www.printo.it/pediatric-rheumatology/PL/intro

Toczeń Rumieniowaty Układowy

Wersja 2016

1. CO TO JEST TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY

1.1 Co to jest?

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) to przewlekła choroba autoimmunologiczna, która może atakować różne narządy ciała, zwłaszcza skórę, stawy, krew, nerki i ośrodkowy układ nerwowy. „Przewlekła" oznacza, że trwa ona przez długi okres czasu. „Autoimmunologiczna" oznacza, że występuje dysfunkcja układu immunologicznego, który zamiast chronić ciało przed bakteriami i wirusami, atakuje własne tkanki pacjenta.
Nazwa „toczeń rumieniowaty układowy" pochodzi z początków XX wieku. Określenie „układowy" wskazuje, że choroba atakuje wiele narządów ciała. Łacińskie słowo „lupus" (toczeń) oznacza wilka i odnosi się do pojawiającej się na twarzy charakterystycznej wysypki w kształcie motyla, która nieco przypomina białe plamy na pysku wilka. „Erythematosus" („rumieniowaty") w języku greckim oznacza „czerwony" i odnosi się do zaczerwienienia wysypki skórnej.

1.2 Jak często choroba występuje?

TRU jest chorobą rozpoznawaną na całym świecie. Choroba występuje częściej u Afroamerykanów, Latynosów, Azjatów i rdzennych Amerykanów. W Europie toczeń rumieniowaty układowy zostaje zdiagnozowany u około 1 na 2500 osób, a u około 15% pacjentów cierpiących na tę chorobę diagnoza zostaje postawiona przed 18. rokiem życia. TRU rzadko rozwija się przed 5. rokiem życia i niezbyt często przed okresem dojrzewania. Kiedy TRU pojawia się przed 18. rokiem życia, w odniesieniu do choroby lekarze stosują różne nazwy,

np. dziecięcy TRU, młodzieńczy TRU i TRU okresu dziecięcego. Kobiety w wieku rozrodczym (od 15 do 45 lat) chorują najczęściej i w tej konkretnej grupie wiekowej stosunek kobiet do mężczyzn dotkniętych chorobą wynosi 9 do 1. Przed okresem dojrzewania odsetek mężczyzn dotkniętych chorobą jest wyższy: około 1 na 5 dzieci z TRU to chłopiec.

1.3 Jakie są przyczyny choroby?

TRU nie jest chorobą zakaźną; to choroba autoimmunologiczna, w której układ immunologiczny traci swoją zdolność do rozróżniania obcych substancji od tkanek własnych pacjenta. Układ immunologiczny myli się, oprócz innych substancji wytwarzając autoprzeciwciała, które rozpoznają własne tkanki pacjenta jako obce i atakują je. Efektem tego działania jest reakcja autoimmunologiczna, która powoduje stan zapalny konkretnych narządów (stawów, nerek, skóry itd.). Stan zapalny oznacza, że zaatakowane części ciała mają podwyższoną temperaturę, stają się zaczerwienione, obrzęknięte, a czasem także drażliwe. Jeśli oznaki zapalenia utrzymują się przez dłuższy czas, jak jest to możliwe w TRU, to może dojść do uszkodzenia tkanek i upośledzenia funkcji danego narządu. Właśnie dlatego podstawowe leczenie TRU polega na łagodzeniu stanu zapalnego.
Za przyczynę wystąpienia nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej uznaje się liczne dziedziczone czynniki ryzyka w połączeniu z przypadkowymi czynnikami środowiskowymi. Wiadomo, że TRU może zostać wywołany różnymi czynnikami, w tym zaburzeniami równowagi hormonalnej w okresie dojrzewania, stresem i czynnikami środowiskowymi, takimi jak ekspozycja na słońce, zakażeniami wirusowymi i lekami (np. izoniazyd, hydralazyna, prokainamid, leki przeciwdrgawkowe).

1.4 Czy choroba jest dziedziczna?

TRU może występować w obrębie rodziny. Dzieci dziedziczą po swoich rodzicach pewne nieznane jeszcze czynniki genetyczne, które mogą predysponować je do zachorowania na TRU. Nawet jeśli czynniki te niekoniecznie predestynują do rozwoju TRU, zwiększają ryzyko zachorowania. Na przykład jeśli u jednego bliźniaka zdiagnozowano TRU, u drugiego bliźniaka ryzyko zachorowania na TRU nie przekracza 50%. Nie są dostępne badania genetyczne ani prenatalne w kierunku

TRU.

1.5 Czy chorobie można zapobiec?

Nie można zapobiec TRU, jednak dzieci narażone na zachorowanie powinny unikać czynników ryzyka, które mogą spowodować wystąpienie choroby lub jej zaostrzenie (np. ekspozycji na słońce bez stosowania filtrów słonecznych, niektórych infekcji wirusowych, sytuacji stresowych, stosowania hormonów i niektórych leków).

1.6 Czy choroba jest zakaźna?

TRU nie jest chorobą zakaźną. Oznacza to, że nie może być przekazywana z jednej osoby na drugą.

1.7 Jakie są główne objawy choroby?

Choroba może zaczynać się bardzo powoli, a nowe objawy mogą pojawiać się przez okres kilku tygodni, miesięcy, a nawet lat. Przewlekłe, nietypowe uskarżanie się na zmęczenie i złe samopoczucie to najczęstsze początkowe objawy TRU u dzieci. U wielu dzieci z TRU występują chwilowe lub przedłużające się gorączki, utrata wagi i apetytu.
Z czasem u wielu dzieci rozwijają się specyficzne objawy, wywoływane zajęciem jednego lub kilku narządów ciała. Bardzo częste są objawy ze strony skóry i śluzówek: mogą obejmować wiele różnych postaci wysypek skórnych, nadwrażliwość na światło (ekspozycja na światło słoneczne wywołuje wysypkę) lub owrzodzenia wewnątrz nosa bądź ust. Typowa wysypka w kształcie motyla, przebiegająca przez nasadę nosa i policzki, pojawia się u 1/3 do 1/2 dzieci cierpiących na tę chorobę. Czasami obserwowane jest zwiększone wypadanie włosów (łysienie). Pod wpływem zimna dłonie zmieniają kolor na czerwony, biały i sino-niebieski (objaw Raynauda). Do grupy objawów należą również obrzęki i sztywność stawów, ból mięśni, anemia, łatwe pojawianie się siniaków, bóle głowy, drgawki i ból w klatce piersiowej. U niektórych dzieci chorych na TRU w pewnym stopniu obserwowane są również objawy ze strony nerek i są one głównym wyznacznikiem długofalowego rokowania choroby.
Najpowszechniejszymi oznakami poważniejszego zajęcia nerek są

podwyższone ciśnienie krwi, białko i krew w moczu oraz obrzęki, zwłaszcza stóp, nóg i powiek oka.

