

©Borgis

\*Lidia Hyla-Klekot<sup>1</sup>, Grażyna Kucharska<sup>2</sup>, Karina Słonka<sup>1</sup>, Katarzyna Karwicka<sup>2</sup>

## Odmiennosc uwarunkowan patofizjologicznych, obrazu klinicznego i metod terapii młodzieńczej postaci tocznia trzewnego układowego

## Different pathophysiological conditions, clinical picture and therapeutic methods of juvenile systemic lupus erythematosus

<sup>1</sup>Institut Fizjoterapii, Wydział Wychowania Fizycznego i Fizjoterapii, Politechnika Opolska  
Dyrektor Instytutu: dr hab. med. Krzysztof Wronecki, prof. P.O.

<sup>2</sup>Oddział Nefrologii Dziecięcej, Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii  
Kierownik Oddziału: dr hab. med. Lidia Hyla-Klekot

### Streszczenie

Toczeń trzewny układowy jest wieloukładową chorobą zapalną o podłożu autoimmunologicznym, w rozwoju której zaangażowane są czynniki genetyczne, hormonalne, środowiskowe. Około 20% przypadków tocznia ma swój początek w okresie dzieciństwa lub w okresie dojrzewania, gdzie rozwój choroby promuje niedojrzałość układu immunologicznego oraz inicjacja syntezy hormonów płciowych. Młodzieńcza postać tocznia trzewnego różni się istotnie od postaci dorosłych. Charakteryzuje się bardzo dużą aktywnością kliniczną i serologiczną, szybkim rozwojem powikłań narządowych i koniecznością agresywnego leczenia immunosupresyjnego. Najczęściej występującymi objawami są: nefropatia, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego oraz układu krwiotwórczego. Nefropatia rozwija się w 90% przypadków w pierwszych 2 latach choroby, a jej przebieg i podłoże patomorfologiczne stanowią główny czynnik determinujący sposób leczenia i rokowanie. Rekomenduje się wczesne wykonanie biopsji nerki i powtórzenie badania po 6 miesiącach. Młodzież rozwija zwykle ciężkie, proliferacyjne postaci glomerulopatii (klasa III lub IV WHO), które mimo leczenia w 25% przypadków prowadzą do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek. Czynniki złej prognozy są: obecność przeciwciał antykardiolipinowych, niskie stężenia C3 i C4 dopełniacza, wysokie miano przeciwciał anty-dsDNA, co wymaga intensywnego leczenia immunosupresyjnego. Terapia indukcyjna obejmuje dożylną podaż metyloprednizolonu, cyklofosfamidu lub mykofenolanu mofetylu, cyklosporyny A. W podtrzymywaniu remisji rekomenduje się MMF. W przypadkach opornych na leczenie opisano korzystne działanie rituksimabu. Leczenie tocznia wywołuje szereg powikłań w zakresie procesów wzrostu, dojrzewania, ogólnoustrojowego metabolizmu i psychiki młodego pacjenta, a wciąż niesatysfakcjonujące wyniki leczenia są w znacznym stopniu wynikiem skumulowanych działań ubocznych terapii. Przekazanie dorastającego pacjenta pod opiekę internisty (reumatologa, nefrologa) winno uwzględniać posiadanie przez niego wiedzy na temat odmienności pediatrycznej postaci tocznia i znajomość unikalnych potrzeb tego pacjenta.

Słowa kluczowe: młodzieńczy toczeń trzewny, nefropatia toczniowa, leczenie immunosupresyjne, mykofenolan mofetylu, rituksimab, powikłania odległe, rokowanie

### Summary

Systemic lupus erythematosus is a multisystem inflammatory disease of autoimmune aetiology, the development of which involves genetic, hormonal and environmental factors. Approximately 20% of lupus cases have their onset during childhood or adolescence due to immune system immaturity and sex hormone synthesis initiation, both of which promote the development of the disease. Juvenile systemic lupus erythematosus differs from that of adult-onset.

The disease is characterised by a very high clinical and serological activity, rapid development of organ complications as well as the necessity of an aggressive immunosuppressive therapy. The most common symptoms include: nephropathy, involvement of the central nervous system and the hematopoietic system. In 90% of cases, nephropathy develops during the first two years of the disease with its course and its pathomorphological etiology being the major determinants of treatment and prognosis. It is recommended that early renal biopsy is performed and repeated after 6 months. Young people usually develop severe proliferative forms of glomerulopathy (WHO class III or IV), which lead to an end-stage renal failure in 25% of cases, even though treated. Poor prognostic indicators include as follows: the presence of antiphospholipid antibodies, low

complement C3 and C4 levels, high titer of anti-dsDNA antibodies, which requires intensive immunosuppressive therapy. Induction therapy involves an intravenous administration of methylprednisolone, cyclophosphamide or mycophenolate mofetil, cyclosporin A. MMF is recommended for maintaining remission. Rituximab has been described to have positive effects in treatment-resistant cases. The treatment of lupus entails a number of complications affecting the processes of growth, maturation, systemic metabolism as well as the mental state of a young patient. Furthermore, so far unsatisfactory treatment results are to a large extent the outcome of cumulative adverse effects of the therapy.

When referring an adolescent patient to an internist (rheumatologist, nephrologist), the specialist's knowledge on the dissimilarities associated with the paediatric lupus as well as familiarity with patient's special needs ought to be considered.

Key words: systemic lupus erythematosus, lupus nephropathy, immunosuppressive treatment, mycophenolate mofetil, rituximab, late complications, prognosis

## WPROWADZENIE

Okres adolescencji to okres w rozwoju człowieka, w którym mamy do czynienia z kumulacją specyficznych czynników fizjopatologicznych, metabolicznych, immunologicznych i psychologicznych. „Wiek dorastania to okres rozwoju, w którym młoda osoba powinna osiągnąć poczucie własnej tożsamości i własnych wartości, zaakceptować zmiany w wyglądzie, dostosować się do bardziej dojrzałych wyzwań intelektualnych, większych oczekiwań ze strony otoczenia, ukształtować i zaakceptować osobisty system wartości i przygotować się do pełnienia roli dorosłego” (Ingersoll G.M, Adolescence 1988).

