ciężkiego, a nawet śmiertelnego. Ich szczegółowy obraz kliniczny zależy od rodzaju zakażenia ujawnionego lub nasilonego przez poprawę odporności. Wyróżnia się klinicznie dwie odmiany IRIS: *unmasking*, czyli ujawniające zakażenie wcześniej nie nieznanne, to znaczy przebiegające w sposób utajony, i *paradoxical* wynikiły z reakcji na znane zakażenie u chorego, ale mający burzliwy, nadmierny i odmienny klinicznie przebieg od zakażenia określonym patogenem u osób z prawidłową odpornością. U chorych zakażonych HIV zakażeniem wywołującym IRIS są najczęściej gruźlica spowodowana *Mycobacterium tuberculosis* lub prątkami atypowymi, na przykład *Mycobacterium avium*, zakażenia cytomegalowirusem, wirusem opryszczki zwykłej, wirusem ospy wietrznej i półpaśca, wirusem Epsteina i Barr, wirusem zapalenia wątroby typu C i B, a także pierwotniakami (toksoplazmoza, pneumocystodioza, mikrosporydioza) oraz grzybami (kryptokokoza, histoplazmoza). Symptomatologia IRIS jest w każdym wypadku odmienna i przypominająca w pełnym stopniu objawy zakażenia. Wspólne są różne nasilone objawy zapalenia [1].

ZAPALNY ZESPÓŁ REKONSTRUKCJI IMMUNOLOGICZNEJ A LECZENIE ANTAGONISTAMI TNF- α

Niewiele ciągle wiadomo o IRIS związanym ze stosowaniem antagonistów TNF- α . Ukazało się zaledwie kilka opisów kazuistycznych i, z całym naciskiem, trzeba przyznać, że IRIS nie stanowi częstego i znaczącego problemu w reumatologii. Potwierdzają to doświadczenia wielu tysięcy chorych leczonych na świecie przez ponad dwie dekady.

Hachisu i wsp. [6] badali chorych bez zakażenia HIV z rozpoznąną gruźlicą. Wśród 188 pacjentów znaleźli tylko dwóch leczonych antagonistami TNF- α , u których rozpoznali IRIS. Należy podkreślić, że rozpoznanie IRIS to coś innego niż stwierdzenie reaktywacji latentnej gruźlicy u chorych leczonych antagonistami TNF- α . Ten problem jest stosunkowo dobrze znany i dostatecznie udokumentowany

w literaturze oraz ma swój wyraz w zaleceniach programu lekowego i innych rekomendacjach [7, 8]. Dodatkowo wykazali, że u chorych na IRIS częściej występują alergie pokarmowe. Rozpoznanie IRIS u wspomnianych chorych przedstawiono na podstawie początkowej dobrej odpowiedzi na leczenie przeciwgruźlicze, które uległo zahamowaniu, a stan chorych się pogorszył i mogły wystąpić nowe objawy zakażenia gruźliczego. U wszystkich chorych przerwano terapię immunosupresyjną przed ujawnieniem się gruźlicy, a wcześniej nie było cech czynnej gruźlicy (możliwe „stare nieczynne ogniska w płucach”).

Podobne obserwacje zawarte są w kilku innych publikacjach. Są one najczęściej określone jako paradoksalny przebieg zaostrzenia lub ujawnienia gruźlicy u chorych otrzymujących antagonistów TNF- α [9–12].

Podsumowując pojedyncze opisy IRIS związane z reaktywacją gruźlicy, można przypuszczać, że są one obserwowane częściej niż opisywane w piśmiennictwie, a nie są rozpoznawane jako IRIS. Dość często uważa się, że jest to zmieniony przebieg reaktywacji gruźlicy u chorego leczonego antagonistami TNF- α . Co jest istotne, reaktywacja gruźlicy następuje w trakcie leczenia antagonistami TNF- α , natomiast IRIS ujawnia się po zaprzestaniu terapii tymi lekami. Możliwe jest też współistnienie obu sytuacji. Reaktywacja powoduje natychmiastowe przerwanie leczenia antagonistami TNF- α , a ujawniająca się po kilku tygodniach rekonstrukcja immunologiczna wywołuje IRIS. Nietypowy przebieg odnowionej gruźlicy u chorego uprzednio leczonego antagonistami TNF- α może świadczyć o IRIS.

Wright i wsp. [13] opisali przypadek histoplazmocytozy u pacjenta leczonego infliksymabem z powodu choroby Leśniowskiego i Crohna. Po przerwaniu podawania infliksymabu i potwierdzeniu zakażenia *Histoplasma capsulatum*, mimo intensywnego leczenia przeciwgrzybiczego, obserwowano paradoksalne pogorszenie. Uznając, że jest to IRIS, zdecydowano się na ponowne podanie infliksymabu, uzyskując poprawę. Dalej leczenie kontynuowano, podając doustnie itraconazol i stosując infliksymab. Wcześniej ukazało się zestawienie 98 chorych leczonych antagonistami TNF- α , u których ujawniło się zakażenie *Histoplasma capsulatum*. Analizując retrospektywnie tę grupę, należy wskazać, że u 3 chorych leczenie było skuteczne przy kontynuacji stosowania antagonistów TNF- α [14].

Wspomnieć należy o opisie przypadku autorstwa Quintas i wsp. [15]. Dotyczy on chorego leczonego z powodu choroby Leśniowskiego i Crohna adalimumabem i metotreksatem, u którego po zaprzestaniu tej terapii ujawnił się ropień mózgu. Nie ustalono etiologii ropnia. Początkowe leczenie nie przynosiło poprawy i w 10 dni stwierdzono pogorszenie obserwowane w badaniach obrazowych. Przypisano je IRIS. Nie zdecydowano się na podanie glikokortykosteroidów i kontynuowano leczenie o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego i przeciwgrzybiczego, uzyskując poprawę. Dalsze losy chorego nie są opisane. Ze stosowaniem adalimumabu łączy się też opis IRIS związanego z kryptokokozą [16].

PATOGENEZA

Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej jest zespołem heterogennym. Wynika to z faktu, że różne rodzaje immunosupresji oddziałują na inne etapy złożonej odpowiedzi odpornościowej. Najlepiej poznane to jest u chorych zakażonych HIV. Leki oddziałujące na TNF- α zmniejszają działanie tej cytokiny prozapalnej. Wtórnie to hamuje różne etapy złożonego procesu zapalnego i odpornościowego. Metotreksat w dużych dawkach (stosunkowo rzadko stosowanych w reumatologii) działa antyproliferacyjnie, hamując syntezę kwasów nukleinowych. W mniejszych dawkach działa przeciwzapalnie, prawdopodobnie oddziałując na przemiany adenozyiny. Podobnie działa leflunomid, szczególnie wpływając hamująco na aktywowane limfocyty. Inne niż antagoniści TNF- α leki biologiczne działają na różne etapy odpowiedzi odpornościowo-zapalnej.

W tej sytuacji można przyjąć, że mechanizm IRIS u chorych leczonych TNF- α jest w części odmienny od zespołu obserwowanego u zakażonych HIV. Istotne jest przede wszystkim, że antagoniści TNF- α znacznie słabiej hamują odporność niż wymieniony wirus. Dlatego zaprzestanie leczenia antagonistami TNF- α bardzo rzadko prowadzi do IRIS. Ze względu na złożony mechanizm oddziaływania TNF- α na procesy odpornościowe trudno jest obecnie określić patomechanizm IRIS wynikły ze zniesienia tej blokady, czyli zaprzestania leczenia antagonistami TNF- α .

LECZENIE

Zasady leczenia IRIS nie są ustalone. Można przyjąć, że są one różne w zależności

od przyczyny immunosupresji i rodzaju zakażenia, a także nasilenia zespołu.

Najczęściej zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów przy utrzymaniu terapii skierowanej przeciwko bakteriom, grzybom lub wirusom. Tym samym hamuje się nadmierną, paradoksalną reakcję zapalną, która najbardziej zagraża choremu. Opisano ponowne włączenie leczenia antagonistami TNF- α , a nawet stosowanie antagonistów TNF- α *de novo* w zespołach IRIS wywoływanych zastosowaniem innej immunosupresji [17, 18]. Dotychczas jednak nie ustalono zasad leczenia IRIS i w każdym przypadku terapia jest indywidualizowana.

Należy podkreślić, że IRIS trzeba odróżnić od reakcji Jarischa i Herxheimera, znanej od dawna, szczególnie w dermatologii. Reakcja Jarischa i Herxheimera jest odpowiedzią organizmu na toksyny uwalniane z dużej liczby bakterii po wdrożeniu skutecznego leczenia bakteriobójczego.

HIPOTEZY DOTYCZĄCE ZWIĄZKU TNF- α Z ZAPALNYM ZESPOŁEM REKONSTRUKCJI IMMUNOLOGICZNEJ

Czytając ciągle nieliczne i niejednoznaczne opisy IRIS związanego z terapią antagonistami TNF- α , nasuwa się przypuszczenie, że reakcja odpornościowa uwolniona przez osłabienie immunosupresji nie musi być tylko skierowana przeciwko mikroorganizmowi. Również procesy autoimmunologiczne zahamowane przez immunosupresję mogą się ujawnić lub nasilić. Być może tym można tłumaczyć wystąpienie przeciwciał przeciwwądrowych u niektórych chorych leczonych antagonistami TNF- α . Jest to zjawisko stosunkowo dobrze opisane, a stwierdzenie przeciwciał jest wskazaniem do zmiany leku biologicznego [19]. Mechanizm tego zjawiska i jego znaczenie kliniczne nie są znane.

Nie można wykluczyć związku IRIS z rzadkim występowaniem demielinizacji u chorych otrzymujących leki przeciwko TNF- α [20]. Opisano zarówno ośrodkowe, jak i obwodowe choroby demielinizacyjne [21–25]. Ośrodkowe demielinizacje występują rzadziej niż 0,1/100 pacjentolat, a obwodowe są jeszcze radsze [26–28]. W świetle wiedzy o IRIS można przyjąć hipotezę, że demielinizacja jest

formą IRIS związaną z nieujawnionym wcześniej procesem autoimmunologicznym. Obraz kliniczny zmian demielinizacyjnych może być bardzo różny. Często są one bezobjawowe i są wykrywane w kolejnym badaniu obrazowym głowy przy porównaniu z wynikami wcześniejszych badań. Opisano zapalenie nerwu wzrokowego, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego i inne objawy wynikające z demielinizacji [20]. Wspomnieć należy o innych niezwiązanych z demielinizacją zmianach zapalnych w ośrodkowym układzie nerwowym, niemających charakteru zakażenia, a występujących po zastosowaniu antagonistów TNF- α i prawdopodobnie będących reakcją IRIS skierowaną przeciwko autoantygonom. Należą do nich niektóre postacie zapalenia opon mózgowych i zapalenia naczyń ośrodkowego układu nerwowego [29, 30].

Zmiana leku biologicznego na lek o innym mechanizmie, a tym samym inaczej blokującym odpowiedź immunologiczną, jest najczęściej korzystna [31]. Jedyne obecne zalecenia to unikanie leków hamujących TNF- α u chorych z wywiadem demielinizacji i utrzymywanie zaprzestania leczenia tymi lekami u chorych, u których stwierdzono cechy choroby demielinizacyjnej. Nie jest to w pełni zgodne z koncepcją IRIS jako przyczyną demielinizacji, ale brak jest badań w tym zakresie [32].

PODSUMOWANIE

Ciągle bardzo niewiele wiemy o IRIS związanym z przerwaniem terapii skierowanej przeciwko TNF- α . Nie jest to też znaczący ilościowo problem. Można przyjąć, że jeżeli nawet się pojawi, to bywa nierozpoznany i przyjęty jako nietypowy przebieg zakażenia lub nietypowe inne powikłanie. Dotychczasowe publikacje, prawie wyłącznie opisy kazuistyczne, są najczęściej nieprecyzyjne. Wynika to z faktu, że w reumatologii i innych specjalnościach stosujących antagonistów TNF- α nie mamy do czynienia z tak znaczną odnową układu odpornościowego, jak na to miejsce w leczeniu chorych zakażonych HIV. Mimo to trzeba przyjąć, że wiedza o IRIS może być przydatna reumatologom, a przedstawiona analiza jest jedną z pierwszych polskich prac reumatologicznych na ten temat.

ABSTRACT

Inflammatory reconstruction immune syndrome (IRIS) is atypical inflammatory and immune reaction developing after reduction of immunosuppression and reactivation of immunity. IRIS can be directed against foreign pathogenic antigens or against autoantigens. IRIS is classified into unmasking form (revealing previously unknown infection) or paradoxical form (reaction to previously recognized infection but course of infection is different from those

seen in healthy subjects). IRIS develops commonly in patients infected with HIV, and was reported in patients receiving TNF- α inhibitors, and occurred after cessation of medication. IRIS may be a cause of atypical course of infection, demyelination within the nervous system or development of symptoms of autoimmunity.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 2: 65–70

Key words: inflammatory reconstruction immune syndrome; medication with TNF- α inhibitors; demyelination