1.8 Czy choroba przebiega tak samo u wszystkich dzieci?

Objawy TRU są różne u różnych dzieci, a zatem inny jest profil każdego dziecka czy lista objawów występujących u pacjenta. Każdy z opisanych powyżej objawów może się pojawić zarówno na początku TRU, jak i na dowolnym etapie choroby, i mieć różny stopień nasilenia. Przyjmowanie leków przepisanych przez lekarza prowadzącego pomaga w kontrolowaniu objawów TRU.

1.9 Czy choroba przebiega inaczej u dzieci i u dorosłych?

TRU u dzieci i młodzieży objawia się w taki sam sposób jak u dorosłych. Jednak u dzieci TRU ma ostrzejszy przebieg, ponieważ częściej występują u nich cechy stanu zapalnego związanego z TRU. U dzieci z TRU częściej niż u dorosłych pojawiają się objawy ze strony nerek i mózgu.

2. DIAGNOZA I LECZENIE

2.1 Jak diagnozuje się tę chorobę?

Rozpoznanie TRU opiera się na połączeniu objawów (takich jak ból) i oznak (jak np. gorączka) z badaniami krwi i moczu, po wykluczeniu innych chorób. Nie wszystkie objawy i symptomy w ogóle się pojawią, dlatego tak trudno jest szybko zdiagnozować TRU. Aby pomóc w odróżnieniu TRU od innych chorób, lekarze Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ang. American College of Rheumatology) stworzyli listę 11 kryteriów, które, jeśli występują jednocześnie, wskazują na zachorowanie na toczeń rumieniowaty układowy.
Kryteria te przedstawiają niektóre z najpopularniejszych objawów/nieprawidłowości obserwowanych u pacjentów cierpiących na TRU. Aby można było postawić formalną diagnozę, u pacjenta w dowolnym momencie od początku choroby muszą wystąpić co najmniej 4 z 11 cech. Jednak doświadczeni lekarze mogą rozpoznać TRU, nawet jeśli wystąpiły mniej niż 4 kryteria. Do kryteriów tych należą:

Wysypka w kształcie motyla
Jest to czerwona wysypka, która pojawia się na policzkach i przechodzi przez grzbiet nosa.

Nadwrażliwość na światło
Nadwrażliwość na światło jest nadmierną reakcją skóry na światło słoneczne. Zazwyczaj na skórze osłoniętej ubraniami nie pojawiają się żadne zmiany.

Rumień krążkowy
Jest to łuszcząca się, wypukła wysypka w kształcie monet, pojawiająca się na twarzy, głowie, uszach, klatce piersiowej lub rękach. Kiedy zmiany patologiczne zaczynają się goić, mogą powodować powstawanie blizn. Zmiany związane z toczniem krążkowym są powszechniejsze u czarnoskórych dzieci niż u pozostałych grup rasowych.

Owrzodzenie błon śluzowych
Są to małe rany pojawiające się w jamie ustnej lub w nosie. Zazwyczaj są bezbolesne, ale owrzodzenie zlokalizowane w nosie może powodować krwawienia z nosa.

Zapalenie stawów
Zapalenie stawów atakuje większość dzieci chorych na TRU. Powoduje ono ból i obrzęk w stawach rąk, nadgarstków, łokci, kolan oraz w innych stawach kończyn dolnych i górnych. Ból może mieć charakter migrujący, co oznacza, że przemieszcza się z jednego stawu do drugiego, i może występować w równoległych stawach po obu stronach ciała. Zapalenie stawów towarzyszące TRU zazwyczaj nie powoduje trwałych zmian (deformacji).

Zapalenie opłucnej
Zapalenie opłucnej jest to stan zapalny błony surowiczej płuc, natomiast zapalenie osierdzia jest stanem zapalnym błony surowiczej znajdującej się wokół serca. Stan zapalny tych delikatnych tkanek może powodować gromadzenie się płynu wokół serca lub płuc. Zapalenie opłucnej powoduje szczególny rodzaj bólu w klatce piersiowej, który zaostrza się w trakcie oddychania.

Zajęcie nerek

Objawy ze strony nerek występują niemal u wszystkich dzieci dotkniętych TRU i mogą mieć różny charakter, od łagodnego po ostry. Na początku reakcja ze strony nerek przebiega bezobjawowo i można ją wykryć tylko w badaniach moczu i krwi określających funkcjonowanie nerek. W moczu dzieci ze znacznym uszkodzeniem nerek może się pojawiać białko i/lub krew. Ponadto mogą one cierpieć z powodu obrzęków, zwłaszcza stóp i nóg.

Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego

Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego obejmują bóle głowy, drgawki i objawy neuropsychiatryczne, takie jak problemy z koncentracją i pamięcią, zmiany nastroju, depresja i psychoza (poważny stan psychiczny, w którym zostaje zakłócone myślenie i zachowanie).

Zaburzenia komórek krwi

Zaburzenia te spowodowane są przez autoprzeciwciała, które atakują komórki krwi. Proces uszkadzania czerwonych krwinek (które transportują tlen z płuc do innych części ciała) nazywany jest hemolizą i może powodować anemię hemolityczną. Rozpad czerwonych krwinek może być powolny i przebiegać łagodnie, ale może też następować szybko i powodować stan zagrożenia.
Spadek liczby białych krwinek nazywany jest leukopenią i zazwyczaj nie jest niebezpieczny dla chorych na TRU.
Spadek liczby płytek krwi nosi nazwę trombocytopenii (inaczej małopłytkowości). U dzieci ze zmniejszoną liczbą płytek krwi może występować łatwe sinienie skóry i krwawienie z różnych części ciała, na przykład z przewodu pokarmowego, dróg moczowych, macicy lub mózgu.