Zachorowanie na chorobę przewlekłą w okresie dzieciństwa lub w okresie dojrzewania jest jednym z najbardziej niepożądanych czynników zewnętrznych zaburzających i determinujących wszystkie płaszczyzny rozwoju młodego człowieka – zarówno somatyczną, psychiczną, jak i emocjonalną.

Toczeń trzewny układu jest wieloukładową chorobą autoimmunologiczną o wieloletnim przebiegu, w którym okresy zaostrzeń przeplatane są okresami remisji. Ta przewlekła choroba interferuje z wieloma aspektami normalnego życia i dojrzewania. Zachorowania dotyczą głównie młodych kobiet w okresie rozrodczym, ale w 10-17%, a wg niektórych autorów nawet w 20% przypadków, początek choroby może przypadać na okres dojrzewania lub nawet go wyprzedzać (1, 2). Częstość występowania młodzieńczej postaci tocznia trzewnego jest określana w zależności od badanych populacji od 0,3-0,9 na 100 000 dzieci/rok do 3,3-8,8 zachorowań na 100 000 dzieci (3). Tak duże różnice wynikają z uwarunkowań rasowych, a tym samym potwierdzają znaczenie czynników genetycznych i środowiskowych w rozwoju tej choroby (4-6). Pięcioletnie przeżycie chorych od chwili rozpoznania tocznia układowego jest szacowane na 95%, 10-letnie – 92%. Wystąpienie nefropatii znacząco wpływa na pogorszenie się wyników przeżycia chorych i odsetek 10-letniego przeżycia wynosi 88%. Liczni badacze sugerują, że wiele klinicznych i biologicznych cech choroby pozostaje w ścisłym związku z wiekiem zachorowania. Zarówno immunologiczne, kliniczne, jak i serologiczne zaburzenia w toczniu trzewnym młodzieńczym są znacznie bardziej nasilone niż u dorosłych (4-6).

**Jakkolwiek objawy kliniczne oraz wskaźniki laboratoryjne tocznia u chorych, którzy zachorowali w okresie młodzieńczym są podobne do dorosłych, młodzieńczy tocień trzewny charakteryzuje się gwałtowniejszym przebiegiem, większą aktywnością kliniczną i immunologiczną, wyższą częstotliwością zajęcia wielu narządów i wreszcie koniecznością stosowania bardzo agresywnego leczenia immunosupresyjnego.** O tych różnicach decydują czynniki genetyczne, immunologiczne, hormonalne oraz środowiskowe. Rokowania w toczniu poprawiły się w ostatnich trzech dekadach ze względu na wcześniejsze rozpoznanie, lepsze rozumienie zjawisk patofizjologicznych, leżących u podłoża choroby i wynikającego z tego intensywniejszego, bardziej agresywnego, celowanego leczenia immunosupresyjnego oraz wspomagającego. W konsekwencji tego postępu wielu młodych ludzi, którzy zachorowali w okresie dzieciństwa lub w okresie dojrzewania, żyje dłużej, co nakazuje ustalenie w każdym przypadku wieloletniego planu wielospecjalistycznej opieki nad tym pacjentem.

## POSTAĆ MŁODZIEŃCZA UKŁADOWEGO TOCZNIA TRZEWNEGO – ETIOPATOGENEZA, MANIFESTACJA KLINICZNA

Jako młodzieńczy tocień układowy (*lupus erythematosus disseminatus*; LED) definiowana jest postać choroby, która ujawniła się między 14 a 18 rokiem życia, ale w niektórych krajach przyjmowany jest zakres wieku 16-18 lat. Ujawnienie tocznia w około 20% ma miejsce poniżej 10 roku życia, stąd średni wiek zachorowania jest szacowany na 12-13 rok życia (3). W okresie dojrzewania stwierdza się przewagę płci żeńskiej w stosunku 5:1, lecz wskaźnik ten ulega zmianie wraz z postępowaniem procesu dojrzewania do wartości 10:1. Jego wzrost przemawia za wybitną predyspozycją kobiet do rozwoju tej przewlekłej choroby, z niewątpliwą rolą promującą żeńskich hormonów płciowych. Zachorowanie u młodzieży płci męskiej charakteryzuje się cięższym przebiegiem klinicznym, gorszą odpowiedzią na leczenie, a tym samym gorszym rokowaniem. Pobudzenie w okresie dojrzewania osi hormonalnych uczestniczących w procesie dojrzewania płciowego uważane jest za najistotniejszy czynnik patogenetyczny ujawnienia tocznia w tym okresie rozwojowym. Przed okresem

dojrzewania w etiopatogenezie tocznia główną rolę przypisuje się czynnikom genetycznym oraz niedojrzałości układu immunologicznego, a chorzy ci często mają dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób autoimmunologicznych (4, 6).

Według Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego zasadnicze różnice między postacią młodzieńczą a postacią dorosłych tocznia dotyczą: wysokiej wartości i długości utrzymywania się wskaźnika aktywności choroby SLEDAI, częstszego zajęcia nerek i układu krwiotwórczego, częstszego występowania objawów neuropsychiatrycznych oraz konieczności stosowania agresywnej i długotrwałej immunosupresji. Po 5-10 latach trwania choroby ponad połowa pacjentów, którzy zachorowali w tym samym okresie życia, prezentuje cięższe zmiany narządowe wynikające z istoty choroby lub skumulowanych działań ubocznych intensywnej, wieloletniej terapii immunosupresyjnej (3). Wyniki wielu analiz świadczą, iż najczęściej zajętych narządów w toczniu młodzieńczym są nerki (20%), ośrodkowy układ nerwowy (16%), układ kostno-mięśniowy i skóra (13%).