1. Knysz B, Rogowska-Szadkowska D, Gąsiorowski J, et al. Zespoły rekonstrukcji immunologicznej jako następstwo skutecznej terapii antyretrowirusowej. *Post Hig Med Dośw.* 2005; 59: 108–197.
2. Behrens G, Knuth C, Schedel I, et al. Highly active antiretroviral therapy. *Lancet.* 1998; 351(9108): 1057–8; author reply 1058, doi: 10.1016/S0140-6736(05)79022-X, indexed in Pubmed: 9546531.
3. Behrens GM, Meyer D, Stoll M, et al. Immune reconstitution syndromes in human immunodeficiency virus infection following effective antiretroviral therapy. *Immunobiology.* 2000; 202(2): 186–193, doi: 10.1016/S0171-2985(00)80065-0, indexed in Pubmed: 10993293.
4. Kucharz EJ, Hamouda H. Zespół poporodowych zaburzeń czynności tarczycy. *Pol Arch Med Wewn.* 1997; 98: 466–469.
5. Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infections after pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(9): 1192–1199, doi: 10.1086/522182, indexed in Pubmed: 17918082.
6. Hachisu Y, Koga Y, Kasama S, et al. Treatment with Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors, History of Allergy, and Hypercalcemia Are Risk Factors of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Negative Pulmonary Tuberculosis Patients. *J Clin Med.* 2019; 9(1), doi: 10.3390/jcm9010096, indexed in Pubmed: 31905985.
7. Kucharz EJ, Korzeniewska-Koseła M, Kotulska A. Zalecenia postępowania w zapobieganiu i leczeniu gruźlicy u chorych leczonych antagonistami TNF- α . *Reumatologia.* 2008; 46: 51–54.
8. Korzeniewska-Koseła M. Zapobieganie gruźlicy u chorych leczonych antagonistami czynnika martwicy nowotworów. *Reumatologia.* 2010; 48: 4–13.
9. Dussouillez G, Zayet S, Kone D, et al. Abcès tuberculeux hépatique, anti-TNF et syndrome de reconstitution immunitaire. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2020; 50(1): 90–91, doi: 10.1016/j.medmal.2019.08.001.
10. Rivoisy C, Amrouche L, Carcelain G, et al. Paradoxical exacerbation of tuberculosis after TNF α antagonist discontinuation: beware of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Joint Bone Spine.* 2011; 78(3): 312–315, doi: 10.1016/j.jbspin.2011.01.003, indexed in Pubmed: 21334948.
11. Carvalho ACC, De Iaco G, Saleri N, et al. Paradoxical reaction during tuberculosis treatment in HIV-seronegative patients. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(6): 893–895, doi: 10.1086/500459, indexed in Pubmed: 16477577.
12. Santin M, Eschric C, Majòs C, et al. Tumor necrosis factor antagonists for paradoxical inflammatory reactions in the central nervous system tuberculosis: Case report and review. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(43): e22626, doi: 10.1097/MD.00000000000022626, indexed in Pubmed: 33120751.
13. Wright T, Coruh B, Fredricks D, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with disseminated histoplasmosis and TNF-alpha inhibition. *Med Mycol Case Rep.* 2019; 23: 62–64, doi: 10.1016/j.mmcr.2018.12.008, indexed in Pubmed: 30662827.
14. Vergidis P, Avery RK, Wheat LJ, et al. Histoplasmosis complicating tumor necrosis factor- α blocker therapy: a retrospective analysis of 98 cases. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(3): 409–417, doi: 10.1093/cid/civ299, indexed in Pubmed: 25870331.
15. Quintas S, Sánchez P, López M, et al. Neuroradiological worsening of brain abscess after adalimumab and methotrexate withdrawal: Do not forget Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *J Clin Neurosci.* 2019; 62: 240–242, doi: 10.1016/j.jocn.2018.12.018, indexed in Pubmed: 30611629.
16. Cadena J, Thompson GR, Ho TT, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome after cessation of the tumor necrosis factor alpha blocker adalimumab in cryptococcal pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009; 64(3): 327–330, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2009.03.019, indexed in Pubmed: 19501793.
17. Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor alpha antagonism: by what mechanisms could tumor necrosis factor alpha antagonists improve rheumatoid arthritis but exacerbate multiple sclerosis? *Arthritis Rheum.* 2001; 44(9): 1977–1983, doi: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<1977::AID-ART345>3.0.CO;2-6, indexed in Pubmed: 11592357.
18. Scemla A, Gerber S, Duquesne A, et al. Dramatic improvement of severe cryptococcosis-induced immune reconstitution syndrome with adalimumab in a renal transplant recipient. *Am J Transplant.* 2015; 15(2): 560–564, doi: 10.1111/ajt.13002, indexed in Pubmed: 25611999.
19. Pérez-De-Lis M, Retamozo S, Flores-Chávez A, et al. Autoimmune diseases induced by biological agents. A review of 12,731 cases (BIOGEAS Registry). *Expert Opin Drug Saf.* 2017; 16(11): 1255–1271, doi:

- 10.1080/14740338.2017.1372421, indexed in Pubmed: 28854831.
20. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(12): 2862–2869, doi: 10.1002/1529-0131(200112)44:12<2862::aid-art474>3.0.co;2-w, indexed in Pubmed: 11762947.
 21. Alsheklee A, Basiri K, Miles JD, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Muscle Nerve.* 2010; 41(5): 723–727, doi: 10.1002/mus.21584, indexed in Pubmed: 20405504.
 22. Karantali E, Katsikaki G, Chatzikonstantinou S, et al. Infliximab induced chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a case report. *Hippokratia.* 2019; 23(4): 179–180, indexed in Pubmed: 32742170.
 23. Zhu TH, Nakamura M, Abrouk M, et al. Demyelinating disorders secondary to TNF-inhibitor therapy for the treatment of psoriasis: A review. *J Dermatolog Treat.* 2016; 27(5): 406–413, doi: 10.3109/09546634.2015.1136385, indexed in Pubmed: 26837667.
 24. Komandur A, MacIntosh P, Moss H. Acute Inflammatory Optic Neuritis Associated with a Self-Taper of Oral Prednisone in a Patient Taking Adalimumab. *Neuroophthalmology.* 2020; 44(3): 186–189, doi: 10.1080/01658107.2019.1566386, indexed in Pubmed: 32395171.
 25. Seror R, Richez C, Sordet C, et al. Club Rhumatismes et Inflammation Section of the SFR. Pattern of demyelination occurring during anti-TNF- α therapy: a French national survey. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52(5): 868–874, doi: 10.1093/rheumatology/kes375, indexed in Pubmed: 23287362.
 26. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology.* 2004; 126(1): 19–31, doi: 10.1053/j.gastro.2003.10.047, indexed in Pubmed: 14699483.
 27. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Long-term safety of adalimumab in clinical trials in adult patients with Crohn's disease or ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2017; 47(2): 219–228, doi: 10.1111/apt.14420.
 28. Bernatsky S, Renoux C, Suissa S. Demyelinating events in rheumatoid arthritis after drug exposures. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(9): 1691–1693, doi: 10.1136/ard.2009.111500, indexed in Pubmed: 19628820.
 29. Kunchok A, Aksamit AJ, Davis JM, et al. Association Between Tumor Necrosis Factor Inhibitor Exposure and Inflammatory Central Nervous System Events. *JAMA Neurol.* 2020; 77(8): 937–946, doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1162, indexed in Pubmed: 32421186.
 30. Grau RG. Drug-Induced Vasculitis: New Insights and a Changing Lineup of Suspects. *Curr Rheumatol Rep.* 2015; 17(12): 71, doi: 10.1007/s11926-015-0545-9, indexed in Pubmed: 26503355.
 31. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019; 71(10): 1285–1299, doi: 10.1002/acr.24025, indexed in Pubmed: 31436026.
 32. Kucharz EJ, Kotulska-Kucharz A. Tumor necrosis factor alpha inhibitors and demyelinating disease: what is behind it? *Reumatologia.* 2021; 59(2): 65–67, doi: 10.5114/reum.2021.105438, indexed in Pubmed: 33976458.

Wiktor Schmidt^{1,2}, Katarzyna Pawlak-Buś^{1,2}, Piotr Leszczyński^{1,2}¹Katedra i Klinika Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu²Oddział Reumatologii i Osteoporozy, Szpital im. Józefa Strusia w Poznaniu

Historia diagnostyki i leczenia toczenia rumieniowatego układowego

History of diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus

STRESZCZENIE

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE, *systemic lupus erythematosus*) ze względu na liczne manifestacje kliniczne i laboratoryjne jest jedną z najbardziej złożonych jednostek chorobowych, z którymi mają do czynienia reumatolodzy w swojej praktyce klinicznej. Równie skomplikowana co sama choroba jest jej historia, której początki sięgają średniowiecza, ale właściwy opis choroby i identyfikacja poszczególnych manifestacji miała miejsce dopiero w dru-

giej połowie XX wieku. Historia SLE jest rozdziałem nadal otwartym — w ostatnich latach opracowano nowe kryteria klasyfikacyjne choroby, a także nowe, skuteczne metody leczenia. Celem pracy było przybliżenie rysu historycznego toczenia rumieniowatego układowego z uwzględnieniem postępów w zakresie jego definicji, diagnostyki i leczenia.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 2: 71–77

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy; przeciwciała przeciwjądrowe; toczniowe zapalenie nerek

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE, *systemic lupus erythematosus*) jest jedną z najbardziej złożonych jednostek chorobowych ze względu na mnogość manifestacji klinicznych i laboratoryjnych, co do dnia dzisiejszego stawia przed klinicystami wiele wyzwań. Nie mniej zawiła niż samo schorzenie jest historia jego poznawania i leczenia — opisanie podstawowych objawów zajęło badaczom różnych specjalności ponad 150 lat.

Pierwsze wzmianki o toczniu znajdziemy w średniowiecznej biografii św. Marcina, papieża i męczennika, w którym opisano cudowne uzdrowienie biskupa Herakliusza [1]. Jako termin medyczny toczeń został po raz pierwszy przywołany w dziełach Ruggero Frugardo Rogeriusa w 1180 roku, który opisał wrzodzące zmiany skórne na kończynach dolnych. Etymologię — „*lupus*” w łacinie oznacza „wil-

ka” — tłumaczy się podstępny charakter schorzenia, które przypomina ukąszenie drapieżnika, który poczynając od skóry, pożera i niszczy ofiarę [1, 2].

W 1790 roku Robert Willan, angielski dermatolog, opublikował jedną z pierwszych współczesnych klasyfikacji chorób skóry. Termin toczeń odniósł do zmian guzkowo-wrzodziejących w obrębie twarzy w przebiegu gruźlicy (LV, *lupus vulgaris* — toczeń gruźliczy) [1, 3]. Opisy skórnych zmian w przebiegu SLE jako pierwsi sporządzili Laurent Biett oraz jego uczeń Pierre Cazenave. Biett był francuskim dermatologiem, który w 1833 roku opisał zajęcie skóry twarzy. Jego prace doczekały się publikacji w latach 1846–1856 za sprawą Cazenave, który schorzenie nazwał „*lupus erythemateux*”. Dotyczyło ono głównie młodych kobiet, poza tym zdrowych, a występował

Adres do korespondencji:

lek. Wiktor Schmidt
Katedra i Klinika Reumatologii,
Rehabilitacji i Chorób
Wewnętrznych, Uniwersytet
Medyczny im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu, ul. Fredry 10
61–701 Poznań
e-mail:
wiktorpawelschmidt@gmail.com

w formie rumieniowo-grudkowych zmian [4]. W 1848 roku wiedeński lekarz, Ferdinand von Hebra, jako pierwszy porównał wyżej wymienione zmiany do charakterystycznego „rumienia w kształcie motyla”, co w praktyce klinicznej używane jest do dziś [5].

Moriz Kaposi poszerzył wiedzę na temat zmian skórnych poprzez opracowanie nowej klasyfikacji, wyróżniając toczeń rumieniowaty dyskoidalny (DLE, *discoid lupus erythematosus*) oraz postać o bardziej nasilonym i rozległym charakterze. Jako pierwszy w pracy z 1872 roku zwrócił uwagę na występowanie manifestacji pozaskórnych — gorączki, zapalenia płuc, powiększenia węzłów chłonnych oraz bólów stawów [6, 7]. Koncepcję toczenia jako choroby układowej zainicjował William Osler w pracach z lat 1895–1903. Zwrócił uwagę na zapalenie stawów, objawy brzuszne, zapalenie błon surowiczych oraz nerek [8]. Z biegiem lat okazało się, że większość opisanych przez niego przypadków dotyczyło plamicy Schönleina-Henocha, a tylko dwa SLE, nie można jednak lekceważyć jego udziału w zwróceniu uwagi środowiska medycznego na systemowy charakter toczenia [1].

Na przełomie XIX i XX wieku wśród lekarzy toczyły się także żywe dyskusje na temat etiologii schorzenia. Początkowo dominowały poglądy o gruźliczym pochodzeniu [2]. Jednym ze zwolenników tej koncepcji był Jonathan Hutchinson, który przedstawił diagnostykę różnicową toczenia gruźliczego (LV) i toczenia rumieniowatego (LE) w 1888 roku [9]. Do faktu, że nikt nie wyizolował prątków gruźlicy ze zmian odpowiadających LE odniósł się w sposób, że „jest to kwestia czasu”. Z czasem jednak poglądy te stawały się coraz mniej popularne, między innymi za sprawą publikacji wrocławskiego lekarza Walthera Picka, który pracował w zespole Alberta Neissera. W 1901 roku opublikował pracę, w której podważył dominujący pogląd, jako że tylko 15 z 29 badanych pacjentów z LE miało dodatnią próbę tuberkulinową, a wszyscy z tej podgrupy mieli także gruźlicę płuc [1, 2].

Wiek XX to okres intensywnych badań nad toczeniem. W 1902 roku James Sequeira i Hermann Balean opublikowali serię przypadków pacjentów z toczeniem rumieniowatym i zwrócili uwagę na wiele manifestacji, między innymi na częste zajęcie błon surowiczych (opłucnej i osierdzia) oraz białkomocz [10]. W 1922 roku na podstawie dotychczas opublikowanych prac oraz badań własnych, kanadyjscy badacze Norman Keith i Leonard Rown-

tree stwierdzili, że zajęcie nerek jest częstym powikłaniem choroby [11]. W 1935 roku George Baehr i Paul Klemperer na podstawie badań sekcyjnych opisali charakterystyczny dla nefropatii toczniowej obraz tak zwanej pętli drutu, co było początkiem intensywnego rozwoju badań nad nefropatologią tego schorzenia [12]. Kolejnym przełomem była praca Abnera M. Harveya z 1954 roku, w której stwierdzono, że zmiany w nerkach dotyczą dwóch trzecich pacjentów z toczeniem, a korelacja klinicznego nasilenia choroby ze zmianami patomorfologicznymi w obrębie nerek jest nieprzewidywalna [13]. Przyczyniło się to do rosnącego wykonywania biopsji nerek, a także do rozpowszechnienia nazwy toczeń rumieniowaty układowy, użytej w tej formie po raz pierwszy dwa lata wcześniej przez Johna R. Hasericka [14]. Dalsze badania w tej sferze doprowadziły do opracowania klasyfikacji patomorfologicznej toczenia nerkowego w 1982 roku, która po kilku aktualizacjach stosowana jest do dnia dzisiejszego [15].

Badano także skórne i sercowo-naczyniowe manifestacje. Szkocki dermatopatolog, John M. H. Macleod, w 1908 roku jako pierwszy opisał występowanie objawu Raynauda w SLE [16]. Wiedeński lekarz Erwin Pulay w 1921 roku jako pierwszy opisał nadwrażliwość na światło słoneczne [17]. Emanuel Libman i Benjamin Sacks z Nowego Jorku w 1923 roku opisali charakterystyczne dla SLE zapalenie wsierdzia [18]. W 1963 roku amerykańscy badacze Thomas K. Burnham, Thomas R. Neblett i Gerald Fine opisali „*lupus band*”, czyli charakterystyczne złogi na granicy skórno-naskórkowej [19]. Dalszą klasyfikację manifestacji skórnych z podziałem na postać ostrą, podostrą i przewlekłą wprowadzili Richard D. Sontheimer i James N. Gilliam [20].