Zaburzenia odporności

Zaburzenia te są związane z autoprzeciwciałami znajdującymi się we krwi, wskazującymi na obecność TRU:
a) Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (załącznik 1).
b) Obecność przeciwciał przeciw dsDNA (autoprzeciwciała skierowane przeciwko materiałowi genetycznemu komórek). Występują one głównie w przypadku zachorowania na TRU. Badanie poziomu przeciwciał przeciw dsDNA jest często powtarzane, ponieważ ich ilość wydaje się zwiększać, kiedy TRU jest aktywny, dzięki czemu takie badanie może

pomóc lekarzowi w ustaleniu poziomu aktywności choroby.
c) Obecność przeciwciał anty-Sm: nazwa tych przeciwciał odnosi się do pierwszego pacjenta (pani Smith), w którego krwi zostały wykryte. Te autoprzeciwciała występują niemal wyłącznie w przebiegu TRU, a ich obecność często pomaga w rozpoznaniu choroby.

Obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ang. anti-nuclear antibodies, ANA)
Są to przeciwciała skierowane przeciwko jądrom komórkowym. Występują we krwi prawie każdego pacjenta chorego na TRU. Jednak pozytywny wynik testu na obecność ANA nie stanowi dowodu na obecność TRU, ponieważ może on być dodatni również w przypadku innych chorób i dodatni w niskim mianie u około 5–15% zdrowych dzieci.

2.2 Jakie jest znaczenie badań?

Badania laboratoryjne mogą pomóc w rozpoznaniu TRU i ustaleniu które narządy, jeśli w ogóle, zostały zaatakowane. Regularne przeprowadzanie badań krwi i moczu jest konieczne do monitorowania aktywności i stopnia nasilenia choroby i określania zakresu, w którym tolerowane są podawane leki. Istnieje kilka badań laboratoryjnych, które mogą okazać się przydatne w diagnozowaniu TRU i w podjęciu decyzji o przepisaniu konkretnych leków, a także w ocenie, czy przepisane obecnie środki są wystarczające, aby kontrolować stan zapalny związany z TRU.

Rutynowe badania kliniczne: wskazują na obecność aktywnej choroby układowej z zajęciem wielu narządów. Przy stanie zapalnym podwyższona jest zarówno wartość wskaźnika opadania erytrocytów (odczyn Biernackiego, OB), jak i białka C-reaktywnego (CRP). W toczniu rumieniowatym układowym stężenie CRP może być normalne, ale już wskaźnik OB będzie podwyższony. Podwyższone stężenie CRP wskazuje na dodatkowe powikłania związane z infekcją. Pełna morfologia krwi może ujawnić niedokrwistość oraz małą liczbę płytek krwi i białych krwinek. Elektroforeza białek w surowicy krwi może wykazać podwyższony poziom gamma-globulin (zwiększony stan zapalny i podwyższone wytwarzanie autoprzeciwciał). Albumina: jej niski poziom może wskazywać na zajęcie nerek. Rutynowe badania mogą ujawnić

zajęcie nerek (wzrost w surowicy krwi azotu mocznikowego i kreatyniny, zmiany stężenia elektrolitów), zaburzenia testów czynnościowych wątroby oraz zwiększenie aktywności enzymów mięśniowych, jeśli mięśnie zostały zaatakowane przez chorobę. Badania czynnościowe wątroby i enzymów mięśniowych: jeśli mięśnie lub wątroba zostały zaatakowane przez chorobę, poziomy tych enzymów będą podwyższone. Badania moczu są bardzo ważne w momencie rozpoznania TRU i w okresie obserwacji w celu określenia objawów ze strony nerek. Badania moczu mogą ujawnić różne oznaki stanu zapalnego w nerkach, jak np. obecność krwinek czerwonych lub wydalanie zbyt dużej ilości białka. W niektórych przypadkach dzieci cierpiące na TRU muszą zbierać mocz przez kolejne 24 godziny. Dzięki temu możliwe jest wykrycie zajęcia nerek przez chorobę. Układ dopełniacza: białka dopełniacza stanowią część wrodzonego układu odpornościowego. Pewne białka dopełniacza (C3 i C4) mogą zostać zużyte w reakcjach immunologicznych, a niskie poziomy tych białek sygnalizują obecność aktywnej choroby, szczególnie choroby nerek. Obecnie dostępnych jest wiele różnych badań pozwalających obserwować wpływ TRU na różne części ciała. Biopsja (pobranie drobnego kawałka tkanki) nerki jest często przeprowadzana w przypadku zajęcia nerek . Biopsja nerki dostarcza cennych informacji na temat typu, stopnia i wieku zmian patologicznych wywołanych przez TRU i jest niezwykle pomocna w doborze odpowiedniego rodzaju leczenia. Biopsja skóry w miejscu zmiany patologicznej może pomóc w zdiagnozowaniu zapalenia naczyń skóry lub liszaja oraz ułatwić określenie charakteru różnych wysypek skórnych u osób cierpiących na TRU. Inne testy obejmują zdjęcia rentgenowskie klatki piersiowej (w celu oceny stanu serca i płuc), badania echokardiograficzne i elektrokardiograficzne (EKG) oceniające stan serca, badania czynności płuc, elektroencefalografię (EEG), rezonans magnetyczny (MR) lub inne badania obrazowe mózgu, a także ewentualne biopsje różnych tkanek.

2.3 Czy chorobę można leczyć lub wyleczyć?

Obecnie nie istnieje żaden lek na TRU. Leczenie TRU pozwala kontrolować oznaki i objawy choroby oraz zapobiegać powikłaniom związanym z chorobą, w tym trwałym uszkodzeniom narządów i tkanek. Zazwyczaj w momencie stawiania diagnozy TRU jest bardzo aktywny. W tym stadium konieczne może się okazać podawanie dużych dawek

leków w celu kontrolowania choroby i zapobiegania uszkodzeniom narządów. U wielu dzieci leczenie pozwala kontrolować nawroty TRU, a choroba może wejść w okres remisji, kiedy leczenie można ograniczyć lub w ogóle go zaprzestać.