Badania Hiraki systematyzują częstość objawów klinicznych w grupie 256 pacjentów młodocianych. Na czoło wysuwają się zmiany dotyczące skóry i śluzówek z owrzodzeniami śluzówek jamy ustnej, nosa, łysieniem. Opisywane są owrzodzenia dystalnych fragmentów paliczek rąk i stóp oraz polimorficzne wysypki skórne, pozostające często w związku z ekspozycją na światło słoneczne. W obrazie klinicznym zwraca uwagę możliwość uogólnionej limfadenopatii, niejasnych stanów gorączkowych, utrata masy ciała, bóle mięśni, objawy zespołu Raynoda (4). Najczęściej i najbardziej dramatycznie manifestowane są objawy zajęcia nerek, układu nerwowego i układu krwiotwórczego (bóle głowy, psychozy, gorączka, zapalenie, anemia, leukopenia, trombocytopenia). W populacji dorosłych wiódącym objawem tocznia są objawy skórno-stawowe. Ostry stan zapalny obejmuje zwykle małe i duże stawy, ograniczając ich ruchomość, powodując ból oraz obrzęk. W populacji pediatrycznej przewlekłe *polyarthritis* jest bardzo rzadko definiowaną manifestacją LED (7). Opisano pojedyncze przypadki współwystępowania młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów z dodatnimi przeciwciałami ANA i młodzieńczego tocznia układowego (7). Taki przebieg kliniczny jest wynikiem specyficznych uwarunkowań genetycznych. Początek choroby to trwające co najmniej 6 tygodni zapalenie, obejmujące 5 lub więcej stawów. W dalszej obserwacji systematycznie pojawiają się następujące objawy: wysypki skórne, rumień obrączkowy, owrzodzenia śluzówek, nadwrażliwość na światło, zaburzenia hematologiczne (anemia, leukopenia, limfopenia, trombocytopenia), objawy neuropsychiatryczne i zapalenie kłębuszków nerkowych. Towarzyszy temu wzrost aktywności immunologicznej, wyrażony narastaniem miana przeciwciał przeciwdrowych anty-dsDNA, anty-Sm, anty-RNP, antyfospolipidowych, wzrost stężenia immunoglobulin, obniżenia składowych C3, C4, C50

dopełniacza. Interesujące spostrzeżenie kliniczne opublikowali Cairns i wsp., dokumentujące wystąpienie tocznia u chorej leczonej etanerceptem z powodu idiopatycznego reumatoidalnego zapalenia stawów (8). Leki biologiczne infliksimab – chimeryczne przeciwciało anty-TNF-alfa, i etanercept – rozpuszczalny receptor TNF-alfa, mogą stymulować rozwój *de novo* tocznia układowego, z pojawieniem się przeciwciał anty-dsDNA, cANCA i pANCA. W Oddziale Nefrologii Dziecięcej Chorzowskiego Centrum Pediatrii i Onkologii leczono 17-letnią chorą z ciężką, wielonarządową postacią tocznia trzewnego, który rozwinął się w czasie terapii etanerceptem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (dane niepublikowane).

Desdoux i wsp. przeprowadzili niezwykle interesujące badania wpływu wieku zachorowania na przebieg kliniczny oraz wyniki leczenia LE (6). Autorzy ci porównali przebieg choroby i wyniki leczenia w grupie dzieci przed okresem dojrzewania, w okresie dojrzewania oraz po jego zakończeniu. Badania te wykazały, że ryzyko powstawania zmian narządowych znacząco zmniejsza się wraz ze wzrostem wieku zachorowania, a najwyższe ryzyko dotyczy młodych pacjentów. Stąd młodzież wymaga wieloletniej terapii immunosupresyjnej aż w 67%, a dorośli w 39% (4-6). Predyktorem uszkodzeń narządowych jest utrzymująca się przewlekłe duża aktywność kliniczna i serologiczna choroby. W toczniu młodzieńczym przewlekłe utrzymująca się duża aktywność choroby dotyczy ponad połowy pacjentów, a niemal 2/3 wymaga wieloletniego podawania glikokortykoidów, co skutkuje ogromną listą ubocznych skutków, zależnych od ich skumulowanej dawki. Czym młodszy wiek zachorowania, tym potrzeba agresywniejszej terapii i wydłużenia czasu jej stosowania, z następowym skumulowanym efektem działań ubocznych.

**Toczeń trzewny układowy u młodzieży charakteryzuje się pojawieniem się autoprzeciwciał w okresie znacznie wyprzedzającym wystąpienie objawów klinicznych. Stwierdzenie przeciwciał antykardiolipinowych (aCL) zapowiada cięższy przebieg kliniczny choroby i jest zapowiedzią rozwoju ciężkiej nefropatii (5).** Pacjenci pediatryczni, u których stwierdza się występowanie antykoagulantu toczniowego i przeciwciał aCL, są narażeni na **wystąpienie powikłań zakrzepowych**. Zaleca się rutynowe wykonywanie badania na obecność przeciwciał antyfospolipidowych u pacjentów pediatrycznych, a utrzymywanie się ich wysokiego miana należy uznać za wskaźnik złej prognozy (zapowiedź rozwoju ciężkiej nefropatii i zwiększonego ryzyka zakrzepowego) (1, 4, 5).