Na pierwsze manifestacje neuropsychiatryczne SLE (NPSLE) zwrócił uwagę już William Osler, opisując delirium oraz nawracające objawy ogniskowe [8]. Psychoza jako objaw toczenia została opisana jeszcze w 1896 roku przez bostońskiego dermatologa Johna T. Bowena [21]. Zmiany w obrębie siatkówki oka zostały opisane w 1935 roku przez Pillata [22], natomiast pierwsze opisy encefalopatii i zajęcia rdzenia kręgowego sporządzili odpowiednio w 1945 roku Daly i w 1953 roku Piper [23, 24]. Jedną z najczęstszych manifestacji NPSLE — drgawki, były opisywane przez badaczy w XX wieku, ale ich naturę, powiązanie z chorobą i fakt, że często występują lata przed postawieniem diagnozy opisał w 1951 roku

wraz z zespołem Philip Russel [25]. Podsumowaniem XX-wiecznych badań dotyczących NPSLE było opracowanie w 1999 roku przez *American College of Rheumatology* (ACR) obowiązującej do dziś klasyfikacji toczniowych manifestacji neuropsychiatrycznych [26].

Wiek XX to również okres intensywnego rozwoju diagnostyki laboratoryjnej. Pierwszym opisanym odchyleniem wśród pacjentów z SLE był fałszywie dodatni test Wassermanna w kierunku kiły, którego dokonał w 1909 roku Reinhart [27]. Następnie zwrócono uwagę na hematologiczne manifestacje tocznia rumieniowatego układowego. Pierwszy przypadek leukopenii w 1923 roku opisał Goeckerman [28], anemię — w roku następnym Keefer i Felty [29], a trombocytopenię Lyon w 1933 roku [30]. Jednak dopiero Edward Rose i Donald Pillsbury w swojej pracy z 1939 roku zwrócili uwagę, że wyżej wymienione manifestacje są podstawowymi i często spotykanymi odchyleniami w obrazie krwi wśród pacjentów z SLE [31]. Coburn i Moore w 1943 roku opisali hipergammaglobulinemię oraz związek jej obecności z fałszywie dodatnim testem w kierunku kiły u pacjentów z toczniem [32]. W kolejnych latach badacze wielu ośrodków opisali także zaburzenia w zakresie stężenia składowych dopełniacza C3 i C4 u pacjentów z aktywnym SLE [33, 34].

W 1943 roku Malcolm R. Hargraves, hematolog z Mayo Clinic, opisał w szpiku charakterystyczne komórki zawierające w cytozolu barwiące się metodą Feulgena na kolor zielonkawobłękitny struktury. Początkowo uważał je za artefakty, jednak z czasem okazało się, że pacjenci, w których szpiku znajdowano to zjawisko, mają kliniczne objawy SLE. W dalszych badaniach odkryto, że komórek tych nie można wykryć w świeżych preparatach szpiku — występowały tylko w tych, które były przez jakiś czas przechowywane. Na tej podstawie stwierdzono, że kształtują się one *in vitro* pod wpływem czynnika obecnego w surowicy. Zjawisko to nazwano „komórkami LE” (od *lupus erythematosus*), a odkrycie to uważane jest za narodziny współczesnej immunopatologii [35]. Kolejne lata przyniosły gwałtowny rozwój tej dziedziny. Szwajcarscy badacze Miescher i Fauconnet w 1954 roku odkryli, że izolaty z jąder komórkowych mogą absorbować czynnik powodujący powstawanie komórek LE i na tej podstawie stwierdzono, że jest nim najprawdopodobniej przeciwciało przeciwko składnikom jądra — w ten sposób odkryto przeciwciała przeciwjądrowe (ANA, *antinucle-*

ar antibodies) [36]. W 1961 roku Swanson Beck wyróżnił i opisał pierwsze trzy typy świecenia ANA w immunofluorescencji pośredniej [37]. Kolejne lata przyniosły identyfikację pierwszych autoantygenów: Tan i wsp. w 1966 roku opisali przeciwciała przeciwko DNA [38] oraz przeciwko antygenowi Smith (anty-Sm) [39]. Odkrycia te doprowadziły do zmiany poglądów na temat etiologii choroby, a badacze wysunęli koncepcję chorób autoimmunizacyjnych. Do 2020 roku opisano kilkadziesiąt różnych rodzajów przeciwciał przeciwjądrowych, spośród których kilkadziesiąt ma uznaną wartość w diagnostyce chorób reumatycznych [40].

Nie sposób opisać historii badań nad SLE, nie wspominając o zespole antyfosfolipidowym, który często w tej jednostce chorobowej występuje. W 1941 roku amerykańska badaczka Mary C. Pangborn odkryła, że substancją wyekstrahowaną z serca wołu, używaną w kiłowych testach wiązania dopełniacza jest fosfolipid, który nazwano kardiolipiną [41]. W 1948 roku Conley i Hartman z kolei wykazali krążący antykoagulant (wydłużający czas krwawienia *in vitro*) pochodzenia wewnętrznego u pacjentów z SLE, który nazwano antykoagulantem tocznia (LA, *lupus anticoagulant*) [42]. Siedem lat później Lee i Sanders opisali częste występowanie LA u pacjentów z SLE i fakt, że zwykle jego obecności nie towarzyszą krwawienia [43], a w roku 1963 Bowie i wsp. wykazali, że wręcz przeciwnie — *in vivo* LA sprzyja epizodom zakrzepowo-zatorowym [44]. Kilka dekad później, dzięki postępowi w zakresie medycyny laboratoryjnej, odkryto kolejne przeciwciała antyfosfolipidowe: w 1983 roku przeciwko kardiolipinie [45], a w 1990 przeciwko β_2 -glikoproteinie I [44–46]. W 1985 roku powiązano manifestacje kliniczne (epizody zakrzepowo-zatorowe oraz nawracające utraty ciąży) oraz laboratoryjne (przeciwciała antyfosfolipidowe) i opisano zespół antykardiolipinowy, którego nazwę w 1987 roku na kongresie w Atenach zmieniono na zespół antyfosfolipidowy i rozpoczęto prace nad opracowaniem kryteriów diagnostycznych (49).

Wszystkie wyżej wymienione odkrycia doprowadziły do opracowania przez ACR w 1971 roku pierwszych kryteriów klasyfikacyjnych SLE. Pod uwagę brano aż 74 manifestacje, z których w ostatecznej wersji wybrano 14 [50]. Kryteria doczekały się aktualizacji w latach 1982 i 1997 [52, 53]. Kryteria te cechowały się stosunkowo wysoką swoistością, ale umiarkowaną czułością. Z tego względu w 2012 roku opracowano nowe kryteria klasy-

fikacyjne SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) [53]. Te z kolei wykazywały się wyższą czułością kosztem niższej swoistości. Z tego względu grupy badaczy zrzeszonych w *European League Against Rheumatism* (EULAR) oraz ACR w 2019 roku opracowały i opublikowały nowe, przełomowe kryteria klasyfikacyjne, cechujące się zarówno wysoką czułością, jak i swoistością, co z pewnością usprawni proces diagnostyczny u pacjentów z SLE [54].

Leczenie pacjentów z SLE od wieków po czasy współczesne sprawiało klinicytom wiele problemów. W XIX wieku stosowano przede wszystkim metaloterapię, wiążąc toczą z gruźlicą — stosowano między innymi sole rtęci, złota czy bizmutu. Na przełomie wieków sięgano także po kauteryzację, radioterapię promieniami rentgenowskimi czy solami radu oraz fototerapię promieniami ultrafioletowymi [1]. Leki przeciwmalaryczne, będące do dziś podstawą farmakoterapii SLE, zastosowano po raz pierwszy w 1894 roku (chinina) [55]. Nowsze preparaty — mepakrynę czy hydroksychlorochinę — do leczenia SLE wprowadzono w latach 50. XX wieku [57, 58]. Odkrycie i wprowadzenie do lecznictwa glikokortykosteroidów (GKS) przez Hencha (1949 r.) zrewolucjonizowało leczenie wielu jednostek chorobowych, w tym SLE [58]. Początkowo z uwagi na słabą dostępność GKS prowadzono próby z hormonem adrenokortykotropowym (ACTH), ale od początku lat 60. XX wieku do czasów współczesnych GKS stosowane są w SLE na szeroką skalę — pierwsze badanie w toczniowym zapaleniu nerek opublikował Pollack w roku 1964 [59]. Z uwagi na rosnącą świadomość powikłań długotrwałej steroidoterapii poszukiwano leków hamujących stan zapalny o innym mechanizmie działania. Cyklofosfamid — pochodna gazu musztardowego używana początkowo w onkologii, po raz pierwszy z sukcesem został zastosowany przez Duboisa w 1954 roku [60]. Na szerszą skalę w SLE zaczął być używany jednak dopiero po przełomowych wynikach badań Howarda Austina w 1986 roku, który udowodnił, że jego stosowanie w skojarzeniu z GKS w porównaniu z GKS w monoterapii zmniejsza ryzyko rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek [61]. W latach 60. do leczenia SLE wprowadzono antymetabolity — azatioprynę oraz metotreksat [62, 63], z kolei inhibitor kalcy-

neuryny — cyklosporynę — w latach 80. [1]. Wiek XXI przyniósł nowe opcje terapeutyczne — początki terapii biologicznej z użyciem przeciwciał monoklonalnych w SLE sięgają 2001 roku, kiedy to opublikowano pierwsze prace na temat zastosowania rytuksymabu — anty-CD20 [64]. Niestety nie wykazano jego skuteczności w badaniach klinicznych, co utrudniło rejestrację leku, pomimo że do dziś jest stosowany w praktyce klinicznej. W ostatnich latach do arsenału leków stosowanych w SLE wprowadzono także leki immunosupresyjne stosowane wcześniej w transplantologii. Mykofenolan mofetylu stosowany jest od 2000 roku [65], natomiast drugi obok cyklosporyny lek z grupy inhibitorów kalcyneuryny — takrolimus — od 2011 roku [66]. W tym samym roku zarejestrowano pierwszy lek biologiczny w SLE — belimumab — przeciwciało monoklonalne przeciwko BlyS (stymulatorowi limfocytów B) — cytokinie, która u chorych z SLE występuje w podwyższonych stężeniach i podtrzymuje nieprawidłową funkcję limfocytów B [67].

Podsumowując, historia badań i leczenia tocznia rumieniowatego układowego to stosunkowo niedawno rozpoczęty rozdział w obszernych annałach historii medycyny. Jest to jedna z najtrudniejszych do diagnozowania i leczenia chorób, pomimo szerokiego armamentarium stosowanych leków. Wskazuje na to pochodząca ze średniowiecza nazwa choroby — wróg jest wyjątkowo drapieżny i podstępny. Przed klinicystami stoi nadal wiele wyzwań i nierozwiązanych problemów, takich jak redukcja toksyczności stosowanych leków czy postacie odporne na dotychczasowe leczenie. W ostatnich latach dokonał się zdecydowany postęp w dziedzinie diagnostyki tego schorzenia, między innymi dzięki opracowaniu nowych kryteriów klasyfikacyjnych EULAR/ACR 2019. Po dwóch dekadach wielu badań klinicznych, z których miazdząca większość nie tylko z uwagi na badane cząsteczki, ale także na utrudnione projektowanie procesu wprowadzania nowych leków w tak skomplikowanym schorzeniu jak SLE, ostatnie doniesienia z wyników badań II i III fazy trzech nowych cząsteczek (anifrolumab, woklosporyna oraz obinutuzumab) oraz badania III fazy belimumabu w toczniu nerkowym przynoszą nadzieję na lepszą przyszłość zarówno dla pacjentów, jak i klinicystów [68].

ABSTRACT

Due to its numerous clinical and laboratory manifestations, systemic lupus erythematosus (SLE) is one of the most complex disease entities rheumatologists have to deal with in their clinical practice. As complicated as the disease itself is its history, the origins of which date back to the Middle Ages, but the proper description of the disease and identification of individual manifestations did not take place

until the second half of the 20th century. The history of SLE is still an open chapter — in recent years new classification criteria of the disease have been developed, as well as new, effective methods of treatment. The following paper aims to give a historical overview of systemic lupus erythematosus including advances in its definition, diagnosis and treatment.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 2: 71–77