2.4 Na czym polega leczenie?

Nie ma zatwierdzonych leków do leczenia TRU u dzieci. Większość objawów TRU wynika ze stanu zapalnego, dlatego celem leczenia jest jego zmniejszenie. W leczeniu dzieci cierpiących na TRU powszechnie stosowanych jest pięć grup leków:

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

NLPZ, takie jak ibuprofen czy naproksen, są stosowane w celu uśmierzania bólu związanego z zapaleniem stawów. Zazwyczaj są one przepisywane tylko na krótki okres czasu, z zaleceniem zmniejszania dawki w miarę ustępowania objawów zapalenia stawów. Do omawianej grupy leków należy wiele różnych środków, w tym także aspiryna. Obecnie aspiryna jest rzadko stosowana ze względu na jej działanie przeciwzapalne, jednak znajduje szerokie zastosowanie u dzieci z podwyższonym poziomem przeciwciał antyfosfolipidowych, zapobiegając niepożądanej krzepliwości krwi.

Leki przeciwmalaryczne

Leki przeciwmalaryczne, np. hydroksychlorochina, są bardzo przydatne w leczeniu i kontroli wysypek skórnych wynikających z nadwrażliwości na światło, takich jak rumień lub podostre typy wysypek towarzyszące TRU. Zanim leki zaczną przynosić oczekiwany rezultat może upłynąć wiele miesięcy. Wcześnie podane leki zdają się ograniczać nawroty choroby, zwiększać kontrolę nad chorobą nerek i chronić przed uszkodzeniami układ krążenia oraz pozostałe narządy. Nie istnieje żaden znany związek między TRU a malarią. Najprawdopodobniej hydroksychlorochina pomaga regulować nieprawidłowości w działaniu układu odpornościowego występujące przy TRU, które są znaczne również u osób cierpiących na malarię.

Kortykosteroidy

Kortykosteroidy, takie jak prednizon lub prednizolon, są stosowane w celu ograniczenia stanu zapalnego i hamowania aktywności układu

immunologicznego. Stanowią one główne elementy leczenia TRU. U dzieci, u których choroba ma postać łagodną, kortykosteroidy w połączeniu z lekami przeciwmalarycznymi mogą się okazać jedyną potrzebną terapią. W przypadku bardziej zaostrzonych postaci choroby, w których dochodzi do zajęcia nerek lub innych narządów wewnętrznych, leki te stosowane są w połączeniu z immunosupresantami (patrz poniżej). Zazwyczaj w kontroli początkowej fazy choroby konieczne jest codzienne podawanie dawki kortykosteroidów przez kilka tygodni, miesięcy, a nawet lat – jak dzieje się w przypadku większości dzieci. Początkowa dawka kortykosteroidów i częstość ich podawania zależą od stopnia nasilenia choroby i zainfekowanych narządów. Zazwyczaj wysokie doustne lub dożylne dawki kortykosteroidów stosuje się w leczeniu ciężkiej niedokrwistości hemolitycznej, choroby ośrodkowego układu nerwowego i bardziej nasilonych objawów ze strony nerek. Już po kilku dniach stosowania kortykosteroidów u dzieci następuje wyraźna poprawa samopoczucia i wzrost energii. Po opanowaniu początkowych objawów choroby dawki kortykosteroidów są zmniejszane do możliwie najniższego poziomu, który zapewni dobre samopoczucie dziecka. Zmniejszanie dawki kortykosteroidów musi następować stopniowo, przy częstej kontroli, która pozwoli upewnić się, że kliniczne i laboratoryjne objawy aktywności choroby są tłumione.

Czasami młodzi ludzie mogą ulec pokusie zaprzestania przyjmowania kortykosteroidów lub zmniejszenia albo zwiększenia ich dawki; może to wynikać z faktu, że są zmęczeni ich działaniami niepożądanymi lub czują się lepiej bądź gorzej. Ważne jest, aby zarówno dzieci, jak i ich rodzice zrozumieli, w jaki sposób działają kortykosteroidy i dlaczego zaprzestanie ich stosowania albo zmienianie ich dawki bez nadzoru lekarza jest niebezpieczne. Niektóre kortykosteroidy (kortyzon) są produkowane przez organizm. Reakcją organizmu na rozpoczęcie leczenia jest zahamowanie własnej produkcji kortyzonu i ospałość nadnerczy, które go produkują.

Jeśli kortykosteroidy są podawane przez dłuższy czas, a potem nagle odstawiane, przez pewien czas organizm może nie być w stanie wytworzyć odpowiedniej ilość kortyzonu. Skutkiem tego może być zagrażający życiu brak kortyzonu (niewydolność nadnerczy). Dodatkowo zbyt szybkie zmniejszenie dawki kortykosteroidów może spowodować nagły nawrót choroby.

Niebiologiczne leki modyfikujące przebieg choroby

Do leków tych należą azatiopryna, metotreksat, mykofenolan mofetylu i cyklofosfamid. Działają one inaczej niż kortykosteroidy, tłumiąc stan zapalny. Środki te stosowane są, kiedy użycie samych kortykosteroidów nie wystarcza do opanowania TRU i pomagają lekarzom zmniejszyć dzienną dawkę kortykosteroidów w celu ograniczenia ich działań niepożądanych podczas leczenia TRU.
Mykofenolan mofetylu i azatiopryna są podawane w formie tabletek, a cyklofosfamid może być podawany albo w formie tabletki, albo dożylnie. Terapia cyklofosfamidem jest stosowana u dzieci, u których wystąpiły zaostrzone objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Metotreksat podaje się w formie pigułki lub zastrzyków podskórnych.

Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby

Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (zwane często biologicznymi LMPCh) obejmują środki blokujące produkcję autoprzeciwciał lub działanie konkretnej cząsteczki. Jednym z tych leków jest rytuksymab, który stosuje się przede wszystkim wtedy, gdy standardowe leczenie nie pozwala na kontrolowanie przebiegu choroby. Belimumab to biologiczny lek skierowany przeciwko limfocytom B wytwarzającym przeciwciała, zatwierdzony do leczenia dorosłych pacjentów cierpiących na TRU. Zasadniczo stosowanie biologicznych LMPCh u dzieci i młodzieży z TRU jest nadal w fazie eksperymentalnej. Badania z zakresu chorób autoimmunologicznych, a w szczególności TRU, są bardzo intensywne. Zadaniem na przyszłość jest określenie konkretnych mechanizmów zapalnych i autoimmunizacji w celu zapewnienia lepszych terapii celowanych, bez tłumienia całego układu odpornościowego. Obecnie trwają liczne badania kliniczne dotyczące TRU. Obejmują one testowanie nowych sposobów leczenia i badania mające na celu poszerzenie wiedzy z zakresu różnych aspektów dziecięcego TRU. Wszystko to sprawia, że trwające badania rysują jaśniejszą przyszłość dla dzieci z TRU.

2.5 Jakie są działania niepożądane leczenia farmakologicznego?

Środki stosowane w leczeniu TRU są dość przydatne w leczeniu jego oznak i objawów. Podobnie jak wszystkie leki, mogą one powodować różne działania niepożądane (działania niepożądane opisano

szczegółowo w rozdziale Leczenie farmakologiczne).

NLPZ mogą powodować działania niepożądane w postaci dolegliwości żołądkowych (powinny być zażywane po posiłku), łatwego powstawania siniaków, a rzadziej zmian czynnościowych nerek i wątroby. Leki przeciwmalaryczne mogą powodować zmiany w siatkówce oka, dlatego też pacjenci muszą poddawać się regularnym badaniom u lekarza specjalisty (okulisty).

Kortykosteroidy mogą powodować znaczną liczbę działań niepożądanych, zarówno przy długo-, jak i krótkoterminowym zażywaniu. Ryzyko ich wystąpienia zwiększa się, gdy konieczne jest stosowanie dużych dawek kortykosteroidów i gdy są stosowane przez dłuższy czas. Do głównych działań niepożądanych kortykosteroidów należą: Zmiany w wyglądzie zewnętrznym (np. przybieranie na wadze, obrzęknięte policzki, nadmierny wzrost włosów na ciele, zmiany skórne z powstawaniem fioletowych rozstępów, trądzik i łatwe powstawanie siniaków). Przybieranie na wadze można kontrolować za pomocą odpowiednio dobranej niskokalorycznej diety i ćwiczeń fizycznych. Zwiększone ryzyko rozwoju infekcji, szczególnie gruźlicy i ospy wietrznej. Dziecko, które przyjmuje kortykosteroidy i miało kontakt z ospą wietrzną powinno jak najszybciej udać się do lekarza. Natychmiastową ochronę przeciwko ospie wietrznej można osiągnąć poprzez podanie wstępnie wytworzonych przeciwciał (immunizacja bierna). Problemy żołądkowe, takie jak dyspepsja (niestrawność) czy zgaga. Problemy te mogą wymagać podania leków przeciwwrzodowych. Zahamowanie wzrostu. Do rzadszych działań niepożądanych możemy zaliczyć: Wysokie ciśnienie krwi. Osłabienie mięśni (dzieci mogą mieć trudności z wchodzeniem po schodach i wstawaniem z krzesła). Zaburzenia w procesie metabolizowania glukozy, w szczególności jeśli występuje genetyczna predyspozycja do zachorowania na cukrzycę. Zmiany nastrojów, w tym depresja i wahania nastrojów. Choroby oczu, takie jak zmętnienie soczewki oczu (zaćma) i jaskra. Rozrzedzenie kości (osteoporoza). To działanie niepożądane można ograniczyć poprzez ćwiczenia fizyczne, jedzenie produktów bogatych w wapń i przyjmowanie dodatkowego wapnia i witaminy D. Omawiane środki zapobiegawcze należy zacząć stosować wraz z rozpoczęciem przyjmowania dużych dawek kortykosteroidów. Należy pamiętać, że większość skutków ubocznych kortykosteroidów jest odwracalna i znika

po zmniejszeniu dawki leku lub jego wycofaniu.
Również LMPCh (biologiczne i niebiologiczne) powodują pewne działania niepożądane, które mogą się nasilać.

2.6 Jak długo powinno trwać leczenie?

Leczenie powinno trwać tak długo, jak długo utrzymuje się choroba. Powszechnie uważa się, że u większości dzieci z TRU całkowite wycofanie kortykosteroidów jest niezwykle trudne. Nawet długotrwałe leczenie podtrzymujące z bardzo małą dawką kortykosteroidu może zmniejszyć skłonność choroby do nawracania i utrzymywać ją pod kontrolą. Dla wielu pacjentów może to stanowić najlepsze rozwiązanie, pozwalające zapobiec nawrotom choroby. Tak małe dawki kortykosteroidów powodują niewiele działań niepożądanych, a te mają zazwyczaj łagodny charakter.

2.7 Czy można stosować leczenie niekonwencjonalne lub uzupełniające?

Istnieje wiele uzupełniających i alternatywnych sposobów leczenia, co może dezorientować pacjentów i ich rodziny. Należy dokładnie przemyśleć ryzyko i korzyści związane z takimi terapiami, ponieważ niewiele jest udowodnionych korzyści z nich wypływających, a mogą pochłaniać wiele czasu i pieniędzy oraz być obciążeniem dla dziecka. Jeśli chce Pan(i) uzyskać więcej informacji o leczeniu uzupełniającym i alternatywnym, proszę porozmawiać o tym z reumatologiem dziecięcym. Niektóre terapie mogą wchodzić w interakcje z konwencjonalnymi lekami. Większość lekarzy nie będzie miała nic przeciwko, pod warunkiem że pacjent będzie przestrzegał zaleceń lekarskich. Bardzo ważne jest, żeby nie zaprzestawać przyjmowania przepisanych leków. Leki służą do kontrolowania choroby – jeśli choroba jest nadal aktywna, zaprzestanie ich przyjmowania może być bardzo niebezpieczne. Zachęcamy do omówienia wątpliwości związanych z lekami z lekarzem Pana(-i) dziecka.