#### IMMUNOPATOGENEZA, OBRAZ KLINICZNY I KORELACJA KLINICZNO-MORFOLOGICZNA NEFROPATII W PRZEBIEGU TOCZNIA MŁODZIEŃCZEGO

Nefropatia w przebiegu tocznia trzewnego (LN) jest prototypem uszkodzenia nerek przez odkładające się kompleksy immunologiczne, ale w jej patogenezę za-

angażowane są również mechanizmy nieimmunologiczne. Defekt immunologiczny dotyczy zarówno odpowiedzi komórkowej, jak i humoralnej. Centralną rolę przypisuje się limfocytom B oraz zaburzonej kooperacji między limfocytami T, B i komórkami prezentującymi antygen (9). Dysregulacja funkcji limfocytów B odgrywa centralną rolę w patogenezie tocznia i jest odpowiedzialna za zaburzenie homeostazy immunologicznej u indywidualnego pacjenta.

Limfocyty B produkują cytokiny, pełnią rolę komórek prezentujących antygen, kooperują z limfocytami T, a jako dojrzałe komórki plazmatyczne produkują przeciwciała, a w przypadku tocznia – autoprzeciwciała skierowane przeciw komponentom antygenowym własnych komórek.

**W nefropatii toczniowej uszkodzenie kłębuszków nerkowych jest wynikiem odkładania się kompleksów immunologicznych w obrębie ich struktur, jak również bezpośredniego cytotoksycznego oddziaływania na nie autoprzeciwciał, które uczestniczą w tworzeniu kompleksów *in situ*.** Krążące kompleksy immunologiczne powstają z połączenia autoprzeciwciał skierowanych przeciw komponentom jądrowym i cytoplazmatycznym komórek, z antygenami komórkowymi, często z zaangażowaniem składowych dopełniacza. W rozwoju LN uczestniczą przeciwciała anty-dsDNA, których surowicza aktywność pozostaje w związku z aktywnością nukleosomów. Nukleosomy zawierają komponenty antygenowe dsDNA i histonów. Są one głównym silnym autoantygenem inicjującym, zależną od limfocytów T, odpowiedź immunologiczną. W tworzeniu kompleksów immunologicznych *in situ* uczestniczą przeciwciała skierowane przeciwko komponentom antygenowym macierzy mezangialnej. Powstające kompleksy immunologiczne aktywują komplement, stymulują uwalnianie i aktywację mediatorów zapalnych, cytokin, czynników prokoagulacyjnych, indukują proliferację komórek i syntezę macierzy mezangialnej (9). Soto i wsp. udowodnili, że istotnym i charakterystycznym dla nefropatii toczniowej procesem jest spadek aktywności apoptozy (10). Błoniasta postać nefropatii toczniowej, klasyfikowana wg WHO jako klasa V, cechuje się gromadzeniem białek histonowych i innych autoantygenów w przestrzeni podnabłonkowej, inicjując proces tworzenia się kompleksów *in situ*. Nowopoznany mechanizm LN, niezależny od kompleksów immunologicznych, dotyczy uszkodzenia podocytów. Czynnikiem uszkadzającym te komórki nabłonkowe są przeciwciała anty-dsDNA, reagujące krzyżowo z białkami podocytów, np. alfa-aktyniną 4. Podocyty są również zaangażowane w proliferację zewnątrzłośniczkową. Ich obecność potwierdzono w półksiężycach komórkowych oraz w procesach regeneracyjnych uszkodzonego śródbłonka naczyniowego. Uczestniczące w rozwoju LN podocyty nabierają cech komórek immunologicznie kompetentnych.

**Nefropatia w przebiegu tocznia u młodzieży występuje często jako pierwszy objaw choroby, w 90% przypadków ujawnia się przed upływem 2 lat**

**od zachorowania.** Zajęcie procesem zapalnym nerek jest czynnikiem determinującym rokowanie, a także decyduje o sposobie i agresywności leczenia. Zajęcie nerek w toczniu młodzieńczym może manifestować się obecnością asymptomatycznych zmian w moczu, w większości przypadków białkomoczem lub przetrwałym krwinkomoczem. Często zmianom tym towarzyszy nadciśnienie tętnicze (2, 5). Opisano przypadki gwałtownego narastania kreatyninemii w ostrym okresie nefropatii z następową jej normalizacją, po zmniejszeniu aktywności choroby w wyniku leczenia immunosupresyjnego. Ponieważ choroba charakteryzuje się brakiem korelacji kliniczno-morfologicznej i ma potencjalnie progresywny charakter, konieczne jest wykonanie biopsji nerki przed planowanym leczeniem. Brunner i wsp. wykazali, że w przypadku zachorowania w wieku młodzieńczym, konieczność wykonania biopsji w pierwszych trzech latach choroby dotyczyła 64% pacjentów, a jedynie 18% dorosłych (1). Wczesne wykonanie biopsji oraz powtórzenie badania w czasie trwania choroby jest często podstawą wyboru leczenia w tej niezwykle trudnej grupie pacjentów. Powtórzenie biopsji u młodych pacjentów jest rekomendowane po 6 miesiącach (1). Mimo braku istotnych statystycznie różnic, młodzież częściej rozwija ciężkie, proliferacyjne postaci glomerulopatii, czyli III i IV klasę wg WHO (66%) (7). Rozpoczęcie tocznia w wieku przed- i okołopokwitaniowym jest niezależnym czynnikiem rokowniczym progresji nefropatii toczniowej do fazy schyłkowej niewydolności nerek, obok: wystąpienia zespołu nerczycowego, podwyższonego stężenia kreatyniny, nadciśnienia tętniczego, niskich wartości C3 i C4 dopełniacza oraz niedokrwistości. W swych rozplemowych postaciach glomerulopatia toczniowa prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek aż u 25% chorych i jest odpowiedzialna za czterokrotny wzrost ich śmiertelności w porównaniu z populacją ogólną (9, 11).

