

Miopatie zapalne i twardzina w wieku dziecięcym

Zbigniew Żuber

8.1. Miopatie zapalne u dzieci

8.1.1. Etiopatogeneza idiopatycznych miopatii zapalnych

Najnowsze badania mające na celu dokładniejsze poznanie młodzieńczych postaci idiopatycznych miopatii zapalnych (MIMZ) koncentrują się na patogenezie, lepszym zrozumieniu fenotypów klinicznych w powiązaniu z występującymi autoprzeciwciałami oraz stosowanym leczeniu. Występowanie autoprzeciwciał u dzieci ma wiele wspólnych cech z ich obecnością u dorosłych, jednak odnotowywane są wyraźnie odmienne cechy demograficzne, objawy kliniczne oraz związane z nimi przebieg choroby i wyniki leczenia [1]. W idiopatycznych miopatiach zapalnych (IMZ) autoprzeciwciała swoiste dla zapalenia mięśni (*myositis-specific antibodies* – MSA) oraz autoprzeciwciała towarzyszące miopatiom (*myositis-associated antibodies* – MAA) zapalnym występują w ok. 60% wszystkich przypadków zachorowań [2].

Najczęstszymi autoprzeciwciałami zapalnymi u pacjentów chorujących na MIMZ są anty-p155/140, anty-MJ i anty-MDA5. Większa umiarkość jest powiązana z zespołami nakładania, jak również z obecnością autoprzeciwciał przeciwko syntetazie i anty-MDA5. Przewlekły przebieg choroby i lipodystrofia wiąże się z autoprzeciwciałami anty-p155/140, a objawy wapnicy z autoprzeciwciałami przeciwko MJ. Histologiczne nieprawidłowości typowe dla IMZ wykrywane w materiale biopsyjnym mięśnia są również skorelowane ze specyficznymi dla mięśniówki przeciwciałami. U pacjentów z anty-MDA5 obserwuje się niski poziom zmian zapalnych i cech uszkodzenia mięśni w badaniu histologiczno-patologicznym. Badania asocjacji genomowej dorosłej i młodzieńczej postaci zapalenia skórno-mięśniowego (MZSM) ujawniły trzy nowe powiązania genetyczne – *BLK*, *PLCL1* i *CCL21* [1].

Autorzy indyjscy przedstawili wyniki badania obserwacyjnego mającego na celu określenie profilu autoprzeciwciał u dzieci z MZSM. W badaniu wzięło udział 30 pacjentów, spośród których 9 (30%) było pozytywnych w przypadku jednego z 12 oznaczanych autoprzeciwciał. Najczęściej wykrytym przeciwciałem było anty-SRP – u 3 pacjentów, następnie anty-MDA5 – u 2 pacjentów, przeciw-

ciała anti-Jo1, anti-TIF1- γ , anti-Mi2 i anti-PM-Scl były dodatnie w pojedynczych przypadkach. Każdy typ autoprzeciwciał wiązał się z innym obrazem klinicznym i przebiegiem choroby. Obecność anti-Jo1 sugerowała ciężki przebieg choroby z powikłaniem w postaci śródmiąższowej choroby płuc; pacjenci z anti-MDA5 i anti-Mi2 mieli bardziej nasilone zmiany skórne z łagodnymi objawami mięśniowymi, a pacjenci z anti-SRP – nasilone zmiany skórne oraz mięśniowe. Przeciwciała anti-TIF1- γ i anti-PM-Scl odnotowano u pacjentów z cechami zespołu nakładania miopatii i skleroderma [3]. Ocena autoprzeciwciał jest obecnie niezbędną metodą przewidywania i definiowania fenotypów klinicznych oraz prognozowania przebiegu zapalnych miopatii u dzieci [3].