2.8 Jakie kontrole okresowe są niezbędne?

Ważne są częste wizyty u lekarza, ponieważ wielu stanom pojawiającym się przy TRU można zapobiec, a leczenie tych, które już wystąpiły, jest

łatwiejsze, jeśli zostaną one wcześnie wykryte. Ogólnie dzieci cierpiące na TRU powinny zgłaszać się do reumatologa przynajmniej raz na trzy miesiące. W razie potrzeby należy zasięgnąć porady innych specjalistów: dermatologa dziecięcego (pielęgnacja skóry), hematologa dziecięcego (choroby krwi) lub nefrologa dziecięcego (choroby nerek). W opiekę nad dzieckiem z TRU są zaangażowani również pracownicy opieki społecznej, psychologowie, dietetycy oraz inni pracownicy służby zdrowia.
Dzieci z TRU powinny mieć regularnie przeprowadzane kontrole ciśnienia tętniczego, badania ogólne moczu, pełną morfologię krwi, analizy poziomu cukru we krwi, testy krzepnięcia i kontrole poziomu dopełniacza i przeciwciał przeciw dsDNA. Okresowe badania krwi są obowiązkowe przez cały okres leczenia lekami immunosupresyjnymi, aby upewnić się, że stężenie komórek krwi wytwarzanych w szpiku kostnym nie jest za niskie.

2.9 Jak długo choruje się na tę chorobę?

Jak już wspomniano, nie ma lekarstwa na TRU. Oznaki i objawy TRU mogą być minimalne albo nawet nie występować, jeśli leki są zażywane regularnie i zgodnie z zaleceniami reumatologa dziecięcego. Do czynników, które mogą prowadzić do zaostrzenia objawów TRU, należą nieregularne przyjmowanie leków, infekcje, stres i światło słoneczne; stan taki znany jest również pod nazwą „nawrotu tocznia". Często bardzo trudno określić, jaki będzie przebieg choroby.

2.10 Jaki jest długofalowy rozwój (rokowanie) choroby?

Rezultat leczenia TRU jest znacznie lepszy przy wcześnie rozpoczętej i długotrwałej kontroli choroby; można go osiągnąć, stosując hydroksychlorochinę, kortykosteroidy i LMPCh. Wielu pacjentów, u których choroba rozpoczęła się w dzieciństwie, będzie się cieszyło dobrym samopoczuciem. Niemniej jednak choroba może mieć ciężki przebieg i zagrażać życiu, pozostając aktywna przez cały okres dorastania i dorosłości.
Rokowanie dotyczące TRU u dzieci zależy od stopnia nasilenia objawów ze strony narządów wewnętrznych. Dzieci z chorobą nerek lub poważną chorobą ośrodkowego układu nerwowego wymagają radykalnego leczenia. Natomiast łagodną wysypkę i zapalenie stawów można łatwo

kontrolować. Jednak rokowanie u poszczególnych dzieci jest raczej nieprzewidywalne.

2.11 Czy możliwe jest całkowite wyleczenie?

Choroba, jeśli jest wcześnie wykryta i odpowiednio leczona na wczesnym etapie, najczęściej łagodzi swój przebieg i wchodzi w okres remisji (brak jakichkolwiek oznak i objawów TRU). Niemniej jednak, jak wspomniano powyżej, TRU jest nieprzewidywalną chorobą przewlekłą, a dzieci z rozpoznanym TRU zazwyczaj pozostają pod opieką lekarską i kontynuują leczenie. Bardzo często, kiedy pacjent wchodzi w okres dorosłości, leczenie musi kontynuować specjalista z zakresu chorób wieku dorosłego.

3. ŻYCIE CODZIENNE

3.1 Jak choroba wpływa na codzienne życie dziecka i jego rodziny?

Po rozpoczęciu leczenia dzieci ze zdiagnozowanym TRU mogą prowadzić względnie normalne życie. Jedynym wyjątkiem jest unikanie ekspozycji na silne światło słoneczne/promieniowanie UV w dyskotekach, które może spowodować nawrót choroby bądź zaostrzyć jej objawy. Dziecko z TRU nie powinno spędzać całego dnia na plaży, ani siedzieć na słońcu przy basenie. Obowiązkowe jest regularne stosowanie kremu z filtrem SPF 40 lub wyższym. Ważne jest, aby przed osiągnięciem 10. roku życia dzieci stopniowo były coraz bardziej angażowane w zażywanie leków i podejmowanie decyzji dotyczących higieny osobistej. Dzieci i ich rodzice powinni być świadomi objawów TRU, aby mogli rozpoznać ewentualny nawrót choroby. Niektóre objawy, takie jak chroniczne zmęczenie i brak energii, mogą utrzymywać się przez kilka miesięcy po ustąpieniu nawrotu choroby. Regularne ćwiczenia odgrywają niezwykle ważną rolę w utrzymywaniu zdrowej wagi ciała, dobrej kondycji kości i formy fizycznej.

3.2 Czy dziecko może chodzić do szkoły?

Dzieci z TRU mogą i powinny uczęszczać do szkoły, poza okresami wysokiej aktywności choroby. Jeśli nie ma objawów ze strony

ośrodkowego układu nerwowego, TRU nie ma zazwyczaj wpływu na zdolność dziecka do nauki i myślenia. Jeśli jednak występują objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, mogą się pojawić trudności związane ze skupieniem uwagi i zapamiętywaniem, bóle głowy i zmiany nastrojów. W takich przypadkach konieczne jest stworzenie odpowiednich planów nauczania. Ogólnie rzecz biorąc, dzieci należy zachęcać do udziału w zajęciach pozalekcyjnych w wymiarze, na jaki pozwala choroba. Mimo to nauczyciele powinni być świadomi faktu, że u dziecka rozpoznano TRU, aby w okresach zaostrzania się objawów choroby (bóle stawów i innych części ciała) mogących mieć wpływ na naukę, możliwe było zastosowanie odpowiednich udogodnień.

3.3 Czy dziecko może uprawiać sport?

Zazwyczaj ograniczanie aktywności dziecka jest niepotrzebne i niepożądane. W okresie remisji dzieci powinny być zachęcane do regularnych ćwiczeń fizycznych. Zaleca się spacerowanie, pływanie, jazdę na rowerze, a także inne ćwiczenia aerobowe i na świeżym powietrzu. W trakcie zajęć na świeżym powietrzu zaleca się stosowanie odpowiedniej odzieży chroniącej przed słońcem, filtrów słonecznych z wysoką ochroną i unikanie ekspozycji na promieniowanie słoneczne w godzinach jego największej emisji. Należy również unikać przeciągania ćwiczeń do momentu wyczerpania. Podczas nawrotu choroby ćwiczenia należy ograniczyć.