Światowa Organizacja Zdrowia WHO zaleca stosowanie klasyfikacji patomorfologicznej nefropatii toczniowej, jako podstawy do wyboru sposobu terapii i ustalenia rokowania. **Według WHO wyróżnia się następujące postaci nefropatii toczniowej (1):**

Klasa I – niewielkie depozyty w mezangium w mikroskopie immunofluorescencyjnym, przy prawidłowym obrazie nerki w mikroskopie świetlnym.

Klasa II – hipercellularność mezangium, ekspansja macierzy mezangialnej, depozyty immunologiczne w mezangium stwierdzone w mikroskopie świetlnym.

Klasa III – obecność depozytów immunologicznych pod nabłonkiem oraz zmiany proliferacyjne w mniej niż 50% kłębuszków.

Klasa IV – w ponad 50% kłębuszków rozlane zmiany rozplemowe.

Klasa V – depozyty podnabłonkowe i pogrubienie błony podstawnej kapilarów.

Klasa VI – rozlane szkliwienie ponad 90% kłębuszków.

W grupie pacjentów pediatrycznych rozwijają się zwykle tzw. proliferacyjne formy nefropatii, czyli III i IV klasa wg WHO. Morfologicznie, cechą charakterystyczną jest rozplem komórek i macierzy mezangium oraz tworzenie półksiężyców komórkowych, a następnie włóknistych w znacznym odsetku kłębuszków. Zmiany dotyczą zarówno kłębuszków, jak i tkanki śródmiąższowej nerek oraz naczyń. Klinicznie postacie te przebiegają z zespołem nerczycowym, krwinkomoczem, nadciśnieniem tętniczym i często ostrą dysfunkcją nerek. Według Hobbs około 1/3 chorych wymaga w tym okresie dializoterapii (5).

**Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, występujących znacznie częściej niż u dorosłych, sprzyja inicjowaniu procesu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego w naczyniach nerkowych.** Pacjenci młodociani z rozpoznaniem toczniem trzewnym, u których stwierdza się obecność przeciwciał antyfosfolipidowych lub antykoagulantów toczniowego, mają predyspozycję do występowania epizodów zatorowo-zakrzepowych. Znamienne jest również stwierdzenie narastania miana przeciwciał antykardiolipinowych – zwiastuje to niebezpieczeństwo wykrzepiania także w naczyniach nerkowych i uważane jest za czynnik złej prognozy nerkowej. To właśnie zaburzenia krzepnięcia oraz czynniki nieimmunologiczne jak nadciśnienie tętnicze, przyczyniają się do pogłębienia zmian morfologicznych w nerkach oraz progresji nefropatii (1, 5).

#### FAKTY I DYLEMATY W LECZENIU MŁODZIEŃCZEJ NEFROPATII TOCZNIOWEJ

Nefropatia w przebiegu tocznia trzewnego wpływa w sposób decydujący na sposób leczenia oraz długoterminową prognozę, w tym przeżycia chorych. **Pięcioletnie przeżycie u młodzieży z toczniem oceniane jest na 95-100%, zaś przeżycie nerek na 75-91% (12).** Krótszy czas przeżycia dotyczy pacjentów z glomerulopatiami proliferacyjnymi, a więc III i IV klasę wg WHO, w porównaniu z postaciami mezangialnymi I i II klasy czy błoniastą (klasa V). W leczeniu nefropatii toczniowej istnieją dwa problemy: leczenie ostrej fazy choroby do uzyskania remisji oraz przewlekła terapia podtrzymująca remisję (5, 6). Wybór sposobu leczenia jest podyktowany wynikiem badania histopatologicznego, obrazem klinicznym oraz wiekiem pacjenta. I i II klasa LN to niewielkie zmiany w morfologii nerek, nie wymagają specyficznej terapii. Lekami pierwszego rzutu są wciąż sterydy, które towarzyszą przez wiele lat młodemu pacjentowi. Powodują zaburzenia wzrostu, opóźnienie dojrzewania, brak cech pokwitania, trądzik, otyłość, zaburzenia zachowania, powodują przedwczesny rozwój miażdżycy i osteoporozy. Czyni się je odpowiedzialnym za przedwczesne wystąpienie zawału mięśnia sercowego u tych pacjentów. Leczenie młodzieży powinno być indywidualizowane, ustalone według liczby zajętych organów, ciężkości obrazu klinicznego, czasu trwania choroby, wiedzy na temat dotychczas stosowanego leczenia, parametrów immu-

nologicznych i wreszcie obrazu histopatologicznego biopsji nerki. **Podstawowym lekiem kontrolującym aktywność choroby u młodzieży są glikokortykoidy, które u dorosłych są stosowane zdecydowanie rzadziej (97 vs 70%).** Młodzież ponadto wymaga zdecydowanie częściej podaży dożylnie wysokich dawek metyloprednizolonu (30 vs 11%). Leki immunosupresyjne były stosowane w 60% u młodzieży i 37% u dorosłych (1). Niudet sugeruje, że jeżeli w obrazie nerek zajętych jest poniżej 20% kłębuszków, a klinicznie nie stwierdza się objawów aktywnej nefropatii, nie jest wymagana intensywne terapia. Jeśli jednak powyżej 40% kłębuszków wykazuje cechy nekrozy lub zawiera depozyty, autor ten rekomenduje agresywną immunosupresję jak w nefropatii kl. IV. Klasa IV to rozlana proliferacyjna postać GN, zdecydowanie najczęściej występująca u młodych pacjentów, zawsze wymaga agresywnej terapii immunosupresyjnej.