Zespoły badawcze z USA i Wielkiej Brytanii podjęły próbę oceny częstości występowania oraz korelacji z obrazem klinicznym i przebiegiem miopatii autoprzeciwciał reduktazy anti-HMG-CoA (anti-HMGCR) u pacjentów z MZSM. Autoprzeciwciała rozpoznające reduktazę 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMGCR) są związane z ekspozycją na statyny, allelem HLA DRB1*11:01 oraz zmianami martwiczymi w badaniu biopsyjnym mięśni u dorosłych pacjentów z zapaleniem mięśni. Badaniami objęto 381 pacjentów w kohorcie brytyjskiej oraz 440 w kohorcie amerykańskiej. Autoprzeciwciała przeciw HMGCR wykryto u ok. 1% wszystkich chorujących na MZSM (1% kohorty brytyjskiej, 1,1% kohorty amerykańskiej), żaden z pacjentów nie przyjmował statyn. Allel DRB1*07:01 wykryto u wszystkich chorych w kohorcie amerykańskiej [4, 5]. U wszystkich chorych zmiany skórne były nieobecne lub cechowały się miernym nasileniem, natomiast zajęcie mięśni określono jako nasilone. Choroba miała z reguły ciężki, przewlekły przebieg. Obserwowano atrofię mięśni, przykurcze stawów oraz bóle stawów – objawy powszechne u pacjentów z obecnością anti-HMGCR, ale nie u pacjentów MSA-ujemnych lub z innymi MSA. Za charakterystyczne uznano zmiany w biopsji mięśni w postaci dużego zróżnicowania wielkości włókien, nekrozy włókien i obecności przewlekłych nacieków zapalnych. U wszystkich chorych notowano długotrwałe utrzymujące się wysokie lub bardzo wysokie stężenia kinazy kreatynowej. Pacjenci z anti-HMGCR tylko częściowo odpowiedzieli na standardową terapię, ostatecznie u wszystkich włączono leczenie biologiczne. Obecność autoprzeciwciał anti-HMGCR u dzieci z MZSM wiąże się z ciężką postacią choroby, która niezbyt dobrze reaguje na standardowe leczenie. W przeciwieństwie do dorosłych, u dzieci z dodatnim wynikiem HMGCR istnieje silne powiązanie z HLA-DRB1*07:01 [4, 5].

8.1.2. Ocena zmian skórnych

W wielośrodkowym badaniu autorów amerykańskich oceniono współczynniki wiarygodności dla *Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index* (CDASI) oraz *Cutaneous Assessment Tool-Binary Method* (CAT-BM) wykorzystywanych do oceny zmian i uszkodzeń skóry. Dla dermatologów i reuma-

tologów dziecięcych narzędzia te okazały się dobre lub umiarkowane, ale nieakceptowalne dla neurologów dziecięcych. Podobnie współczynnik wiarygodności wyników oceny aktywności zmian skórnych CAT-BM był umiarkowany dla dermatologów i reumatologów, ale niski dla neurologów dziecięcych. Kwestionariusz CAT-BM uzyskał średni współczynnik wiarygodności dla wszystkich specjalności w zakresie oceny uszkodzeń skóry. Niezawodność wewnątrzgrupowa dla oceny aktywności choroby – zmian skórnych – oraz wyników uszkodzeń za pomocą kwestionariuszy CDASI i CAT-BM była umiarkowana lub doskonała dla dermatologów, reumatologów i neurologów dziecięcych. Stwierdzono znakomitą korelację pomiędzy oceną *Physician Global Assessment* (PGA) a zajęciem skóry i cechami jej uszkodzeń, a także odpowiednio wartością CDASI lub CAT-BM a wartościami uszkodzeń skóry. Zgromadzone dane potwierdzają wiarygodność kwestionariusza CDASI dla wyników uszkodzeń skóry oraz wyników aktywności CAT-BM, gdy są stosowane przez dermatologów i reumatologów pediatrycznych w ocenie przebiegu MZSM. Wykazano, że w zakresie oceny zmian skórnych i przebiegu MZSM wskaźnik CDASI oraz binarna metoda oceny skóry (CAT-BM) są miarodajnymi narzędziami zmian chorobowych skóry [6].

8.1.3. Kryteria klasyfikacyjne młodzieńczych postaci idiopatycznych miopatii zapalnych

Zespół ekspertów *European League Against Rheumatism* i *American College of Rheumatology* (EULAR/ACR) poddał analizie dane medyczne 976 przypadków IMZ (74% dorosłych, 26% dzieci) oraz 624 przypadków niespełniających kryteriów rozpoznania IMZ (82% dorosłych, 18% dzieci). Ekspertki klasyfikowali każdy przypadek jako spełniający kryteria rozpoznania IMZ lub niespełniający kryteriów takiego rozpoznania (nie-IMZ). Klasyfikacja każdego pacjenta opierała się na wielu zmiennych. Ustalono skalę powiązań pomiędzy wszystkimi zmiennymi, a także pomiędzy nimi a oceną przebiegu choroby ustaloną przez lekarza. Na podstawie przeprowadzonych analiz opracowano kryteria klasyfikacyjne dla osób chorujących na IMZ. Nowe kryteria klasyfikacji EULAR/ACR mają większe prawdopodobieństwo ich zastosowania w przypadkach wystąpienia objawów miopatii zapalnej, zarówno w warunkach klinicznych, jak i badaniach naukowych [7].