3.4 Czy dieta ma wpływ na przebieg choroby?

Nie istnieje żadna konkretna dieta, która mogłaby leczyć TRU. Dzieci chore na TRU powinny przestrzegać zdrowej, zbilansowanej diety. Jeśli zażywają kortykosteroidy, powinny spożywać żywność o małej zawartości soli, aby zapobiec wysokiemu ciśnieniu krwi, i o małej zawartości cukru, aby zapobiegać cukrzycy i przyrostowi masy ciała. Dodatkowo powinny zażywać suplementy diety zawierające wapń i witaminę D, które pomogą zapobiegać osteoporozie. Żadne inne suplementy witaminowe nie wykazały skutecznego działania w leczeniu TRU.

3.5 Czy klimat ma wpływ na przebieg choroby?

Doskonale wiadomo, że ekspozycja na światło słoneczne może powodować rozwój nowych zmian patologicznych skóry i prowadzić do nawrotów aktywności TRU. Aby uniknąć tego problemu, gdy dziecko znajduje się na zewnątrz, konieczne jest stosowanie filtrów przeciwsłonecznych o wysokim stopniu ochrony, na wszystkich odsłoniętych częściach ciała. Należy pamiętać, aby filtry słoneczne nakładać co najmniej 30 minut przed wyjściem z domu, aby zdążyły wniknąć w głąb skóry i wyschnąć. W słoneczne dni filtr należy nakładać co trzy godziny. Niektóre filtry słoneczne są wodoodporne, ale zaleca się ponowne ich nałożenie po kąpieli lub pływaniu. Ważne jest również noszenie ubrań chroniących przed słońcem, takich jak kapelusze z szerokim rondem i bluzki z długimi rękawami, nawet w pochmurne dni, gdyż promienie UV łatwo przenikają przez chmury. U niektórych dzieci występują problemy pod wpływem światła UV pochodzącego z lamp fluorescencyjnych, lamp halogenowych lub monitorów komputerowych. Ekrany wyposażone w filtry przeciw promieniowaniu UV stanowią dobre rozwiązanie dla dzieci, które mają problemy w trakcie korzystania z monitora.

3.6 Czy dziecko może być szczepione?

Ryzyko wystąpienia infekcji jest wyższe u dzieci chorych na TRU, dlatego tak ważna jest profilaktyka w formie immunizacji. O ile to możliwe, u dziecka należy utrzymywać regularny harmonogram szczepień. Jest jednak kilka wyjątków: dzieci z ciężką, aktywną postacią choroby nie powinny być szczepione, a dzieci leczone lekami immunosupresyjnymi, dużymi dawkami kortykosteroidów i lekami biologicznymi w ogóle nie powinny otrzymywać szczepionek zawierających jakiekolwiek żywe wirusy (np. szczepionek przeciwko odrze, śwince i różyczce, doustnej szczepionki przeciwko polio, szczepionki przeciwko ospie wietrznej). Stosowanie doustnej szczepionki przeciwko polio jest również niewskazane u członków rodzin mieszkających wraz z dzieckiem leczonym immunosupresyjnie. Szczepionki przeciwko pneumokokom, meningokokom i coroczne szczepionki przeciwko grypie są zalecane u dzieci z TRU przyjmujących duże dawki kortykosteroidów i/lub leki immunosupresyjne. Zaleca się również szczepienie dziewcząt i chłopców chorych na TRU przeciwko wirusowi HPV.

Należy zauważyć, że dzieci z TRU wymagają częstszych szczepień niż

ich rówieśnicy, ponieważ ochrona zapewniana przez szczepionki zdaje się być u nich mniej trwała.

3.7 Jak choroba wpływa na życie seksualne, ciążę, antykoncepcję?

Młodzi ludzie mogą prowadzić normalne życie seksualne. Jednak aktywne seksualnie nastolatki leczone niektórymi LMPCh lub z czynną postacią choroby muszą stosować bezpieczne metody zapobiegania ciąży. Najlepiej, aby ciąże zawsze były planowane. Warto zauważyć, że niektóre leki obniżające ciśnienie krwi i LMPCh mogą szkodzić rozwojowi płodu. Większość kobiet chorych na TRU może bezpiecznie zajść w ciążę i urodzić zdrowe dziecko. Idealnym momentem na ciążę będzie okres, w którym choroba, a zwłaszcza objawy ze strony nerek, są kontrolowane od dłuższego czasu. Kobiety chore na TRU mogą mieć problemy z utrzymaniem ciąży, zarówno w wyniku aktywności choroby, jak i zażywanych leków. TRU jest również związany z większym ryzykiem wystąpienia poronienia, przedwczesnego porodu i wad wrodzonych u dziecka, zwanych toczniem noworodkowym (załącznik 2). Kobiety z podwyższonym poziomem przeciwciał antyfosfolipidowych (załącznik 1) uważa się za należące do grupy o wysokim ryzyku wystąpienia problemów w ciąży.

Sama ciąża może pogorszyć objawy albo spowodować nawrót choroby. W związku z tym wszystkie kobiety w ciąży cierpiące na TRU muszą się znaleźć pod opieką położnika zaznajomionego z problematyką ciąż wysokiego ryzyka i ściśle współpracującego z reumatologiem.

Do najbezpieczniejszych form antykoncepcji u chorych na TRU należą metody mechaniczne (prezerwatywy albo membrany) i środki plemnikobójcze. Dopuszczalne są również środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progesteron, podobnie jak niektóre rodzaje wkładek wewnątrzmacicznych (IUD). Pigułki antykoncepcyjne zawierające estrogen mogą zwiększać ryzyko nawrotu choroby u kobiet z TRU, choć istnieją nowe rozwiązania minimalizujące to ryzyko.