Niektórzy proponują stosowanie dożylnych glikokortykosteroidów oraz kontynuację leczenia cyklofosfamidem *i.v.* w comiesięcznych pulsach (500-1000 mg/m<sup>2</sup>), w niektórych ośrodkach kontynuując podaż cyklu co 3 miesiące przez 2 lata. Leczenie to, określane mianem „historycznego”, w długoterminowej obserwacji należy uznać za bardzo skuteczne, dające długi czas remisji, małą liczbę zaostrzeń choroby. Jednak nasilone objawy uboczne, szczególnie w okresie dojrzewania, stały się podstawą do rezygnacji z jego zastosowania w wielu przypadkach młodzieńczej nefropatii toczniowej i korzystania z nowszych, alternatywnych metod immunosupresji. Profil działań ubocznych cyklofosfamidu obejmuje: uszkodzenie szpiku kostnego, skłonność do ciężkich infekcji, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, rak pęcherza, skłonność do limfoproliferacji oraz dużą toksyczność dla pęcherza moczowego i gonad. Toksyczność wobec gonad jest zależna od płci i wieku. Uszkodzenie jajników u dziewcząt leczonych cyklofosfamidem przed 20 rokiem życia oceniana jest na 13%, u kobiet w przedziale wiekowym 20-30 lat wzrasta do 50%, a po 30 roku życia – 100%. U mężczyzn po okresie dojrzewania uszkodzenie jąder występuje w 90% (12). Inną opcją terapeutyczną jest stosowanie MMF, CsA lub FK 506. Mykofenolan mofetylu jest potencjalnie mniej toksyczny niż cyklofosfamid i w ostatnich rekomendacjach zajmuje pierwsze miejsce jako lek do indukcji i podtrzymywania remisji (9, 12, 13).

**Mykofenolan mofetylu (MMF) jest potencjalną alternatywą dla terapii cyklofosfamidem zarówno w indukcji, jak i podtrzymaniu remisji.** Mykofenolan mofetylu jest inhibitorem syntezy puryn *de novo*. Charakteryzuje się wybitnym powinowactwem do izoformy II dehydrogenazy inozymomonofosforanowej, której ekspresję wykazują aktywowane limfocyty T i B. MMF hamuje proliferację limfocytów, moduluje apoptozę aktywowanych limfocytów T, wpływa na produkcję wolnych rodników tlenowych i molekuł adhezyjnych. W 2005 roku Pecorano ogłosił wyniki zastosowania MMF u dzieci z LN klasa IV, poprzedzone podażą 3 pul-

sów metyloprednizolonu. Autor ten wykazał po 2 latach istotne zmiany w obrazie biopsji – zmniejszenie proliferacji i nacieków komórkowych, czemu towarzyszyła redukcja białkomoczu (14). W 2006 roku Lau potwierdził korzystne działanie MMF w młodzieńczej nefropatii toczniowej (15). Obecnie lek ten jest rekomendowany zarówno w uzyskaniu, jak i podtrzymaniu remisji. Dawka proponowana 680 mg/m<sup>2</sup> na dawkę. Proponowana jest podaż 2 x 1,0 g, a w ciężkich przypadkach max do 3,0 g na dobę. Skuteczność jest porównywalna z cyklofosfamidem, lecz profil działań ubocznych zdecydowanie mniejszy (12). Szczególnie istotny jest brak działania toksycznego dla gonad, co nakazuje dużą ostrożność w stosowaniu dożylnych pulsów cyklofosfamidu u młodzieży. Protokół leczenia proliferacyjnych postaci LN uległ zdecydowanej modyfikacji w ostatnich dwóch dekadach, co wynika z poznania roli limfocytów B w etiopatogenezie tocznia trzewnego.

Utrata tolerancji dla własnych antygenów przez limfocyty B odgrywa wiodącą rolę w patogenezie tej choroby, a eliminacja tej linii komórkowej wydaje się patofizjologicznie uzasadniona. Rituksimab jest chimerycznym, monoklonalnym przeciwciałem skierowanym bezpośrednio przeciw antygenom CD 20 obecnym na powierzchni limfocytów B, powodując ich deplecję. Rituksimab oddziałuje także w sposób bezpośredni z elementami cytoszkieletu podocytów, modyfikując strukturę i funkcję tych komórek (16, 17). Rekomendowane jest podanie od 2 do 4 dawek leku w odstępach tygodniowych i monitorowanie stopnia deplecji limfocytów B w interwałach 1 i 3 miesięcy (17, 18). Większość autorów uważa, że zastosowanie rituksimabu winno być zarezerwowane dla opornych na inne formy leczenia postaci choroby, charakteryzujących się wysoką aktywnością bądź występowaniem częstych zaostrzeń (17). Lehman przedstawił dobre wyniki zastosowania rituksimabu w połączeniu z cyklofosfamidem podanymi łącznie dożylnie w odstępach 2 tygodni u 17-letniej pacjentki z wielonarządową manifestacją tocznia i brakiem poprawy po stosowaniu wysokich dawek sterydów. Leczenie to kontynuowano dożylnymi pulsami cyklofosfamidu, powtarzając po 6 miesiącach cykl dwóch dawek rituksimabu łącznie z cyklofosfamidem. Uzyskano długotrwałą remisję choroby i możliwość redukcji sterydów do dawki 5 mg/dobę (22). Decyzję o tak agresywnej terapii autor usprawiedliwił bardzo ciężką postacią choroby. Wyeliminowanie limfocytów B z potencjalną odbudową komórek powinno być teoretycznie skuteczną i celowaną metodą terapii. W wyniku zastosowania rituksimabu uzyskano poprawę w zakresie stężeń C3 i C4 oraz istotne obniżenie miana przeciwciał anti-dsDNA. Rituksimab należy uznać za innowacyjny sposób leczenia młodzieńczych postaci tocznia trzewnego zarówno w przypadkach z zajęciem nerek, jak i z pozanerkową manifestacją choroby (10, 17, 19, 20, 22). Jego zastosowanie jest uzasadnione patofizjologicznie i poparte obserwacjami klinicznymi także w fazie indukcji remisji.