Według schematu klasyfikacji dla podgrup IMZ, jest obowiązujący dla pacjentów spełniających kryteria klasyfikacyjne EULAR/ACR, gdy prawdopodobieństwo wystąpienia IMZ wynosi co najmniej 55%. Pacjent może następnie zostać poddany weryfikacji z wykorzystaniem schematu klasyfikacji. Podgrupa pacjentów z zapaleniem wielomięśniowym (ZWM) obejmuje także pacjentów z immunozależną martwiczą miopatią (IMNM). W przypadku podejrzenia zapalenia mięśni z ciałami wtrętowymi (*inclusion body myositis* – IBM) wymagane jest stwierdzenie jednej z następujących cech w zakresie objawów klinicznych –

osłabienia zginaczy palców i braku odpowiedzi na leczenie oraz charakterystycznych zmian w biopsji mięśnia (obecność miocytów wypełnionych wakuolami). Kategoria „młodzieńcze zapalenie mięśni inne niż MZSM” została utworzona na podstawie opinii ekspertów. Nie utworzono osobnej podgrupy u dzieci w zakresie IMNM i amiopatycznego ZSM (ADM) ze względu na zbyt ograniczone dane [7].

8.1.4. Przebieg i aktywność młodzieńczych postaci idiopatycznych mioapatii zapalnych

Ocena przebiegu i zmian aktywności choroby u osób z IMZ jest nadal istotnym problemem. Autorzy amerykańscy podjęli próbę opracowania modeli predykcyjnych przewidywania zmian w aktywności choroby dzięki danym zgromadzonym w rejestrze CARRA (*Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance*) [8]. Analizie poddano dane 658 chorych z rozpoznaniem lub podejrzeniem MIMZ. Modele regresji liniowej wykorzystano do oceny ryzyka zmian aktywności choroby skorelowanej z wyjściową aktywnością choroby, wiekiem, płcią i czasem trwania choroby. Aktywność choroby obniżała się od wartości wyjściowej w ciągu 6-miesięcznej obserwacji w korelacji z oceną bólu w skali wzrokowo-analogowej (*Visual Analogue Scale – VAS*), globalną oceną przebiegu choroby pacjenta/rodzica, a także globalną oceną lekarza oraz skalą CMAS (*Childhood Myositis Assesment Scale*). Obecność przeciwciał przeciwjądrowych oraz leczenie hydroksychlorochiną były znaczącymi predyktorami gorszej poprawy w całościowej ocenie choroby przez pacjenta/rodzica. Przeciwciała przeciwjądrowe i objaw szala były znaczącymi predyktorami gorszej poprawy w ocenie nasilenia bólu pacjenta. Zapalenie stawów przewidywało słabszą poprawę, a dysfagia/dysfonia lepszą poprawę w skali CMAS w stosunku do wartości wyjściowej. Porównanie przebiegu choroby w korelacji do używanych skal i kwestionariuszy oceny przebiegu choroby może pomóc w zidentyfikowaniu pacjentów, którzy z reguły gorzej odpowiadają na zastosowane standardowe leczenie. Ocena czynników ryzyka pozwala przewidzieć zmiany w aktywności choroby i może być wykorzystana do wcześniejszego wdrożenia bardziej agresywnego leczenia [8].

8.1.5. Diagnostyka obrazowa

Opóźnienie rozpoznania nadal stanowi problem w diagnostyce MIMZ. W wielu przypadkach objawy skórne i osłabienie mięśni bywają zróżnicowane i niejednoznaczne. Testy laboratoryjne stężeń enzymów mięśniowych są niekiedy prawidłowe, a badanie elektromiograficzne (EMG) i biopsja mięśni to inwazyjne procedury diagnostyczne. Obecnie w diagnostyce chorób mięśni wzrasta rola nieinwazyjnych metod diagnostycznych, które pomagają podjąć decyzję o konieczności intensyfikacji leczenia, w tym obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging – MRI*). Badacze amerykańscy poddali

analizie wyniki badań 45 pacjentów chorujących na MZSM [9]. U wszystkich stwierdzono typowe zmiany skórne, u 80% osłabienie mięśni, u 73% typowe zmiany w badaniu kapilaroskopowym. W momencie rozpoznania potwierdzono podwyższone stężenia enzymów „mięśniowych” – aldolazy u 72%, LDH u 62%, ASPAT u 54% i CPK u 52% chorych. Wyniki EMG były nieprawidłowe w 3 na 8 przypadków, zmiany typowe w badaniu biopsyjnym mięśnia typowe dla MZSM odnotowano w 10 na 11 przypadków. Nieprawidłowy wynik badania MRI potwierdzający zapalenie mięśni stwierdzono w 31 na 40 przypadków. U 13 chorych wykonano powtórne badanie MRI w związku z podejrzeniem nawrotu zapalenia mięśni – w 3 na 10 przypadków wyniki były nieprawidłowe, potwierdzając stan zapalny mięśni. Odnotowano zgodność pomiędzy wynikami MRI a decyzjami terapeutycznymi lekarza. W każdym przypadku nieprawidłowego wyniku w badaniu MRI lekarz decydował o intensyfikacji leczenia. W przypadku negatywnego wyniku badania MRI (7 na 10 przypadków) lekarze zdecydowali się utrzymać lub zredukować terapię [9].