Key words: systemic lupus erythematosus; antinuclear antibodies; lupus nephritis

1. Felten R, Lipsker D, Sibilia J, et al. The history of lupus throughout the ages. *J Am Acad Dermatol.* 2020 [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.150, indexed in Pubmed: 32380218.
2. Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am.* 1988; 14(1): 1–14, indexed in Pubmed: 3041483.
3. Bateman TA. Practical Synopsis of Cutaneous Diseases According to the Arrangement of Dr. Willan: Exhibiting a Concise View of the Diagnostic Symptoms and the Method of Treatment. Crissy. 1824.
4. Cazenave P-LA, Schedel HÉ. Manual of Diseases of the Skin. Langley. 1846.
5. von He, Canstatt B, Eisenmann G. Jahresbericht über die fortschritte der gesammten medicin in allen ländern. F Enke. 1845.
6. Kohn M. Zum Wesen und zur Therapie des Lupus erythematosus. *Archiv für Dermatologie und Syphilis.* 1869; 1(1): 18–41, doi: 10.1007/bf01953590.
7. Neue Beiträge zur Kenntniss des Lupus erythematosus. *Archiv für Dermatologie und Syphilis.* 1872; 4(1): 36–78, doi: 10.1007/bf01921090.
8. Osler W. On the visceral complications of erythema exudativum multiforme. *Am J Med Sci.* 1895; 110: 629–646.
9. Hutchinson J, Hutchinson J, Hutchinson J. Harveian Lectures on Lupus. *Br Med J.* 1888; 1(1410): 6–10, doi: 10.1136/bmj.1.1410.6, indexed in Pubmed: 20752138.
10. Sequeira JH, Balean H. Lupus Erythematosus: A Clinical Study of Seventy-One Cases. *Br J Dermatol.* 1902; 14(10): 367–379, doi: 10.1111/j.1365-2133.1902.tb16412.x.
11. Keith N, Rowntree LA. study of renal complications of disseminated lupus erythematosus: report of four cases. *Trans Assoc Am Physicians.* 1922; 37: 487–502.
12. Baehr G, Klemperer P, Schifrin AA. diffuse disease of the peripheral circulation (usually associated with lupus erythematosus and endocarditis). *Trans Assoc Am Physicians.* 1935; 50: 139–155.
13. Harvey AM, Shulman LE, Tumulty PA. Systemic lupus erythematosus: review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine (Baltimore).* 1954; 33(4): 291–437, indexed in Pubmed: 13223169.
14. Haserick JR, Long R. Systemic lupus erythematosus preceded by false-positive serologic tests for syphilis: presentation of five cases. *Ann Intern Med.* 1952; 37(3): 559–565, doi: 10.7326/0003-4819-37-3-559, indexed in Pubmed: 12976953.
15. Churg J, Sobin LH. Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Diseases. Igaku-Shoin. 1982.
16. Macleod J, Aberd MD, Lond M. A lecture on systemic lupus erythematosus: its nature and treatment. *The Lancet.* 1908; 172(4444): 1271–1275, doi: 10.1016/s0140-6736(01)62986-6.
17. Pulay E. Stoffwechselfathologie und hautkrankheiten. *Dermatol Wochenschr.* 1921; 73: 1217–1234.
18. Libman E, Sacks B. hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Archives of Internal Medicine.* 1924; 33(6): 701–737, doi: 10.1001/archinte.1924.00110300044002.
19. Burnham TK, Neblett TR, Fine G. The application of the fluorescent antibody technic to the investigation of lupus erythematosus and various dermatoses. *J Invest Dermatol.* 1963; 41: 451–456, doi: 10.1038/jid.1963.140, indexed in Pubmed: 14085466.
20. Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. *Arch Dermatol.* 1979; 115(12): 1409–1415, indexed in Pubmed: 533284.
21. Bowen JT. Twentieth Century Practice of Medicine. N Y William Wood Co. 1896; 5: 691–708.
22. Pillat A. Über das Vorkommen von Chorioiditis bei Lupus erythematoses. *Albrecht von Græfes Archiv für Ophthalmologie.* 1935; 133(4): 566–577, doi: 10.1007/bf01853790.
23. Daly D. Central nervous system in acute disseminate lupus erythematosus. *J Nerv Ment Dis.* 1945; 102: 461–465, doi: 10.1097/00005053-194511000-00005, indexed in Pubmed: 21004281.
24. Piper PG. Disseminated lupus erythematosus with involvement of the spinal cord. *J Am Med Assoc.* 1953; 153(3): 215–217, doi: 10.1001/jama.1953.02940200037008b, indexed in Pubmed: 13069296.
25. Russell PW, Haserick JR, Zucker EM. Epilepsy in systemic lupus erythematosus; effect of cortisone and ACTH. *AMA Arch Intern Med.* 1951; 88(1): 78–92, doi: 10.1001/archinte.1951.03810070088010, indexed in Pubmed: 14837547.
26. Afeltra A, Garzia P, Mitterhofer AP, et al. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(4): 599–608, doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-AN-R2>3.0.CO;2-F, indexed in Pubmed: 10211873.
27. Reinhart A. Erfahrungen mit der Wassermann-Neisser-Bruckschen syphilis reaktion. *Munch Med Wochenschr.* 1909; 41: 1092–1097.

28. Goeckerman WH. Lupus erythematosus as a systemic disease. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1923; 80(8): 542, doi: 10.1001/jama.1923.02640350024011.
29. Keefer E, Felty A. Acute disseminated lupus erythematosus. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1924; 35: 294–304.
30. Lyon JM. Acute lupus erythematosus. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 1933; 45(3): 572, doi: 10.1001/archpedi.1933.01950160114012.
31. Rose E, Pillsbury DM. Acute disseminated lupus erythematosus — a systemic disease. *Annals of Internal Medicine*. 1939; 12(7): 951, doi: 10.7326/0003-4819-12-7-951.
32. Coburn A, Moore D. The plasma proteins in disseminated lupus erythematosus. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1943; 73: 196–221.
33. Townes AS, Stewart CR, Osler AG. Immunologic studies of systemic lupus erythematosus. II. Variations of nucleoprotein-reactive gamma globulin and hemolytic serum complement levels with disease activity. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1963; 112: 202–219, indexed in Pubmed: 13993885.
34. Vaughan JH, Bayles TB, Favour CB. The response of serum gamma globulin level and complement titer to adrenocorticotrophic hormone therapy in lupus erythematosus disseminatus. *J Lab Clin Med*. 1951; 37(5): 698–702, indexed in Pubmed: 14841412.
35. Hargraves M. Discovery of the LE cell and its morphology. *Mayo Clin Proc*. 1969; 9: 579–599.
36. Miescher P, Fauconnet M. Absorption of L. E. factor by isolated cell nuclei. *Experientia*. 1954; 10: 252–253.
37. Beck JS. Variations in the morphological patterns of „autoimmune“ nuclear fluorescence. *Lancet*. 1961; 1(7188): 1203–1205, doi: 10.1016/s0140-6736(61)91944-4, indexed in Pubmed: 13688397.
38. Tan EM, Schur PH, Carr RI, et al. Deoxybonucleic acid (DNA) and antibodies to DNA in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1966; 45(11): 1732–1740, doi: 10.1172/JCI105479, indexed in Pubmed: 4959277.
39. Tan EM, Kunkel HG. Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1966; 96: 464–471.
40. Pisetsky DS, Lipsky PE. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16(10): 565–579, doi: 10.1038/s41584-020-0480-7, indexed in Pubmed: 32884126.
41. Pangborn MC. A New Serologically Active Phospholipid from Beef Heart. *Experimental Biology and Medicine*. 1941; 48(2): 484–486, doi: 10.3181/00379727-48-13365p.
42. Conley CL, Hartman RCA. hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1952; 31: 621–622.
43. Lee SL, Sanders MA. disorder of blood coagulation in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1955; 34: 1814–1822.
44. Bowie EJ, Thompson JH, Pascuzzi CA, et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med*. 1963; 62: 416–430, indexed in Pubmed: 14061973.
45. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1983; 2(8361): 1211–1214, doi: 10.1016/s0140-6736(83)91267-9, indexed in Pubmed: 6139567.
46. Galli M, Barbui T, Comfurius P, et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *The Lancet*. 1990; 335(8705): 1544–1547, doi: 10.1016/0140-6736(90)91374-j.
47. Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, et al. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet*. 1990; 336(8708): 177–178, doi: 10.1016/0140-6736(90)91697-9, indexed in Pubmed: 1973491.
48. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, et al. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990; 87(11): 4120–4124, doi: 10.1073/pnas.87.11.4120, indexed in Pubmed: 2349221.
49. Jayakody Arachchilage D, Greaves M. The chequered history of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2014; 165(5): 609–617, doi: 10.1111/bjh.12848, indexed in Pubmed: 24684307.
50. Cohen A, Reynolds W, Franklin E, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis*. 1971; 21: 643.
51. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982; 25(11): 1271–1277, doi: 10.1002/art.1780251101, indexed in Pubmed: 7138600.
52. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40(9): 1725, doi: 10.1002/art.1780400928, indexed in Pubmed: 9324032.
53. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(8): 2677–2686, doi: 10.1002/art.34473, indexed in Pubmed: 22553077.
54. Aringer M, Costenbader K, Dörner T, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(9): 1151–1159, doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819, indexed in Pubmed: 31383717.
55. Payne JA. postgraduate lecture on lupus erythematosus. *Clin J*. 1894; 4: 223–239.
56. Bettley FR, Page F. Treatment of lupus erythematosus with mepacrine. *Lancet*. 1951; 2(6687): 755–758, doi: 10.1016/s0140-6736(51)91643-1, indexed in Pubmed: 14874500.
57. Lewis HM, Frumess GM. Plaquenil in the treatment of discoid lupus erythematosus; a preliminary report. *AMA Arch Derm*. 1956; 73(6): 576–581, doi: 10.1001/archderm.1956.01550060046009, indexed in Pubmed: 13312658.
58. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, et al. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report. *Ann Rheum Dis*. 1949; 8(2): 97–104, doi: 10.1136/ard.8.2.97, indexed in Pubmed: 18623812.
59. Pollak VE, Pirani CL, Schwartz FD, et al. The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med*. 1964; 63(6): 537–550, indexed in Pubmed: 14155443.
60. Dubois EL. Nitrogen mustard in treatment of systemic lupus erythematosus. *AMA Arch Intern Med*. 1954; 93(5):

- 667–672, doi: 10.1001/archinte.1954.00240290025003, indexed in Pubmed: 13147587.
61. Austin H, Klippel J, Balow J, et al. Therapy of Lupus Nephritis. *New England Journal of Medicine*. 1986; 314(10): 614–619, doi: 10.1056/nejm198603063141004.
62. Miescher PA, Riethmueller D. Diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Semin Hematol*. 1965; 2: 1–28, indexed in Pubmed: 14268735.
63. Cruchaud A, Pometta D, Rouso C, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus with antimetabolites. Relations between the clinical course and immunological reactions. *Helv Med Acta*. 1967; 34(1): Suppl:141–Suppl:142, indexed in Pubmed: 5301522.
64. Petschner F, Walker UA, Schmitt-Gräff A, et al. Catastrophic systemic lupus erythematosus with Rosai-Dorfman sinus histiocytosis. Successful treatment with anti-CD20/rituximab. *Dtsch Med Wochenschr*. 2001; 126(37): 998–1001, doi: 10.1055/s-2001-17109, indexed in Pubmed: 11555773.
65. Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. N Engl J Med*. 2000; 343(16): 1156–1162, doi: 10.1056/NEJM200010193431604, indexed in Pubmed: 11036121.
66. Chen W, Tang X, Liu Q, et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: A multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2011; 57(2): 235–244, doi: 10.1053/j.ajkd.2010.08.036, indexed in Pubmed: 21177013.
67. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 377(9767): 721–731, doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2, indexed in Pubmed: 21296403.
68. String of successful trials in SLE: have we cracked the code? *Lupus Science & Medicine* [Internet]. <https://lupus.bmj.com/content/7/1/e000380> (26.11.2020).



Karol Żywczak, Zbigniew Żuber

Katedra Pediatrii KA AFM, II Oddział Kliniczny Dzieci Starszych z Pododdziałem Reumatologii i Neurologii, Szpital Dziecięcy św. Ludwika w Krakowie

Trudności diagnostyczne u dziecka z zaburzeniem rozwoju ruchowego — opis przypadku i naturalnego przebiegu choroby

Diagnostic difficulties in a child with motor developmental disorder: A case report and the natural course of the disease

STRESZCZENIE

Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (MŁZS [JPsA, *Juvenile Psoriatic Arthritis*]) jest jedną z siedmiu kategorii klinicznych młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS [JIA, *juvenile idiopathic arthritis*]) ujętych w klasyfikacji ILAR (*International League of Associations for Rheumatology*).

Cechą charakterystyczną tej jednostki jest częstsze zajęcie stawów międzypaliczkowych z towarzyszącą łuszczycą u chorego lub krewnego I stopnia. Stwierdzono występowanie dwóch szczytów zachorowań na MŁZS w wieku rozwojowym, z większą predylekcją dla płci żeńskiej i częstszym zapaleniem palców (*dactylitis*) w wieku przedszkolnym i wczesnoszkolnym oraz w okresie dojrzewania, z taką samą częstością zachorowań u obu płci, z częst-

szym obrazem klinicznym zajęcia niewielu stawów (*oligoarthritis*).

Diagnostyka MŁZS nie różni się od tej, którą przeprowadza się w przypadku pozostałych kategorii klinicznych MIZS, częściej natomiast obserwuje się podwyższone wskaźniki stanu zapalnego (IFI, *inflammatory markers*).

W artykule przedstawiono przypadek chłopca z podejrzeniem zespołu wad wrodzonych, z opóźnieniem rozwoju ruchowego, u którego początkowo nie postawiono rozpoznania choroby układowej tkanki łącznej, jednak w późniejszym czasie, na podstawie charakterystycznych objawów, stwierdzono młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 2: 78–85

Słowa kluczowe: łuszczycyca; młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów; opóźnienie rozwoju ruchowego; MIZS

OPIS PRZYPADKU

W 2018 roku na Oddział kliniczny Dzieci Starszych z Pododdziałami Reumatologii i Neurologii WSSDz im. Św. Ludwika w Krakowie przyjęto 2-letniego chłopca celem przeprowadzenia diagnostyki z powodu zaburzeń rozwoju ruchowego. Od urodzenia obserwowano u dziecka opóźnienie osiągnięcia kamieni milowych, w wieku 20 miesięcy chłopiec oparował zdolność chodzenia w pozycji wyprost-

nej, jednak po kilku miesiącach stwierdzono stopniową regresję, a przemieszczanie się było możliwe poprzez rączkowanie lub pełzanie po podłodze z przyciąganiem się do mebli. Dodatkową uwagę zwracała bogata historia medyczna pacjenta. Chłopiec znajdował się pod opieką nefrologiczną z powodu zastawki cewki tylnej, 3-krotnie poddanej resekcji, powikłanej odpływami pęcherzowo-moczowodowymi i nadcisnieniem tętniczym, gastrologicznej z powodu trudności w kamieniu i niepraw-

Adres do korespondencji:
dr hab. n med. Zbigniew Żuber,
prof. nadzw.
Oddział Kliniczny Dzieci Starszych
z Pododdziałami Reumatologii
i Neurologii, Szpital Dziecięcy
św. Ludwika w Krakowie
ul. Strzelecka 2, 31–503 Kraków
tel.: +48 12 61986 30
faks: +48 12 619 86 81
e-mail: zbyszczekzuber@interia.pl

dłowym przyroście masy ciała. W przeszłości chłopiec przeszedł zabieg orchidopeksji z powodu wnetrostwa. Dziecko było wielokrotnie standardowo leczone z powodu częstych infekcji górnych dróg oddechowych, obserwowano również częste i nawracające infekcje skóry, układu oddechowego, a także układu moczowego z urosepsą włącznie.

W dotychczasowej diagnostyce neurologicznej, na podstawie badania genetycznego, wykluczono mutacje SMN-1 (*Survival Motor Neuron*) odpowiedzialną za rdzeniowy zanik mięśni (SMA, *spinal muscular atrophy*).