Nefrolog dziecięcy wciąż balansuje między ryzykiem skumulowanej toksyczności leków a koniecznością walki z ciężką chorobą. Opisano w literaturze przypadki młodych pacjentów, u których wystąpiły ciężkie powikłania leczenia immunosupresyjnego: śmierć z powodu infekcji, co uznano za efekt ciężkiej supresji układu immunologicznego, zapalenie osierdza, zapalenie naczyń mózgowych z encefalopatią, a także wieloogniskową encefalopatią (4, 5, 13, 17). Paradoksalnie, te agresywne protokoły leczenia w większości przypadków pozwalają zachować funkcje nerek na długie lata. Poza skutecznością oczekujemy, żeby w tej grupie pacjentów leki spełniały także następujące wymagania: były jednocześnie bezpieczne, zapewniały prawidłowy wzrost, rozwój, dojrzewanie, były wolne od ciężkiej toksyczności i nie stymulowały rozwoju nowotworów (16).

#### POWIKŁANIA PRZEWLEKŁEJ TERAPII IMMUNOSUPRESYJNEJ

Cechą charakterystyczną postępowania terapeutycznego w toczniu młodzieńczym jest jej agresywność i przewlekłość. Młodzi pacjenci otrzymując wieloletnie cykle terapii, rozwijają powikłania narządowe, jako efekt kumulacyjnego działania leków. Toczyń młodzieńczy charakteryzuje się wysoką aktywnością choroby przez wiele lat i ponad 1/3 pacjentów wymaga podaży doustnych sterydów przez okres 16,5 roku, co generuje ogromne skutki uboczne zależne od skumulowanej dawki sterydów (3). Zaburzenia dotyczą przede wszystkim upośledzenia wzrostu i dojrzewania (11-15%), otyłości i problemów kosmetycznych. Niedocenianym i rzadko raportowanym w piśmiennictwie powikłaniem intensywnej sterydoterapii są zaburzenia emocjonalne i psychotyczne. Psychozy opisuje się w 6% przypadków stosowania wysokich dawek sterydów u młodzieży, częstość występowania pozostaje w związku z dawką dobową (1,3% po 40 mg i aż 18,4% przy 80 mg/dobę). Czynnikiem predysponującym jest także płeć żeńska, okres adolescencji, podaż megadawek metyloprednizolonu dożylnie oraz hipalbuminemia (21). W wielu przypadkach obserwowane są zaburzenia nastroju, depresja, napady agresji, lęku, niepokoju bądź manii. Zmiany zachowania przypisywane są specyfice buntowniczego okresu adolescencji bądź traktowane są jako manifestacja choroby podstawowej. W większości przypadków są wypadkową nakładania się wszystkich tych czynników. W wybranych sytuacjach klinicznych wskazane jest stosowanie leków psychotropowych pod nadzorem doświadczonego psychiatry (21).

Długoterminowa obserwacja pacjentów, którzy zachorowali na toczyń w okresie młodzieńczym, wykazała wcześniejsze wystąpienie zawału mięśnia sercowego – ok. 30 roku życia, a średni wiek zgonu kobiet, które zachorowały w młodości wynosi 40 lat. Hydroksychlorochina, stosowana przewlekłe we wszystkich postaciach tocznia, wpływa korzystnie na profil lipi-

dowy, a tym samym protekcyjnie wobec powikłań sercowo-naczyniowych, co nie łagodzi jednak działania innych czynników proaterogennych i rozwoju wczesnej miażdżycy. Osteoporoza i osteonekroza dotyczą wielu chorych z toczeniem młodzieńczym i wiążane są złamaniami kości. Okres dojrzewania jest okresem budowy tzw. szczytowej masy kostnej, co stanowi o prawidłowej mikroarchitekturze szkieletu na całe życie. Wiek 18-22 lata jest decydujący o zdrowiu szkieletu na całe życie. Normalny, roczny przyrost wskaźnika mineralizacji w okresie dojrzewania wynosi 8%, a u chorych z toczeniem młodzieńczym obniża się do 3,4% w czasie pierwszego roku leczenia (22, 23). Lilleby i wsp. wykazali obniżenie masy kostnej u pacjentów z toczeniem młodzieńczym w porównaniu z grupą kontrolną (24). W patogenezie tych zmian odgrywają rolę następujące czynniki: przewlekły stan zapalny, leczenie kortykosteroidami, zaburzenie funkcji nerek w zakresie regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej, przedwczesna niewydolność jajników, ograniczona ekspozycja na słońce, ograniczona aktywność fizyczna. Zaleca się więc: zmniejszenie aktywności choroby, ograniczenie dawek i czasu stosowania sterydoterapii, uzupełnianie niedoborów wapnia, suplementację witaminy D<sub>3</sub>, aktywny tryb życia. U młodzieży w trakcie sterydoterapii może dojść do rozwoju ognisk osteonekrozy (23, 24). Najbardziej predysponowane miejsca to głowa kości udowej, nasada bliższa i dalsza kości udowej. Patomechanizm tych zmian jest nieznan, ale bierze się pod uwagę zmiany naczyniowe, zaburzenia procesu reparacyjnego kości i nasilenie apoptozy osteocytów (24, 25). Rodzi się problem, na ile ostateczne efekty terapii tej ciężkiej przewlekłej choroby, oceniane po latach, są niezadawalające z powodu sumowania się objawów ubocznych prowadzonego leczenia, a na ile z postępu samej choroby.