Badanie MRI mięśni ułatwia obiektywną ocenę stanu zapalnego mięśni w przebiegu MZSM. Obserwuje się dużą zgodność pomiędzy wynikami badania MRI a decyzjami zespołów lekarskich dotyczącymi zastosowanego sposobu leczenia [9].

8.1.6. Powikłania miopatii zapalnych u dzieci

Wapnica w MIMZ to istotny problem zarówno diagnostyczny, jak i terapeutyczny. Obraz kliniczny zmian wapnicowych jest różnorodny, nie ma także standardowego podejścia do leczenia zwapnień związanych z MZSM. Wśród uczestników rejestru CARRA przeprowadzono elektroniczną ankietę (z 22 pytaniami) dotyczącą zasad oceny, klasyfikacji i leczenia zwapnień u dzieci i młodzieży [10]. Tylko 17% respondentów odnotowało więcej niż 20 przypadków wapnicy. Jedynie 28% lekarzy wykonuje badania obrazowe w momencie rozpoznania MZSM. Większość ankietowanych łączy wystąpienie objawów wapnicy ze wzrostem aktywności choroby. W przypadku pojawienia się objawów wapnicy 67% ankietowanych lekarzy modyfikuje leczenie ogólnoustrojowe. Leczeniem pierwszego rzutu jest zwiększenie leczenia immunosupresyjnego. U pacjentów z objawami kalcynozy najczęściej stosuje się ukierunkowaną terapię przeciwko wapnieniu, zazwyczaj podaje się dożylnie immunoglobuliny (IVIG) oraz bisfosfoniany. W dalszej kolejności używani są antagoniści kanału wapniowego i miejscowo tiosiarczan sodu, szczególnie w przypadkach gdy zwapnienia uznawane są za powikłania miejscowe. Autorzy uznali, że wiedza i doświadczenie ankietowanych lekarzy dotyczące diagnostyki i leczenia zwapnień jest na niskim poziomie [10].

U dzieci w przebiegu MZSM stwierdza się zaburzenia czynności serca. Istnieją jednak nieliczne doniesienia dotyczące zaburzeń krążenia u dzieci z MIMZ. Badacze kanadyjscy dokonali retrospektywnej analizy danych 105 chorych na

MIMZ (102 przypadki MZSM) z lat 1991–2007. Tylko w przypadku części z nich badacze dysponowali pełną dokumentacją (EKG u 69, a echo u 54 chorych) [11]. Nieprawidłowe wyniki badania EKG stwierdzono u 6 chorych (9% chorych; 6% całej kohorty), natomiast nieprawidłowe wyniki echo u 26 z 54 pacjentów (48%; 25% całej kohorty). Najczęstsze nieprawidłowości w badaniu EKG to wydłużenie QTc u 5 pacjentów, jeden pacjent miał wydłużony odstęp PR i szeroki zespół QRS. W badaniu echo najczęstszymi stwierdzonymi nieprawidłowościami były: u 6 pacjentów niedomykalność trójdzielna, u 3 pacjentów wysięk osierdziowy, u 3 pacjentów izolowana niedomykalność zastawki trójdzielnej. U 4 pacjentów zidentyfikowano wrodzone wady (niezwiązane z MIMZ): przetrwały przewód tętniczy, hipoplazję lewego łuku aorty, ubytek przegrody międzyprzedsionkowej i ubytek przegrody międzykomorowej. Na podstawie przeprowadzonego badania można stwierdzić, że w czasie rozpoznania miopatii zapalnej dość często obserwowane są nieprawidłowości w sercu; bardzo rzadko są to ciężkie zaburzenia związane z początkiem choroby. Badania EKG i echo należy traktować jako niezbędne badania przesiewowe w kierunku chorób serca, ponieważ pozwalają stwierdzić nieprawidłowości sercowe związane z miopatią zapalną, rozpoznać późne powikłania dotyczące serca oraz odkryć wrodzone i nabyte zaburzenia układu krążenia [11].