Z uwagi na wczesne ujawnienie się zmian klinicznych o charakterze zaburzenia rozwoju motorycznego, opóźnienie kamieni milowych z zakresu motoryki dużej, zmniejszenie napięcia mięśniowego, a także niewielkie podwyższenie wartości kinazy kreatynowej wysunięto podejrzenie dziedzicznej w sposób autosomalny recesywny, wrodzonej postaci dystrofii mięśniowej (MCD1A-ORPHA:258) z mutacją w genie łańcucha alfa-2 lamininy (LAMA 2), stanowiącą 30–40% wszystkich wrodzonych dystrofii mięśniowych z częstością występowania ocenianą na 1/30 000, jednak przeprowadzona w 2018 roku w Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie biopsja mięśniowa nie wykazała zmian charakterystycznych dla danej jednostki.

W poszukiwaniu przyczyny tak złożonej symptomatologii, a także z uwagi na charakterystyczne cechy dysmorficzne twarzy o charakterze hiperteloryzmu, wydatnych guzów czołowych, pogrubienia tkanki podskórnej okolicy grzbietowej rąk i stóp (ryc. 1) podjęto decyzję o wykonaniu analizy genetycznej na podstawie sekwencjonowania całego eksomu (WES, *Whole Exom Sequencing*). Badanie to nie wykazało u opisywanego pacjenta żadnej z branych po uwagę mutacji.

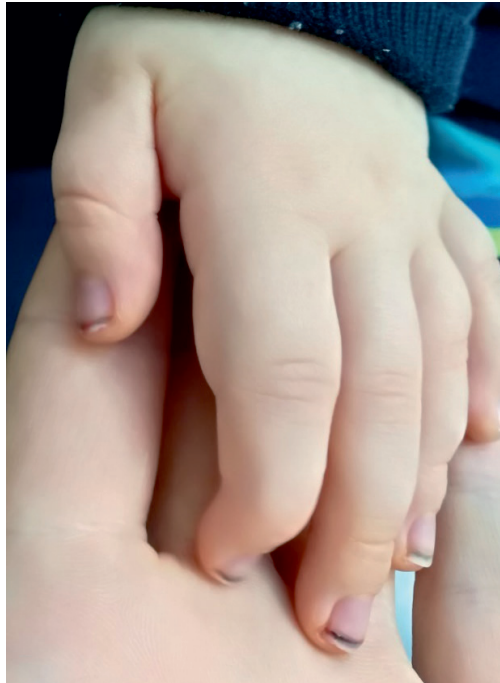
Po przyjęciu na Oddział przeprowadzono szczegółową diagnostykę reumatologiczną chłopca. W wynikach badań laboratoryjnych stwierdzono podwyższenie miana przeciwciał przeciwjądrowych (ANA, *anti-nuclear antibodies*) (1:160) oraz obecność antygenu zgodności tkankowej HLA B27, wykluczono obecność HLA Cw6, w badaniach serologicznych wykluczono mogącą powodować artropatię świeżą infekcję *Borrelia burgdoferi*, odpowiedzialne za reaktywne spondyloartropatie *Chlamydia trachomatis* i *Yersinia enterocolitis*, nie stwierdzono w końcu obecności czynnika reumatoidalnego (RF, *rheumatoid factor*). W następnej kolejności skupiono się na wykluczeniu chorób metabolicznych, które mogą przebiegać



Rycina 1. Pogrubienie tkanki podskórnej grzbietowej powierzchni stopy prawej

zarówno z osłabieniem siły mięśniowej, przykurczami stawowymi, jak i innymi objawami ze strony układu kostno-stawowego. Na podstawie badania suchej kropli krwi przesiewowo wykluczono takie schorzenia lizosomalne, jak przebiegające z przykurczami oraz z charakterystycznym zespołem objawów kostnych (*Dysostosis multiplex*) mukopolisacharydozy, charakteryzujące się osłabieniem siły mięśniowej, spowodowanej defektem w zakresie kwaśnej maltazy, upośledzającym syntezę glikogenu, chorobę Pompego (Glikogenoza t. II). W przeprowadzonych badaniach obrazowych, takich jak USG stawów czy RTG nie stwierdzono obrazu charakterystycznego dla procesu zapalnego czy innych zmian występujących w przebiegu chorób tkanki łącznej. Ostatecznie, po pierwszej hospitalizacji nie udało się postawić jednoznacznego rozpoznania, chłopiec pozostawał pod opieką ambulatoryjną w ramach poradni reumatologicznej.

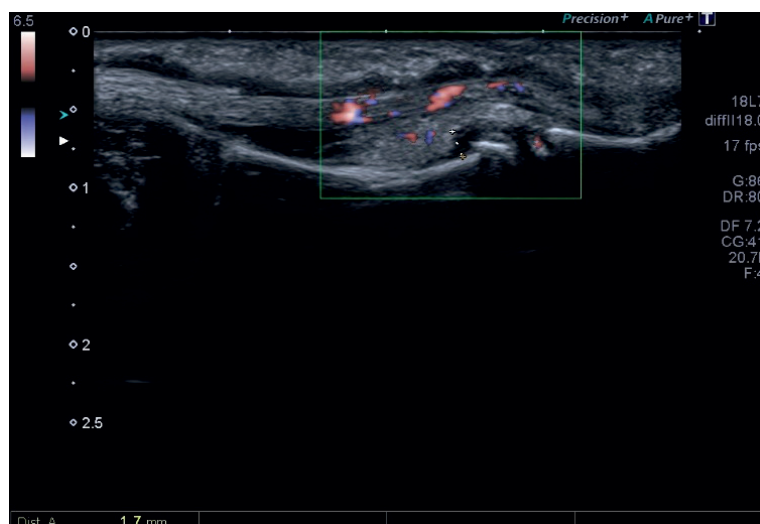
Po około dwóch latach zaobserwowano pojawienie się nowych objawów. U chłopca zaobserwowano obrzęki w stawach śródrečno-paliczkowych i międzypaliczkowych bliższych II i V palców lewej ręki, dające obraz palców kielbaskowatych (ryc. 2) z postępującym zaburzeniem rozwoju motoryki, zaniki mięśniowe kończyn dolnych, znaczne przykurcze w stawach kolanowych z ograniczeniem ruchomości czynnej i biernej, a także okresowo pojawiające się, łuszczące zmiany skórne zlokalizowane za uszami. Dodatkowo w porównaniu z pierw-



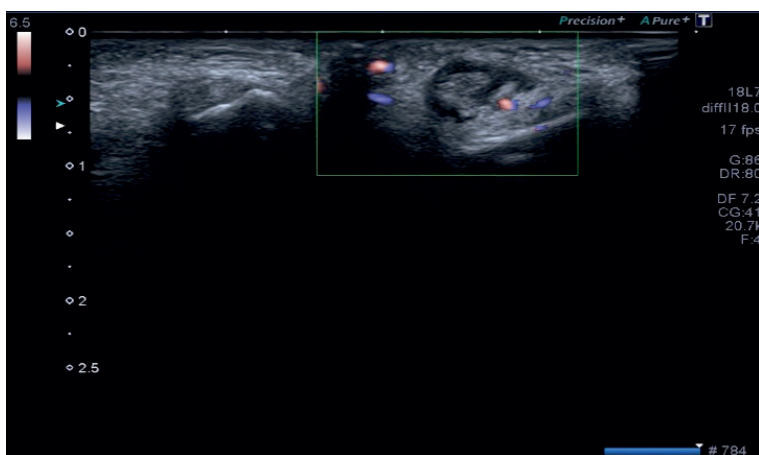
Rycina 2. Palec kielbaskowaty — opis w tekście

szą hospitalizacją stwierdzono podwyższenie wskaźników zapalnych (CRP 75 mg/l, OB 65 mm/h), leukocytozę (WBC 23 tys./ul) oraz podwyższenie stężenia kinazy kreatynowej (CPK 367 U/l), w przeprowadzonym pomiarze stężeń poszczególnych cytokin prozapalnych stwierdzono znaczne podwyższenie stężenia rozpuszczalnego receptora dla interleukiny 2 (IL-2) (3076 U/ml, N < 710), IL-6 (26,1 pg/ml, N < 3,8), IL-8 (72,1 pg/ml, N < 15), czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α , tumor necrosis factor α) (17,7 pg/ml, N < 8,1).

W USG rąk po stronie lewej opisano wysięk w stawie MCP-2, pogrubienie maziówki i przepływ I stopnia oraz wysięk w stawie PIP-2 z pogrubieniem maziówki i przepływem II stopnia. Dodatkowo po lewej wysięk z przerostem błony maziowej ++, przepływem III stopnia w pochewce zginaczy palca 2 (ryc. 3 i 4), niewielki wysięk w pochewce zginaczy palca 5 pogrubienie maziówki i przepływ I stopnia. W USG stawów biodrowych stwierdzono poszerzenie szpary stawowej z niewielkim wysiękiem przyszykowym po stronie prawej, w USG stawów skokowych obustronnie uwidoczniono niewielkie wysięki z pogrubieniem błony maziowej i ścian pochewki ścięgien prostowników palców, zwiększony przepływ po stronie prawej III stopnia, po lewej II stopnia oraz po stronie lewej niewielki wysięk ze zwiększonym przepływem I stopnia bez ewidentnego pogrubienia błony maziowej w pochewce wspólnej ścięgien strzałkowych. Dodatkowo opisano cechy obrzęku tkanki podskórnej obydwu stóp, bez cech zapalenia. W RTG ręki opisano wrzecionowate, symetryczne pogrubienia tkanek miękkich okołostawowych stawu śródrečno-paliczkowego II i stawów palca II ręki lewej oraz stawów międzypaliczkowych dalszych palca II ręki prawej i palca V ręki lewej (ryc. 5). W przeprowadzonej konsultacji dermatologicznej nie stwierdzono w chwili badania zmian skórnych. Z uwagi na opisywany charakter oraz nawrotowość zmian skórnych wysunięto podejrzenie łuszczycy. Dodatkowo w konsultacji okulistycznej nie wykazano zmian w zakresie przedniego odcinka i dna oka, w EKG stwierdzono graniczną wartość QTc — 450 ms.



Rycina 3. Obraz USG przekroju podłużnego palca II ręki lewej uwidaczniający pogrubienie maziówki stawu PIP 2, a także pogrubiałą pochewkę o nieregularnym przebiegu i ze wzmożonym przepływem



Rycina 4. Badanie USG uwidaczniające przekrój poprzeczny przez PIP II lewej ręki



Rycina 5. RTG ręki lewej obrazujące wrzecionowate pogrubienie tkanek miękkich okostawowych palców II i V

Na podstawie całościowego obrazu klinicznego, biorąc pod uwagę kryteria Vancouver, uzupełnione przez ILAR (*International League of Associations for Rheumatology*) wysunięto podejrzenie młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (MŁZS [JPsA, *Juvenile Psoriatic Arthritis*]). Do leczenia wdrożono steroidoterapię doustną (metylprednisolon 0,5 mg/kg mc.) w malejących dawkach i lek modyfikujący przebieg choroby metotreksat (MTX, w dawce 15 mg/m² s.c.)

Po miesiącu chłopca przyjęto ponownie celem oceny postępu leczenia. Zaobserwowano znaczną poprawę stanu klinicznego i motoryki dużej, chłopiec zaczął ponownie chodzić w pozycji pionowej, podtrzymując

się mebli, poprawiła się kontrola równowagi i napięcie mięśniowe, w kontrolnych badaniach stwierdzono normalizację wskaźników zapalnych (CRP 28 mg/l OB 20 mm/h), normalizację stężenia leukocytów, stwierdzono jednak wzrost stężeń cytokin prozapalnych, w szczególności TNF- α — 157 pg/ml (wzrost o 140 pg/ml w porównaniu z poprzednim badaniem) i IL-8 (188 p/ml, wzrost o 115,9 pg/ml). W USG opisano zmniejszenie nasilenia wysięków w zajętych stawach, zmniejszenie przepływu we wcześniej zajętych pochewkach ścięgniętych. Podjęto decyzję o dalszej, stopniowej redukcji glikokortykosteroidów (GKS) i utrzymaniu dawki MTX, a także kontynuacji systematycznej rehabilitacji ruchowej.

Pomimo ewidentnej poprawy klinicznej, każdorazowa próba odstawienia steroidoterapii kończyła się nasileniem objawów. Z tego powodu, celem uniknięcia ewentualnych powikłań jatrogennych oraz intensyfikacji leczenia, kierując się wynikami badań laboratoryjnych w październiku 2020 roku, wystąpiono do zespołu koordynującego leczenie biologiczne o zgodę na włączenie pacjenta do programu lekowego z wykorzystaniem anty-TNF (etanercept). Pierwsze podanie leku w dawce 0,8 mg/kg mc., drogą podskórną z dobrą tolerancją, odbyło się w warunkach Oddziału w październiku 2020 roku. Kolejne odbywały się w odstępach cotygodniowych. Podczas regularnych wizyt zaobserwowano znaczącą poprawę stanu ogólnego chłopca i ogromne postępy w zakresie motoryki. W przypadku stwierdzenia dobrej tolerancji i zadowalających efektów zaplanowano kontynuację leczenia biologicznego i stosowania methotrexatu oraz próbę całkowitego odstawienia glikokortykosteroidów.

Tabela 1. Kryteria rozpoznawcze i wykluczające młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów według ILAR

Kryteria rozpoznawcze	<i>Dactylitis</i>
	Objaw naporstka, onycholiza
	Łuszczycza u krewnego I stopnia
Kryteria wykluczające	Zapalenie stawów z HLA-B27 po 6. roku życia.
	ERA, entezopatie powiązane z zapaleniem stawów, zespół Reitera, <i>Acute anterior uveitis</i>
	2-krotna obecność RF w badaniu wykonanym 2 ciągu 3 msc.
	Stwierdzenie U-MIZS

ERA (*enthesitis related arthritis*) — zapaleniem przyczepów ścięgien; RF (*rheumatoid factor*) — czynnik reumatoidalny

DYSKUSJA

Zgodnie z klasyfikacją ILAR młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów jest jednym z siedmiu rodzajów młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów stanowiącym około 6–8% wszystkich przypadków MIZS. Czynnikiem predysponującym, będącym jednocześnie jednym z dwóch głównych kryteriów klinicznych koniecznych dla rozpoznania MŁZS, jest łuszczycza. Zależność między tą częstą chorobą skóry a zapaleniem stawów zaobserwowano już 200 lat temu, przy czym u dzieci stwierdzono ją dopiero w latach 50. XX wieku. Łuszczycza występuje u 0–1,4% populacji pediatrycznej i poprzedza objawy stawowe, niemal u 50% z łuszczycowym zapaleniem stawów [1, 2]. Zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia MŁZS u pacjentów, u których pierwszy epizod zmian skórnych w przebiegu łuszczycy wystąpił w późniejszym wieku, a także u tych, u których wcześniej zaobserwowano zapalenia błony naczyniowej oka [2]. U znacznej części pacjentów objawy stawowe mogą poprzedzać typowe zmiany skórne nawet o kilkanaście lat.