4. ZAŁĄCZNIK 1. Przeciwciała antyfosfolipidowe

Przeciwciała antyfosfolipidowe to autoprzeciwciała wytworzone przeciwko własnym fosfolipidom organizmu (składnikom błony komórkowej) albo białka, które wiążą się z fosfolipidami. Do trzech

najbardziej znanych przeciwciał antyfosfolipidowych należą przeciwciała antykardiolipinowe, przeciwciała przeciwko β2-glikoproteinie I i antykoagulanty toczniowe. Przeciwciała antyfosfolipidowe ma 50% dzieci z TRU, ale występują one również przy innych chorobach autoimmunologicznych, zakażeniach różnego rodzaju, a także u niewielkiego odsetka dzieci bez rozpoznanej jakiejkolwiek choroby. Przeciwciała te zwiększają tendencję do tworzenia zakrzepów w naczyniach krwionośnych i są wiązane z wieloma chorobami, w tym zakrzepicą tętnic i/lub żył, nienormalnie niskim poziomem ilości płytek krwi (trombocytopenia), migrenowymi bólami głowy, padaczką i sinością siatkowatą (schorzeniem dermatologicznym w postaci czerwononiebieskich plam na skórze). Częstym miejscem powstawania zakrzepów jest mózg, co może prowadzić do wylewu. Innymi miejscami, w których powstają zakrzepy, są żyły kończyn dolnych i nerki. Zespół antyfosfolipidowy jest nazwą nadawaną chorobie w momencie, gdy zakrzepica zbiegnie się z uzyskaniem dodatniego wyniku badania na przeciwciała antyfosfolipidowe.
Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych jest szczególnie ważna u kobiet w ciąży, ponieważ zakłócają one działanie łożyska. Zakrzepy, które rozwijają się w naczyniach łożyska, mogą powodować wczesne poronienia (poronienia samoistne), zaburzony rozwój płodu, stan przedrzucawkowy (wysokie ciśnienie tętnicze krwi podczas ciąży) oraz rodzenie się martwych dzieci. Niektóre kobiety, u których obecne są przeciwciała antyfosfolipidowe, mogą mieć problemy z zajściem w ciążę.
Większość dzieci z dodatnimi testami na obecność przeciwciał antyfosfolipidowych nigdy nie miała zakrzepicy. Obecnie prowadzone są badania w kierunku znalezienia najlepszych metod zapobiegania zakrzepicy u dzieci. Obecnie dzieci z wykrytymi przeciwciałami antyfosfolipidowymi i chorobą autoimmunologiczną często otrzymują małe dawki kwasu acetylosalicylowego. Aspiryna oddziałuje na płytki krwi, redukując ich kleistość, a zatem zmniejsza zdolność krwi do krzepnięcia. Optymalne leczenie młodzieży z przeciwciałami antyfosfolipidowymi obejmuje również unikanie czynników ryzyka, jakimi są np. palenie tytoniu i doustna antykoncepcja.
Po rozpoznaniu zespołu antyfosfolipidowego (u dzieci po zakrzepicy) główne leczenie ma na celu rozrzedzenie krwi. Rozrzedzanie krwi osiąga się zazwyczaj przy użyciu antykoagulantu o nazwie warfaryna. Lek jest przyjmowany codziennie. Wymagane są regularne badania krwi, które

pozwalają upewnić się, że warfaryna rozcieńcza krew w wymaganym stopniu. Istnieje również wstrzykiwana podskórnie heparyna i aspiryna. Długość leczenia przeciwzakrzepowego zależy w dużej mierze od stopnia nasilenia choroby i rodzaju zaburzeń krzepliwości krwi.
Kobiety z przeciwciałami antyfosfolipidowymi, które cierpią z powodu powtarzających się poronień, również mogą zostać poddane leczeniu, ale nie z użyciem warfaryny, która w ciąży może powodować wady płodu. Aspiryna i heparyna są stosowane do leczenia ciężarnych kobiet, u których stwierdzono obecność przeciwciał antyfosfolipidowych. Podczas ciąży heparynę należy podawać codziennie w formie podskórnych zastrzyków. Przy stosowaniu tych leków i uważnym nadzorze lekarzy położników około 80% kobiet uda się donosić ciążę.

5. ZAŁĄCZNIK 2. Toczeń noworodkowy

Toczeń noworodkowy jest rzadką chorobą płodu, spowodowaną przechodzeniem przez łożysko do noworodka specyficznych autoprzeciwciał matki. Specyficzne autoprzeciwciała związane z toczniem noworodkowym znane są jako przeciwciała anty-Ro i anty-La. Przeciwciała te występują u około jednej trzeciej pacjentów z TRU, ale wiele posiadających je matek nie rodzi dzieci chorych na toczeń noworodkowy. Z drugiej strony toczeń noworodkowy może wystąpić u potomstwa matek, które nie chorują na TRU.
Toczeń noworodkowy różni się od TRU. W większości przypadków objawy tocznia noworodkowego zanikają samoistnie w wieku od 3 do 6 miesięcy, nie pozostawiając po sobie żadnych śladów. Do najpowszechniejszych jego objawów należy wysypka, która pojawia się po kilku dniach lub kilku tygodniach od narodzin, zwłaszcza po ekspozycji na słońce. Wysypka towarzysząca toczniowi noworodkowemu ma charakter przemijający i zwykle ustępuje bez pozostawiania blizn. Drugim najczęstszym objawem jest nieprawidłowa morfologia krwi, z reguły odchylenia od normy nie są znacznego stopnia i mają tendencję do ustępowania samoistnego, bez podejmowania leczenia, w ciągu kilku tygodni.
Bardzo rzadko pojawia się specyficzny rodzaj nieprawidłowości w rytmie serca, znany jako wrodzony blok serca. We wrodzonym bloku serca dziecko ma nieprawidłowo niskie tętno. Nieprawidłowość ta ma charakter trwały i często można ją wykryć w USG serca płodu między 15. a 25. tygodniem ciąży. W niektórych przypadkach istnieje możliwość leczenia choroby jeszcze u nienarodzonego dziecka. Po urodzeniu wiele

dzieci z wrodzonym blokiem serca wymaga wszczepienia rozrusznika. Jeśli matka ma już jedno dziecko z wrodzonym blokiem serca, istnieje około 10–15-procentowe ryzyko urodzenia kolejnego dziecka z tym samym schorzeniem.
Dzieci z toczniem noworodkowym rosną i rozwijają się normalnie. Mają niewielkie szanse na zachorowanie na TRU w późniejszym życiu.