### Najbardziej precyzyjnie usystematyzowali najważniejsze cechy młodzieńczej postaci toczenia trzewnego Kaamphuls i Silverman (3):

1. Ujawniony w okresie dzieciństwa lub dorastania toczzeń trzewny charakteryzuje się znacznie większą aktywnością i dynamiką choroby niż u dorosłych. Szybko prowadzi do uszkodzenia wielu narządów, a powstałe zmiany ulegają szybkiej progresji.
2. Pomimo wprowadzenia nowych protokołów leczenia, obejmujących agresywną immunosupresję i leczenie biologiczne, nie można zapominać, że pacjenci z młodzieńczym toczeniem trzewnym wciąż umierają przed 30 rokiem życia.
3. Rozwój wczesnej miażdżycy i upośledzenie metabolizmu tkanki kostnej w okresie jej budowy należy uznać za bardzo ważne powikłania choroby.
4. Optymalna kontrola aktywności choroby jest podstawą minimalizowania jej następstw i przyczynia się do zmniejszenia śmiertelności.
5. Przekazanie dorastającego pacjenta pod opiekę internisty (reumatologa, nefrologa) winno uwzględniać posiadanie przez niego wiedzy na temat odmienności pediatrycznej postaci toczenia i znajomość unikalnych potrzeb tego pacjenta.

**Podsumowując**, toczeń trzewny układowy w swej postaci młodzieńczej jest dramatycznym wyzwaniem dla młodego pacjenta, jego rodziny i lekarzy. Ze względu na dużą aktywność choroby, zajęcie wielu narządów i wynikającą z tych faktów konieczność bardzo agresywnej, przewlekłej terapii, nakazuje traktowanie tych młodych pacjentów wyjątkowo, pamiętając, że problem nie kończy się z chwilą osiągnięcia 18 roku życia. W dorosłość wchodzi z bagażem przewlekłej choroby, skumulowanymi efektami terapii i zaburzonym procesem dojrzewania. Wymagają dalszej opieki specjalistycznej, często wsparcia psychologa i pomocy społecznej.

## PIŚMIENNICTWO

1. Brunner HI, Gladman DD: Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 556-562.
2. Bakkaloglu A: Lupus nephropathy in children. *NDT* 2001; 16(56): 126-128.
3. Kamphuls S, Silverman ED: Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 538-546.
4. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrreleta I et al.: Clinical and Laboratory Characteristics and Long-Term Outcome of Pediatric Systemic Lupus erythematosus: a Longitudinal Study. *The Journal of Pediatrics* 2008; 152: 550-556.
5. Hobbs DJ, Barletta GM, Rajpal JS et al.: Severe pediatric systemic lupus erythematosus nephritis – a single centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 457-463.
6. Desloux E, Dourieu I, Cochat P et al.: Influence of age at disease onset in the outcome of pediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2009; 48: 779-784.
7. Cavalcante EGN, Aikawa NE, Lozano RG et al.: Chronic polyarthritis as the first manifestation of juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2011; 20: 960-964.
8. Cairns AP, Duncan MKJ, Hinder AE et al.: New onset systemic lupus erythematosus in a patient receiving etanercept for rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002; 61: 1031-1032.
9. Mazanowska O, Klinger M: Toczeniowe zapalenie nerek: nowe spojrzenie na patogenезę oraz przesłanki leczenia czynnikami biologicznymi. *Nefrol Dial Pol* 2008; 12: 119-123.
10. Pepper R, Griffith M, Kirwan C et al.: Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3717-3723.
11. Nascimento CO, Birne RC, Parreira LF, Pais MJ: Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus and lupus nephritis. *Port J Nephrol Hypert* 2007; 21(2): 67-70.
12. Paredes A: Can MMF substitute CY treatment of pediatric LN? *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1077-1082.
13. Schieppati A, Remuzzi G: Novel therapies of lupus nephritis. *Current Opinion in Nephrology and Hipertension* 2008; 17: 156-161.
14. Pecoraro C, Malgieri G, Armiento D et al.: Treatment of childhood lupus nephritis with mycophenolate mofetil: clinical and histopathological study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 557A.

15. Lau KL, Jones DP, Hastings MC et al.: Short-term outcomes of severe lupus nephritis in a cohort predominantly African-American children. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 655-662.
16. Marks SD, Tullus K: Targeted B-cell depletion therapy in childhood-onset systemic lupus erythematosus: progress to date. *Paediatr Drugs* 2007; 9(6): 371-378.
17. Nwobi O, Abitbol CL, Chandar J et al.: Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 413-419.
18. Boletis JN, Marinaki S, Skalioti C et al.: Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long term prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2157-2160.
19. Sfikakis PP, Boletis JN, Tsokos GC: Rituximab Anti-B-Cell Therapy in Systemic Lupus Erythematosus: Pointing to the Future. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17(5): 550-557.
20. Melander C, Sallee M, Trolliet P et al.: Rituximab in Severe Lupus Nephritis: Early B-Cell Depletion Affects Long-Term Renal Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 579-587.
21. Herguner S, Bilge I, Yilmaz AZ et al.: Steroid-induced psychosis in adolescent: treatment and prophylaxis with risperdone. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2006; 48: 244-247.
22. Lehman T: Lupus nephritis treated with cyklofosfamide and rituximabe: a case study. *Lupus Now* 2007.
23. Compeyrot-Lacassagne S: Prevalence and etiology of low bone mineral density in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1966-1973.
24. Lilleby V, Lien G, Frey Frøslie K et al.: Frequency of osteopenia in children and young adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2051-2059.
25. Trapani S, Civinini R, Ermini M et al.: Osteoporosis in juvenile systemic lupus erythematosus; a longitudinal study on the effect of steroids on bone mineral density. *Rheumatol Int* 1998; 18: 45-49.

otrzymano/received: 20.02.2013  
zaakceptowano/accepted: 10.04.2013

Adres/address:  
\*Lidia Hyla-Klekot  
Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii  
Oddział Nefrologii Dziecięcej  
ul. Truchana 7, 41-500 Chorzów  
tel.: +48 602-805-236  
e-mail: lidiahylaklekot@gmail.com