Zgodnie z kryteriami Vancouver, dla rozpoznania łuszczycowego zapalenia stawów konieczne jest współwystępowanie trwającego co najmniej 6 tygodni zapalenia stawów, ze zmianami skórnymi o charakterze łuszczycowym lub z co najmniej dwoma z następujących objawów:

- zapalenie palców (*Dactylitis*) — klasyfikowane jako obrzęk w zakresie jednego lub więcej stawów palców, który wykracza poza margines stawów;
- zmiany paznokciowe (*Nail pitting*, *Onycholysis*) — objaw naporstka, minimum 2 lub więcej punkcikowatych zmian w obrębie płytki paznokciowej;
- łuszczycza u krewnego stopnia pierwszego (stwierdzona niekoniecznie przez dermatologa).
- Dodatkowymi kryteriami wykluczającymi według ILAR są:

- zapalenie stawów z obecnością antygenu zgodności tkankowego HLA-B27 u pacjenta po 6. roku życia.
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, entezopatie powiązane z zapaleniem stawów, zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych powiązane z nieswoistym zapaleniem jelit, zespół Reitera, ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oczu lub jedna z wyżej wymienionych chorób u krewnych I stopnia;
- 2-krotna obecność RF w badaniu wykonywanym w ciągu 3 miesięcy;
- stwierdzenie systemowego MIZS (tab. 1).

Współwystępowanie zapalenia stawów z łuszczycą nie zawsze jest równoznaczne z rozpoznaniem MŁZS. Kompilacja powyższych objawów może występować w przypadku seropozytywnej, wielostawowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS [*JIA, juvenile idiopathic arthritis*]) ze współwystępującą łuszczycą. W tym przypadku obecność RF, jako jednego z czynników wykluczających, nie pozwala na rozpoznanie MŁZS. Biorąc pod uwagę podobieństwa w leczeniu powyższych jednostek chorobowych, diagnostyka różnicowa stanowi poważne wyzwanie.

Stwierdzono swoistą dwufazowość częstotliwości występowania MŁZS w zależności od wieku. Pierwsza grupa to pacjenci w wieku przedszkolnym, druga — dzieci i młodzież w wieku dojrzewania, bardzo rzadko chorują dzieci w pierwszym roku życia. W młodszej grupie wiekowej (poniżej 7. roku życia) MŁZS częściej występuje u płci żeńskiej i charakteryzuje się zajęciem stawów palców z ich charakterystycznym, „kiefbaskowatym” wyglądem, zajęciem drobnych stawów rąk i stóp oraz zwiększonym mianem ANA w surowicy krwi. Druga grupa to pacjenci w wieku dojrzewania z częstszym zajęciem stawów kręgosłupa i objawami zajęcia do 4 stawów [3]. Przebieg choroby w tej grupie przypomina łuszczycowe

zapalenie stawów u osób dorosłych i nie wykazuje zwiększonej predylekcji co do płci.

Podobnie jak ma to miejsce u pacjentów dorosłych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u pacjentów z MŁZS stwierdzono zwiększoną predyspozycję do wystąpienia otyłości, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, hiperlipidemii, nieswoistych zapaleń jelit i depresji [2].

Początek objawów MŁZS wiązał się z działaniem czynnika spustowego u pacjenta z predyspozycją genetyczną. Stwierdzono powiązanie między urazem stawowym lub kostnym a zapoczątkowaniem lub nasileniem objawów różnych chorób autoimmunologicznych. Zjawisko, określane jako „*deep Koebner's phenomenon*” jest szczególnie często obserwowane u pacjentów dorosłych z PsA [4].

Dodatkowym czynnikiem nasilającym objawy choroby jest stres, a także infekcje, takie jak wirus ospy wietrznej (VZV, *varicella zoster virus*) [5] czy paciorkowcowa, o czym może świadczyć podwyższenie miana antystreptolizyny u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów.

Ogólnie znane jest występowanie przemiającego, przyinfekcyjnego zapalenia stawów w przebiegu różnych chorób wirusowych, takich jak grypa, różyczka, świnka, parwovirus B19, Coxackie, Ebstein-Barr. Mimo wielu badań rola wirusów w patogenezie MIZS nie jest jednoznacznie udowodniona, choć przyjmuje się, że stanowią one jeden z czynników spustowych zapoczątkowania odpowiedzi autoimmunologicznej u osób predysponowanych [6].

Czynniki genetyczne odgrywają znaczącą rolę w patogenezie zarówno łuszczycy, jak i łuszczycowego zapalenia stawów. Połowa pacjentów, u których stwierdzono łuszczycę lub łuszczycowe zapalenie stawów, ma rodzinną historię łuszczycy [7]. Opisano 50-krotnie zwiększone ryzyko wystąpienia MŁZS u pacjentów, u których w rodzinie wystąpiło łuszczycowe zapalenie stawów [7]. Zwiększona predyspozycja występuje również u pacjentów, u których stwierdzono obecność antygenu zgodności tkankowej HLA-Cw6, szczególnie w grupie pediatrycznej o późniejszym początku choroby. Dodatkowo stwierdzono powiązanie MŁZS z mutacjami w genach charakterystycznych dla chorób autoimmunologicznych, takich jak *MEFV*, *NLRP3*, *NOD2* [7–9]. Badania płynu stawowego u pacjentów z ŁZS wykazały podobną, niecharakterystyczną obecność cytokin w surowicy, podobnie jak w przypadku innych zapaleń stawów dominują cytokiny prozapalne

TNF, IL-1B, IL-6, a także IL-1a, IL-8, interferon γ (INF- γ , *interferon γ*), IL-15 [10]. Ponadto zaobserwowano podwyższone stężenie angiogenetycznych czynników wzrostu, takich jak: czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), czynników adhezyjnych (ICAM-1 [*intercellular adhesion molecule-1*], VCAM-1 [*vascular cell adhesion molecule 1*] i E-selectyna) oraz metaloproteinaz macierzy, z których u osób dorosłych z PsA największe znaczenie w destrukcji tkanki chrzęstnej i kostnej ma metaloproteinaza 3 (MP3) [11].

Jak już wcześniej wspomniano, manifestacja kliniczna młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów zależy od wieku. W 80% choroba zaczyna się od zajęcia niewielu stawów (*oligoarthritis*), najczęściej zajęciu ulega staw kolanowy, w dalszej kolejności staw skokowy i biodrowy. Bardzo często, zwłaszcza u pacjentów z MŁZS w wieku przedszkolnym, dochodzi do izolowanego zajęcia stawów rąk i stóp (PIP > MCP > DIP). Najczęściej zajęte zostają stawy międzypaliczkowe palca wskazującego rąk i drugiego palca stóp, powodując obrzęk o fenotypie „kiełbaskowym”, choć zdarza się również przyjmować wygląd wrzeciona [7, 12] (ryc. 2). W przypadku braku odpowiedniego leczenia bardzo często obserwuje się progresję choroby, do postaci wielostawowej. Ta postać kliniczna, jako pierwsza manifestacja choroby, występuje w około 20% przypadków [12]. Zajęcie stawów bardzo często ma charakter asymetryczny. Stawy osiowe ulegają zapaleniu przede wszystkim w grupie pacjentów w wieku pokwitaniowym, gdzie manifestacja choroby przypomina ŁZS u osób dorosłych [12, 13]. Niekiedy zajęciu ulega staw krzyżowo-biodrowy (*sacroilitis*) i rzadko stawy odcinka lędźwiowego kręgosłupa (u mniej niż 5% chorych z grypy pediatrycznej [7, 12]). Objawy ze strony stawów osiowych u pacjentów z MŁZS są znacznie słabiej wyrażone niż u pacjentów dorosłych. Zapalenie przyczepów ścięgniastych, w szczególności w zakresie przyczepu ścięgna Achillesa do kości piętowej i rozciągnięta podeszwowego są objawem charakterystycznym dla MIZS ERA (*enthesitis-related arthritis*), jednak w sytuacji stwierdzenia kryteriów klinicznych ILAR mogą być zaliczone do MŁZS.

Objawy łuszczycy występują u 40–60% pacjentów z MŁZS [2, 7]. Najczęstszą postacią jest łuszczycy zwykła (*psoriasis Vulgaris*) z typowymi zmianami o charakterze wypukłych obszarów rozognionej skóry pokrytych

srebrnobiałą łuską. Często obserwowana jest również łuszczyca kropelkowa (*gutata*) która charakteryzuje się licznymi, małymi i owalnymi (kropelkowatymi) punkcikami (od wielkości łebka szpilki do maksymalnie 1–2 cm), najczęściej zlokalizowanymi na tułowiu. Inne postaci, jak na przykład krostkowa (*psoriasis pustulosa*) występują rzadziej [7]. Łuszczyca u dzieci charakteryzuje się słabym nasileniem, z epizodami rzutów i remisji, często jest ograniczona do jednej powierzchni, na przykład do skóry owłosionej głowy, za uszami, okolicy pępka, okolicy międzykręgowej. Jednym z czynników pomagającym w różnicowaniu omawianych jednostek chorobowych jest znacznie częstsze występowanie zmian paznokciowych obserwowane w przebiegu MŁZS. Zmiany o charakterze poprzecznych rowków, zagłębień (objaw narparkta), onycholizy są charakterystyczne dla 50–80% pacjentów z MŁZS, w odróżnieniu od łuszczycy, gdzie paznokcie zajęte są w około 30% przypadków [7, 14, 15]. Zmiany paznokciowe w przebiegu ŁZS są znacznie częściej obserwowane w przypadku zajęcia DIP zarówno u dzieci, jak i dorosłych, choć w przypadku zajęcia innych stawów również można je stwierdzić. U dorosłych występuje korelacja ciężkości przebiegu z nasileniem zmian paznokciowych, w przypadku MŁZS powiązanie to nie jest tak jednoznaczne [15].

Zapalenie błony naczyniowej oczu (ZBNO, *Uveitis anterior*) występuje z podobną częstotliwością (ok. 10–15 %) zarówno u pacjentów z postacią oligo, jak i wielostawową MŁZS, a grupą szczególnie predysponowaną są dzieci w młodszych wieku z dodatnim mianem ANA i dodatnim HLA-B27 [7, 16].

Wyniki badań laboratoryjnych nie są charakterystyczne dla MŁZS. Często obserwuje się mierne podwyższenie wskaźników zapalnych (CRP, OB), anemię chorób przewlekłych, u młodszych dzieci trombocytozę. Podwyższenie miana ANA częściej obserwuje się u dzieci młodszych i koreluje z częstotliwością wystąpienia zapalenia błony naczyniowej oczu. Obecność RF, zgodnie z kryteriami ILAR, jest jednym z czynników wykluczających MŁZS i może wskazywać na współwystępowanie łuszczycy z seropozytywnym wielostawowym MIZS. Podobnie do pozostałych form MIZS w MŁZS najważniejszym badaniem obrazowym jest USG, w którym można zaobserwować pogrubienie błony maziowej z wysiękiem do stawu, a także zmiany zapalne w obrębie składowych sta-

wu (powięzi, ścięgna, pochewki). W badaniu radiologicznym ręki często obserwuje się obrzęk tkanek miękkich wokół zajętych stawów, zmiany osteoporotyczne lub w przypadku długotrwałego przebiegu choroby, zmiany zwyrodnieniowe powierzchni stawowych i kości, dające charakterystyczny objaw skrzydeł mewy (*seagull erosions*) [17]. Badanie MRI również pozawala na uwidocznienie opisanych zmian.

W przypadku MŁZS stosowane leczenie jest podobne do tego, jakie stosuje się w przypadku innych postaci MIZS, z kilkoma wyjątkami.

Zasadniczym celem leczenia wszystkich postaci klinicznych MIZS jest uzyskanie remisji. W każdym przypadku, w początkowym okresie choroby zalecane jest stosowanie NLPZ, a w przypadku zajęcia dużych stawów przeprowadza się punkcję z dostawowym podaniem GKS. Zarówno w postaci nielicznostawowej jak i wielostawowej MŁZS stosuje się leki z grupy leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh), takie jak methotrexat, sulfasalazyna, cyclosporyna, hydroxychlorochina, początkowo w monoterapii, a w przypadku braku odpowiedzi, dołącza się kolejny lek z powyższej grupy. Następnym krokiem, zalecanym również w przypadku postaci osiowej i MŁZS z *dactylitis*, jest wdrożenie leków biologicznych z grupy anty-TNF (etanercept).

PODSUMOWANIE

Temat zaburzenia rozwoju ruchowego u dzieci jest niezwykle rozległy i obejmuje zagadnienia związane z różnymi dziedzinami medycyny, od neurologii aż po przyczyny metaboliczne, z koniecznością wykonania diagnostyki genetycznej. W przypadku opisywanego w niniejszej pracy pacjenta postawienie prawidłowego rozpoznania było nie lada wyzwaniem, zarówno z uwagi na podostry, powolny rozwój choroby, jak i znaczną liczbę czynników współwystępujących, niejako zamazujących obraz kliniczny choroby. Ostatecznie jednak udało się tego dokonać, co bezpośrednio rzutuje na postępującą poprawę motoryki chłopca i zmniejszenie nasilenia opisywanych dolegliwości. Ogromną nadzieję autorzy pracy pokładają w leczeniu biologicznym, które w dużej mierze zrewolucjonizowało postępowanie u pacjentów z chorobami tkanki łącznej i w ramach wskazań jest szeroko stosowane na Oddziale, na którym pracują autorzy artykułu. Po kilku miesiącach podawania etanerceptu.

tu zaobserwowano dalsze, znaczące postępy w nabywaniu umiejętności przemieszczania się i funkcjonowania chłopca, wymaga on jednak dalszej, regularnej kontroli naszego ośrodka.

ŹRÓDŁO RYCIN

Dokumentacja medyczna pacjentów II Oddziału Klinicznego Dzieci Starszych z Pododdziałem Reumatologicznym i Neurologicznym WSSD im. Św. Ludwika w Krakowie

ABSTRACT

Juvenile psoriatic arthritis (JPsA) is one of seven clinical categories of juvenile idiopathic arthritis (JIA) in the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) classification.