8.1.7. Leczenie miopatii zapalnych u dzieci

Międzynarodowa grupa ekspertów EULAR/ACR opracowała kryteria odpowiedzi na leczenie osób chorujących na MZSM [12]. Przeanalizowano 312 wcześniej używanych definicji poprawy, które wykorzystywały zasady opracowane przez liczne organizacje i stowarzyszenia międzynarodowe, w tym *International Myositis Assessment and Clinical Studies Group* (IMACS) i *Paediatric Rheumatology International Trials Organization* (PRINTO). Wyselekcjonowano 14 najlepszych poprzednio używanych kryteriów na podstawie ich charakterystyki działania i wiarygodności klinicznej połączonej z całkowitym wynikiem poprawy 0–100. Ustalono sześć podstawowych parametrów: globalną ocenę choroby przez lekarza i rodzica (w skali VAS), ocenę siły mięśni (np. CMAS), ocenę uszkodzeń pozamięśniowych, ocenę sprawności fizycznej – kwestionariusz CHAQ (*Childhood Health Assessment Questionnaire*), oraz stężenia enzymów „mięśniowych” [12].

Kombinacje parametrów oceny oraz kwestionariuszy IMACS i PRINTO zostały opracowane w celu ujednoczenia zasad oceny stopnia poprawy klinicznej oraz w celu zwiększenia czułości i swoistości kryteriów poprawy, co pozwoliło na ustanowienie nowego złotego standardu. Dzięki zastosowaniu punktów odjęcia skali poprawy 30%, 45% i 70% uzyskano skalę poprawy podobną do zastosowanej w kryteriach poprawy MIZS. Uzyskano skalę poprawy minimalnej ($\geq 30\%$), umiarkowanej (≥ 45) i znacznej (≥ 70). Czułość i swoistość wyniosły

89% i 91–98% dla minimalnej poprawy, 92–94% i 94–99% dla umiarkowanej poprawy oraz 91–98% i 85–86% dla znacznej poprawy. W pełni zbliżone kryteria zostały wybrane dla miopatii zapalnych u dorosłych [12].

W ostatnich latach prognozy dotyczące wyników leczenia MZSM znacznie się poprawiły. Długoterminowy wynik różni się zasadniczo w zależności od przebiegu choroby u indywidualnego pacjenta, co sugeruje wyraźną zależność zmiennej odpowiedzi na leczenie od fenotypu klinicznego. Wysokie dawki glikokortykosteroidów (GKS) wraz z innymi terapiami immunosupresyjnymi pozostają nadal podstawą terapii w zależności od ciężkości i przebiegu choroby. Pojawienie się leków biologicznych zrewolucjonizowało schematy terapeutyczne stosowane w leczeniu pediatrycznych chorób reumatycznych, w tym miopatii zapalnych [13].

W przypadkach MIMZ opornych na zastosowane standardowe schematy terapeutyczne, w tym GKS, metotreksat (MTX) i IVIG, zastosowanie znajduje leczenie biologiczne [13, 14]. Najpełniejsze dane dotyczące leczenia biologicznego MIMZ zostały zebrane na podstawie danych ankietowych w ramach rejestru CARRA [14]. Niezmiennie od lat lekiem biologicznym pierwszego wyboru pozostaje rituksimab, w dalszej kolejności zastosowanie znajdują abatacept, tocilizumab, infliksimab i adalimumab. Preferencje zastosowania leków biologicznych pozostały w zasadzie niezmienione od 2012 r. do 2016 r. Leczenie biologiczne standardowo pozostaje w skojarzeniu z wielolekową standardową terapią, najczęściej w skojarzeniu lek biologiczny + MTX + GKS, w drugiej kolejności lek biologiczny + MTX + IVIG oraz w kolejnej sekwencji lek biologiczny + MTX + inny lek modyfikujący przebieg choroby (LMPCh) (mykofenolan mofetylu – MMF, azatiopryna – AZA, cyklosporyna A – CsA). Leczenie biologiczne stosowano najczęściej w terapii powikłań w postaci wapnicy, atrofii mięśni, zmian martwiczych i owrzodzeń, zajęcia narządów wewnętrznych oraz lipodystrofii. Aktualnie w fazie badań klinicznych są nowe leki antycytokinowe – anty-CD-17, anty-CD-23 i anty-CD-52. Leki biologiczne wydają się obecnie najskuteczniejszą opcją w porównaniu z innymi terapiami w przypadkach ciężkich, opornych na standardowe leczenie MIMZ [13, 14].

Coraz bardziej powszechne staje się twierdzenie, że IMZ należą do kategorii chorób sprzężonych z interferonem (IFN), określanych jako interferonopatie. Nadmierna ekspresja IFN może powodować uszkodzenie śródbłonka, ostatecznie prowadząc do niekorzystnego przebiegu miopatii zapalnych. Na podstawie dotychczasowych doświadczeń wiemy, że inhibitory JAK zostały z powodzeniem zastosowane w innych interferonopatiach, w szczególności w zespołach autozapalnych o profilu immunologicznym i klinicznym podobnym do MZSM [13]. Dlatego istnieją przesłanki, że w przypadku uszkodzenia śródbłonka hamowanie kinazy janusowej (JAK), która działa, bezpośrednio aktywując IFN, wydaje się korzystną opcją terapeutyczną w MIMZ [13]. Są już dostępne pierwsze doniesienia o zastosowaniu hamowania JAK w przypadku ciężkich, opornych na leczenie

postaci MZSM. Istnieje prawdopodobieństwo, że pacjent chorujący na MIMZ, z uporczywymi uszkodzeniami śródbłonna może być właściwym kandydatem do zastosowania leczenia inhibitorem JAK [13].