The hallmark of this entity is more frequent involvement of the interphalangeal joints with associated psoriasis in the patient, or a first-degree relative. There are two peaks in the incidence of ILS in childhood, with a greater predilection for females and a higher incidence of dactylitis in preschool and early school age, and in adolescence, with the same

incidence in both sexes and a higher incidence of oligoarthritis.

The diagnosis of CFS does not differ from that of the other clinical categories of CFS, but elevated inflammatory markers (IFI) are more frequently observed.

We present a case of a boy with suspected congenital syndrome, with delayed motor development, in whom the diagnosis of systemic connective tissue disease was initially not made, but later on, based on characteristic symptoms, juvenile psoriatic arthritis was diagnosed.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 2: 78–85

Key words: psoriasis; juvenile psoriatic arthritis; retardation of motor development; JIA

1. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31(2): 205–212, doi: 10.1111/jdv.13854, indexed in Pubmed: 27573025.
2. Brandon TG, Manos CK, Xiao R, et al. Pediatric psoriatic arthritis: a population-based cohort study of risk factors for onset and subsequent risk of inflammatory comorbidities. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis.* 2018; 3(4): 131–136, doi: 10.1177/2475530318799072, indexed in Pubmed: 31355354.
3. Stoll ML, Zurakowski D, Nigrovic LE, et al. Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(11): 3564–3572, doi: 10.1002/art.22173, indexed in Pubmed: 17075862.
4. Olivieri I, Padula A, D'Angelo S, et al. Role of trauma in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2008; 35(11): 2085–2087, doi: 10.3899/jrheum.080668, indexed in Pubmed: 19004049.
5. Shore A, Ansell B. Juvenile psoriatic arthritis — an analysis of 60 cases. *The Journal of Pediatrics.* 1982; 100(4): 529–535, doi: 10.1016/s0022-3476(82)80747-6.
6. Yackov Berkun, Shai Padeh, Environmental factors and the geoepidemiology of juvenile idiopathic arthritis, *Autoimmunity Reviews*, Volume 9, Issue 5, 2010, Pages A319–A324. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.11.018>.
7. Nigrovic PA, Sundel RP, Petty RE. Juvenile psoriatic arthritis. In: Cassidy JT, Laxer RM, Petty RE, Lindsley CB. ed. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. W.B. Saunders, Filadelfia 2011: 287–297.
8. Zhong L, Wang W, Li Ji, et al. The association of MEFV gene mutations with the disease risk and severity of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020; 18(1): 38, doi: 10.1186/s12969-020-00427-8, indexed in Pubmed: 32398039.
9. Carlström M, Ekman AK, Petersson S, et al. Genetic support for the role of the NLRP3 inflammasome in psoriasis susceptibility. *Exp Dermatol.* 2012; 21(12): 932–937, doi: 10.1111/exd.12049, indexed in Pubmed: 23171454.
10. de Jager W, Hoppenreijns EP, Wulffraat NM, et al. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(5): 589–598, doi: 10.1136/ard.2006.061853, indexed in Pubmed: 17170049.
11. van Kuijk AWR, Reinders-Blankert P, Smeets TJM, et al. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(12): 1551–1557, doi: 10.1136/ard.2005.050963, indexed in Pubmed: 16728461.
12. Trukenbrodt H, Häfner R. Psoriatic arthritis in childhood. A comparison with subgroups of chronic juvenile arthritis. *Z Rheumatol.* 1990; 49(2): 88–94, indexed in Pubmed: 2349841.
13. Shore A, Ansell B. Juvenile psoriatic arthritis — an analysis of 60 cases. *The Journal of Pediatrics.* 1982; 100(4): 529–535, doi: 10.1016/s0022-3476(82)80747-6.
14. Butbul Aviel Y, Tyrrell P, Schneider R, et al. Juvenile Psoriatic Arthritis (JPsA): juvenile arthritis with psoriasis? *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013; 11(1): 11, doi: 10.1186/1546-0096-11-11, indexed in Pubmed: 23497068.
15. Sobolewski P, Walecka I, Dopytalska K. Nail involvement in psoriatic arthritis. *Reumatologia.* 2017; 55(3): 131–135, doi: 10.5114/reum.2017.68912, indexed in Pubmed: 28769136.
16. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(2): 647–657, doi: 10.1002/art.22381, indexed in Pubmed: 17265500.
17. Sudof-Szopińska I, Matuszewska G, Gietka P, et al. Imaging of juvenile idiopathic arthritis. Part I: Clinical classifications and radiographs. *J Ultrason.* 2016; 16(66): 225–236, doi: 10.15557/JoU.2016.0023, indexed in Pubmed: 27679726.

Piśmiennictwo



Agnieszka Krawczyk-Wasielewska¹, Sara Ruskowiak¹, Przemysław Keczmer¹, Przemysław Daroszewski²,
Włodzimierz Samborski¹

¹Katedra i Klinika Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Zakład Organizacji i Zarządzania w Opiece Zdrowotnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Efektywność masażu klasycznego u chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa

Efficiency of classic massage in Ankylose Spondylitis

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono przypadek 64-letniego pacjenta aktywnego zawodowo z rozpoznaniem w 1979 roku zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, aktualnie poddanego leczeniu biologicznemu. Celem badania była ocena efektywność masażu klasycznego u chorego z zeszywniającym zapaleniem stawów. U pacjenta zastosowano fizjoterapię w postaci serii 6 masażu wykonywanych w czasie 3 tygodni z 3-dniową przerwą pomiędzy zabiegami.

Do oceny postępów terapii wykorzystano wizualną skalę analogową (VAS), kwestionariusz wskaźników bólu według Laitinena, pomiar ruchomości kręgosłupa goniometrem, skale BASDAI i BASFI. Przeprowadzona terapia doprowadziła do poprawy ruchomości poszczególnych odcinków kręgosłupa. Po terapii badany lepiej radził sobie z codziennymi czynnościami zgodnie z wynikami skal BASDAI i BASFI.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 2: 86–90

Słowa kluczowe: fizjoterapia; zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa; masaż klasyczny; BASFI; BASDAI

OPIS PRZYPADKU

W artykule przedstawiono przypadek 64-letniego mężczyzny ze zdiagnozowanym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Chorobę zdiagnozowano w 1979 roku, pacjent odczuwał wtedy sztywność i dolegliwości bólowe w odcinku lędźwiowym. Badany prezentuje dość łagodny przebieg choroby, o czym świadczy obraz kliniczny oraz udostępnione przez pacjenta badania obrazowe. W badaniu RTG widoczne są jedynie niewielkie osteofity na bocznej krawędzi trzonu L3, szpara stawów krzyżowo-biodrowych jest zachowana z widoczną okołostawową sklerotyzacją (ryc. 1).

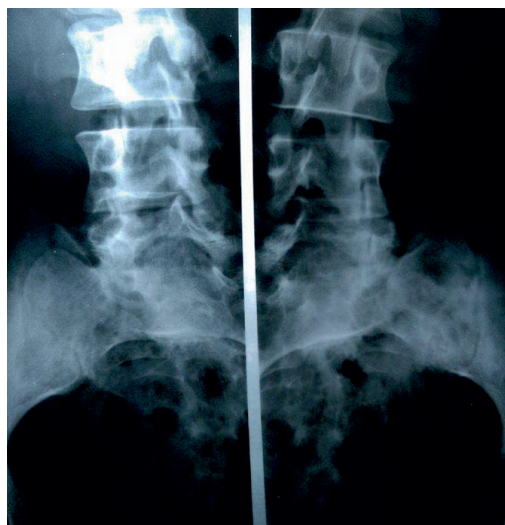
Od czasu diagnozy badany pozostaje pod opieką lekarza reumatologa, regularnie bierze

leki oraz korzysta z fizjoterapii. W okresie od 2000 do 2019 roku 9-krotnie korzystał z sanatorium. Terapia, jakiej był poddany, składała się z masażu klasycznych, masażu podwodnych, masażu wirowych, krioterapii, ćwiczeń na basenie oraz okładów ciepłych z parafiny i borowiny. Pacjent jednak nie był zadowolony z pobytów, nie przyniosły mu oczekiwanych efektów, tylko chwilową ulgę w bólu. Raz w roku badany korzysta z rehabilitacji w ramach oddziału dziennego pobytu.

W chwili obecnej pacjent zażywa leki na nadciśnienie oraz kwas acetylosalicylowy przeciw agregacji płytek krwi, a także cztery razy dziennie sulfasalazinum w dawce 500 mg, działające przeciwzapalnie. Od trzech lat poddany jest leczeniu biologicznemu.

Adres do korespondencji:

dr n. o. zdrowiu Agnieszka
Krawczyk-Wasielewska
Katedra i Klinika Reumatologii,
Rehabilitacji i Chorób
Wewnętrznych, Uniwersytet
Medyczny im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu
e-mial: akw@ump.edu.pl



Rycina 1. Zdjęcie RTG kręgosłupa pacjenta

Aktualnie badany wykonuje pracę siedzącą jako kontroler jakości, 8 godzin dziennie, około 15 dni w miesiącu. Zajmuje się przygotowywaniem dokumentacji związanej z przyjmowaniem przez firmę określonych towarów. W ciągu dnia jego zadaniem jest również ocena jakości przyjętych artykułów przez pracowników, co oznacza spacer po obszarze magazynu dwa razy dziennie po około 10 minut. Oprócz tego badany w pracy nie dźwiga. Pacjent nigdy nie uprawiał i w chwili obecnej nie uprawia żadnego sportu.

Sylwetka badanego ma charakterystyczny dla zeszytniającego zapalenia stawów wygląd (ryc. 2). Zaobserwować można spłaszczenie lordozy lędźwiowej, pogłębienie kifozy piersiowej, przesunięcie łopatek do boku i wysunięcie barków do przodu. Wynikiem pochylenia sylwetki do przodu jest widoczne zgięciowe ustawienie stawów biodrowych i kolanowych.

CEL PRACY

Celem niniejszego badania była ocena wpływu masażu klasycznego na intensywność dolegliwości bólowych, zakres ruchu oraz możliwość wykonywania aktywności dnia codziennego u chorego z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

METODA TERAPII

U pacjenta wykonano sześć 45-minutowych sesji masażu klasycznego. Terapia była wykonywana w odstępach 3-dniowych przez okres 3 tygodni. Masażowi poddane były mięśnie tułowia od odcinka szyjnego do lędźwi-



Rycina 2. Sylwetka pacjenta widziana z boku, zdjęcie aktualne

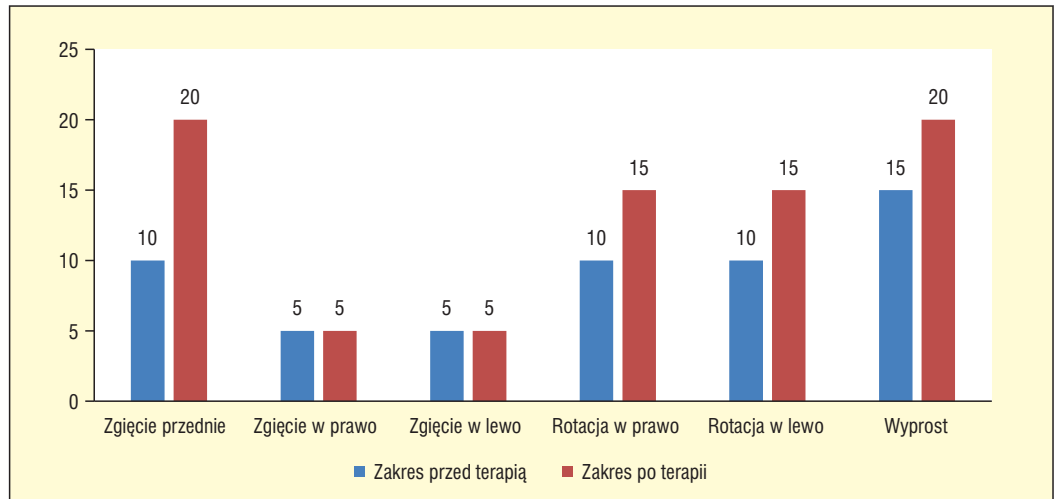
wego kręgosłupa. W trakcie wykonywanej terapii wykorzystano standardowy dla masażu klasycznego zestaw technik: głaskanie, rozcieranie powierzchniowe i głębokie, ugniatanie poprzeczne i podłużne, wibracja i oklepywanie.

METODA BADAWCZA

Badanie wykonano 2-krotnie na przestrzeni 3 tygodni. Pierwsze badanie wykonano przed rozpoczęciem terapii, drugie — po serii zabiegów. Pacjent wyraził pisemną zgodę na udział w badaniach, a na podstawie przeprowadzonego wywiadu nie stwierdzono przeciwwskazań do wykonania masażu klasycznego.

U badanego dokonano oceny intensywności dolegliwości bólowych na podstawie wizualnej skali analogowej (VAS, *visual analogue scale*) oraz kwestionariusza wskaźników bólu według Laitinena.

Do oceny ruchomości kręgosłupa wykorzystano goniometr oraz taśmę centymetrową. Oceniono ruchomość odcinka szyjnego w skłonie do przodu, wyproście, skłonach bocznych i rotacjach. W odcinku piersiowym zmierzono skłon w przód na podstawie testu Otto, a w odcinku lędźwiowym na podstawie testu Schobera. W odcinku lędźwiowym dokonano także pomiarów zakresu ruchu wyprostu, skłonu bocznego oraz rotacji. Dodatkowo wykona-



Rycina 3. Zestawienie wyników pomiaru zakresu ruchu w odcinku szyjnym kręgosłupa, mierzone w stopniach

no test Fabera służący do wykrywania zmian w stawach krzyżowo-biodrowych.

Do oceny aktywności choroby, zaburzonych czynności ruchowych oraz możliwości wykonania czynności dnia codziennego wykorzystano skalę BASDAI i BASFI.

WYNIKI

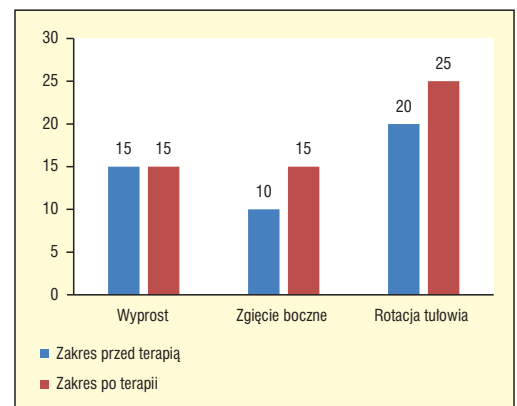
Wynik na wizualnej skali analogowej VAS określającej ból u pacjenta przed terapią wynosił 20, a po terapii 10. W kwestionariuszu Laitinena pacjent przed i po terapii zaznaczył takie same wartości zarówno w zakresie nasilenia bólu, częstości jego występowania, jak i ograniczenia aktywności ruchowych. Wynik przed i po terapii był równy 3.

Pomiary zakresu ruchomości odcinka szyjnego kręgosłupa u pacjenta wskazują na występowanie znaczących ograniczeń ruchomości. Szczegółowy pomiar ruchomości kręgosłupa szyjnego wykonany goniometrem przedstawiono na rycinie 3.

W odcinku piersiowym zaobserwowano zwiększenie odległości między wyrostkami kolczystymi w skłonie w przód (test Otto). Wynik przed terapią mieścił się w normie i wynosił 2 cm, a po terapii zwiększył się do 2,5 cm.

Wynik pomiaru ruchomości odcinka lędźwiowego w skłonie w przód (test Schobera) przed terapią wynosił 2 cm, natomiast po terapii wzrósł do 2,5 cm. Ciągłe jednak był znacząco poniżej normy zakresu ruchomości. Pozostałe wyniki dotyczące ruchomości kręgosłupa lędźwiowego mierzone goniometrem przedstawiono na rycinie 4.

W wykonanym teście Faber zarówno na prawą, jak i lewą nogę, przed i po terapii już



Rycina 4. Zestawienie wyników pomiaru zakresu ruchu w odcinku lędźwiowym, mierzone w stopniach

podczas ułożenia stopy na kolanie pojawiał się silny ból. Nie było możliwości wykonania naciśku na kolano. Test Fabera należy uznać zatem za pozytywny, zarówno przed, jak i po terapii.

W skali BASDAI, która służy do określenia stanu pacjenta na podstawie objawów, takich jak długość trwania i nasilenie sztywności porannej, ból i obrzęk stawów, pacjent uzyskał wynik 3 przed terapią i 1,6 po jej zakończeniu. U badanego zaobserwowano także zmiany w skali BASFI, oceniającej zdolność radzenia sobie z czynnościami dnia codziennego. Przed terapią pacjent otrzymał wynik 2,4, a po leczeniu 1,8.

DYSKUSJA

U chorych z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa fizjoterapia obok prawidłowo dobranych leków odgrywa znaczącą rolę przede wszystkim w zachowaniu sprawności, aktywności i mobilności chorego. U każde-

go pacjenta z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa choroba rozwija się inaczej, stąd sylwetka, postawa oraz zakresy ruchów są różne. Zastosowanie zabiegów fizjoterapeutycznych daje możliwość rozluźnienia mięśni, zapobiegnięcia przykurczom oraz może wpłynąć na opóźnienie procesu zeszywnienia [1, 2].

Badany pacjent zmagał się z chorobą od 38 lat, ruchomość kręgosłupa odbiega od normy, ale jest wciąż zachowana, mimo długotrwałego procesu chorobowego. Jest sprawny, porusza się sam, nadal pracuje zawodowo. Od czasu stosowania leków biologicznych praktycznie nie skarży się znacząco na dolegliwości bólowe. Podczas prowadzonej terapii pacjent nie korzystał z żadnych innych zabiegów fizjoterapeutycznych, oprócz wykonywanej pracy nie był aktywny ruchowo. Dotyk nie sprawiał mu bólu, a po każdym masażu pacjent czuł rozluźnienie i twierdził, że zabieg jest dla niego przyjemny. Mimo pozytywnych odczuć subiektywnych pacjenta po terapii nie udało się uzyskać znaczącej redukcji dolegliwości bólowych, a uzyskana poprawa była niewielka. W literaturze wskazuje się na masaż jako na jedną z możliwych metod terapii, ale przy jednocześnie niewielu dowodach naukowych wskazujących na jego skuteczność u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa [3, 4]. Jako możliwe mechanizmy działania masażu na tkankę wskazuje się działanie biomechaniczne poprzez nacisk mechaniczny na tkanki, działanie fizjologiczne poprzez stymulację zmian w tkance, działanie neurologiczne przez stymulację odruchową oraz działanie psychologiczne [5].

U badanego intensywność dolegliwości bólowych była niewielka, stąd też redukcja dolegliwości po terapii nie była znacząca. W odczuciach subiektywnych pacjent wskazywał na znaczącą poprawę, której nie zaobserwowano w skali Latinena, redukcję bólu zaobserwowano jedynie w skali VAS. Niewielki efekt przeciwbólowy można tłumaczyć krótkim okresem obserwacji. Znacząco lepsze rezultaty o charakterze przeciwbólowym uzyskali Ćwirlej i wsp. [6]. W powyższych badaniach poziom bólu u pacjentów mierzony skalą VAS znacznie się obniżył po zastosowaniu masażu, a u osób, u których zaobserwowano zmniejszenie dolegliwości bólowych, doszło także do znacznej poprawy mobilności kręgosłupa [6]. W badaniach obrazujących efekty masażu wykonywanego przez 6 miesięcy u pa-

cjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa zaobserwowano znaczące zmniejszenie poziomu bólu, objawy zmniejszyły się o 90% w okresie 6 miesięcy [7]. Potwierdza to zatem hipotezę, że brak znaczącego efektu przeciwbólowego u badanego może mieć związek z krótkim czasem terapii.

Zakres ruchomości kręgosłupa szyjnego, piersiowego i lędźwiowego u badanego przed terapią w większości nie mieścił się w normach, określonych dla poszczególnych obszarów kręgosłupa. Pacjent skarżył się, że posiadana ruchomość nie była wystarczająca dla jego potrzeb, szczególnie ograniczony był ruch rotacji w odcinku szyjnym i lędźwiowym. Z wywiadu wynika, że problem ten chory zauważył już na początku zdiagnozowania choroby. W badaniu palpacyjnym w odcinku piersiowym kręgosłupa zaobserwowano znaczące zwiększenie napięcia mięśniowego. Pomiary ruchomości w tym odcinku wykazały największą sztywnością, która nie uległa poprawie po terapii. Po wykonanej terapii zaobserwowano poprawę w zakresie ruchomości odcinka szyjnego i lędźwiowego, prawie w każdym zakresie. Być może wynika to z faktu, że na tę okolicę szyjną kręgosłupa pacjent narzekał najmniej i jeśli chodzi o mobilność i dolegliwości bólowe sprawia mu najmniejszy problem. Wzrost ruchomości stawowej i zakresu ruchów, który uzyskano, jest potwierdzeniem pozytywnego wpływu masażu klasycznego na tkanki organizmu. Zwiększenie elastyczności w zakresie tkanek miękkich otaczających kręgosłup poprawiło ruchomości całego kręgosłupa, co potwierdzają dane z literatury [6, 8, 9].

U badanego zaobserwowano poprawę w wynikach uzyskanych w skalach BASDAI i BASFI. Po terapii czynności dnia codziennego nie sprawiają już takiego problemu jak przed zastosowaniem zabiegów. Zmniejszył się u pacjenta poziom zmęczenia, miejsca wrażliwe na dotyk stały się mniej uciążliwe. Po przebudzeniu sztywność poranna była mniejsza i trwała zdecydowanie krócej. Wykonywanie skłonu w przód, sięganie po różne przedmioty znajdujące się powyżej poziomu barków sprawiało zdecydowanie mniejszy problem. Badany zauważył, że łatwiej mu przejść z pozycji leżącej do stojącej, a także stanie bez podparcia stało się bezbolesne, a podczas wejścia po 15 schodkach nie opiera dłoni na barierce. Poprawę w zakresie sztywności i zmęczenia będących elementami skali BASDAI zaobserwowano także w innych badaniach [7, 10]. Poprawa stanu funkcjonalnego i zwiększenie

ruchomości są najbardziej widocznymi efektami obserwowanymi u badanego.

WNIOSKI

1. Stosowanie masażu klasycznego w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa doprowadziło do zmniejszenia napięcia

mięśniowego i poprawy mobilności kręgosłupa.

2. Największy efekt poprawy ruchomości kręgosłupa uzyskano w odcinku lędźwiowym kręgosłupa.

3. Po zastosowanej terapii uzyskano poprawę w zakresie komfortu wykonywania codziennych czynności.

ABSTRACT

The paper presents a case of a professionally active 64-year-old patient diagnosed in 1979 with ankylosing spondylitis, currently undergoing biological treatment.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of classical massage in a patient with ankylosing arthritis. The patient underwent physiotherapy in the form of a series of 6 massages performed over a period of 3 weeks, with a 3-day break between treatments.

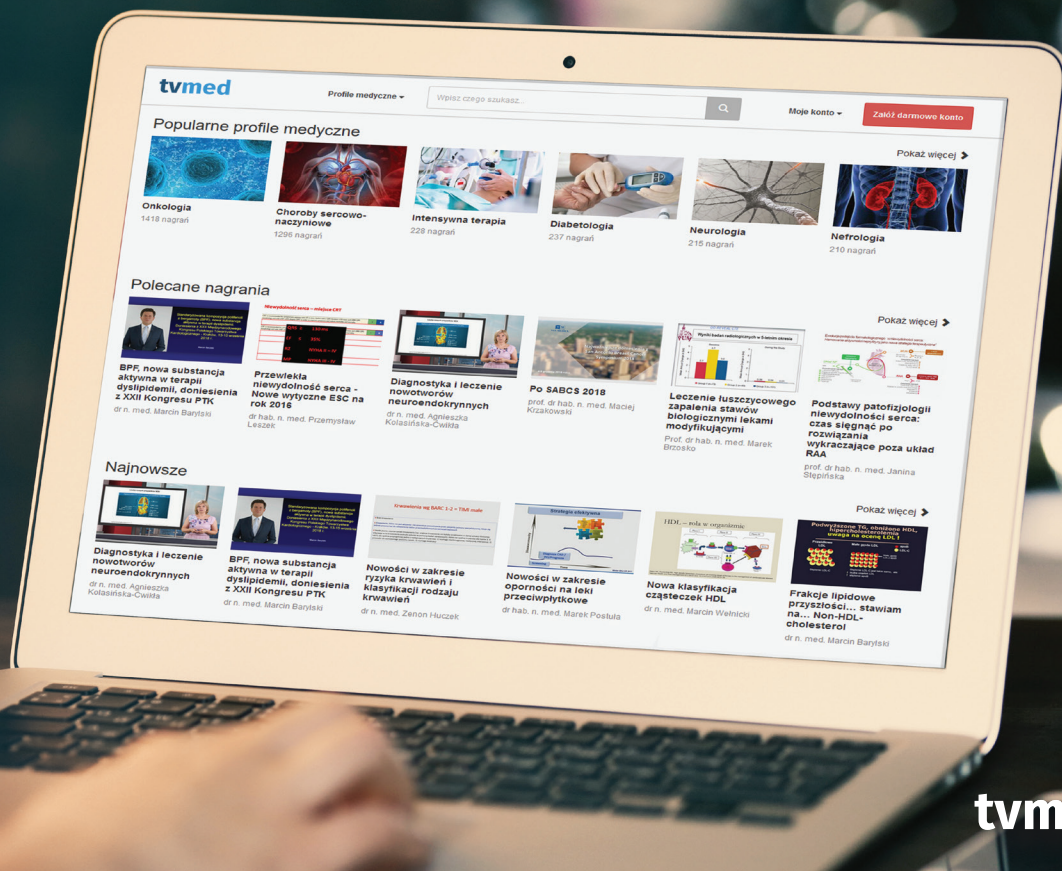
The following were used to assess the progress of therapy: visual analogue scale (VAS), pain index questionnaire acc. Laitinen, spine mobility measurement with a goniometer, BASDAI and BASFI scales. The conducted therapy led to the improvement of the mobility of individual sections of the spine. After the therapy, the subject coped better with everyday activities according to the results of the BASDAI and BASFI scales.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 2: 86–90

Key words: physiotherapy; ankylosing spondylitis; classic massage; BASFI; BASDAI

Piśmiennictwo

1. Zborowski A. Masaż w wybranych jednostkach chorobowych. Część 1. AZ, Kraków 2010.
2. Gaździk TSz. Ortopedia i traumatologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
3. Passalent LA. Physiotherapy for ankylosing spondylitis: evidence and application. *Curr Opin Rheumatol.* 2011; 23(2): 142–147, doi: 10.1097/BOR.0b013e328342273a, indexed in Pubmed: 21150624.
4. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. The Cochrane review of physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2005; 32(10): 1899–1906.
5. Waters-Banker C, Dupont-Versteegden EE, Kitzman PH, et al. Investigating the mechanisms of massage efficacy: the role of mechanical immunomodulation. *J Athl Train.* 2014; 49(2): 266–273, doi: 10.4085/1062-6050-49.2.25, indexed in Pubmed: 24641083.
6. Ćwirlej A, Ćwirlej A, Maciejczak A. Efekty masażu leczniczego w terapii bólów kręgosłupa. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego.* 2007(3): 253–257.
7. Chunco R. Stiffness, and fatigue levels associated with ankylosing spondylitis: a case study. *International Journal of Therapeutic Massage & Bodywork.* 2012; 4(1): 12–17.
8. Zborowski A. Masaż klasyczny. AZ, Kraków 2008.
9. Magiera L. Klasyczny masaż leczniczy. BIO-STYL, Kraków 2006.
10. Romanowski M, Straburzyńska-Lupa A. Deep tissue massage and its impact on disease activity and functional performance in patient with ankylosing spondylitis – case report. *Polish Journal of Physiotherapy.* 2018; 13(2): 42–47.



tvmed | OGLĄDAJ
TERAZ

MULTIMEDIALNA PLATFORMA WIEDZY MEDYCZNEJ

tvmed

- Ponad 5000 wyemitowanych nagrań
- Ponad 300 transmitowanych konferencji
- Ponad 2000 współpracujących z nami specjalistów
- Ponad 1600 godzin materiałów wideo

Dostęp do najlepszej wiedzy medycznej
w ramach jednej prostej opłaty.
Warto skorzystać już dziś!

www.tvmed.pl

**KONGRES
HYBRYDOWY**



POZNAŃ, 15–18 WRZEŚNIA 2021 ROKU

XXIV KONGRES POLSKIEGO TOWARZYSTWA REUMATOLOGICZNEGO

SZCZEGÓLNE INFORMACJE ORAZ REJESTRACJA
DOSTĘPNE NA STRONIE INTERNETOWEJ:

WWW.KONGRESPTR.VIAMEDICA.PL

BIURO ORGANIZACYJNE



PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER



Virtual Meeting jest skierowany do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).



19-0159 001.011