8.2. Twardzina u dzieci

8.2.1. Etiopatogeneza twardziny układowej u dzieci

Specyficzne allele HLA zostały powiązane z twardziną układową (*systemic sclerosis* – SSc) u dorosłych. Amerykańscy naukowcy przeprowadzili również wielośrodkowe badanie w celu zbadania alleli HLA klasy II w młodzieńczej twardzinie układowej (*juvenile systemic sclerosis* – jSSc) [15]. Wszystkie allele DRB1, DQA1 i DQB1 zostały określone na podstawie typowania HLA oparte go na DNA. Przeprowadzono analizę porównawczą pacjentów rasy kaukaskiej z jSSc ($n = 76$) z kohortą kontrolną, także rasy białej ($n = 581$). Wstępne analizy koncentrowały się na związkach HLA klasy II, które wcześniej potwierdzono u dorosłych pacjentów rasy kaukaskiej z SSc. Częstość DRB1*11 nie była istotnie zwiększona w grupie młodzieńczej twardziny, nie stwierdzono też obecności specyficznego allelu DRB1*11:01 lub *11:04. DQA1*05, czynnik ryzyka wcześniej zidentyfikowany u dorosłych mężczyzn z SSc był zwiększony u pacjentów z młodzieńczym początkiem twardziny w porównaniu z grupą kontrolną (57,9% vs 44,1%), podobnie jak DRB1*03 (34,2% vs 22,5%). Wtórne analizy wszystkich grup alleli DRB1 ujawniły związek z DRB1*10 (10,5% pacjentów z jSSc vs 1,5% z grupy kontrolnej). Dokonano weryfikacji za pomocą wielokrotnych porównań 13 różnych grup alleli DRB1 i uzyskane wyniki utrzymały istotność statystyczną ($p = 0,003$). Ponadto zaobserwowano niższą częstość DRB1*01 u pacjentów z jSSc w najmłodszej grupie wiekowej oraz u pacjentów z przeciwciałami przeciwko topoizomerazie. Związki alleli HLA z jSSc dzieci i młodzieży odbiegają od korelacji obserwowanych u kobiet chorujących na SSc, ale były podobne do skojarzeń z SSc u mężczyzn. Znalezione nowy związek allelu DRB1*10 z początkiem choroby w wieku rozwojowym. Badanie potwierdziło, że największy udział w genetycznym ryzyku rozwoju twardziny układowej ma kompleks HLA. Przeprowadzone badanie ujawniło znaczenie występowania genów *HLA* klasy II w młodzieńczej postaci twardziny [15].

Młodzieńcza postać twardziny układowej jest rzadko występującą chorobą układową tkanki łącznej zajmującą skórę i narządy wewnętrzne. Zajęcie serca w twardzinie układowej jest powszechnie znane – występuje dość rzadko, może być jednak przyczyną pogorszenia przebiegu choroby, a nawet zgonu. Wczesne wykrycie zajęcia układu sercowo-naczyniowego oraz płuc ma największe znaczenie dla zmniejszenia śmiertelności u pacjentów ze sklerodermą młodzieńczą. Celem wielośrodkowej pracy autorów tureckich i bośniackich była ocena zmian w układzie krążenia za pomocą nieinwazyjnych metod diagnostycznych (echo,

echokardiografia dopplerowska) oraz testów czynnościowych [testy czynnościowe płuc, wymuszona pojemność życiowa (*forced vital capacity* – FVC) i pojemność dyfuzji tlenu węgla (*diffusing capacity for carbon monoxide* – DLCO)] [16]. Oceny płucnego ciśnienia tętniczego (*pulmonary artery pressure* – PAP) i czynników ryzyka tętniczego nadciśnienia płucnego dokonano na podstawie pomiaru maksymalnej niewydolności zastawki trójdzielnej (*tricuspid insufficiency* – TI), końcowo-rozkurczowej niewydolności płucnej (*pulmonary insufficiency* – PI), stosunku czasu przyspieszania do czasu wyrzutu (*acceleration time to ejection time* – AT/ET), ciśnienia w prawym przedsionku i skurczu żyły głównej dolnej podczas wdechu. W badaniu wzięło udział 35 pacjentów – 31 dziewczynek i 4 chłopców. Spośród nich 19 pacjentów miało rozpoznanie twardziny układowej, a 16 twardziny ograniczonej. Średni wiek wystąpienia choroby wynosił 9,57 roku (mediana 10 lat, zakres 2–18 lat). Średni czas trwania choroby i czas obserwacji wynosił odpowiednio 2 lata (mediana 1 rok, zakres 0,5–8 lat) i 3,57 roku (mediana 2 lata, zakres 0,5–14,5 roku). Stwierdzono, że wartości wszystkich analizowanych parametrów, w tym TI, PI, AT/ET, PAP, FVC i DLCO, mieszczą się w granicach normy u wszystkich badanych pacjentów, co potwierdza dość rzadką obecność powikłań ze strony serca u pacjentów z młodzieńczą postacią twardziny układowej [16].

Autorzy włoscy dokonali przeglądu stanu wiedzy na temat młodzieńczej postaci twardziny układowej, która jest jednym z najcięższych zespołów chorobowych w reumatologii dziecięcej. Ze względu na z reguły niekorzystny przebieg choroby oraz wysokie ryzyko zgonu kluczowe znaczenie mają wczesne rozpoznanie, właściwa ocena fenotypu klinicznego i skuteczne leczenie. Kryteria klasyfikacyjne pediatrycznych postaci twardziny układowej, a także nowe proponowane narzędzia oceny, takie jak ocena stopnia zaawansowania twardziny młodzieńczej, nazwane metodą J4S, oraz nowe techniki oceny narządów wewnętrznych są próbą usprawnienia pracy zarówno w codziennej praktyce, jak i w nowych projektach badawczych. Wstępne wyniki trwającego obecnie prospektywnego badania walidacyjnego sugerują, że J4S może pomóc w ocenie długotrwałego przebiegu choroby i kierowania procesem podejmowania decyzji terapeutycznych w codziennej praktyce. Ponadto, ze względu na postępy w badaniach nad nowymi metodami leczenia jSSc, J4S może zostać wykorzystana do określenia kwalifikacji progresji choroby w nadchodzących próbach klinicznych [16]. Metoda J4S jest użytecznym instrumentem dla pacjentów z oceną ogólną jSSc, ważne jest również, aby korzystać z najbardziej czułych dostępnych metod do wczesnego wykrywania zajęcia poszczególnych narządów. Kluczem do decydowania o najbardziej odpowiedniej strategii leczenia jest rzetelna ocena choroby oraz stopień jej ciężkości i progresji narządowej. Obejmuje ona podstawowe zagadnienia w zakresie:

- 1) całościowej oceny,
- 2) skóry,

- 3) naczyń,
- 4) mięśni,
- 5) układu kostno-stawowego,
- 6) przewodu pokarmowego,
- 7) układu oddechowego,
- 8) serca,
- 9) nerek.

W wymienionych powyżej dziewięciu kategoriach ocenia się nasilenie zmian patologicznych w zakresie od 0 do 4, gdzie 0 to stan prawidłowy, 1 – zmiany łagodne, 2 – umiarkowane, 3 – ciężkie, 4 – krańcowe. Progresję choroby i ciężkość zmian narządowych analizuje się na podstawie uzyskanej punktacji skorelowanej o wskaźniki maksymalnej punktacji (od 2 do 8) przypisanej do poszczególnych wymienionych kategorii.

Młodzieńcza postać twardziny układowej jest rzadką chorobą, dlatego niezbędne są duże, wielośrodkowe projekty badawcze dotyczące diagnostyki, oceny przebiegu choroby oraz nowych opcji terapeutycznych. Obowiązujące systemy klasyfikacyjne dla dzieci i dla dorosłych ułatwiają postępowanie w codziennej praktyce oraz prowadzenie projektów badawczych. Aktualnie nie dysponujemy programami terapeutycznymi, które byłyby skuteczne w zapobieganiu rozwojowi postępującej choroby, jak i zagrażających powikłań. Wykrycie choroby na wczesnym etapie i bardziej skuteczne metody monitoringu pacjentów z jSSc pozwalają na uzyskanie lepszych efektów leczenia. Obecnie zastosowanie leków anti-CD20 i anti-IL-6 wydaje się szczególnie obiecujące w leczeniu wczesnych stadiów jSSc [17].

Grupa polskich badaczy podjęła się próby wyjaśnienia, czy do obrazowania mikronaczyń u pacjentów z twardziną układową można zastosować trichoskopię [18]. Trichoskopia to metoda badania włosów za pomocą dermatoskopu zaopatrzonego w oprogramowanie komputerowe i cyfrowy aparat fotograficzny – wideodermatoskop. Zaawansowana technika pozwala na obserwowanie włosów w powiększeniu 20-, a nawet 70-krotnym. Badanie umożliwia ocenę kondycji łodyg włosów, ujścia mieszków włosowych i otaczającej skóry. Do badania włączono 17 pacjentów z twardziną układową i 31 zdrowych pacjentów. U pacjentów z twardziną układową trichoskopia przedniego obszaru skóry głowy wykazała obecność polimorficznych mikronaczyń u 64,7% chorych, naczyń pajęczkowych u 76,4%, pętli naczyń włosowatych u 52,9%, naczyń krwionośnych u 41,1% i obszaru bez naczyń krwionośnych u 35,2%. U zdrowych osób cechy te obserwowano, odpowiednio, w przypadku polimorficznych mikronaczyń u 6,4%, naczyń pajęczkowych u 6,4%, pętli włosniczkowych u 100%, naczyń krwionośnych u 16,1%, obszarów beznacyniowych u 9,6% badanych. Uzyskane wyniki pozwoliły na wysunięcie hipotezy, że obecność polimorficznych naczyń w obszarze czołowym w trichoskopii jest charakterystyczna dla twardziny układowej [18].

Piśmiennictwo

1. Rider LG, Nistala K. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. *J Intern Med* 2016; 280: 24-38.
2. Tansley S, Wedderburn LR. Comparing and contrasting clinical and serological features of juvenile and adult-onset myositis: implications for pathogenesis and outcomes. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27: 601-607.
3. Hussain A, Rawat A, Jindal AK. Autoantibodies in children with juvenile dermatomyositis: A single centre experience from North-West India. *Rheumatol Int* 2017; 37: 807-812.
4. Tansley SL, Betteridge ZE, Simou S, Juvenile Dermatomyositis Research Group. Anti-HMGCR Autoantibodies in Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies Identify a Rare but Clinically Important Subset of Patients. *J Rheumatol* 2017; 44: 488-492.
5. Kishi T, Rider LG, Pak K, Childhood Myositis Heterogeneity Study Group Collaborators (85); Association of Anti-3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Autoantibodies With DRB1*07:01 and Severe Myositis in Juvenile Myositis Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 1088-1094.
6. Tiao J, Feng R, Berger EM. Evaluation of the reliability of the Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index and the Cutaneous Assessment Tool-Binary Method in juvenile dermatomyositis among paediatric dermatologists, rheumatologists and neurologists. *Br J Dermatol* 2017; 177: 1086-1092.
7. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M i wsp.; International Myositis Classification Criteria Project consortium, The Euromyositis register and The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland). 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1955-1964.
8. Challa D, Crowson CS, Niewold TB, Reed AM; CARRA Legacy Registry Investigators. Predictors of changes in disease activity among children with juvenile dermatomyositis enrolled in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Legacy Registry. *Clin Rheumatol* 2017; doi: 10.1007/s10067-017-3901-5.
9. Abdul-Aziz R, Yu CY, Adler B, Spencer CH. Muscle MRI at the time of questionable disease flares in juvenile dermatomyositis (JDM). *Pediatr Rheumatol Online J* 2017; 15: 25.
10. Orandi AB, Baszis KW, Dharnidharka VR, Huber AM; CARRA Juvenile Myositis subgroup. Assessment, classification and treatment of calcinosis as a complication of juvenile dermatomyositis: a survey of pediatric rheumatologists by the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA). *Pediatr Rheumatol Online J* 2017; 15: 71.
11. Cantez S, Gross GJ, MacLusky I. Cardiac findings in children with juvenile dermatomyositis at disease presentation. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017; 15: 54.
12. Rider LG, Aggarwal R, Pistorio A, Ruperto N; International Myositis Assessment and Clinical Studies Group and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Criteria for Minimal, Moderate, and Major Clinical Response in Juvenile Dermatomyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 782-791.
13. Papadopoulou C, Wedderburn LR. Treatment of Juvenile Dermatomyositis: An Update. *Paediatr Drugs* 2017; 19: 423-434.
14. Spencer CH, Rouster-Stevens K, Gewanter H; Pediatric Rheumatologist Collaborators. Biologic therapies for refractory juvenile dermatomyositis: five years of experience of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance in North America. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017; 15: 50.

15. Stevens AM, Kanaan SB, Torok KS. Brief Report: HLA-DRB1, DQA1, and DQB1 in Juvenile-Onset Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 2772-2777.
16. Adrovic A, Oztunc F, Kasapcopur O. The frequency of pulmonary hypertension in patients with juvenile scleroderma. *Bosn J Basic Med Sci* 2015; 15: 30-35.
17. Zulian F, Balzarin M, Birolo C. Recent advances in the management of juvenile systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13: 361-369.
18. Kwiatkowska M, Rakowska A, Walecka I. The diagnostic value of trichoscopy in systemic sclerosis. *J Dermatol Case Rep* 2016; 10: 21-25.